使用の制限あり
日本標準商品分類番号
874291

2021年7月改訂（第15版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗造血器悪性腫瘍剤

レブラミド®カプセル2.5mg
レブラミド®カプセル5mg

Revlimid®Capsules　　レナリドミド水和物カプセル

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	毒薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	レブラミドカプセル2.5mg：1カプセル中 レナリドミド2.5mg含有 （レナリドミド水和物として2.587mg） レブラミドカプセル5mg　：1カプセル中 レナリドミド5mg含有 （レナリドミド水和物として5.174mg）
一般名	和名：レナリドミド水和物（JAN） 洋名：Lenalidomide Hydrate（JAN）、lenalidomide（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2010年　6月25日（5mg） 2015年10月28日（2.5mg） 薬価基準収載年月日：2010年　7月16日（5mg） 2015年11月28日（2.5mg） 販売開始年月日：2010年　7月20日（5mg） 2015年12月21日（2.5mg）
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：　ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ TEL：0120-093-507 （9：00～17：30/土日祝日および当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ URL https://www.bmshealthcare.jp

本IFは2021年7月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページにてご確認ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

―日本病院薬剤師会―

（2020年4月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し,その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

略語一覧…… 6

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯 …… 8
2. 製品の治療学的特性 …… 9
3. 製品の製剤学的特性 …… 9
4. 適正使用に関して周知すべき特性 ……10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ……10
6. RMPの概要 ……11

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名 ……12
2. 一般名 ……12
3. 構造式又は示性式 ……12
4. 分子式及び分子量 ……12
5. 化学名(命名法)又は本質 ……12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ……12

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ……13
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ……14
3. 有効成分の確認試験法、定量法 ……14

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤形 ……15
2. 製剤の組成 ……15
3. 添付溶解液の組成及び容量 ……16
4. 力価 ……16
5. 混入する可能性のある夾雑物 ……16
6. 製剤の各種条件下における安定性 ……16
7. 調製法及び溶解後の安定性 ……16
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ……16
9. 溶出性 ……16
10. 容器・包装 ……17
11. 別途提供される資材類 ……17
12. その他 ……17

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果 ……18
2. 効能又は効果に関連する注意 ……18
3. 用法及び用量 ……19
4. 用法及び用量に関連する注意 ……21
5. 臨床成績 ……26

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …43
2. 薬理作用 ……43

Ⅶ．薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 ……49
2. 薬物速度論的パラメータ ……53
3. 母集団(ポピュレーション)解析 ……53
4. 吸収 ……54
5. 分布 ……54
6. 代謝 ……56
7. 排泄 ……57
8. トランスポーターに関する情報 ……58
9. 透析等による除去率 ……58
10. 特定の背景を有する患者 ……58
11. その他 ……59

Ⅷ．安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 ……60
2. 禁忌内容とその理由 ……61
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …61
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …61
5. 重要な基本的注意とその理由 ……62
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ……63
7. 相互作用 ……69
8. 副作用 ……70
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ……85
10. 過量投与 ……85
11. 適用上の注意 ……86
12. その他の注意 ……86

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ……87
2. 毒性試験 ……87

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 ……90
2. 有効期間 ……90
3. 包装状態での貯法 ……90
4. 取扱い上の注意 ……90
5. 患者向け資材 ……90
6. 同一成分・同効薬 ……90
7. 国際誕生年月日 ……90
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ……91
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ……91
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ……91
11. 再審査期間 ……91
12. 投薬期間制限に関する情報 ……91
13. 各種コード ……91
14. 保険給付上の注意 ……91

ⅩⅠ.文献

1. 引用文献 ……92
2. その他の参考文献 ……93

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 ……94
2. 海外における臨床支援情報 ……96

ⅩⅢ. 備考

その他の関連資料 ……97

略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATLL	Adult T-cell leukemia-lymphoma	成人T細胞白血病リンパ腫
AUC_{τ}	Area under the Plasma Concentration-Time Curve from time 0 to τ	血漿中薬物濃度−時間曲線下面積（時間0〜τ時間まで）
AUC_{∞}	Area under the Plasma Concentration-Time Curve from time 0 extrapolated to infinity	血漿中薬物濃度−時間曲線下面積（時間0〜無限時間まで外挿）
CD	Cluster Designation	表面抗原
CL_{cr}	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent Total Body Clearance	経口クリアランス
CL_R	Renal Clearance	腎クリアランス
C_{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中薬物濃度
CR	Complete Response	完全奏効
CSF	Cerebrospinal Fluid	脳脊髄液
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of Variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
DLT	Dose Limiting Toxicity	用量制限毒性
EC_{50}	50% Effective Concentration	50%有効濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
FL	Follicular Lymphoma	濾胞性リンパ腫
Flk	Fetal Liver Kinase	胎児肝キナーゼ
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor	顆粒球コロニー刺激因子
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HbF	Fetal Hemoglobin	胎児ヘモグロビン
HEK293	Human Embryonic Kidney 293	ヒト胎児由来腎細胞
HEKn	Human Epidermal Keratinocytes Isolated from Neonatal Foreskin	ヒト新生児由来表皮ケラチノサイト
HERG	Human Ether-a-go-go-Related Gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HTLV-1	Human T-cell Leukemia Virus type1	ヒトT細胞白血病ウイルス1型
HUVEC	Human Umbilical Vein Endothelial Cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC_{50}	50% Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
IL	Interleukin	インターロイキン
IMiDs	Immunomodulatory Drugs	免疫調節薬
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IPSS	International Prognostic Scoring System	国際予後判定システム
KDR	Kinase Insert Domain-Containing Receptor	キナーゼ挿入領域含有受容体
K_{el}	Elimination Rate Constant	消失速度定数
LC-MS/MS	Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LPS	Lipopolysaccharide	リポポリサッカライド
MDS	Myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群

略語	英語表記	日本語表記
M/E	Myeloid/Erythroid Ratio	骨髄球系細胞数/赤芽球系細胞数比
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集日本語版
MIP	Macrophage Inflammatory Protein	マクロファージ炎症蛋白
MM	Multiple myeloma	多発性骨髄腫
MR	Minimal Response	最小奏効
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐量
MZL	Marginal Zone Lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NA	Not Applicable	該当データなし
NCI-CTC	National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria	米国国立がん研究所共通毒性規準
ND	Not Detected	検出限界以下
NHL	Non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK	Natural Killer	ナチュラルキラー
NOS	Not Otherwise Specified	特定不能
OS	Overall Survival	全生存期間
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell	末梢血単核球
PD	Progressive Disease	病勢進行
PECAM	Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule	血小板内皮細胞接着分子
PFS	Progression-Free Survival	無増悪生存期間
PML	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status	全身状態
RANTES	Regulated on Activation Normal T Cell Expressed and Secreted	ランテス
RD	Relapse Disease	再発
RH	Relative Humidity	相対湿度
SD	Standard Deviation	標準偏差
	Stable Disease	病勢安定
$t_{1/2}$	Terminal Half Life	消失半減期
TEN	Toxic Epidermal Necrosis	中毒性表皮壊死症
TGF	Transforming Growth Factor	形質転換増殖因子
t_{max}	Time to Attain Maximum Concentration	最高血中濃度到達時間
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
TTF	Time to Treatment Failure	治療成功期間
TTP	Time to Progression	無増悪期間
VE-Cadherin	Vascular Endothelial-Cadherin	血管内皮カドヘリン
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮細胞増殖因子
VGPR	Very Good Partial Response	最良部分奏効
VTE	Venous Thromboembolism	静脈血栓塞栓症
V_z/F	Apparent Volume of Distribution	みかけの分布容積

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レブラミドカプセル2.5mg、5mg(一般名:レナリドミド水和物、以下レナリドミド)は、米国Celgene社(現Bristol-Myers Squibb)が創製した免疫調節薬(IMiDs)である。レナリドミドは、サイトカイン産生調節作用及び造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用などを介して、抗悪性腫瘍効果を示すと考えられている。これらの薬理作用に基づき、レナリドミドは血液腫瘍に対する治療薬として開発が進められ、これまでに「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」の効能・効果で承認を取得した。2008年2月に再発又は難治性の多発性骨髄腫及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群の治療薬として、また2016年6月に再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫の治療薬として、それぞれ希少疾病用医薬品の指定を受けた。なお、レナリドミドは催奇形性を有する可能性があるため、RevMate(レブラミド・ポマリスト適正管理手順)下での使用が承認条件として定められている。

＜多発性骨髄腫＞

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験(MM-009試験、MM-010試験)及び国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017試験)において、レナリドミド+デキサメタゾン併用療法の有用性が確認された。これらの結果に基づき、レナリドミドは再発又は難治性の多発性骨髄腫を効能・効果として2009年6月に製造販売承認申請を行い、2010年6月に承認を取得した。

その後、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験(MM-020試験)及び国内第Ⅱ相臨床試験(MM-025試験)においてもレナリドミド+デキサメタゾン併用療法の有用性が認められたことから、未治療の多発性骨髄腫を含む「多発性骨髄腫」を効能・効果として、2014年12月に効能追加申請を行い、2015年12月に承認を取得した。

また、未治療の多発性骨髄腫患者に対する安全性確保の点から、用量調節のためにレナリドミド2.5mgカプセルの剤形追加申請を行い、2015年10月に承認を取得した。

＜骨髄異形成症候群＞

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした外国第Ⅱ相臨床試験(MDS-003試験)及び外国第Ⅲ相臨床試験(MDS-004試験)及び国内第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)において、レナリドミド療法の有用性が確認された。これらの結果に基づき、レナリドミドは「5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」を効能・効果として、2009年10月に効能追加申請を行い、2010年8月に承認を取得した。

＜成人T細胞白血病リンパ腫＞

日本人の再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(ATLL-002試験)で、レナリドミド療法の有効性と忍容可能な安全性プロファイルが認められた。これらの結果に基づき、再発又は前治療に反応を示さなかった不応性の患者を含む難治性の成人T細胞白血病リンパ腫に対して、2016年6月に効能追加申請を行い、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・効果として承認を取得した。

＜濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫＞

再発又はリツキシマブ以外の全身療法に不応性(最良治療効果がPD)であった難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫である濾胞性リンパ腫患者及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(NHL-007試験)において、レナリドミド+リツキシマブ併用療法の有用性が確認された。この結果に基づき、レナリドミドは「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、2019年3月に効能追加申請を行い、2020年2月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

（1）レナリドミドは、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及び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経口投与可能な治療薬である。（18ページ参照）

（2）レナリドミドは免疫調節薬であり、サイトカイン産生調節作用及び造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用などを併せ持つ。（43～48ページ参照）

（3）再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験で、レナリドミドとデキサメタゾンとの併用療法は、デキサメタゾン単独療法に比べて、有意に無増悪期間（TTP）を延長させることが示され、レナリドミドとデキサメタゾンとの併用療法における副作用発現率は92.7%であった。また、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験では、レナリドミドとデキサメタゾンの併用療法は、メルファラン＋プレドニゾン＋サリドマイドによるMPT療法に比べ、有意に無増悪生存期間（PFS）を延長し、レナリドミドとデキサメタゾンとの併用療法を病勢進行まで投与した群及び18サイクル投与した群における副作用発現率は90.6%及び89.1%であった。（33～37ページ参照）

（4）5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験で、レナリドミド療法は、プラセボ群に比べて、赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者の割合が高いことが示され、レナリドミド10mg連日投与における副作用発現率は95.7%であった。（38、39ページ参照）

（5）再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験で、レナリドミド療法は日本人患者に対して良好な奏効反応を示し、レナリドミド療法における副作用発現率は100%であった。また、レナリドミドの既知の安全性プロファイルと類似していたことから、成人T細胞白血病リンパ腫患者に対するレナリドミド連日投与は忍容可能と考えられた。（39、40ページ参照）

（6）再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験で、レナリドミドとリツキシマブとの併用療法は、リツキシマブ単独療法に比べて、有意に無増悪生存期間（PFS）を延長させることが示され、レナリドミドとリツキシマブとの併用療法における副作用発現率は90.3%であった。（40、41ページ参照）

（7）重大な副作用として、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、一過性脳虚血発作、骨髄抑制（好中球減少症、血小板減少症、貧血など）、感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、過敏症、腫瘍崩壊症候群、間質性肺疾患、心筋梗塞、心不全、不整脈、末梢神経障害、甲状腺機能低下症、消化管穿孔、起立性低血圧、痙攣、肝機能障害、黄疸、重篤な腎障害、催奇形性が報告されている。（70～74ページ参照）

3. 製品の製剤学的特性

レナリドミドは催奇形性を有する可能性があることから、胎児への曝露を避けるため、RevMate（レブラミド・ポマリスト適正管理手順）下での使用が定められている。（60、97ページ参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「Ⅰ. -6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療関係者向け資材：適正使用ガイド(https://www.revlimid-japan.jp/) 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)[1)]の実施(「Ⅻ. 備考」の項参照) 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 (「Ⅰ. -6. RMPの概要」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2020年2月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「Ⅰ.-6. RMPの概要」の項参照)

21.2 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。

21.3 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。

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫、5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

21.4 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。

(2)流通・使用上の制限事項

胎児への薬剤曝露の防止を目的として、本剤を投与する全患者の避妊や薬剤保管等の状況を含む患者情報を把握するため、本剤に関わる関係者は、例外なくRevMate(レブラミド・ポマリスト適正管理手順)[1)]を遵守すること。

具体的な方法

- 本剤を使用できる医療機関を制限する。
- 流通管理(教育を実施した特約店のみに限定)を行う。
- RevMate(レブラミド・ポマリスト適正管理手順)に従い、以下の手順を実施する。
  - 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、状況の確認をする。
  - 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、状況の確認をする。
  - 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う。
  - 妊娠可能な女性における定期的な妊娠反応検査を実施する。
  - 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)を行う。
  - RevMateに関する資材を作成し処方医師・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る。

6. RMPの概要

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】
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、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	白内障	長期投与における安全性、del(5q)MDSからAMLへの移行
有効性に関する検討事項		
NDMM患者に対する使用実態下における有効性、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、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、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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、製造販売後調査等より報告される有害事象情報の収集、評価
追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査(NDMM)、特定使用成績調査(全例調査：RRMM及びdel(5q)MDS)、長期使用に関する特定使用成績調査(RRMM)、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(MM-025の継続試験)、製造販売後臨床試験(NHL-007の継続試験)
有効性に関する調査・試験の計画
特定使用成績調査(NDMM)、特定使用成績調査(全例調査：RRMM及びdel(5q)MDS)、長期使用に関する特定使用成績調査(RRMM)、使用成績調査(再発又は難治性のATLL)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起
追加のリスク最小化活動 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、医療関係者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供、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

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

del(5q)MDS：5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群、AML：急性骨髄性白血病、NDMM：未治療の多発性骨髄腫、RRMM：再発又は難治性の多発性骨髄腫、ATLL：成人T細胞白血病リンパ腫、FL：濾胞性リンパ腫、MZL：辺縁帯リンパ腫

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

レブラミド®カプセル2.5mg
レブラミド®カプセル5mg

(2)洋名

Revlimid® Capsules

(3)名称の由来

Revlimid®の由来：revolutionary IMiDs®(免疫調節薬)

2. 一般名

(1)和名(命名法)

レナリドミド水和物(JAN)

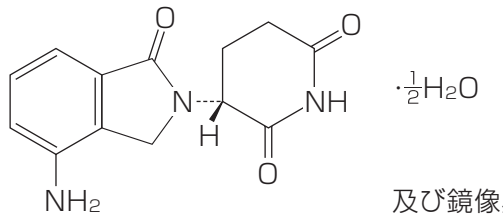
(2)洋名(命名法)

Lenalidomide Hydrate(JAN)
lenalidomide(INN)

(3)ステム

抗悪性腫瘍薬、サリドマイド誘導体：-domide

3. 構造式又は示性式



$\cdot\frac{1}{2}H_2O$

及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{13}H_{13}N_3O_3\cdot\frac{1}{2}H_2O$
分子量：268.27(無水物として259.26)

5. 化学名(命名法)又は本質

和名：(3*RS*)-3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン1/2水和物
英名：(3*RS*)-3-(4-amino-1-oxo-1, 3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)piperidine-2, 6-dione hemihydrate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CC-5013、CDC-501

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

黄白色～淡黄色の粉末である。

(2)溶解性

水、エタノール(95)又は2-プロパノールに極めて溶けにくく、アセトニトリル又はメタノールに溶けにくい。

1)各種溶媒における溶解性(室温)

溶　媒	溶解性(mg/mL)	日局による表現
アセトン	3.0	溶けにくい
アセトニトリル	2.39	溶けにくい
1-ブタノール	＜1.5	溶けにくい
酢酸ブチル	＜1.5	溶けにくい
エタノール(95)	0.63	極めて溶けにくい
酢酸エチル	＜1.5	溶けにくい
ヘキサン	＜1.5	溶けにくい
2-プロパノール	0.19	極めて溶けにくい
2-ブタノン	＜2.0	溶けにくい
メタノール	2.76	溶けにくい
テトラヒドロフラン	1.9	溶けにくい
トルエン	＜1.5	溶けにくい
水	0.3	極めて溶けにくい
アセトン・水混液(9:1)	4.0	溶けにくい
アセトニトリル・水混液(9:1)	3.0	溶けにくい
エタノール・水混液(9:1)	＜1.5	溶けにくい
2-プロパノール・水混液(9:1)	＜1.5	溶けにくい
メタノール・水混液(9:1)	＜1.0	溶けにくい

2)各種pH溶媒に対する溶解度

溶　媒	溶解性(mg/mL)	日局による表現
pH1.21 (HCl-KCl緩衝液)	18.0	やや溶けにくい
pH4.59 (フタル酸カリウム-NaOH緩衝液)	0.51	極めて溶けにくい
pH6.80 (リン酸二水素カリウム-NaOH緩衝液)	0.44	極めて溶けにくい
pH7.41 (リン酸二水素カリウム-NaOH緩衝液)	0.44	極めて溶けにくい

(3)吸湿性

該当資料なし

(4)融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：265～270℃(分解)

(5)酸塩基解離定数

pKa=3.97

(6)分配係数

P=0.46(1-オクタノール/水)

溶媒ごとの資料なし

(7)その他の主な示性値

レナリドミド水和物は、ラセミ体のため、旋光度を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	二重ポリエチレンバッグ	60ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	二重ポリエチレンバッグ	6ヵ月	変化なし
苛酷試験(光)	白色蛍光灯 近紫外ランプ	シャーレ開放	240万lx・hr 420w・hr/m^2	変化なし

測定項目：性状(外観)、粉末X線回折、類縁物質、水分、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
粉末X線回折測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

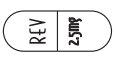
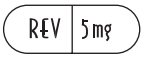
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1)剤形の区別

硬カプセル錠

(2)製剤の外観及び性状

販売名	レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
色	ボディが白色～灰黄白色(不透明)で、キャップが青緑色(不透明)	白色～灰黄白色(不透明)
外　形	カプセル号数：4	カプセル号数：2
		
	長径：14.3mm　短径：5.32mm	長径：18.0mm　短径：6.35mm

(3)識別コード

販売名	レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
識別コード	REV 2.5mg	REV 5mg
記載場所	カプセル剤表面	カプセル剤表面

(4)製剤の物性

該当資料なし

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
有効成分	1カプセル中レナリドミドを2.5mg(レナリドミド水和物として2.587mg)含有する。	1カプセル中レナリドミドを5mg(レナリドミド水和物として5.174mg)含有する。
添加剤	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、酸化チタン

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

混在する可能性のある夾雑物(有効成分由来の原料、中間体、分解生成物)は、検出限界以下あるいは極めて低レベルである。

6. 製剤の各種条件下における安定性

レブラミドカプセル2.5mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTPシート	36ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	変化なし
苛酷試験(光)	白色蛍光灯 近紫外ランプ	シャーレ開放	総照度：120万lx・hr以上 総近紫外エネルギー：200W・hr/m^{2}以上	変化なし

測定項目：性状(外観)、類縁物質、溶出性、定量

レブラミドカプセル5mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTPシート	36ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	変化なし
苛酷試験(光)	白色蛍光灯 近紫外ランプ	シャーレ開放	総照度：120万lx・hr以上 総近紫外エネルギー：200W・hr/m^{2}以上	変化なし

測定項目：性状(外観)、類縁物質、溶出性、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性

日局「溶出試験法　パドル法」により試験を行う。

条　件：回転数50rpm

試験液：37℃　0.01mol/L塩酸900mL

分析法：液体クロマトグラフィー

結　果：30分間で95%以上、溶出する。

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

PTPシートへの注意事項記載

販売名	レブラミドカプセル2.5mg	レブラミドカプセル5mg
PTPシート		
注意事項	妊娠の可能性のある方は服用禁止 この薬は特別な管理が必要です	妊娠の可能性のある方は服用禁止 この薬は特別な管理が必要です

(2)包装

レブラミドカプセル2.5mg：10カプセル(10カプセル×1)PTPシート
レブラミドカプセル5mg：10カプセル(10カプセル×1)PTPシート
レブラミドカプセル5mg：40カプセル(10カプセル×4)PTPシート

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP包装(ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンラミネートフィルム/アルミニウム箔)

11. 別途提供される資材類

「X. -5. 患者向け資材」の項参照

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

5.1「17. 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〉

5.2 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〉

5.3 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、「17. 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。

(解説)

5.1 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に対する使用にあたっては、「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、適応患者を選択するよう設定した。

5.2 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした外国第Ⅱ相臨床試験(MDS-003試験)[2)]、外国第Ⅲ相臨床試験(MDS-004試験)[3,4)]及び5番染色体長腕部欠失を伴う日本人骨髄異形成症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)[5,6)]結果に基づき、効能又は効果は設定された。これらの臨床試験の対象は、IPSSによるリスク分類の低リスク又は中間-1リスクの患者であった。

注)IPSSの予後因子とスコア値

予後因子	スコア値				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髄での芽球(%)	<5	5～10	−	11～20	21～30
染色体異常＊1	Good	Intermediate	Poor		
血球減少＊2	0又は1血球系	2又は3血球系			

＊1 Good ：正常核型、−Y、del(5)、del(20)、Poor：複雑型(3個以上)、7番染色体異常、Intermediate：Good、Poor以外
＊2 Hb濃度：10g/dL未満、好中球数：1,800/μL未満、血小板数：100,000/μL未満

リスク分類
低リスク：0、中間-1リスク：0.5～1.0、中間-2リスク：1.5～2.0、高リスク：≧2.5

5.3 再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫に対する使用にあたっては、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、患者を選択するよう設定した。
国内第Ⅱ相臨床試験（ATLL-002試験）[7~9]において対象とされていない患者集団の有効性及び安全性は不明であり、注意を喚起した。

〈国内第Ⅱ相臨床試験（ATLL-002試験）〉[7~9]

対象：再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者

・急性型、リンパ腫型又は予後不良因子（血中尿素窒素高値、乳酸脱水素酵素高値又は血清アルブミン低値のいずれか）を有する慢性型　及び
・1種類以上の化学療法歴を有し、かつ直近の治療で病勢安定以上の効果を示す

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

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。

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

多発性骨髄腫

再発又は難治性の多発性骨髄腫におけるレナリドミドの用法・用量は、外国第Ⅰ相臨床試験(MM-001試験)[10]の結果、及びサリドマイドとデキサメタゾンとの併用療法での有効性が検討された結果を踏まえて設定された。当該用法・用量での良好な有効性、忍容可能な安全性は、外国第Ⅲ相臨床試験(MM-009試験、MM-010試験)[11~15]及び国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017試験)[16~18]において確認された(「**V. -5. -(3)用量反応探索試験**」の項参照)。

未治療の多発性骨髄腫におけるレナリドミドの用法・用量は、再発又は難治性の多発性骨髄腫で承認されているレナリドミドの用法・用量を踏まえるとともに、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした医師主導型の第Ⅲ相臨床試験であるECOG E4A03試験及びSWOG S0232試験の結果を参考に設定された。当該用法・用量での良好な有効性、忍容可能な安全性は、外国第Ⅲ相臨床試験(MM-020試験)[19,20]及び国内第Ⅱ相臨床試験(MM-025試験)[21,22]において確認された(「**V. -5. -(3)用量反応探索試験**」の項参照)。

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群におけるレナリドミドの用法・用量は、外国第Ⅰ相臨床試験(MM-001試験)[10]及び外国第Ⅱ相臨床試験(MDS-001試験)[23]の結果を踏まえて設定された。当該用法・用量での良好な有効性、忍容可能な安全性は、外国第Ⅱ相臨床試験(MDS-003試験)[2]及び国内第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)[5,6]、外国第Ⅲ相臨床試験(MDS-004試験)[3,4]において確認された(「**V. -5. -(3)用量反応探索試験**」の項参照)。

再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫

再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫におけるレナリドミドの用法・用量は、多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅰ相臨床試験(MM-001試験)[10]及び国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017試験)[16~18]に基づいて用法・用量が設定された、国内第Ⅰ相臨床試験(ATLL-001試験)[24~26]のMTDを踏まえて設定された。当該用法・用量での良好な有効性、忍容可能な安全性は、国内第Ⅱ相臨床試験(ATLL-002試験)[7~9]において確認された。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫におけるレナリドミドの用法・用量は、レナリドミドの非臨床試験成績、レナリドミドとリツキシマブの薬物動態特性及び臨床試験成績(CALGB 50401試験などの医師主導試験の成績)の報告に基づき設定された。当該用法・用量での良好な有効性、忍容可能な安全性は、国際共同第Ⅲ相臨床試験(NHL-007試験)[27,28]において確認された。

4. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。[9.2、16.6.1参照]

7.2 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。[16.2.1参照]

7.3 血小板減少又は好中球減少を除くGrade3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〉

7.4 本剤を含むがん化学療法は、「17.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。

7.5 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.6 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。[8.2、9.1.2、11.1.3参照]

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5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mg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5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mg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5mgずつ増量(2.5mg投与の場合は5mg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15mg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5mg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25mg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15mg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5mg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〉

7.7 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。[8.2、9.1.2、11.1.3参照]

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。
用量レベル1	1日1回5mgを連日経口投与する。
用量レベル2	2日に1回5mgを経口投与する。
用量レベル3	1週間に2回5mg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〉

7.8 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。

7.9 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。[8.2、9.1.2、11.1.3参照]

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°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25mgを連日経口投与する。
用量レベル1	1日1回20mgを連日経口投与する。
用量レベル2	1日1回15mgを連日経口投与する。
用量レベル3	1日1回10mg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〉

7.10 リツキシマブ(遺伝子組換え)の投与に際しては、「17. 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。

7.11 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。[8.2、9.1.2、11.1.3参照]

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15mg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5mg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15mg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5mg減量して1日1回で再開。

(解説)

7.1 本剤は主に尿中に排泄されることが知られており、腎機能障害患者と血液透析患者を対象とした薬物動態試験(外国人)で、腎機能低下に伴いクリアランスは減少し、曝露量が増加することが認められた(「**Ⅶ. -10. 特定の背景を有する患者**」の項参照)。したがって、腎機能障害患者では本剤による副作用が強くあらわれるおそれがあることから、注意を促した。開始用法・用量の目安が「**Ⅶ. -10. 特定の背景を有する患者**」の項(58、59ページ)に示されているので参照すること。

7.2 高脂肪食摂取後に本剤を投与したとき、AUC及びC_{max}の低下、t_{max}の延長が認められたことから(「**Ⅶ. -1. -(4) 食事・併用薬の影響**」の項参照)、注意を促した。

7.3 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休薬又は中止を考慮する必要があることから、注意を促した。本剤の再開については、患者の状態に応じて判断すること。

7.4 多発性骨髄腫への本剤を含むがん化学療法では、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で行うことを注意喚起するため設定した。

7.5 多発性骨髄腫では、本剤単独投与の場合の有効性及び安全性は確立されていないことから、注意喚起のため設定した。

7.6 多発性骨髄腫患者を対象とした国内外の臨床試験では、血小板減少症及び好中球減少症が多く発現していることから、定期的に血液学的検査を実施して血球数のモニタリングを行い*、発現時には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行い、必要に応じてG-CSF製剤を投与するなど適切な対処を考慮するよう注意を促した。

＊ 外国第Ⅲ相臨床試験（MM-020試験）では、主治医判断でG-CSF製剤の投与が行われており、レナリドミド＋デキサメタゾン併用（Ld）を病勢進行まで投与した群では17.3%、Ldを18サイクル投与した群では17.2%にG-CSF製剤が投与された。
血液学的検査の実施については、参考として、次のような時期・頻度を考慮すること。
●投与開始時
●開始後2サイクル目まで（8週以内）：週1回
●開始後3サイクル目まで（9週～12週）：月2回
●開始後4サイクル以降（13週以降）：月1回
注）血小板/好中球数の値が低値の場合には、より頻回なモニタリングを検討すること。

外国第Ⅲ相臨床試験（MM-009/010試験）のレナリドミド＋デキサメタゾン群で、Grade 3又は4の好中球減少症を発現した症例のおよそ60%がG-CSF製剤の投与を受けた。
血液学的検査の実施については、参考として、次のような時期・頻度を考慮すること。
●投与開始時
●開始後3サイクル目まで（12週以内）：月2回
●開始後4サイクル以降（13週以降）：月1回
注）血小板/好中球数の値が低値の場合には、より頻回なモニタリングを検討すること。

7.7 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした国内外の臨床試験では、血小板減少症及び好中球減少症が多く発現していることから、定期的に血液学的検査を実施して血球数のモニタリングを行い*、血小板減少及び好中球減少が認められた場合には、休薬等の目安を参考に本剤を休薬するなど適切な対処が必要である。

＊血液学的検査の実施については、参考として、次のような時期・頻度を考慮すること。
●投与開始時
●開始後8週以内：週に1回
●開始後8週以降：少なくとも月に1回
注）血小板/好中球数の値が低値の場合には、より頻回なモニタリングを検討すること。

7.8 再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫では、本剤と他の抗悪性腫瘍剤とを併用した場合の有効性及び安全性は確立されていないことから、注意喚起のため設定した。

7.9 成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内の臨床試験では、血小板減少症及び好中球減少症が多く発現していることから、定期的に血液学的検査を実施して血球数のモニタリングを行い*、血小板減少及び好中球減少が認められた場合には、休薬等の目安を参考に本剤を休薬するなど適切な対処が必要である。

＊血液学的検査の実施については、参考として、次のような時期・頻度を考慮すること。
●投与開始時
●開始後1週間：週に2回
●開始後2～5週：週に1回
●開始後6～24週：2週間毎
●開始後25週以降：４週間毎
注）血小板/好中球数の値が低値の場合には、より頻回なモニタリングを検討すること。

7.10 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫へのリツキシマブ（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・用量及び適応患者を十分に理解した上で投与する必要があるため、注意を促した。リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与に際しては、リツキシマブ（遺伝子組換え）の添付文書を参照すること。

7.11 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国内外の臨床試験では、血小板減少症及び好中球減少症が多く発現していることから、定期的に血液学的検査を実施して血球数のモニタリングを行い*、血小板減少及び好中球減少が認められた場合には、休薬等の目安を参考に本剤を休薬するなど適切な対処が必要である。

＊国際共同第Ⅲ相臨床試験（NHL-007試験）では、ASCOガイドライン又はESMOガイドラインに従い、G-CSF製剤の投与について、主治医判断で実施するように治験実施計画書で規定されており、Grade 3又は4の好中球減少症に対して、レナリドミド+リツキシマブ併用投与群では57/88例、リツキシマブ単独投与群では16/24例がG-CSF製剤の投与を受けた。
血液学的検査の実施については、参考として、次のような時期・頻度を考慮すること。
●投与開始時
●開始後1～3週間：週に1回
●開始後4～12週間：3週に2回
●開始後13週以降：3週に1回
注）血小板/好中球数の値が低値の場合には、より頻回なモニタリングを検討すること。

5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

多発性骨髄腫

未治療の多発性骨髄腫

相	国内試験	外国試験
第Ⅰ相 又は 臨床薬理	MM-017試験：15例 再発又は難治性のMM/L、LD/オープンラベル試験（安全性）	BE-005試験：28例（米国） 健康人/クロスオーバー単回投与、製剤の生物学的同等性 CP-010試験：27例（米国） 健康人/クロスオーバー単回投与、製剤の生物学的同等性 CP-011試験：31例（米国） 健康人/P-糖蛋白を介した薬物相互作用 MM-021-PK試験：11例（中国） 再発又は難治性のMM患者/薬物動態 PK-007試験：60例（米国） 健康人/QT間隔に及ぼす影響 MCL-001-PK試験：147例（米国等） MM、MDS、MCL、腎機能障害患者/ポピュレーション薬物動態、用量反応性
第Ⅱ相	MM-025試験：26例 未治療のMM/Ld/オープンラベル試験 （有効性、安全性）	MM-021試験：199例（中国） 再発又は難治性のMM/Ld/オープンラベル試験 （安全性）
第Ⅲ相	MM-022試験：25例 再発又は難治性のMM/LD/オープンラベル試験 （安全性）	MM-020試験：1,623例（欧州等） 未治療のMM/Ld、Ld18、MPT/ランダム化オープンラベル試験（有効性、安全性） MM-015試験：459例（欧州等） 未治療のMM/MPL-L、MPL-p、MPp-p/ランダム化二重盲検試験（有効性、安全性） ECOG E4A03試験：445例（米国） 未治療のMM/LD、Ld/ランダム化オープンラベル非劣性試験（有効性、安全性） SWOG S0232試験：198例（米国） 未治療のMM/LD、D/ランダム化二重盲検試験（有効性、安全性） IFM 2005-02試験：614例（欧州） 未治療のMM/L、プラセボ［移植後の維持療法］プラセボ対照ランダム化二重盲検試験（安全性） CALGB100104試験：568例（米国） 未治療のMM/L、プラセボ［移植後の維持療法］プラセボ対照ランダム化二重盲検試験（安全性） MM-009試験：353例（北米） 再発又は難治性のMM/LD、D/ランダム化二重盲検試験（安全性） MM-010試験：351例（欧州等） 再発又は難治性のMM/LD、D/ランダム化二重盲検試験（安全性）

MM：多発性骨髄腫患者、MDS：骨髄異形成症候群患者、MCL：マントル細胞リンパ腫患者
Ld：レナリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法（病勢進行まで）、Ld18：レナリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法（18サイクルまで）、LD：レナリドミド+高用量デキサメタゾン併用療法、L：レナリドミド単独療法、D：デキサメタゾン単独療法、MPT：メルファラン+プレドニゾン+サリドマイド併用療法、MPL-L：メルファラン+プレドニゾン+レナリドミドによる導入療法とレナリドミドによる維持療法、MPL-p：メルファラン+プレドニゾン+レナリドミドによる導入療法とプラセボによる維持療法、MPp-p：メルファラン+プレドニゾン+プラセボによる導入療法とプラセボによる維持療法

［　　］：評価資料、［　　］：参考資料

注意：本剤の効能又は効果は「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」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」である。
多発性骨髄腫に対する本剤の用法及び用量は、「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。」である。

再発又は難治性の多発性骨髄腫

相	国内試験	外国試験
第Ⅰ相		1398/142試験：19例（英国）（健康人/単回投与）
		1398/180試験：8例（英国）（健康人/反復投与）
	PK-005試験：日本人、白人18例（米国）（健康人/単回投与）	
		PK-003試験：18例（米国） （健康人/ワルファリンとの相互作用）
		PK-004試験：19例（米国） （健康人/ジゴキシンとの相互作用）
		PK-006試験：6例（米国）（健康人/薬物動態）
		CDC-501-001（MM-001） （1398/271）試験：27例（米国）（MM/安全性）
		PK-001試験：30例（米国）（腎機能障害患者/薬物動態）
		PK-008試験：24例（米国）（健康人/精液中の分布）
		PK-009試験：21例（米国）（健康人/食事の影響）
	MM-017試験：15例 再発又は難治性のMM/L、LD/オープンラベル試験（安全性、薬物動態、有効性）	
第Ⅲ相		MM-009試験：353例（北米） 再発又は難治性のMM/LD、D/ランダム化二重盲検試験
		MM-010試験：351例（欧州等） 再発又は難治性のMM/LD、D/ランダム化二重盲検試験
		MM-016試験：1,438例（北米） 再発又は難治性のMM/LD/単群オープンラベル試験

MM：多発性骨髄腫患者、L：レナリドミド単独療法、LD：レナリドミド+高用量デキサメタゾン併用療法、D：デキサメタゾン単独療法

□：評価資料、⬚：参考資料

注意：本剤の効能又は効果は「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」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」である。
多発性骨髄腫に対する本剤の用法及び用量は、「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。」である。

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

相	国内試験	外国試験
第Ⅰ相		1398/142試験：19例（英国）（健康人/単回投与） 1398/180試験：8例（英国）（健康人/反復投与）
	PK-005試験：日本人、白人18例（米国）（健康人/単回投与）	
		PK-003試験：18例（米国） （健康人/ワルファリンとの相互作用） PK-004試験：19例（米国） （健康人/ジゴキシンとの相互作用） PK-006試験：6例（米国）（健康人/薬物動態） CDC-501-001（MM-001） （1398/271）試験：27例（米国）（MM/安全性） PK-001試験：30例（米国）（腎機能障害患者/薬物動態） PK-008試験：24例（米国）（健康人/精液中の分布） PK-009試験：21例（米国）（健康人/食事の影響）
	MM-017試験：15例 （再発又は難治性のMM/安全性）	
第Ⅰ/Ⅱ相		PK-002試験：25例（米国） 5番染色体長腕部欠失を伴うMDS/薬物動態
第Ⅱ相		MDS-001試験：45例（米国） 5番染色体長腕部欠失を伴うMDS/L 25mg連日、 L 10mg連日、L 10mg周期/オープンラベル試験 MDS-003試験：148例（米国・ドイツ） 5番染色体長腕部欠失を伴うMDS/L 10mg周期、連日/ オープンラベル試験
	MDS-007試験：14例 5番染色体長腕部欠失を伴うMDS/L 10mg周期、単群/オープンラベル試験	
第Ⅲ相		MDS-004試験：205例 5番染色体長腕部欠失を伴うMDS/L 5mg連日、 L 10mg周期、プラセボ/ランダム化二重盲検試験 MM-009試験：353例（北米）再発又は難治性のMM MM-010試験：351例（欧州等）再発又は難治性のMM

MM：多発性骨髄腫患者、MDS：骨髄異形成症候群患者
L：レナリドミド単独療法
［　　］：評価資料、［　　］：参考資料

注意：本剤の効能又は効果は「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」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」である。
5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群に対する本剤の用法及び用量は、「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。」である。

再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫

相	国内試験
第Ⅰ相	ATLL-001 試験：14例 再発又は再燃のATLL及びPTCL/L/単群オープンラベル用量漸増試験（MTD、安全性、有効性、薬物動態）
第Ⅱ相	ATLL-002 試験：26例 再発又は再燃のATLL/L/単群オープンラベル試験（有効性、安全性）

ATLL：成人T細胞白血病リンパ腫、PTCL：末梢性T細胞リンパ腫、L：レナリドミド単独療法、MTD：最大耐量

[　　]：評価資料

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

相	外国試験	国際共同試験
第Ⅱ相	NHL-001試験（米国及びカナダ）：43例 再発又は難治性のFL、MZL及びSLL/R/単群オープンラベル試験（有効性、安全性）	
第Ⅲ相/第Ⅲb相		NHL-007試験（ベルギー、ブラジル、中国、チェコ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、ポーランド、ポルトガル、ロシア、スペイン、トルコ、米国）：日本人36例を含む358例 再発又は難治性のFL及びMZL/R^2、R/ランダム化二重盲検試験（有効性、安全性）
	NHL-008試験（米国）：232例* 再発又は難治性のFL、MZL及びMCL/R^2-R^2、R^2-R/ランダム化オープンラベル試験（有効性、安全性）	GELARC-0683C試験（米国、カナダ、フランス、ベルギー、スペイン、ポルトガル、イタリア、ドイツ、オーストラリア、日本）：日本人34例を含む1,030例 未治療のFL/R^2、R-CHOP、R-CVP、R-B/ランダム化オープンラベル試験（有効性、安全性）

FL：濾胞性リンパ腫、MZL：辺縁帯リンパ腫、SLL：小リンパ球性リンパ腫、MCL：マントル細胞リンパ腫、R^2：レナリドミド＋リツキシマブ併用療法、R：リツキシマブ単独療法、R^2-R^2：レナリドミド＋リツキシマブ併用による導入療法とレナリドミド＋リツキシマブ併用による維持療法、R^2-Rit：レナリドミド＋リツキシマブ併用による導入療法とリツキシマブによる維持療法、R-CHOP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキソルビシン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン併用療法、R-CVP：リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン併用療法、R-B：リツキシマブ＋ベンダムスチン併用療法

＊：中間解析時の登録患者数

[　　]：評価資料、[　　]：参考資料

注意：本剤の効能又は効果は「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」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」である。
再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫に対する本剤の用法及び用量は、「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。」である。
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫に対する本剤の用法及び用量は、「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。」である。

(2)臨床薬理試験

1)忍容性試験

＜単回投与試験：外国第Ⅰ相単回投与試験(1398/142試験)＞[29)]

健康男性19例を対象として、プラセボ対照、単盲検、用量漸増デザインを用いて、レナリドミドの単回投与による安全性、忍容性、薬物動態を検討した。レナリドミド5、20、50、100、200、400mg又はプラセボの用量別に、レナリドミド6名、プラセボ3名となるように割り付け、絶食下で単回経口投与した。用量ごとの投与間隔は6日以上空けた。

重篤な有害事象は認められず、レナリドミドとの関連性が否定できない有害事象として、そう痒症3例/4件、発疹1例/1件、蕁麻疹1例/1件がみられ、このうち蕁麻疹を発現した1例は試験を中止したが、レナリドミドの増量による影響は認められなかった。その他臨床的に意義のある変化は認められず、レナリドミド5～400mgを単回投与したときの安全性プロファイルに大きな問題はなく、忍容性は良好と考えられた。

＜反復投与試験：外国第Ⅰ相反復投与試験(1398/180試験)＞[30)]

健康成人男性8例を対象として、レナリドミド100mgを1日2回(午前・午後、12時間ごと)、8日間反復投与した(但し1日目と8日目は午前に1回)。重篤な有害事象は認められず、レナリドミドとの関連性が否定できない有害事象は4例/9件認められ、そう痒症4例/4件、発疹3例/3件、ALT増加1例/1件、不眠症1例/1件であった。有害事象による試験中止は、そう痒症と発疹を発現した1例と、発疹を発現した1例で、いずれもレナリドミドとの関連性は否定できなかったが、投与中止後にいずれも回復したことから臨床的にコントロール可能と考えられた。

以上のことから、レナリドミド100mgを1日2回、8日間反復投与したときの忍容性に大きな問題はないと考えられた。

2)QT間隔への影響

＜単回投与試験：外国第Ⅰ相QT/QTc評価試験(PK-007試験)＞[31)]

健康男性被験者60例を対象として、レナリドミドのQT間隔に及ぼす影響を検討した。プラセボ、レナリドミド10mg、レナリドミド50mg、陽性対照(モキシフロキサシン400mg)を単回投与したのち、12誘導ホルター心電図を用いて24時間モニタリングし、QT/QTcを評価した。その結果、レナリドミド10mg及び50mg投与のいずれもQT間隔を延長しないことが示された。したがってレナリドミドは患者に対しても現在承認されている用量(最大25mg/日)で臨床的に重要なQT延長を引き起こさないと考えられる。

注意：本剤の効能又は効果は「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」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」である。

(3)用量反応探索試験

多発性骨髄腫

<国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017試験)>[16~18]

試験デザイン	多施設共同、2期(MTD決定期、治療期)、非対照、オープンラベル試験
対象	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者15例
主な登録基準	・最終治療レジメン中又は終了後に病勢進行(PD)と判定 ・血清中Mタンパク量≧0.5g/dL又は尿中Mタンパク(24時間蓄尿)≧0.2g ・ECOG PSスコア：0～2
主な除外基準	・6ヵ月以内に急性心筋梗塞又は3年以内に深部静脈血栓症もしくは肺塞栓症等の既往がある患者 ・結核性疾患、単純疱疹性角膜炎、全身の真菌症又はその他の活動性の感染症を有する患者 ・妊娠中又は授乳中の患者 ・以下の臨床検査値異常のいずれかに該当する患者 好中球絶対数：<1,000/μL 血小板数：<75,000/μL 血清クレアチニン：>2.5mg/dL 血清AST又はALT：>正常値上限の3倍
試験方法	<MTD決定期> 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して、レナリドミド10mgをMTD検討の開始用量とし、MTDが10mg以上であった場合、次のステップとして25mgを検討することとした。MTDが10mg未満であった場合、次のステップとして5mgを検討し、MTDが25mg未満であった場合はMTDが決定するまで20mg、さらには15mgを検討することとした。 <治療期(MTD決定期からの継続)> MTDが決定するまで開始用量以下で投与を継続した。MTD決定以降は、忍容性に応じて、用量をMTDまで増量できることとした。 <治療期(MTD決定後の新規)> レナリドミド：1サイクルを28日間とし、1日1回21日間経口投与し、その後7日間休薬した。 デキサメタゾン：1サイクルを28日間とし、40mgを1～4サイクル目までは1～4日目、9～12日目、17～20日目に1日1回投与した。5サイクル目以降は1～4日目に1日1回投与した。
主要評価項目	用量決定：MTDの決定 安全性：有害事象の種類、発現割合など
副次評価項目	薬物動態、有効性、探索的な薬力学的遺伝子解析
結果	MTD：25mg 有効性：レナリドミド25mg+デキサメタゾン群の6例中6例がPR以上を示した。 全試験期間の安全性：安全性評価症例15例全例に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、好中球減少症12例(80.0%)、血小板減少症12例(80.0%)、白血球減少症11例(73.3%)、リンパ球減少症9例(60.0%)、高血糖7例(46.7%)、貧血6例(40.0%)、便秘6例(40.0%)、倦怠感6例(40.0%)、発熱5例(33.3%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加4例(26.7%)、ヘモグロビン減少4例(26.7%)、低カリウム血症4例(26.7%)、低アルブミン血症4例(26.7%)、味覚異常4例(26.7%)、悪心3例(20.0%)、鼻咽頭炎3例(20.0%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加3例(20.0%)、気分変動3例(20.0%)、気管支炎2例(13.3%)、体重減少2例(13.3%)、血中甲状腺刺激ホルモン増加2例(13.3%)、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮2例(13.3%)、フィブリンDダイマー増加2例(13.3%)、フィブリン分解産物増加2例(13.3%)、総蛋白減少2例(13.3%)、食欲減退2例(13.3%)、不眠症2例(13.3%)であった。

<外国第Ⅰ相臨床試験(CDC-501-001試験：MM-001試験)>[10]

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者27例を対象に、レナリドミド5、10、25、50mg、1日1回28日間経口投与でのMTD、安全性、予備的有効性を検討した。5、10、25、50mg/日がそれぞれ3例、7例、3例、14例に投与された。その結果、投与開始28日間で、用量制限毒性(DLT：Grade 3の白血球減少、好中球減少)が10mgの1例に認められたが、その他、50mgを13例に投与した場合でも投与28日間でDLTは認められなかった。一方、50mgを28日目以降も継続投与したとき、Grade 3/4の骨髄抑制がみられ、12例が25mgに減量した。これらの結果から、レナリドミドのMTDは1日25mgと判断された。また、奏効割合(PR以上)は24%(6/25例)であった。

注意：本剤の効能又は効果は「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」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」である。
多発性骨髄腫に対する本剤の用法及び用量は、「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。」である。

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

＜外国第Ⅱ相臨床試験（MDS-001試験）＞[23)]

新規の骨髄異形成症候群患者を対象にレナリドミドの有効性と安全性を検討した。最初に、13例にレナリドミド25mgを1日1回28日間連日経口投与した結果、本剤との因果関係が否定できない好中球減少症が69.2%（9/13例）、血小板減少症が53.8%（7/13例）に認められ、開始用量は25mgよりも低用量とするのが妥当と判断された。その後、レナリドミド10mg連日投与（12例）とレナリドミド10mg周期投与（1日1回21日間投与し、7日間休薬：20例）とを検討した。その結果、本剤との因果関係が否定できない好中球減少症は10mg連日群50.0%（6/12例）、10mg周期群45.0%（9/20例）、血小板減少症はそれぞれ33.3%（4/12例）、55.0%（11/20例）に認められ、いずれも25mg群に比べて低い傾向であった。一方、貧血改善効果（赤血球メジャー反応）は、25mg群30.8%、10mg連日群50.0%、10mg周期群55.6%であった。これらの結果から、レナリドミド10mgの骨髄異形成症候群に対する有用性が示唆された。

再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫

＜国内第Ⅰ相臨床試験（ATLL-001試験）＞[24～26)]

再発又は再燃の日本人の成人T細胞白血病リンパ腫患者9例及び末梢性T細胞リンパ腫患者4例を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（ATLL-001試験）を実施し、レナリドミド単独投与時のMTD及び薬物動態を検討するとともに、安全性及び有効性を評価した。その結果、DLTは35mg連日投与で4例中2例に発現したが（Grade 3の疲労及びGrade 4の血小板数減少が1例、Grade 3の心電図QT延長が1例）、25mg連日投与では6例中1例のみに認められ（Grade 4の血小板数減少）、25mg周期投与（1日1回21日間投与し、7日間休薬）ではDLTは発現しなかった。したがって、再発又は再燃の日本人の成人T細胞白血病リンパ腫患者及び末梢性T細胞リンパ腫患者におけるレナリドミドのMTDは25mg連日投与と判断された。

注意：本剤の効能又は効果は「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」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」である。
5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群に対する本剤の用法及び用量は、「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。」である。
再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫に対する本剤の用法及び用量は、「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。」である。

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

多発性骨髄腫

＜外国第Ⅲ相臨床試験(MM-020試験)＞[19,20]

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、オープンラベル、3群並行群間比較試験
対象	65歳以上又は造血幹細胞移植適応でない未治療の多発性骨髄腫
主な登録基準	・年齢18歳以上 ・未治療で症状のある多発性骨髄腫で次の定義をすべて満たす患者 多発性骨髄腫の診断基準 蛋白電気泳動分析によりMタンパク量が測定可能な患者 65歳以上又は造血幹細胞移植適応でない患者 ・ECOG PSスコア：0～2
主な除外基準	・骨髄腫の治療歴がある患者 ・重度の疾患を有する患者(NYHA Ⅲ度以上の心不全、関節リウマチ、多発性硬化症など) ・妊娠中又は授乳中の患者 ・以下のいずれかの臨床検査値異常を有する患者 好中球絶対数：＜1,000/μL 血小板数：＜50,000/μL 血清AST、ALT：＞正常値上限の3倍 ・血液透析又は腹膜透析が必要な腎不全を有する患者 ・多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍の既往歴がある患者 ・抗血栓療法の適応でない患者 ・Grade 2以上の末梢性ニューロパチーを有する患者 ・HIV陽性又は活動性A,B,C型肝炎を有する患者 ・原発性ALアミロイドーシスを有する患者又はアミロイドーシスを合併した患者
試験方法	＜レナリドミド＋低用量デキサメタゾン(PDまで：Ld群)＞ 1サイクルを28日間とし、各サイクルでレナリドミド25mgを1～21日目に、デキサメタゾン40mg(＞75歳では20mg)を1、8、15、22日目に1日1回経口投与し、PDまで治療を継続。 ＜レナリドミド＋低用量デキサメタゾン(18サイクル：Ld18群)＞ Ld群と同様の投与方法で、治療期間は18サイクル(72週)。 ＜メルファラン+プレドニゾン+サリドマイド(MPT群)＞ 1サイクルを42日間とし、各サイクルでメルファラン0.25mg/kg(＞75歳では0.20mg/kg)及びプレドニゾン2mg/kgを1～4日目に、サリドマイド200mg(＞75歳では100mg)を1～42日目に1日1回経口投与。治療期間は12サイクル(72週)。 ・レナリドミドを投与される全ての患者に対して、レナリドミドの投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。 ・Ld群、Ld18群の腎機能障害を有する患者では、スクリーニング時のクレアチニンクリアランスで開始用法・用量を調節した。 ＜患者の腎機能に応じたレナリドミドの開始用法・用量＞ ・クレアチニンクリアランス≧50mL/min：レナリドミド25mgを各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与 ・クレアチニンクリアランス30～<50mL/min：レナリドミド10mgを各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与 ・クレアチニンクリアランス<30mL/min：レナリドミド15mg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日目に)経口投与
有効性評価	主要評価項目：PFS、副次評価項目：OS、奏効割合、TTFなど
安全性評価	有害事象、臨床検査値など

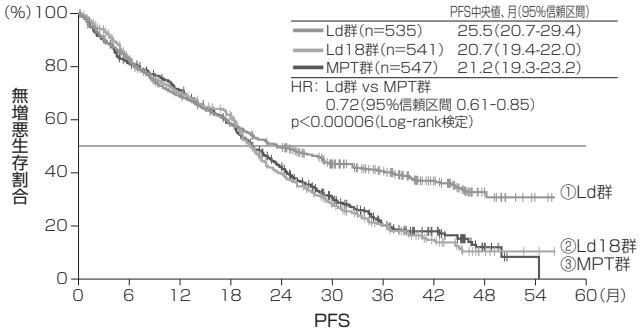
結　　果

有効性(データカットオフ日：2013年5月24日)：

	Ld群(n=535)	Ld18群(n=541)	MPT群(n=547)
PFS			
イベント発生者数(%)	278(52.0)	348(64.3)	334(61.1)
中央値*(ヵ月)[95%信頼区間]	25.5[20.7，29.4]	20.7[19.4，22.0]	21.2[19.3，23.2]
ハザード比† [95%信頼区間]	0.72[0.61，0.85]		
p値(Ld群 vs MPT群、Log-rank検定)	0.00006		
OS			
死亡患者数(%)	173(32.3)	192(35.5)	209(38.2)
中央値*(ヵ月)[95%信頼区間]	55.1[55.1，NE]	53.6[47.0，NE]	48.2[44.3，NE]
ハザード比† [95%信頼区間]	0.78[0.64，0.96]		
p値(Ld群 vs MPT群、Log-rank検定)	0.01685		
奏効割合§			
完全奏効(CR)　n(%)	81(15.1)	77(14.2)	51(9.3)
最良部分奏効(VGPR)　n(%)	152(28.4)	154(28.5)	103(18.8)
部分奏効(PR)　n(%)	169(31.6)	166(30.7)	187(34.2)
CR+VGPR+PR　n(%)	402(75.1)	397(73.4)	341(62.3)
オッズ比‡ [95%信頼区間]	1.83[1.41，2.37]		
p値(Ld群 vs MPT群、Fisherの直接確率検定)	<0.00001		

＊中央値：Kaplan-Meier法による推定値
†：MPT群に対するLd群のハザードの比
‡：MPT群に対するLd群のオッズの比
§：国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)の治療効果判定基準で評価
NE：推定不可

PFSのKaplan-Meier曲線(ITT)(独立評価委員会判定)



リスク数

①	535	400	319	265	218	168	105	55	19	2	0
②	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
③	547	380	304	244	170	116	58	28	6	1	0

安全性(データカットオフ日：2013年5月24日)：
Ld群の安全性評価症例において、532例中482例(90.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、好中球減少症169例(31.8%)、貧血125例(23.5%)、便秘119例(22.4%)、下痢112例(21.1%)、疲労107例(20.1%)、血小板減少症86例(16.2%)、末梢性感覚ニューロパチー85例(16.0%)、発疹73例(13.7%)、無力症60例(11.3%)、筋痙縮57例(10.7%)、白血球減少症56例(10.5%)、錯感覚56例(10.5%)であった。
Ld18群の安全性評価症例において、540例中481例(89.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、好中球減少症165例(30.6%)、便秘127例(23.5%)、疲労126例(23.3%)、貧血118例(21.9%)、下痢84例(15.6%)、発疹81例(15.0%)、末梢性感覚ニューロパチー76例(14.1%)、血小板減少症75例(13.9%)であった。

＜国内第Ⅱ相臨床試験（MM-025試験）＞[21,22]

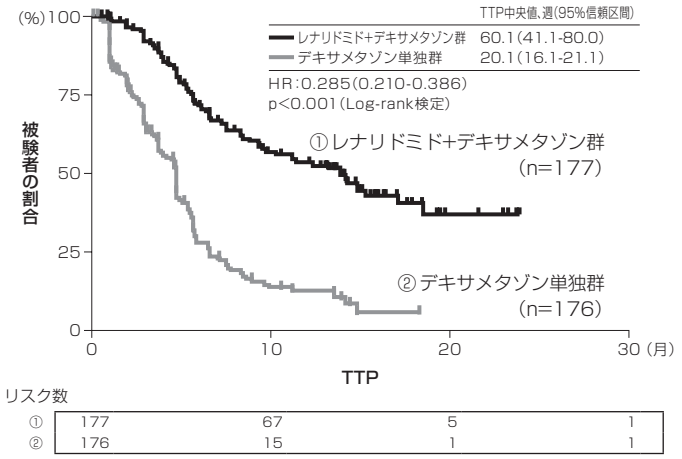
試験デザイン	多施設共同、非対照、オープンラベル試験
対　　象	65歳以上又は造血幹細胞移植適応でない未治療の多発性骨髄腫患者26例
主な登録基準	・65歳以上又は造血幹細胞移植の適応でない未治療の多発性骨髄腫患者 ・未治療で以下の3つの定義をすべて満たす患者 骨髄中の単クローン性形質細胞の割合が10%以上、又は生検で形質細胞腫を確認 血清中又は尿中にMタンパクを検出 骨髄腫関連の臓器機能障害を有する ・ECOG PSスコア：0～2
主な除外基準	・骨髄腫の治療歴がある患者 ・妊娠中又は授乳中の患者 ・以下の臨床検査値異常を有する患者 好中球絶対数：＜1,000/μL 輸血前（血小板輸血後7日以上経過）の血小板数：<50,000/μL 血清AST又はALT：＞正常値上限の3倍 ・血液透析又は腹膜透析が必要な腎不全患者 ・多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍の既往歴がある患者 ・Grade 2以上の末梢性ニューロパチーを有する患者 ・コントロール不良な全身性感染症の患者 ・HIV陽性患者、HBs抗原陽性患者、HCV抗体陽性患者 ・デキサメタゾンが投与できない、又は投与禁忌の患者
試験方法（用法・用量）	・1サイクルを28日間とし、レナリドミド25mgを各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与した。腎機能障害を有する患者では、スクリーニング時のクレアチニンクリアランスで開始用法・用量を調節した。さらにデキサメタゾン40mg（＞75歳では20mg）を各サイクルの1、8、15、22日目に1日1回経口投与した。 ・レナリドミドを投与される全ての患者に対して、レナリドミドの投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。 ＜患者の腎機能に応じたレナリドミドの開始用法・用量＞ ・クレアチニンクリアランス≧60mL/min：レナリドミド25mgを各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与 ・クレアチニンクリアランス30～<60mL/min：レナリドミド10mgを各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与 ・クレアチニンクリアランス＜30mL/min：レナリドミド15mg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
主要評価項目	骨髄腫の奏効割合
副次評価項目	奏効までの期間、奏効持続期間、PFS、OS、安全性
結　　果	有効性（データカットオフ日：2013年11月26日）：有効性評価可能例24例のうち20例がPR以上の奏効を示し、このうち3例（12.5%）は最良部分奏効（VGPR）であった。奏効割合は83.3%（95%信頼区間：68.423%～98.243%）であった。 安全性（データカットオフ日：2014年7月15日）： 安全性評価症例26例中25例（96.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹12例（46.2%）、好中球減少症7例（26.9%）、便秘6例（23.1%）、血小板減少症6例（23.1%）、貧血5例（19.2%）、白血球減少症5例（19.2%）、皮膚乾燥3例（11.5%）、そう痒症3例（11.5%）、斑状丘疹状皮疹3例（11.5%）、口内炎3例（11.5%）、味覚異常3例（11.5%）、倦怠感3例（11.5%）であった。

＜外国第Ⅲ相臨床試験（MM-009試験）＞[11,12,14]

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	再発又は難治性の多発性骨髄腫
主な登録基準	・年齢18歳以上 ・過去又は現時点でDurie-Salmon分類ステージⅡ期、Ⅲ期の多発性骨髄腫と診断され、2サイクル以上の抗骨髄腫治療後に病勢進行（PD）、又は再発した患者 ・血清中Mタンパク量≧0.5g/dL又は尿中Mタンパク（24時間蓄尿）≧0.2g ・ECOG PSスコア：0～2
主な除外基準	・妊娠中又は授乳中の患者 ・過去に高用量デキサメタゾン（総用量が月200mgを超える）治療中に病勢進行した患者、又は4サイクルを超える高用量デキサメタゾン治療後に血清中Mタンパク濃度又は24時間尿中Mタンパク排泄量の50%以上の減少が1回も得られなかった患者（高用量デキサメタゾン治療で効果がなかった患者） ・以下の臨床検査値異常を有する患者 好中球絶対数：＜1,000/μL 血小板数：＜75,000/μL（形質細胞が骨髄有核細胞の＜50%の患者） 血小板数：＜30,000/μL（形質細胞が骨髄有核細胞の≧50%の患者） 血清クレアチニン：＞2.5mg/dL 血清ALT又はAST：＞正常値上限の3倍 血清総ビリルビン：＞2.0mg/dL
試験方法	＜レナリドミド+デキサメタゾン群＞ 1サイクルを28日間とし、レナリドミド25mgを各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与し、残りの22～28日目にプラセボを1日1回経口投与した。それと並行してデキサメタゾン40mgを最初の4サイクル目までは各サイクルの1～4日目、9～12日目、17～20日目に1日1回経口投与し、5サイクル目以降は各サイクルの1～4日目に1日1回経口投与した。 ＜デキサメタゾン単独群＞ プラセボを各サイクルの1～28日目に1日1回経口投与し、並行してデキサメタゾン40mgを併用群のデキサメタゾンと同様のスケジュールで1日1回経口投与した。 なお、レナリドミド、デキサメタゾンの投与は忍容性に基づき調節できることとした。
有効性評価	主要評価項目：TTP、副次評価項目：OS、奏効割合、PFS*など ＊：主要評価項目に付随するsupportiveな解析
安全性評価	有害事象、臨床検査値など
結果	有効性（データカットオフ日：2005年6月7日）：

		レナリドミド+デキサメタゾン群（n=177）	デキサメタゾン単独群（n=176）
TTP中央値（週）［95%信頼区間］		60.1［41.1，80.0］	20.1［16.1，21.1］
p値		＜0.001	
奏効割合 n(%)	CR	23（13.0）	1（0.6）
	PR	84（47.5）	33（18.8）
	CR+PR	107（60.5）	34（19.3）
p値（CR+PR）		＜0.001	
PFS中央値（週）［95%信頼区間］		53.3［36.4，65.9］	20.1［16.1，20.3］
p値		＜0.001	
OS中央値（週）［95%信頼区間］		NE［NE］	103.7［82.6，NE］
p値		＜0.001	

中央値：Kaplan-Meier法による推定値
p値：Log-rank検定（奏効割合はPearsonのχ^2検定）で算出
NE：推定不可

結　　果	TTP：  安全性(データカットオフ日：2005年6月7日)： レナリドミド+デキサメタゾン群の安全性評価症例において、177例中164例(92.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、好中球減少症72例(40.7%)、疲労57例(32.2%)、便秘38例(21.5%)、筋痙攣34例(19.2%)、不眠症34例(19.2%)、血小板減少症33例(18.6%)、貧血32例(18.1%)、下痢28例(15.8%)、悪心23例(13.0%)、発疹23例(13.0%)、浮動性めまい22例(12.4%)、味覚異常22例(12.4%)、末梢性浮腫22例(12.4%)、霧視22例(12.4%)、頭痛20例(11.3%)、深部静脈血栓症19例(10.7%)、振戦18例(10.2%)であった。

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

＜外国第Ⅲ相臨床試験（MDS-004試験）＞[3,4]

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、3群間比較試験
対象	5番染色体長腕部q31の細胞遺伝学的異常を有し、IPSS分類の低リスク又は中間-1リスクで、赤血球輸血依存の骨髄異形成症候群
主な登録基準	・年齢18歳以上 ・細胞遺伝学的異常［del（5）（q31）］を有し［異常領域に（5）（q31）を含む］、IPSS分類の低リスク又は中間-1リスクの骨髄異形成症候群と診断された患者 ・赤血球輸血依存性貧血を伴う患者（少なくとも直近の112日以内で、赤血球輸血していない最長期間が56日未満の患者）
主な除外基準	・妊娠中又は授乳中の患者 ・レナリドミドによる治療歴がある患者 ・増殖性の慢性骨髄単球性白血病患者（白血球数≧12,000/μL） ・サリドマイド投与中に落屑性（水疱形成）皮疹の既往歴がある患者 ・以下の臨床検査値異常を有する患者 好中球絶対数：＜500/μL 血小板数：＜25,000/μL 血清クレアチニン：＞2.0mg/dL 血清AST、ALT：＞正常値上限の3倍（輸血による鉄過剰でない場合） 血清総ビリルビン：＞1.5mg/dL
試験方法	プレランダム割付期、二重盲検期、継続投与期（オープンラベル）の3期で構成した。 1.プレランダム割付期：最長56日とし、二重盲検期への参加の適格性を確認 2.二重盲検期：ランダム割付から3日以内に開始し、最長52週（365日）とした。以下の患者以外は、継続投与期に参加することが可能であった。 ・5mg連日群で用量を減量した患者 ・10mg周期群で赤血球反応を示さなかった患者 ・疾患進行のため二重盲検期を中止した患者 3.継続投与期（オープンラベル）：156週（3年）になるまで、継続投与期に参加できることとした。 ＜レナリドミド5mg連日群：69例＞ 1サイクルを28日間とし、レナリドミド5mgを連日経口投与した。 ＜レナリドミド10mg周期群：69例＞ 1サイクルを28日間とし、レナリドミド10mgを21日間連日経口投与し、その後7日間休薬した。 ＜プラセボ群：67例＞ 1サイクルを28日間とし、プラセボを1日1回連日経口投与した。
有効性評価	主要評価項目：赤血球輸血依存から離脱した患者割合（連続182日以上） 副次評価項目：赤血球輸血依存から離脱した患者割合（連続56日以上）、赤血球輸血依存から離脱までの期間、赤血球輸血依存から離脱の持続期間、細胞遺伝学的反応、急性骨髄性白血病への移行、OSなど
安全性評価	有害事象の種類、発現割合など

注意：本剤の効能又は効果は「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」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」である。
5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群に対する本剤の用法及び用量は、「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。」である。

結　　果

有効性（データカットオフ日：2008年6月26日）：mITT集団*（二重盲検期）

		プラセボ群（n=51）	5mg連日群（n=46）	10mg周期群（n=41）
赤血球輸血依存からの連続182日以上の離脱例（%）		3（5.9）	19（41.3）	23（56.1）
p値†（vsプラセボ群）		—	<0.001	<0.001
赤血球輸血依存からの離脱（連続182日以上）までの期間中央値（週）［範囲］		0.3［0.3～24.1］（n=3）	3.3［0.3～12.3］（n=19）	4.3［0.3～14.7］（n=23）
赤血球輸血依存からの連続56日以上の離脱例（%）		4（7.8）	23（50.0）	25（61.0）
p値†（vsプラセボ群）		—	<0.001	<0.001
赤血球輸血依存からの離脱（連続56日以上）までの期間中央値（週）［範囲］		3.6［0.3～24.1］（n=4）	3.1［0.3～12.3］（n=23）	4.3［0.3～14.7］（n=25）
細胞遺伝学的反応を得た患者数（%）	メジャー反応	0	5（10.9）	10（24.4）
	マイナー反応	0	3（6.5）	7（17.1）

＊：レナリドミドが投与され、プロトコールに規定された選択基準を満たす患者
†：IPSS分類の層（0、>0）を調整したCMH検定

安全性（データカットオフ日：2008年6月26日）：二重盲検期
10mg周期群の安全性評価症例69例中66例（95.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。10mg群での主な副作用は、好中球減少症52例（75.4%）、血小板減少症33例（47.8%）、そう痒症18例（26.1%）、下痢13例（18.8%）、便秘9 例（13.0%）、疲労7例（10.1%）であった。

再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫

＜国内第Ⅱ相臨床試験（ATLL-002試験）＞[7～9]

試験デザイン	多施設共同、非対照、オープンラベル試験
対　　象	再発又は再燃の日本人の成人T細胞白血病リンパ腫患者26例
主な登録基準	・急性型、リンパ腫型、予後不良因子（血中尿素窒素高値、乳酸脱水素酵素高値又は血清アルブミン低値のいずれか）を有する慢性型 ・1種類以上の化学療法治療歴があり、直近の治療でSD又はそれ以上の効果に達したと判断され、かつ同意取得時点でPD又はRDと判断されている ・ECOG PSスコアが0～2
主な除外基準	・妊娠又は授乳中の女性 ・重度の疾患を有する（NYHAⅢ度以上の心不全、症候性あるいは治療を要する不整脈など） ・同種造血幹細胞移植歴あり ・以下のいずれかの臨床検査値異常を有する 好中球絶対数：<1,200/μL 血小板数：<75,000/μL 血清AST、ALT：>正常値上限の3倍 ビリルビン値：>基準値上限の1.5倍 クレアチニンクリアランス：<60mL/min
試験方法	用法・用量：レナリドミド25mgを1日1回連日経口投与した。 ・全ての患者に対して、ST合剤（又は相当するもの）及び内服抗真菌剤を投与する規定であった。 ・全ての患者に対して、腫瘍崩壊症候群（TLS）の予防目的で、少なくともレナリドミド投与開始後最初の7日間はアロプリノール（又は相当するもの）を投与し、併せて十分な水分補給（経口）を行う規定であった。 ・血栓リスクが高く、医師が必要であると判断した場合、アスピリンの投与が可能であった。
有効性評価	主要評価項目：奏効割合 副次評価項目：PFS、OS、TTP、病勢コントロール割合など
安全性評価	有害事象の種類、発現割合、重症度（グレード）、治験薬との関連性

<table>
<tr><td>結　　果</td><td>有効性(データカットオフ日：2014年11月20日)：
有効性成績の要約
<table>
<tr><td colspan="2">有効性解析対象症例</td><td>26例</td></tr>
<tr><td rowspan="5">患者数(%)</td><td>完全奏効</td><td>4例(15.4%)</td></tr>
<tr><td>不確定完全奏効</td><td>1例(3.8%)</td></tr>
<tr><td>部分奏効</td><td>6例(23.1%)</td></tr>
<tr><td>病勢安定</td><td>8例(30.8%)</td></tr>
<tr><td>病勢進行</td><td>7例(26.9%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">部分奏効以上の効果を示した患者数(奏効率)</td><td>11例(42.3%)</td></tr>
<tr><td colspan="2">[奏効率の95%信頼区間]</td><td>[23.4%，63.1%]</td></tr>
</table>
組み入れられた患者の病型の内訳は、急性型15例、リンパ腫型7例、予後不良因子を有する慢性型4例であり、病型別での奏効率は、急性型33.3%(5/15例)、リンパ腫型57.1%(4/7例)、予後不良因子を有する慢性型50.0%(2/4例)であった。
安全性(データカットオフ日：2014年11月20日)：
安全性評価症例26例中26例(100%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血小板減少症20例(76.9%)、好中球減少症19例(73.1%)、リンパ球減少症18例(69.2%)、貧血14例(53.8%)、白血球減少症13例(50.0%)、C-反応性蛋白増加10例(38.5%)、低アルブミン血症9例(34.6%)であった。</td></tr>
</table>

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

＜国際共同第Ⅲ相臨床試験(NHL-007試験)＞[27,28]

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・年齢18歳以上
・治験責任医師等又は病理医により組織学的にMZL又はGrade 1, 2, 3aのFLが確認された患者
・1種類以上の全身化学療法、免疫療法又は化学免疫療法による治療歴を有し、(治験実施計画書のAmendment 3以降は)リツキシマブの投与を少なくとも2回受けている患者
・全身療法による治療後に再発、難治性又はPDが確認されており、リツキシマブに難治性ではない患者
・ECOG PSスコア：0～2</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・FL又はMZL以外の悪性腫瘍の既往歴がある患者
・レナリドミドによる治療歴がある患者
・サリドマイドに対するアレルギーが確認されている患者
・Grade 2以上のニューロパチーを有する患者
・コントロール不良の合併症を有する患者
・妊娠又は授乳中の女性患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>用法・用量：
＜レナリドミド+リツキシマブ(R²群)＞
1サイクルを28日間とし、レナリドミド20mgを各サイクル1～21日目に1日1回経口投与した。また、リツキシマブ375mg/m²をサイクル1では1、8、15、22日目に、サイクル2～5では各サイクルの1日目に静脈内投与した。
＜リツキシマブ単独(Rit単独群)＞
1サイクルを28日間とし、プラセボを各サイクル1～21日目に1日1回経口投与した。それと並行してリツキシマブ375mg/m²をサイクル1では1、8、15、22日目に、サイクル2～5では各サイクルの1日目に静脈内投与した。
治療期間：治験薬の投与は、疾患の再発又は進行、同意撤回もしくは許容できない毒性の発現がない限り、最大12サイクルまで継続した。</td></tr>
<tr><td>有効性評価</td><td>主要評価項目：PFS、副次評価項目：全奏効割合、完全奏効割合、OSなど</td></tr>
<tr><td>安全性評価</td><td>有害事象、臨床検査値など</td></tr>
</table>

試験結果

有効性(データカットオフ日：2018年6月22日)：ITT集団

	R²群(n=178)	Rit単独群(n=180)
PFS*		
イベント発生者数(%)	68(38.2)	115(63.9)
中央値†(ヵ月)[95%信頼区間]	39.4[22.9, NE]	14.1[11.4, 16.7]
ハザード比‡[95%信頼区間]	0.46[0.34, 0.62]	
p値§(Stratified Log-rank検定)	<0.0001	

原疾患別では、FL患者(295例)のPFS中央値はR²群で39.4ヵ月、Rit単独群で13.9ヵ月、R²群のRit単独群に対するハザード比は0.40(95%信頼区間 0.29-0.56)であった。また、MZL患者(63例)におけるPFS中央値はR²群で20.2ヵ月、Rit単独群で25.2ヵ月、R²群のRit単独群に対するハザード比は1.00(95%信頼区間 0.47-2.13)であった。

＊：2007年版国際ワーキンググループ効果判定規準(IWGRC 2007)に基づき独立審査委員会(IRC)が評価

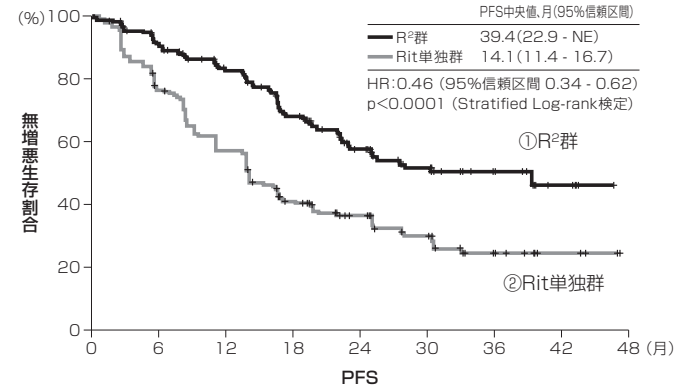
†中央値：Kaplan-Meier法による推定値

‡：層別因子(リツキシマブ治療歴の有無、直近のリンパ腫治療からの期間[≦2年、>2年]、原疾患[FL、MZL])で調整したCox比例ハザードモデルに基づくRit単独群に対するR²群のハザード比

§：上記の3つの層別因子で調整したCox比例ハザードモデルに基づくp値。有意水準片側2.5%。

NE：推定不可

PFSのKaplan-Meier曲線(ITT)(独立審査委員会判定)



リスク数

①	178	148	124	91	59	39	20	7	0
②	180	132	92	58	40	26	10	4	0

安全性(データカットオフ日：2018年6月22日)：安全性解析対象集団(治験薬が少なくとも1回投与されたすべての患者)

R²群の安全性評価症例において、176例中159例(90.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、好中球減少症98例(55.7%)、白血球減少症34例(19.3%)、下痢34例(19.3%)、便秘28例(15.9%)、疲労26例(14.8%)、血小板減少症24例(13.6%)、貧血22例(12.5%)、腫瘍フレア19例(10.8%)であった。

2)安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

「Ⅰ. -5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照。

(7)その他

多発性骨髄腫

<外国第Ⅲ相臨床試験(MM-009/010試験併合)>[13)]

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対　　象	再発又は難治性の多発性骨髄腫
主な登録基準	・年齢18歳以上 ・過去又は現時点でDurie-Salmon分類ステージⅡ期、Ⅲ期の多発性骨髄腫と診断され、2サイクル以上の抗骨髄腫治療後に病勢進行(PD)、又は再発した患者 ・血清中Mタンパク量≧0.5g/dL又は尿中Mタンパク(24時間蓄尿)≧0.2g ・ECOG PSスコア:0～2
主な除外基準	・妊娠中又は授乳中の患者 ・過去に高用量デキサメタゾン(総用量が月200mgを超える)治療中に病勢進行した患者、又は4サイクルを超える高用量デキサメタゾン治療後に血清中Mタンパク濃度又は24時間尿中Mタンパク排泄量の50%以上の減少が1回も得られなかった患者(高用量デキサメタゾン治療で効果がなかった患者) ・以下の臨床検査値異常を有する患者 好中球絶対数:<1,000/μL 血小板数:<75,000/μL(形質細胞が骨髄有核細胞の<50%の患者) 血小板数:<30,000/μL(形質細胞が骨髄有核細胞の≧50%の患者) 血清クレアチニン:>2.5mg/dL 血清ALT又はAST:>正常値上限の3倍 血清総ビリルビン:>2.0mg/dL
試 験 方 法	<レナリドミド+デキサメタゾン群> 1サイクルを28日間とし、レナリドミド25mgを各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与し、残りの22～28日目にプラセボを1日1回経口投与した。それと並行してデキサメタゾン40mgを最初の4サイクル目までは各サイクルの1～4日目、9～12日目、17～20日目に1日1回経口投与し、5サイクル目以降は各サイクルの1～4日目に1日1回経口投与した。 <デキサメタゾン単独群> プラセボを各サイクルの1～28日目に1日1回経口投与し、並行してデキサメタゾン40mgを併用群のデキサメタゾンと同様のスケジュールで1日1回経口投与した。 なお、レナリドミド、デキサメタゾンの投与は忍容性に基づき調節できることとした。
有 効 性 評 価	主要評価項目:TTP、副次評価項目:OS、奏効割合、PFSなど
安 全 性 評 価	有害事象、臨床検査値など
安　全　性	レナリドミド+デキサメタゾン群の安全性評価症例353例中323例(91.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、好中球減少症133例(37.7%)、疲労92例(26.1%)、便秘78例(22.1%)、筋痙攣70例(19.8%)、不眠症63例(17.8%)、無力症61例(17.3%)、血小板減少症61例(17.3%)、貧血53例(15.0%)、下痢50例(14.2%)、振戦40例(11.3%)、悪心40例(11.3%)、筋脱力40例(11.3%)、末梢性浮腫38例(10.8%)、浮動性めまい36例(10.2%)、発疹36例(10.2%)であった。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

免疫調節薬[Thalidomide、Pomalidomide]

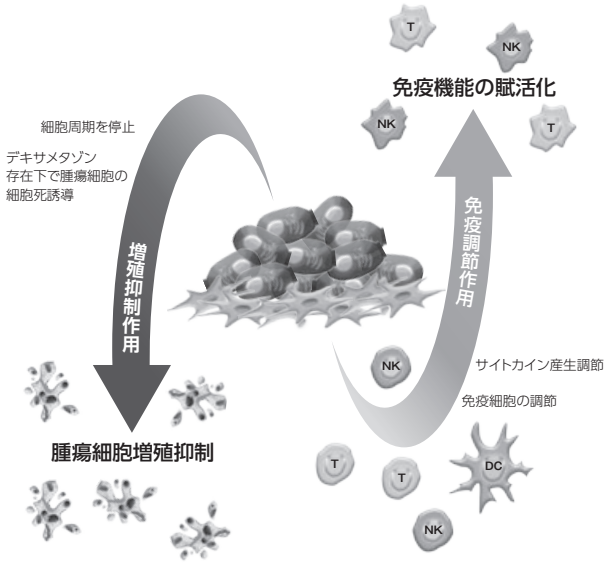
注意：関連のある化合物の効果・効能は、最新の添付文書を参照すること

2. 薬理作用

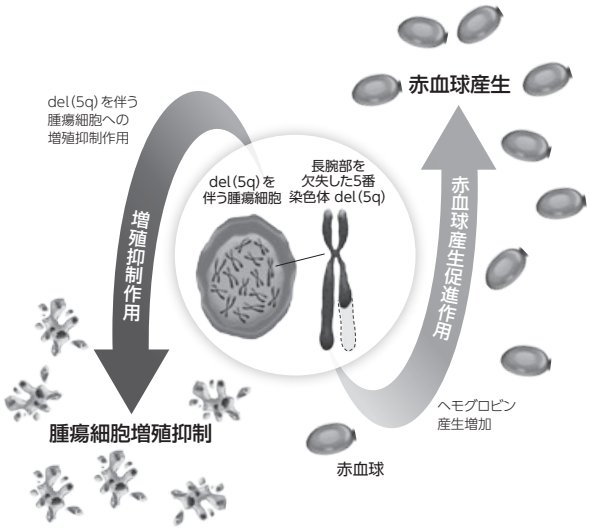
(1)作用部位・作用機序

レナリドミドは、サイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用を持つと考えられる。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

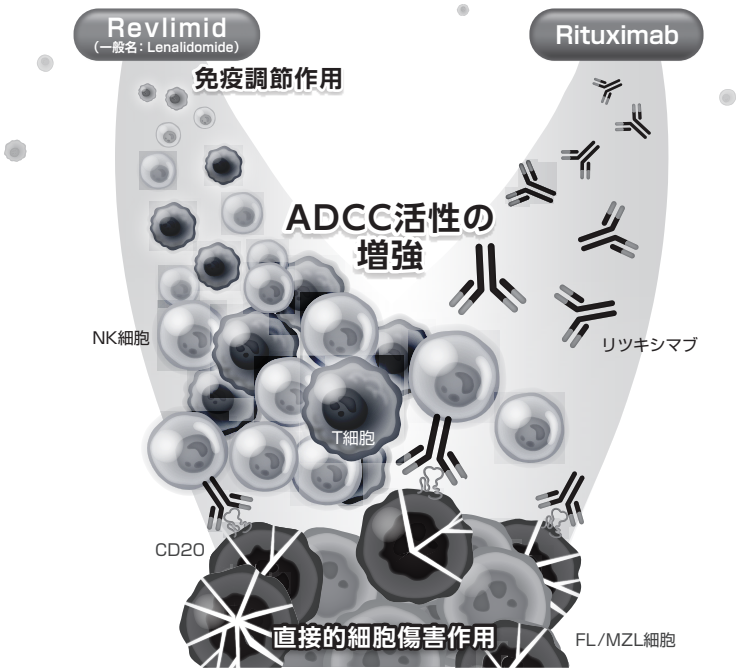
レナリドミドの多発性骨髄腫に対する薬理作用(模式図)[32,33]



レナリドミドの骨髄異形成症候群に対する薬理作用(模式図)[33]



レナリドミドとリツキシマブの濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫に対する薬理作用(模式図)[34]



(2)薬効を裏付ける試験成績

1)ヒト多発性骨髄腫由来細胞株に対する殺腫瘍作用(*in vivo*)

① ヒト多発性骨髄腫由来細胞株(NCI-H929)に対する増殖抑制作用[33]

NCI-H929細胞を皮下移植したSCIDマウスに、レナリドミド1～30mg/kgを1日1回30日間経口投与した結果、腫瘍増殖の指標とした腫瘍体積が2,000mm^{3}に到達するまでの日数を用量依存的に延長し、10及び30mg/kg群では溶媒対照群と比較して有意に延長した(それぞれp=0.0063、p<0.0001)。

② レナリドミドとデキサメタゾン併用でのヒト多発性骨髄腫由来細胞株(NCI-H929)に対する増殖抑制作用[35]

NCI-H929細胞を移植したSCIDマウスに対し、レナリドミド(3又は10mg/kgを1日1回30日間)とデキサメタゾン(10mg/kgを1日1回30日間)の単独又は併用投与の効果を検討した。その結果、レナリドミド10mg/kg又はデキサメタゾンの単独投与で腫瘍の増殖遅延が認められた。一方、レナリドミド3mg/kg投与では、単独投与では有意な効果が認められなかったが、デキサメタゾンの併用投与で腫瘍増殖遅延が認められた。

2)ヒト多発性骨髄腫由来細胞株に対する殺腫瘍作用(*in vitro*)[32,33]

① 増殖抑制作用：IC_{50}値

10種類のヒト多発性骨髄腫由来細胞株(KARPAS-620、KMS-12-BM、NCI-H929、LP-1、U266B1、JJN-3、SKMM2、OPM-2、EJM、RPMI-8226)に対し、レナリドミドは増殖抑制作用を示し、そのIC_{50}値は0.046～112μMであった。また、デキサメタゾンも増殖抑制作用を示し(IC_{50}値：0.0043～>1.0μM)、レナリドミドとの併用により、LP-1、OPM-2、NCI-H929、U266B1、JJN-3、SKMM2、RPMI-8226の各細胞に対する増殖抑制作用はより高まった。

注意：本剤の効能又は効果は「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」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」である。

② **がん抑制遺伝子誘導作用**

レナリドミド1又は10μM存在下において、各種ヒト多発性骨髄腫由来細胞株でEgr1、Egr2、Egr3、p15及びp21を含むがん抑制遺伝子の発現増加が認められた。また、デキサメタゾンとレナリドミドの併用により、がん抑制遺伝子の発現の増強が認められた。

③ **アポトーシス誘導作用**

レナリドミド1又は10μM存在下において、各種ヒト多発性骨髄腫由来細胞株のカスパーゼ3、8、9活性の増加が認められた。また、一部のヒト多発性骨髄腫由来細胞株では、デキサメタゾンとの併用により作用の発現、増強が認められた。

3)5番染色体の細胞遺伝学的欠失を伴うヒト造血器腫瘍由来細胞株に対する殺腫瘍作用(*in vitro*)[33)]

5番染色体を欠失しているヒトバーキットリンパ腫由来細胞株(ナマルバ)に対するレナリドミドの増殖抑制作用を検討した。その結果、レナリドミドは、ナマルバ細胞の増殖を抑制し、そのIC_{50}値は2.5μMであった。

4)ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株(HuT102)に対する殺腫瘍作用(*in vivo*)[33,36)]

HuT102細胞をSCIDマウスの皮下に移植し、レナリドミド10～100mg/kgを1日1回28日間経口投与したときの抗腫瘍効果を検討した。この試験は、HuT102細胞の移植と同時にレナリドミド投与を開始する群(実験1)と、移植後11日目(腫瘍体積：約100mm^3)にレナリドミド投与を開始する群(実験2)の2つに分けて行った。その結果、いずれの実験群においてもレナリドミド投与により腫瘍増殖が抑制されたが、その作用は実験2の方が実験1より顕著であった。また、両実験群とも、腫瘍が完全に消失したマウスが含まれていた。

5)ヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株に対する殺腫瘍作用(*in vitro*)[33,36)]

10種類のヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来細胞株及び3種類のHTLV-1形質転換細胞株をレナリドミド0.1～100μMで処理した結果、HuT102細胞で有意な細胞増殖抑制作用が認められ、またヒト成人T細胞白血病リンパ腫由来のKOB細胞とOATL4細胞でも細胞増殖抑制作用が認められた。

6)ヒト濾胞性リンパ腫及びヒト脾辺縁体リンパ腫に対する殺腫瘍作用(*in vitro*)[34)]

① **免疫シナプス形成への影響**

①-1. 未治療の濾胞性リンパ腫(FL)患者の末梢血及びリンパ節由来のT細胞及びNK細胞を用いて、レナリドミドとリツキシマブ併用の免疫シナプスの形成に対する影響を検討した。その結果、患者由来のFL細胞と$CD4^+$T細胞及び$CD8^+$T細胞間では、レナリドミド単独及びレナリドミドとリツキシマブ併用により、免疫シナプスにおける重合化アクチン(Fアクチン)発現量が増加した。またFL細胞と$CD8^+$T細胞間では、レナリドミド単独及びレナリドミドとリツキシマブ併用により、免疫シナプスにおけるグランザイムB発現量が増加した。FL細胞とNK細胞間では、リツキシマブ単独及びレナリドミド単独で免疫シナプスのFアクチン発現量及びグランザイムB発現量が増加し、レナリドミドとリツキシマブ併用により相加的に増加した。

注意：本剤の効能又は効果は「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」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」である。

Fアクチン発現量（μm^2）

	FL細胞とCD4⁺T細胞間	FL細胞とCD8⁺T細胞間	FL細胞とNK細胞間
対照群	1.9±0.38	1.55±0.29	1.4±0.33
リツキシマブ単独処置	2.0±0.33	1.59±0.34	2.15±0.31
レナリドミド単独処置	2.9±0.44	3.25±0.44	3.05±0.49
レナリドミド＋リツキシマブ併用処置	2.96±0.55	3.3±0.31	4.0±0.38

定量的画像分析により、溶媒対照群及び各薬物処置群(レナリドミド1μM、リツキシマブ1μg/mL)におけるFL細胞とCD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞あるいはNK細胞間に形成される免疫シナプスのFアクチンの総面積（μm^2）を測定した。FL患者6例の検体を用いて算出したFアクチン面積（μm^2）の平均±標準偏差を示す。

①-2. 健康成人由来のPBMC及び脾辺縁帯リンパ腫細胞株（SLVL）を用いて、レナリドミドのPBMC媒介性細胞傷害作用に対する影響を検討した。その結果、レナリドミド（0.001-10μM）で前処置したPBMCを、抗CD3抗体で72時間刺激し、1:3の割合でSLVL細胞と共培養した場合、レナリドミドの濃度依存的にグランザイムB量が増加した。レナリドミドにより、PBMC中のNK細胞の活性化が惹起されることが示唆された。

② 抗体依存性細胞傷害作用

②-1. 濾胞性リンパ腫（FL）患者由来のPBMC及びFL細胞株（DOHH2及びRL）を用いて、レナリドミド単独及びレナリドミドとリツキシマブ併用の、PBMC中のNK細胞の活性化を介した抗体依存性細胞傷害作用に対する影響を検討した。その結果、レナリドミド（1μM）単独では、DOHH2細胞で20%、RL細胞で12%、レナリドミド（1μM）とリツキシマブ（10ng/mL）併用では、DOHH2細胞で41%、RL細胞で31%にアポトーシスが誘導された。

②-2. 脾辺縁帯リンパ腫（MZL）患者由来のPBMC、MZL細胞株（SLVL）を用いて、レナリドミド単独及びレナリドミドとリツキシマブ併用の、PBMC中のNK細胞の活性化を介した抗体依存性細胞傷害作用に対する影響を検討した。その結果、レナリドミド（1μM）単独で18%、レナリドミド（1μM）とリツキシマブ（10ng/mL）併用で最大37%のSLVL生細胞数が減少した。

③ 直接的細胞傷害作用

③-1. ヒト濾胞性リンパ腫細胞株（DOHH2及びRL）を用いて、レナリドミド単独及びレナリドミドとリツキシマブ併用の直接的な細胞傷害作用を検討した。その結果、溶媒対照群と比較して、レナリドミド（1μM）単独ではDOHH2細胞で29%、RL細胞で37%、レナリドミド（1μM）とリツキシマブ（10ng/mL）併用ではDOHH2細胞で77%、RL細胞で55%生細胞数が減少し、レナリドミド単独と比べてレナリドミドとリツキシマブ併用では直接的な細胞傷害作用が増強した。

③-2. ヒト脾辺縁帯リンパ腫細胞株（SLVL）に対するレナリドミド単独及びレナリドミドとリツキシマブ併用の直接的な細胞傷害作用を検討した。その結果、レナリドミド（0.01-10μM）とリツキシマブ（0.01-10μg/mL）併用では、レナリドミド（0.01-10μM）単独と比べてアポトーシス誘導作用の増強が認められ、直接的細胞傷害作用が増強した。

注意：本剤の効能又は効果は「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」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」である。

7)レナリドミドの免疫調節作用(*in vitro*)[33]

① ヒト末梢血単核球(PBMC)との共培養モデルへの影響

①-1. ヒトPBMCとヒト慢性骨髄性白血病由来細胞株(K562)共培養モデルへの影響

ヒトPBMCとK562細胞共培養下でのアポトーシスに対する効果を検討した。その結果、レナリドミド1μMにおいて、K562細胞のPBMC介在アポトーシスを約2倍増強した。

①-2. ヒトPBMCとヒトバーキットリンパ腫由来細胞株(Raji)共培養モデルへの影響

ヒトPBMCとRaji細胞共培養下でのアポトーシスに対する効果を検討したところ、レナリドミドは0.3～30μMでRaji細胞のPBMC介在アポトーシスを濃度依存的に増強し、アポトーシスを最大約2倍増強した。

② 抗体依存性細胞傷害活性増強作用

レナリドミド0.001～10μM及びIL-2又はIL-12で前処理したヒトNK細胞と、リツキシマブ20μg/mLで前処理したヒトマントル細胞リンパ腫由来細胞株(Jeko-1)を共培養し、抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性増強作用を検討した。その結果、レナリドミド1μMで前処理したNK細胞を50：1の割合でリツキシマブで前処理したJeko-1細胞と共培養した場合、リツキシマブのADCC活性は約1.4倍増加し、非処理群に比べるとNK細胞のADCC活性は2倍以上増強した。レナリドミドはNK細胞の抗腫瘍活性を増強することにより、リツキシマブが有するADCC活性を高めることが示唆された。

8)レナリドミドのサイトカイン産生調節作用(*in vitro*)[33]

① ヒトPBMCを用いたサイトカイン産生に対する作用

リポポリサッカライド(LPS)刺激ヒトPBMCより産生される各種サイトカイン産生量に対するレナリドミドの影響を検討した。その結果、レナリドミドはTNFα、IL-1β、IL-6、IL-12、単球走化性蛋白質-1(MCP-1)、マクロファージ炎症性蛋白質-1α(MIP-1α)の産生を濃度依存的に阻害し、IC_{50}値はそれぞれ、0.03、0.2、0.3、0.02、3及び20μMであった。一方、IL-10、RANTESの産生を促進した。

② T細胞を用いたサイトカイン産生に対する作用

CD3抗体刺激によるヒトCD4陽性T細胞のサイトカイン産生に対するレナリドミドの影響を検討した。その結果、レナリドミドはIFN-γ(EC_{50}値：0.05μM)、IL-2(EC_{50}値：0.2μM)及びRANTES(レナリドミド6μMで117%増加)の産生を促進する一方で、IL-10の産生を阻害した(IC_{50}値：0.3μM)。

9)レナリドミドの赤血球産生促進作用(*in vitro*)[33]

ヒト骨髄由来CD34陽性造血幹細胞を用いて、胎児ヘモグロビン(HbF)発現に対するレナリドミドの作用を検討した。その結果、レナリドミドは0.01～10μMの範囲で、HbFの発現を濃度依存的に促進した。

10)レナリドミドの血管新生阻害作用(*in vitro*)[33]

① 管腔形成阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)の培養時に認められる管腔形成に対するレナリドミドの作用を指標に血管新生阻害作用を検討した結果、レナリドミドは0.1～100μMの濃度依存的にHUVECの管腔形成を阻害した。

注意：本剤の効能又は効果は「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」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」である。

② **血管内皮細胞浸潤阻害作用**

レナリドミドの血管内皮細胞の浸潤阻害作用をHUVECとフィブロネクチンで処理したチャンバー膜を用いて検討した結果、レナリドミドは血管内皮細胞増殖因子（VEGF）惹起では10及び100μMで約50%、塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）惹起では100μMで約25%、形質転換増殖因子α（TGF-α）惹起では100μMで約50%阻害した。

③ **血管芽形成阻害作用**

ヒト臍帯動脈リング標本を用いてレナリドミド（0.01～100μM）の血管新生阻害作用を検討した結果、レナリドミドはヒト臍帯動脈リング標本からの血管芽形成を濃度依存的に阻害し、IC_{50}値は1.9μMであった。

（3）作用発現時間・持続時間

1）作用発現時間

該当資料なし

2）作用持続時間

該当資料なし

注意：本剤の効能又は効果は「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」及び「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

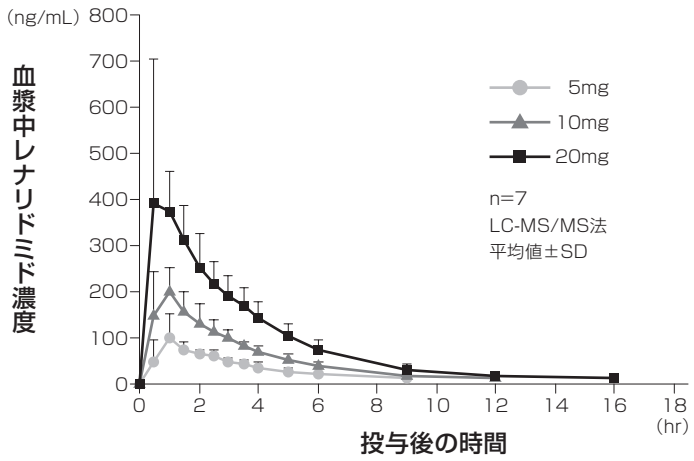
該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1)健康成人(日本人)での単回投与時の薬物動態：PK-005試験[37,38]

健康成人(日本人、7例)にレナリドミド5、10、20mgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与約0.5～1時間後に最高値に達し、消失半減期($t_{1/2}$)は約2～3時間であった。C_{max}及びAUCは用量に比例して増加した。

健康成人(日本人)での単回投与時の血漿中レナリドミド濃度の推移



健康成人(日本人)での単回投与時の薬物動態パラメータ(n=7)

用量(mg)	5	10	20
C_{max}(ng/mL)	113±35	227±46	521±195
AUC_{∞}(ng・hr/mL)	345±59	727±115	1,462±174
t_{max}(hr)	1.0(0.50, 2.5)	1.0(0.50, 1.0)	0.50(0.50, 1.5)
$t_{1/2}$(hr)	2.28±0.48	2.36±0.41	2.24±0.42

平均値(算術平均値)±SD。ただしt_{max}は中央値(最小, 最大)。

注意：本剤の承認用法・用量(1日量)は1日1回25mg(多発性骨髄腫)、1日1回10mg(5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群)、1日1回25mg(再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫)、リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、1日1回20mg(再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫)である。

2)日本人多発性骨髄腫患者での単回及び反復投与時の薬物動態：国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017試験)[16,18,37]

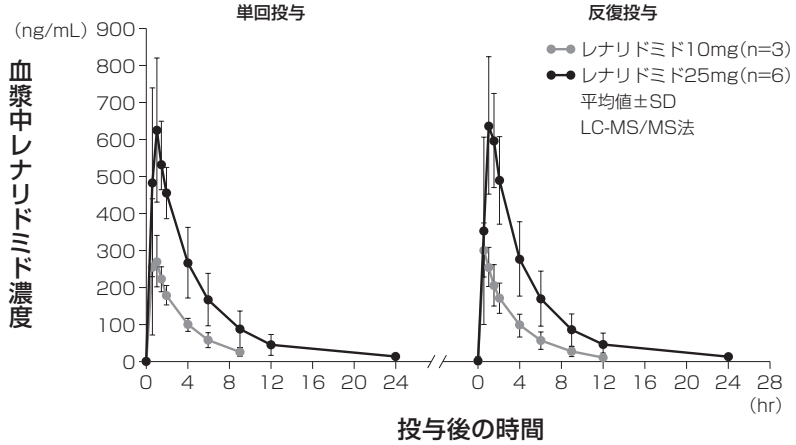
再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者に対してレナリドミド10mg(3例)、25mg(6例)を単回経口投与及び反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与約0.5～1時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約2～3時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった。

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者での単回投与及び反復投与時の薬物動態パラメータ

	レナリドミド10mg(n=3)		レナリドミド25mg(n=6)	
	単回投与時	反復投与時	単回投与時	反復投与時
C_{max}(ng/mL)	330±116	316±69	642±163	721±109
AUC_{τ}(ng・hr/mL)	1,063±300	1,050±300	2,835±1,059	2,892±952
t_{max}(hr)	0.93 (0.50，1.0)	0.5 (0.45，1.0)	1.0 (0.43，2.0)	0.97 (0.45，1.5)
$t_{1/2}$(hr)	2.57±0.65	2.45±0.42	3.20±0.83	3.26±1.02
CL/F(mL/min)	166±50.4	167±41.7	162±52.6	156±45.3
V_z/F(L)	35.4±6.07	34.3±3.58	42.0±8.52	41.3±7.28

平均値(算術平均値)±SD。ただしt_{max}は中央値(最小，最大)。

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者での単回投与及び反復投与時の血漿中レナリドミド濃度の推移



3)日本人骨髄異形成症候群患者での単回及び反復投与時の薬物動態：国内第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)[37]

5番染色体長腕部q31q33欠失を有し低リスク又は中間-1リスクの骨髄異形成症候群による貧血症状を伴う日本人骨髄異形成症候群患者にレナリドミド10mgを単回経口投与(n=6)及び反復経口投与(n=5)したとき、血漿中未変化体濃度は投与2.5時間及び2.9時間後にそれぞれ最高値に達し、消失半減期($t_{1/2}$)はそれぞれ3.3時間及び3.7時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった。

注意：本剤の承認用法・用量(1日量)は1日1回25mg(多発性骨髄腫)、1日1回10mg(5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群)、1日1回25mg(再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫)、リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、1日1回20mg(再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫)である。

日本人骨髄異形成症候群患者での単回投与及び反復投与時の薬物動態パラメータ

	レナリドミド10mg	
	単回投与時(n=6)	反復投与時(n=5)
C_{max}(ng/mL)	145±56.0	155±46.6
AUC_{τ}(ng・hr/mL)	925±344*	936±355
t_{max}(hr)	2.52(1.00, 5.95)	2.93(1.00, 4.00)
$t_{1/2}$(hr)	3.33±0.81*	3.70±1.20
CL/F(mL/min)	205±92.1*	204±88.0
V_z/F(L)	55.5±16.3*	60.1±14.9

平均値(算術平均値)±SD。ただしt_{max}は中央値(最小, 最大)。
＊n=5

4)日本人成人T細胞白血病リンパ腫患者での単回及び反復投与時の薬物動態：国内第Ⅰ相臨床試験(ATLL-001試験)[24~26,37]

再発又は再燃の日本人の成人T細胞白血病リンパ腫患者に本剤25mgを単回投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与約1時間後に最高値に達し、消失半減期($t_{1/2}$)は約3.5時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった。

再発又は再燃の日本人の成人T細胞白血病リンパ腫患者での単回投与及び反復投与時の薬物動態パラメータ

	コホート1/コホート2(25mg周期/連日)	
	単回投与時(n=6)	反復投与時(n=5)
C_{max}(ng/mL)	503±80.8	498±91.3
AUC_{τ}(ng・hr/mL)	2,755±1,078	2,868±1,033
t_{max}(hr)	1.06(0.92, 2.00)	1.03(1.00, 2.17)
$t_{1/2}$(hr)	3.51±1.04	3.71±0.95
CL/F(mL/min)	169±61.2	157±43.0
V_z/F(L)	46.8±6.14	48.4±10.5

平均値(算術平均値)±SD。ただしt_{max}は中央値(最小, 最大)。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1)食事の影響[39,40]

＜外国人のデータ(高脂肪食の摂取)＞

健康成人17例にレナリドミド25mgを高脂肪・高カロリー食[朝食：総カロリー1,033kcal(脂肪約61.8%)]の食後に経口投与したときのAUC、C_{max}は、空腹時に経口投与したときと比べてそれぞれ約20%、約50%低下し、t_{max}は約1.6時間延長した。

注意：本剤の承認用法・用量(1日量)は1日1回25mg(多発性骨髄腫)、1日1回10mg(5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群)、1日1回25mg(再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫)、リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、1日1回20mg(再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫)である。

2)併用薬の影響

① レナリドミドとジゴキシンとの薬物相互作用

「Ⅷ. -7. -(2) 併用注意とその理由」の項参照。

② レナリドミドとワルファリンとの薬物相互作用[41)]

＜外国人のデータ＞

健康成人18例を2群(第1期にレナリドミド10mgを9日間経口投与して第2期にプラセボを9日間投与する群、又は逆の順で投与する群)にランダムに割付け、各期の4日目にワルファリン25mgを単回投与した。その結果、レナリドミド投与下と非投与下で、ワルファリンのC_{max}、AUC_t、AUC_∞の幾何平均比の90%信頼区間は、それぞれ80～125%の範囲内であり、レナリドミドはワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。一方、ワルファリン投与下と非投与下で、レナリドミドのC_{max}、AUC_{24h}の幾何平均比の90%信頼区間もそれぞれ80～125%の範囲内であり、レナリドミドの$t_{1/2}$、t_{max}はワルファリン投与前後で大きな違いはなかったことから、ワルファリンもレナリドミドの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

③ レナリドミドとP-糖蛋白阻害薬との薬物相互作用[42)]

健康成人男性31例を対象に、レナリドミドとキニジン又はテムシロリムス(いずれもP-糖蛋白阻害薬)を併用した場合の薬物動態をレナリドミド単独投与時と比較した。その結果レナリドミド単独投与時と比べてキニジン又はテムシロリムス併用時で薬物動態に大きな違いは認められず、レナリドミドの血漿中曝露はキニジン又はテムシロリムスの併用による影響を受けないことが示された。

④ レナリドミドとデキサメタゾンとの薬物相互作用

④-1. 国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017試験)の成績[16,18)]

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者6例を対象にレナリドミド(25mg)を単独又はデキサメタゾン40mgとの併用で反復投与したとき、レナリドミドの経口吸収が若干変わる可能性が示唆されたものの、臨床的意義のないレベルと考えられた。

④-2. 外国第Ⅰ相臨床試験(MM-021-PK試験)の成績[43)]

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者11例を対象に、レナリドミド(25mg)を単独で反復経口投与したときとデキサメタゾン(40mg)との併用で反復経口投与したときの薬物動態を比較した。その結果、薬物動態パラメータにも大きな違いはみられなかった。C_{max}及びAUCに対する単独反復投与時とデキサメタゾン併用時の幾何平均比の90%信頼区間はいずれも80～125%の範囲内であり、レナリドミドの血漿中曝露はデキサメタゾン併用による影響を受けないことが示された。

注意：本剤の承認用法・用量(1日量)は1日1回25mg(多発性骨髄腫)、1日1回10mg(5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群)、1日1回25mg(再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫)、リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、1日1回20mg(再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫)である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

ノンコンパートメントモデルを用いて算出した。

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

<外国人のデータ>

健康成人にレナリドミド5mgカプセルを3カプセル単回経口投与したときの消失速度定数(K_{el})は0.276±0.037(平均値±SD)だった。

(4)クリアランス

「**Ⅶ. -1. -(2) 臨床試験で確認された血中濃度**」の項参照。

(5)分布容積

「**Ⅶ. -1. -(2) 臨床試験で確認された血中濃度**」の項参照。

(6)その他

該当しない

3. 母集団(ポピュレーション)解析[44)]

(1)解析方法

NONMEMを用い、ラグタイムを伴う一次吸収過程及び一次消失過程で構成される2-コンパートメントモデルを適用した。

(2)パラメータ変動要因

多発性骨髄腫患者 68例、骨髄異形成症候群患者 25例、マントル細胞リンパ腫患者 24例、腎機能障害者(非がん被験者)30例の計147例を対象としてポピュレーション薬物動態解析を実施した。レナリドミドのクリアランスに影響を及ぼす因子は腎機能のみで、人種、年齢、体重、性別、軽度肝機能障害は影響しなかった。また、多発性骨髄腫患者、骨髄異形成症候群患者、マントル細胞リンパ腫患者で薬物動態に顕著な違いは認められなかった。

注意：本剤の承認用法・用量(1日量)は1日1回25mg(多発性骨髄腫)、1日1回10mg(5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群)、1日1回25mg(再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫)、リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、1日1回20mg(再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫)である。

4. 吸収

該当資料なし

＜参考＞

ラット(雄)、カニクイザル(雄)にレナリドミド100mg/kg、ビーグル犬(雄)にレナリドミド80mg/kgを単回経口投与したとき、経口バイオアベイラビリティはそれぞれ68%、50%、88%であった。

5. 分布

該当資料なし

＜参考＞

白色ラット(雄)に^{14}C-レナリドミド150mg/kgを単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーで組織分布を検討した。その結果、放射能は組織内に広く分布し、組織内濃度は、ほとんどの組織において初回採取時の投与1時間後に最高濃度に達し、腎臓、肝臓、脾臓及び皮膚において血液中濃度より高かった。

組織放射能分布(白色ラット)

組織	投与後の組織内濃度(μg eq./g組織)(各時点n=3)					
	1時間後	4時間後	8時間後	24時間後	3日後	7日後
血漿[a]	23.85	7.50	3.85	0.08	ND	ND
血液	25.30	6.76	3.17	—	—	—
腎皮質	92.51	34.20	20.66[b]	—	—	—
腎髄質	80.00	30.49	13.90	—	—	—
肝臓	40.64	12.46	6.21	—	—	—
脾臓	32.79	8.10[b]	4.28	—	—	—
皮膚	28.58	21.30	8.99	1.81	1.67	2.24
心筋	25.24	—	—	—	—	—
直腸粘膜	21.90	13.45	11.34[b]	1.95	1.76	—
精巣上体	19.66	14.37	11.04	—	—	—
盲腸粘膜	14.07	71.16[b]	23.44[b]	2.40	—	—
ハーダー腺	13.05	3.70	1.30	—	—	—
鼻粘膜	10.97	3.33	1.86	—	—	—
精巣	9.01	8.04	4.07	—	—	—
白色脂肪	4.57	1.01	—	—	—	—
水晶体	2.12	1.84	—	—	—	—
ブドウ膜	19.27	5.56	3.18	—	—	—
脊髄	1.13	—	—	—	—	—
脳	—	—	—	—	—	—
胃粘膜	41.25[b]	16.94[b]	6.35	—	—	—
小腸粘膜	37.64[b]	12.93[b]	11.83	—	—	—
大腸粘膜	21.53	14.88	36.86[b]	3.91	2.03	—

a　：液体シンチレーションカウンターによって放射能を測定
b　：フレアにより1例以上の測定に影響を認めた
ND：放射能未検出(検出限界＝0.13又は0.14μg eq./g)
—　：定量限界以下(1.37又は1.41μg eq./g組織)

注意：本剤の承認用法・用量(1日量)は1日1回25mg(多発性骨髄腫)、1日1回10mg(5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群)、1日1回25mg(再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫)、リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、1日1回20mg(再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫)である。

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

白色ラット(雄)及び有色ラット(雄)に^{14}C-レナリドミド150mg/kgを単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーで組織分布を検討したところ、白色ラット及び有色ラットともに投与1時間後から7日目のいずれの時点でも脳での放射能濃度は定量限界(1.37又は1.41μg eq./g組織)以下であった。

＜参考：アカゲザル＞[45)]

アカゲザル(雄)3匹にレナリドミド20mg(1.2～2mg/kg)を単回経口投与し、血漿中及び脳脊髄液(CSF)中のレナリドミド濃度をLC-MS/MS法で検討したところ、１匹は検出限界以下*、2匹のCSF移行率**は、それぞれ11%であった。

＊ 検出範囲：3.82～1,928μM
＊＊ CSF移行率：CSF AUC_{inf}/血漿中AUC_{inf}×100

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

妊娠ラット(妊娠17日目、6週齢)に^{14}C-レナリドミド150mg/kgを単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーで組織分布を検討したところ、胎児組織における放射能濃度は、脳を除き、母動物の組織内濃度よりも概して低かった。

妊娠ラットでの組織放射能分布

組　織	投与後の組織内濃度(μg eq./g組織)、各時点 n=1			
	母動物			
	1時間後	8時間後	24時間後	72時間後
血液	15.46	1.53	—	—
脳	—	—	—	—
心筋	16.83	1.71	—	—
肝臓	26.69	3.43	—	—
腎皮質	55.86	7.60[a]	—	—
腎髄質	64.69	10.69[a]	—	—
	胎　児			
	1時間後	8時間後	24時間後	72時間後
血液	4.89	—	—	—
脳	3.80	—	—	—
心臓	10.14	—	—	—
肝臓	5.69	—	—	—
腎臓	4.17	NS	—	—
胎盤	11.54	1.63	—	—

a ：フレアにより測定に影響を認めた
—：定量限界以下
NS：組織切片作製せず

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

注意：本剤の承認用法・用量(1日量)は1日1回25mg(多発性骨髄腫)、1日1回10mg(5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群)、1日1回25mg(再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫)、リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、1日1回20mg(再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫)である。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

精液中へ移行する。

<外国人のデータ>[46,47]

健康成人24例にレナリドミド25mgを1日1回4日間反復経口投与したとき、最終投与2時間後及び24時間後で精液中にレナリドミドが検出され、その平均濃度はそれぞれ478ng/mL、10.0ng/mLであった。また、精液中レナリドミド量(平均値)は2時間後1,379ng/射精、24時間後35.0ng/射精であり、それぞれ1日投与量25mgの0.0055%、0.00014%に相当した。精液中のレナリドミドのほとんどは投与後24時間以内に消失し、最終投与から72時間後、168時間後では精液中のレナリドミドは検出限界以下であった。

精液中のレナリドミド濃度の推移

		2時間後(n=6)	24時間後(n=6)	72時間後(n=6)	168時間(n=6)
精液中	濃度 (ng/mL)	478 (304～823)	10.0 (－～17.8)	—	—
	量/射精 (ng/射精)	1,379 (726～1,924)	35.0 (0.0～108)	0.0* (0.0～0.0)	0.0* (0.0～0.0)
	量/1日投与量 (25mg) (%)	0.0055 (0.0029～ 0.0077)	0.00014 (0.0～0.00043)	0.0* (0.0～0.0)	0.0* (0.0～0.0)
血漿中	濃度 (ng/mL)	219 (153～311)	—	NA	NA

平均値(範囲)
—：検出限界以下(<5ng/mL)、NA：特定せず
＊：量/射精、量/1日投与量は検出限界未満の場合は0と算出した

(6)血漿蛋白結合率

<外国人のデータ(*in vitro*)>

ヒト(健康人)の血漿に、^{14}C-レナリドミド溶液30～10,000ng/mLを加えて培養し、血漿蛋白結合率を限外濾過法で検討したところ、平均血漿蛋白結合率は約30%であった。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

1)代謝部位

主に未変化体として尿中に排泄される。

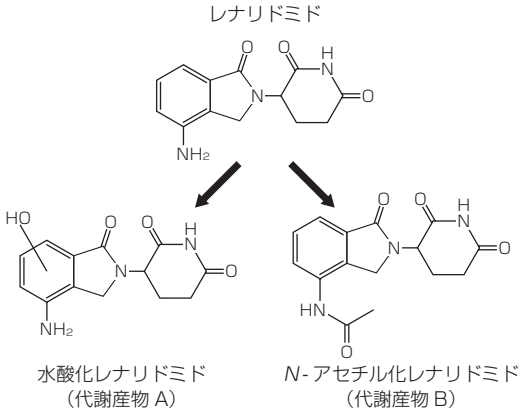
2)代謝経路

<外国人のデータ>[48]

健康成人男性6例に放射能活性を有するレナリドミド25mg懸濁液(^{14}C-レナリドミドと非標識レナリドミドの混合物)を単回経口投与したとき、微量の代謝産物が血漿中及び排泄物中に確認された。主な代謝物としてレナリドミドの水酸化体と*N*-アセチル化体が認められ、それぞれの尿及び糞中排泄率は投与量の5%未満であった。

注意：本剤の承認用法・用量(1日量)は1日1回25mg(多発性骨髄腫)、1日1回10mg(5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群)、1日1回25mg(再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫)、リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、1日1回20mg(再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫)である。

ヒトでのレナリドミドの推定代謝経路



(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

＜外国人のデータ(*in vitro*)＞[48)]

ヒト肝ミクロソーム及びヒト組換えチトクロームP450(CYP)分子種にレナリドミド(10μM)を加え、*in vitro*での代謝を検討した結果、レナリドミドはいずれも酸化や抱合などの有意な代謝を受けなかった。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

主に尿中に排泄される。

＜外国人のデータ＞[48)]

健康成人男性6例に放射能活性を有するレナリドミド25mg懸濁液(^{14}C-レナリドミドと非標識レナリドミドの混合物)を単回経口投与して、10日間の尿、糞便、精液中の代謝物プロファイルを検討した。その結果、レナリドミドの90.3%が尿中に排泄され、糞便中に3.6%、精液中に0.0059%排泄された。さらに、HPLC法により検討したところ、投与量のおよそ82%の放射能が未変化体として尿中に排泄された(0～24時間値)。

＜外国人のデータ：腎機能障害患者の排泄率＞[49,50)]

腎機能障害患者にレナリドミド25mgを単回経口投与したとき、腎機能別のレナリドミド尿中排泄率は以下の通りである。

注意：本剤の承認用法・用量(1日量)は1日1回25mg(多発性骨髄腫)、1日1回10mg(5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群)、1日1回25mg(再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫)、リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、1日1回20mg(再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫)である。

腎機能障害患者でのレナリドミドの尿中排泄率

	正常(n=6)	軽症(n=5)	中等症(n=6)	重症(n=6)
レナリドミド尿中排泄率(%dose)	84.6±8.5	68.9±8.0	41.5±20.2	44.1±12.5
CL_R(mL/min)	166.5±54.2	113.5±33.4	30.9±21.0	23.9±11.7

平均値±SD
測定法：LC-MS/MS法
腎機能別クレアチニンクリアランス(CL_{cr})実測値：正常：83～145mL/min、軽症：57～74mL/min、中等症：33～46mL/min、重症：17～29mL/min

8. トランスポーターに関する情報

<in vitro>

本剤は、BCRP、OCT2、OCTN1、OCTN2、MATE1の基質ではないことが示唆された。

また、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3に対して明確な阻害作用を示さなかった。

9. 透析等による除去率

<外国人のデータ：血液透析>[49～51]

末期腎不全患者6例にレナリドミド25mgを非透析時、透析時(4時間の透析の開始3時間前)に単回経口投与したとき、AUCは約40%減少した($p<0.001$)。なお、$t_{1/2}$は同程度であった。

末期腎不全患者での単回投与時の薬物動態パラメータ(非透析時、透析時)

	非透析時	透析時	p値
C_{max}(ng/mL)	538	370	0.1103
AUC_t(ng･hr/mL)	10,346	6,238	0.0003
AUC_∞(ng･hr/mL)	10,958	6,776	0.0006
t_{max}(hr)	1.25	2.00	0.3750
$t_{1/2}$(hr)	15.5	16.0	0.3368

幾何平均
p値：対応のあるt検定
t_{max}は中央値で示し、そのp値はWilcoxon符号付順位和検定で算出

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者に対するレナリドミド25mg単回投与時の血中濃度の推移：外国第Ⅰ相臨床試験(PK-001試験)[49～51]

<外国人のデータ>

腎機能障害患者(外国人)にレナリドミド25mgを単回経口投与したとき、AUCは増加した[中等症～重症(透析必要)腎障害で約3～5倍]。また、腎機能の低下に伴いレナリドミドの経口クリアランス(CL/F)、腎クリアランス(CL_R)は減少した。

注意：本剤の承認用法・用量(1日量)は1日1回25mg(多発性骨髄腫)、1日1回10mg(5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群)、1日1回25mg(再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫)、リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、1日1回20mg(再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫)である。

腎機能障害患者での単回投与時の薬物動態パラメータ(平均値±SD)

項目	腎機能(実測CL_{cr}値)					
	正常	軽症RI	中等度RI	重症RI	ESRD(非透析時)	ESRD(透析時)
評価例数	7	5	6	6	6	6
C_{max}(ng/mL)	605±246	691±110	592±177	765±81.3	552±140	385±112
AUC_{∞}(ng・hr/mL)	2181±703	2767±1094	6021±847	8191±1317	11121±2133	6830±919
t_{max}(hr)	1.0(0.50, 2.0)	1.0(1.0, 1.0)	1.0(0.50, 1.5)	1.5(0.50, 2.0)	1.3(1.00, 2.00)	2.0(0.50, 6.0)
$t_{1/2}$(hr)	3.34±0.88	3.67±0.70	10.6±3.33	9.22±2.44	15.6±1.14	16.1±1.73
CL/F(mL/min)	207±59	166±49	71±12	52±11	39±7	62±9
Vz/F(L)	58±15	51±13	62±15	41±8	52±8	86±14

平均値(算術平均値)±SD。ただしt_{max}は中央値(最小, 最大)。
腎機能別クレアチニンクリアランス(CL_{cr})実測値:正常:83〜145mL/min、軽症:57〜74mL/min、中等症:33〜46mL/min、重症:17〜29mL/min

腎機能に障害のある患者にレナリドミドを投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考値としてレナリドミド投与量及び投与間隔の調節を考慮すること。

腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安

用法・用量	腎機能(CL_{cr})		
	中等症 30≦CL_{cr}<60mL/min	重症(透析不要) CL_{cr}<30mL/min	重症(透析必要) CL_{cr}<30mL/min
多発性骨髄腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、2サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤15mgを2日に1回投与	本剤5mgを1日1回投与(透析日は透析後に投与)
5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	本剤5mgを1日1回投与	本剤2.5mgを1日1回投与[a]	本剤2.5mgを1日1回投与[b](透析日は透析後に投与)
再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、投与開始56日経過後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤15mgを2日に1回投与	本剤5mgを1日1回投与(透析日は透析後に投与)
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	本剤10mgを1日1回投与で開始し、2サイクル終了後忍容可能な場合は15mgに増量できる。	本剤5mgを1日1回投与	本剤5mgを1日1回投与(透析日は透析後に投与)

用法・用量はシミュレーションに基づき算出
a:本剤5mgを2日に1回投与とすることもできる。
b:本剤5mgを週3回投与とすることもできる。

11. その他

該当資料なし

注意:本剤の承認用法・用量(1日量)は1日1回25mg(多発性骨髄腫)、1日1回10mg(5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群)、1日1回25mg(再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫)、リツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、1日1回20mg(再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫)である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 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。[2.1、9.5参照]

1.2 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[1)]。[2.2、9.5参照]

1.3 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。[9.4.1、9.5参照]

1.4 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せないこと。[9.4.2、16.3参照]

1.5 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。

1.6 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。[9.1.1、11.1.1参照]

（解説）

1.1 本剤は、先天性欠損症を引き起こすことが知られているサリドマイドと類似した化学構造を有すること、カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験で、妊娠中に本剤を投与された母動物の胎児に奇形が認められており（「**Ⅸ. -2. -(5) 生殖発生毒性試験**」の項参照）、ヒトで催奇形性を有する可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には投与しないこととし、注意を促した（「**Ⅷ. -6. -(5) 妊婦**」の項参照）。

1.2 ヒトで催奇形性を有する可能性があることから、本剤の使用に際しては、胎児への薬剤曝露を防止する目的で、RevMate（レブラミド・ポマリスト適正管理手順：「**XⅢ. 備考**」の項参照）[1)]を定め、すべての関係者が本手順を遵守するよう設定した。

1.3 本剤は胎児への曝露を避けるため、RevMate（レブラミド・ポマリスト適正管理手順）[1)]が定められている。本手順では、投与開始前、投与中、投与中止後一定期間は、徹底した避妊及び妊娠反応検査が必要とされており、注意を喚起するため設定した（「**Ⅷ. -5. 重要な基本的注意とその理由**」、「**XⅢ. 備考**」の項参照）。

1.4 本剤は精液中へ移行することが報告されていることから[46,47)]（「**Ⅷ. -5.-(5) その他の組織への移行性**」の項参照）、徹底した避妊が必要とされるため、注意を促した。

1.5 本剤の投与により重篤な副作用が報告されており、緊急時の対応が十分可能な医療施設で、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り、本剤の投与が適切と判断された患者のみに投与する必要があるため、注意を促した。また、治療を行うにあたっては、患者又は家族等に対して、胎児への曝露の危険性や副作用及び有効性について、十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始するよう注意を促した。

1.6 国内外の臨床試験で、深部静脈血栓症及び肺塞栓症が報告されていることから、十分に観察を行いながら慎重に投与するよう注意を喚起した（「**Ⅷ. -8. -(1) 重大な副作用と初期症状**」の項参照）。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1　妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1、9.5参照］

2.2　適正管理手順を遵守できない患者［1.2、9.5参照］

2.3　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1　カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験で、妊娠中に本剤を投与された母動物の胎児に奇形が認められた（「**Ⅸ. -2. -（5）生殖発生毒性試験**」の項参照）。ヒトでも催奇形性を有する可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者は禁忌とした（「**Ⅷ. -6. -（5）妊婦**」の項参照）。

2.2　本剤の使用に際しては、RevMate（レブラミド・ポマリスト適正管理手順）[1)]が定められており、この手順を遵守することが極めて重要であることから、その徹底を図るため、この手順を遵守できない患者は禁忌とした。

2.3　本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により過敏症を発現する可能性が高いと考えられることから禁忌とした（「**Ⅷ. -8. -（1）重大な副作用と初期症状**」の項参照）。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「**Ⅴ. 治療に関する項目**」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「**Ⅴ. 治療に関する項目**」の項参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始から投与中止4週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。[16.3参照]

8.2 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症等の骨髄抑制が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮すること。[7.6、7.7、7.9、7.11、9.1.2、11.1.3参照]

8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.5、11.1.4参照]

8.4 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。

8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8参照]

8.6 甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.12参照]

8.7 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.17参照]

8.8 本剤の投与により、疼痛、発熱、皮疹等を伴うリンパ節の腫大等を特徴とする腫瘍フレアがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。

（解説）

8.1 本剤は精液中への移行が報告されていることから[46,47]（「**Ⅶ. -5. -(5) その他の組織への移行性**」の項参照）、投与中止4週間後までは、献血を含め、精子・精液を提供させないよう注意を促した。

8.2 国内外の臨床試験で重篤な好中球減少症及び血小板減少症等の骨髄抑制が認められたことから、定期的に血液学的検査を実施し、血球数のモニタリングを行う必要があるため記載した。重度の好中球減少症/血小板減少症が発現した場合には、「**Ⅴ. -3. 用法及び用量**」の項を参考に、休薬あるいはG-CSF製剤の使用を考慮すること（「**Ⅷ. -6. -(1) 合併症・既往歴等のある患者**」の項参照）。

8.3 本剤投与後にB型肝炎ウイルスDNA増加が報告されており、B型肝炎を発症した患者もいることから、B型肝炎ウイルスの再活性化に対する注意喚起を行った。本剤投与に先立って肝炎ウイルスの有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行う必要がある。

8.4 海外の臨床試験で、疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱が認められていることから、本剤投与中は、自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意を促した。

8.5 国内外の臨床試験で、腫瘍崩壊症候群*が認められたことから、腫瘍量の多い患者では血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行う必要があるため記載した。腫瘍量が多い患者では、投与時に十分な水分補給と尿量の確保、尿のアルカリ化、アロプリノール（尿酸生成抑制薬）などの投与を考慮すること。また、投与後（特に投与後数日間）は尿酸値や電解質濃度（カリウム、リン酸、カルシウムなど）の測定及び腎機能検査などを行い、患者の状態を注意深く観察する必要がある（「**Ⅷ. -8. -(1)重大な副作用と初期症状**」の項参照）。

＊ 腫瘍崩壊症候群：化学療法などにより腫瘍細胞が急激に崩壊されることで、大量の核酸、リン酸、カリウムが細胞内より血中に放出され、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン酸血症、乳酸アシドーシス、低カルシウム血症等を発症する症候群であり、重篤な不整脈や急性腎不全が起こることがある。

8.6 国内外の臨床試験で、甲状腺機能低下症が認められたことから、定期的に検査を行う必要があるため記載した。本剤投与中は、定期的に検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行う必要がある（「**Ⅷ. -8. -(1) 重大な副作用と初期症状**」の項参照）。

8.7 国内外の臨床試験で、重篤な腎障害が認められたことから、定期的に検査を行う必要があるため記載した。本剤投与中は、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある（「**Ⅷ. -8. -(1) 重大な副作用と初期症状**」の項参照）。

8.8 国内外の臨床試験で、腫瘍フレアが認められたことから、定期的に検査を行う必要があるため記載した。本剤投与中は、十分に観察し、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与など適切な処置を行い、必要に応じて本剤の休薬等を考慮する必要がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 深部静脈血栓症のリスクを有する患者

深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。［1.6、11.1.1参照］

9.1.2 骨髄抑制のある患者

重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。［7.6、7.7、7.9、7.11、8.2、11.1.3参照］

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

9.1.5 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。［8.3、11.1.4参照］

（解説）

9.1.1 国内外の臨床試験で、深部静脈血栓症及び肺塞栓症が報告されており、深部静脈血栓症のリスクを有する患者では、本剤により症状が発現又は増悪するおそれがあるため注意を促した。必要に応じて、抗血栓薬又は抗凝固薬の投与を考慮すること。

未治療の多発性骨髄腫を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（MM-020試験）[19,20]及び国内第Ⅱ相臨床試験（MM-025試験）[21,22]では、過去5年以内に深部静脈血栓症あるいは肺塞栓症の既往歴のある患者には、投与開始4ヵ月間、低分子ヘパリン、ヘパリンあるいはワルファリンを投与し、その後、低用量アスピリン又は抗凝固薬へ切り替えて継続、それ以外の患者には低用量アスピリン又は抗血栓薬の投与が治験実施計画書で規定されていた。

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（MDS-004試験）[3,4]及び再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（ATLL-002試験）[7~9]においても、血栓リスクのある患者に対しては抗血栓薬が予防的に投与された。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（NHL-007試験）[27,28]においては、血栓塞栓症のリスクがある患者ではアスピリン又はその他の予防薬、静脈血栓塞栓症の高リスクにある患者では低分子量ヘパリン、ヘパリン又はワルファリンによる予防的抗凝固療法を行うことが強く推奨されていた。

また、本剤投与中の深部静脈血栓症のリスク要因は十分に明らかではないが、国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）より、本剤及びサリドマイドの治療を受けている多発性骨髄腫患者における血栓症予防及び管理に関する実践的勧告が示されている。この中で、肥満、静脈血栓塞栓症（VTE）の既往、合併症、エリスロポエチン及び高用量のデキサメタゾンの併用等がVTEのリスク因子であると報告されている[52]。

注）使用に際しては、各抗血栓薬及び抗凝固薬の添付文書を確認すること。

レナリドミド/サリドマイドで治療中の多発性骨髄腫患者における血栓症予防及び管理に関する実践的勧告（国際骨髄腫ワーキンググループ）
「VTEリスク因子」

リスク	項　　目
患者個別のリスク	・肥満（BMI≧30kg/m^2） ・VTEの既往 ・中心静脈カテーテル/ペースメーカーの使用 ・疾患（心疾患、慢性腎疾患、糖尿病、急性感染症） ・外科手術（一般外科手術、麻酔、外傷） ・薬剤（エリスロポエチン） ・血液凝固障害 ・その他（長期臥床等）
疾患関連のリスク	・過粘稠度症候群
治療関連のリスク	・高用量デキサメタゾン（≧480mg/月）との併用 ・ドキソルビシン ・多剤併用化学療法

Palumbo A, et al.: Leukemia. 2008; 22: 414-423.（一部改変）

また、この勧告では、各リスクに応じた抗血栓薬（アスピリン、低分子ヘパリン、ワルファリンなど）の予防的な投与が推奨されている[52)]。

レナリドミド/サリドマイドで治療中の多発性骨髄腫患者における血栓症予防及び管理に関する実践的勧告（国際骨髄腫ワーキンググループ）
「VTEの予防と管理」

リスク	予防・管理
次のいずれかの場合 ・リスク因子のない患者 ・患者個別/疾患関連のリスク因子が1つのみの患者	アスピリン81～325mgを1日1回投与
次のいずれかの場合 ・患者個別/疾患関連のリスク因子が2つ以上の患者 ・治療関連のリスク因子のある患者	低分子ヘパリン［エノキサパリン40mg（4,000IU）を1日1回］又は規定用量のワルファリン［目標国際標準比（INR）2～3］

※最終的には医師の臨床判断に基づいて、最適な血栓予防薬を決定し、患者個人のリスクに合わせて調整する。高リスク状況では抗凝固療法を4～6ヵ月以上行う。

Palumbo A, et al.: Leukemia. 2008; 22: 414-423.

注）アスピリン、ワルファリン、低分子ヘパリンの使用に際しては、各添付文書を必ず確認すること。

9.1.2 国内外の臨床試験で、好中球減少症及び血小板減少症が報告されており、骨髄抑制のある患者では、重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現するおそれがあるため注意を促した（「**Ⅷ. -5. 重要な基本的注意とその理由**」、「**Ⅷ. -8. -（1）重大な副作用と初期症状**」の項参照）。

9.1.3 本剤投与後に、固形臓器移植歴のある患者における拒絶反応及び造血幹細胞移植歴のある患者における移植片対宿主病が認められている。臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者に本剤を投与する場合は十分に注意する必要があることから、注意を促した。

9.1.4 サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者では、重篤な発疹等が発現するおそれがあるため、注意を喚起した。

9.1.5 本剤投与後にB型肝炎ウイルスDNA増加が報告されており、B型肝炎を発症した患者もいることから、B型肝炎ウイルスの再活性化に対する注意喚起を行った。B型肝炎ウイルスキャリアの患者や既往感染の患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること（「**Ⅷ. -5. 重要な基本的注意とその理由**」の項参照）。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
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。副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎機能障害が悪化することがある。[7.1、16.6.1参照]

（解説）

本剤は、主に未変化体として尿中に排泄されることが知られており（「**Ⅶ. -7. 排泄**」の項参照）、腎機能障害患者と血液透析患者を対象とした薬物動態試験（外国人）で、腎機能低下に伴いクリアランスは減少し、本剤の曝露量が増加することが報告されている[49～51]（「**Ⅶ. 薬物動態に関する項目**」、「**Ⅷ. -5. 重要な基本的注意とその理由**」の項参照）。このため、腎機能障害のある患者では副作用が強くあらわれるおそれがあり（「**Ⅷ. -8. 副作用**」の項参照）、また、腎機能障害が悪化するおそれがあるため注意を促した。腎機能障害患者に投与する際には、開始用法・用量の目安が「**Ⅶ. -10. 特定の背景を有する患者**」（58、59ページ）に示されているので参照すること。

腎機能障害患者における有害事象発現状況

＜未治療の多発性骨髄腫＞[53]

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（MM-020試験）では、投与開始前のCL_{cr}がCL_{cr}≧80mL/min（腎機能正常）、CL_{cr}≧50～＜80mL/min（軽度腎機能障害）、CL_{cr}≧30～＜50mL/min（中等度腎機能障害）、CL_{cr}＜30mL/min（重度腎機能障害）に分けて有害事象の発現割合を比較した。クレアチニンクリアランス別の有害事象発現状況は以下の通り。

クレアチニンクリアランス別の有害事象発現状況：外国第Ⅲ相臨床試験（MM-020試験）

	CL_{cr}＜30mL/min (n=92)	CL_{cr}≧30～＜50mL/min (n=243)	CL_{cr}≧50～＜80mL/min (n=492)	CL_{cr}≧80mL/min (n=245)
有害事象	92(100.0)	243(100.0)	489(99.4)	241(98.4)
重篤な有害事象	72(78.3)	169(69.5)	295(60.0)	131(53.5)
Grade 3/4の有害事象	80(87.0)	208(85.6)	400(81.3)	198(80.8)
死亡に至った有害事象	17(18.5)	27(11.1)	35(7.1)	7(2.9)

注）MM-020試験はCL_{cr}値を参考にして用量を調節することが規定されていた。　n(%)

＜再発又は難治性の多発性骨髄腫＞[13)]

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（MM-009試験、MM-010試験）では、投与開始前のクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）が50＜CL_{cr}＜60mL/minであった群と、CL_{cr}≧60mL/minであった群で有害事象の発現割合を比較した。クレアチニンクリアランス別の有害事象発現状況は以下の通り。

クレアチニンクリアランス別の有害事象発現状況：外国第Ⅲ相臨床試験（MM-009/010試験）

	50＜CL_{cr}＜60mL/min (n=40)	CL_{cr}≧60mL/min (n=243)	p値
Grade 3/4（%）	95	77	＜0.05
好中球減少症	52	32	
血小板減少症	25	9	
貧血	18	5	
低カリウム血症	12	4	
呼吸窮迫	8	＜1	
重篤（%）	70	51	＜0.05

※ 本試験は血清クレアチニンが＞2.5mg/dLを除外基準としており、腎機能別の投与量調節は行われていない。
（腎機能障害患者の開始用量目安は「**Ⅶ. -10. 特定の背景を有する患者**」の項参照）

（3）肝機能障害患者

設定されていない

（4）生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。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。［1.3、9.5参照］

9.4.2 男性には、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せないこと。［1.4、16.3参照］

（解説）

「**Ⅷ. -1. 警告内容とその理由**」の項参照

（5）妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。［1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.18参照］

（解説）

カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験で、母動物の胎児に奇形（鎖肛、四肢及び尾の奇形など）が認められており（「**Ⅸ. -2. -（5）生殖発生毒性試験**」の項参照）、本剤はヒトで催奇形性を有する可能性があるため設定した。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦
授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

（解説）
本剤の乳汁中への移行性については検討されておらず、安全性が確立していないことから設定した。

(7)小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
小児等に対する本剤の安全性については検討されておらず、安全性は確立していないことから設定した。

(8)高齢者

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

（解説）
一般に高齢者では生理機能が低下しており、腎機能が低下している場合に、本剤の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）が増加して、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した（「**V. -3. 用法及び用量**」の項参照）。

多発性骨髄腫

＜未治療の多発性骨髄腫＞[54)]
未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（MM-020試験）で、年齢別に＞75歳の群と≦75歳の群で有害事象の発現状況を比較したところ、≦75歳の群に比べ＞75歳の群で重篤な有害事象の発現割合は10%以上高かったものの、Grade 3/4の有害事象の発現割合に大きな差は認めなかった。

年齢別の有害事象発現状況：外国第Ⅲ相臨床試験（MM-020試験）

	≦75歳（n=695）	＞75歳（n=377）
有害事象	688（99.0%）	377（100.0%）
重篤な有害事象	401（57.7%）	266（70.6%）
Grade 3/4の有害事象	559（80.4%）	327（86.7%）
死亡に至った有害事象	39（5.6%）	47（12.5%）

n（%）

＜再発又は難治性の多発性骨髄腫＞[13)]

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（MM-009試験、MM-010試験）で、高齢者（＞65歳）と非高齢者（≦65歳）での有害事象の発現状況を比較したところ、年齢層にかかわらず全例に有害事象が認められた。また、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象の発現割合は、併用群及び単独群ともに、高齢者で非高齢者より高かった。

年齢別の有害事象発現状況：外国第Ⅲ相臨床試験（MM-009/010試験）

	レナリドミド25mg＋デキサメタゾン40mg		デキサメタゾン40mg	
	≦65歳(n=207)	＞65歳(n=146)	≦65歳(n=212)	＞65歳(n=138)
有害事象	207(100.0%)	146(100.0%)	212(100.0%)	138(100.0%)
重篤な有害事象	97(46.9%)	95(65.1%)	87(41.0%)	73(52.9%)
試験中止に至った有害事象	42(20.3%)	42(28.8%)	29(13.7%)	32(23.2%)

n(%)

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした外国第Ⅱ相臨床試験（MDS-003試験）[2)]で、高齢者（＞65歳）と非高齢者（≦65歳）での有害事象の発現状況を比較したところ、年齢層にかかわらず全例に有害事象が認められた。また、Grade 3/4の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、高齢者で非高齢者より高かった。

年齢別の有害事象発現状況：外国第Ⅱ相臨床試験（MDS-003試験）

	≦65歳(n=48)	＞65歳(n=100)
有害事象	48(100.0%)	100(100.0%)
Grade 3/4の有害事象	43(89.6%)	97(97.0%)
重篤な有害事象	22(45.8%)	67(67.0%)

n(%)

再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫

再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（ATLL-002試験）[7,8)]では、年齢にかかわらず全患者で有害事象が認められた。また、Grade 3/4の有害事象、重篤な有害事象のいずれも、年齢別の発現割合に大きな違いはなかった。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（NHL-007試験）[27,28)]において、有害事象発現状況を65歳未満の患者、65歳以上の患者で比較した。有害事象は年齢層にかかわらずほぼすべての患者に認められた。Grade3/4の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、レナリドミド＋リツキシマブ併用療法を行ったR^{2}群で、65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者で10%以上高かった。

年齢別の有害事象発現状況：国際共同第Ⅲ相臨床試験（NHL-007試験）

	R^{2}群		Rit単独群	
	<65歳(n=96)	≧65歳(n=80)	<65歳(n=107)	≧65歳(n=73)
有害事象	95(99.0%)	79(98.8%)	103(96.3%)	70(95.9%)
Grade3/4の有害事象	60(62.5%)	61(76.3%)	35(32.7%)	23(31.5%)
重篤な有害事象	18(18.8%)	27(33.8%)	12(11.2%)	13(17.8%)

R^{2}群：レナリドミド20mg＋リツキシマブ375mg/m^2　Rit単独群：プラセボ＋リツキシマブ375mg/m^2　n(%)

7. 相互作用

（1）併用禁忌とその理由

該当しない

（2）併用注意とその理由

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤 （ジゴキシン等） ［16.7.1参照］	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明

（解説）

本剤とジギタリス製剤の併用により、ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する際には、血中ジゴキシン濃度をモニタリングを含む十分な観察を行うことが必要である。

なお、ジゴキシンによる本剤の薬物動態への影響は認められていない。

＜外国人のデータ＞[55)]

健康成人19例を対象に、二重盲検プラセボ対照ランダム化2期クロスオーバー試験により、レナリドミドとジゴキシンの薬物相互作用を検討した。レナリドミド10mg又はプラセボを1日1回7日間反復投与し、各期の5日目にジゴキシン0.5mgを単回経口投与した。その結果、レナリドミド投与下でのジゴキシンのC_{max}、AUC_{∞}はレナリドミド非投与下に比べ約14%増加し、$t_{1/2}$（中央値）が延長した。一方、ジゴキシンはレナリドミドの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

レナリドミド投与有無別のジゴキシンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	レナリドミド		幾何平均比%［90%信頼区間］
	投与下	非投与下	
C_{max}(ng/mL)	2.022±0.611 (n=17)	1.798±0.635 (n=17)	113.95[b] [99.15～130.96[b]]
AUC_t(ng・hr/mL)	20.89±6.145 (n=17)	19.65±5.934 (n=17)	108.30[b] [100.20～117.04[b]]
AUC_{∞}(ng・hr/mL)	30.17±8.618 (n=13)	26.09±6.128 (n=12)	113.52[b] [100.52～128.20[b]]
t_{max}(hr)[a]	1.00(1.00～3.00) (n=17)	1.00(1.00～3.00) (n=17)	0.0000[c] [−0.5000～0.0000[c]]
$t_{1/2}$(hr)	36.87±6.704 (n=13)	31.68±5.452 (n=12)	5.1942[c] [0.4746～10.0860[c]]

平均値±SD（n：評価例数）
a：中央値（最小値～最大値）
b：平均比%及び90%信頼区間はC_{max}、AUC_{∞}の幾何平均から算出した
c：中央値の差及び中央値の差の90%信頼区間を示した

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 深部静脈血栓症（6.2%）、**肺塞栓症**（3.0%）［1.6、9.1.1参照］

11.1.2 脳梗塞、一過性脳虚血発作（1.5%）

11.1.3 骨髄抑制

汎血球減少症（1.1%）、好中球減少症（40.1%）、血小板減少症（19.2%）、貧血（20.4%）、発熱性好中球減少症（2.2%）等の骨髄抑制があらわれることがある。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。［7.6、7.7、7.9、7.11、8.2、9.1.2参照］

11.1.4 感染症（22.0%）

肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。［8.3、9.1.5参照］

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）（0.1%）

11.1.7 過敏症

アナフィラキシー（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）、発疹（14.0%）、蕁麻疹（0.6%）等の過敏症があらわれることがある。

11.1.8 腫瘍崩壊症候群（0.2%）

異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.5参照］

11.1.9 間質性肺疾患（0.3%）

11.1.10 心筋梗塞、心不全、不整脈

心筋梗塞（0.4%）、心不全（1.1%）、心房細動等の不整脈（3.1%）が報告されている。

11.1.11 末梢神経障害

錯感覚（7.5%）、末梢性ニューロパチー（5.5%）、感覚鈍麻（3.3%）、筋力低下（2.2%）等の末梢神経障害が報告されている。

11.1.12 甲状腺機能低下症（0.9%）

［8.6参照］

11.1.13 消化管穿孔（0.1%）

11.1.14 起立性低血圧（0.4%）

11.1.15 痙攣（頻度不明）

11.1.16 肝機能障害、黄疸（3.9%）

AST、ALT、γ-GTP上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.17 重篤な腎障害（2.2%）

腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。［8.7参照］

11.1.18 催奇形性（頻度不明）

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。［9.5参照］

（解説）

11.1.1 レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与の併合解析（解析対象症例数1,439例）及びリツキシマブとの併用投与（解析対象症例数176例）では、深部静脈血栓症が98例（6.8%）及び2例（1.1%）、肺塞栓症が45例（3.1%）及び4例（2.3%）に認められた。

深部静脈血栓症及び肺塞栓症が疑われる、急激な片側下肢（まれに上肢）の腫脹・疼痛・しびれ、胸痛、突然の息切れ、四肢の麻痺など急激な症状の変化に十分に注意する必要があり、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うよう注意を促した。

11.1.2 レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与の併合解析（解析対象症例数1,439例）及びリツキシマブとの併用投与（解析対象症例数176例）では、脳梗塞及び一過性脳虚血発作が23例（1.6%）及び1例（0.6%）に認められた。

本剤投与中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行う必要がある。

11.1.3 レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与の併合解析（解析対象症例数1,439例）及びリツキシマブとの併用投与（解析対象症例数176例）では、汎血球減少症が17例（1.2%）及び1例（0.6%）、好中球減少症は549例（38.2%）及び98例（55.7%）、白血球減少症が155例（10.8%）及び46例（26.1%）、血小板減少症が286例（19.9%）及び24例（13.6%）、貧血が308例（21.4%）及び22例（12.5%）、リンパ球減少症が99例（6.9%）及び13例（7.4%）、発熱性好中球減少症が30例（2.1%）及び5例（2.8%）に認められた。

本剤投与中は、骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、適切な処置を行う必要がある。

11.1.4 レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与の併合解析（解析対象症例数1,439例）及びリツキシマブとの併用投与（解析対象症例数176例）では、感染症が308例（21.4%）及び48例（27.3%）に認められた。感染症について、本剤投与中は定期的な検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行う必要がある。

また、B型肝炎ウイルス感染及び既往感染の有無を確認し、必要に応じて本剤投与前に適切な処置を行い、定期的に肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

11.1.5 外国において本剤との関連性が否定できない進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy：PML）が報告されており、死亡に至った例も認められている。なお、報告された症例の多くでは、デキサメタゾンとの併用や免疫抑制化学療法の治療歴があった。進行性多巣性白質脳症の症状及び徴候に注意し、進行性多巣性白質脳症が疑われた場合は、本剤の投与を中止して鑑別診断を行う必要がある。

11.1.6 レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与の併合解析（解析対象症例数1,439例）及びリツキシマブとの併用投与（解析対象症例数176例）では、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）及び中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）が1例（0.1%）及び0例に認められた。

本剤投与中は観察を十分に行い、高熱（38.0℃以上）を伴う粘膜の炎症、表皮剥離、水疱、びらんなどの症状が疑われた場合は、直ちに投与を中止し、すみやかに適切な処置を行う必要がある。

Stevens-Johnson 症候群・中毒性表皮壊死症を発現した外国症例の経過

症　例		60代、男性
原疾患		多発性骨髄腫
既往歴・合併症		高血圧症、心臓肥大
併用薬（目的）		デキサメタゾン40mg/回（多発性骨髄腫）、リシノプリル5mg/週（高血圧症）、パミドロネート、アシクロビル軟膏（口唇ヘルペス）
経過・処置	投与開始日	レナリドミド25mg/日投与を開始。
	5日目	発熱に続いて、掌を含む手、前腕、頚部、下肢に多形紅斑及び口腔病変が発現。 顔、胸、背部体幹、足底に有痛性の皮疹がみられる。 口腔及び生殖器に水疱、口唇口腔粘膜及び性器にびらんがみられる。 結膜充血、ニコルスキー現象†陽性を認める。 体表面積の90%の皮膚が脱落し、残りの部位には水疱が発現。 再上皮化はほとんど認められず。 右脚の皮膚生検に、接合部皮膚炎（表在性血管周囲及び間質性の炎症性浸潤、無数の角化細胞アポトーシス、真皮表皮接合部の不明瞭化）を確認。
	7日目 （投与中止日）	Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症により入院。 レナリドミドを中止。 プレドニゾロン及び免疫グロブリン静注、フシジン酸Na軟膏による治療を開始。 また、体液及び電解質バランスを綿密にモニタリング。
	中止から20日目	仰臥位前後の胸部Ｘ線で 、びまん性の両肺実質の陰影、肺容量低下、肺水腫と一致する肺血管増生を確認（4日前と比較して顕著な悪化）。 高用量ステロイド剤、抗生剤、包帯交換、支持療法、免疫グロブリン静注にて治療する。中毒性表皮壊死症の合併症により死亡。

†ニコルスキー現象：中毒性表皮壊死症などにおいて、皮疹のない皮膚面に指先などで機械的圧迫を加えると容易に表皮剥離や水疱を生じる現象

11.1.7　レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与の併合解析（解析対象症例数1,439例）及びリツキシマブとの併用投与（解析対象症例数176例）では、発疹211例（14.7%）及び15例（8.5%）、蕁麻疹7例（0.5%）及び3例（1.7%）が認められ、アナフィラキシー及び血管浮腫は認められなかった。

本剤投与中は、過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行う必要がある。

11.1.8　レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与の併合解析（解析対象症例数1,439例）及びリツキシマブとの併用投与（解析対象症例数176例）では、腫瘍崩壊症候群*が2例（0.1%）及び2例（1.1%）に認められた。

本剤では、腫瘍崩壊症候群を併発する可能性があり、腫瘍量が多い患者では、投与時に十分な水分補給と尿量の確保、尿のアルカリ化、アロプリノール（尿酸生成抑制薬）などの投与を考慮すること。また、投与後（特に投与後数日間）は尿酸値や電解質濃度（カリウム、リン酸、カルシウムなど）の測定及び腎機能検査などを行い、患者の状態を注意深く観察する必要がある。

＊腫瘍崩壊症候群：化学療法などにより腫瘍細胞が急激に崩壊されることで、大量の核酸、リン酸、カリウムが細胞内より血中に放出され、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン酸血症、乳酸アシドーシス、低カルシウム血症等を発症する症候群であり、重篤な不整脈や急性腎不全が起こることがある

【参考】レナリドミド+デキサメタゾン併用療法による腫瘍崩壊症候群の予防（Expert TLS panel consensus より）

TLS（Tumour Lysis Syndrome）panel consensus では、多発性骨髄腫は腫瘍崩壊症候群の低リスク疾患に分類され、患者の状態の観察、水分補給、アロプリノール投与が予防処置として推奨されています。

Cairo MS, et al.: Br J Haematol. 2010; 149: 578-586.

腫瘍崩壊症候群を発現した外国症例の経過

症　例		60代、男性
原疾患		多発性骨髄腫
経過・処置	投与開始日	レナリドミド30mg/日投与を開始。
	4日目	クレアチニン2.5mg/dL、BUN50mg/dL、血小板55,000/μL
	6日目 （投与中止日）	尿酸10.6mg/dL、カリウム6.6mEq/L、リン酸5.4mg/dL、クレアチニン3.2mg/dL、BUN61mg/dL、血小板45,000/μLで、腫瘍崩壊症候群と血小板減少症を懸念し入院。 レナリドミドを中止し、補液、尿のアルカリ化、輸血を実施。
	8日目 （中止から2日目）	尿酸6.5mg/dL、カリウム4.4mEq/L、リン酸3.1mg/dL、クレアチニン2.0mg/dL、BUN39mg/dL、血小板30,000/μLで、腫瘍崩壊症候群は消失し、安定した状態で退院。
	10日目 （投与再開日）	レナリドミド15mg/日で投与を再開。
	25日目	血小板減少症が軽快。

11.1.9　レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与の併合解析（解析対象症例数1,439例）及びリツキシマブとの併用投与（解析対象症例数176例）では、間質性肺疾患が5例（0.3%）及び0例に認められた。

本剤投与中は十分に観察を行い、必要に応じ、胸部X線や胸部CT検査等を実施し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、ステロイド療法等の適切な処置を行う必要がある。

間質性肺疾患を発現した症例の経過

症　例		70代、女性（国内）
原疾患		多発性骨髄腫
既往歴・合併症		陳旧性肺結核
経過・処置	投与開始日	レナリドミド25mg/日を1サイクル（21日間）投与。
	1サイクル投与後8日目	1サイクル投与後8日目に軽度の炎症所見（CRP2.52mg/dL）を認めたため入院。 レボフロキサシンを開始。
	9～10日目	胸部CTにて、間質性肺炎、少量の心嚢水を認める。また、低酸素血症あり。 メチルプレドニゾロン、ミカファンギンを開始。翌日よりガンシクロビルを併用開始。CMV、アスペルギルス、カンジダ抗原は陰性。
	13日目	スリガラス陰影は改善、CRPは0.37mg/dLに低下。
	14日目	38.6℃の発熱を認め、2次感染やマイコプラズマ感染を疑いミノマイシンを開始。
	15日目	セフェピムを併用開始。感染性心内膜を疑いアンピシリン開始。 PO^2が62.8Torrとなったため、酸素吸気開始。 間質性肺炎の後治療としてプレドニゾロン内服開始。
	19日目	胸部CTにて間質性肺炎の改善を認め、低酸素血症は回復（$PO_2$80.1Torr）、呼吸苦も改善。

症　例		70代、男性（外国）
原疾患		多発性骨髄腫
経過・処置	投与開始日	デキサメタゾン併用にて、レナリドミド25mg/日投与を開始。
	2ヵ月後	原因不明の発熱で入院。
	入院後	胸部X線にて、肺門から間質及び肺胞にかけて、網状で結節性の陰影を伴う不透明領域を認め炎症変化、肺水腫、リンパ管炎が最も示唆された。その後、経気管支的肺生検にて、線維性の気腔内滲出液とともに、斑状で間質性の炎症細胞の浸潤を認める。 また、胸部HRCTにて、肺胞炎の著明な進行とともに、極めて広範囲のスリガラス様の変化を認める。 入院から6日目にデキサメタゾン、10日目にレナリドミドを中止。治療としてメチルプレドニゾロン、リンコマイシン、セフェピム、バンコマイシンなどを投与。
	入院後34日目	間質性肺炎及び後腹膜出血により死亡。剖検は実施されず。

11.1.10　レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与の併合解析（解析対象症例数1,439例）では、心筋梗塞が6例（0.4%）、心不全が18例（1.3%）、不整脈が47例（3.3%）に認められた。リツキシマブとの併用投与（解析対象症例数176例）では、不整脈が3例（1.7%）に認められた。

本剤投与中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行う必要がある。

11.1.11 レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与の併合解析（解析対象症例数1,439例）及びリツキシマブとの併用投与（解析対象症例数176例）では、末梢性感覚ニューロパチーが168例（11.7%）及び6例（3.4%）、錯感覚が116例（8.1%）及び5例（2.8%）、末梢性ニューロパチーが87例（6.0%）及び2例（1.1%）、感覚鈍麻が52例（3.6%）及び1例（0.6%）、筋力低下が36例（2.5%）及び0例に認められた。

本剤投与中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行う必要がある。

11.1.12 レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与の併合解析（解析対象症例数1,439例）及びリツキシマブとの併用投与（解析対象症例数176例）では、甲状腺機能低下症が12例（0.8%）及び2例（1.1%）に認められた。

本剤投与中は定期的に検査を行うなど十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行う必要がある。

11.1.13 レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与の併合解析（解析対象症例数1,439例）及びリツキシマブとの併用投与（解析対象症例数176例）では、消化管穿孔が1例（0.1%）及び1例（0.6%）に認められた。

本剤投与中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

11.1.14 レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与の併合解析（解析対象症例数1,439例）及びリツキシマブとの併用投与（解析対象症例数176例）では、起立性低血圧が7例（0.5%）及び0例に認められた。

本剤投与中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行う必要がある。

11.1.15 国内外において、市販後に本剤の投与により痙攣を認めた症例が報告されている。

本剤投与中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行う必要がある。

11.1.16 レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与の併合解析（解析対象症例数1,439例）及びリツキシマブとの併用投与（解析対象症例数176例）では、肝機能障害及び黄疸が37例（2.6%）及び26例（14.8%）に認められた。

本剤投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある。

11.1.17 レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与の併合解析（解析対象症例数1,439例）及びリツキシマブとの併用投与（解析対象症例数176例）では、重篤な腎障害が35例（2.4%）及び1例（0.6%）に認められた。

本剤投与中は、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある。

11.1.18 類薬であるサリドマイドでは、ヒトで催奇形性が報告されている。

なお、本剤のカニクイザルでの生殖発生毒性試験で、妊娠中に本剤を投与された母動物の胎児に奇形が認められ、ヒトで催奇形性を有する可能性がある（「**Ⅸ. -2. -(5) 生殖発生毒性試験**」の項参照）。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないよう注意する必要がある。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
胃腸	便秘（21.2%）、下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、口内炎、上腹部痛	腹部不快感、胃腸炎、腸炎
心臓			動悸
血管		低血圧	高血圧、潮紅
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、上気道の炎症、嗄声
筋骨格	筋痙縮	四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛	筋骨格痛、骨痛、ミオパチー、筋骨格硬直、頚部痛
内分泌			甲状腺機能亢進症、クッシング症候群
代謝	食欲不振	低カリウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低リン酸血症	脱水、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、痛風、低蛋白血症、高カリウム血症、高クロール血症、低尿酸血症
血液			好酸球増加症、白血球数増加、好塩基球増加、播種性血管内凝固
精神・神経系	味覚異常	浮動性めまい、振戦、不眠症、頭痛、傾眠、錯乱状態	うつ病、易刺激性、不安、気分動揺、譫妄
皮膚	そう痒症	皮膚乾燥、紅斑、多汗、脱毛症	湿疹
眼		霧視、白内障	
その他	疲労（21.1%）、腫瘍フレア（10.9%）注）、無力症、末梢性浮腫	発熱、体重減少、浮腫、倦怠感	悪寒、CRP増加、ALP増加、挫傷、LDH増加、胸痛、体重増加、転倒、フィブリンDダイマー増加、アミラーゼ増加

注）再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験並び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患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験結果に基づく発現頻度

副作用の発現状況一覧

国内第Ⅱ相臨床試験（MM-025 試験）でのレナリドミド＋デキサメタゾン併用療法の副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況※

※：レナリドミドとの関連性が否定できない副作用

	全Grade	Grade 3以上
解析対象例数	26	
発現例数(%)	25(96.2)	15(57.7)
皮膚および皮下組織障害	20(76.9)	4(15.4)
発疹	12(46.2)	2(7.7)
皮膚乾燥	3(11.5)	0(0.0)
そう痒症	3(11.5)	0(0.0)
斑状丘疹状皮疹	3(11.5)	1(3.8)
蕁麻疹	2(7.7)	0(0.0)
剥脱性皮膚炎	1(3.8)	0(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1(3.8)	0(0.0)
紅斑	1(3.8)	0(0.0)
皮膚疼痛	1(3.8)	0(0.0)
皮膚剥脱	1(3.8)	0(0.0)
中毒性皮疹	1(3.8)	1(3.8)
胃腸障害	12(46.2)	0(0.0)
便秘	6(23.1)	0(0.0)
口内炎	3(11.5)	0(0.0)
下痢	2(7.7)	0(0.0)
上腹部痛	1(3.8)	0(0.0)
大腸炎	1(3.8)	0(0.0)
口内乾燥	1(3.8)	0(0.0)
胃炎	1(3.8)	0(0.0)
イレウス	1(3.8)	0(0.0)
悪心	1(3.8)	0(0.0)
食道潰瘍	1(3.8)	0(0.0)
嘔吐	1(3.8)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害	10(38.5)	10(38.5)
好中球減少症	7(26.9)	6(23.1)
血小板減少症	6(23.1)	4(15.4)
貧血	5(19.2)	4(15.4)
白血球減少症	5(19.2)	3(11.5)
リンパ球減少症	2(7.7)	1(3.8)
神経系障害	9(34.6)	0(0.0)
味覚異常	3(11.5)	0(0.0)
感覚鈍麻	2(7.7)	0(0.0)
浮動性めまい	1(3.8)	0(0.0)
頭痛	1(3.8)	0(0.0)
失神寸前の状態	1(3.8)	0(0.0)
傾眠	1(3.8)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(23.1)	0(0.0)
倦怠感	3(11.5)	0(0.0)
疲労	1(3.8)	0(0.0)
末梢性浮腫	1(3.8)	0(0.0)
発熱	1(3.8)	0(0.0)
代謝および栄養障害	4(15.4)	1(3.8)
食欲減退	2(7.7)	0(0.0)
低カルシウム血症	1(3.8)	0(0.0)
低カリウム血症	1(3.8)	0(0.0)
低リン酸血症	1(3.8)	0(0.0)
腫瘍崩壊症候群	1(3.8)	1(3.8)
感染症および寄生虫症	3(11.5)	2(7.7)
肺炎	2(7.7)	2(7.7)
上気道感染	1(3.8)	0(0.0)
尿路感染	1(3.8)	1(3.8)
臨床検査	3(11.5)	1(3.8)
体重減少	2(7.7)	0(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(3.8)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(3.8)	0(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1(3.8)	1(3.8)
筋骨格系および結合組織障害	3(11.5)	0(0.0)
筋痙縮	2(7.7)	0(0.0)
筋肉痛	1(3.8)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(11.5)	1(3.8)
呼吸困難	2(7.7)	0(0.0)
しゃっくり	1(3.8)	0(0.0)
間質性肺疾患	1(3.8)	1(3.8)
血管障害	3(11.5)	0(0.0)
低血圧	2(7.7)	0(0.0)
深部静脈血栓症	1(3.8)	0(0.0)
心臓障害	1(3.8)	1(3.8)
冠動脈狭窄	1(3.8)	1(3.8)
肝胆道系障害	1(3.8)	1(3.8)
肝機能異常	1(3.8)	1(3.8)
精神障害	1(3.8)	0(0.0)
不眠症	1(3.8)	0(0.0)

MedDRA/J21.0 の PT で集計した。

外国第Ⅲ相臨床試験（MM-020 試験）でのレナリドミド＋デキサメタゾン併用群の副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況※

※：レナリドミドとの関連性が否定できない副作用

	全Grade	Grade 3以上
解析対象例数	532	
発現例数(%)	482(90.6)	343(64.5)
血液およびリンパ系障害	272(51.1)	185(34.8)
好中球減少症	169(31.8)	140(26.3)
貧血	125(23.5)	48(9.0)
血小板減少症	86(16.2)	36(6.8)
白血球減少症	56(10.5)	23(4.3)
リンパ球減少症	43(8.1)	20(3.8)
発熱性好中球減少症	6(1.1)	5(0.9)
汎血球減少症	5(0.9)	1(0.2)
内出血発生の増加傾向	3(0.6)	0(0.0)
好酸球増加症	2(0.4)	0(0.0)
白血球増加症	2(0.4)	1(0.2)
凝血異常	1(0.2)	0(0.0)
ヘモグロビン血症	1(0.2)	0(0.0)
溶血性貧血	1(0.2)	1(0.2)
胃腸障害	250(47.0)	30(5.6)
便秘	119(22.4)	10(1.9)
下痢	112(21.1)	13(2.4)
悪心	49(9.2)	2(0.4)
口内乾燥	19(3.6)	0(0.0)
腹痛	15(2.8)	1(0.2)
嘔吐	13(2.4)	1(0.2)
消化不良	9(1.7)	0(0.0)
鼓腸	9(1.7)	0(0.0)
腹部膨満	7(1.3)	0(0.0)
アフタ性潰瘍	6(1.1)	1(0.2)
口腔内潰瘍形成	5(0.9)	0(0.0)
口内炎	4(0.8)	0(0.0)
上腹部痛	3(0.6)	0(0.0)
嚥下障害	3(0.6)	0(0.0)
胃食道逆流性疾患	3(0.6)	0(0.0)
虚血性大腸炎	2(0.4)	2(0.4)
胃腸障害	2(0.4)	0(0.0)
口の感覚鈍麻	2(0.4)	0(0.0)
口腔内痛	2(0.4)	0(0.0)
口の錯感覚	2(0.4)	0(0.0)
腹部不快感	1(0.2)	0(0.0)
空気嚥下	1(0.2)	0(0.0)
肛門失禁	1(0.2)	0(0.0)
おくび	1(0.2)	0(0.0)
胃腸出血	1(0.2)	1(0.2)
歯肉痛	1(0.2)	0(0.0)
舌痛	1(0.2)	0(0.0)
痔核	1(0.2)	0(0.0)
麻痺性イレウス	1(0.2)	0(0.0)
腸管虚血	1(0.2)	1(0.2)
過敏性腸症候群	1(0.2)	0(0.0)
壊死性大腸炎	1(0.2)	1(0.2)
口腔内不快感	1(0.2)	0(0.0)

	全Grade	Grade 3以上
耳下腺管閉塞	1(0.2)	0(0.0)
逆流性胃炎	1(0.2)	1(0.2)
唾液腺障害	1(0.2)	0(0.0)
舌浮腫	1(0.2)	0(0.0)
神経系障害	238(44.7)	37(7.0)
末梢性感覚ニューロパチー	85(16.0)	5(0.9)
錯感覚	56(10.5)	0(0.0)
末梢性ニューロパチー	29(5.5)	12(2.3)
味覚異常	27(5.1)	1(0.2)
感覚鈍麻	23(4.3)	0(0.0)
振戦	23(4.3)	1(0.2)
浮動性めまい	21(3.9)	0(0.0)
頭痛	13(2.4)	0(0.0)
末梢性運動ニューロパチー	13(2.4)	4(0.8)
異常感覚	8(1.5)	1(0.2)
平衡障害	7(1.3)	1(0.2)
記憶障害	7(1.3)	1(0.2)
多発ニューロパチー	7(1.3)	1(0.2)
傾眠	7(1.3)	0(0.0)
味覚消失	6(1.1)	0(0.0)
失神	4(0.8)	4(0.8)
反射消失	2(0.4)	0(0.0)
脳虚血	2(0.4)	2(0.4)
脳血管発作	2(0.4)	2(0.4)
反射減弱	2(0.4)	0(0.0)
嗜眠	2(0.4)	1(0.2)
末梢性感覚運動ニューロパチー	2(0.4)	2(0.4)
一過性脳虚血発作	2(0.4)	0(0.0)
健忘	1(0.2)	0(0.0)
脳梗塞	1(0.2)	1(0.2)
認知障害	1(0.2)	0(0.0)
意識レベルの低下	1(0.2)	0(0.0)
注意力障害	1(0.2)	0(0.0)
本態性振戦	1(0.2)	0(0.0)
顔面神経障害	1(0.2)	0(0.0)
蟻走感	1(0.2)	0(0.0)
不全片麻痺	1(0.2)	1(0.2)
知覚過敏	1(0.2)	0(0.0)
味覚減退	1(0.2)	0(0.0)
運動低下	1(0.2)	0(0.0)
虚血性脳卒中	1(0.2)	1(0.2)
ラクナ梗塞	1(0.2)	1(0.2)
意識消失	1(0.2)	1(0.2)
片頭痛	1(0.2)	0(0.0)
多巣性運動ニューロパチー	1(0.2)	0(0.0)
神経痛	1(0.2)	0(0.0)
反復言語	1(0.2)	1(0.2)
感覚消失	1(0.2)	0(0.0)
会話障害	1(0.2)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	213(40.0)	59(11.1)
疲労	107(20.1)	29(5.5)
無力症	60(11.3)	14(2.6)
末梢性浮腫	46(8.6)	7(1.3)
発熱	14(2.6)	1(0.2)
全身健康状態低下	9(1.7)	7(1.3)
浮腫	6(1.1)	2(0.4)
悪寒	4(0.8)	0(0.0)
インフルエンザ様疾患	4(0.8)	1(0.2)
粘膜の炎症	4(0.8)	0(0.0)
歩行障害	3(0.6)	0(0.0)
非心臓性胸痛	3(0.6)	1(0.2)
異常感	2(0.4)	0(0.0)
倦怠感	2(0.4)	0(0.0)
死亡	1(0.2)	1(0.2)
全身性浮腫	1(0.2)	0(0.0)
炎症	1(0.2)	1(0.2)
活動状態低下	1(0.2)	0(0.0)
突然死	1(0.2)	1(0.2)
乾燥症	1(0.2)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	141(26.5)	41(7.7)
発疹	73(13.7)	31(5.8)
そう痒症	25(4.7)	2(0.4)
皮膚乾燥	8(1.5)	0(0.0)
紅斑	6(1.1)	0(0.0)
全身性そう痒症	6(1.1)	1(0.2)
脱毛症	5(0.9)	0(0.0)
皮膚炎	5(0.9)	1(0.2)
紅斑性皮疹	5(0.9)	1(0.2)
皮膚病変	5(0.9)	0(0.0)
全身性皮疹	4(0.8)	2(0.4)

	全Grade	Grade 3以上
斑状丘疹状皮疹	4(0.8)	2(0.4)
丘疹性皮疹	4(0.8)	0(0.0)
そう痒性皮疹	4(0.8)	0(0.0)
多汗症	3(0.6)	0(0.0)
寝汗	3(0.6)	0(0.0)
アレルギー性皮膚炎	2(0.4)	0(0.0)
薬疹	2(0.4)	0(0.0)
乾癬	2(0.4)	0(0.0)
皮膚潰瘍	2(0.4)	1(0.2)
ざ瘡	1(0.2)	0(0.0)
急性熱性好中球性皮膚症	1(0.2)	0(0.0)
水疱	1(0.2)	1(0.2)
皮膚血管炎	1(0.2)	1(0.2)
皮膚嚢腫	1(0.2)	0(0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1(0.2)	0(0.0)
剥脱性皮膚炎	1(0.2)	0(0.0)
湿疹	1(0.2)	0(0.0)
剥脱性発疹	1(0.2)	0(0.0)
毛髪成長異常	1(0.2)	0(0.0)
過角化	1(0.2)	0(0.0)
爪破損	1(0.2)	0(0.0)
点状出血	1(0.2)	0(0.0)
毛孔性皮疹	1(0.2)	0(0.0)
斑状皮疹	1(0.2)	0(0.0)
酒さ	1(0.2)	0(0.0)
皮膚剥脱	1(0.2)	0(0.0)
皮膚腫瘤	1(0.2)	0(0.0)
皮膚局面	1(0.2)	0(0.0)
中毒性表皮壊死融解症	1(0.2)	1(0.2)
蕁麻疹	1(0.2)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	109(20.5)	56(10.5)
肺炎	33(6.2)	23(4.3)
上気道感染	14(2.6)	1(0.2)
気管支炎	13(2.4)	4(0.8)
下気道感染	10(1.9)	3(0.6)
口腔ヘルペス	9(1.7)	0(0.0)
上咽頭炎	8(1.5)	0(0.0)
気道感染	5(0.9)	1(0.2)
尿路感染	5(0.9)	0(0.0)
蜂巣炎	4(0.8)	2(0.4)
結膜炎	3(0.6)	0(0.0)
丹毒	3(0.6)	1(0.2)
胃腸炎	3(0.6)	0(0.0)
インフルエンザ	3(0.6)	1(0.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	3(0.6)	3(0.6)
鼻炎	3(0.6)	0(0.0)
副鼻腔炎	3(0.6)	1(0.2)
細菌性関節炎	2(0.4)	2(0.4)
単純ヘルペス	2(0.4)	0(0.0)
帯状疱疹	2(0.4)	0(0.0)
好中球減少性敗血症	2(0.4)	2(0.4)
口腔真菌感染	2(0.4)	0(0.0)
敗血症	2(0.4)	2(0.4)
敗血症性ショック	2(0.4)	2(0.4)
レンサ球菌感染	2(0.4)	1(0.2)
ブドウ球菌感染性滑液包炎	1(0.2)	1(0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1(0.2)	1(0.2)
膀胱炎	1(0.2)	0(0.0)
サイトメガロウイルス感染	1(0.2)	0(0.0)
耳感染	1(0.2)	0(0.0)
塞栓性肺炎	1(0.2)	1(0.2)
喉頭蓋炎	1(0.2)	1(0.2)
大腸菌感染	1(0.2)	0(0.0)
眼感染	1(0.2)	0(0.0)
真菌感染	1(0.2)	0(0.0)
皮膚真菌感染	1(0.2)	0(0.0)
消化管感染	1(0.2)	0(0.0)
歯肉炎	1(0.2)	0(0.0)
ヘルペス眼感染	1(0.2)	0(0.0)
感染	1(0.2)	1(0.2)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1(0.2)	1(0.2)
腎感染	1(0.2)	0(0.0)
クレブシエラ性菌血症	1(0.2)	1(0.2)
迷路炎	1(0.2)	0(0.0)
限局性感染	1(0.2)	0(0.0)
肺感染	1(0.2)	1(0.2)
髄膜炎菌性敗血症	1(0.2)	1(0.2)
爪真菌症	1(0.2)	0(0.0)
口腔カンジダ症	1(0.2)	0(0.0)
眼窩周囲膿瘍	1(0.2)	1(0.2)

	全Grade	Grade 3以上
肺炎球菌性敗血症	1(0.2)	1(0.2)
レジオネラ菌性肺炎	1(0.2)	1(0.2)
偽膜性大腸炎	1(0.2)	1(0.2)
肺結核	1(0.2)	0(0.0)
腎盂腎炎	1(0.2)	0(0.0)
急性腎盂腎炎	1(0.2)	1(0.2)
膿疱性皮疹	1(0.2)	0(0.0)
細菌性気道感染	1(0.2)	0(0.0)
皮膚感染	1(0.2)	0(0.0)
ブドウ球菌性菌血症	1(0.2)	1(0.2)
ブドウ球菌性敗血症	1(0.2)	1(0.2)
歯膿瘍	1(0.2)	0(0.0)
気管炎	1(0.2)	0(0.0)
気管気管支炎	1(0.2)	1(0.2)
ウイルス性上気道感染	1(0.2)	0(0.0)
外陰部腟カンジダ症	1(0.2)	0(0.0)
ホイップル病	1(0.2)	1(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	**89(16.7)**	**7(1.3)**
筋痙縮	57(10.7)	2(0.4)
筋力低下	10(1.9)	1(0.2)
関節痛	9(1.7)	3(0.6)
四肢痛	7(1.3)	0(0.0)
骨痛	4(0.8)	0(0.0)
関節腫脹	4(0.8)	0(0.0)
背部痛	3(0.6)	0(0.0)
筋骨格系胸痛	2(0.4)	1(0.2)
筋肉痛	2(0.4)	0(0.0)
顎痛	2(0.4)	0(0.0)
関節炎	1(0.2)	0(0.0)
関節障害	1(0.2)	1(0.2)
軟骨石灰化症	1(0.2)	0(0.0)
びまん性特発性骨増殖症	1(0.2)	0(0.0)
鼡径部痛	1(0.2)	0(0.0)
四肢不快感	1(0.2)	0(0.0)
筋骨格障害	1(0.2)	1(0.2)
筋骨格痛	1(0.2)	0(0.0)
筋骨格硬直	1(0.2)	1(0.2)
ミオパチー	1(0.2)	0(0.0)
頚部痛	1(0.2)	0(0.0)
代謝および栄養障害	**78(14.7)**	**16(3.0)**
食欲減退	50(9.4)	5(0.9)
低カリウム血症	7(1.3)	2(0.4)
痛風	5(0.9)	3(0.6)
低マグネシウム血症	4(0.8)	1(0.2)
高血糖	3(0.6)	0(0.0)
高尿酸血症	3(0.6)	1(0.2)
低カルシウム血症	3(0.6)	1(0.2)
低リン酸血症	3(0.6)	0(0.0)
脱水	2(0.4)	2(0.4)
高クレアチニン血症	2(0.4)	0(0.0)
低アルブミン血症	1(0.2)	0(0.0)
低ナトリウム血症	1(0.2)	1(0.2)
栄養障害	1(0.2)	0(0.0)
腫瘍崩壊症候群	1(0.2)	1(0.2)
1型糖尿病	1(0.2)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**66(12.4)**	**29(5.5)**
肺塞栓症	21(3.9)	20(3.8)
呼吸困難	15(2.8)	5(0.9)
咳嗽	9(1.7)	0(0.0)
鼻出血	5(0.9)	0(0.0)
労作性呼吸困難	4(0.8)	2(0.4)
しゃっくり	4(0.8)	0(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	3(0.6)	1(0.2)
発声障害	3(0.6)	0(0.0)
肺高血圧症	3(0.6)	1(0.2)
喘息	2(0.4)	1(0.2)
湿性咳嗽	2(0.4)	1(0.2)
急性肺水腫	1(0.2)	0(0.0)
急性呼吸不全	1(0.2)	1(0.2)
気管支拡張症	1(0.2)	0(0.0)
咽喉乾燥	1(0.2)	0(0.0)
低酸素症	1(0.2)	1(0.2)
間質性肺疾患	1(0.2)	0(0.0)
肺浸潤	1(0.2)	1(0.2)
口腔咽頭痛	1(0.2)	0(0.0)
起坐呼吸	1(0.2)	0(0.0)
肺線維症	1(0.2)	0(0.0)
肺水腫	1(0.2)	0(0.0)
肺血栓症	1(0.2)	1(0.2)
呼吸不全	1(0.2)	1(0.2)

	全Grade	Grade 3以上
アレルギー性鼻炎	1(0.2)	0(0.0)
鼻漏	1(0.2)	0(0.0)
血管障害	**62(11.7)**	**33(6.2)**
深部静脈血栓症	42(7.9)	26(4.9)
表在性血栓性静脈炎	6(1.1)	2(0.4)
静脈炎	5(0.9)	3(0.6)
血腫	3(0.6)	1(0.2)
低血圧	3(0.6)	0(0.0)
起立性低血圧	2(0.4)	1(0.2)
高血圧	1(0.2)	1(0.2)
末梢冷感	1(0.2)	0(0.0)
表在性静脈炎	1(0.2)	0(0.0)
血栓後症候群	1(0.2)	0(0.0)
血栓性静脈炎	1(0.2)	0(0.0)
血栓症	1(0.2)	0(0.0)
血管炎	1(0.2)	0(0.0)
静脈血栓症	1(0.2)	1(0.2)
四肢静脈血栓症	1(0.2)	1(0.2)
臨床検査	**38(7.1)**	**6(1.1)**
体重減少	11(2.1)	2(0.4)
血中クレアチニン増加	10(1.9)	0(0.0)
ヘモグロビン減少	5(0.9)	0(0.0)
糸球体濾過率減少	3(0.6)	2(0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.4)	2(0.4)
ヘマトクリット減少	2(0.4)	0(0.0)
好中球数減少	2(0.4)	0(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.2)	0(0.0)
細菌検査陽性	1(0.2)	0(0.0)
血中アルブミン減少	1(0.2)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.2)	0(0.0)
血中ビリルビン増加	1(0.2)	0(0.0)
血中カルシウム減少	1(0.2)	0(0.0)
血中マグネシウム減少	1(0.2)	0(0.0)
血圧上昇	1(0.2)	1(0.2)
血中ナトリウム減少	1(0.2)	0(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1(0.2)	0(0.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1(0.2)	0(0.0)
ECOGパフォーマンスステータス悪化	1(0.2)	0(0.0)
心電図異常	1(0.2)	0(0.0)
心電図QT延長	1(0.2)	0(0.0)
糸球体濾過率異常	1(0.2)	0(0.0)
肝機能検査異常	1(0.2)	0(0.0)
好中球数増加	1(0.2)	0(0.0)
総蛋白減少	1(0.2)	0(0.0)
心臓障害	**31(5.8)**	**16(3.0)**
心房細動	5(0.9)	3(0.6)
徐脈	5(0.9)	2(0.4)
動悸	5(0.9)	1(0.2)
不整脈	4(0.8)	1(0.2)
心不全	4(0.8)	3(0.6)
洞性徐脈	3(0.6)	0(0.0)
頻脈	2(0.4)	1(0.2)
急性心筋梗塞	1(0.2)	1(0.2)
狭心症	1(0.2)	1(0.2)
心房粗動	1(0.2)	1(0.2)
右脚ブロック	1(0.2)	0(0.0)
うっ血性心不全	1(0.2)	0(0.0)
うっ血性心筋症	1(0.2)	1(0.2)
左室機能不全	1(0.2)	1(0.2)
心筋梗塞	1(0.2)	1(0.2)
心筋虚血	1(0.2)	1(0.2)
心嚢液貯留	1(0.2)	1(0.2)
洞性頻脈	1(0.2)	0(0.0)
上室性期外収縮	1(0.2)	0(0.0)
頻脈性不整脈	1(0.2)	1(0.2)
眼障害	**30(5.6)**	**6(1.1)**
霧視	6(1.1)	0(0.0)
白内障	5(0.9)	4(0.8)
眼乾燥	5(0.9)	0(0.0)
眼瞼浮腫	3(0.6)	1(0.2)
眼刺激	2(0.4)	0(0.0)
眼痛	2(0.4)	0(0.0)
流涙増加	2(0.4)	0(0.0)
硝子体浮遊物	2(0.4)	0(0.0)
複視	1(0.2)	0(0.0)
眼球浮腫	1(0.2)	1(0.2)
緑内障	1(0.2)	0(0.0)
角膜炎	1(0.2)	0(0.0)
視神経萎縮	1(0.2)	0(0.0)
羞明	1(0.2)	0(0.0)

	全Grade	Grade 3以上
視力低下	1(0.2)	0(0.0)
精神障害	27(5.1)	7(1.3)
不眠症	15(2.8)	0(0.0)
錯乱状態	5(0.9)	4(0.8)
抑うつ気分	2(0.4)	1(0.2)
うつ病	2(0.4)	1(0.2)
気分変化	2(0.4)	0(0.0)
激越	1(0.2)	0(0.0)
燃え尽き症候群	1(0.2)	0(0.0)
失見当識	1(0.2)	1(0.2)
多幸気分	1(0.2)	1(0.2)
精神状態変化	1(0.2)	0(0.0)
神経過敏	1(0.2)	0(0.0)
腎および尿路障害	18(3.4)	7(1.3)
腎不全	10(1.9)	3(0.6)
急性腎障害	4(0.8)	4(0.8)
腎機能障害	2(0.4)	0(0.0)
慢性腎臓病	1(0.2)	0(0.0)
排尿困難	1(0.2)	0(0.0)
糖尿	1(0.2)	0(0.0)
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）	16(3.0)	12(2.3)
皮膚有棘細胞癌	6(1.1)	4(0.8)
基底細胞癌	4(0.8)	1(0.2)
急性骨髄性白血病	1(0.2)	1(0.2)
膀胱移行上皮癌	1(0.2)	1(0.2)
大腸腺腫	1(0.2)	1(0.2)
肺腺癌	1(0.2)	1(0.2)
肺腺癌第4期	1(0.2)	1(0.2)
髄膜腫	1(0.2)	1(0.2)
前立腺癌	1(0.2)	1(0.2)
遠隔転移を伴う小腸癌	1(0.2)	1(0.2)
内分泌障害	9(1.7)	0(0.0)
甲状腺機能低下症	8(1.5)	0(0.0)
甲状腺機能亢進症	3(0.6)	0(0.0)
耳および迷路障害	7(1.3)	0(0.0)
回転性めまい	7(1.3)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5(0.9)	0(0.0)
偶発的過量投与	2(0.4)	0(0.0)
挫傷	1(0.2)	0(0.0)
骨折	1(0.2)	0(0.0)
股関節部骨折	1(0.2)	0(0.0)
肝胆道系障害	4(0.8)	3(0.6)
急性肝炎	1(0.2)	1(0.2)
高ビリルビン血症	1(0.2)	1(0.2)
高トランスアミナーゼ血症	1(0.2)	0(0.0)
肝障害	1(0.2)	1(0.2)
生殖系および乳房障害	3(0.6)	0(0.0)
勃起不全	1(0.2)	0(0.0)
前立腺炎	1(0.2)	0(0.0)
外陰腟そう痒症	1(0.2)	0(0.0)

MedDRA/J21.0 の PT で集計した。

外国第Ⅲ相臨床試験（MM-009試験）でのレナリドミド＋デキサメタゾン併用群の副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況（データカットオフ日：2008年7月23日）※

※：レナリドミド及び/又はデキサメタゾンとの関連性が否定できない副作用

	全Grade	Grade 3以上
解析対象例数	177	
発現例数（%）	166(93.8)	126(71.2)
神経系障害	103(58.2)	27(15.3)
末梢性ニューロパチー	32(18.1)	9(5.1)
浮動性めまい	23(13.0)	4(2.3)
味覚異常	22(12.4)	0(0.0)
頭痛	20(11.3)	1(0.6)
振戦	18(10.2)	0(0.0)
感覚鈍麻	17(9.6)	0(0.0)
錯感覚	14(7.9)	0(0.0)
味覚消失	6(3.4)	0(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	5(2.8)	1(0.6)
嗜眠	4(2.3)	0(0.0)
失神	4(2.3)	4(2.3)
脳血管発作	3(1.7)	3(1.7)
記憶障害	3(1.7)	0(0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	3(1.7)	0(0.0)
傾眠	3(1.7)	1(0.6)
一過性脳虚血発作	2(1.1)	1(0.6)
無嗅覚	1(0.6)	0(0.0)
平衡障害	1(0.6)	0(0.0)
脳虚血	1(0.6)	1(0.6)
異常感覚	1(0.6)	0(0.0)
ジスキネジア	1(0.6)	0(0.0)
頭蓋内出血	1(0.6)	1(0.6)
不全片麻痺	1(0.6)	0(0.0)
知覚過敏	1(0.6)	0(0.0)
過眠症	1(0.6)	0(0.0)
頭蓋内静脈洞血栓症	1(0.6)	1(0.6)
白質脳症	1(0.6)	1(0.6)
運動機能障害	1(0.6)	0(0.0)
神経毒性	1(0.6)	1(0.6)
末梢性運動ニューロパチー	1(0.6)	0(0.0)
ヘルペス後神経痛	1(0.6)	0(0.0)
精神運動亢進	1(0.6)	0(0.0)
下肢静止不能症候群	1(0.6)	0(0.0)
血栓性脳卒中	1(0.6)	1(0.6)
血液およびリンパ系障害	102(57.6)	85(48.0)
好中球減少症	78(44.1)	70(39.5)
貧血	40(22.6)	18(10.2)
血小板減少症	36(20.3)	23(13.0)
白血球減少症	13(7.3)	5(2.8)
発熱性好中球減少症	7(4.0)	7(4.0)
リンパ球減少症	6(3.4)	1(0.6)
汎血球減少症	5(2.8)	3(1.7)
骨髄機能不全	1(0.6)	1(0.6)
溶血性貧血	1(0.6)	0(0.0)
凝固亢進	1(0.6)	1(0.6)
内出血発生の増加傾向	1(0.6)	0(0.0)
リンパ節症	1(0.6)	0(0.0)
単球減少症	1(0.6)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	96(54.2)	10(5.6)
疲労	65(36.7)	7(4.0)
末梢性浮腫	30(16.9)	1(0.6)
発熱	20(11.3)	1(0.6)
無力症	18(10.2)	2(1.1)
浮腫	9(5.1)	0(0.0)
顔面浮腫	6(3.4)	0(0.0)
倦怠感	6(3.4)	0(0.0)
粘膜の炎症	4(2.3)	0(0.0)
悪寒	3(1.7)	0(0.0)
びくびく感	3(1.7)	0(0.0)
インフルエンザ様疾患	3(1.7)	0(0.0)
胸部不快感	2(1.1)	0(0.0)
歩行障害	2(1.1)	0(0.0)
疼痛	2(1.1)	0(0.0)
胸痛	1(0.6)	0(0.0)
異常感	1(0.6)	0(0.0)
冷感	1(0.6)	0(0.0)
治癒不良	1(0.6)	0(0.0)
腫脹	1(0.6)	0(0.0)
口渇	1(0.6)	0(0.0)
胃腸障害	93(52.5)	9(5.1)
便秘	42(23.7)	4(2.3)
下痢	35(19.8)	4(2.3)
悪心	23(13.0)	1(0.6)
消化不良	12(6.8)	0(0.0)
嘔吐	10(5.6)	0(0.0)
腹痛	8(4.5)	2(1.1)
口内乾燥	8(4.5)	0(0.0)
上腹部痛	4(2.3)	0(0.0)
舌痛	4(2.3)	0(0.0)
口内炎	4(2.3)	0(0.0)
腹部膨満	3(1.7)	0(0.0)
鼓腸	3(1.7)	1(0.6)
口腔内痛	3(1.7)	0(0.0)

	全Grade	Grade 3以上
心窩部不快感	2(1.1)	0(0.0)
胃食道逆流性疾患	2(1.1)	0(0.0)
口唇潰瘍	2(1.1)	0(0.0)
舌苔	2(1.1)	0(0.0)
歯痛	2(1.1)	0(0.0)
腹部不快感	1(0.6)	0(0.0)
下腹部痛	1(0.6)	0(0.0)
肛門失禁	1(0.6)	0(0.0)
唾液欠乏	1(0.6)	0(0.0)
口唇炎	1(0.6)	0(0.0)
嚥下障害	1(0.6)	0(0.0)
胃炎	1(0.6)	0(0.0)
歯肉出血	1(0.6)	0(0.0)
痔核	1(0.6)	0(0.0)
口の感覚鈍麻	1(0.6)	0(0.0)
過敏性腸症候群	1(0.6)	0(0.0)
口唇痛	1(0.6)	0(0.0)
メレナ	1(0.6)	0(0.0)
嚥下痛	1(0.6)	0(0.0)
口の錯感覚	1(0.6)	0(0.0)
口唇色素沈着	1(0.6)	0(0.0)
歯の知覚過敏	1(0.6)	0(0.0)
舌潰瘍	1(0.6)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	**67(37.9)**	**20(11.3)**
上気道感染	20(11.3)	1(0.6)
肺炎	18(10.2)	15(8.5)
上咽頭炎	15(8.5)	0(0.0)
咽頭炎	8(4.5)	0(0.0)
口腔カンジダ症	6(3.4)	0(0.0)
気管支炎	5(2.8)	0(0.0)
副鼻腔炎	4(2.3)	1(0.6)
尿路感染	4(2.3)	1(0.6)
単純ヘルペス	3(1.7)	0(0.0)
帯状疱疹	3(1.7)	0(0.0)
カンジダ感染	2(1.1)	0(0.0)
蜂巣炎	2(1.1)	1(0.6)
結膜炎	2(1.1)	0(0.0)
膀胱炎	2(1.1)	0(0.0)
毛包炎	2(1.1)	0(0.0)
下気道感染	2(1.1)	0(0.0)
足部白癬	2(1.1)	0(0.0)
異型肺炎	1(0.6)	1(0.6)
慢性副鼻腔炎	1(0.6)	0(0.0)
耳感染	1(0.6)	0(0.0)
エンテロバクター性菌血症	1(0.6)	1(0.6)
真菌感染	1(0.6)	0(0.0)
歯肉炎	1(0.6)	0(0.0)
ヘルペスウイルス感染	1(0.6)	0(0.0)
感染	1(0.6)	0(0.0)
インフルエンザ	1(0.6)	0(0.0)
好中球減少性敗血症	1(0.6)	1(0.6)
口腔真菌感染	1(0.6)	0(0.0)
精巣炎	1(0.6)	0(0.0)
前立腺感染	1(0.6)	0(0.0)
膿疱性皮疹	1(0.6)	0(0.0)
気道感染	1(0.6)	0(0.0)
敗血症	1(0.6)	1(0.6)
副鼻腔気管支炎	1(0.6)	0(0.0)
亜急性心内膜炎	1(0.6)	1(0.6)
白癬感染	1(0.6)	0(0.0)
歯膿瘍	1(0.6)	0(0.0)
歯感染	1(0.6)	0(0.0)
代謝および栄養障害	**63(35.6)**	**21(11.9)**
食欲減退	21(11.9)	0(0.0)
高血糖	19(10.7)	10(5.6)
低カリウム血症	11(6.2)	5(2.8)
低カルシウム血症	8(4.5)	2(1.1)
低マグネシウム血症	8(4.5)	1(0.6)
脱水	4(2.3)	1(0.6)
体液貯留	4(2.3)	0(0.0)
低リン酸血症	3(1.7)	1(0.6)
高尿酸血症	2(1.1)	0(0.0)
糖尿病	1(0.6)	0(0.0)
成長障害	1(0.6)	0(0.0)
痛風	1(0.6)	0(0.0)
高カルシウム血症	1(0.6)	0(0.0)
高リン酸塩血症	1(0.6)	0(0.0)
低ナトリウム血症	1(0.6)	0(0.0)
食欲亢進	1(0.6)	0(0.0)
代謝性アシドーシス	1(0.6)	1(0.6)

	全Grade	Grade 3以上
筋骨格系および結合組織障害	**62(35.0)**	**12(6.8)**
筋痙縮	37(20.9)	3(1.7)
筋力低下	20(11.3)	4(2.3)
関節痛	8(4.5)	0(0.0)
筋肉痛	8(4.5)	2(1.1)
背部痛	7(4.0)	1(0.6)
四肢痛	7(4.0)	0(0.0)
ミオパチー	6(3.4)	3(1.7)
筋骨格系胸痛	3(1.7)	1(0.6)
筋骨格痛	3(1.7)	0(0.0)
四肢不快感	2(1.1)	0(0.0)
筋骨格硬直	2(1.1)	0(0.0)
骨痛	1(0.6)	1(0.6)
関節滲出液	1(0.6)	0(0.0)
関節硬直	1(0.6)	0(0.0)
関節腫脹	1(0.6)	0(0.0)
下顎腫瘤	1(0.6)	1(0.6)
筋攣縮	1(0.6)	0(0.0)
頚部痛	1(0.6)	0(0.0)
顎痛	1(0.6)	0(0.0)
精神障害	**62(35.0)**	**8(4.5)**
不眠症	39(22.0)	1(0.6)
錯乱状態	9(5.1)	2(1.1)
うつ病	9(5.1)	1(0.6)
易刺激性	8(4.5)	0(0.0)
不安	5(2.8)	0(0.0)
気分変化	4(2.3)	0(0.0)
気分動揺	4(2.3)	0(0.0)
激越	2(1.1)	1(0.6)
感情不安定	1(0.6)	1(0.6)
妄想	1(0.6)	1(0.6)
幻覚	1(0.6)	1(0.6)
リビドー減退	1(0.6)	0(0.0)
気力低下	1(0.6)	0(0.0)
リビドー消失	1(0.6)	0(0.0)
神経過敏	1(0.6)	0(0.0)
悪夢	1(0.6)	0(0.0)
人格変化	1(0.6)	0(0.0)
物質誘発性精神病性障害	1(0.6)	1(0.6)
皮膚および皮下組織障害	**55(31.1)**	**0(0.0)**
発疹	23(13.0)	0(0.0)
そう痒症	10(5.6)	0(0.0)
皮膚乾燥	8(4.5)	0(0.0)
多汗症	7(4.0)	0(0.0)
紅斑	5(2.8)	0(0.0)
皮膚色素過剰	5(2.8)	0(0.0)
寝汗	4(2.3)	0(0.0)
点状出血	3(1.7)	0(0.0)
そう痒性皮疹	3(1.7)	0(0.0)
紅斑性皮疹	2(1.1)	0(0.0)
皮膚変色	2(1.1)	0(0.0)
皮膚剥脱	2(1.1)	0(0.0)
皮膚亀裂	2(1.1)	0(0.0)
ざ瘡	1(0.6)	0(0.0)
脱毛症	1(0.6)	0(0.0)
結節性紅斑	1(0.6)	0(0.0)
男性型多毛症	1(0.6)	0(0.0)
光線過敏性反応	1(0.6)	0(0.0)
丘疹性皮疹	1(0.6)	0(0.0)
酒さ	1(0.6)	0(0.0)
脂漏性皮膚炎	1(0.6)	0(0.0)
皮膚灼熱感	1(0.6)	0(0.0)
皮膚色素脱失	1(0.6)	0(0.0)
皮膚病変	1(0.6)	0(0.0)
蕁麻疹	1(0.6)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**50(28.2)**	**8(4.5)**
咳嗽	21(11.9)	0(0.0)
呼吸困難	15(8.5)	1(0.6)
発声障害	14(7.9)	0(0.0)
労作性呼吸困難	5(2.8)	0(0.0)
しゃっくり	4(2.3)	1(0.6)
肺塞栓症	4(2.3)	4(2.3)
湿性咳嗽	3(1.7)	0(0.0)
鼻漏	3(1.7)	0(0.0)
鼻閉	2(1.1)	0(0.0)
肺うっ血	2(1.1)	0(0.0)
副鼻腔うっ血	2(1.1)	0(0.0)
喘息	1(0.6)	0(0.0)
咽喉乾燥	1(0.6)	0(0.0)
低酸素症	1(0.6)	0(0.0)

	全Grade	Grade 3以上
上気道分泌増加	1(0.6)	0(0.0)
間質性肺疾患	1(0.6)	1(0.6)
副鼻腔分泌過多	1(0.6)	0(0.0)
胸膜痛	1(0.6)	0(0.0)
肺水腫	1(0.6)	1(0.6)
ラ音	1(0.6)	0(0.0)
呼吸障害	1(0.6)	0(0.0)
呼吸窮迫	1(0.6)	1(0.6)
上気道咳症候群	1(0.6)	0(0.0)
血管障害	44(24.9)	22(12.4)
深部静脈血栓症	19(10.7)	17(9.6)
低血圧	8(4.5)	0(0.0)
潮紅	6(3.4)	0(0.0)
高血圧	6(3.4)	2(1.1)
起立性低血圧	4(2.3)	1(0.6)
血腫	1(0.6)	0(0.0)
ほてり	1(0.6)	0(0.0)
間欠性跛行	1(0.6)	0(0.0)
虚血	1(0.6)	1(0.6)
蒼白	1(0.6)	0(0.0)
末梢性虚血	1(0.6)	1(0.6)
静脈炎	1(0.6)	0(0.0)
臨床検査	39(22.0)	9(5.1)
体重減少	8(4.5)	0(0.0)
拡張期血圧低下	6(3.4)	0(0.0)
好中球数減少	4(2.3)	1(0.6)
血中クレアチニン増加	3(1.7)	1(0.6)
肝機能検査異常	3(1.7)	0(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(1.1)	2(1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.1)	0(0.0)
血中ブドウ糖増加	2(1.1)	1(0.6)
血圧低下	2(1.1)	0(0.0)
拡張期血圧上昇	2(1.1)	0(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2(1.1)	0(0.0)
肝酵素上昇	2(1.1)	0(0.0)
国際標準比増加	2(1.1)	1(0.6)
血小板数減少	2(1.1)	1(0.6)
白血球数減少	2(1.1)	2(1.1)
血中ビリルビン増加	1(0.6)	0(0.0)
血中マグネシウム減少	1(0.6)	0(0.0)
血圧上昇	1(0.6)	0(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(0.6)	0(0.0)
心雑音	1(0.6)	0(0.0)
サイトメガロウイルス検査陽性	1(0.6)	1(0.6)
心電図ＱＴ延長	1(0.6)	0(0.0)
ヘモグロビン減少	1(0.6)	1(0.6)
心拍数増加	1(0.6)	0(0.0)
心拍数不整	1(0.6)	0(0.0)
体重増加	1(0.6)	1(0.6)
眼障害	36(20.3)	7(4.0)
霧視	22(12.4)	0(0.0)
白内障	11(6.2)	6(3.4)
流涙増加	3(1.7)	0(0.0)

	全Grade	Grade 3以上
視力障害	2(1.1)	0(0.0)
失明	1(0.6)	1(0.6)
一過性失明	1(0.6)	1(0.6)
眼乾燥	1(0.6)	0(0.0)
眼出血	1(0.6)	0(0.0)
眼刺激	1(0.6)	0(0.0)
眼そう痒症	1(0.6)	0(0.0)
視力低下	1(0.6)	0(0.0)
心臓障害	13(7.3)	9(5.1)
心房細動	8(4.5)	8(4.5)
動悸	3(1.7)	0(0.0)
徐脈	2(1.1)	0(0.0)
急性心筋梗塞	1(0.6)	1(0.6)
心房粗動	1(0.6)	1(0.6)
うっ血性心不全	1(0.6)	1(0.6)
期外収縮	1(0.6)	0(0.0)
心臓弁閉鎖不全	1(0.6)	0(0.0)
内分泌障害	13(7.3)	2(1.1)
クッシング様症状	9(5.1)	0(0.0)
副腎機能不全	2(1.1)	2(1.1)
副腎抑制	1(0.6)	0(0.0)
甲状腺機能低下症	1(0.6)	0(0.0)
腎および尿路障害	10(5.6)	2(1.1)
頻尿	3(1.7)	0(0.0)
腎不全	3(1.7)	1(0.6)
血尿	2(1.1)	0(0.0)
急性腎障害	1(0.6)	0(0.0)
夜間頻尿	1(0.6)	0(0.0)
腎尿細管壊死	1(0.6)	1(0.6)
尿失禁	1(0.6)	0(0.0)
耳および迷路障害	5(2.8)	0(0.0)
両耳難聴	1(0.6)	0(0.0)
耳痛	1(0.6)	0(0.0)
耳そう痒症	1(0.6)	0(0.0)
聴力低下	1(0.6)	0(0.0)
耳鳴	1(0.6)	0(0.0)
回転性めまい	1(0.6)	0(0.0)
生殖系および乳房障害	4(2.3)	0(0.0)
勃起不全	1(0.6)	0(0.0)
女性化乳房	1(0.6)	0(0.0)
不正子宮出血	1(0.6)	0(0.0)
乳頭痛	1(0.6)	0(0.0)
免疫系障害	2(1.1)	0(0.0)
低γグロブリン血症	2(1.1)	0(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1(0.6)	0(0.0)
細胞遺伝学的異常	1(0.6)	0(0.0)
肝胆道系障害	1(0.6)	0(0.0)
肝臓痛	1(0.6)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.6)	0(0.0)
挫傷	1(0.6)	0(0.0)
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）	1(0.6)	0(0.0)
肛門性器疣贅	1(0.6)	0(0.0)

MedDRA/J21.0 の PT で集計した。

外国第Ⅲ相臨床試験（MDS-004試験）でのレナリドミド10mg周期群の副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況※

※：レナリドミドとの関連性が否定できない副作用

	全Grade	Grade 3以上
解析対象例数	69	
発現例数（%）	66(95.7)	61(88.4)
血液およびリンパ系障害	58(84.1)	57(82.6)
好中球減少症	52(75.4)	51(73.9)
血小板減少症	33(47.8)	27(39.1)
白血球減少症	5(7.2)	5(7.2)
貧血	3(4.3)	2(2.9)
発熱性好中球減少症	2(2.9)	1(1.4)
骨髄機能不全	1(1.4)	1(1.4)
貪食細胞性組織球症	1(1.4)	1(1.4)
高グロブリン血症	1(1.4)	0(0.0)
リンパ球減少症	1(1.4)	0(0.0)
汎血球減少症	1(1.4)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	27(39.1)	2(2.9)
そう痒症	18(26.1)	2(2.9)
発疹	6(8.7)	0(0.0)

	全Grade	Grade 3以上
皮膚乾燥	4(5.8)	0(0.0)
脱毛症	1(1.4)	0(0.0)
紅斑	1(1.4)	0(0.0)
剥脱性発疹	1(1.4)	0(0.0)
多汗症	1(1.4)	0(0.0)
点状出血	1(1.4)	0(0.0)
紫斑	1(1.4)	0(0.0)
紅斑性皮疹	1(1.4)	0(0.0)
そう痒性皮疹	1(1.4)	0(0.0)
皮膚障害	1(1.4)	0(0.0)
皮膚病変	1(1.4)	0(0.0)
蕁麻疹	1(1.4)	0(0.0)
胃腸障害	25(36.2)	1(1.4)
下痢	14(20.3)	0(0.0)
便秘	9(13.0)	1(1.4)
腹痛	6(8.7)	0(0.0)

	全Grade	Grade 3以上
悪心	4(5.8)	0(0.0)
口内乾燥	2(2.9)	0(0.0)
消化不良	2(2.9)	0(0.0)
裂肛	1(1.4)	0(0.0)
肛門そう痒症	1(1.4)	0(0.0)
痔核	1(1.4)	0(0.0)
口腔知覚不全	1(1.4)	0(0.0)
口内炎	1(1.4)	0(0.0)
嘔吐	1(1.4)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	16(23.2)	3(4.3)
疲労	7(10.1)	1(1.4)
無力症	3(4.3)	0(0.0)
発熱	3(4.3)	1(1.4)
末梢性浮腫	2(2.9)	0(0.0)
顔面浮腫	1(1.4)	1(1.4)
粘膜乾燥	1(1.4)	0(0.0)
浮腫	1(1.4)	0(0.0)
疼痛	1(1.4)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	14(20.3)	2(2.9)
筋痙縮	5(7.2)	0(0.0)
筋骨格痛	3(4.3)	0(0.0)
背部痛	2(2.9)	1(1.4)
筋肉痛	2(2.9)	0(0.0)
筋骨格硬直	1(1.4)	1(1.4)
四肢痛	1(1.4)	0(0.0)
神経系障害	14(20.3)	2(2.9)
浮動性めまい	5(7.2)	0(0.0)
頭痛	3(4.3)	0(0.0)
異常感覚	2(2.9)	0(0.0)
錯感覚	2(2.9)	0(0.0)
脳血管発作	1(1.4)	1(1.4)
味覚異常	1(1.4)	0(0.0)
味覚減退	1(1.4)	0(0.0)
記憶障害	1(1.4)	0(0.0)
末梢性ニューロパチー	1(1.4)	1(1.4)
傾眠	1(1.4)	0(0.0)
振戦	1(1.4)	0(0.0)
臨床検査	7(10.1)	2(2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(4.3)	1(1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.4)	1(1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.4)	0(0.0)
血中クレアチニン増加	1(1.4)	0(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(1.4)	0(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(1.4)	0(0.0)
ヘモグロビン増加	1(1.4)	1(1.4)
トランスアミナーゼ上昇	1(1.4)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	6(8.7)	0(0.0)
尿路感染	2(2.9)	0(0.0)
蜂巣炎	1(1.4)	0(0.0)
感染	1(1.4)	0(0.0)
下気道感染	1(1.4)	0(0.0)
食道カンジダ症	1(1.4)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(7.2)	1(1.4)
口腔咽頭痛	2(2.9)	0(0.0)
横隔膜痛	1(1.4)	0(0.0)
咽喉乾燥	1(1.4)	0(0.0)
鼻出血	1(1.4)	0(0.0)
肺塞栓症	1(1.4)	1(1.4)
肺水腫	1(1.4)	0(0.0)
代謝および栄養障害	4(5.8)	0(0.0)
食欲減退	1(1.4)	0(0.0)
痛風	1(1.4)	0(0.0)
低血糖	1(1.4)	0(0.0)
食欲亢進	1(1.4)	0(0.0)
精神障害	4(5.8)	0(0.0)
不眠症	4(5.8)	0(0.0)
血管障害	4(5.8)	2(2.9)
深部静脈血栓症	2(2.9)	2(2.9)
潮紅	1(1.4)	0(0.0)
血腫	1(1.4)	0(0.0)
静脈炎	1(1.4)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3(4.3)	1(1.4)
挫傷	1(1.4)	0(0.0)
脂肪塞栓症	1(1.4)	1(1.4)
創傷	1(1.4)	0(0.0)
心臓障害	2(2.9)	2(2.9)
心房細動	1(1.4)	1(1.4)
心不全	1(1.4)	1(1.4)
うっ血性心不全	1(1.4)	1(1.4)
心筋梗塞	1(1.4)	1(1.4)
内分泌障害	2(2.9)	0(0.0)
甲状腺機能亢進症	1(1.4)	0(0.0)
甲状腺機能低下症	1(1.4)	0(0.0)
眼障害	2(2.9)	0(0.0)
眼の異常感	1(1.4)	0(0.0)
眼乾燥	1(1.4)	0(0.0)
眼部腫脹	1(1.4)	0(0.0)
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）	1(1.4)	0(0.0)
基底細胞癌	1(1.4)	0(0.0)

MedDRA/J21.0 の PT で集計した。

国内第Ⅱ相臨床試験（ATLL-002試験）でのレナリドミドの副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況※

※：レナリドミドとの関連性が否定できない副作用

	全Grade	Grade 3以上
解析対象例数	26	
発現例数（%）	26(100.0)	25(96.2)
血液およびリンパ系障害	26(100.0)	23(88.5)
血小板減少症	20(76.9)	6(23.1)
好中球減少症	19(73.1)	17(65.4)
リンパ球減少症	18(69.2)	10(38.5)
貧血	14(53.8)	5(19.2)
白血球減少症	13(50.0)	10(38.5)
白血球増加症	4(15.4)	0(0.0)
好塩基球増加症	3(11.5)	0(0.0)
好酸球増加症	3(11.5)	0(0.0)
播種性血管内凝固	1(3.8)	1(3.8)
白血球障害	1(3.8)	0(0.0)
代謝および栄養障害	20(76.9)	5(19.2)
低アルブミン血症	9(34.6)	0(0.0)
低カルシウム血症	7(26.9)	0(0.0)
低ナトリウム血症	7(26.9)	1(3.8)
低蛋白血症	7(26.9)	0(0.0)
低リン酸血症	6(23.1)	1(3.8)
低カリウム血症	4(15.4)	2(7.7)
高クロール血症	3(11.5)	0(0.0)
高カリウム血症	3(11.5)	1(3.8)
低尿酸血症	3(11.5)	0(0.0)
食欲減退	2(7.7)	0(0.0)
脱水	1(3.8)	0(0.0)
高クレアチニン血症	1(3.8)	0(0.0)
高ナトリウム血症	1(3.8)	0(0.0)
臨床検査	19(73.1)	2(7.7)
C－反応性蛋白増加	10(38.5)	0(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6(23.1)	1(3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(23.1)	0(0.0)
血中尿素増加	5(19.2)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4(15.4)	0(0.0)
血中クレアチニン増加	3(11.5)	0(0.0)
白血球百分率数異常	3(11.5)	0(0.0)
尿中血陽性	2(7.7)	0(0.0)
尿中ブドウ糖陽性	2(7.7)	0(0.0)
好中球数減少	2(7.7)	2(7.7)
体重減少	2(7.7)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1(3.8)	0(0.0)
アスペルギルス検査陽性	1(3.8)	0(0.0)
好塩基球百分率増加	1(3.8)	0(0.0)
血中アルブミン減少	1(3.8)	0(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(3.8)	0(0.0)
血圧低下	1(3.8)	0(0.0)
血圧上昇	1(3.8)	0(0.0)
血中尿素減少	1(3.8)	0(0.0)
胸部X線異常	1(3.8)	0(0.0)
心電図QT延長	1(3.8)	0(0.0)
好酸球数増加	1(3.8)	0(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(3.8)	0(0.0)
リンパ球数減少	1(3.8)	1(3.8)

	全Grade	Grade 3以上
尿中蛋白陽性	1（ 3.8）	0（ 0.0）
尿中ウロビリノーゲン増加	1（ 3.8）	0（ 0.0）
体重増加	1（ 3.8）	0（ 0.0）
白血球数増加	1（ 3.8）	0（ 0.0）
皮膚および皮下組織障害	17（ 65.4）	7(26.9)
発疹	6（ 23.1）	2（ 7.7）
そう痒症	3（ 11.5）	0（ 0.0）
斑状丘疹状皮疹	3（ 11.5）	1（ 3.8）
薬疹	2（ 7.7）	0（ 0.0）
皮膚乾燥	2（ 7.7）	1（ 3.8）
中毒性皮疹	2（ 7.7）	1（ 3.8）
剥脱性皮膚炎	1（ 3.8）	0（ 0.0）
多形紅斑	1（ 3.8）	1（ 3.8）
全身紅斑	1（ 3.8）	1（ 3.8）
丘疹	1（ 3.8）	0（ 0.0）
紫斑	1（ 3.8）	0（ 0.0）
胃腸障害	13（ 50.0）	0（ 0.0）
悪心	7（ 26.9）	0（ 0.0）
便秘	5（ 19.2）	0（ 0.0）
嘔吐	4（ 15.4）	0（ 0.0）
口内炎	2（ 7.7）	0（ 0.0）
腹部不快感	1（ 3.8）	0（ 0.0）
口唇炎	1（ 3.8）	0（ 0.0）
下痢	1（ 3.8）	0（ 0.0）
胃腸障害	1（ 3.8）	0（ 0.0）
痔核	1（ 3.8）	0（ 0.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	13（ 50.0）	1（ 3.8）
倦怠感	5（ 19.2）	0（ 0.0）
疲労	4（ 15.4）	1（ 3.8）
発熱	2（ 7.7）	0（ 0.0）
浮腫	1（ 3.8）	0（ 0.0）
末梢性浮腫	1（ 3.8）	0（ 0.0）
腫脹	1（ 3.8）	0（ 0.0）
感染症および寄生虫症	13（ 50.0）	2（ 7.7）
肺炎	4（ 15.4）	1（ 3.8）
上咽頭炎	2（ 7.7）	0（ 0.0）
上気道感染	2（ 7.7）	0（ 0.0）
細菌感染	1（ 3.8）	0（ 0.0）
気管支炎	1（ 3.8）	0（ 0.0）
感染性小腸結腸炎	1（ 3.8）	1（ 3.8）
胃腸炎	1（ 3.8）	0（ 0.0）
性器カンジダ症	1（ 3.8）	0（ 0.0）
単純ヘルペス	1（ 3.8）	0（ 0.0）
帯状疱疹	1（ 3.8）	0（ 0.0）
細菌性髄膜炎	1（ 3.8）	1（ 3.8）
口腔ヘルペス	1（ 3.8）	0（ 0.0）
歯周炎	1（ 3.8）	0（ 0.0）
肝胆道系障害	7（ 26.9）	2（ 7.7）
肝機能異常	6（ 23.1）	0（ 0.0）
高ビリルビン血症	2（ 7.7）	1（ 3.8）

	全Grade	Grade 3以上
急性肝不全	1（ 3.8）	1（ 3.8）
神経系障害	7（ 26.9）	0（ 0.0）
末梢性ニューロパチー	4（ 15.4）	0（ 0.0）
味覚異常	3（ 11.5）	0（ 0.0）
異常感覚	1（ 3.8）	0（ 0.0）
傾眠	1（ 3.8）	0（ 0.0）
一過性脳虚血発作	1（ 3.8）	0（ 0.0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7（ 26.9）	2（ 7.7）
上気道の炎症	2（ 7.7）	0（ 0.0）
咳嗽	1（ 3.8）	0（ 0.0）
発声障害	1（ 3.8）	0（ 0.0）
呼吸困難	1（ 3.8）	1（ 3.8）
喀血	1（ 3.8）	0（ 0.0）
肺水腫	1（ 3.8）	1（ 3.8）
アレルギー性鼻炎	1（ 3.8）	0（ 0.0）
心臓障害	6（ 23.1）	1（ 3.8）
徐脈	2（ 7.7）	0（ 0.0）
上室性期外収縮	2（ 7.7）	0（ 0.0）
急性左室不全	1（ 3.8）	1（ 3.8）
房室ブロック	1（ 3.8）	0（ 0.0）
動悸	1（ 3.8）	0（ 0.0）
上室性頻脈	1（ 3.8）	0（ 0.0）
心室性期外収縮	1（ 3.8）	0（ 0.0）
筋骨格系および結合組織障害	5（ 19.2）	0（ 0.0）
側腹部痛	1（ 3.8）	0（ 0.0）
筋痙縮	1（ 3.8）	0（ 0.0）
筋攣縮	1（ 3.8）	0（ 0.0）
筋骨格硬直	1（ 3.8）	0（ 0.0）
四肢痛	1（ 3.8）	0（ 0.0）
関節周囲炎	1（ 3.8）	0（ 0.0）
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）	4（ 15.4）	0（ 0.0）
腫瘍フレア	3（ 11.5）	0（ 0.0）
肝の良性新生物	1（ 3.8）	0（ 0.0）
腎および尿路障害	3（ 11.5）	0（ 0.0）
蛋白尿	2（ 7.7）	0（ 0.0）
急性腎障害	1（ 3.8）	0（ 0.0）
血管障害	3（ 11.5）	1（ 3.8）
深部静脈血栓症	1（ 3.8）	0（ 0.0）
高血圧	1（ 3.8）	1（ 3.8）
静脈炎	1（ 3.8）	0（ 0.0）
眼障害	2（ 7.7）	0（ 0.0）
眼瞼浮腫	1（ 3.8）	0（ 0.0）
点状角膜炎	1（ 3.8）	0（ 0.0）
霧視	1（ 3.8）	0（ 0.0）
免疫系障害	2（ 7.7）	0（ 0.0）
低γグロブリン血症	2（ 7.7）	0（ 0.0）
耳および迷路障害	1（ 3.8）	0（ 0.0）
耳不快感	1（ 3.8）	0（ 0.0）

MedDRA/J21.0 の PT で集計した。

国際共同第Ⅲ相臨床試験（NHL-007試験）でのレナリドミド＋リツキシマブ併用群の副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況※

※：レナリドミドとの関連性が否定できない副作用

	全Grade	Grade 3以上
解析対象例数	176	
発現例数（%）	159(90.3)	103(58.5)
血液およびリンパ系障害	108(61.4)	86(48.9)
好中球減少症	98(55.7)	85(48.3)
白血球減少症	34(19.3)	12（ 6.8）
血小板減少症	24(13.6)	4（ 2.3）
貧血	22(12.5)	5（ 2.8）
発熱性好中球減少症	5（ 2.8）	5（ 2.8）
リンパ球減少症	5（ 2.8）	2（ 1.1）
リンパ節痛	4（ 2.3）	0（ 0.0）
好酸球増加症	2（ 1.1）	0（ 0.0）
汎血球減少症	1（ 0.6）	1（ 0.6）
胃腸障害	71(40.3)	4（ 2.3）
下痢	34(19.3)	3（ 1.7）
便秘	28(15.9)	0（ 0.0）
消化不良	10（ 5.7）	0（ 0.0）
悪心	10（ 5.7）	0（ 0.0）
腹痛	9（ 5.1）	0（ 0.0）
口内炎	7（ 4.0）	0（ 0.0）
上腹部痛	5（ 2.8）	0（ 0.0）
嘔吐	5（ 2.8）	0（ 0.0）

	全Grade	Grade 3以上
口内乾燥	4（ 2.3）	0（ 0.0）
口腔内潰瘍形成	3（ 1.7）	0（ 0.0）
腹部不快感	2（ 1.1）	0（ 0.0）
胃炎	2（ 1.1）	0（ 0.0）
歯肉痛	2（ 1.1）	0（ 0.0）
口腔内痛	2（ 1.1）	0（ 0.0）
胃腸障害	1（ 0.6）	0（ 0.0）
消化管運動障害	1（ 0.6）	0（ 0.0）
舌痛	1（ 0.6）	0（ 0.0）
口唇浮腫	1（ 0.6）	0（ 0.0）
腸間膜脂肪織炎	1（ 0.6）	0（ 0.0）
好中球減少性大腸炎	1（ 0.6）	1（ 0.6）
食道痛	1（ 0.6）	0（ 0.0）
口腔障害	1（ 0.6）	0（ 0.0）
皮膚および皮下組織障害	59(33.5)	7（ 4.0）
発疹	15（ 8.5）	2（ 1.1）
そう痒症	13（ 7.4）	0（ 0.0）
斑状丘疹状皮疹	11（ 6.3）	1（ 0.6）
ざ瘡様皮膚炎	6（ 3.4）	1（ 0.6）
全身性そう痒症	6（ 3.4）	1（ 0.6）
皮膚乾燥	5（ 2.8）	0（ 0.0）

	全Grade	Grade 3以上
寝汗	5(2.8)	0(0.0)
多汗症	4(2.3)	0(0.0)
全身性皮疹	4(2.3)	2(1.1)
紅斑性皮疹	3(1.7)	0(0.0)
そう痒性皮疹	3(1.7)	0(0.0)
蕁麻疹	3(1.7)	0(0.0)
アレルギー性皮膚炎	2(1.1)	1(0.6)
皮膚剥脱	2(1.1)	0(0.0)
脱毛症	1(0.6)	0(0.0)
湿疹	1(0.6)	0(0.0)
貨幣状湿疹	1(0.6)	0(0.0)
紅斑	1(0.6)	0(0.0)
触知可能紫斑病	1(0.6)	0(0.0)
色素沈着障害	1(0.6)	0(0.0)
斑状皮疹	1(0.6)	0(0.0)
痂皮	1(0.6)	0(0.0)
皮膚びらん	1(0.6)	0(0.0)
皮膚亀裂	1(0.6)	0(0.0)
黄色腫	1(0.6)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**58(33.0)**	**4(2.3)**
疲労	26(14.8)	1(0.6)
無力症	15(8.5)	2(1.1)
発熱	11(6.3)	1(0.6)
末梢性浮腫	7(4.0)	0(0.0)
倦怠感	5(2.8)	0(0.0)
悪寒	3(1.7)	0(0.0)
疼痛	3(1.7)	0(0.0)
胸痛	1(0.6)	0(0.0)
冷感	1(0.6)	0(0.0)
熱感	1(0.6)	0(0.0)
全身健康状態低下	1(0.6)	1(0.6)
インフルエンザ様疾患	1(0.6)	0(0.0)
粘膜乾燥	1(0.6)	0(0.0)
末梢腫脹	1(0.6)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	**48(27.3)**	**10(5.7)**
上気道感染	9(5.1)	1(0.6)
肺炎	5(2.8)	2(1.1)
尿路感染	5(2.8)	1(0.6)
副鼻腔炎	4(2.3)	0(0.0)
蜂巣炎	3(1.7)	1(0.6)
帯状疱疹	3(1.7)	0(0.0)
インフルエンザ	3(1.7)	0(0.0)
肺感染	3(1.7)	2(1.1)
腹部膿瘍	1(0.6)	0(0.0)
口角口唇炎	1(0.6)	0(0.0)
異型肺炎	1(0.6)	0(0.0)
細菌感染	1(0.6)	0(0.0)
気管支炎	1(0.6)	0(0.0)
膀胱炎	1(0.6)	0(0.0)
爪の皮膚糸状菌症	1(0.6)	0(0.0)
憩室炎	1(0.6)	1(0.6)
消化管感染	1(0.6)	0(0.0)
歯肉炎	1(0.6)	0(0.0)
ヘルペスウイルス感染	1(0.6)	0(0.0)
下気道感染	1(0.6)	0(0.0)
上咽頭炎	1(0.6)	0(0.0)
口腔真菌感染	1(0.6)	0(0.0)
口腔ヘルペス	1(0.6)	0(0.0)
中耳炎	1(0.6)	0(0.0)
歯周炎	1(0.6)	0(0.0)
咽頭炎	1(0.6)	0(0.0)
ニューモシスチス・イロベチイ感染	1(0.6)	0(0.0)
インフルエンザ性肺炎	1(0.6)	1(0.6)
腎盂腎炎	1(0.6)	1(0.6)
膿疱性皮疹	1(0.6)	0(0.0)
気道感染	1(0.6)	0(0.0)
唾液腺炎	1(0.6)	1(0.6)
歯膿瘍	1(0.6)	0(0.0)
気管気管支炎	1(0.6)	0(0.0)
ウイルス感染	1(0.6)	0(0.0)
臨床検査	**42(23.9)**	**11(6.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15(8.5)	2(1.1)
白血球数減少	14(8.0)	4(2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8(4.5)	0(0.0)
リンパ球数減少	8(4.5)	3(1.7)
血中ビリルビン増加	7(4.0)	0(0.0)
体重減少	7(4.0)	0(0.0)
抱合ビリルビン増加	4(2.3)	0(0.0)
血中クレアチニン増加	4(2.3)	0(0.0)

	全Grade	Grade 3以上
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(2.3)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(1.7)	1(0.6)
血中非抱合ビリルビン増加	3(1.7)	0(0.0)
血中免疫グロブリンM減少	2(1.1)	0(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2(1.1)	0(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2(1.1)	0(0.0)
アポリポ蛋白B増加	1(0.6)	0(0.0)
血中ビリルビン減少	1(0.6)	0(0.0)
血中コレステロール増加	1(0.6)	0(0.0)
血中ブドウ糖増加	1(0.6)	0(0.0)
血中免疫グロブリンG減少	1(0.6)	0(0.0)
血中リン増加	1(0.6)	0(0.0)
血中尿素増加	1(0.6)	0(0.0)
血中尿酸増加	1(0.6)	0(0.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1(0.6)	0(0.0)
眼圧上昇	1(0.6)	0(0.0)
リンパ球百分率増加	1(0.6)	0(0.0)
好中球百分率減少	1(0.6)	1(0.6)
総蛋白減少	1(0.6)	0(0.0)
総胆汁酸増加	1(0.6)	0(0.0)
白血球数増加	1(0.6)	0(0.0)
代謝および栄養障害	**30(17.0)**	**5(2.8)**
食欲減退	13(7.4)	1(0.6)
低カリウム血症	6(3.4)	2(1.1)
高尿酸血症	4(2.3)	1(0.6)
低カルシウム血症	4(2.3)	0(0.0)
高血糖	3(1.7)	0(0.0)
低ナトリウム血症	2(1.1)	0(0.0)
腫瘍崩壊症候群	2(1.1)	0(0.0)
高カルシウム血症	1(0.6)	0(0.0)
高ナトリウム血症	1(0.6)	1(0.6)
高トリグリセリド血症	1(0.6)	0(0.0)
低マグネシウム血症	1(0.6)	0(0.0)
低リン酸血症	1(0.6)	0(0.0)
低蛋白血症	1(0.6)	0(0.0)
神経系障害	**30(17.0)**	**1(0.6)**
頭痛	8(4.5)	0(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	6(3.4)	0(0.0)
浮動性めまい	5(2.8)	0(0.0)
錯感覚	5(2.8)	0(0.0)
味覚異常	4(2.3)	0(0.0)
味覚消失	2(1.1)	0(0.0)
末梢性ニューロパチー	2(1.1)	1(0.6)
感覚鈍麻	1(0.6)	0(0.0)
不随意性筋収縮	1(0.6)	0(0.0)
一過性脳虚血発作	1(0.6)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**27(15.3)**	**1(0.6)**
筋痙縮	11(6.3)	1(0.6)
筋肉痛	5(2.8)	0(0.0)
関節痛	4(2.3)	0(0.0)
骨痛	2(1.1)	0(0.0)
頚部痛	2(1.1)	0(0.0)
関節炎	1(0.6)	0(0.0)
四肢拘縮	1(0.6)	0(0.0)
関節腫脹	1(0.6)	0(0.0)
筋骨格系胸痛	1(0.6)	0(0.0)
筋骨格痛	1(0.6)	0(0.0)
四肢痛	1(0.6)	0(0.0)
脊椎痛	1(0.6)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**25(14.2)**	**7(4.0)**
咳嗽	9(5.1)	0(0.0)
口腔咽頭痛	4(2.3)	0(0.0)
肺塞栓症	4(2.3)	4(2.3)
呼吸困難	3(1.7)	0(0.0)
湿性咳嗽	3(1.7)	0(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	2(1.1)	1(0.6)
発声障害	2(1.1)	0(0.0)
鼻出血	2(1.1)	0(0.0)
鼻漏	2(1.1)	0(0.0)
急性肺損傷	1(0.6)	1(0.6)
アレルギー性咳嗽	1(0.6)	0(0.0)
喘息クリーゼ	1(0.6)	1(0.6)
喉頭の炎症	1(0.6)	0(0.0)
アレルギー性鼻炎	1(0.6)	0(0.0)
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）	**21(11.9)**	**1(0.6)**
腫瘍フレア	19(10.8)	1(0.6)
皮膚乳頭腫	1(0.6)	0(0.0)
皮膚有棘細胞癌	1(0.6)	0(0.0)

	全Grade	Grade 3以上
心臓障害	7(4.0)	1(0.6)
徐脈	2(1.1)	0(0.0)
洞性徐脈	2(1.1)	0(0.0)
不整脈	1(0.6)	1(0.6)
心血管障害	1(0.6)	0(0.0)
動悸	1(0.6)	0(0.0)
肝胆道系障害	7(4.0)	1(0.6)
高ビリルビン血症	3(1.7)	0(0.0)
肝機能異常	2(1.1)	0(0.0)
薬物性肝障害	1(0.6)	0(0.0)
高トランスアミナーゼ血症	1(0.6)	1(0.6)
眼障害	6(3.4)	0(0.0)
眼そう痒症	2(1.1)	0(0.0)
眼乾燥	1(0.6)	0(0.0)
眼刺激	1(0.6)	0(0.0)
霧視	1(0.6)	0(0.0)
視力低下	1(0.6)	0(0.0)
血管障害	5(2.8)	2(1.1)
深部静脈血栓症	2(1.1)	1(0.6)
塞栓症	1(0.6)	0(0.0)
高血圧	1(0.6)	1(0.6)
低血圧	1(0.6)	0(0.0)
血栓症	1(0.6)	0(0.0)
内分泌障害	4(2.3)	1(0.6)
甲状腺機能低下症	2(1.1)	0(0.0)
甲状腺炎	2(1.1)	0(0.0)
続発性甲状腺機能低下症	1(0.6)	1(0.6)
精神障害	3(1.7)	0(0.0)
不眠症	2(1.1)	0(0.0)
不安	1(0.6)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2(1.1)	0(0.0)
挫傷	1(0.6)	0(0.0)
注入に伴う反応	1(0.6)	0(0.0)
生殖系および乳房障害	2(1.1)	1(0.6)
勃起不全	1(0.6)	1(0.6)
性機能不全	1(0.6)	0(0.0)
耳および迷路障害	1(0.6)	0(0.0)
耳鳴	1(0.6)	0(0.0)
免疫系障害	1(0.6)	0(0.0)
低γグロブリン血症	1(0.6)	0(0.0)
腎および尿路障害	1(0.6)	1(0.6)
急性腎障害	1(0.6)	1(0.6)

MedDRA/J21.0 の PT で集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

10. 過量投与

外国において、本剤を1日225mg服用した症例で汎血球減少症や肺塞栓症等が発現したという報告がある。過量投与したときは、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

（解説）

外国市販後で、過量投与により汎血球減少症や肺塞栓症などが発現したとの報告がある。過量投与したときは、有害事象の発現を十分モニタリングし、一般症状、血液学的影響に加えて、特に、血栓症の既往のある患者では深部静脈血栓症や肺塞栓症の発現などにも十分注意し、適切な処置を実施する必要がある。

過量投与した外国症例の経過

症　例	60代、女性
原疾患	多発性骨髄腫
既往歴・合併症	血栓症の既往、うつ病の合併
有害事象	精神的機能代償不全、心房細動、肺塞栓症、汎血球減少症、倦怠感
経　過	誤ってレナリドミドを1日225mg服用（5サイクル目の12日目）。 同日、精神的機能代償不全を認め、救急処置室で心房細動及び肺塞栓症と診断され、汎血球減少症も認められた。レナリドミドは休薬。 心房細動、肺塞栓症及び倦怠感は回復、汎血球減少症は軽快した。 精神的機能代償不全の転帰は不明（報告者はレナリドミドに関連なしと評価）。

症　例	60代、女性
原疾患	多発性骨髄腫
併用薬（目的）	デキサメタゾン（多発性骨髄腫）
有害事象	悪心、下痢、嘔吐、脱水
経　過	誤ってレナリドミドを1日100mg服用。 翌日、悪心に続き、Grade 3の下痢、嘔吐、また軽度の脱水を発現し入院。 入院から2日以内に悪心、下痢、嘔吐、脱水が回復。 退院し、同時にレナリドミドを再開。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

脱カプセルをしないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2.2 カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するよう指導すること。

（解説）

本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があることから、患者以外への曝露を避けるために、調剤時には脱カプセルをしないこと、また、患者に対しては、服用時、カプセルは噛み砕いたり、開けたりせずに服用するよう指導することとした。

PTPシートから薬剤を取り出さずに分割したシートのまま飲み込み、緊急処置を要した事象が報告されているため注意を促した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした3つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した[56)]。

また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した[56)]。

未治療の慢性リンパ性白血病（承認外効能・効果）患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与群で対照（クロラムブシル（国内未承認））群と比較して死亡リスクが92%増加したことが報告されている。また、本剤投与群で対照群と比較して、心房細動、心筋梗塞、心不全等の重篤な循環器系の副作用の発現割合が高かったことが報告されている[57)]。

（解説）

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした3つの臨床試験（MM-015試験、CALGB100104試験、IFM2005-02試験）の予備的な検討結果及び再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした2つの臨床試験（MM-009試験、MM-010試験）[56)]において、本剤投与群での悪性腫瘍の発現割合が対照群と比較して高いことが報告されたため注意を促した（「**副作用の発現状況一覧**」の項参照）。

また、本剤の承認適応外であるものの、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫の一つである未治療の慢性リンパ性白血病を対象とした海外臨床試験において、本剤投与群での死亡リスクが対照群と比較して高かったことが報告されているため注意を促した。

（2）非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験の対象		試験系	投与量 投与経路	結　　果
中枢神経系 一般症状及び行動観察		ラット(覚醒下)	500～2,000mg/kg 強制経口	一般症状及び行動に及ぼす影響はみられなかった。
心血管系	HERG チャネル	HERGチャネル 発現HEK293細胞	22.1～786.7μM (*in vitro*)	HERGチャネル電流にほとんど影響を及ぼさなかった。
心血管系	心血管系 パラメータ	イヌ(麻酔下)	2～20mg/kg 静脈内	生理学的に意味のある変化は認められなかった。
心血管系	心電図所見	サル(覚醒下)	1～6mg/kg 強制経口	異常な心電図所見は認められなかった。
呼吸器系 呼吸器系 パラメータ		イヌ(麻酔下)	2～20mg/kg 静脈内	生理学的に意味のある変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[58)]

動物種	投与経路	投与量(mg/kg)	性別(匹/群)	概略の致死量(mg/kg)
マウス	経口	2,000	雄5、雌5	>2,000
	静脈内	40		>40
ラット	経口	2,000	雄5、雌5	>2,000
	静脈内	40		>40

(2) 反復投与毒性試験[58)]

1)ラット1日1回26週間経口投与(75、150及び300mg/kg/日)

300mg/kg/日群の雄に体重増加抑制及び摂餌量低下が認められ、肝臓重量の低下が観察された。また、主に雌で全レナリドミド投与群に腎盂の鉱質沈着が観察された。これら腎盂の軽度の変化は投薬に起因した腎実質性の変化によるものではなく、レナリドミド及びその代謝物の腎排泄に関連した尿組成の変化に関連した所見と推察された。また、この他に全投与群で毒性学的に意味のある変化は認められなかった。無毒性量は150mg/kg/日と考えられた。

2)カニクイザル52週間経口投与(1、2、4及び6mg/kg/日)

4及び6mg/kg/日群では、投薬に関連した一般状態の悪化並びに、死亡及び瀕死状態が観察されたため投与を20週目に終了し、剖検した。1及び2mg/kg/日群では、薬理作用によると考えられる回復性のある白血球数の軽度低下(2mg/kg/日群のみ)、骨髄検査でのM/E比の軽度低下及び胸腺萎縮が観察された以外、毒性所見は認められず、無毒性量は2mg/kg/日と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験[59)]

細菌を用いた復帰突然変異試験(*in vitro*)、マウスリンフォーマTK試験(*in vitro*)、シリアンハムスター胚(SHE)細胞を用いた形質転換試験(*in vitro*)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験(*in vitro*)で、レナリドミドの遺伝毒性は認められなかった。

また、ラットの骨髄細胞を用いた小核試験で、レナリドミドの遺伝毒性は認められなかった(*in vivo*)。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験[60)]

試験種類	動物種	経口投与量(mg/kg/日)	期間	無毒性量
受胎能及び初期胚発生に関する試験	ラット	100、300、500	雌:交配2週間前～妊娠6日 雄:交配2週間前～交配開始4週間後	雌雄親動物(一般毒性・生殖能)、胎児:500mg/kg/日
胚・胎児発生に関する試験	ラット	100、300、500	妊娠6～17日	母動物(一般毒性):300mg/kg/日 母動物(生殖能)・胎児発生:500mg/kg/日
	ウサギ	3、10、20	妊娠7～19日	母動物(一般毒性・生殖能)、胎児:3mg/kg/日
	カニクイザル	0.5、1、2、4	妊娠20～50日	母動物:4mg/kg/日 胎児:決定できなかった ※0.5mg/kg/日から胎児に奇形が認められた。
出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験	ラット	100、300、500	妊娠6日～分娩21日後	母動物(一般毒性):300mg/kg/日 出生仔の成長:100mg/kg/日 母動物・F_1出生仔の生殖能:500mg/kg/日

1)ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験

雌雄動物に死亡例は認められず、一般状態に変化はみられなかった。雄の剖検並びに生殖能に関するパラメータ、精子検査及び生殖器の病理組織学的検査にレナリドミドによる影響は認められなかった。また、雌の生殖能及び子宮内検査に関するパラメータにも変化はみられなかった。

雌雄親動物の一般毒性及び生殖能並びに胎児に対する無毒性量はいずれも500mg/kg/日であった。

2)ラット胚・胎児発生に関する試験

母動物では500mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められたが、生殖能及び胎児発生に影響は認められなかった。レナリドミドに催奇形性は認められなかった。

母動物の一般毒性に対する無毒性量は300mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児発生の無毒性量は500mg/kg/日であった。

3)ウサギ胚・胎児発生に関する試験

10mg/kg/日以上の群では母動物に体重増加抑制及び摂餌量低下がみられた。また、胚・胎児発生に関しては、10mg/kg/日以上の群で着床後胚損失の増加及びそれに関連するパラメータの変動並びに胎児体重の低下が認められ、死亡胎児を認めた。胎児検査では、10mg/kg/日以上で認められた死亡胎児にレナリドミドの薬理作用である胎児ヘモグロビン増加によるものと推察される皮膚の変色が観察された。生存胎児では、10mg/kg/日以上の群で同様に薬理作用に基づく皮膚の変色及び関連所見（肝臓の斑点）が観察された。また、母動物毒性に関連したと推察される肺の中葉欠損の頻度増加並びに、胎児体重の低下に関連するとみられる前頭鼻骨縫合異常の頻度増加、頭蓋骨の軽度な骨化変異及び前肢中手骨の軽度骨化遅延が観察された。胎児の外表、内臓及び骨格検査で、レナリドミドは、20mg/kg/日の投与まで四肢の奇形を引き起こさなかった。

以上の結果から、母動物の一般毒性及び生殖能並びに胎児に対する無毒性量はいずれも3mg/kg/日と考えられた。

4)カニクイザル胚・胎児発生に関する試験

母動物では、レナリドミド投与に関連した所見はみられなかった。子宮内検査では、胎盤重量、胎児体重、胎児の体躯計測及び胎児臓器重量に影響は認められなかった。外表検査では、0.5及び4mg/kg/日群の胎児に直腸内容物の重度の充満を伴う鎖肛がみられ、2及び4mg/kg/日群の胎児各1匹に尾の180°の弯曲が認められた。また、すべての投薬群で四肢の奇形が観察された。四肢の奇形は用量依存的であり、0.5mg/kg/日群では胎児1匹に硬直かつ軽度の下肢回転異常が認められたのみであったが、4mg/kg/日群では四肢の弯曲、短縮、奇形、回転異常及び一部欠損並びに欠指又は多指といった重度の奇形が観察された。骨格検査では1mg/kg/日以上に四肢の奇形が認められた。また、4mg/kg/日群で胎児の内臓検査に異常がみられた。

本試験での無毒性量は、母動物については4mg/kg/日、胎児については決定できなかった。

5)ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

母動物に死亡例はみられず、500mg/kg/日群で軽度の体重増加抑制がみられた。出生仔の生存率、性比、体重増加、身体発達及び機能検査にレナリドミドの影響は認められなかった。300及び500mg/kg/日群の雄出生仔の性成熟（包皮分離）に軽微な遅延が認められたが、雌の性成熟に影響は認められなかった。

本試験での母動物の一般毒性に対する無毒性量は500mg/kg/日、出生仔の成長に対する無毒性量は100mg/kg/日、母動物及び出生仔の生殖能の無毒性量は500mg/kg/日であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：レブラミドカプセル2.5mg　毒薬、処方箋医薬品[注)]

　　レブラミドカプセル5mg　毒薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：レナリドミド水和物、毒薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 薬剤管理は適正管理手順を厳守し、徹底すること[1)]。

20.2 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：「多発性骨髄腫」を効能効果とする主な薬剤

ボルテゾミブ、ポマリドミド、サリドマイド、パノビノスタット乳酸塩、カルフィルゾミブ、エロツズマブ（遺伝子組換え）、ダラツムマブ（遺伝子組換え）、イキサゾミブクエン酸エステル

「骨髄異形成症候群」を効能効果とする薬剤

アザシチジン、シタラビン

「成人T細胞白血病リンパ腫」を効能効果とする薬剤

モガムリズマブ（遺伝子組換え）、ペントスタチン、ソブゾキサン

「低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫」又は「濾胞性リンパ腫」を効能効果とする薬剤

「低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫」を効能効果とする薬剤：リツキシマブ（遺伝子組換え）、フルダラビンリン酸エステル、イブリツモマブチウキセタン（遺伝子組換え）、ベンダムスチン塩酸塩

「濾胞性リンパ腫」を効能効果とする薬剤：オビヌツズマブ（遺伝子組換え）*

＊：なお、辺縁帯リンパ腫に対する効能効果はない

7. 国際誕生年月日

2005年12月27日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認日：

レブラミドカプセル5mg　：2010年6月25日

レブラミドカプセル2.5mg：2015年10月28日

承　認　番　号：

レブラミドカプセル5mg　：22200AMX00381000

レブラミドカプセル2.5mg：22700AMX01030000

薬価基準収載年月日：

レブラミドカプセル5mg　：2010年7月16日

レブラミドカプセル2.5mg：2015年11月28日

販売開始年月日：

レブラミドカプセル5mg　：2010年7月20日

レブラミドカプセル2.5mg：2015年12月21日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加：「5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」　2010年8月20日

効能・効果追加：「多発性骨髄腫」　2015年12月21日

効能・効果追加：「再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫」　2017年3月2日

効能・効果追加：「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」　2020年2月21日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

再発又は難治性の多発性骨髄腫	2010年6月25日～2020年6月24日（10年） （希少疾病用医薬品）
5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	2010年8月20日～2020年6月24日（上記期間の残余期間） （希少疾病用医薬品）
未治療の多発性骨髄腫	2015年12月21日～2020年6月24日（上記期間の残余期間）
再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫	2017年3月2日～2027年3月1日（10年） （希少疾病用医薬品）
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	2020年2月21日～2025年12月20日（5年10ヵ月）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	包装単位	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算コード
レブラミド®カプセル2.5mg	10カプセル（10カプセル×1シート）	4291024M2020	4291024M2020	1245646010101	622456401
レブラミド®カプセル5mg	10カプセル（10カプセル×1シート）	4291024M1024	4291024M1024	1192742010102	621927401
	40カプセル（10カプセル×4シート）			1192742010101	

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) RevMate(レブラミド・ポマリスト適正管理手順)
2) 社内資料：レナリドミドの外国第Ⅱ相臨床試験(骨髄異形成症候群)
3) 社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験(骨髄異形成症候群)
4) Fenaux P, et al.: Blood. 2011; 118: 3765-3776.(PMID: 21753188)
5) 社内資料：レナリドミドの国内第Ⅱ相臨床試験(骨髄異形成症候群)
6) Harada H, et al.: Int J Hematol. 2009; 90: 353-360.(PMID: 19705057)
7) 社内資料: レナリドミドの国内第Ⅱ相臨床試験(成人T細胞白血病リンパ腫)
8) CC-5013-ATLL-002試験(承認年月日：2017年3月2日、CTD2.7.6.3)
9) Ishida T, et al.: J Clin Oncol. 2016; 34: 4086-4093.(PMID: 27621400)
10) Richardson PG, et al.: Blood. 2002; 100: 3063-3067.(PMID: 12384400)
11) 社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験(再発又は難治性の多発性骨髄腫)
12) CC-5013-MM-009試験(承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.15)
13) 臨床的安全性の概要(承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.4)
14) Weber DM, et al.: N Engl J Med. 2007; 357: 2133-2142.(PMID: 18032763)
15) Dimopoulos M, et al.: N Engl J Med. 2007; 357: 2123-2132.(PMID: 18032762)
16) CC-5013-MM-017試験(承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.11)
17) CC-5013-MM-017試験(承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.17)
18) Iida S, et al.: Int J Hematol. 2010; 92: 118-126.(PMID: 20559759)
19) 社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験(未治療の多発性骨髄腫)
20) Benboubker L, et al.: N Engl J Med. 2014; 371: 906-917.(PMID: 25184863)
21) 社内資料：レナリドミドの国内第Ⅱ相臨床試験(未治療の多発性骨髄腫)
22) Suzuki K, et al.: Cancer Sci. 2016; 107: 653-658.(PMID: 26914369)
23) List A, et al.: N Engl J Med. 2005; 352: 549-557.(PMID: 15703420)
24) CC-5013-ATLL-001試験(承認年月日：2017年3月2日、CTD2.7.6.1)
25) CC-5013-ATLL-001試験(承認年月日：2017年3月2日、CTD2.7.6.2)
26) Ogura M, et al.: Lancet Haematol. 2016; 3: e107-e118.(PMID: 26947199)
27) CC-5013-NHL-007試験(承認年月日：2020年2月21日、CTD2.7.6.1)
28) Leonard JP, et al.: J Clin Oncol. 2019; 37: 1188-1199.(PMID: 30897038)
29) 社内資料：外国第Ⅰ相単回投与試験(1398/142試験)
30) 社内資料：外国第Ⅰ相反復投与試験(1398/180試験)
31) 社内資料：外国第Ⅰ相臨床試験(QT間隔への影響)
32) Gandhi AK, et al.: Curr Cancer Drug Targets. 2010; 10: 155-167.(PMID: 20088798)
33) 社内資料：レナリドミドの薬理作用の検討
34) 薬理試験の概要文(承認年月日：2020年2月21日、CTD2.6.2)
35) 社内資料：レナリドミドとデキサメタゾン併用でのヒト多発性骨髄腫細胞に対する増殖抑制作用(*in vivo*)
36) 薬理試験の概要文(承認年月日：2017年3月2日、CTD2.6.2)
37) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討(健康成人・患者)
38) CC-5013-PK-005試験(承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.6)
39) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討(食事の影響)

40) CC-5013-PK-009試験(承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.1)
41) Weiss D, et al.: Clin Drug Investig. 2015; 35: 455-461.(PMID: 26024727)
42) 社内資料：レナリドミドとP-糖蛋白阻害薬との相互作用の検討
43) 社内資料：レナリドミドとデキサメタゾンの薬物相互作用
44) 社内資料：レナリドミドのポピュレーション薬物動態解析
45) Muscal JA, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2012; 69: 943-947.(PMID: 22109830)
46) Chen N, et al.: J Clin Pharmacol. 2010; 50: 767-774.(PMID: 20160158)
47) CC-5013-PK-008 試験(承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.8)
48) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討(代謝、排泄)
49) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討(腎機能別)
50) CC-5013-PK-001 試験(承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.12)
51) Chen N, et al.: J Clin Pharmacol. 2007; 47: 1466-1475.(PMID: 17954615)
52) Palumbo A, et al.: Leukemia. 2008; 22: 414-423.(PMID: 18094721)
53) 社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験(腎機能別サブグループ解析)
54) 社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験(年齢別サブグループ解析)
55) CC-5013-PK-004試験(承認年月日：2010年6月25日、CTD2.7.6.14)
56) 社内資料：レナリドミドの外国臨床試験(悪性腫瘍の発現状況)
57) Chanan-Khan A, et al.: Leukemia. 2017; 31: 1240-1243.(PMID: 28140392)
58) 社内資料：レナリドミドの単回投与毒性試験、反復投与毒性試験(*in vivo*)
59) 社内資料：レナリドミドの遺伝毒性試験(*in vitro/in vivo*)
60) 社内資料：レナリドミドの生殖発生毒性試験(*in vivo*)

2. その他の参考文献

該当資料なし

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
(住所)東京都新宿区西新宿6－5－1
(TEL)0120-093-507(9：00～17：30/土日祝日および当社休日を除く)
医療関係者向けホームページ
URL https://www.bmshealthcare.jp

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2005年12月27日に米国Celgene社（現Bristol-Myers Squibb）がFDAより「REVLIMID is indicated for the treatment of patients with transfusion dependent anemia due to Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes associated with a deletion 5q cytogenetic abnormality with or without additional cytogenetic abnormalities」を効能とし承認を取得して以来、米国、欧州、カナダ、オーストラリア等を含む80以上の国と地域で承認されている（2019年12月時点）。

米国及び欧州の発売状況（2020年12月時点）

国名	米国[注1)]	欧州連合(EU)[注2)]
会社名	Bristol-Myers Squibb Company	Bristol-Myers Squibb Company
販売名	Revlimid	Revlimid
承認日	2005年12月27日：骨髄異形成症候群 2006年6月29日：治療歴のある多発性骨髄腫 2013年6月5日：マントル細胞リンパ腫 2015年2月17日：未治療の多発性骨髄腫 2017年2月22日：多発性骨髄腫の移植後の維持療法 2019年5月28日：治療歴のある濾胞性リンパ腫および辺縁帯リンパ腫	2007年6月14日：治療歴のある多発性骨髄腫 2013年6月13日：骨髄異形成症候群 2015年2月19日：未治療の多発性骨髄腫 2016年7月12日：マントル細胞リンパ腫 2017年2月24日：多発性骨髄腫の移植後の維持療法 2019年5月13日：移植非適応の未治療多発性骨髄腫に対するレナリドミド、ボルテゾミブおよびデキサメタゾン併用療法 2019年12月18日：治療歴のある濾胞性リンパ腫
剤形・規格	カプセル　2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg	カプセル　2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、25mg
効能又は効果	・多発性骨髄腫の患者（デキサメタゾンとの併用） ・多発性骨髄腫の患者（自家造血幹細胞移植後の維持療法） ・5番染色体長腕部欠失異常を伴う（他の細胞遺伝学的異常の有無は問わない）低リスク又は中間-1リスクの骨髄異形成症候群（MDS）による輸血依存の貧血治療 ・2回の前治療歴後（1回はボルテゾミブを含む）に再発又は進行したマントル細胞リンパ腫 ・治療歴のある濾胞性リンパ腫（リツキシマブとの併用） ・治療歴のある辺縁帯リンパ腫（リツキシマブとの併用）	・自家造血幹細胞移植後の未治療多発性骨髄腫の成人患者（単剤維持療法） ・移植非適応の未治療多発性骨髄腫の成人患者（併用療法） ・1回以上の前治療歴のある多発性骨髄腫の成人患者（デキサメタゾンとの併用療法） ・5番染色体長腕部欠失単独異常を伴う低リスク又は中間-1リスクの骨髄異形成症候群による輸血依存の貧血で、他の治療法による効果が不十分又は不適切な成人患者 ・再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の成人患者 ・治療歴のある濾胞性リンパ腫（Grade 1-3a）の成人患者
用法及び用量（一部抜粋して記載）	・多発性骨髄腫（デキサメタゾンとの併用）：1サイクル28日間の1～21日目に1日1回25mgを経口投与する。 ・多発性骨髄腫（自家造血幹細胞移植後の維持療法）：1サイクル28日間の1～28日目に1日1回10mgを経口投与する。 ・骨髄異形成症候群：1日1回10mgを経口投与する。 ・マントル細胞リンパ腫：1サイクル28日間の1～21日目に1日1回25mgを経口投与する。 ・濾胞性リンパ腫又は辺縁帯リンパ腫：リツキシマブとの併用において、1サイクル28日間の1～21日目に1日1回20mgを経口投与する。最大12サイクルまで投与を繰り返す。	・多発性骨髄腫 単剤維持療法の推奨用量：1サイクル28日間の1～28日目に1日1回10mgを経口投与する。 デキサメタゾン併用療法の推奨用量：1サイクル28日間の1～21日目に1日1回25mgを経口投与する。 ※移植非適応の未治療多発性骨髄腫では、ボルテゾミブおよびデキサメタゾン、もしくはメルファランおよびプレドニゾンとの併用療法も推奨されている。 ・骨髄異形成症候群 推奨用量：1サイクル28日間の1～21日目に1日1回10mgを経口投与する。 ・マントル細胞リンパ腫 推奨用量：1サイクル28日間の1～21日目に1日1回25mgを経口投与する。 用量は臨床症状及び検査所見に基づき継続又は調節する。 ・濾胞性リンパ腫 リツキシマブ併用療法の推奨用量：1サイクル28日間の1～21日目に1日1回20mgを経口投与する。

※ ただし、＿＿＿の部分は日本の承認と異なる。

注1）REVLIMID（lenalidomide）米国添付文書（2019年10月改訂）https://packageinserts.bms.com/pi/pi_revlimid.pdf（2021年4月15日アクセス）

注2）REVLIMID（lenalidomide）欧州製品概要（2020年12月更新）https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_en.pdf（2021年4月15日アクセス）

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【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

【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。
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。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	X(2016年12月)

＜参考：オーストラリアの分類の概要＞

Category X

Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

米国の添付文書における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。なお、FDAでは2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA胎児危険度分類(A/B/C/D/Xの表記：旧カテゴリー)の表記を終了した。

	記載内容
米国の添付文書 (2019年10月)	8.1 Pregnancy *Pregnancy Exposure Registry* There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in females exposed to REVLIMID during pregnancy as well as female partners of male patients who are exposed to REVLIMID. This registry is also used to understand the root cause for the pregnancy. Report any suspected fetal exposure to REVLIMID to the FDA via the MedWatch program at 1-800-FDA-1088 and also to Celgene Corporation at 1-888-423-5436. *Risk Summary* Based on the mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]* and findings from animal studies *[see Data]*, REVLIMID can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant female and is contraindicated during pregnancy *[see Boxed Warning, Contraindications (4.1), and Use in Specific Populations (5.1)]*. REVLIMID is a thalidomide analogue. Thalidomide is a human teratogen, inducing a high frequency of severe and life-threatening birth defects such as amelia (absence of limbs), phocomelia (short limbs), hypoplasticity of the bones, absence of bones, external ear abnormalities (including anotia, micropinna, small or absent external auditory canals), facial palsy, eye abnormalities (anophthalmos, microphthalmos), and congenital heart defects. Alimentary tract, urinary tract, and genital malformations have also been documented and mortality at or shortly after birth has been reported in about 40% of infants. Lenalidomide caused thalidomide-type limb defects in monkey offspring. Lenalidomide crossed the placenta after administration to pregnant rabbits and pregnant rats *[see Data]*. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential risk to a fetus. If pregnancy does occur during treatment, immediately discontinue the drug. Under these conditions, refer patient to an obstetrician/gynecologist experienced in reproductive toxicity for further evaluation and counseling. Report any suspected fetal exposure to REVLIMID to the FDA via the MedWatch program at 1-800-FDA1088 and also to Celgene Corporation at 1-888-423-5436. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies. Data *Animal data* In an embryo-fetal developmental toxicity study in monkeys, teratogenicity, including thalidomide-like limb defects, occurred in offspring when pregnant monkeys received oral lenalidomide during organogenesis. Exposure (AUC) in monkeys at the lowest dose was 0.17 times the human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 25 mg. Similar studies in pregnant rabbits and rats at 20 times and 200 times the MRHD respectively, produced embryo lethality in rabbits and no adverse reproductive effects in rats. In a pre- and post-natal development study in rats, animals received lenalidomide from organogenesis through lactation. The study revealed a few adverse effects on the offspring of female rats treated with lenalidomide at doses up to 500 mg/kg (approximately 200 times the human dose of 25 mg based on body surface area). The male offspring exhibited slightly delayed sexual maturation and the female offspring had slightly lower body weight gains during gestation when bred to male offspring. As with thalidomide, the rat model may not adequately address the full spectrum of potential human embryo-fetal developmental effects for lenalidomide. Following daily oral administration of lenalidomide from Gestation Day 7 through Gestation Day 20 in pregnant rabbits, fetal plasma lenalidomide concentrations were approximately 20-40% of the maternal C_{max}. Following a single oral dose to pregnant rats, lenalidomide was detected in fetal plasma and tissues; concentrations of radioactivity in fetal tissues were generally lower than those in maternal tissues. These data indicated that lenalidomide crossed the placenta. 8.2 Lactation Risk Summary There is no information regarding the presence of lenalidomide in human milk, the effects of REVLIMID on the breastfed child, or the effects of REVLIMID on milk production. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for adverse reactions in breastfed children from REVLIMID, advise women not to breastfeed during treatment with REVLIMID.

XIII. 備考

参考:RevMate®における患者区分別の妊娠回避プログラム

男　性

女　性

①自然閉経した女性(45歳以上で、1年以上月経がない)、子宮又は両側卵巣を摘出した女性、あるいは子宮又は両側卵巣が先天的にない女性

②年齢にかかわらず、産婦人科専門医が産婦人科診療ガイドライン(婦人科外来編の早発卵巣不全の項)に準じて、定期的に卵巣機能が停止していることを確認した女性※1

③処方医師が、患者の申告を踏まえ、全身状態不良等の重篤な身体的理由により妊娠の機会がないと判断した女性※1

上記のいずれかに該当する

該当なし

A男性

治療中、治療終了4週間後まで妊娠を回避しなければならない

＜妊娠回避＞

- ●性交渉を控える
- ●以下の方法で避妊する
  男性:必ずコンドームを着用
  女性パートナー:
  避妊法※2の実施(推奨)
- ●妊婦との性交渉は完全に控える

B女性

妊娠回避は不要

C女性
(妊娠する可能性のある女性患者)

治療開始4週間前から治療終了4週間後まで妊娠を回避しなければならない

＜妊娠回避＞

- ●性交渉を控える
- ●以下の方法で男女ともに避妊する
  女性:避妊法※2の実施
  男性パートナー:必ずコンドームを着用

妊娠反応検査※3の実施と避妊状況の確認

治療開始4週間前※4 ● ― 治療開始時(開始3日前から直前) ● ― 4週間を超えない間隔 ● ― 治療終了時 ● ― 治療終了4週間後 ●

避妊法は、妊娠を100%回避できるわけではありません。
妊娠を確実に回避する方法は「性交渉を控えること」です。

※1 治療中、患者さんの区分に変更があった場合は、区分が変わった患者さんに対して、必要な教育を行い、同意書＜患者＞(A男性:様式17、B女性:様式18、C女性:様式19)を用いて同意を取得してください。

※2 経口避妊薬、子宮内避妊器具、両側卵管結紮・切除術

※3 妊娠反応検査は必ず検査結果が陰性(尿検査: 25mIU/mLの感度以上、血液検査:検査項目はβ-HCG又はHCGとし、判定は施設基準に従う)であること。結果が陰性以外の場合は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社医薬情報担当者へただちに連絡するとともに、産婦人科に受診させてください。

※4 治療開始予定の4週間以上前から性交渉をしていないことが確認できた場合、治療開始4週間前の妊娠反応検査は省略可

RevMate®の詳細につきましては、最新のRevMate®(レブラミド®・ポマリスト®適正管理手順)ならびに別途作成している「RevMate®ガイダンス」をご参照ください。

RevMate®ホームページ https://www.revmate-japan.jp/

製造販売元（輸入）
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
〒163-1328　東京都新宿区西新宿6-5-1

2021年7月作成
MI/REV/21-07/001