

# 適正使用ガイド

抗造血管悪性腫瘍剤

薬価基準収載

レナリドミドカプセル 2.5mg「BMSH」  
5mg「BMSH」

Lenalidomide Capsules「BMSH」

レナリドミド水和物カプセル

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

本ガイドは、レナリドミドを適正に使用いただくため、投与患者の選択、投与方法、投与中の注意すべき事項、発現のおそれがある重大な副作用とその対策について解説しています。熟読の上、レナリドミドを適正使用するためのガイドとしてください。レナリドミドの特徴的な副作用として、以下が警告に記載されています。

●催奇形性 ●深部静脈血栓症、肺塞栓症

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、RevMate® (レナリドミド・ボマリドミド適正管理手順) が定められていますので、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してください。

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、造血管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ってください。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してください。

## 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。[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、造血管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]

## 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

## 適正使用のお願い

本ガイドでは、レナリドミドカプセル(一般名：レナリドミド水和物/以下、レナリドミド又は本剤)による治療を適正に実施していただくために、投与患者の選択、投与方法、投与中の注意すべき事項、発現のおそれがある重大な副作用とその対策について解説しています。

レナリドミドの使用については、胎児への曝露を回避するための「RevMate<sup>®</sup>(レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)」が定められていますので、その手順を遵守いただきますようお願い致します。なお、RevMate<sup>®</sup>の詳細については、別途作成している「RevMate<sup>®</sup>ガイダンス」をご参照ください。

レナリドミドの使用に際しては、最新の電子化された添付文書(電子添文)、本ガイド、RevMate<sup>®</sup>ガイダンスを熟読いただきますようお願い致します。

レナリドミドの適正使用情報については、下記のホームページでも提供します。  
<https://www.bmshealthcare.jp/medical/basic/phlenbmsh/index>

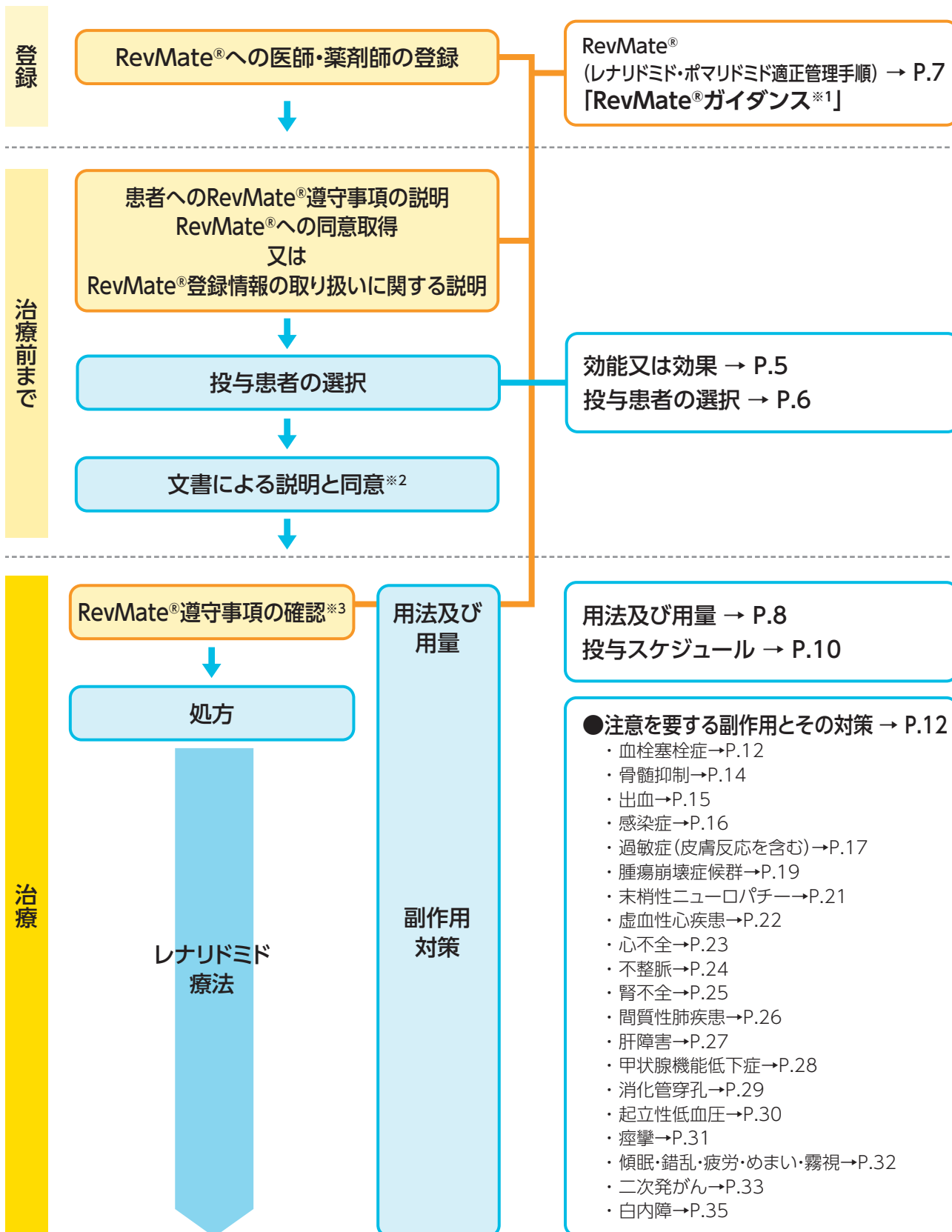
注：RevMateは米国Celgene Corporation (Bristol-Myers Squibbの関係会社)の登録商標です。

# Contents

1. 適正使用のためのフロー	4
2. 効能又は効果	5
3. 投与患者の選択	6
(1) 禁忌	6
(2) 重要な基本的注意	6
(3) 特定の背景を有する患者に関する注意	6
(4) 相互作用	6
(5) 文書による説明と同意	6
4. 催奇形性とRevMate <sup>®</sup> (レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)	7
5. 用法及び用量	8
(1) 投与スケジュール	10
(2) レナリドミドの用法及び用量の調節	11
6. 注意を要する副作用とその対策	12
(1) 血栓塞栓症	12
(2) 骨髄抑制	14
(3) 出血	15
(4) 感染症	16
(5) 過敏症 (皮膚反応を含む)	17
(6) 腫瘍崩壊症候群	19
参考：腫瘍フレア	20
(7) 末梢性ニューロパチー	21
(8) 虚血性心疾患	22
(9) 心不全	23
(10) 不整脈	24
(11) 腎不全	25
(12) 間質性肺疾患	26
(13) 肝障害	27
(14) 甲状腺機能低下症	28
(15) 消化管穿孔	29
(16) 起立性低血圧	30
(17) 痙攣	31
(18) 傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視	32
(19) 二次発がん	33
(20) 白内障	35
参考：急性骨髄性白血病 (AML) への移行について	36
別添1：試験概要	37
別添2：臨床試験における休薬・減量・中止基準	39
別添3：レブラミド <sup>®</sup> の国内製造販売後における血栓塞栓症発現症例と抗血栓薬予防投与状況一覧	41
Drug Information	45

# 1. 適正使用のためのフロー

レナリドミド投与に際しては、治療上の有効性と安全性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。



※1 「RevMate®ガイドンス」は、RevMate®について医療関係者を対象に解説した冊子です。

※2 本剤への切り替え前に本剤と同一成分(レナリドミド)の薬剤を使用しており、新様式で同意を取得した患者で、本剤に変更を行った場合は再同意取得は不要です。

医師、薬剤師から十分に説明し、説明を行った旨を遵守状況確認票に記録してください。

※3 RevMate®遵守事項の確認は毎回処方の前に行ってください。

## 2. 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

### 5. 効能又は効果に関連する注意

#### 〈効能共通〉

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。

## 3. 投与患者の選択

### 1 禁忌

以下の患者には、投与しないでください。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- RevMate® (レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順) を遵守できない患者
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 2 重要な基本的注意

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) において、レナリドミドの投与により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、レナリドミド投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、レナリドミド投与前に適切な処置を行ってください。レナリドミド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してください。→P.16

### 3 特定の背景を有する患者に関する注意

- 深部静脈血栓症のリスクを有する患者  
症状が発現、増悪することがあります。→P.12
- 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ります。→P.14
- 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ります。
- サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者  
レナリドミドでも重篤な過敏症があらわれるおそれがあります。→P.17
- 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)  
(2) 重要な基本的注意の項を参照してください。
- 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してください。→P.11  
副作用が強くなるおそれがあります。また、腎機能障害が悪化することがあります。→P.25
- 生殖能を有する患者  
4. 催奇形性とRevMate® (レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順) の項を参照してください。
- 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でください。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ました。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性があります。
- 授乳婦  
授乳中の女性には投与しないことが望ましいですが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるよう指導してください。
- 小児等  
小児等は臨床試験では除外されています。
- 高齢者  
患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。一般に生理機能が低下しています。

### 4 相互作用

レナリドミドとジギタリス製剤との併用により、ジゴキシンの血漿中濃度が増加すると報告されているため、レナリドミドをジギタリス製剤と併用する場合には、ジゴキシンの血中濃度のモニタリングを含む十分な観察を行い、慎重に投与してください。なお、これらの併用によるレナリドミドの薬物動態への影響は認められていません。

### 5 文書による説明と同意

あらかじめ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してください。

### 【参考】

#### 〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

- ・ 国内外の臨床試験では、FAB分類が用いられ、増殖性 (白血球数  $\geq 12,000/\mu\text{L}$ ) の慢性骨髄単球性白血病が除外されました。
- ・ 赤血球輸血非依存性の貧血症状を有する5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群の患者については、レナリドミド投与のリスク・ベネフィットを評価できる臨床成績が得られていないことから、レナリドミドの投与は推奨できません。
- ・ 臨床試験で検証されたのは、赤血球輸血依存からの離脱のみです。
- ・ レナリドミドによって赤血球輸血依存から離脱しても、再度、赤血球輸血依存となる場合があります。

レナリドミドと併用して投与する場合があるデキサメタゾンの最新の電子添文をご確認ください。

## 4. 催奇形性とRevMate® (レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)

- 類薬において催奇形性が報告されています。
- レナリドミドは、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患者には決して投与しないでください。
- レナリドミドの使用にあたっては、胎児への曝露を避けるため、適正管理手順 (RevMate®) が定められていますので、本手順を遵守してください。

レナリドミドは、カニクイザルによる非臨床試験において催奇形性が認められたため、ヒトで催奇形性を有する可能性があります。そのため、レナリドミドの胎児への曝露防止を目的としたRevMate® (レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順) を定めていますので、遵守いただきますようお願い致します。

レナリドミドの使用にあたっては、以下の遵守事項について説明し、処方ごとに遵守状況を確認ください。

遵守事項		A男性	B女性※1	C女性※2
催奇形性	「レナリドミドは催奇形性を有する」ことへの理解	●	●	●
	精子・精液の提供の禁止 ・治療中 (休業期間を含む)、治療終了4週間後まで	●		
	授乳の禁止 ・治療中 (休業期間を含む)、治療終了4週間後まで			●
	献血の禁止 ・治療中 (休業期間を含む)、治療終了4週間後まで	●	●	●
妊娠回避	性交渉を控えるか、男女ともに適切な避妊措置を行う 男性:必ずコンドームを着用 女性パートナー:避妊法の実施 (推奨) ・治療中 (休業期間を含む)、治療終了4週間後まで	●		
	女性:1種類以上の避妊法を実施 男性パートナー:必ずコンドームを着用 ・治療開始4週間前から治療終了4週間後まで (休業期間を含む)			●
	妊婦との性交渉は完全に控える ・治療中 (休業期間を含む)、治療終了4週間後まで	●		
	妊娠反応検査と適切な避妊措置の確認 ・治療開始4週間前 <sup>†</sup> 、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			●
	患者さん又はそのパートナーが、妊娠した、もしくは妊娠した可能性がある場合は処方医師に連絡する 「C女性」の場合は、ただちにレナリドミドの服用を中止する	●		●
保管・管理	レナリドミドの保管には十分注意し、他人と共有または譲渡してはならない	●	●	●
	処方ごとに、処方医師に残薬数を伝えなければならない	●	●	●
	レナリドミド治療終了後は残薬を薬剤部 (院内薬局) に返却する	●	●	●
	レナリドミドのカプセルを開けて、薬剤を取り出してはならない	●	●	●

†: 治療開始予定日の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

※1 B女性: 以下、①、②、③のいずれかを満たす女性患者

- 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
- 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

※2 C女性: 上記に該当なし (妊娠する可能性のある女性患者)

- RevMate®の詳細につきましては、最新のRevMate® (レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順) ならびに別途作成している「RevMate®ガイドンス」をご参照ください。

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

## 5. 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。

### 7. 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<sub>max</sub>の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。[16.2.1参照]
- 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、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/ $\mu$ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/ $\mu$ L以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から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/ $\mu$ L未満に減少又は発熱性好中球減少症(1,000/ $\mu$ L未満に減少及び体温38.5℃以上の場合)	本剤を休薬する。 その後1,000/ $\mu$ L以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から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。



## 7. 用法及び用量に関連する注意(つづき)

### 再発又は難治性の多発性骨髄腫での血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/ $\mu$ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/ $\mu$ L以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、 再度30,000/ $\mu$ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/ $\mu$ L以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/ $\mu$ L未満に減少	本剤を休薬する。 ・その後1,000/ $\mu$ L以上に回復(ただし、副作用は好中球減少のみ)した場合には、本剤25mgを1日1回投与で再開。 ・その後1,000/ $\mu$ L以上に回復(ただし、好中球減少以外の副作用を認める)した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、 再度1,000/ $\mu$ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/ $\mu$ L以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から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/ $\mu$ L未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル <sup>注)</sup> 下げた用量で再開。 ・測定値が50,000/ $\mu$ L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/ $\mu$ Lから50,000/ $\mu$ Lであった場合。
好中球減少	500/ $\mu$ L未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が500/ $\mu$ L以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル <sup>注)</sup> 下げた用量で再開。

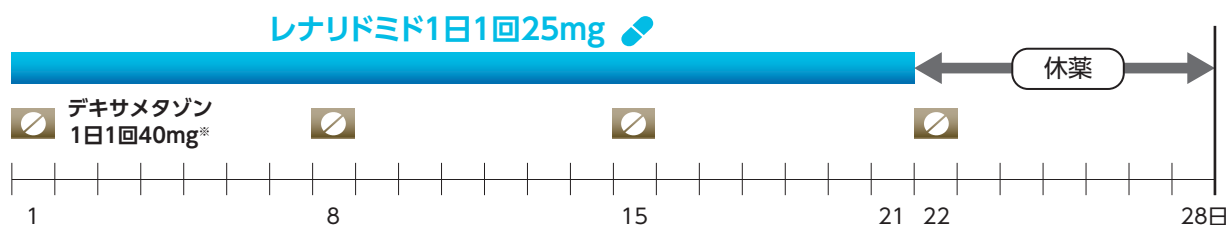
注)再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回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。

# 1 投与スケジュール

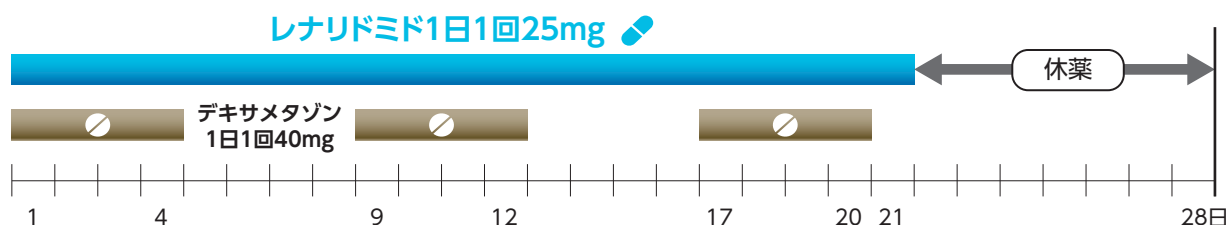
## 多発性骨髄腫

### ● 未治療の多発性骨髄腫



※：76歳以上の患者では20mgへの減量を考慮してください。75歳以下でも、合併症や全身状態により、減量を考慮してください。

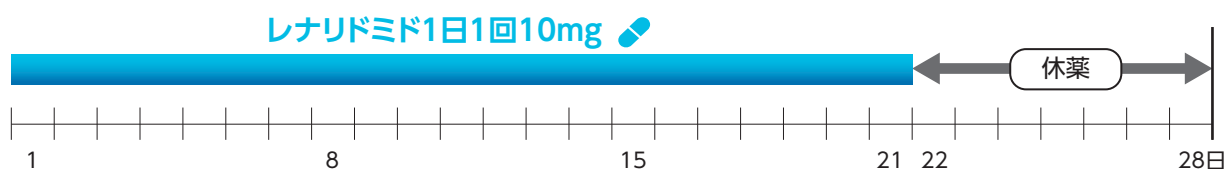
### ● 再発又は難治性の多発性骨髄腫



5サイクル目以降は、デキサメタゾンとして40mgを1日1回、各サイクルの1~4日目に経口投与する。

国内外の臨床試験において、レナリドミド+デキサメタゾン療法は、病勢進行あるいは耐容できない毒性が発現するまで継続されました。

### 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群



治療開始後16週(113日)を目途に治療効果の判定を行い、無効な場合は治療変更を考慮してください。

## 【参考】

服用を忘れた場合、通常の服用時刻から12時間以上経過しているときは、服用しないで、次の分から服用するよう指導してください。

### <t<sub>1/2</sub>及び曝露量(AUC)への影響>

CL<sub>cr</sub>が60mL/min以上の患者：レナリドミドのt<sub>1/2</sub>は3~4時間ですが、12時間以内に投与量の約90%が血漿中から消失することから、通常の服用時刻から12時間以内に服用すれば、次回服用時のレナリドミドのAUCへの影響はほとんどないと考えられます。

CL<sub>cr</sub>が60mL/min未満の患者：レナリドミドのt<sub>1/2</sub>は10~16時間ですが、通常の服用時刻から12時間後に服用した場合をシミュレーションした結果、C<sub>max</sub>及びAUCの上昇はそれぞれ12%以内及び15%以内に留まることから、通常の服用時刻から12時間以内に服用することは可能と考えられます。

## 2 レナリドミドの用法及び用量の調節

腎機能障害のある患者では、クレアチニンクリアランス、透析の有無によって、レナリドミドの投与量及び投与間隔の調節を考慮してください。

腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安

	中等症 30 ≤ CL <sub>cr</sub> < 60 mL/min	重症 (透析不要) CL <sub>cr</sub> < 30 mL/min	重症 (透析必要) CL <sub>cr</sub> < 30 mL/min
多発性骨髄腫	レナリドミド 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 に増量できます。	レナリドミド 15mg を 2日に1回投与	レナリドミド 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	レナリドミド 5mg を 1日1回投与	レナリドミド 2.5mg を 1日1回投与 <sup>a</sup>	レナリドミド 2.5mg を 1日1回投与 <sup>b</sup> (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しています。

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。

## 6. 注意を要する副作用とその対策

### 1 血栓塞栓症

- 深部静脈血栓症、肺塞栓症などの静脈血栓症及び脳梗塞、一過性脳虚血発作、心筋梗塞などの動脈血栓症があらわれることがあります。
- 静脈血栓症は、長期臥床、脱水、心不全、静脈血栓症の既往などを有した患者で発現しやすい可能性があります<sup>†</sup>。
- 動脈血栓症は、糖尿病、高脂血症、高血圧、高尿酸血症などを有した患者で発現しやすい可能性があります<sup>†</sup>。
- 患者におけるこれらのリスクの評価を行った上で、必要に応じて、抗血栓薬又は抗凝固薬の予防投与を考慮してください。
- 深部静脈血栓症のリスクを有する患者に投与する際には特に注意が必要です。
- 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、適切な処置を行ってください。
- 急激な片側下肢の腫脹・疼痛、胸痛、突然の息切れ、四肢の麻痺などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

<sup>†</sup> 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「血栓症」

#### 1) 発現状況(有害事象)

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

	多発性骨髄腫 (n=1,425)		5番染色体長腕部欠失を伴う 骨髄異形成症候群 (n=138)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
静脈血栓塞栓症 <sup>※1</sup>	193 (13.5)	126 (8.8)	9 (6.5)	8 (5.8)
深部静脈血栓症	123 (8.6)	78 (5.5)	5 (3.6)	5 (3.6)
肺塞栓症	53 (3.7)	50 (3.5)	5 (3.6)	4 (2.9)
動脈血栓塞栓症 <sup>※2</sup>	43 (3.0)	32 (2.2)	4 (2.9)	4 (2.9)
心筋梗塞	12 (0.8)	11 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
急性心筋梗塞	11 (0.8)	11 (0.8)	2 (1.4)	2 (1.4)
一過性脳虚血発作	9 (0.6)	5 (0.4)	0	0
動脈血栓症	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.1)	0	0	0

MedDRA/J (ver21.0)

例数 (%)

※1 いずれかの疾患で1%以上発現した事象をMedDRA基本語で記載

※2 いずれかの疾患で2例以上発現した事象をMedDRA基本語で記載

#### 2) 発現時期

血栓塞栓症の発現時期に特定の傾向はみられませんでした。

### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

なお、静脈血栓症及び動脈血栓症の発現リスクの評価を行った上で、必要に応じて、学会のガイドライン等<sup>\*</sup>を参考に抗血栓薬又は抗凝固薬の予防投与を考慮してください。

#### 多発性骨髄腫

未治療の多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-020試験) 及び国内臨床試験 (MM-025試験) では、レナリドミドが投与されるすべての患者のうち、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がある患者では投与開始後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、それ以外の患者で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ました。

異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、すみやかに臨床検査 (画像検査を含む) を行い、適切に抗血栓療法を行ってください。

<sup>\*</sup> 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (日本循環器学会等)、造血器腫瘍診療ガイドライン (日本血液学会) 等

1. 適正使用のためのフロー

2. 効能又は効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性とRevMata<sup>®</sup>

5. 用法及び用量

6. 注意を要する  
副作用とその対策別  
添

## 2 骨髄抑制

- 骨髄抑制(好中球減少症、血小板減少症、貧血など)があらわれることがあります。
- 骨髄抑制のある患者に投与する際には特に注意が必要です。
- 定期的に血液学的検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- G-CSF 製剤の適切な使用も考慮してください。
- 発熱、咽頭痛、点状出血、鼻出血などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

### 1) 発現状況(有害事象)

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

	多発性骨髄腫 (n=1,425)		5番染色体長腕部欠失を伴う 骨髄異形成症候群 (n=138)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
好中球減少	535 (37.5)	437 (30.7)	107 (77.5)	103 (74.6)
血小板減少	288 (20.2)	137 (9.6)	64 (46.4)	51 (37.0)
貧血	553 (38.8)	227 (15.9)	11 (8.0)	6 (4.3)

MedDRA/J (ver21.0)

例数 (%)

### 2) 発現時期

#### ●好中球減少

未治療の多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-020 試験) 及び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臨床試験 (MDS-004 試験) では、レナリドミドとの関連性が否定できないGrade 3以上の好中球減少が投与開始後4週以内に多く発現しました (MM-020 試験では65/283例 (23.0%)、MDS-004 試験では61/101例 (60.4%) )。

また、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-009 試験、MM-010 試験) では、レナリドミドとの関連性が否定できないGrade 3以上の好中球減少の発現時期に特定の傾向はみられませんでした。

#### ●血小板減少

多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-020 試験、MM-009 試験、MM-010 試験) 及び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臨床試験 (MDS-004 試験) では、レナリドミドとの関連性が否定できない血小板減少は、レナリドミド投与開始後4週以内に多く発現しました。

### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

なお、好中球減少や血小板減少が認められた場合には、電子添文の「用法及び用量に関する注意」を参照し、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください (本ガイドのP.8～9をご参照ください)。

レナリドミドの投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用も考慮してください。

未治療の多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-020 試験)、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臨床試験 (MDS-004 試験) では、好中球減少発現時のG-CSF 製剤の投与について、主治医判断で実施するよう治験実施計画書で規定されていました。

### 3 出血

- 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ます。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 点状出血及び紫斑、鼻出血、歯肉出血などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

#### 1) 発現状況(有害事象)

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

	多発性骨髄腫 (n=1,425)		5番染色体長腕部欠失を伴う 骨髄異形成症候群 (n=138)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
出血	346 (24.3)	41 (2.9)	32 (23.2)	3 (2.2)
鼻出血	92 (6.5)	5 (0.4)	7 (5.1)	0
挫傷	84 (5.9)	2 (0.1)	3 (2.2)	0
血腫	33 (2.3)	2 (0.1)	7 (5.1)	0
点状出血	13 (0.9)	0	4 (2.9)	0
播種性血管内凝固	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0

MedDRA/J (ver21.0)

いずれかの疾患で2%以上発現した事象をMedDRA基本語で記載

例数 (%)

#### 2) 発現時期

出血の発現時期に特定の傾向はみられませんでした。

#### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

## 4 感染症

- 重篤な感染症があらわれることがあります。
- 肺炎や敗血症により死亡に至る例も報告されています。
- 血液学的検査及び画像検査を行うなど、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、適切な処置を行ってください。
- 発熱、咳嗽などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。
- 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）でB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあります。
- 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ってください。
- 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してください。
- 進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあります。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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

### 1) 発現状況(有害事象)

#### 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

	多発性骨髄腫 (n=1,425)		5番染色体長腕部欠失を伴う 骨髄異形成症候群 (n=138)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
感染症	1,058 (74.2)	383 (26.9)	87 (63.0)	17 (12.3)
肺炎	227 (15.9)	148 (10.4)	5 (3.6)	4 (2.9)
上気道感染	214 (15.0)	19 (1.3)	15 (10.9)	1 (0.7)
上咽頭炎	212 (14.9)	2 (0.1)	16 (11.6)	0
気管支炎	206 (14.5)	19 (1.3)	16 (11.6)	2 (1.4)
尿路感染	174 (12.2)	22 (1.5)	13 (9.4)	2 (1.4)
気道感染	76 (5.3)	14 (1.0)	6 (4.3)	1 (0.7)
インフルエンザ	74 (5.2)	9 (0.6)	4 (2.9)	0
咽頭炎	74 (5.2)	0	4 (2.9)	0

MedDRA/J (ver21.0)

例数(%)

いずれかの疾患で5%以上発現した事象をMedDRA基本語で記載

なお、国内におけるレナリドミドの製造販売承認後の使用経験において、B型肝炎ウイルスの再活性化が16例報告されました(2016年11月30日時点)。

また、外国の市販後において、レナリドミドとの関連性が否定できない進行性多巣性白質脳症(PML)が19例報告されています(2017年12月26日時点)。

### 2) 発現時期

感染症の発現時期に特定の傾向はみられませんでした。

### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

なお、B型肝炎ウイルスの再活性化の対処法としては、日本肝臓学会の最新の「B型肝炎治療ガイドライン」等を参考にして、異常が認められた場合には、肝臓専門医に相談することを考慮してください。



## 5 過敏症 (皮膚反応を含む)

- アナフィラキシー、血管浮腫等の過敏症、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群:SJS)、中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis:TEN) があらわれることがあります。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者に投与するには特に注意が必要です。
- 口唇や眼瞼の浮腫、水疱性の発疹がみられた場合には、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

### 1) 発現状況 (有害事象)

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

	多発性骨髄腫 (n=1,425)		5番染色体長腕部欠失を伴う 骨髄異形成症候群 (n=138)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
皮膚反応 <sup>*1</sup>	469 (32.9)	88 (6.2)	36 (26.1)	3 (2.2)
発疹	329 (23.1)	66 (4.6)	25 (18.1)	3 (2.2)
口内炎	53 (3.7)	0	1 (0.7)	0
斑状丘疹状皮疹	12 (0.8)	6 (0.4)	1 (0.7)	0
薬疹	5 (0.4)	1 (0.1)	0	0
中毒性皮疹	1 (0.1)	0	0	0
血管浮腫 <sup>*2</sup>	77 (5.4)	4 (0.3)	3 (2.2)	1 (0.7)
顔面浮腫	33 (2.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
顔面腫脹	18 (1.3)	2 (0.1)	0	0
過敏症	14 (1.0)	1 (0.1)	0	0
過敏症	7 (0.5)	1 (0.1)	0	0
薬物過敏症	6 (0.4)	0	0	0
アナフィラキシーショック	1 (0.1)	0	0	0

MedDRA/J (ver21.0)

例数 (%)

\*1 いずれかの疾患で5%以上発現した事象をMedDRA基本語で記載

\*2 いずれかの疾患で1%以上発現した事象をMedDRA基本語で記載

なお、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患者を対象とした国内製造販売後に実施したレナリドミドの全例調査(n=2,911)において、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)が3例(0.1%)\*認められました。

また、重篤なアナフィラキシーに関連する事象は、レナリドミドの臨床試験及び国内外の製造販売後の使用経験を含む安全性データベースにおいて、2018年11月28日時点で72例に認められました。

\* すべて再発又は難治性の多発性骨髄腫患者でした。

## 2) 発現時期

●皮膚反応は、レナリドミド投与開始後4週以内に多く認められています。

### 多発性骨髄腫

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験 (MM-020 試験) において、レナリドミドとの関連性が否定できない皮膚反応 202 例のうち 99 例 (49.0%) が、レナリドミド投与開始後 4 週以内に発現しました。また、レナリドミドとの関連性が否定できない Grade 3 以上の血管浮腫は 2 例認められ、いずれもレナリドミド投与開始後 1 年以上経過して発現しました。

再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-009 試験及び MM-010 試験) において、レナリドミドとの関連性が否定できない皮膚反応 50 例のうち 22 例 (44.0%) が、レナリドミド投与開始後 4 週以内に発現しました。

### 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

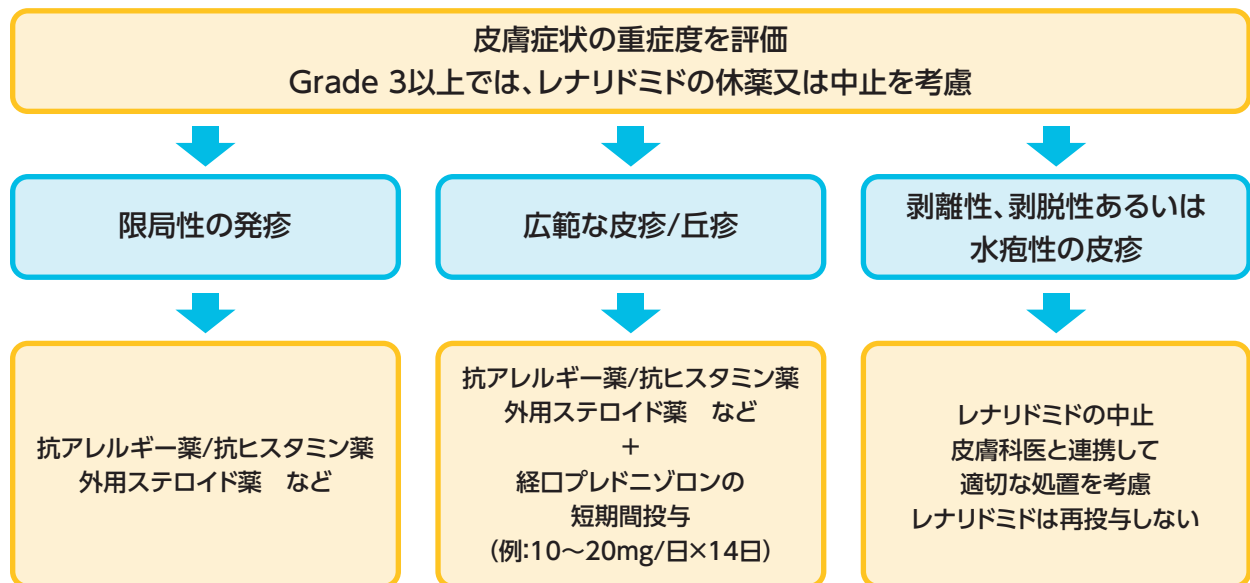
外国臨床試験 (MDS-004 試験) において、レナリドミドとの関連性が否定できない皮膚反応 17 例のうち 6 例 (35.3%) が、レナリドミド投与開始後 4 週以内に発現しました。また、レナリドミドとの関連性が否定できない Grade 3 以上の血管浮腫が 1 例認められ、レナリドミド投与開始後 15 日目に発現しました。

## 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

なお、剥離性、剥脱性あるいは水疱性の皮疹、血管浮腫のほか、SJS 及び TEN など重篤な皮膚障害が疑われる場合には、投与を中止し、皮膚科医と連携の上、適切な処置を行ってください。

### 【参考】皮膚障害の対処法



Dimopoulos MA, et al.: Leukemia. 2011; 25: 749-760.

Palumbo A, et al.: Blood Rev. 2009; 23: 87-93.

Reece D, et al.: Adv Hematol. 2012; 2012: 621958.

より作成

## 6 腫瘍崩壊症候群

- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
- 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してください。
- 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してください。
- 尿量の減少がみられた場合などは、直ちに主治医に連絡するよう、患者に指導してください。

### 1) 発現状況(有害事象)

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

#### 多発性骨髄腫

多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-020 試験、MM-009 試験、MM-010 試験) において、腫瘍崩壊症候群は全 Grade 1 例 (0.1%)、Grade 3 以上 1 例 (0.1%) に発現しました。

#### 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を対象とした外国臨床試験 (MDS-004 試験) において、腫瘍崩壊症候群は認められませんでした。

### 2) 発現時期

#### 多発性骨髄腫

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験 (MM-020 試験) で、腫瘍崩壊症候群が 1 例認められ、レナリドミド投与開始後 4 週に発現しました。

### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

#### 【参考】レナリドミド+デキサメタゾン併用療法における腫瘍崩壊症候群の予防 (Expert TLS panel consensus<sup>※</sup>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.

※ Mitchell S. Cairo ら欧米の TLS Expert Panel により制作された腫瘍崩壊症候群に対する対処法がまとめられた報告書 (Cairo MS, et al.: Br J Haematol. 2010; 149: 578-586.)

## [参考] 腫瘍フレア

レナリドミドによる腫瘍フレアの症状として、リンパ腫患者ではリンパ節、脾臓、肝臓などの急激かつ圧痛を伴う腫脹が認められ、軽度の発熱やびまん性の発疹（そう痒は伴わない）を伴うこともあります。レナリドミドによる腫瘍フレアは1サイクル目（投与開始から3週目まで）に生じることが多く、レナリドミド投与後数時間以内に症状が認められます。リンパ節腫脹等が認められた場合には、腫瘍フレアによるものではなく、疾患の進行によるものであることもあります。

- 観察を十分に行い、圧痛を伴うリンパ節腫脹などの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ってください。
- リンパ節腫脹などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

### 1) 発現状況(有害事象)

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

#### 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を対象とした国内臨床試験(ATLL-002試験)において、腫瘍フレアは全Grade 3例(11.5%)に発現し、Grade 3以上は認められませんでした。

#### 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

多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験(MM-020試験、MM-009試験、MM-010試験)、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臨床試験(MDS-004試験)において、腫瘍フレアは認められませんでした。

レナリドミドとリツキシマブの併用投与

#### 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

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対象とした国際共同臨床試験(NHL-007試験)において、腫瘍フレアは全Grade 19例(10.8%)、Grade 3以上1例(0.6%)に発現しました。発現した腫瘍フレアはいずれも休薬等により管理可能でした。

なお、本邦では未承認の効能又は効果である慢性リンパ性白血病患者について、死亡に至った又は重篤な腫瘍フレアが外国の臨床試験及び市販後で認められています。

### 2) 発現時期

#### 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を対象とした国内臨床試験(ATLL-002試験)において、腫瘍フレア3例は、それぞれレナリドミド投与開始後8日目、16日目、18日目に発現しました。

#### 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を対象とした国際共同臨床試験(NHL-007試験)において、腫瘍フレアは、レナリドミド投与開始後1週目で11例、2週目で5例、3週目で2例発現しました。残りの1例はレナリドミド投与開始後127日目に発現しました。

### 3) 対処法

本項の前記枠内の記載を参考にしてください。

なお、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などによる処置も考慮してください。

## 7 末梢性ニューロパチー

- 末梢性ニューロパチーがあらわれることがあります。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 手や足のしびれ感や痛みなどがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

### 1) 発現状況(有害事象)

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

	多発性骨髄腫 (n=1,425)		5番染色体長腕部欠失を伴う 骨髄異形成症候群 (n=138)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
末梢性ニューロパチー	353 (24.8)	55 (3.9)	7 (5.1)	1 (0.7)
末梢性感覚ニューロパチー	216 (15.2)	10 (0.7)	3 (2.2)	0
末梢性ニューロパチー	110 (7.7)	30 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)
末梢性運動ニューロパチー	41 (2.9)	12 (0.8)	0	0
多発ニューロパチー	20 (1.4)	3 (0.2)	0	0
神経痛	10 (0.7)	0	3 (2.2)	0

MedDRA/J (ver21.0)

例数 (%)

いずれかの疾患で1%以上発現した事象をMedDRA基本語で記載

### 2) 発現時期

末梢性ニューロパチーの発現時期に特定の傾向はみられませんでした。

### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

## 8 虚血性心疾患

- 虚血性心疾患があらわれることがあります。
- 心機能検査（心電図等）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するなど適切な処置を行ってください。
- 胸部痛、絞扼感、圧迫感などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

### 1) 発現状況(有害事象)

#### 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

	多発性骨髄腫 (n=1,425)		5番染色体長腕部欠失を伴う 骨髄異形成症候群 (n=138)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
虚血性心疾患	80 (5.6)	46 (3.2)	4 (2.9)	3 (2.2)
狭心症	33 (2.3)	10 (0.7)	1 (0.7)	0
心筋梗塞	12 (0.8)	11 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
急性心筋梗塞	11 (0.8)	11 (0.8)	2 (1.4)	2 (1.4)
冠動脈疾患	10 (0.7)	8 (0.6)	0	0

MedDRA/J (ver21.0)

いずれかの疾患で0.5%以上発現した事象をMedDRA基本語で記載

例数(%)

### 2) 発現時期

虚血性心疾患の発現時期に特定の傾向はみられませんでした。

### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

## 9 心不全

- 心不全があらわれることがあります。
- 心機能検査(心エコー等)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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 労作時の息切れ、動悸、夜間呼吸困難、下腿浮腫などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

### 1) 発現状況(有害事象)

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

	多発性骨髄腫 (n=1,425)		5番染色体長腕部欠失を伴う 骨髄異形成症候群 (n=138)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
心不全	88 (6.2)	52 (3.6)	5 (3.6)	3 (2.2)
心不全	34 (2.4)	20 (1.4)	4 (2.9)	3 (2.2)
うっ血性心不全	29 (2.0)	20 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
肺水腫	25 (1.8)	12 (0.8)	1 (0.7)	0

MedDRA/J (ver21.0)

いずれかの疾患で1%以上発現した事象をMedDRA基本語で記載

例数 (%)

### 2) 発現時期

心不全の発現時期に特定の傾向はみられませんでした。

### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

## 10 不整脈

- 不整脈があらわれることがあります。
- 心機能検査(心電図等)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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 動悸、めまい、胸部不快感、失神などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

### 1) 発現状況(有害事象)

#### 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

	多発性骨髄腫 (n=1,425)		5番染色体長腕部欠失を伴う 骨髄異形成症候群 (n=138)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
不整脈	292 (20.5)	112 (7.9)	9 (6.5)	3 (2.2)
心房細動	78 (5.5)	36 (2.5)	2 (1.4)	2 (1.4)
失神	56 (3.9)	28 (2.0)	2 (1.4)	0
徐脈	42 (2.9)	7 (0.5)	0	0
動悸	33 (2.3)	1 (0.1)	4 (2.9)	0
頻脈	32 (2.2)	12 (0.8)	0	0
不整脈	21 (1.5)	4 (0.3)	0	0
洞性徐脈	20 (1.4)	2 (0.1)	0	0
上室性期外収縮	7 (0.5)	0	0	0

MedDRA/J (ver21.0)

例数(%)

いずれかの疾患で1%以上発現した事象をMedDRA基本語で記載

### 2) 発現時期

不整脈の発現時期に特定の傾向はみられませんでした。

### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。



## 11 腎不全

- 腎不全などの腎障害があらわれることがあります。
- 定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN) 等の腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 腎機能障害のある患者に投与する際には特に注意が必要です。
- 異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- むくみ、尿量の減少などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

### 1) 発現状況(有害事象)

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

	多発性骨髄腫 (n=1,425)		5番染色体長腕部欠失を伴う 骨髄異形成症候群 (n=138)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腎不全	212 (14.9)	90 (6.3)	4 (2.9)	2 (1.4)
血中クレアチニン増加	75 (5.3)	14 (1.0)	1 (0.7)	0
腎不全	73 (5.1)	37 (2.6)	2 (1.4)	2 (1.4)
急性腎障害	57 (4.0)	41 (2.9)	0	0
腎機能障害	23 (1.6)	6 (0.4)	2 (1.4)	0
血中尿素増加	3 (0.2)	0	0	0

MedDRA/J (ver21.0)

いずれかの疾患で1%以上発現した事象をMedDRA基本語で記載

例数 (%)

### 2) 発現時期

腎不全の発現時期に特定の傾向はみられませんでした。

### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

## 12 間質性肺疾患

- 間質性肺疾患があらわれることがあります。
- 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、適切な処置を行ってください。
- 空咳、息切れなどがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

### 1) 発現状況(有害事象)

#### 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

	多発性骨髄腫 (n=1,425)		5番染色体長腕部欠失を伴う 骨髄異形成症候群 (n=138)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
間質性肺疾患	8 (0.6)	2 (0.1)	0	0
肺浸潤	4 (0.3)	1 (0.1)	0	0
間質性肺疾患	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0
肺臓炎	1 (0.1)	0	0	0
肺線維症	1 (0.1)	0	0	0

MedDRA/J (ver21.0)

例数 (%)

### 2) 発現時期

#### 多発性骨髄腫

レナリドミドとの関連性が否定できないGrade 3以上の間質性肺疾患は、未治療の多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-020 試験)、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-009 試験) において、各1例発現し、いずれもレナリドミド投与開始後25週以降に発現しました。

また、未治療の多発性骨髄腫を対象とした国内臨床試験 (MM-025 試験) において、Grade 3の間質性肺疾患が1例、レナリドミド投与開始後21～24週に発現しました。

### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

なお、急速に増悪する場合や重症例では、パルス療法を含めたステロイド投与を考慮してください。

## 13 肝障害

- AST、ALT、 $\gamma$ -GTP 上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあります。
- 定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 黄疸、皮膚そう痒などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

### 1) 発現状況(有害事象)

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

	多発性骨髄腫 (n=1,425)		5番染色体長腕部欠失を伴う 骨髄異形成症候群 (n=138)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肝障害	132 (9.3)	48 (3.4)	25 (18.1)	6 (4.3)
低アルブミン血症	32 (2.2)	7 (0.5)	2 (1.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	23 (1.6)	2 (0.1)	2 (1.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (1.5)	9 (0.6)	11 (8.0)	3 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (1.2)	7 (0.5)	2 (1.4)	1 (0.7)
高ビリルビン血症	10 (0.7)	5 (0.4)	0	0
肝機能異常	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0

MedDRA/J (ver21.0)

いずれかの疾患で5%以上発現した事象をMedDRA基本語で記載

例数 (%)

### 2) 発現時期

肝障害の発現時期に特定の傾向はみられませんでした。

### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

なお、必要に応じ、肝臓専門医による治療も考慮してください。

## 14 甲状腺機能低下症

- 甲状腺機能低下症があらわれることがあります。
- 患者の状態を十分に観察し、甲状腺機能低下症が疑われる症状がみられた場合は、甲状腺機能検査を行ってください。
- 異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

### 1) 発現状況(有害事象)

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

	多発性骨髄腫 (n=1,425)		5番染色体長腕部欠失を伴う 骨髄異形成症候群 (n=138)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
甲状腺機能低下症	38 (2.7)	1 (0.1)	3 (2.2)	0
甲状腺機能低下症	26 (1.8)	1 (0.1)	1 (0.7)	0

MedDRA/J (ver21.0)

例数 (%)

いずれかの疾患で1%以上発現した事象をMedDRA基本語で記載

### 2) 発現時期

甲状腺機能低下症の発現時期に特定の傾向はみられませんでした。

### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

なお、必要に応じ、専門医による治療も考慮してください。

## 15 消化管穿孔

- 消化管穿孔があらわれることがあります。
- 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、適切な処置を行ってください。

### 1) 発現状況(有害事象)

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

	多発性骨髄腫 (n=1,425)		5番染色体長腕部欠失を伴う 骨髄異形成症候群 (n=138)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
消化管穿孔	13 (0.9)	11 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
憩室穿孔	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0
腹膜炎	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0
腸管穿孔	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0
大腸穿孔	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0

MedDRA/J (ver21.0)

いずれかの疾患で2例以上発現した事象をMedDRA基本語で記載

例数 (%)

### 2) 発現時期

#### 多発性骨髄腫

レナリドミドとの関連性が否定できない消化管穿孔は、未治療の多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-020試験)において、レナリドミド投与開始後5～8週に1例(Grade 3)発現しました。

### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

## 16 起立性低血圧

- 起立性低血圧があらわれることがあります。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

### 1) 発現状況(有害事象)

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

#### 多発性骨髄腫

多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-020 試験、MM-009 試験、MM-010 試験) において、起立性低血圧は全 Grade 25 例 (1.8%)、Grade 3 以上 4 例 (0.3%) に発現しました。

#### 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を対象とした外国臨床試験 (MDS-004 試験) において、起立性低血圧は全 Grade 5 例 (3.6%)、Grade 3 以上 1 例 (0.7%) に発現しました。

### 2) 発現時期

#### 多発性骨髄腫

レナリドミドとの関連性が否定できない起立性低血圧は、未治療の多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-020 試験)、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-009 試験) において各 1 例 (Grade 3) 発現し、それぞれレナリドミド投与開始後 5～8 週、9～12 週に発現しました。

### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

## 17 痙攣

- 痙攣があらわれることがあります。
- 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、適切な処置を行ってください。

### 1) 発現状況(有害事象)

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

#### 多発性骨髄腫

多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-020 試験、MM-009 試験、MM-010 試験) において、痙攣は全 Grade 11 例 (0.8%)、Grade 3 以上 5 例 (0.4%) に発現し、いずれもレナリドミドとの関連性は否定されました。

#### 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を対象とした外国臨床試験 (MDS-004 試験) において、痙攣は認められませんでした。

### 2) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。

## 18 傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視

- 傾眠、錯乱、疲労、めまい、霧視があらわれることがあります。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 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、患者に指導してください。

### 1) 発現状況(有害事象)

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

	多発性骨髄腫 (n=1,425)		5番染色体長腕部欠失を伴う 骨髄異形成症候群 (n=138)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
傾眠	71 (5.0)	6 (0.4)	5 (3.6)	0
錯乱	114 (8.0)	36 (2.5)	1 (0.7)	1 (0.7)
疲労	516 (36.2)	111 (7.8)	25 (18.1)	2 (1.4)
めまい	305 (21.4)	20 (1.4)	18 (13.0)	0
霧視	114 (8.0)	4 (0.3)	1 (0.7)	0

MedDRA/J (ver21.0)

例数 (%)

### 2) 発現時期

傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視の発現時期に特定の傾向はみられませんでした。

### 3) 対処法

本項の前記青枠内の記載を参考にしてください。



## 19 二次発がん

- 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験の本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性悪性腫瘍、固形癌等の悪性腫瘍が発現しています。
- 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験の本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌、固形癌等の悪性腫瘍が発現しています。
- 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臨床試験の本剤投与群で、固形癌等の悪性腫瘍が発現しています。

### 1) 発現状況(有害事象)

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

#### 多発性骨髄腫

	外国臨床試験 (MM-020 試験)	
	Ld群+Ld18群 (n=1,072)	MPT群 (n=541)
二次発がん	81 (7.6)	47 (8.7)
血液腫瘍	4 (0.4)	12 (2.2)
固形癌	44 (4.1)	15 (2.8)
悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍	39 (3.6)	21 (3.9)

MedDRA/J (ver15.1)

例数 (%)

	外国臨床試験 (MM-009 試験)	
	レナリドミド+デキサメタゾン併用投与群 (n=177)	デキサメタゾン投与群 (n=175)
二次発がん	9 (5.1)	2 (1.1)
血液腫瘍	2 (1.1)	0
固形癌	1 (0.6)	1 (0.6)
悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍	6 (3.4)	1 (0.6)

MedDRA/J (ver15.1)

2008年7月23日データカットオフ

例数 (%)

	外国臨床試験 (MM-010 試験)	
	レナリドミド+デキサメタゾン併用投与群 (n=176)	デキサメタゾン投与群 (n=175)
二次発がん	9 (5.1)	1 (0.6)
血液腫瘍	0	0
固形癌	5 (2.8)	1 (0.6)
悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍	5 (2.8)	1 (0.6)

MedDRA/J (ver15.1)

2008年3月2日データカットオフ

例数 (%)

#### 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

	外国臨床試験 (MDS-004 試験)	
	レナリドミド投与群 (n=138)	プラセボ投与群 (n=67)
二次発がん	10 (7.2)	2 (3.0)
固形癌	8 (5.8)	2 (3.0)
悪性黒色腫以外の皮膚悪性腫瘍	2 (1.4)	0

MedDRA/J (ver13.0)

例数 (%)

## 2) 発現時期

### 多発性骨髄腫

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験 (MM-020 試験) において、レナリドミド投与開始から二次発がんが発現するまでの期間の中央値 (範囲) は 18.9 ヶ月 (0.0 ~ 52.9 ヶ月) でした。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国臨床試験 (MM-009 試験及びMM-010 試験) において、レナリドミド投与開始から二次発がんが発現するまでの期間の中央値 (範囲) はそれぞれ 18.5 ヶ月 (6.9 ~ 42.7 ヶ月)、12.9 ヶ月 (1.0 ~ 46.1 ヶ月) でした。

### 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を対象とした外国臨床試験 (MDS-004 試験) において、レナリドミド投与開始から二次発がんが発現するまでの期間の中央値 (範囲) は 13.5 ヶ月 (0.3 ~ 73.6 ヶ月) でした。

## 3) 対処法

患者の状態を十分に観察してください。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い、がん専門医による治療も考慮してください。

## 20 白内障

- 白内障があらわれることがあります。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

### 1) 発現状況(有害事象)

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

#### 多発性骨髄腫

多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-020 試験、MM-009 試験、MM-010 試験) において、白内障は全Grade 146例(10.2%)、Grade 3以上67例(4.7%)に発現しました。

#### 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を対象とした外国臨床試験 (MDS-004 試験) において、白内障は全Grade 3例(2.2%)、Grade 3以上1例(0.7%)に発現しましたが、いずれもレナリドミドとの関連性は否定されました。

### 2) 発現時期

#### 多発性骨髄腫

未治療の多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-020 試験) において、レナリドミドとの関連性が否定できないGrade 3以上の白内障は4例認められ、いずれもレナリドミド投与開始後69週以降に発現しました。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-009 試験、MM-010 試験) において、レナリドミドとの関連性が否定できないGrade 3以上の白内障10例の発現時期は、レナリドミド投与開始後28週が1例、レナリドミド投与開始後約41週が1例、残りの8例はレナリドミド投与開始46週以降でした。

### 3) 対処法

必要に応じ、眼科専門医による治療も考慮してください。

## 参考：急性骨髄性白血病 (AML) への移行について

### AML への移行

AML への移行あるいは生存期間を短縮させる因子として、赤血球輸血依存が考えられています。

また、レナリドミドの治療により赤血球反応や細胞遺伝学的改善が得られない患者では、AML へ移行するリスクが高い可能性が示唆されています。

そのため、このような患者では、効果不十分又は悪化が認められたときや投与が中止されたときに骨髄検査を実施し、AML への移行に留意する必要があります。特に、赤血球反応の消失、細胞遺伝学的異常の進行が認められた場合には、骨髄検査や細胞遺伝学的検査などを実施し、観察することが重要です。

### 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臨床試験 (MDS-004 試験) での AML 移行状況

#### (1) AML への移行状況

AML への移行率 (二重盲検期) は、プラセボ群 1.5% (1/67 例)、5mg 群 5.8% (4/69 例)、10mg 群 1.4% (1/69 例) であり、AML 移行までの期間中央値はそれぞれ、3.1 ヶ月、9.3 ヶ月、5.9 ヶ月でした。

#### AML への移行状況 (二重盲検期)

	プラセボ群 (n=67)	レナリドミド 5mg 群 連日投与群 (n=69)	レナリドミド 10mg 群 周期投与群 (n=69)
AML への移行例数、n (%)	1 (1.5)	4 (5.8)	1 (1.4)
AML 移行までの期間 中央値 (最小～最大値)、月	3.1 (3.1～3.1)	9.3 (6.2～12.1)	5.9 (5.9～5.9)

#### AML への移行状況 (継続投与期)

	未投与群 (n=8)	レナリドミド 5mg 群 継続群 (n=109)	レナリドミド 10mg 群 継続群 (n=28)
AML への移行例数、n (%)	1 <sup>*1</sup> (12.5)	9 <sup>*2</sup> (8.3)	2 <sup>*3</sup> (7.1)
AML 移行までの期間 中央値 (最小～最大値)、月	15.0 (15.0～15.0)	18.7 (5.5～25.4)	11.4 (8.1～14.7)

※1 二重盲検期での割付け群：10mg 群 1 例

※2 二重盲検期での割付け群：プラセボ群 5 例、5mg 群 2 例、10mg 群 2 例

※3 二重盲検期での割付け群：5mg 群 1 例、10mg 群 1 例

#### (2) AML への移行の年次推移

治療開始後 1 年目の AML への移行率は、5mg 群 5.8% (4/69 例)、10mg 群 1.4% (1/69 例) であり、2 年目は、いずれも 4.3% (3/69 例) でした。

#### AML への移行の年次推移

二重盲検期開始 からの期間	プラセボ群 (n=11)	プラセボ群 (盲検期) → 5mg 群 (継続期) <sup>*</sup> (n=56)	レナリドミド 5mg 群 (n=69)	レナリドミド 10mg 群 (n=69)	レナリドミド 投与例 (n=194)
≤ 1 年、n (%)	1 (9.1)	4 (7.1)	4 (5.8)	1 (1.4)	9 (4.6)
1～2 年、n (%)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (4.3)	3 (4.3)	7 (3.6)
2～3 年、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.5)
3 年<、n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

※ 5mg 投与開始から AML 移行までの期間

# 別添1 試験概要

	外国第Ⅲ相臨床試験：MM-020試験	外国第Ⅲ相臨床試験：MM-009試験
試験デザイン	<p>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</p> <p>未治療の多発性骨髄腫患者 1,623例</p> <p>ランダム化(1:1:1) 年齢、地域、ISS分類</p> <p>レナリドミド + 低用量デキサメタゾン PDまで継続 (Ld群) 535例</p> <p>レナリドミド + 低用量デキサメタゾン 18サイクル (Ld18群) 541例</p> <p>メルファラン + プレドニゾン + サリドマイド 12サイクル (MPT群) 547例</p> <p>PDまで継続</p>	<p>多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験</p> <p>難治性又は再発難治性の多発性骨髄腫患者 353例</p> <p>ランダム化 (1:1)</p> <p>レナリドミド + デキサメタゾン (レナリドミド+デキサメタゾン併用投与群) 177例</p> <p>デキサメタゾン 176例</p> <p>PDまで継続</p>
実施地域	18カ国(北米、欧州、アジアパシフィック)	北米
対象	65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者 1,623例	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 353例
レナリドミド投与量	25mg、1～21日目/サイクル <sup>*1</sup> (クレアチニンクリアランスによる調整あり)	25mg、1～21日目/サイクル <sup>*1, 3</sup> (クレアチニンクリアランスによる調整あり)
併用薬	低用量デキサメタゾン：40mg (>75歳：20mg)を1、8、15、22日目/サイクル <sup>*1</sup>	高用量デキサメタゾン：40mg (>75歳：20mg)を4サイクル目までは1～4日目、9～12日目、17～20日目に、5サイクル目以降は、各サイクルの1～4日目 <sup>*1, 3</sup>
対照薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>●メルファラン：0.25mg/kg (&gt;75歳：0.20mg/kg)を1～4日目/サイクル<sup>*2</sup></li> <li>●プレドニゾン：2mg/kgを1～4日目/サイクル<sup>*2</sup></li> <li>●サリドマイド：200mg (&gt;75歳：100mg)を1～42日目/サイクル<sup>*2</sup></li> </ul>	高用量デキサメタゾン：40mg (>75歳：20mg)を4サイクル目までは1～4日目、9～12日目、17～20日目に、5サイクル目以降は、各サイクルの1～4日目 <sup>*1, 3</sup>

\*1 1サイクル28日間

\*2 1サイクル42日間

\*3 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整可能。

1. 適正使用のためのフロー

2. 効能又は効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性とReWate<sup>®</sup>

5. 用法及び用量

6. 注意を要する副作用とその対策

別添

	外国第Ⅲ相臨床試験：MM-010試験	外国第Ⅲ相臨床試験：MDS-004試験
試験デザイン	<p>多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験</p> <p>難治性又は再発難治性の多発性骨髄腫患者 351 例</p> <p>ランダム化 (1 : 1)</p> <p>レナリドミド + デキサメタゾン (レナリドミド+デキサメタゾン併用投与群) 176 例</p> <p>デキサメタゾン 175 例</p> <p>PDまで継続</p>	<p>多施設共同ランダム化プラセボ対照3群二重盲検比較試験</p> <p>del (5) (q31) を伴う低/中間-1 リスクの骨髄異形成症候群患者 205 例</p> <p>ランダム化 (1 : 1 : 1)</p> <p>二重盲検期 (最長 52 週)</p> <p>レナリドミド 10mg 69 例</p> <p>レナリドミド 5mg 69 例</p> <p>プラセボ 67 例</p> <p>継続投与期 (最長 156 週)</p> <p>レナリドミド 10mg 28 例</p> <p>レナリドミド 5mg 109 例</p> <p>PDまで継続</p> <p>治療開始後 16 週 (113 日) の時点で、赤血球反応 (赤血球マイナー反応以上) が認められない場合は、投与を中止しました。</p>
実施地域	欧州	欧州
対象	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 351 例	5 番染色体長腕部欠失を伴う IPSS の低リスク又は中間-1 リスクの骨髄異形成症候群患者 205 例
レナリドミド投与量	25mg、1～21 日目/サイクル <sup>*1, 2</sup> (クレアチニンクリアランスによる調整あり)	10mg 群：10mg、1～21 日目/サイクル <sup>*1</sup> 5mg 群：5mg、1～28 日目/サイクル <sup>*1</sup>
併用薬	高用量デキサメタゾン：40mg (> 75 歳：20mg) を 4 サイクル目までは 1～4 日目、9～12 日目、17～20 日目に、5 サイクル目以降は、各サイクルの 1～4 日目 <sup>*1, 2</sup>	—
対照薬	高用量デキサメタゾン：40mg (> 75 歳：20mg) を 4 サイクル目までは 1～4 日目、9～12 日目、17～20 日目に、5 サイクル目以降は、各サイクルの 1～4 日目 <sup>*1, 2</sup>	プラセボ：1～28 日目/サイクル <sup>*1</sup>

\*1 1 サイクル 28 日間

\*2 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整可能。

## 別添2 臨床試験における休薬・減量・中止基準

レナリドミドの臨床試験では、好中球減少や血小板減少などに関する休薬等の基準が設定されていました。

### 多発性骨髄腫

未治療の多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-020試験)

事象	治療中の処置及び再開時の減量の目安
好中球減少	500/ $\mu$ L未滿に減少又は発熱性好中球減少症 (1,000/ $\mu$ L未滿に減少及び体温38.5℃以上の場合) レナリドミドを休薬する。 G-CSFが投与されていない場合、医師の判断でG-CSFの投与を開始する。 1,000/ $\mu$ L以上に回復した場合には、レナリドミドを休薬前の用量から5mg減量して1日1回投与 <sup>*1</sup> で再開する。 なお、休薬前の用量が5mgの1日1回投与 <sup>*1</sup> の場合は、2.5mgを1日1回投与 <sup>*1</sup> で再開。 ただし、投与再開時、好中球減少症の他に用量調節の必要な有害事象が発現せずG-CSFの投与が継続されている場合は用量レベルを維持してもよい。
血小板減少	25,000/ $\mu$ L未滿に減少 レナリドミドを休薬する。 50,000/ $\mu$ L以上に回復した場合には、レナリドミドを休薬前の用量から5mg減量して1日1回投与 <sup>*1</sup> で再開する。 なお、休薬前の用量が5mgの1日1回投与 <sup>*1</sup> の場合は、2.5mgを1日1回投与 <sup>*1</sup> で再開する。
発疹	Grade 3 レナリドミドを休薬する。 Grade 1以下に回復した場合には、レナリドミドを休薬前の用量から5mg減量して1日1回投与 <sup>*1</sup> で再開する。 なお、休薬前の用量が5mgの1日1回投与 <sup>*1</sup> の場合は、2.5mgを1日1回投与 <sup>*1</sup> で再開する。
	Grade 4又は水疱形成 レナリドミドの投与を中止する。
便秘	Grade 3以上 レナリドミドを休薬し、整腸療法を開始する。 Grade 2以下に回復した場合には、レナリドミドを休薬前の用量から5mg減量して1日1回投与 <sup>*1</sup> で再開する。 なお、休薬前の用量が5mgの1日1回投与 <sup>*1</sup> の場合は、2.5mgを1日1回投与 <sup>*1</sup> で再開する。
血栓症/塞栓	Grade 3以上 アスピリン療法中又は実施中の抗凝固療法が不十分であった場合は、適切な抗凝固療法を開始する。レナリドミドは医師の判断で用量を維持し治療継続できる。 適切な抗凝固療法中(低分子ヘパリン、ヘパリンあるいはワルファリン投与中)の場合は、レナリドミドの投与を中止する。
甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症	Grade 2以上 適切な治療を開始する。 レナリドミドは医師の判断で用量を維持し治療継続できる。
末梢性ニューロパチー	Grade 3 レナリドミドを休薬する。 Grade 1以下に回復した場合には、レナリドミドを休薬前の用量から5mg減量して1日1回投与 <sup>*1</sup> で再開する。 なお、休薬前の用量が5mgの1日1回投与 <sup>*1</sup> の場合は、2.5mgを1日1回投与 <sup>*1</sup> で再開する。
	Grade 4 レナリドミドの投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3以上 レナリドミドを休薬する。 Grade 2以下に回復した場合には、レナリドミドを休薬前の用量から5mg減量して1日1回投与 <sup>*1</sup> で再開する。 なお、休薬前の用量が5mgの1日1回投与 <sup>*1</sup> の場合は、2.5mgを1日1回投与 <sup>*1</sup> で再開する。

レナリドミドを減量した後、少なくとも連続2サイクルで用量調節が必要な血液学的有害事象が発現せず、好中球数が1,500/ $\mu$ L以上かつ血小板数が100,000/ $\mu$ L以上であり、骨髄機能が回復したと医師が判断した場合は、用量を5mgずつ(最大で開始用量まで)増量<sup>\*2</sup>することができる。

※1 重症腎機能障害患者(C<sub>Cr</sub><30mL/min)など2日に1回投与で休薬した場合は、2日に1回投与で再開

※2 2.5mg投与の患者では5mgへ増量

再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験 (MM-009試験、MM-010試験)

事象	治療中の処置及び再開時の減量の目安
好中球減少	Grade 3又は4 レナリドミドを休薬する。 Grade 2以下に回復した場合には、レナリドミドを休薬前の用量から1用量レベル <sup>注)</sup> 下げた用量で再開する <sup>*1</sup> 。
血小板減少	30,000/ $\mu$ L未滿に減少 レナリドミドを休薬する。 30,000/ $\mu$ L以上に回復し、止血不全が生じていない場合には、レナリドミドを休薬前の用量から1用量レベル <sup>注)</sup> 下げた用量で再開する <sup>*1</sup> 。
その他の副作用	Grade 3以上 レナリドミドを休薬する。 Grade 2以下に回復した場合には、レナリドミドを休薬前の用量から1用量レベル <sup>注)</sup> 下げた用量で再開する <sup>*1</sup> 。

注) 再開時の用量レベル

用量レベル	レナリドミドの用法・用量
開始用量	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。
用量レベル1	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。 さらに好中球数が10,000/ $\mu$ L以上に回復するまでG-CSFを5 $\mu$ g/kg/日で投与する。
用量レベル2	1日1回15mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。
用量レベル3	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。
用量レベル4 <sup>*2</sup>	1日1回5mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。

※1 初回休薬の再開時の用量レベルは、用量調節が必要な事象がGrade 3又は4の好中球減少のみの場合は用量レベル1、それ以外の事象の場合は、用量レベル2とする。

※2 用量レベル4に忍容性不良である患者はレナリドミド投与を中止した。

### 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を対象とした外国臨床試験 (MDS-004試験)

事象		治療中の処置及び再開時の減量の目安
好中球減少	500/ $\mu$ L未滿に減少 (Grade 4)	レナリドミドを休薬する。 500/ $\mu$ L以上に回復した場合には、レナリドミドを休薬前の用量から1用量レベル <sup>注)</sup> 下げた用量で再開する。
血小板減少	25,000/ $\mu$ L未滿に減少 (Grade 4)	レナリドミドを休薬する。 7日間以上の間に25,000/ $\mu$ L~50,000/ $\mu$ Lの測定値が2回以上又は50,000/ $\mu$ L以上に回復した場合には、レナリドミドを休薬前の用量から1用量レベル <sup>注)</sup> 下げた用量で再開する。
剥離性(水疱形成)発疹		レナリドミドの投与を中止する。
非剥離性発疹	Grade 3	レナリドミドを休薬する。 Grade 1以下に回復した場合には、レナリドミドを休薬前の用量から1用量レベル <sup>注)</sup> 下げた用量で再開する。
	Grade 4	レナリドミドの投与を中止する。
ニューロパチー	Grade 3	レナリドミドを休薬する。 Grade 1以下に回復した場合には、レナリドミドを休薬前の用量から1用量レベル <sup>注)</sup> 下げた用量で再開する。
	Grade 4	レナリドミドの投与を中止する。
アレルギー反応	Grade 2	レナリドミドを休薬する。 Grade 1以下に回復した場合には、レナリドミドを休薬前の用量から1用量レベル <sup>注)</sup> 下げた用量で再開する。
	Grade 3以上	レナリドミドの投与を中止する。
便秘	Grade 3以上	レナリドミドを休薬し、整腸療法を開始する。 Grade 2以下に回復した場合には、レナリドミドを休薬前の用量から1用量レベル <sup>注)</sup> 下げた用量で再開する。
静脈血栓症/塞栓	Grade 3以上	レナリドミドを休薬し、抗凝固療法を開始する。 医師の判断で休薬前と同用量で再開する。
甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症		レナリドミドを休薬し、適切な治療を開始する。 医師の判断で休薬前と同用量で再開する。
その他のレナリドミドに関連した有害事象	Grade 3以上	レナリドミドを休薬する。 Grade 2以下に回復した場合には、レナリドミドを休薬前の用量から1用量レベル <sup>注)</sup> 下げた用量で再開する。

注) 再開時の用量レベル

用量レベル	レナリドミドの用法・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。	1日1回5mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。
用量レベル1	1日1回5mgを連日経口投与する。	2日に1回5mgを経口投与する。
用量レベル2	2日に1回5mgを経口投与する。	1週間に2回5mgを経口投与する。
用量レベル3 <sup>*</sup>	1週間に2回5mgを経口投与する。	1週間に1回5mgを経口投与する。

※ 用量レベル3に忍容性不良である患者はレナリドミド投与を中止した。



## 別添3 レブラミド<sup>®</sup>の国内製造販売後における 血栓塞栓症発現症例と抗血栓薬予防投与状況一覧

### <再発又は難治性の多発性骨髄腫>

症例 No.	副作用 (PT)	リスク因子	抗血栓薬予防投与の有無 (有の症例は薬剤名・一日投与量)
1	肺塞栓症 深部静脈血栓症	無	無
2	肺塞栓症 深部静脈血栓症	無	アスピリン(100mg/日)
3	脳梗塞	無	無
4	一過性脳虚血発作	肺炎	アスピリン(100mg/日)
5	脳梗塞	無	アスピリン(100mg/日)
6	脳梗塞	無	アスピリン(100mg/日)
7	深部静脈血栓症	糖尿病	無
8	四肢静脈血栓症	下腿血栓(ヒラメ筋内静脈) 人工股関節置換術	アスピリン(100mg/日)
9	深部静脈血栓症	徐脈	アスピリン(100mg/日)
10	深部静脈血栓症	高用量デキサメタゾン併用	アスピリン(100mg/日)
11	静脈塞栓症	無	無
12	肺塞栓症	肺動脈血栓塞栓症	ワルファリンカリウム(2.5mg/日)
13	肺塞栓症	無	アスピリン(100mg/日)
14	一過性脳虚血発作	無	アスピリン(100mg/日)
15	播種性血管内凝固	無	無
16	深部静脈血栓症	無	無
17	四肢静脈血栓症	無	アスピリン(100mg/日)
18	深部静脈血栓症	PS:3	イコサペント酸エチル(2,700mg/日)
19	静脈血栓症	糖尿病	アスピリン(100mg/日)
20	静脈塞栓症	慢性腎不全	アスピリン(100mg/日) ダナパロイドナトリウム(2,500単位/日)
21	四肢静脈血栓症	慢性腎不全 PS:3	無
22	静脈血栓症	慢性腎不全	無
23	静脈塞栓症	心不全	アスピリン(100mg/日)
24	静脈血栓症	肥満	アスピリン(100mg/日)
25	脳梗塞	無	無
26	深部静脈血栓症	無	アスピリン(100mg/日)
27	静脈塞栓症	狭心症	アスピリン(100mg/日)
28	肺塞栓症 深部静脈血栓症	PS:3	アスピリン(100mg/日)
29	ラクナ梗塞	無	無
30	播種性血管内凝固	狭心症	アスピリン(100mg/日)
31	肺塞栓症 深部静脈血栓症	PS:3	無
32	深部静脈血栓症	無	無
33	深部静脈血栓症	無	アスピリン(100mg/日)
34	深部静脈血栓症	無	無
35	静脈血栓症	狭心症 PS:4	無
36	深部静脈血栓症	無	無
37	深部静脈血栓症	腎不全	アスピリン・ダイアルミネート(投与量不明)
38	播種性血管内凝固	PS:3	無
39	血栓症	狭心症	イコサペント酸エチル(1,200mg/日)
40	播種性血管内凝固	中耳炎	無
41	脳梗塞	無	無
42	動脈血栓症	無	無
43	深部静脈血栓症	カテーテル感染症 PS:3	ヘパリンナトリウム(5mL/日)

注：レブラミドは米国 Celgene Corporation (Bristol-Myers Squibb の関係会社) の登録商標です。

症例 No.	副作用 (PT)	リスク因子	抗血栓薬予防投与の有無 (有の症例は薬剤名・一日投与量)
44	シャント血栓症	腎不全 糖尿病	アスピリン(100mg/日)
45	播種性血管内凝固	糖尿病 真菌感染症	無
46	脳梗塞	糖尿病	アスピリン(100mg/日)
47	静脈塞栓症	無	無
48	脳梗塞	大動脈弁狭窄 顎骨壊死部感染	アスピリン(100mg/日)
49	深部静脈血栓症	心不全	アスピリン(100mg/日)
50	網膜静脈閉塞	無	無
51	深部静脈血栓症	無	無
52	静脈塞栓症 肺塞栓症	PS:3	アスピリン(100mg/日) ヘパリンナトリウム(12,000単位/日)
53	深部静脈血栓症	無	アスピリン(100mg/日)
54	深部静脈血栓症	無	アスピリン(100mg/日)
55	深部静脈血栓症	無	アスピリン(100mg/日)
56	静脈塞栓症	慢性腎不全 糖尿病 PS:3	無
57	脳梗塞 一過性脳虚血発作	中大脳動脈狭窄 高血圧 高脂血症 心室性期外収縮	アスピリン(投与量不明)
58	脳幹梗塞	脳幹梗塞の既往 高血圧 切開排膿の既往	ヘパリン(1～18万単位)
59	深部静脈血栓症	静脈瘤 肺塞栓症	ワルファリンカリウム(投与量不明)
60	深部静脈血栓症	無	アスピリン(投与量不明)
61	深部静脈血栓症	右下腿静脈瘤の既往 クリオグロブリン血症	ワルファリンカリウム(1mg)
62	深部静脈血栓症	無	無
63	血栓症	無	アスピリン(投与量不明)
64	脳梗塞	無	無
65	脳梗塞	間質性肺炎 糖尿病 腎機能障害 高血圧	無
66	四肢静脈血栓症	肥満	アスピリン(100mg)
67	播種性血管内凝固	無	アスピリン(81mg)
68	肺塞栓症	心不全	アスピリン(投与量不明)
69	腸間膜静脈血栓症 門脈血栓症	無	アスピリン(100mg/日)
70	深部静脈血栓症	無	アスピリン(100mg/日)
71	深部静脈血栓症 肺塞栓症	肥満 臥床	アスピリン(100mg/日)
72	深部静脈血栓症	肥満 糖尿病	アスピリン(投与量不明)
73	播種性血管内凝固	無	アスピリン(100mg/日)
74	深部静脈血栓症 肺塞栓症	無	アスピリン(100mg/日)
75	ラクナ梗塞	無	アスピリン(100mg/日)
76	肺塞栓症 四肢静脈血栓症	肥満 高血圧	アスピリン(100mg/日)
77	脳梗塞	高血圧 脳梗塞	アスピリン(100mg/日)
78	深部静脈血栓症 脳梗塞	高血圧 脳動脈瘤 高用量デキサメタゾン併用	ワルファリンカリウム(2mg/日)
79	深部静脈血栓症	無	アスピリン(投与量不明)

症例 No.	副作用 (PT)	リスク因子	抗血栓薬予防投与の有無 (有の症例は薬剤名・一日投与量)
80	心筋梗塞	メタボリックシンドローム 高血圧 心房細動 うっ血性心不全 喫煙歴	無
81	深部静脈血栓症 肺塞栓症	陳旧性脳梗塞 PS:不良	バイアスピリン(100mg/日)
82	深部静脈血栓症 肺塞栓症	慢性心不全 発作性心房細動 高用量デキサメタゾンとの併用	無
83	脳梗塞	腎機能障害 心不全 肝不全による凝固異常 体動困難 意識障害 中心静脈ルート確保 感染症疑い	バイアスピリン(100mg/日)
84	深部静脈血栓症 肺塞栓症	深部静脈血栓症 肺塞栓症 長期臥床	アスピリン(100mg/日)
85	深部静脈血栓症 肺塞栓症	FDP高値、Dダイマー高値 ステロイド性糖尿病	アスピリン(100mg/日)
86	脳梗塞	糖尿病 心不全 肥満 高血圧 腎疾患 PS:4 動脈硬化症	無
87	播種性血管内凝固	無	無
88	深部静脈血栓症	無	アスピリン(100mg/日)
89	深部静脈血栓症	無	アスピリン(投与量不明)
90	四肢静脈血栓症	血栓症 左大腿骨頭部骨折手術	エドキサバントシル酸塩水和物(投与量不明)
91	肺塞栓症 脳梗塞 腎梗塞	高血圧	アスピリン(100mg/日)
92	脳梗塞	無	無
93	腎梗塞	無	無
94	播種性血管内凝固	糖尿病 感染症	無
95	深部静脈血栓症 肺塞栓症	高用量デキサメタゾンとの併用	アスピリン(100mg/日)
96	肺塞栓症	無	無
97	深部静脈血栓症	凝固系障害 狭心症 深部静脈血栓症 INR延長	ワルファリンカリウム(2mg/日)
98	深部静脈血栓症	深在性真菌症 帯状疱疹	アスピリン(100mg/日)
99	深部静脈血栓症 肺塞栓症	無	無
100	肺塞栓症	無	無
101	深部静脈血栓症	不整脈	アスピリン(100mg/日)
102	深部静脈血栓症	呼吸器感染	無

1. 適正使用のためのフロー

2. 効能又は効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性とReMate<sup>®</sup>

5. 用法及び用量

6. 注意を要する  
副作用とその対策

別添

<5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群>

症例 No.	副作用 (PT)	リスク因子	抗血栓薬予防投与の有無 (有の症例は薬剤名・一日投与量)
1	出血性脳梗塞 肺梗塞 深部静脈血栓症	無	無
2	血栓性静脈炎	無	無
3	血栓症	無	無
4	出血性脳梗塞	心筋梗塞 慢性腎臓病	無
5	肺塞栓症	無	無
6	出血性脳梗塞	心不全 狭心症	アスピリン(100mg/日)
7	肺塞栓症 静脈血栓症	無	無

1. 適正使用のためのフロー

2. 効能又は効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性とRevMate®

5. 用法及び用量

6. 注意を要する  
副作用とその対策

別添

抗造血管悪性腫瘍剤

薬価基準収載

レナリドミドカプセル 2.5mg「BMSH」  
5mg「BMSH」

Lenalidomide Capsules「BMSH」

販売名	レナリドミドカプセル2.5mg、5mg「BMSH」
一般的名称	レナリドミド水和物 (Lenalidomide Hydrate (JAN)、lenalidomide (INN))

	カプセル2.5mg	カプセル5mg
日本標準商品分類番号	874291	
薬効分類名	抗造血管悪性腫瘍剤	
貯法	室温保存	
有効期間	3年	
承認番号	30500AMX00062000	30500AMX00063000
薬価基準収載	2023年12月	2023年12月
販売開始	2023年12月	2023年12月
規制区分	毒薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注)注意—医師等の処方箋により使用すること	

1. 警告

- 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]
- 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。[2.2、9.5参照]
- 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]
- 本剤は精液中へ移行することから、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底(男性は必ずコンドームを着用)させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わないこと。[9.4.2、16.3参照]
- 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、造血管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。
- 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]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[1.1、9.5参照]
- 適正管理手順を遵守できない患者[1.2、9.5参照]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者


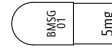
3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レナリドミドカプセル2.5mg「BMSH」	レナリドミドカプセル5mg「BMSH」
有効成分(1カプセル中)	レナリドミド 2.5mg (レナリドミド水和物として2.587mg)	レナリドミド 5mg (レナリドミド水和物として5.174mg)
添加剤	カプセル内容物	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
	カプセル本体	ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	レナリドミドカプセル2.5mg「BMSH」	レナリドミドカプセル5mg「BMSH」
色	ボディ:白色～灰黄白色(不透明) キャップ:青緑色(不透明)	白色～灰黄白色(不透明)
剤形	硬カプセル剤	硬カプセル剤

大きさ	外形		
	長径	14.3mm	18.0mm
	短径	5.32mm	6.35mm
	カプセル号数	4	2

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈効能共通〉
- 「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。
  - 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。

6. 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日間休業する。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日間休業する。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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 〈効能共通〉
- 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]
  - 高脂肪食摂取後の投与によってAUC及びC<sub>max</sub>の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。[16.2.1参照]
  - 血小板減少又は好中球減少を除くGrade 3又は4の副作用(GradeはCTCAEに基づく)が発現した場合には、本剤の休業が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〉
- 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。
  - 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
  - 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休業等を考慮すること。[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業等の目安

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ $\mu$ L未満に減少	本剤を休業する。 その後50,000/ $\mu$ L以上に回復した場合には、本剤を休業前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休業前の投与量が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/ $\mu$ L未満に減少又は発熱性好中球減少症(1,000/ $\mu$ L未満に減少及び体温38.5℃以上の場合)	本剤を休業する。 その後1,000/ $\mu$ L以上に回復した場合には、本剤を休業前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休業前の投与量が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時の場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[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 <sup>2b)</sup> 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

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。

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、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、観察を十分にすること。[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、観察を十分にすること。[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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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、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]

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]

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]

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]

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。

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。

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。

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

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。

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、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%)

<p>11.1.15 痙攣(頻度不明)</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸</td> <td>便秘(21.2%)、下痢、悪心</td> <td>嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、口内炎、上腹部痛</td> <td>腹部不快感、胃腸炎、腸炎</td> </tr> <tr> <td>心臓</td> <td></td> <td></td> <td>動悸</td> </tr> <tr> <td>血管</td> <td></td> <td>低血圧</td> <td>高血圧、潮紅</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>呼吸困難、咳嗽</td> <td>鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、上気道の炎症、嘔声</td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td>筋痙攣</td> <td>四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛</td> <td>筋骨格痛、骨痛、ミオパチー、筋骨格硬直、頸部痛</td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td></td> <td>甲状腺機能亢進症、クッシング症候群</td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td>食欲不振</td> <td>低カリウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低リン酸血症</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>精神・神経系</td> <td>味覚異常</td> <td>浮動性めまい、振戦、不眠症、頭痛、傾眠、錯乱状態</td> <td>うつ病、易刺激性、不安、気分動揺、譫妄</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>そう痒症</td> <td>皮膚乾燥、紅斑、多汗、脱毛症</td> <td>湿疹</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>霧視、白内障</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労(21.1%)、腫瘍フレア(10.9%)<sup>注)</sup>、無力症、末梢性浮腫</td> <td>発熱、体重減少、浮腫、倦怠感</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>		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、嘔声	筋骨格	筋痙攣	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、頸部痛	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%) <sup>注)</sup> 、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	<p>15. その他の注意</p> <p>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。 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。 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。</p>
	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、嘔声																																																		
筋骨格	筋痙攣	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、頸部痛																																																		
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%) <sup>注)</sup> 、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																																																		
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調剤時の注意 脱カプセルをしないこと。</p> <p>14.2 薬剤交付時の注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>20. 取扱い上の注意</p> <p>20.1 薬剤管理は適正管理手順を厳守し、徹底すること。</p> <p>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。</p> <p>21. 承認条件</p> <p>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。</p> <p>21.2 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。</p> <p>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ずること。</p>																																																				
<p>●その他の詳細につきましては、電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂に十分ご注意ください。</p>	<p>22. 包装</p> <p>〈レナリドミドカプセル2.5mg〔BMSH〕〉 10カプセル〔10カプセル(PTP)×1〕 〈レナリドミドカプセル5mg〔BMSH〕〉 40カプセル〔10カプセル(PTP)×4〕</p> <p>2023年12月作成(第2版)</p>																																																				

製造販売元(輸入)

Bristol-Myers Squibb 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

販売元



Bristol-Myers Squibb 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求先及び問い合わせ先 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507

販売情報提供活動に関するお問い合わせ窓口 TEL:0120-487-200

製造販売元(輸入)

**ブリストル・マイヤーズ スクイブ販売株式会社**

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

販売元



**ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社**

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求先及び問い合わせ先 **メディカル情報グループ TEL:0120-093-507**

販売情報提供活動に関するお問い合わせ窓口 **TEL:0120-487-200**