

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領2008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 5mg

Revlimid® Capsules

薬価基準収載

レナリドミド水和物カプセル剤

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	毒薬 処方せん医薬品
規格・含量	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・発売年月日	製造販売承認年月日：2010年6月25日 薬価基準収載年月日：2010年7月16日 発売年月日：2010年7月20日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元： セルジーン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	セルジーン株式会社 おくすり相談室 TEL ☎0120-786702 FAX ☎0120-786703 受付時間 9:00~18:00(土・日・祝日・弊社休日を除く) セルジーン株式会社ホームページ http://www.celgene.co.jp

本IFは2011年3月改訂(第4版)の添付文書の記載に基づき作成した。

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<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意するべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目次

略語一覧	6	V. 治療に関する項目	
I. 概要に関する項目		1. 効能又は効果	15
1. 開発の経緯	8	2. 用法及び用量	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	9	3. 臨床成績	20
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	10	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	34
2. 一般名	10	2. 薬理作用	34
3. 構造式又は示性式	10	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	10	1. 血中濃度の推移・測定法	43
5. 化学名(命名法)	10	2. 薬物速度論的パラメータ	52
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	10	3. 吸収	54
7. CAS登録番号	10	4. 分布	54
III. 有効成分に関する項目		5. 代謝	57
1. 物理化学的性質	11	6. 排泄	57
2. 有効成分の各種条件下における安定性	12	7. 透析等による除去率	58
3. 有効成分の確認試験法	12	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
4. 有効成分の定量法	12	1. 警告内容とその理由	60
IV. 製剤に関する項目		2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	61
1. 剤形	13	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	62
2. 製剤の組成	13	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	62
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	13	5. 慎重投与内容とその理由	62
4. 製剤の各種条件下における安定性	13	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	64
5. 調製法及び溶解後の安定性	14	7. 相互作用	65
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	14	8. 副作用	66
7. 溶出性	14	9. 高齢者への投与	93
8. 生物学的試験法	14	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	94
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14	11. 小児等への投与	94
10. 製剤中の有効成分の定量法	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	94
11. 力価	14	13. 過量投与	94
12. 混入する可能性のある夾雑物	14	14. 適用上の注意	95
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	14	15. その他の注意	95
14. その他	14	16. その他	95

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 96
- 2. 毒性試験 97

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 100
- 2. 有効期間又は使用期限 100
- 3. 貯法・保存条件 100
- 4. 薬剤取扱い上の注意点 100
- 5. 承認条件等 100
- 6. 包装 100
- 7. 容器の材質 100
- 8. 同一成分・同効薬 101
- 9. 国際誕生年月日 101
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 101
- 11. 薬価基準収載年月日 101
- 12. 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 101

- 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 101
- 14. 再審査期間 101
- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 101
- 16. 各種コード 101
- 17. 保険給付上の注意 101

XI. 文献

- 1. 引用文献 102
- 2. その他の参考文献 102

XII. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 103
- 2. 海外における臨床支援情報 105

XIII. 備考

- その他の関連資料 106

略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity	抗体依存性細胞障害活性
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
AUC _t	Area under the Plasma Concentration-Time Curve from time 0 to t	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積 (時間 0 から t 時間まで)
AUC _∞	Area under the Plasma Concentration-Time Curve from time 0 to infinity	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積 (時間 0 から無限時間まで外挿)
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor	塩基性線維芽細胞増殖因子
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	Oral Clearance	経口クリアランス
C _{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中薬物濃度
CL _R	Renal Clearance	腎クリアランス
CR	Complete Response	完全奏効
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
Epo	Erythropoietin	エリスロポエチン
FACT-An	Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia	癌治療の機能的評価 - 貧血
Flk	Fetal Liver Kinase	胎児肝キナーゼ
Flt3-L	Fms-like tyrosine kinase 3 Ligand	Fms 様チロシンキナーゼ 3 リガンド
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
HDT	High-Dose Therapy	大量化学療法
HEK293	Human Embryonic Kidney 293	ヒト胎児由来腎細胞
HEK _n	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
HUVEC	Human Umbilical Vein Endothelial Cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC ₅₀	50% Inhibitory Concentration	50%抑制濃度
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
Kel	Elimination Rate Constant	消失速度定数
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素

略語	英語表記	日本語表記
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
LPS	Lipopolysaccharide	リポポリサッカライド
MCP	Monocyte Chemotactic Protein	単球走化性蛋白
M/E	Myeloid/Erythroid Ratio	骨髓球系細胞数 / 赤芽球系細胞数比
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese	日米 EU 医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集日本語版
MEK	Mouse Epidermal Keratinocytes	マウス上皮ケラチン生成細胞
MIP	Macrophage Inflammatory Protein	マクロファージ炎症蛋白
MR	Minimal Response	最小奏効
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐用量
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
NK	Natural Killer	ナチュラルキラー
NOS	Not Otherwise Specified	特定不能
NS	Not Specimen	組織切片作製せず
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
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
RH	Relative Humidity	相対湿度
RR	Remission Response	中等度奏効
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SCF	Stem Cell Factor	幹細胞成長因子
SCT	Stem Cell Transplantation	造血幹細胞移植
SD	Standard Deviation	標準偏差
SD	Stable Disease	病勢安定
SHE	Syrian Hamster Embryo	シリアンハムスター胚
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
$t_{1/2}$	Terminal Half Life	消失半減期
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
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 Corporation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などを介して抗悪性腫瘍効果を示すと考えられている。

レナリドミドの臨床開発は、1999年に英国で健康成人を対象に行われた外国第I相臨床試験より開始された。2003年から、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に行われた外国第III相臨床試験 (MM-009試験：北米、MM-010試験：欧州等) が実施され、レナリドミド+デキサメタゾン併用療法とデキサメタゾン単独療法の有効性及び安全性が比較検討された。その結果、レナリドミド+デキサメタゾン併用療法の有効性はデキサメタゾン単独療法に比べて有意に優れ、安全性プロファイルも忍容可能な範囲内であった。この成績に基づき、レナリドミドは治療歴のある多発性骨髄腫の治療薬として、2006年6月に米国で、2007年6月に欧州で承認を取得した。

本邦では、2007年に日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、レナリドミド単独療法とレナリドミド+デキサメタゾン併用療法の薬物動態、安全性及び有効性を検討する国内第I相臨床試験 (MM-017試験) を行った。これらの結果、レナリドミド+デキサメタゾン併用療法で、優れた有効性が得られるとともに安全性プロファイルも忍容可能であることが確認された。

また、骨髄異形成症候群に対しては、2003年に米国とドイツで5番染色体長腕部欠失を有する患者を対象とした外国第II相臨床試験 (MDS-003試験) が行われ、レナリドミド療法は優れた有効性を示し、安全性プロファイルも忍容可能な範囲であった。この成績に基づき、レナリドミドは5番染色体長腕部欠失を伴う (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による赤血球輸血依存性貧血の治療薬として、2005年12月に米国で承認を取得した。その後、外国第III相臨床試験 (MDS-004試験) も実施され、有用性が認められた。

本邦では、2007年に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にレナリドミドの安全性、有効性及び薬物動態を検討する国内第II相臨床試験 (MDS-007試験) を実施した。これらの結果、日本人においてもレナリドミドは優れた有効性を示し、安全性も忍容可能であることが確認された。

2008年2月18日、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希少疾病用医薬品の指定を受けた。再発又は難治性の多発性骨髄腫では、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、5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群では、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。本剤は、催奇形性の可能性があるため、RevMate® (レブラミド適正管理手順) 下での使用が承認条件として定められている。

なお、セルジーン株式会社は、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して、レナリドミドとの併用で用いる経口デキサメタゾン4mg製剤 (レナデックス®錠4mg) についての製造販売承認申請もレナリドミドと同時期に行い、2010年6月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

- (1) レナリドミドは、経口投与可能な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に対する治療薬である。(15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。(34～42ページ参照)
- (3) 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[®](レブラミド適正管理手順)が定められている。(60、109ページ参照)
- (4) 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の副作用が、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た。(22～24ページ参照)
- (5) 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た。(24～25、30～31ページ参照)
- (6) 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の副作用が91.5%(323/353例)に認められ、主な副作用は、好中球減少症135例(38.2%)、疲労92例(26.1%)、便秘78例(22.1%)、筋痙攣73例(20.7%)、不眠症63例(17.8%)、血小板減少症62例(17.6%)、無力症61例(17.3%)、貧血53例(15.0%)、下痢50例(14.2%)、末梢性ニューロパシー44例(12.5%)、悪心40例(11.3%)、筋脱力40例(11.3%)、振戦40例(11.3%)、発疹40例(11.3%)、末梢性浮腫38例(10.8%)、浮動性めまい36例(10.2%)であった。(66、78～88ページ参照)
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、レナリドミド療法の副作用が95.7%(66/69例)に認められ、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。(67、88～91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、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrosis : TEN)、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、また類薬で催奇形性が報告されている。(67～73ページ参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

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5mg

(2) 洋名

Revlimid® Capsules 5mg

(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)

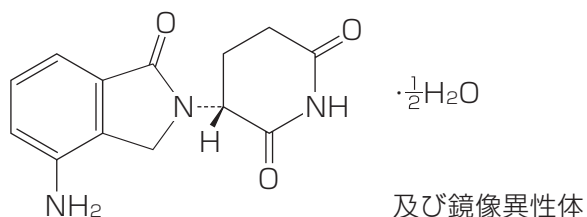
Lenalidomide Hydrate(JAN)

lenalidomide(INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



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)

(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

7. CAS登録番号

191732-72-6(無水物)

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	0.63	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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(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)

(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	36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lux・hr	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

- ・ 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

4. 有効成分の定量法

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、
規格及び性状

販売名	レブラミド®カプセル5mg
色・剤形	白色(不透明)の硬カプセル剤
外形	カプセル号数：2
	
	長径：18.0mm 短径：6.35mm

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

REV 5mg(カプセル剤表面、文字色：黒色)

(4) pH、浸透圧比、
粘度、比重、無菌
の旨及び安定な
pH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分
(活性成分)の含量

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。

(2) 添加物

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、ゼラチン、酸化チタン

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性
に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下に
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	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	無包装	総照度： 120万lux・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

IV. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当しない
7. 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
8. 生物学的試験法	該当しない
9. 製剤中の有効成分の 確認試験法	液体クロマトグラフィー 紫外可視吸光度測定法
10. 製剤中の有効成分の 定量法	液体クロマトグラフィー
11. 力価	該当しない
12. 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。
13. 治療上注意が必要な 容器に関する情報	該当しない
14. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

●再発又は難治性の多発性骨髄腫

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤による治療は少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

(解説)

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)及び再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017試験)結果に基づき、効能・効果は設定された。本剤の投与すべき対象患者を明記し、また、治療の選択に際して、本剤の治療上の有益性と危険性ととともに、他の治療の実施についても慎重に検討した上で開始するよう注意を促した。

●5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. 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。
2. 「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。

*International prognostic scoring system(国際予後判定システム)

(解説)

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)、外国第Ⅲ相臨床試験(MDS-004試験)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)結果に基づき、効能・効果は設定された。本剤の投与すべき対象患者を明記し、また、投与患者の選択に際して、「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行うことを注意喚起するため設定した。

2. 用法及び用量

再発又は難治性の多発性骨髄腫

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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫では、本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。
2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫では、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
3. 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。〔「薬物動態」の項参照〕
4. 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。〔「薬物動態」の項参照〕
5. Grade3*又は4*の副作用（血小板減少又は好中球減少を除く）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。

*CTCAE V 3.0

（解説）

1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫では、「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。
2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫では、本剤とデキサメタゾンとを併用した場合の有効性が確認されているが、本剤単独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。
3. 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. -1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」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り、用量決定の際に注意を要するため、開始用量の目安を記載した。
4. 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-(5) 食事・併用薬の影響」の項参照）、注意を促した。
5. Grade3又は4の副作用（血小板減少、好中球減少を除く）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、注意を喚起した。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。

6. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し休薬等を考慮すること。

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/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/ μ 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/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/ μ 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/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 1)その後1,000/ μ L以上に回復(但し、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。 2)その後1,000/ μ L以上に回復(但し、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/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/ μ 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/ μ 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**下げた用量で再開。 ・測定値が50,000/ μ 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/ μ Lから50,000/ μ Lであった場合
好中球減少	500/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が500/ μ 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**下げた用量で再開。

** 再開時の用量レベル

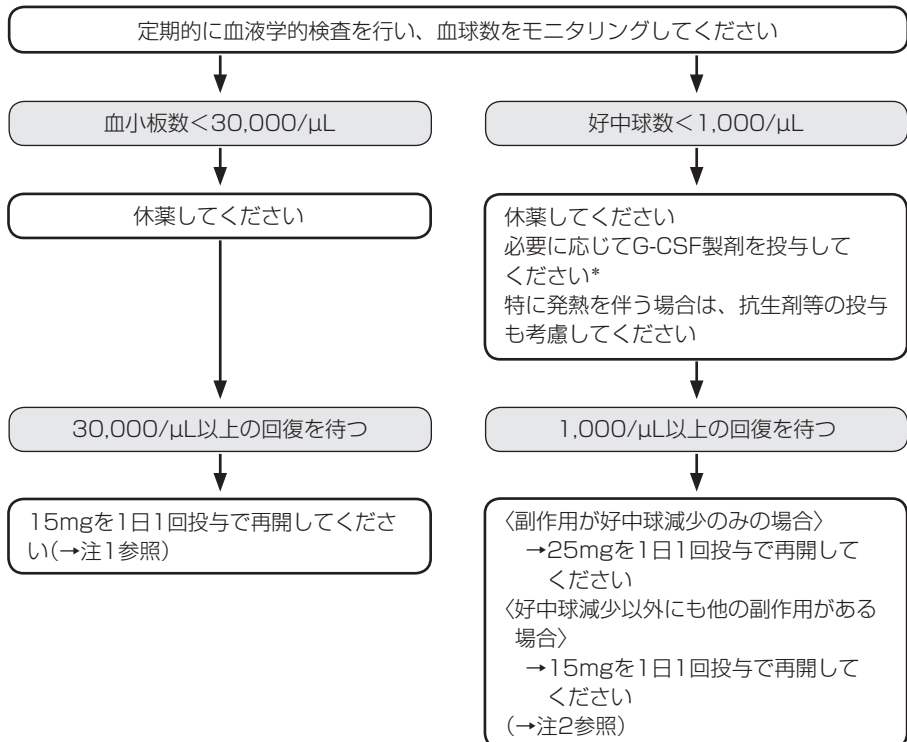
用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回10mgを2日間連日経口投与した後、7日間休薬する。 これを1サイクルとして投与を繰り返す。
用量レベル1	1日1回5mgを連日経口投与する。
用量レベル2	2日に1回5mgを経口投与する。
用量レベル3	1週間に2回5mgを経口投与する。

(解説)

6. 再発又は難治性の多発性骨髄腫

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) で、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し、G-CSF製剤を投与するなど適切な対処が必要であることから注意を喚起した¹⁾。

再発又は難治性の多発性骨髄腫での
血小板減少及び好中球減少が発現した場合の休薬等の目安



* 外国第Ⅲ相臨床試験の本剤+デキサメタゾン群で、Grade3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。

注1：2回目以降、血小板減少(血小板数<30,000/μL)が発現したときは、その都度本剤を休薬する。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回で再開する。

注2：2回目以降、好中球減少(好中球数<1,000/μL)が発現したときは、その都度本剤を休薬する。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回で再開する。

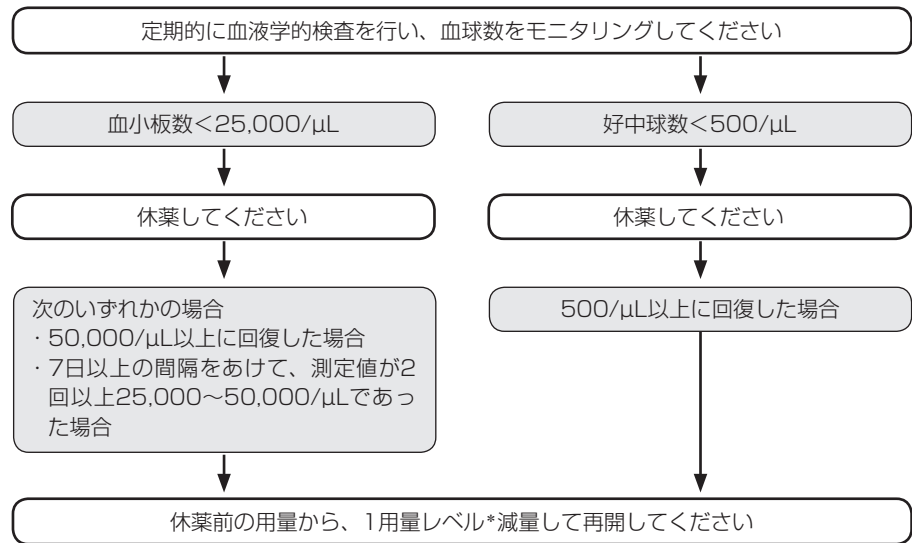
なお、血液学的検査の実施については、参考として、次のような時期・頻度を考慮してください。

- 投与開始時
- 開始後12週以内
 - ・投与開始時の血小板数/好中球数の値が正常→2週に1回
 - ・投与開始時の血小板数/好中球数の値が低値→週に1回
- 開始後13週以降は月に1回

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Ⅲ相臨床試験 (MDS-004試験 10mg群) 及び国内第Ⅱ相臨床試験 (MDS-007試験) で、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ことから注意を喚起した。

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群での血小板減少及び好中球減少が発現した場合の休薬等の目安



***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。

なお、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・頻度を考慮してください。

- 投与開始時
- 開始後8週以内は週に1回
- 開始後8週以降は少なくとも月に1回

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データ

パッケージ
(2009年4月
以降承認品目)

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) (多発性骨髄腫患者/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 レナリドミド単独、レナリドミド+デキサメタゾン併用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) デキサメタゾン単独 vs レナリドミド+デキサメタゾン併用ランダム化二重盲検試験
		MM-010試験：351例(欧州等) デキサメタゾン単独 vs レナリドミド+デキサメタゾン併用ランダム化二重盲検試験
		MM-016試験：1,438例(北米) レナリドミド+デキサメタゾン併用単群オープンラベル試験

□ : 評価資料、□ : 参考資料

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) (多発性骨髄腫患者/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 (多発性骨髄腫患者/安全性)	
第I/ II相		PK-002試験：25例(米国) (骨髄異形成症候群患者/薬物動態)
第II相		MDS-001試験：45例(米国) レナリドミド25mg連日、10mg連日、 10mg周期オープンラベル試験
	MDS-007試験：14例 レナリドミド10mg周期単群 オープンラベル試験	MDS-003試験：148例(米国・ドイツ) レナリドミド10mg周期、連日オー プンラベル試験
第III相		MDS-004試験：205例 レナリドミド5mg連日/10mg周期 vs プラセボランダム化二重盲検試験
		MM-009試験：353例(北米) (多発性骨髄腫患者)
		MM-010試験：351例(欧州等) (多発性骨髄腫患者)

□ : 評価資料、□ : 参考資料

(2) 臨床効果

1) 国内臨床試験
成績

再発又は難治性の多発性骨髄腫

国内第I相臨床試験(MM-017試験)で、再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者に対し、デキサメタゾンとの併用でレナリドミド25mgでの治療を開始した場合の奏効(部分奏効以上)は6例中6例に認められた(治療期間の中央値は25.3週)^{2,3)}。

2) 外国臨床試験
成績

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

国内第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)で、5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者に対し、レナリドミド10mgでの治療を開始した場合の赤血球反応(貧血改善効果)は、11例中11例に認められた^{4,5)}。

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<外国第Ⅲ相臨床試験(MM-009試験、MM-010試験)>^{6~8)}

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験(MM-009試験)を実施し、レナリドミド25mg^{注1)}+デキサメタゾン40mg^{注2)}併用療法の有効性をデキサメタゾン40mg^{注2)}単独療法と比較した。その結果、レナリドミド+デキサメタゾン群では、無増悪期間(TTP)、全生存期間(OS)のいずれの評価に対しても、デキサメタゾン単独群と比べて有意に優れた延長効果が認められた。

外国第Ⅲ相臨床試験(MM-009試験、MM-010試験)における有効性^{6,7)}

	MM-009試験 (二重盲検期間2005年6月7日 データカットオフ)		MM-010試験 (二重盲検期間2005年8月3日 データカットオフ)	
	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)	レナリドミド+ デキサメタゾン群 (n=176)	デキサメタゾン 単独群 (n=175)
無増悪期間(TTP)				
イベント発症者数(%)	73(41.2)	120(68.2)	68(38.6)	130(74.3)
中央値(週) [95%信頼区間]	60.1 [41.1~80.0]	20.1 [16.1~21.1]	52.1 [40.9~NE]	20.1 [16.6~20.7]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.285 [0.210~0.386]		0.324 [0.240~0.438]	
p値(Log-rank検定)	<0.001		<0.001	
奏効率*				
完全奏効(CR) n(%)	23(13.0)	1(0.6)	27(15.3)	7(4.0)
部分奏効(PR) n(%)	84(47.5)	33(18.8)	77(43.8)	34(19.4)
CR+PR n(%)	107(60.5)	34(19.3)	104(59.1)	41(23.4)
p値(Pearsonのχ ² 検定)	<0.001		<0.001	
奏効持続期間				
中央値(週) [95%信頼区間]	68.1 [48.1~NE]	20.1 [12.1~40.1]	67.6 [42.1~NE]	33.3 [22.1~51.6]
p値(Log-rank検定)	<0.001		0.021	
無増悪生存期間(PFS)				
中央値(週) [95%信頼区間]	53.3 [36.4~65.9]	20.1 [16.1~20.3]	44.1 [32.1~65.7]	20.0 [16.1~20.3]
p値(Log-rank検定)	<0.001		<0.001	
治療成功期間(TTF)				
中央値(週) [95%信頼区間]	32.1 [26.3~41.1]	16.1 [12.1~19.9]	25.9 [22.3~36.9]	19.7 [16.1~20.1]
p値(Log-rank検定)	<0.001		<0.001	
全生存期間(OS)				
死亡患者数(%)	37(20.9)	60(34.1)	48(27.3)	60(34.3)
中央値(週) [95%信頼区間]	NE [NE]	103.7 [82.6~NE]	NE [NE]	NE [71.6~NE]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.499 [0.330~0.752]		0.730 [0.498~1.070]	
p値(Log-rank検定)	<0.001		0.105	

中央値：Kaplan-Meier法による推定値

ハザード比：デキサメタゾン単独群のハザード率に対するレナリドミド+デキサメタゾン群のハザード率の比

NE：推定不可

※多発性骨髄腫の治療効果判定基準(「XIII. 備考」の項参照)で評価

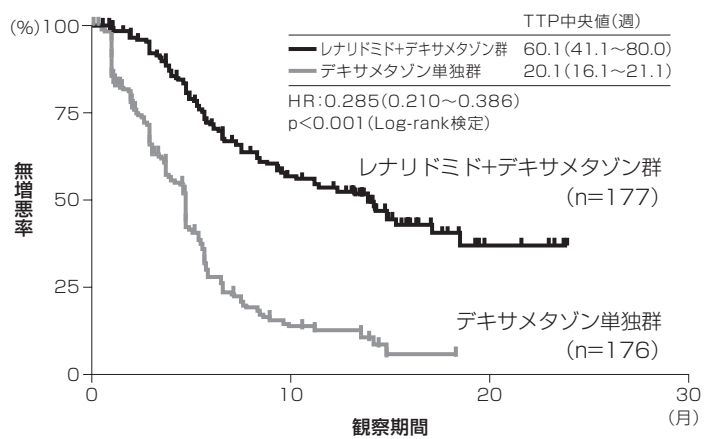
(注意)：有効性の主要評価項目はTTPであり、OSは探索的研究結果である。

注1) レナリドミドの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

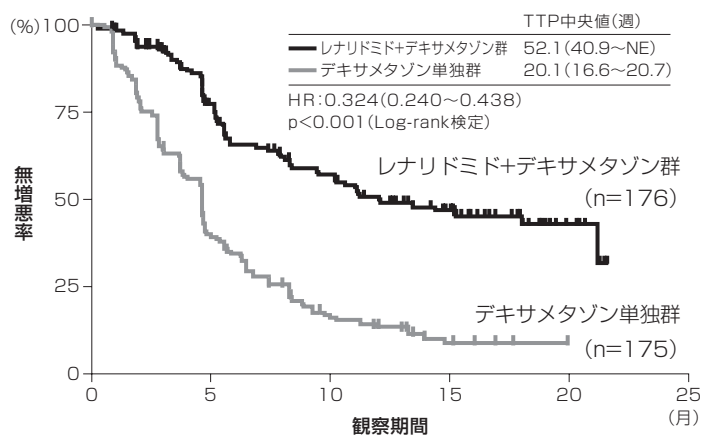
注2) デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、デキサメタゾン40mgを1日1回、1～4日、9～12日、17～20日目に経口投与する。これを4サイクル繰り返す。5サイクル目以降は、デキサメタゾンとして40mgを1日1回、各サイクルの1～4日目に経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

※併用されたデキサメタゾンの減量・休薬の基準は「レナデックス錠4mg」のインタビューフォームをご参照ください。

TTP：MM-009試験⁶⁾



TTP：MM-010試験⁷⁾



TTP算出のためのイベント(病勢進行)発生日の取り扱い基準*

状 況	イベント(病勢進行)発生の有無の判定日	取り扱い
ベースラインの評価がない	ランダム化された日	病勢進行なし
試験期間中の病勢進行	以下のうち、最も早い日をイベント発生日とした。 ・血清中又は尿中のM蛋白の増加がみられた検査日 ・骨髄細胞中の形質細胞の割合の増加がみられた検査日 ・新たな軟部組織腫瘍(形質細胞腫)の出現、又は存在する軟部組織腫瘍(形質細胞腫)の増大を確認した日 ・新たな溶骨性病変の出現、又は存在する骨病変の増大を確認した日 ・高カルシウム血症(血清カルシウム濃度が>11.5mg/dL)を認めた臨床検査実施日	病勢進行
病勢進行を裏付ける記録なし	病勢進行がないことを確認した適切な最終観察日	病勢進行なし
病勢進行以外の理由で試験中止	病勢進行がないことを確認した適切な最終観察日	病勢進行なし
病勢進行なしに、プロトコールにない新たな抗がん治療を開始	新たな抗がん治療を開始する前の、病勢進行がないことを確認した適切な最終観察日	病勢進行なし
試験期間中に、2回以上観察・検査が未実施の後、病勢進行	病勢進行がないことを確認した適切な最終観察日	病勢進行なし

*FDAのガイドライン「Guidance for Industry – Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics」(2007)

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)>⁹⁾

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^{注1)}とした外国第Ⅲ相臨床試験(MDS-004試験)を実施し、赤血球輸血依存からの離脱^{注2)}を評価した。その結果、プラセボ群の51例中3例(5.9%)、5mg群の46例中19例(41.3%)、10mg群の41例中23例(56.1%)が赤血球輸血依存からの離脱に成功した。5mg群、10mg群で赤血球輸血依存から離脱した患者の割合はプラセボ群での割合と比べて有意に高かった(p<0.001 [IPSS分類の層(0、>0)を調整したCMH検定])。

注1) MDS-004試験対象患者の詳細

- ・5番染色体長腕部q31欠失の細胞遺伝学的異常を有する(他の付加的細胞遺伝学的異常の有無は問わない)
- ・IPSS分類で低リスク又は中間-1リスク
- ・赤血球輸血依存性貧血を伴う[過去112日間(16週間)で、赤血球輸血していない最長期間が56日未満]
- ・骨髄異形成症候群の診断はFAB分類で実施
- ・白血球数12,000/μL以上の慢性骨髄単球性白血病患者は対象外

注2) 連続182日(26週)以上赤血球輸血を必要とせず、この輸血されていない期間の最大ヘモグロビン濃度がベースライン値に比べて1g/dL以上増加

赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者の割合

割付け群 (有効性評価症例)	プラセボ群 (n=51)	5mg群 (n=46)	10mg群 (n=41)
赤血球輸血依存から連続182日以上離脱した患者数(%)	3例 (5.9%)	19例 (41.3%)	23例 (56.1%)

(3) 臨床薬理試験：
忍容性試験

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<国内第 I 相臨床試験(MM-017試験)>^{2,3)}

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、レナリドミド単独療法の安全性及び最大耐用量(MTD)を検討するオープンラベル試験(MM-017試験)を実施した(「V.-3-(4) 探索的試験：用量反応探索試験」の項参照)。

(4) 探索的試験：用量
反応探索試験

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<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、予備の有効性を検討した。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：Grade3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、Grade3/4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、奏効率(PR以上)は24%(6/25例)であった。

<国内第 I 相臨床試験(MM-017試験)>^{2,3)}

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、初期投与量10mgを1日1回21日間経口投与してMTDを検討した。10mgでDLTがみられなかった場合、25mgを1日1回21日間経口投与してMTDを検討した。その結果、10mg投与(3例)ではDLTは発現せず、25mg投与(6例)ではレナリドミドとの関連が否定できない低酸素症(Grade3)が1例認められた。このことから、日本人の多発性骨髄腫患者におけるレナリドミドのMTDは25mgと判断された。

注意：再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の用法・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に対する本剤の用法・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。

国内第 I 相臨床試験の概要と結果(MM-017試験)

試験デザイン	用量反応探索試験
対 象	再発又は難治性の多発性骨髄腫
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 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蛋白量$\geq 0.5\text{g/dL}$又は尿中M蛋白(24時間蓄尿)$\geq 0.2\text{g}$ ECOG PSスコア：0~2
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 好中球絶対数：$< 1,000/\mu\text{L}$ 血小板数：$< 75,000/\mu\text{L}$ 血清クレアチニン：$> 2.5\text{mg/dL}$ 血清AST又はALT：$>$正常上限値の3倍
試験方法	<p><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。</p> <p><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。</p> <p><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。</p>
主要評価項目	用量決定：MTDの決定 安 全 性：有害事象の種類、発現率など
副次的評価項目	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：「Ⅷ. -8- (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」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

<外国第 II 相臨床試験(MDS-001試験)>^{9,11)}

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、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、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。

<外国第Ⅱ相臨床試験(MDS-003試験)>^{9,12)}

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に、レナリドミド10mgを1日1回28日間連日経口投与する10mg連日療法と10mgを1日1回21日間連日経口投与して7日間休薬する10mg周期療法について、安全性と有効性を検討した。その結果、レナリドミド10mgはいずれの用法でも有効性は高く、安全性プロファイルも忍容可能な範囲であることが示され、10mg周期療法が第Ⅲ相臨床試験にて検討されることとなった。

外国第Ⅱ相臨床試験の概要と結果(MDS-003試験)

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	5番染色体長腕部q31q33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	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢18歳以上 ・細胞遺伝学的異常 [del(5)(q31q33)] を単独又は他の細胞遺伝学的異常とともに有し、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 ・投与開始56日以内に2単位(米国単位)以上の赤血球輸血を受けた患者 ・ ECOG PSスコア：0～2 							
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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\geq12,000/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 <ul style="list-style-type: none"> 好中球絶対数：$<$500/μL 血小板数：$<$50,000/μL 血清クレアチニン：$>$2.5mg/dL 血清AST、ALT：$>$正常範囲上限の3倍 血清直接ビリルビン：$>$2.0mg/dL 							
試験方法	<p><レナリドミド10mg周期群：46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。</p> <p><レナリドミド10mg連日群：102例> 1サイクルを28日間とし、レナリドミド10mgを連日経口投与した。</p>							
有効性評価	<p>主要評価項目：赤血球輸血依存からの連続56日以上離脱率</p> <p>副次的評価項目：赤血球輸血依存からの離脱までの期間、赤血球輸血依存からの離脱の持続期間、細胞遺伝学的反応、急性骨髄性白血病への移行など</p>							
安全性評価	有害事象の種類、発現率など							
結果	<p>有効性：赤血球輸血依存から連続56日以上離脱した患者の割合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10mg周期群 (n=31)</th> <th>10mg連日群 (n=63)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>赤血球輸血依存から連続56日以上 離脱した患者数(%) [95%信頼区間]</td> <td>18(58.1) [39.1～75.5]</td> <td>41(65.1) [52.0～76.7]</td> </tr> </tbody> </table>			10mg周期群 (n=31)	10mg連日群 (n=63)	赤血球輸血依存から連続56日以上 離脱した患者数(%) [95%信頼区間]	18(58.1) [39.1～75.5]	41(65.1) [52.0～76.7]
		10mg周期群 (n=31)	10mg連日群 (n=63)					
赤血球輸血依存から連続56日以上 離脱した患者数(%) [95%信頼区間]	18(58.1) [39.1～75.5]	41(65.1) [52.0～76.7]						
<p>安全性：全例での主な副作用(発現割合10%以上)は、好中球減少症95例(64.2%)、血小板減少症90例(60.8%)、そう痒症52例(35.1%)、発疹44例(29.7%)、下痢43例(29.1%)、疲労23例(15.5%)、貧血19例(12.8%)、便秘18例(12.2%)、白血球減少症17例(11.5%)、筋痙攣15例(10.1%)</p>								

注意：再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の用法・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に対する本剤の用法・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。

<国内第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)>^{4,5)}

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に、レナリドミド10mgを1日1回21日間連日経口投与後、7日間休薬し、この28日間を1サイクルとして繰り返し、安全性と有効性を検討した。その結果、11例中11例に赤血球反応(貧血改善効果)が認められ、安全性プロファイルも忍容可能な範囲であることが示された。

国内第Ⅱ相臨床試験の概要と結果(MDS-007試験)

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	5番染色体長腕部q31q33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リスクの貧血症状を伴う骨髄異形成症候群
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢20歳以上 ・細胞遺伝学的異常 [del(5)(q31q33)] を単独又は他の細胞遺伝学的異常とともに有し、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 ・貧血症状を伴う患者(以下の①又は②の定義に該当) <ul style="list-style-type: none"> ①輸血されていない状態で、Hb濃度<10.0g/dL、かつFACT-An貧血サブスコア≤74 ②輸血依存性の貧血
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・サリドマイド服用中に落屑性(水疱状)発疹の既往歴がある患者 ・増殖性の慢性骨髄単球性白血病患者(白血球数≥12,000/μL) ・以下の臨床検査値異常を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> 好中球数：<750/μL 血小板数：<50,000/μL 血清クレアチニン：>2.5mg/dL 血清AST、ALT：>正常範囲上限の3倍 ・Grade2以上の神経障害を有する患者
試験方法	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。
主要評価項目	安全性：有害事象の種類、発現率など
副次的評価項目	薬物動態、赤血球反応、赤血球反応までの期間、赤血球反応の持続期間、細胞遺伝学的反応など
結果	<p>有効性：レナリドミド10mgが投与された11例中11例に赤血球メジャー反応[ベースライン時の赤血球輸血依存例(5例)は輸血依存からの離脱(連続56日以上)、ベースライン時の赤血球輸血非依存例(6例)はHb濃度が連続56日以上2g/dLを超える増加]が認められた。</p> <p>安全性：「Ⅷ. -8-(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照</p>

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<外国第Ⅲ相臨床試験(MM-009試験、MM-010試験)>^{6~8)}

外国第Ⅲ相臨床試験の概要と結果(MM-009試験、MM-010試験)⁸⁾

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

<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・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蛋白量$\geq 0.5\text{g/dL}$又は尿中M蛋白(24時間蓄尿)$\geq 0.2\text{g}$ ・ECOG PSスコア：0~2 																																																																				
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・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蛋白濃度又は24時間尿中M蛋白排泄量の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 <ul style="list-style-type: none"> 好中球絶対数：$< 1,000/\mu\text{L}$ 血小板数：$< 75,000/\mu\text{L}$(形質細胞が骨髄有核細胞の$< 50\%$の患者) 血小板数：$< 30,000/\mu\text{L}$(形質細胞が骨髄有核細胞の$\geq 50\%$の患者) 血清クレアチニン：$> 2.5\text{mg/dL}$ 血清ALT又はAST：$>$正常範囲上限の3倍 血清総ビリルビン：$> 2.0\text{mg/dL}$ 																																																																				
<p>試験方法</p>	<p><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。</p> <p><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整できることとした。</p>																																																																				
<p>有効性評価</p>	<p>主要評価項目：TTP、副次的評価項目：OS、奏効率、PFSなど</p>																																																																				
<p>安全性評価</p>	<p>有害事象、臨床検査値など</p>																																																																				
<p>結果</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">MM-009試験</th> <th colspan="2">MM-010試験</th> </tr> <tr> <th>レナリドミド+デキサメタゾン群 (n=177)</th> <th>デキサメタゾン単独群 (n=176)</th> <th>レナリドミド+デキサメタゾン群 (n=176)</th> <th>デキサメタゾン単独群 (n=175)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">TTP中央値(週) [95%信頼区間]</td> <td>60.1 [41.1~80.0]</td> <td>20.1 [16.1~21.1]</td> <td>52.1 [40.9~NE]</td> <td>20.1 [16.6~20.7]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">p値</td> <td colspan="2"><0.001</td> <td colspan="2"><0.001</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">奏効率 n(%)</td> <td>CR</td> <td>23(13.0)</td> <td>1(0.6)</td> <td>27(15.3)</td> <td>7(4.0)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>84(47.5)</td> <td>33(18.8)</td> <td>77(43.8)</td> <td>34(19.4)</td> </tr> <tr> <td>CR+PR</td> <td>107(60.5)</td> <td>34(19.3)</td> <td>104(59.1)</td> <td>41(23.4)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">p値(CR+PR)</td> <td colspan="2"><0.001</td> <td colspan="2"><0.001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">PFS中央値(週) [95%信頼区間]</td> <td>53.3 [36.4~65.9]</td> <td>20.1 [16.1~20.3]</td> <td>44.1 [32.1~65.7]</td> <td>20.0 [16.1~20.3]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">p値</td> <td colspan="2"><0.001</td> <td colspan="2"><0.001</td> </tr> <tr> <td colspan="2">OS中央値(週) [95%信頼区間]</td> <td>NE [NE]</td> <td>103.7 [82.6~NE]</td> <td>NE [NE]</td> <td>NE [71.6~NE]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">p値</td> <td colspan="2"><0.001</td> <td colspan="2">0.105</td> </tr> </tbody> </table> <p>中央値：Kaplan-Meier法による推定値 p値：Log-rank検定(奏効率はPearsonのχ^2検定)で算出 NE：推定不可</p>			MM-009試験		MM-010試験		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)	レナリドミド+デキサメタゾン群 (n=176)	デキサメタゾン単独群 (n=175)	TTP中央値(週) [95%信頼区間]		60.1 [41.1~80.0]	20.1 [16.1~21.1]	52.1 [40.9~NE]	20.1 [16.6~20.7]	p値		<0.001		<0.001		奏効率 n(%)	CR	23(13.0)	1(0.6)	27(15.3)	7(4.0)	PR	84(47.5)	33(18.8)	77(43.8)	34(19.4)	CR+PR	107(60.5)	34(19.3)	104(59.1)	41(23.4)	p値(CR+PR)		<0.001		<0.001		PFS中央値(週) [95%信頼区間]		53.3 [36.4~65.9]	20.1 [16.1~20.3]	44.1 [32.1~65.7]	20.0 [16.1~20.3]	p値		<0.001		<0.001		OS中央値(週) [95%信頼区間]		NE [NE]	103.7 [82.6~NE]	NE [NE]	NE [71.6~NE]	p値		<0.001		0.105	
				MM-009試験		MM-010試験																																																															
		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)	レナリドミド+デキサメタゾン群 (n=176)	デキサメタゾン単独群 (n=175)																																																																
TTP中央値(週) [95%信頼区間]		60.1 [41.1~80.0]	20.1 [16.1~21.1]	52.1 [40.9~NE]	20.1 [16.6~20.7]																																																																
p値		<0.001		<0.001																																																																	
奏効率 n(%)	CR	23(13.0)	1(0.6)	27(15.3)	7(4.0)																																																																
	PR	84(47.5)	33(18.8)	77(43.8)	34(19.4)																																																																
	CR+PR	107(60.5)	34(19.3)	104(59.1)	41(23.4)																																																																
p値(CR+PR)		<0.001		<0.001																																																																	
PFS中央値(週) [95%信頼区間]		53.3 [36.4~65.9]	20.1 [16.1~20.3]	44.1 [32.1~65.7]	20.0 [16.1~20.3]																																																																
p値		<0.001		<0.001																																																																	
OS中央値(週) [95%信頼区間]		NE [NE]	103.7 [82.6~NE]	NE [NE]	NE [71.6~NE]																																																																
p値		<0.001		0.105																																																																	

V. 治療に関する項目

		主な副作用(レナリドミド+デキサメタゾン群の発現率10%以上)	
		レナリドミド+デキサメタゾン群 (n=353)	デキサメタゾン群 (n=350)
結 果	発現率	323 (91.5%)	287 (82.0%)
	好中球減少症	135 (38.2%)	21 (6.0%)
	疲労	92 (26.1%)	62 (17.7%)
	便秘	78 (22.1%)	28 (8.0%)
	筋痙攣	73 (20.7%)	37 (10.6%)
	不眠症	63 (17.8%)	64 (18.3%)
	血小板減少症	62 (17.6%)	21 (6.0%)
	無力症	61 (17.3%)	37 (10.6%)
	貧血	53 (15.0%)	22 (6.3%)
	下痢	50 (14.2%)	25 (7.1%)
	末梢性ニューロパシー	44 (12.5%)	31 (8.9%)
	悪心	40 (11.3%)	26 (7.4%)
	筋脱力	40 (11.3%)	33 (9.4%)
	振戦	40 (11.3%)	13 (3.7%)
	発疹	40 (11.3%)	11 (3.1%)
	末梢性浮腫	38 (10.8%)	24 (6.9%)
	浮動性めまい	36 (10.2%)	21 (6.0%)

「Ⅷ. -8-(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髓異形成症候群

<外国第Ⅲ相臨床試験(MDS-004試験)>⁹⁾

外国第Ⅲ相臨床試験の概要と結果(MDS-004試験)

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髓異形成症候群
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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リスクの骨髓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日以内に、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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・増殖性の慢性骨髓単球性白血病 (白血球数 $\geq 12,000/\mu\text{L}$) ・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 <ul style="list-style-type: none"> 好中球絶対数：$< 500/\mu\text{L}$ 血小板数：$< 25,000/\mu\text{L}$ 血清クレアチニン：$> 2.0\text{mg/dL}$ 血清AST、ALT：$>$正常範囲上限の3倍(輸血による鉄過剰でない場合) 血清総ビリルビン：$> 1.5\text{mg/dL}$

<p>試験方法</p>	<p>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。用量制限毒性(DLT)が発現した場合は、治療薬を減量することとした。 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。</p>				
<p>有効性評価</p>	<p>主要評価項目：赤血球輸血依存からの連続182日以上の離脱率 副次的評価項目：赤血球輸血依存からの連続56日以上の離脱率、赤血球輸血依存からの離脱までの期間、赤血球輸血依存からの離脱の持続期間、細胞遺伝学的反応、急性骨髄性白血病への移行など</p>				
<p>安全性評価</p>	<p>有害事象の種類、発現率など</p>				
<p>結果</p>	<p>有効性評価</p>				
		<p>プラセボ群 (n=51)</p>	<p>5mg連日群 (n=46)</p>	<p>10mg周期群 (n=41)</p>	
	<p>赤血球輸血依存からの連続182日以上の離脱例(%)</p>	<p>3(5.9)</p>	<p>19(41.3)</p>	<p>23(56.1)</p>	
	<p>p値*(vsプラセボ群)</p>	<p>—</p>	<p><0.001</p>	<p><0.001</p>	
	<p>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]</p>	<p>0.3 [0.3~24.1] (n=3)</p>	<p>3.3 [0.3~12.3] (n=19)</p>	<p>4.3 [0.3~14.7] (n=23)</p>	
	<p>赤血球輸血依存からの連続56日以上の離脱例(%)</p>	<p>4(7.8)</p>	<p>23(50.0)</p>	<p>25(61.0)</p>	
	<p>p値*(vsプラセボ群)</p>	<p>—</p>	<p><0.001</p>	<p><0.001</p>	
	<p>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]</p>	<p>3.6 [0.3~24.1] (n=4)</p>	<p>3.1 [0.3~12.3] (n=23)</p>	<p>4.3 [0.3~14.7] (n=25)</p>	
	<p>細胞遺伝学的反応を得た患者数(%)</p>	<p>メジャー反応</p>	<p>0</p>	<p>5(10.9)</p>	<p>10(24.4)</p>
		<p>マイナー反応</p>	<p>0</p>	<p>3(6.5)</p>	<p>7(17.1)</p>
<p>*IPSS分類の層(0、>0)を調整したCMH検定</p>					
<p>安全性 主な副作用(10mg周期群の発現率10%以上)</p>					
	<p>プラセボ群 (n=67)</p>	<p>5mg連日群 (n=69)</p>	<p>10mg周期群 (n=69)</p>		
<p>発現率</p>	<p>33(49.3%)</p>	<p>68(98.6%)</p>	<p>66(95.7%)</p>		
<p>好中球減少症</p>	<p>10(14.9%)</p>	<p>52(75.4%)</p>	<p>52(75.4%)</p>		
<p>血小板減少症</p>	<p>2(3.0%)</p>	<p>27(39.1%)</p>	<p>33(47.8%)</p>		
<p>そう痒症</p>	<p>0</p>	<p>11(15.9%)</p>	<p>18(26.1%)</p>		
<p>下痢</p>	<p>8(11.9%)</p>	<p>13(18.8%)</p>	<p>13(18.8%)</p>		
<p>便秘</p>	<p>2(3.0%)</p>	<p>7(10.1%)</p>	<p>9(13.0%)</p>		
<p>疲労</p>	<p>1(1.5%)</p>	<p>5(7.2%)</p>	<p>7(10.1%)</p>		

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別
試験

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<外国人のデータ>⁸⁾

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2つの外国第Ⅲ相二重盲検比較試験 (MM-009試験、MM-010試験) の併合解析で、レナリドミド25mg+デキサメタゾン40mg併用群 (以下、併用群) とデキサメタゾン40mg単独群 (以下、単独群) のTTPサブグループ解析を行った。

① 大量化学療法(HDT)+造血幹細胞移植(SCT)歴の有無

HDT+SCT歴がある集団でのTTPの中央値は、併用群(206例)48.7週、単独群(203例)20.1週であった。一方、HDT+SCT歴がない集団でのTTPの中央値は、それぞれ78.0週(147例)、20.1週(148例)であった。HDT+SCT歴の有無にかかわらず、併用群では有意に延長することが示された ($p < 0.001$ 、Log-rank検定)。

② サリドマイド治療歴の有無

サリドマイド治療歴のある集団でのTTPの中央値は、併用群(127例)40.9週、単独群(147例)19.7週であり、併用群で有意に延長することが示された ($p < 0.001$ 、Log-rank検定)。

③ ボルテゾミブ治療歴の有無

ボルテゾミブ治療歴のある集団でのTTPの中央値は、併用群(27例)60.1週、単独群(27例)12.1週であり、併用群で有意に延長することが示された ($p < 0.001$ 、Log-rank検定)。

④ 年齢層別(≤65歳、>65歳)

「≤65歳」の集団でのTTPの中央値は、併用群(207例)48.3週、単独群(212例)20.1週であった。一方、「>65歳」の集団でのTTPの中央値は、それぞれ65.9週(146例)、17.3週(139例)であり、年齢にかかわらず、併用群では有意に延長することが示された ($p < 0.001$ 、Log-rank検定)。

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

<外国人のデータ>⁹⁾

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 (第Ⅱ相: MDS-003試験、第Ⅲ相: MDS-004試験) での赤血球輸血依存からの離脱状況に対し、年齢、性別等の主な背景因子でサブグループ解析を行った。その結果、評価対象例数が少ないサブグループを有する因子を除き、グループ間に大きな差は認められなかった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・
特定使用成績調査 (特別調査)、
製造販売後臨床
試験 (市販後臨床
試験)

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

[承認条件]

1. 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レブラミド適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
2. 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。
3. 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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

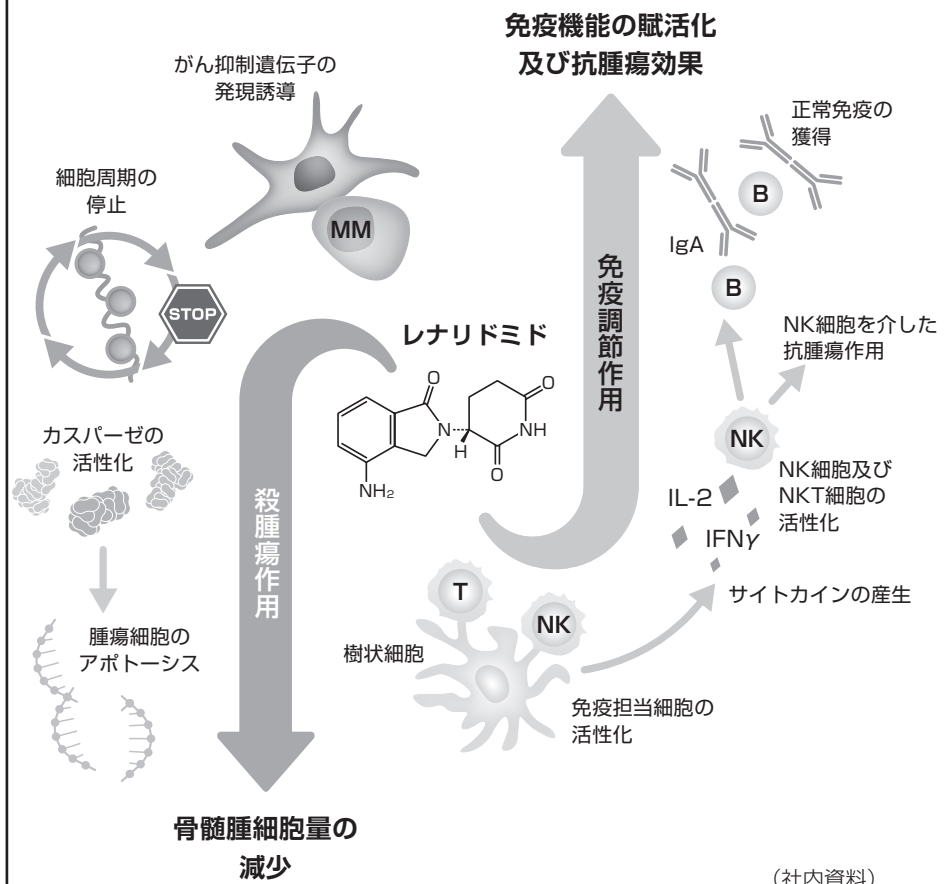
免疫調節薬 [Thalidomide、Pomalidomide (本邦未承認)]

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

レナリドミドの作用機序は十分には解明されていないが、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用(殺腫瘍作用)として、アポトーシスの誘導、細胞周期の停止、がん抑制遺伝子の発現増加及びカスパーゼ活性の増加等の関与が、また、免疫調節作用として、サイトカイン産生調節及びナチュラルキラー (NK) 細胞の活性化増強等の関与が示唆されている^{13,14)}。また、血管新生阻害作用も報告されている¹⁴⁾。

レナリドミドの多発性骨髄腫に対する作用機序(イメージ図)^{13,14)}

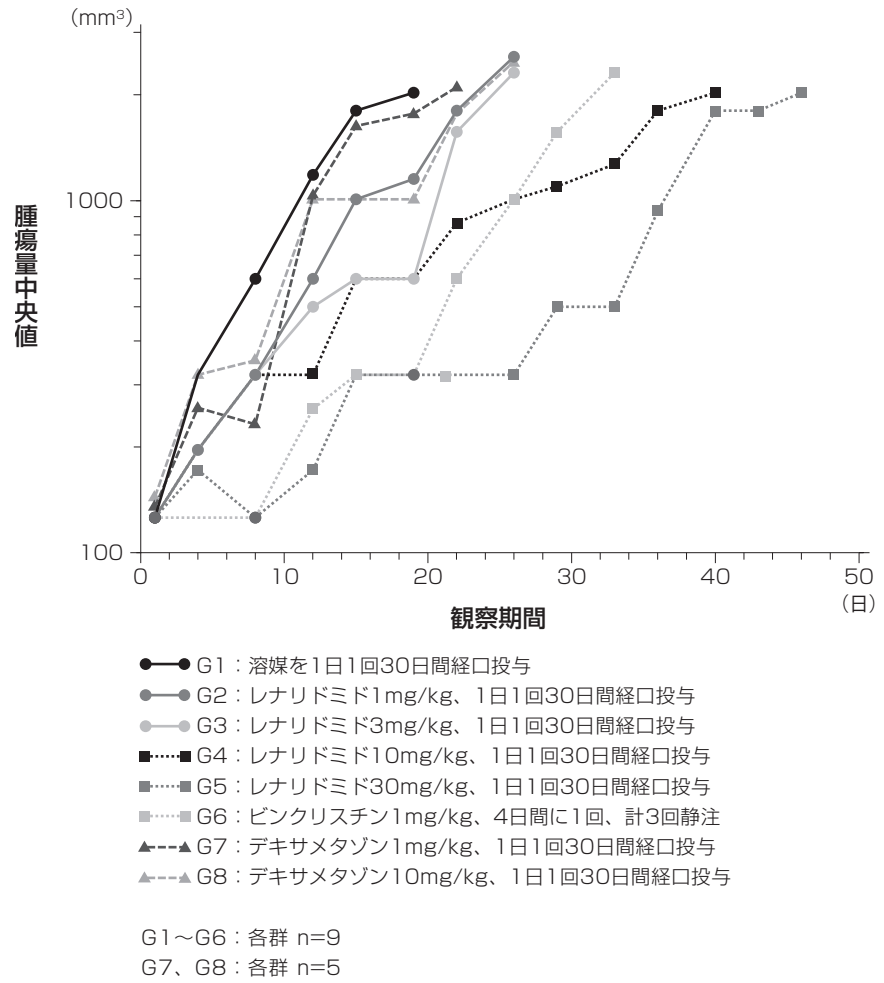


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト多発性骨髄腫細胞に対する殺腫瘍作用(*in vivo*)¹³⁾

ヒト多発性骨髄腫細胞 (NCI-H929) 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、用量依存的な増殖抑制作用が認められた。

腫瘍体積の推移



[試験方法]

ヒト多発性骨髄腫細胞 (NCI-H929) 懸濁液0.2mLを雌マウスに皮下投与し、ヒト形質細胞腫モデルマウスを作成した。各モデル動物に、G1 (対照群)：溶媒を1日1回30日間経口投与、G2～G5：レナリドミド1、3、10及び30mg/kgを1日1回30日間経口投与、G6 (陽性対照群)：ピンクリスチン1mg/kgを4日間に1回、計3回静注、G7、G8：デキサメタゾン1及び10mg/kgを1日1回30日間経口投与し、各動物の腫瘍体積の変化を測定した。

2) ヒト多発性骨髄腫細胞に対する殺腫瘍作用 (*in vitro*)^{13,14)}

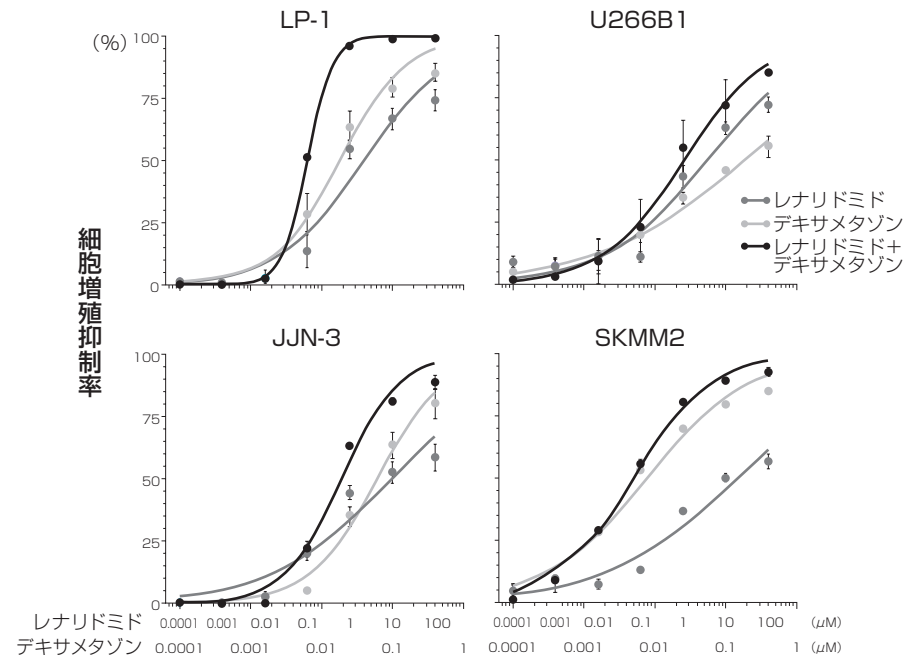
① 増殖抑制作用：IC₅₀値 (*in vitro*)

10種類のヒト多発性骨髄腫細胞 (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IC₅₀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、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に対する増殖抑制作用はより高まった。

ヒト多発性骨髄腫細胞に対するレナリドミドの作用

ヒト多発性 骨髄腫細胞	遺伝子異常	IC ₅₀ 値(μM)	
		レナリドミド	デキサメタゾン
KARPAS-620	del13	0.046	0.041
KMS-12-BM	t(11;14)	0.057	0.051
NCI-H929	del13	0.08	0.0043
LP-1	del13	2.1	0.018
U266B1	del13	3.7	0.19
JJN-3	t(14;16), del17p, del13	9.9	0.061
SKMM2	del13, t(11;14)(q13;q32)	18	0.0077
OPM-2	t(4;14)	32	0.02
EJM	t(14;16), t(14;20), del13	99	>1.0
RPMI-8226	del13	112	0.0054

レナリドミドとデキサメタゾン併用による各種ヒト多発性骨髄腫細胞増殖抑制作用



[試験方法]

各種ヒト多発性骨髄腫細胞をレナリドミド(0.0001~100μM)又はデキサメタゾン(0.000098~0.4μM)存在下で³H-チミジンとともにインキュベートし、チミジン取り込みを指標に細胞増殖抑制作用(IC₅₀値)を算出した。

② がん抑制遺伝子誘導作用(*in vitro*)

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細胞で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。

各種ヒト多発性骨髄腫細胞におけるがん抑制遺伝子誘導に対する
レナリドミドとデキサメタゾンの併用効果

細胞種	培養時間	増加したがん抑制遺伝子		
		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
KARPAS-620	6時間	Egr3	—	<u>Egr1, p15</u>
	24時間	Egr1, p15, p21	—	<u>Egr1, Egr3, p15, p21</u>
NCI-H929	6時間	Egr2, Egr3	Egr1, Egr2, p15	Egr1, p15, <u>p21</u>
	24時間	—	—	<u>Egr3, p27</u>
LP-1	6時間	Egr2, Egr3	p21	<u>p21</u>
	24時間	p21	p21	<u>p21</u>
U266B1	6時間	—	—	<u>p21</u>
	24時間	p21	—	p21
JJN-3	6時間	—	Egr1	<u>Egr1</u>
	24時間	Egr3, p15	Egr1	<u>Egr1, Egr2, Egr3, p21</u>
RPMI-8226	6時間	Egr3	p21	<u>Egr2, p21, p27</u>
	24時間	—	—	—

太字・下線：遺伝子発現に対して併用効果が認められたもの

—：該当なし

[試験方法]

各種ヒト多発性骨髄腫細胞をレナリドミド1又は10μM存在下で6又は24時間インキュベートし、定量RT-PCR法により遺伝子分析を行った。また、デキサメタゾン800nM単独又はレナリドミド併用により同様の分析を行った。

③ アポトーシス誘導作用 (*in vitro*)

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細胞のカスパーゼ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細胞では、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。

各種ヒト多発性骨髄腫細胞におけるカスパーゼ活性の誘導に対する
レナリドミドとデキサメタゾンの併用効果

細胞種	培養時間	誘導されたカスパーゼの種類		
		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
KARPAS-620	24時間	3、8、9	—	<u>3、8、9</u>
	48時間	3、8、9	3、8	3、8、9
KMS-12-BM	24時間	3、8、9	8	3
	48時間	3、8	3、8	3、8
NCI-H929	24時間	—	—	—
	48時間	—	3、8	<u>3、8</u>
LP-1	24時間	—	—	—
	48時間	—	—	<u>3</u>
U266B1	24時間	8	—	—
	48時間	—	—	<u>3、9</u>
JJN-3	24時間	—	3、8、9	3、8、9
	48時間	—	3、8、9	<u>3、8、9</u>
RPMI-8226	24時間	8	9	8
	48時間	—	—	3

太字・下線：カスパーゼ活性に対して併用効果が認められたもの

—：該当なし

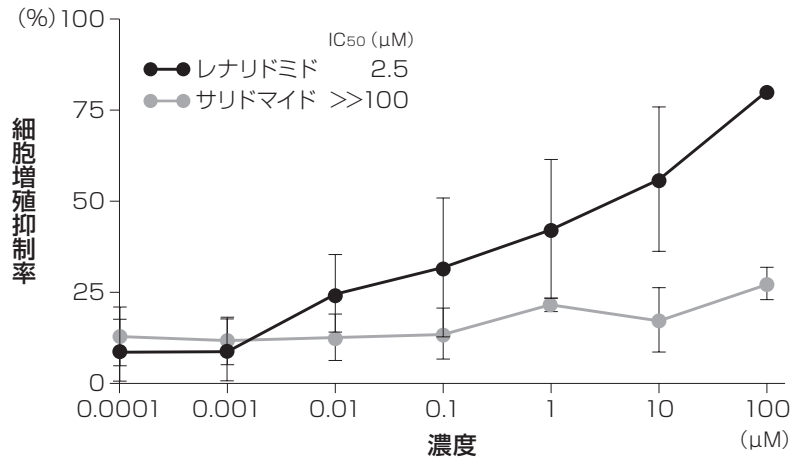
[試験方法]

各種ヒト多発性骨髄腫細胞をレナリドミド1又は10μM存在下で24又は48時間インキュベートし、各カスパーゼの蛍光分析測定キットを用いて活性を測定した。また、デキサメタゾン1μM単独又はレナリドミド併用により同様の分析を行った。

3) 5番染色体の細胞遺伝学的欠失を伴う造血器腫瘍細胞に対する殺腫瘍作用
(*in vitro*)¹⁴⁾

5番染色体を欠失しているナマルバ細胞 (B細胞、バーキットリンパ腫) 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IC₅₀値は2.5μMであった。一方、サリドマイドはナマルバ細胞の増殖にほとんど作用を示さなかった。

ナマルバ細胞に対する増殖抑制作用



[試験方法]

5番染色体を欠失しているナマルバ細胞をレナリドミド (0.0001~100μM) 又はサリドマイド (0.0001~100μM) 存在下で³H-チミジンとともにインキュベートし、チミジン取り込みを指標に細胞増殖抑制作用を評価した。

4) レナリドミドの免疫調節作用 (*in vitro*)¹⁴⁾

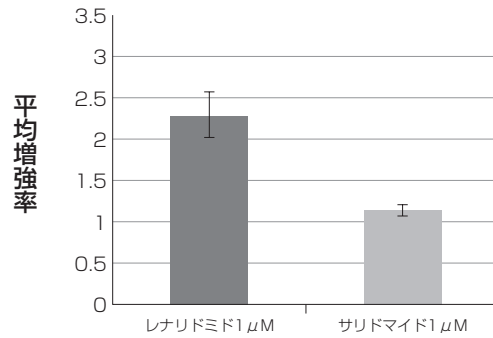
① ヒト末梢血単核球 (PBMC) との共培養モデルへの影響

①-1. ヒトPBMCと慢性骨髄性白血病細胞 (K562細胞) 共培養モデルへの影響

ヒトPBMCと慢性骨髄性白血病細胞 (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。一方、同濃度のサリドマイドでは増強作用は認められなかった。

注意：本剤の効能・効果は「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」である。

K562細胞のアポトーシスに対する作用



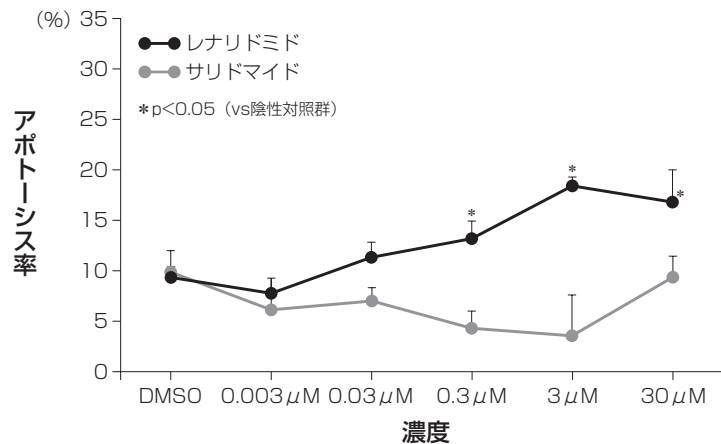
【試験方法】

1 μMのレナリドミド又はサリドマイド存在下でヒトPBMCをインキュベートした。ヒトPBMCとPKH26色素で標識されたK562細胞を共培養し、Annexin Vを用いてアポトーシスによる細胞膜内のホスファチジルセリンの分布の変化を測定した。

①-2. ヒトPBMCとバーキットリンパ腫細胞(Raji細胞)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0.3~30 μM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。一方、サリドマイドでは作用が認められなかった。

Raji細胞のアポトーシスに対する作用



【試験方法】

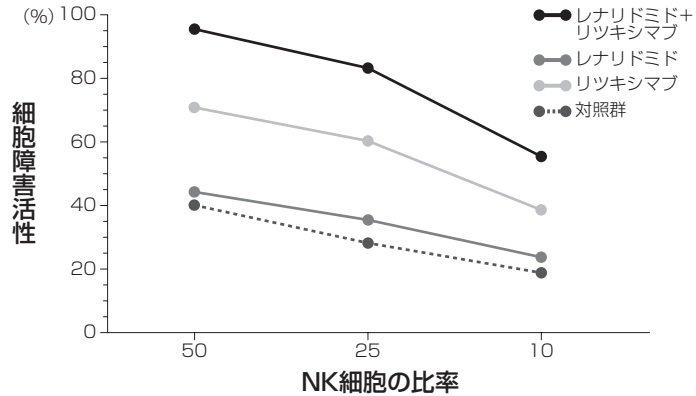
各濃度のレナリドミド又はサリドマイド存在下でヒトPBMCをインキュベートした。ヒトPBMCとPKH26色素で標識されたRaji細胞を共培養し、Annexin Vを用いてアポトーシスによる細胞膜内のホスファチジルセリンの分布の変化を測定した。

② 抗体依存性細胞障害活性増強作用

レナリドミド及びIL-2又はIL-12で前処理したNK細胞と、リツキシマブで前処理した各種ヒト非ホジキンリンパ腫細胞(Jeko-1)を共培養し、抗体依存性細胞障害活性(ADCC)増強作用を検討した。その結果、NK細胞を50:1の割合で共培養した場合、レナリドミドはリツキシマブのADCCを約1.4倍増加し、非処置群に比べるとNK細胞のADCCは約2倍増強した。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を高めることが示唆された。

注意：本剤の効能・効果は「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」である。

Jeko-1細胞に対する細胞障害活性作用



【試験方法】

ヒト全血より調製したNK細胞をレナリドミド(0.001~10 μ M)存在下並びにIL-2、IL-12存在下でインキュベートした。一方、Jeko-1細胞はリツキシマブ20 μ g/mL存在下でインキュベートし、洗浄後、レナリドミドで前処置したNK細胞を添加し、共培養した。また、乳酸脱水素酵素(LDH)の遊離量によりADCCを測定した。

5) レナリドミドのサイトカイン産生調節作用(*in vitro*)¹⁴⁾

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、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12、MCP-1、マクロファージ炎症蛋白(MIP-1 α)の産生を濃度依存的に阻害した。各IC₅₀値を表に示す。一方、IL-10、RANTESの産生は促進した。

PBMCのサイトカイン産生に対する作用

サイトカイン	作用の方向性	IC ₅₀ 値(μ M)又は増加率(%)
TNF- α	↓	0.03
IL-1 β	↓	0.2
IL-6	↓	0.3
IL-12	↓	0.02
MCP-1	↓	3
MIP-1 α	↓	20
IL-8	—	作用なし
IL-10	↑	374%(レナリドミド 60 μ M)
RANTES	↑	195%(レナリドミド 0.6 μ M)

↓：産生阻害、↑：産生促進、—：作用なし

【試験方法】

レナリドミドをヒトPBMCに添加して、インキュベート後、さらに、LPS(終濃度：100ng/mL)を添加し、インキュベート後の各種サイトカイン産生量を測定した。

② T細胞を用いたサイトカイン産生に対する作用

抗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、IFN- γ 、IL-2及びRANTESの産生を促進する一方で、IL-10の産生を阻害した。

注意：本剤の効能・効果は「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」である。

T細胞のサイトカイン産生に対する作用

サイトカイン	作用の方向性	IC ₅₀ 値 又はEC ₅₀ 値(μM)
IFN-γ	↑	EC ₅₀ =0.05
IL-2	↑	EC ₅₀ =0.2
IL-10	↓	IC ₅₀ =0.3
MIP-1α	—	作用なし
RANTES	↑	6μMで117%の増加
TNF-α	—	作用なし
IL-8	—	作用なし

↓：産生阻害、↑：産生促進、—：作用なし

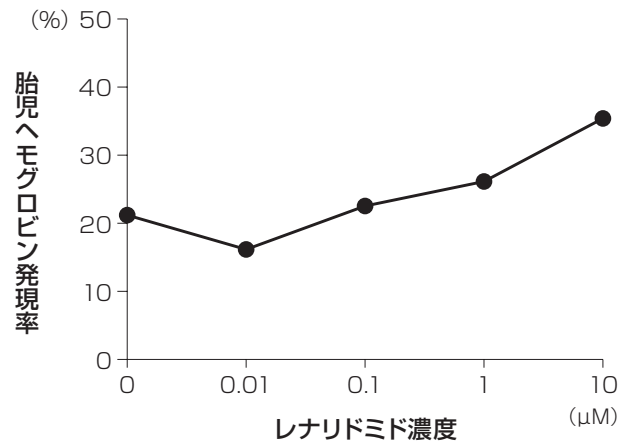
[試験方法]

ヒトPBMCよりCD4陽性T細胞を精製し、抗CD3抗体及びレナリドミドを添加し、インキュベート後の各種サイトカイン産生量を測定した。

6) レナリドミドの赤血球産生促進作用¹⁴⁾

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。また、同様に実施した試験で得られたHbF産生増加の最大値の50%を示す濃度(EC₅₀値)は、1.9μMであった。

胎児ヘモグロビン発現に対する作用



[試験方法]

ヒト骨髄由来CD34陽性造血幹細胞を幹細胞成長因子(SCF)、Flt3-L及びIL-3存在下で増殖させ、その後SCF及びエリスロポエチン(Epo)を加えて赤血球へ分化させた。分化開始時にレナリドミド(0.01~10μM)を添加し、フローサイトメトリーを用いてHbF発現率を算出した。

注意：本剤の効能・効果は「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」である。

7) レナリドミドの血管新生阻害作用(*in vitro*)¹⁴⁾

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。

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、IC₅₀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・効果は「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」である。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

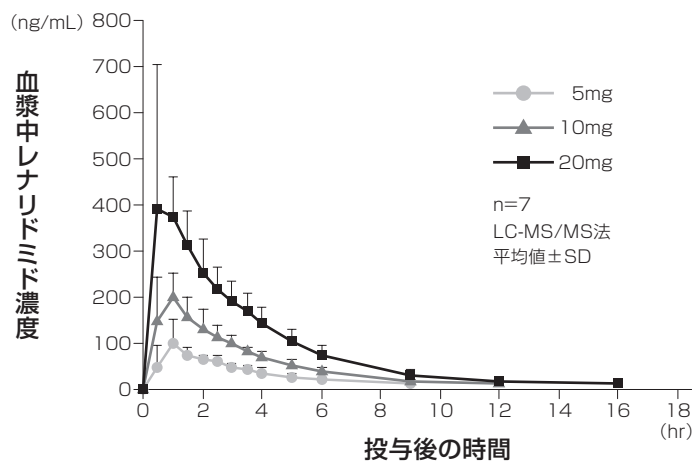
「VII. -1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(3) 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¹⁵⁾

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)として示した。

注意：再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の用法・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に対する本剤の用法・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。

2) 健康成人(白人)での単回投与時の薬物動態：PK-005試験¹⁵⁾

<外国人のデータ>

健康成人(白人、6例)にレナリドミド5、10、20mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータを示す。下表のように、日本人と白人との間で各種薬物動態パラメータは類似していた。

健康成人(白人)での単回投与時の薬物動態パラメータ(n=6)

用量(mg)	5	10	20
C _{max} (ng/mL)	113 ± 33	236 ± 46	556 ± 108
AUC _∞ (ng · hr/mL)	330 ± 34	688 ± 31	1,405 ± 88
t _{max} (hr)	0.75(0.50~1.5)	0.75(0.50~1.0)	0.50(0.50~1.0)
t _{1/2} (hr)	2.45 ± 0.21	2.46 ± 0.20	2.48 ± 0.17

平均値(算術平均値)±SD。ただしt_{max}は中央値(最小~最大)として示した。

3) 健康成人(外国人)での反復投与時の薬物動態：1398/180試験¹⁶⁾

<外国人のデータ>

健康成人(白人、6例)にレナリドミド100mgを1日2回8日間反復経口投与したときの1日目及び8日目の血漿中未変化体濃度は類似した推移を示した。

4日目には定常状態に達し、反復投与による蓄積性は認められなかった。

健康成人(白人)でのレナリドミド反復投与時の薬物動態パラメータ

	1日目	8日目
C _{max} (ng/mL)	1,618 (32.6)	1,568 (11.2)
AUC _T (ng · hr/mL)	5,653 (19.7)	5,933 (12.4)
t _{max} (hr)	1.00 (0.50~2.00)	1.00 (0.50~1.50)
t _{1/2} (hr)	3.54 (4.87)	7.63 (45.1)

幾何平均(CV%)。ただしt_{max}は中央値(最小~最大)として示した。

4) 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-O17試験)²⁾

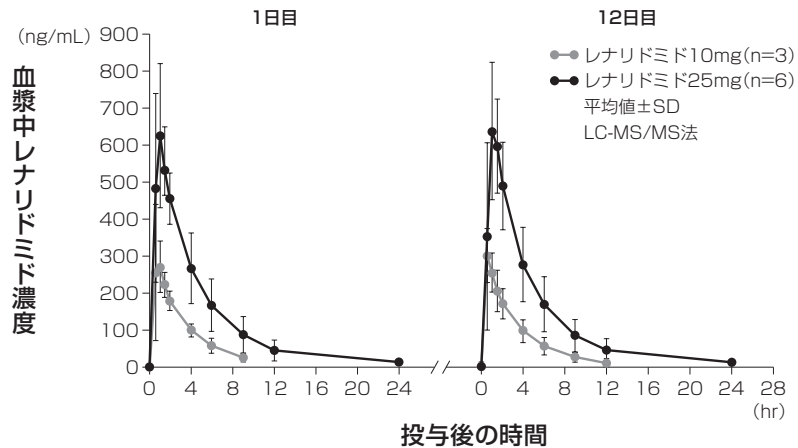
再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者に対してレナリドミド10mg(3例)、25mg(6例)を単回経口投与及び反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与約0.5~1時間後に最高値に達し、t_{1/2}は約2~3時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった。

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 _T (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

平均値(算術平均値)±SD。ただしt_{max}は中央値(最小~最大)として示した。

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血漿中レナリドミド濃度の推移



5) 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)⁴⁾

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。

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

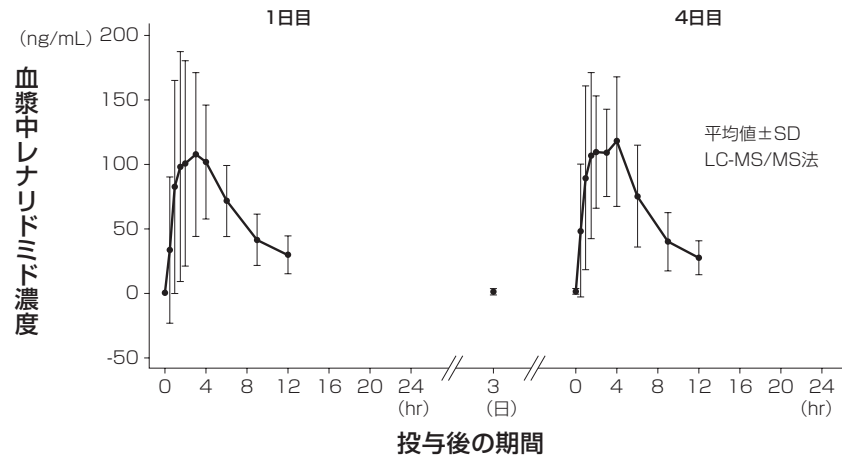
平均値(算術平均値) ± SD。ただし t_{max} は中央値(最小～最大)として示した。

* n=5

注意：再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の用法・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に対する本剤の用法・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。

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血漿中レナリドミド濃度の推移

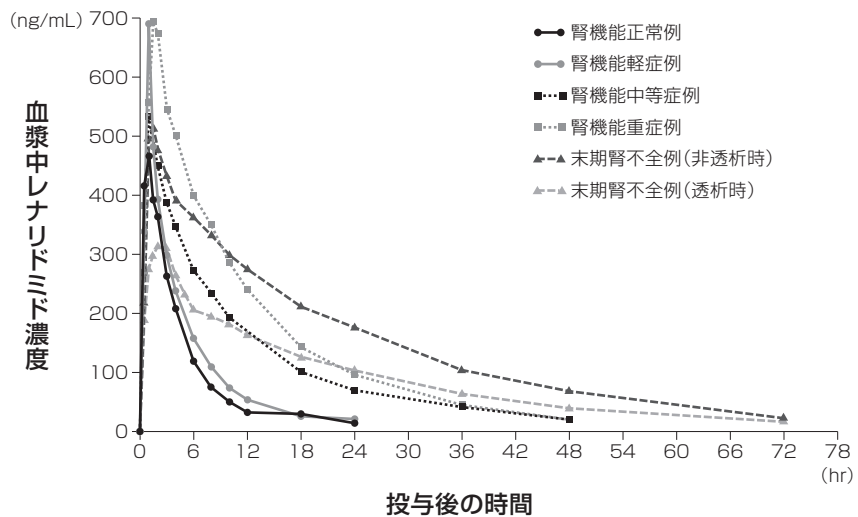


6)腎機能障害患者に対するレナリドミド25mg単回投与時の血中濃度の推移：外国
第Ⅰ相臨床試験(PK-001試験)¹⁷⁾

<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。

腎機能別の血漿中レナリドミド濃度(平均値)の推移



腎機能正常例の投与18時間後、24時間後、腎機能軽症例の投与24時間後はn=9、その他はn≥3

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)

腎機能	正常 (n=7)	軽症 (n=5)	中等症 (n=6)	重症 (透析不要) (n=6)	重症 (透析必要) (n=6)
C _{max} (ng/mL)	605±246	691±110	592±177	765±81.3	552±140
AUC _∞ (ng·hr/mL)	2,181±703	2,767±1,094	6,021±847	8,191±1,317	11,121±2,133
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 (1.0~2.0)
t _{1/2} (hr)	3.34±0.88	3.67±0.70	10.6±3.33	9.22±2.44	15.6±1.14

平均値は算術平均値。ただしt_{max}は中央値(最小~最大)として示した。

腎機能別クレアチンクリアランス(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

腎機能 (クレアチンクリアランス：CL _{cr})	用法・用量	
	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
中等症腎機能障害： 30≤CL _{cr} <60mL/min	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
重症腎機能障害(透析不要)： CL _{cr} <30mL/min	本剤15mgを2日に1回投与	本剤5mgを2日に1回投与
重症腎機能障害(透析必要)： CL _{cr} <30mL/min	本剤5mgを1日1回投与 (透析日は透析後に投与)	本剤5mgを週3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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響^{1B)}

<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。

空腹時又は食後での単回投与時の薬物動態パラメータ

	空腹時投与 (n=17)	食後投与 (n=17)	幾何平均比% [90%信頼区間]
C _{max} (ng/mL)	390	197	50.5 [46.6~54.7]
AUC _∞ (ng·hr/mL)	1,369	1,111	81.2 [78.0~84.5]
t _{max} (hr)	0.75	2.50	1.63 [1.38~2.00]
t _{1/2} (hr)	2.8	2.9	101.0 [95.1~107.0]

幾何平均。ただしt_{max}は中央値、中央値の差で示した。
測定法：LC-MS/MS法

2) レナリドミドとワルファリンとの薬物相互作用

<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%から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_∞幾何平均比の90%信頼区間もそれぞれ80%から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。

レナリドミド投与有無別のワルファリ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		平均比% [90%信頼区間]
		投与下 (n=13)	非投与下 (n=13)	
ワルファリン R体	C _{max} (ng/mL)	1,743	1,725	101 [94.2~108]
	AUC _t (ng·hr/mL)	77,207	74,811	103 [98.2~108]
	AUC _∞ (ng·hr/mL)	85,905	82,940	104 [97.6~110]
ワルファリン S体	C _{max} (ng/mL)	1,727	1,722	100 [94.6~106]
	AUC _t (ng·hr/mL)	55,716	54,732	102 [96.0~108]
	AUC _∞ (ng·hr/mL)	58,537	57,461	102 [96.0~108]

幾何平均
投与完了n=13(18例中5例は有害事象発現などの理由から投与を中止した)

ワルファリン投与有無別のレナリドミドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		ワルファリン		平均比% [90%信頼区間]
		投与前 (n=17)	投与後 (n=17)	
レナリドミド	C _{max} (ng/mL)	135	134	99.3 [90.3~109]
	AUC _{24h} (ng・hr/mL)	559	523	93.5 [89.8~97.3]

幾何平均

平均比：ワルファリン投与後の幾何平均/ワルファリン投与前での幾何平均×100%

測定法：LC-MS/MS法

3) 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。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

再発又は難治性の多発性骨髄腫

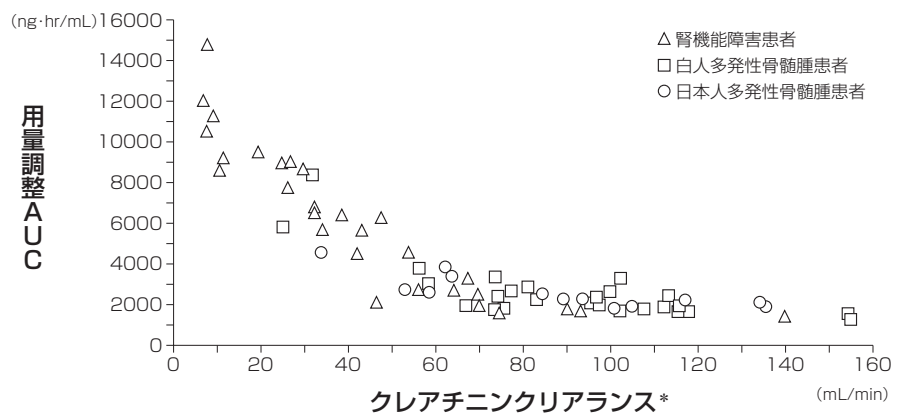
＜日本人と外国人の併合データ＞^{2,17)}

外国人非悪性疾患の腎機能障害患者を含む30例、日本人及び外国人の多発性骨髄腫患者それぞれ15例、27例(総計72例)のデータを用いて検討した。

1) 多発性骨髄腫の影響

レナリドミドのAUCはクレアチニンクリアランス(CL_{cr})値の減少に伴い増加した。それぞれのCL_{cr}値でのAUCの分布状況は、非悪性疾患による腎機能障害患者群、日本人及び白人の多発性骨髄腫患者各群でほぼ同様であった。レナリドミドの曝露量と腎機能の相関関係に対して多発性骨髄腫の有無は影響を及ぼさないことが示唆された。

CL_{cr}値とAUCの関係：多発性骨髄腫の有無による影響

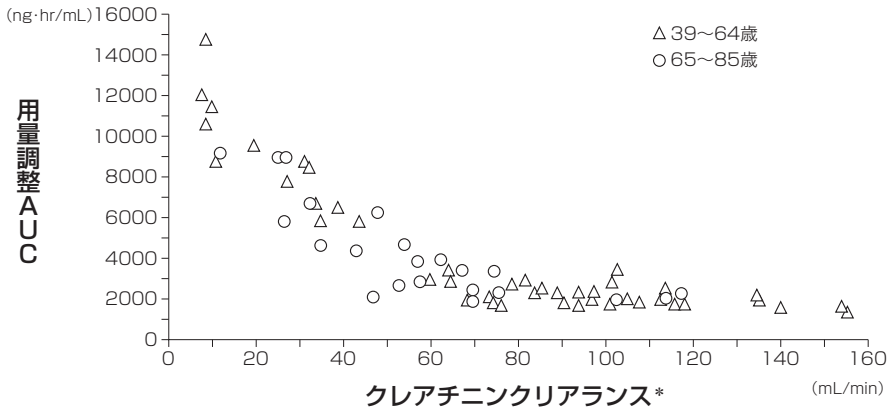


* Cockcroft-Gault推算法により算出

2) 年齢の影響

高齢者(65歳以上)24例、非高齢者(64歳以下)48例を対象に、 CL_{cr} 値別のAUC分布状況を検討した。その結果、全体的にレナリドミドのAUCは CL_{cr} の減少に伴い増加し、その傾向は高齢者と非高齢者で同様であったことから、年齢はレナリドミドの曝露量と腎機能の相関関係に対して影響を及ぼさないことが示唆された。

CL_{cr} 値とAUCの関係：年齢の影響

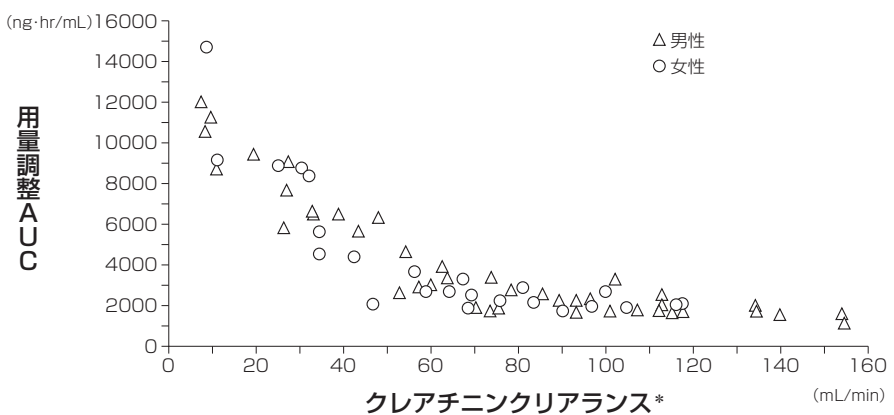


* Cockcroft-Gault推算式により算出

3) 性別の影響

男性49例、女性23例を対象に、 CL_{cr} 値別のAUC分布状況を検討した。その結果、全体的にレナリドミドのAUCは CL_{cr} の減少に伴い増加したが、その傾向は男性と女性とで同様であったことから、性別はレナリドミドの曝露量と腎機能との相関関係に対し影響を及ぼさないことが示唆された。

CL_{cr} 値とAUCの関係：性別の影響



* Cockcroft-Gault推算式により算出

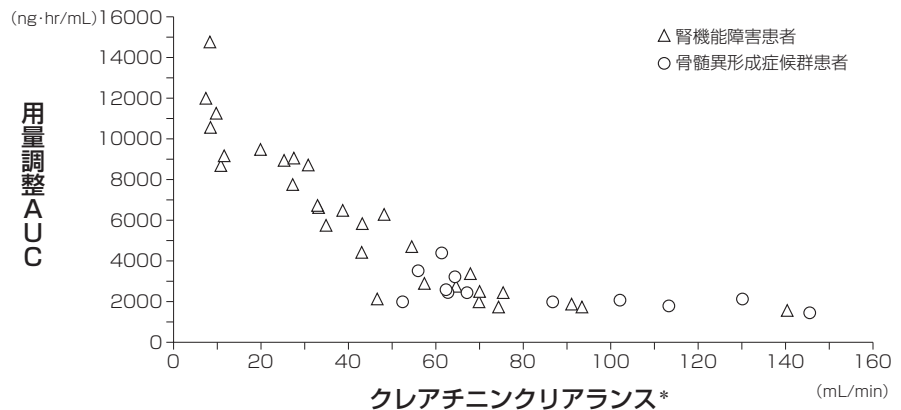
5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

<外国人のデータ>^{9,17)}

外国人非悪性疾患の腎機能障害患者を含む30例、外国人骨髄異形成症候群患者12例(総計42例)のデータを用いて検討した。

1) 骨髄異形成症候群の影響

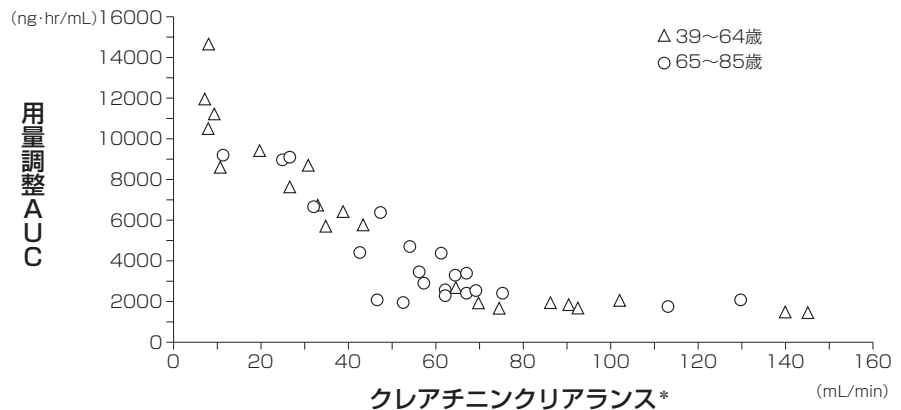
レナリドミドのAUCはクレアチニクリアランス(CL_{cr})値の減少に伴い増加した。それぞれの CL_{cr} 値でのAUCの分布状況は、非悪性疾患による腎機能障害患者群、骨髄異形成症候群患者群でほぼ同様であった。レナリドミドの曝露量と腎機能の相関関係に対して骨髄異形成症候群の有無は影響を及ぼさないことが示唆された。

 CL_{cr} 値とAUCの関係：骨髄異形成症候群の有無による影響

* Cockcroft-Gault推算式により算出

2) 年齢の影響

高齢者(65歳以上)21例、非高齢者(64歳以下)21例を対象に、 CL_{cr} 値別のAUC分布状況を検討した。その結果、全体的にレナリドミドのAUCは CL_{cr} の減少に伴い増加し、その傾向は高齢者と非高齢者で同様であったことから、年齢はレナリドミドの曝露量と腎機能の相関関係に対して影響を及ぼさないことが示唆された。

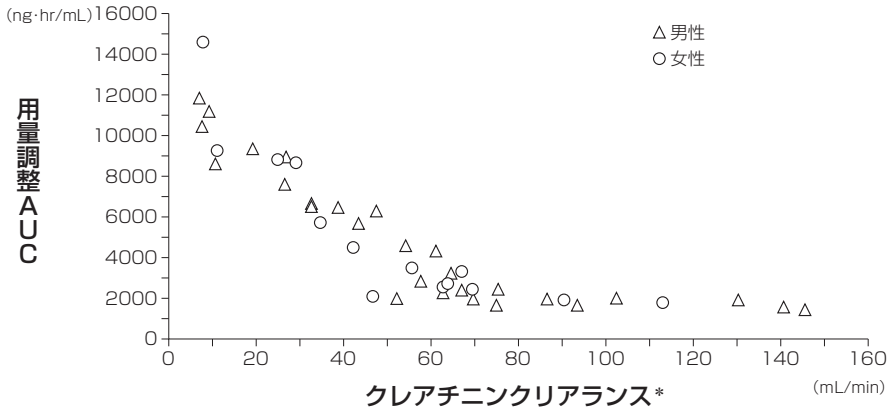
 CL_{cr} 値とAUCの関係：年齢の影響

* Cockcroft-Gault推算式により算出

3) 性別の影響

男性28例、女性14例を対象に、CL_{cr}値別のAUC分布状況を検討した。その結果、全体的にレナリドミドのAUCはCL_{cr}の減少に伴い増加したが、その傾向は男性と女性で同様であったことから、性別はレナリドミドの曝露量と腎機能の相関関係に対し影響を及ぼさないことが示唆された。

CL_{cr}値とAUCの関係：性別の影響



* Cockcroft-Gault推算式により算出

2. 薬物速度論的

パラメータ

(1) コンパートメントモデル

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) バイオアベイラビリティ

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。

(4) 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(Kel)は以下のとおりである。

消失速度定数

	5mgカプセル×3 (n=18)
Kel(L/hr)	0.276±0.037

平均値±SD

(5) クリアランス

再発又は難治性の多発性骨髄腫

国内第 I 相臨床試験 (MM-017 試験) で、再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者 15 例にレナリドミド 10mg 又は 25mg、あるいはレナリドミド 25mg + デキサメタゾン 40mg を併用投与したとき、レナリドミドの経口クリアランス (CL/F) は以下のとおりである²⁾。

経口クリアランス

	レナリドミド 10mg (n=3)		レナリドミド 25mg (n=6)		レナリドミド 25mg + デキサメタゾン 40mg (n=6)	
	単回投与時	反復投与時	単回投与時	反復投与時	単回投与時	反復投与時
CL/F (mL/min)	161 (30.5)	163 (27.6)	154 (37.2)	150 (32.1)	191 (12.8)	221 (17.4)

幾何平均 (CV%)

5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

国内第 II 相臨床試験 (MDS-007 試験) で、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にレナリドミド 10mg を投与したとき、レナリドミドの経口クリアランス (CL/F) は以下のとおりである⁴⁾。

経口クリアランス

	単回投与時 (n=6)	反復投与時 (n=5)
CL/F (mL/min)	189.8 (45.1)	189.9 (43.0)

幾何平均 (CV%)

<外国人のデータ：腎機能障害患者>¹⁷⁾

腎機能障害患者にレナリドミド 25mg を単回投与したとき、腎機能別のレナリドミドの経口クリアランス (CL/F) は以下のとおりである。

腎機能別の経口クリアランス

	腎機能正常 (n=7)	腎機能障害			末期腎不全	
		軽症 (n=5)	中等症 (n=6)	重症 (n=6)	非透析時 (n=6)	透析時 (n=6)
CL/F (mL/min)	207±59	166±49	71±12	52±11	39±7	62±9

平均値 ± SD

(6) 分布容積

再発又は難治性の多発性骨髄腫

国内第 I 相臨床試験 (MM-017 試験) で、再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者 15 例にレナリドミド 10mg 又は 25mg を単回単回経口投与、あるいはレナリドミド 25mg + デキサメタゾン 40mg を併用反復経口投与したとき、レナリドミドのみかけの分布容積 (V_z/F) は以下のとおりである²⁾。

多発性骨髄腫患者でのレナリドミドのみかけの分布容積

	レナリドミド10mg (n=3)		レナリドミド25mg (n=6)		レナリドミド25mg +デキサメタゾン40mg (n=6)	
	単回投与時	反復投与時	単回投与時	反復投与時	単回投与時	反復投与時
V _z /F(L)	35.0 (17.4)	34.2 (10.8)	41.4 (18.8)	40.8 (17.8)	42.2 (11.9)	48.7 (17.2)

幾何平均(CV%)

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

国内第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)で、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にレナリドミド10mgを投与したとき、レナリドミドのみかけの分布容積(V_z/F)は以下のとおりである⁴⁾。

骨髄異形成症候群患者でのレナリドミドのみかけの分布容積

	単回投与時 (n=6)	反復投与時 (n=5)
V _z /F(L)	53.6(30.9)	58.6(25.8)

幾何平均(CV%)

<外国人のデータ：腎機能障害患者>¹⁷⁾

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のみかけの分布容積(V_z/F)は以下のとおりである。

腎機能障害患者でのレナリドミドのみかけの分布容積

	腎機能正常 (n=7)	腎機能障害			末期腎不全	
		軽症 (n=5)	中等症 (n=6)	重症 (n=6)	非透析時 (n=6)	透析時 (n=6)
V _z /F(L)	58±15	51±13	62±15	41±8	52±8	86±14

平均値±SD

(7) 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、¹⁴C-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。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

該当資料なし

<参考>

白色ラット(雄)に¹⁴C-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($\mu\text{g eq./g}$ 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0.14 $\mu\text{g eq./g}$)

— : 定量限界以下(1.37又は1.41 $\mu\text{g eq./g}$ 組織)

(1) 血液

—脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

白色ラット(雄)及び有色ラット(雄)に¹⁴C-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以下であった。

(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¹⁴C-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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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

(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>¹⁹⁾

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

— : 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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位

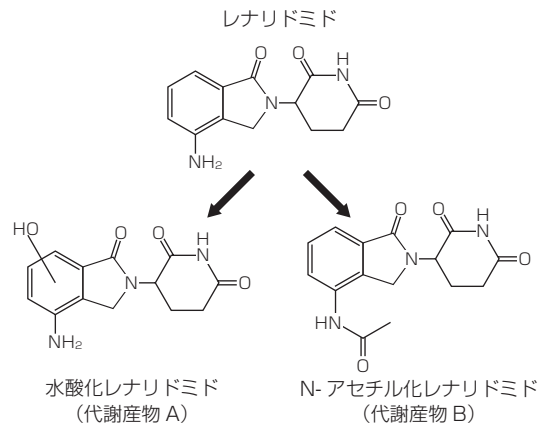
主に未変化体として尿中に排泄される。

2) 代謝経路

<外国人のデータ>²⁰⁾

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 (¹⁴C-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。

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 (CYP450 等) の分子種

<外国人のデータ (in vitro)>²⁰⁾

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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に尿中に排泄される。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

<外国人のデータ>²⁰⁾

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 (¹⁴C-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>¹⁷⁾

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とおりである。

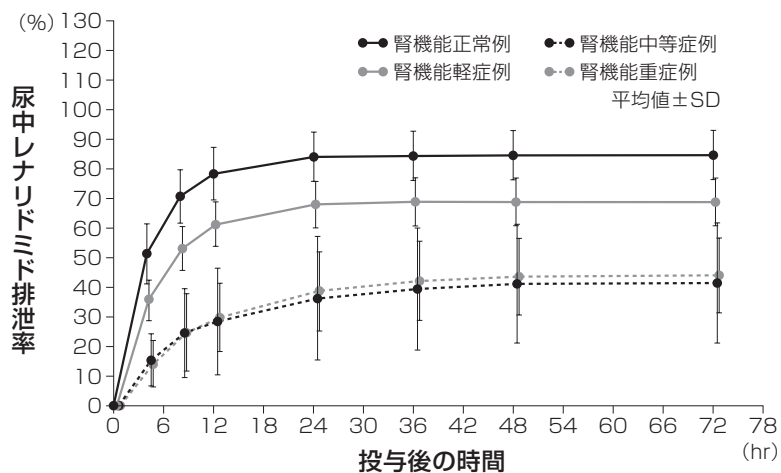
腎機能障害患者でのレナリドミドの尿中排泄率

	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

尿中レナリドミド排泄率



腎機能別クレアチンクリアランス(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

(3) 排泄速度

「Ⅶ. -6-(2) 排泄率」の項参照。

7. 透析等による除去率

<外国人のデータ：血液透析>¹⁷⁾

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

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

【警告】

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患者には決して投与しないこと。〔禁忌〕、〔重要な基本的注意〕、〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

(解説)

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-(3) 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、注意を喚起した(〔Ⅷ. -10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)。

【警告】

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²⁾(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。〔禁忌〕の項参照

(解説)

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、胎児への曝露を防止する目的で、RevMate[®](レブラミド適正管理手順:〔ⅩⅢ. 備考〕の項参照)²⁾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。なお、海外でも同様の手順に従って、使用されている。

【警告】

3. 妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、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。〔重要な基本的注意〕の項参照

(解説)

本剤は胎児への曝露を避けるため、RevMate(レブラミド適正管理手順)が定められている。本手順の中で、投与開始、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. -6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法〕、〔ⅩⅢ. 備考〕の項参照)。本剤の投与に際して、すべての関係者がRevMate(レブラミド適正管理手順)を遵守する必要がある。

【警 告】

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

(解説)

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¹⁹⁾(「Ⅶ. -4-(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。

【警 告】

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。

(解説)

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、造血管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、本剤の投与が適切な患者のみに行うことが肝要であるため明記した。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、文書で同意を得ることが肝要であるため、明記した。

【警 告】

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。[「重大な副作用」の項参照]

(解説)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して本剤とデキサメタゾンを用いた外国第Ⅲ相臨床試験(MM-009試験、MM-010試験)、ならびに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(MDS-004試験)の本剤10mg群で、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-(2) 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
(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

(解説)

本剤は、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た(「Ⅸ. -2-(3) 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. -10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

2. 適正管理手順を遵守できない患者

(解説)

本剤の使用に際しては、RevMate(レブラミド適正管理手順)²⁾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。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

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。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「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使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照。

5. 慎重投与内容とその理由

1) 腎機能障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)]

(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. -6 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¹⁾(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」、「Ⅷ. -6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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るため慎重投与とした(「Ⅷ. -8 副作用」の項参照)。

なお、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「Ⅴ. -2 用法及び用量」に示されているので参照すること。

2) 深部静脈血栓症のリスクを有する患者 [本剤により症状が発現、増悪することがある。]

(解説)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して本剤とデキサメタゾンを用いた外国第Ⅲ相臨床試験(MM-009試験、MM-010試験)、ならびに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(MDS-004試験)の本剤10mg群で、深部静脈血栓症及び肺塞栓症が報告されており、特に、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。

本剤投与中の深部静脈血栓症のリスク要因は十分には明らかではないが、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での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、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ことが同定された(表)²²⁾。

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での血栓症予防及び管理に関する実践的勧告(IMWG)「VTEリスク因子」

リスク	項目
患者個別のリスク	<ul style="list-style-type: none"> ・肥満(BMI\geq30kg/m²) ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・過粘稠度症候群
治療関連のリスク	<ul style="list-style-type: none"> ・高用量デキサメタゾン(\geq480mg/月)との併用 ・ドキシソルピシン ・多剤併用化学療法

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

また、ワーキンググループはこの勧告の中で、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)の予防的な投与を推奨している(表)²²⁾。
 なお、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 I 相臨床試験(MM-017試験)では、血栓予防を使用目的として、15例中7例がアスピリンを服用した。

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での血栓症予防及び管理に関する実践的勧告(IMWG)「VTEの予防と管理」

リスク	予防・管理
次のいずれかの場合 <ul style="list-style-type: none"> ・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 <ul style="list-style-type: none"> ・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 22: 414-423, 2008

3) 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。] (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

(解説)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して本剤とデキサメタゾンを用いた国内及び外国臨床試験、ならびに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及び外国臨床試験の本剤投与群で、好中球減少症及び血小板減少症が多く発現したことから、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慎重投与とした(「Ⅷ. -6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ. -8-(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。

4) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

(解説)

一般的に高齢者では生理機能が低下しており、副作用が発現しやすいことから、慎重に投与するよう注意を促した(「Ⅷ. -9 高齢者への投与」の項参照)。

5) サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

(解説)

外国では、サリドマイドに対するアレルギー歴(皮疹)のある骨髄線維症*患者で本剤を投与後にSJS型皮疹(Stevens-Johnson症候群型皮疹)を発現した症例が報告されている。また、本剤による重大な副作用として、外国で皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(TEN)が報告されている。これらのことより、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、重篤な発疹等があらわれるおそれがあることから、慎重投与とした。

*本邦未承認

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

1) 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、妊娠する可能性のある女性患者に本剤を投与する場合は、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、治療中は本剤の毎処方時、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。

(解説)

本剤は胎児への曝露を避けるため、RevMate(レプラミド適正管理手順)²¹⁾が定められている。そのため、本手順に記載されている本剤の胎児への曝露を避けるための方法(妊娠反応検査実施など)を具体的に記載した。

2) 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。

(解説)

本剤は精液中への移行が報告されていることから¹⁹⁾(「Ⅶ. -4-(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。

3)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とともに必要に応じて本剤の減量、休薬等適切な処置を行うこと。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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照]

(解説)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して本剤とデキサメタゾン併用した国内及び外国臨床試験、ならびに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及び外国臨床試験の本剤投与群で、重篤な好中球減少症及び血小板減少症が認められていることから、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。また、重症度(グレード)の高い好中球減少症/血小板減少症が発現した場合には、「Ⅴ. -2 用法及び用量」の項を参考に、休薬あるいはG-CSF製剤の使用を検討する。発熱を伴う場合には、一定期間休薬し、抗菌薬を投与するなど適切な処置を行う必要がある。なお、骨髄抑制のある患者は慎重に投与すること(「Ⅷ. -5 慎重投与内容とその理由」の項参照)。

4)海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視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。

(解説)

外国臨床試験(MM-009試験、MM-010試験、MDS-004試験 10mg群)で、疲労、めまい、傾眠、霧視が認められていることから、注意を促した。

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

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)	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するなど注意が必要である。

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>

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日目にジゴキシンの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(平均値±SD)

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~最大)

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

(1) 副作用の概要

治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験の安全性評価症例(15例)及び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第Ⅱ相臨床試験の安全性評価症例(11例)において、合計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23例(88.5%)、好中球減少症22例(84.6%)、白血球減少症21例(80.8%)、リンパ球減少症15例(57.7%)、便秘12例(46.2%)、発疹8例(30.8%)、貧血6例(23.1%)、好酸球増加症6例(23.1%)、そう痒症6例(23.1%)であった。(効能追加承認時)

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(二重盲検期間2005年6月7日データカットオフ)及びMM-010試験(二重盲検期間2005年8月3日データカットオフ)の併合]の本剤及びデキサメタゾン併用投与群の安全性評価症例において、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135例(38.2%)、疲労92例(26.1%)、便秘78例(22.1%)、筋痙攣73例(20.7%)、不眠症63例(17.8%)、血小板減少症62例(17.6%)、無力症61例(17.3%)、貧血53例(15.0%)、下痢50例(14.2%)、末梢性ニューロパシー44例(12.5%)、悪心40例(11.3%)、筋脱力40例(11.3%)、振戦40例(11.3%)、発疹40例(11.3%)、末梢性浮腫38例(10.8%)、浮動性めまい36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患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験[MDS-004試験(二重盲検期間2008年6月26日データカットオフ)]の安全性評価症例において、10mg群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。骨髄異形成症候群患者では多発性骨髄腫患者より骨髄抑制が高い割合で認められた。

(解説)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017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患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)で認められた副作用、ま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第Ⅲ相臨床試験(MM-009試験、MM-010試験)での本剤とデキサメタゾン併用群の副作用、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(MDS-004試験)の本剤10mg群の副作用の集計結果は「Ⅷ. -8-(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。

(2) 重大な副作用と
初期症状

(1) 深部静脈血栓症、肺塞栓症：深部静脈血栓症(6.6%)^{注1)}、肺塞栓症(2.4%)^{注1)}が報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。

注1) 外国臨床試験(二重盲検期間)

(解説)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017試験)では、血栓塞栓症は認められなかった。外国第Ⅲ相臨床試験(MM-009試験、MM-010試験)では、深部静脈血栓症が353例中26例(7.4%)に認められ、そのうち23例(6.5%)はGrade3/4であり、21例(5.9%)は重篤であった。肺塞栓症が353例中9例(2.5%)に認められ、いずれもその程度はGrade3/4、及び重篤例であり、1例は肺塞栓症により死亡した。

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第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)では、血栓塞栓症は認められなかった。外国第Ⅲ相臨床試験(MDS-004試験 10mg群)では、深部静脈血栓症が69例中2例(2.9%)、肺塞栓症が69例中1例(1.4%)に認められ、いずれもその程度はGrade3/4、及び重篤例であった。

外国臨床試験で、深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現時期は投与期間の長さにかかわらず認められていることから、全投与期間を通じて、急激な片側下肢(まれに上肢)の腫脹・疼痛・しびれ、胸痛、呼吸困難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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

肺塞栓症を発現した外国症例の経過

症 例	50代、男性	
現病歴	多発性骨髄腫と診断され、高用量メルファラン等による移植前処置で末梢血幹細胞移植の治療を受けるが、多発性骨髄腫が再発し、レナリドミドによる治療を受けることとなる。	
既往歴・合併症	高血圧症(既往歴)、合併症は不明	
経過・処置	投与開始日	デキサメタゾン併用によりレナリドミド25mg/日投与を開始。
	46日目	息切れを主訴として来院。
	47日目	冠状動脈疾患を疑いアスピリンなどを投与。冠動脈造影及び胸部X線の結果はいずれも陰性。胸部CTにて、広範な両側性の肺塞栓を認める。
	48日目 (投与中止日)	レナリドミド及びデキサメタゾンを中止。息切れが増悪し、胸痛も発現。ヘパリンによる治療を開始するが、息切れは悪化。血圧低下を伴う突然の胸痛が3回発現。
	中止から2日目	肺塞栓症により死亡、剖検は実施されず。

症 例	70代、男性	
原疾患	多発性骨髄腫	
既往歴・合併症	術後深部静脈血栓症の既往あり(投与開始のおよそ1年前)。周術期合併症の範囲内のため、予防的抗凝固治療は実施されず。	
経過・処置	投与開始日	レナリドミド25mg/日投与を開始。
	33日目 (投与中止日)	肺塞栓症を発現。胸部CTにて、左肺中央に塞栓、右肺末梢部に不明瞭な異常影を認める。レナリドミドを中止。
	中止から2日目	超音波にて、大腿静脈壁側枝に静脈血栓の痕跡を確認。血栓の移動は検出できず。右心に急激な負荷を行った際に隔壁の奇異性運動、肺動脈圧80mmHgを伴う三尖弁閉塞不全症(Grade3)を認める。ヘパリンによる治療を開始。
	中止から10日目	後遺症は残るものの、肺塞栓症は回復。

(2)脳梗塞、一過性脳虚血発作(頻度不明)^{注2)}: 脳梗塞、一過性脳虚血発作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。

注2)国内での報告

(解説)

市販直後調査期間(平成22年7月20日～平成23年2月19日)に、調査中の症例を含めて本剤との関連性の否定できない脳梗塞が4例、一過性脳虚血発作が1例報告されたため注意を促した。

投与中は十分に観察し、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。

(3)骨髄抑制：好中球減少症(44.3%)^{注1)}、血小板減少症(22.5%)^{注1)}、貧血(13.3%)^{注1)}等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、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うこと。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。

注1)外国臨床試験(二重盲検期間)

(解説)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第I相臨床試験(MM-017試験)では、好中球減少症は15例中12例(80.0%)に認められ、そのうち10例(66.7%)の程度はGrade3/4であり、重篤な事象は認められなかった。外国第III相臨床試験(MM-009試験、MM-010試験)では353例中135例*(38.2%)に認められ、そのうち110例(31.2%)はGrade3/4であり、3例(0.8%)の事象は重篤であった。血小板減少症は、国内第I相臨床試験(MM-017試験)では15例中12例(80.0%)に認められ、Grade3/4及び重篤に該当するものは認められなかった。外国第III相臨床試験(MM-009試験、MM-010試験)では353例中62例**(17.6%)に認められ、そのうち38例(10.8%)はGrade3/4であり、4例(1.1%)の事象は重篤であった。外国第III相臨床試験で、Grade3/4の好中球減少症の発現は全投与期間で認められた。また、Grade3/4の血小板減少症を発現した患者のうち、26.3%の患者が投与開始後4週以内、63.2%の患者が投与開始後12週以内に発現しており、Grade3/4の血小板減少症は投与開始後早期に発現することが示唆された。

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第II相臨床試験(MDS-007試験)では、好中球減少症は11例中10例(90.9%)に認められ、全例がGrade3/4であったが、重篤な事象は認められなかった。血小板減少症は11例中11例(100%)に認められ、そのうち1例(9.1%)がGrade3/4であり、重篤例はみられなかった。外国第III相臨床試験(MDS-004試験 10mg群)では、好中球減少症が69例中52例(75.4%)に認められ、そのうち51例(73.9%)がGrade3/4であり、4例(5.8%)の事象が重篤であった。血小板減少症は、69例中33例(47.8%)に認められ、そのうち27例(39.1%)がGrade3/4であり、3例(4.3%)の事象が重篤であった。外国第III相臨床試験で、Grade3/4の好中球減少症を発現した患者のうち、60.8%の患者が投与開始後4週以内、92.2%の患者が投与開始後12週以内に発現し、またGrade3/4の血小板減少症を発現した患者のうち、70.4%の患者が投与開始後4週以内、88.9%の患者が投与開始後12週以内に発現しており、Grade3/4の好中球減少症及び血小板減少症は投与開始後早期に発現することが示唆された。

*「好中球数減少」を含む **「血小板数減少」を含む

(4)感染症(頻度不明)^{注2)}：肺炎、敗血症等の重篤な感染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し、適切な処置を行うこと。

注2)国内での報告

(解説)

市販直後調査期間(平成22年7月20日～平成23年2月19日)に、調査中の症例を含めて本剤との関連性の否定できない重篤な感染症(肺炎や敗血症等)が112例(うち28例は死亡)報告されたため、注意を喚起した。

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。

(5)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrosis: TEN)(頻度不明)^{注3)}：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注3)外国での報告

(解説)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(TEN)を含む重篤な皮膚障害は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017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患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)では認められなかったが、外国で報告されている²³⁾。Grade4の皮疹・剥脱性発疹がみられた場合、Stevens-Johnson症候群やTEN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。

* 抗ヒスタミン薬の投与、ステロイドの局所投与、低用量ステロイドの短期間の全身投与など

(6)腫瘍崩壊症候群(頻度不明)^{注3)}：腫瘍崩壊症候群が報告されているので、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。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。

注3)外国での報告

(解説)

腫瘍崩壊症候群*は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017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患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)では認められなかったが、外国で報告されている。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。

(7)間質性肺疾患：間質性肺疾患(0.2%)^{注4)}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し、適切な処置を行うこと。

注4)外国臨床試験(二重盲検期間を含む全試験期間)

(解説)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017試験)では間質性肺疾患が1例(重篤)、外国第Ⅲ相臨床試験(MM-009試験)では二重盲検期間後に間質性肺炎が1例(0.3%：Grade3)に認められた。

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第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)及び外国第Ⅲ相臨床試験(MDS-004試験 10mg群)では、間質性肺疾患は認められなかった。

投与中は十分に観察し、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。

(8)心筋梗塞、心不全、不整脈：心筋梗塞(0.5%)^{注1)}、心不全(0.7%)^{注1)}、心房細動(2.4%)^{注1)}等の不整脈が報告されているので、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。

注1)外国臨床試験(二重盲検期間)

(解説)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017試験)では、心筋梗塞、心不全、不整脈は認められなかったが、外国第Ⅲ相臨床試験(MM-009試験、MM-010試験)では、急性心筋梗塞が1例(Grade4)、うっ血性心不全が2例(0.6%：Grade1/2が1例、Grade3が1例)、心房細動などの不整脈が9例(2.5%：すべてGrade3/4)に認められた。

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第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)では、心筋梗塞、心不全、不整脈は認められなかったが、外国第Ⅲ相臨床試験(MDS-004試験 10mg群)では、心筋梗塞が1例(Grade3)、うっ血性心不全が1例(Grade3)、心不全が1例(Grade5)、心房細動が1例(Grade3)に認められ、心不全で1例が死亡した。

投与中は十分に観察し、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。

(9)末梢神経障害：末梢性ニューロパシー(10.7%)^{注1)}、筋脱力(9.5%)^{注1)}、錯感覚(7.1%)^{注1)}、感覚減退(5.0%)^{注1)}等末梢神経障害が報告されているので、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。

注1)外国臨床試験(二重盲検期間)

(解説)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017試験)では末梢神経障害は認められなかったが、外国第Ⅲ相臨床試験(MM-009試験、MM-010試験)では、末梢性ニューロパシーが44例*(12.5%:Grade1/2が32例、Grade3が12例)、筋脱力が40例(11.3%:Grade1/2が27例、Grade3が13例)、錯感覚が27例**(7.6%:Grade1/2が26例、Grade3が1例)、感覚減退が21例(5.9%:Grade1/2が20例、Grade3が1例)に認められた。

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第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)では末梢神経障害は認められなかったが、外国第Ⅲ相臨床試験(MDS-004試験 10mg群)では、末梢性ニューロパシーが2例*** (2.8%:Grade1/2が1例、Grade3が1例)、錯感覚が3例** (4.3%:すべてGrade1/2)に認められた。

投与中は十分に観察し、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。

*「ニューロパシー」「多発ニューロパシー」を含む **「口の錯感覚」を含む
***「ニューロパシー」を含む

(10)甲状腺機能低下症：甲状腺機能低下症(0.9%)^{注1)}が報告されているので、定期的に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するなど適切な処置を行うこと。

注1)外国臨床試験(二重盲検期間)

(解説)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017試験)では甲状腺機能低下症は認められなかったが、外国第Ⅲ相臨床試験(MM-009試験、MM-010試験)では3例(0.8%)に認められ、Grade1/2が2例(0.5%)、Grade3が1例(0.3%)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患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)では、甲状腺機能低下症が1例(9.1%:Grade1)に認められた。

一方、外国第Ⅲ相臨床試験(MDS-004試験 10mg群)では認められなかった。

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。

(11)消化管穿孔(頻度不明)^{注3)}：消化管穿孔が報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。

注3)外国での報告

(解説)

消化管穿孔は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017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患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(MDS-007試験)では認められなかったが、外国で報告されている。投与中は十分に観察し、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。

(12)起立性低血圧：起立性低血圧(0.9%)^{注1)}が報告されているので、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。

注1)外国臨床試験(二重盲検期間)

(解説)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 I 相臨床試験 (MM-017 試験) では起立性低血圧は認められなかったが、外国第 III 相臨床試験 (MM-009 試験、MM-010 試験) では4例 (1.1%) に認められ、Grade 1/2 が3例 (0.8%)、Grade 3 が1例 (0.3%) 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患者を対象とした国内第 II 相臨床試験 (MDS-007 試験) 及び外国第 III 相臨床試験 (MDS-004 試験 10mg 群) では、起立性低血圧は認められなかった。

投与中は十分に観察し、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。

(13) 痙攣 (頻度不明) ^{注3)} : 痙攣が報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。

注3) 外国での報告

(解説)

痙攣は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 I 相臨床試験 (MM-017 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患者を対象とした国内第 II 相臨床試験 (MDS-007 試験) では認められなかったが、外国で報告されている。投与中は十分に観察し、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。

(14) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) ^{注2)} : AST (GOT)、ALT (GPT)、 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ので、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うこと。

注2) 国内での報告

(解説)

市販直後調査期間 (平成22年7月20日～平成23年2月19日) に、調査中の症例を含めて本剤との関連性の否定できない肝機能障害 (肝不全を含む) が86例 (うち重篤は36例) 報告されたため、注意を喚起した。

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。

重大な副作用(類薬) (頻度不明)

類薬で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

(解説)

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-(3) 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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	5~10%未満	5%未満
消化器	便秘、下痢、悪心	腹痛、消化不良	嘔吐、口内乾燥、口内炎
循環器			低血圧、高血圧、潮紅
血管			血管浮腫
呼吸器		呼吸困難、咽頭炎	咳嗽、気管支炎、嘔声
筋骨格	筋痙攣		筋痛、四肢痛、ミオパシー、背部痛
代謝		高血糖、食欲不振、体重減少	低カリウム血症、体重増加、低カルシウム血症
精神・神経系	不眠症	浮動性めまい、振戦、味覚異常、頭痛	うつ病、傾眠、気分動揺、錯乱状態、易刺激性、不安
皮膚	発疹	そう痒症	皮膚乾燥、紅斑
眼		霧視	白内障
その他	疲労、無力症	末梢性浮腫、発熱、浮腫	クッシング症候群、多汗

(解説)

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(MDS-004試験 10mg群)の成績をもとに設定した(3%以上を記載)。

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査
値異常一覧

各臨床試験の副作用(臨床検査値異常を含む)発現状況は以下のとおりであった。

- ・ MM-017試験 : 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験(75ページ参照)
- ・ MDS-007試験 : 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第Ⅱ相臨床試験(77ページ参照)
- ・ MM-009/010試験 : 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に本剤とデキサメタゾンを用いた外国第Ⅲ相臨床試験(78ページ参照)
- ・ MDS-004試験 : 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相臨床試験の本剤10mg群(88ページ参照)

国内第Ⅰ相臨床試験(MM-017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

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
解析対象例数	15	—	—	—	—	—	—
発現例数(%)	15 (100.0%)	3 (20.0%)	12 (80.0%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)	8 (53.3%)	3 (20.0%)
発現件数	372	7	365	203	117	46	6
感染症および寄生虫症	4		4	3	1		
気管支炎	1		1		1		
带状疱疹	1		1		1		
鼻咽頭炎	3		3	3			
中耳炎	1		1	1			
血液およびリンパ系障害	14		14		3	8	3
貧血	6		6	3	1		2
好酸球増加症	1		1		1		
白血球減少症	11		11	2	6	3	
リンパ球減少症	8		8		5	3	
好中球減少症	12		12		2	9	1
血小板減少症	12		12	9	3		
免疫系障害	1		1		1		
低γグロブリン血症	1		1		1		
代謝および栄養障害	8		8	5	3		
食欲不振	1		1	1			
高血糖	2		2	1	1		
高マグネシウム血症	1		1	1			
低アルブミン血症	3		3	3			
低カルシウム血症	1		1	1			
低カリウム血症	4		4	4			
食欲減退	2		2		2		
精神障害	1		1		1		
不眠症	1		1		1		
神経系障害	7		7	7			
味覚異常	4		4	4			
知覚過敏	1		1	1			
感覚鈍麻	1		1	1			
感覚障害	1		1	1			
傾眠	1		1	1			
振戦	1		1	1			
眼障害	2		2	2			
黄斑症	1		1	1			
霧視	1		1	1			
耳および迷路障害	1		1	1			
耳鳴	1		1	1			
心臓障害	1		1	1			
心嚢液貯留	1		1	1			
血管障害	1		1	1			
ほてり	1		1	1			

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	1	4	2	2	1	
咳嗽	1		1	1			
発声障害	1		1	1			
低酸素症	1	1				1	
間質性肺疾患	1	1			1		
アレルギー性鼻炎	1		1		1		
上気道の炎症	1		1		1		
胃腸障害	9		9	4	5		
上腹部痛	1		1		1		
便秘	5		5	1	4		
下痢	1		1	1			
悪心	3		3	2	1		
胃不快感	1		1	1			
口内炎	1		1	1			
歯痛	1		1	1			
肝胆道系障害	2	1	1	1		1	
肝機能異常	1	1				1	
高ビリルビン血症	1		1	1			
皮膚および皮下組織障害	4		4	2	2		
湿疹	1		1	1			
そう痒症	1		1	1			
発疹	3		3	1	2		
筋骨格系および結合組織障害	2		2	2			
筋肉疲労	1		1	1			
四肢不快感	1		1	1			
全身障害および投与局所様態	8	1	7	6	1	1	
けん怠感	5	1	4	3	1	1	
浮腫	1		1	1			
末梢性浮腫	1		1	1			
発熱	5	1	4	5			
臨床検査	11		11	6	3	2	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1		1	1			
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	2		2	2			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4		4	2	1	1	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3		3	2	1		
血中重炭酸塩減少	1		1	1			
血中ビリルビン増加	1		1		1		
血中カルシウム減少	1		1	1			
血中クレアチニン増加	1		1	1			
血中乳酸脱水素酵素減少	1		1	1			
血中乳酸脱水素酵素増加	1		1	1			
血中テストステロン減少	1		1	1			
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1		1	1			
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2		2	2			
フィブリンDダイマー増加	2		2	2			

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
フィブリン分解産物増加	2		2	2			
ヘモグロビン減少	4		4	2	2		
総蛋白減少	2		2	2			
プロトロンビン時間異常	1		1	1			
サイロキシン減少	1		1	1			
体重減少	2		2		2		
血中リン減少	1		1			1	
遊離サイロキシン減少	1		1	1			

MedDRA/J version10.0で表示

*CTCAE V3.0

国内第Ⅱ相臨床試験(MDS-007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

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
解析対象例数	11	—	—	—	—	—	—
発現例数(%)	11 (100.0%)	0 (0.0%)	11 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (36.4%)	7 (63.6%)
発現件数	271		271	110	88	54	19
感染症および寄生虫症	1		1	1			
鼻咽頭炎	1		1	1			
血液およびリンパ系障害	11		11			4	7
好塩基球増加症	1		1	1			
好酸球増加症	5		5	4	1		
白血球減少症	10		10	1	3	5	1
リンパ球減少症	7		7		4	3	
好中球減少症	10		10			3	7
血小板減少症	11		11	4	6		1
内分泌障害	1		1	1			
甲状腺機能低下症	1		1	1			
代謝および栄養障害	2		2	1	1		
低リン酸血症	1		1		1		
鉄欠乏	1		1	1			
ビタミンB ₁₂ 欠乏	1		1	1			
血管障害	1		1			1	
高血圧	1		1			1	
胃腸障害	7		7	6	1		
便秘	7		7	6	1		
皮膚および皮下組織障害	7		7	2	5		
多形紅斑	1		1		1		
そう痒症	5		5	4	1		
発疹	4		4	1	3		
筋骨格系および結合組織障害	2		2	1	1		
筋痙縮	1		1	1			
骨粗鬆症	1		1		1		
全身障害および投与局所様態	1		1	1			
胸痛	1		1	1			

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
臨床検査	5		5	4	1		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1		1	1			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1		1	1			
血中尿酸増加	1		1	1			
フィブリンDダイマー増加	1		1	1			
フィブリン分解産物増加	1		1	1			
INR増加	1		1	1			
平均赤血球容積異常	1		1		1		
血中アルカリホスファターゼ増加	1		1	1			

MedDRA/J version 10.0で表示

*CTCAE V3.0

外国第Ⅲ相臨床試験(MM-009/010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

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
解析対象例数	353	—	—	—	—	—	—
発現例数(%)	323 (91.5%)	104 (29.5%)	219 (62.0%)	31 (8.8%)	57 (16.1%)	185 (52.4%)	50 (14.2%)
発現件数	3,115	178	2,937	1,487	941	623	64
感染症および寄生虫症	88	29	59	18	43	23	4
肛門疣贅	1		1		1		
膀胱感染NOS	2		2	1	1		
急性気管支炎NOS	2		2	1	1		
慢性気管支炎NOS	1		1	1			
気管支肺炎NOS	2	2		1			1
感染性滑液包炎NOS	1	1				1	
蜂巣炎	2	1	1		1	1	
耳の感染症NOS	1		1		1		
丹毒	1		1		1		
真菌感染NOS	1		1		1		
せつ	1		1		1		
性器カンジダ症	1		1		1		
単純ヘルペス	5		5	2	3		
ヘルペスウイルス感染NOS	1		1		1		
帯状疱疹	5	1	4		4	1	
眼帯状疱疹	2	1	1		1	1	
感染NOS	3		3	1	2		
インフルエンザ	2		2	2			
大葉性肺炎NOS	1	1				1	
下気道感染NOS	3		3		3		
食道カンジダ症	1		1		1		
口腔カンジダ症	9		9	4	5		
ニューモシスティスカリニ肺炎	1	1				1	
細菌性肺炎NOS	1	1			1		

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
肺炎NOS	16	13	3		3	11	2
肺炎球菌性肺炎	1	1				1	
原発性異型肺炎	1	1				1	
ヘルペス後神経痛	1		1		1		
膿疱性皮疹	1		1	1			
敗血症NOS	2	2				1	1
慢性副鼻腔炎NOS	1		1		1		
副鼻腔炎NOS	4	1	3		3	1	
亜急性心内膜炎	1	1				1	
白癬NOS	1		1	1			
歯膿瘍	3		3	1	2		
上気道感染NOS	18	1	17	8	9	1	
尿路感染NOS	4	1	3		3	1	
創傷感染	1		1	1			
歯感染	1		1		1		
口腔内真菌感染NOS	5		5	2	3		
副鼻腔気管支炎	1		1		1		
気道感染NOS	2	1	1		1	1	
好中球減少性敗血症	1	1					1
カンジダ感染NOS	2		2	1	1		
足真菌感染NOS	3		3	2	1		
前立腺感染	1		1		1		
気管支感染	1		1		1		
昆虫咬傷感染	1		1		1		
エンテロバクター性菌血症	1	1				1	
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)	3	2	1			2	1
基底細胞癌	1	1				1	
多形性神経膠芽細胞腫	1	1					1
線維性組織球腫	1		1			1	
血液およびリンパ系障害	171	16	155	7	22	115	27
貧血NOS	53	4	49	11	22	17	3
自己免疫性溶血性貧血NOS	1		1		1		
凝血異常	1		1	1			
発熱性好中球減少症	7	5	2			5	2
顆粒球減少症	2		2		1	1	
溶血NOS	1		1		1		
溶血性貧血NOS	1		1		1		
凝固亢進	1		1			1	
白血球減少症NOS	26		26	1	12	13	
白血球増加症	1		1	1			
リンパ節症	1	1			1		
リンパ球減少症	16		16	1	7	8	
好中球減少症	133	3	130	5	19	93	16
汎血球減少症	5	1	4		2	2	1

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
血小板減少症	61	4	57	11	13	32	5
免疫系障害	1		1		1		
後天性低γグロブリン血症	1		1		1		
内分泌障害	21	1	20	10	9	2	
後天性甲状腺機能低下症	3		3	1	1	1	
副腎機能不全NOS	1	1				1	
副腎抑制	1		1		1		
クッシング様	15		15	8	7		
男性型多毛症	4		4	4			
代謝および栄養障害	96	9	87	47	20	25	4
食欲不振	23		23	17	5	1	
食欲減退NOS	10		10	10			
食欲亢進NOS	1		1	1			
悪液質	1		1			1	
カルシウム欠乏	1		1	1			
脱水	4	2	2	1	2	1	
コントロール不良の糖尿病	1		1			1	
インスリン非依存性糖尿病	1		1	1			
糖尿病NOS	1		1		1		
成長障害	1		1	1			
体液貯留	7		7	4	3		
痛風	2		2	1	1		
高カルシウム血症	1		1	1			
高血糖NOS	31	5	26	5	10	12	4
高リン酸塩血症	1		1	1			
高尿酸血症	2		2	2			
低アルブミン血症	1		1		1		
低カルシウム血症	8	1	7	4	2	2	
低カリウム血症	11	1	10	6	1	4	
低マグネシウム血症	5		5	3	1	1	
低ナトリウム血症	2		2	2			
低リン酸血症	3		3	1	1	1	
代謝性アシドーシスNOS	1		1			1	
精神障害	112	4	108	53	38	21	
異常な夢	1		1	1			
攻撃性	2		2	2			
激越	4		4	1	2	1	
不安	10		10	5	5		
錯乱状態	13	1	12	5	4	4	
妄想NOS	1	1				1	
抑うつ気分	2		2	2			
うつ病	18	2	16	8	5	5	
幻覚NOS	4		4	1		3	
軽躁	1		1			1	
不眠症	63	1	62	35	25	3	

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
易刺激性	11		11	8	2	1	
リビドー減退	1		1		1		
気力低下	1		1		1		
リビド消失	1		1		1		
気分変動NOS	6		6	3	3		
気分動揺	7		7	5	1	1	
神経過敏	4		4	4			
悪夢	1		1	1			
パニック発作	1		1			1	
人格変化	1		1		1		
精神病性障害NOS	1		1			1	
落ち着きのなさ	1		1		1		
睡眠障害NOS	2		2	2			
精神状態変化	1		1			1	
感情不安定	1		1			1	
神経系障害	167	17	150	92	41	25	9
味覚消失	7		7	6	1		
失声症	1		1	1			
失調	2		2		2		
平衡障害NOS	2		2	1	1		
灼熱感NOS	1		1	1			
脳虚血	2	2				1	1
脳血管発作	5	5				1	4
頸髄神経根痛	1		1	1			
注意力障害	1		1	1			
浮動性めまい	36	2	34	25	7	4	
体位性めまい	1		1		1		
異常感覚	1		1		1		
味覚異常	34		34	29	5		
ジスキネジー	1		1		1		
発声障害	2		2	1	1		
頭痛	27		27	15	11	1	
知覚過敏	1		1	1			
感覚減退	21		21	16	4	1	
頭蓋内出血NOS	1	1					1
頭蓋内静脈洞血栓症NOS	1	1					1
白質脳症	2	2				1	1
記憶障害	4	1	3	3	1		
運動機能障害NOS	1		1		1		
筋無力症候群	1		1		1		
ニューロパシーNOS	15		15	6	3	6	
神経毒性NOS	2		2			2	
錯感覚	27		27	20	6	1	
末梢性運動ニューロパシー	1		1	1			
末梢性ニューロパシーNOS	19		19	11	4	4	

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
末梢性感覚ニューロパシー	9		9	7	1	1	
多発ニューロパシーNOS	1	1				1	
精神運動亢進	1		1	1			
傾眠	9	1	8	7	1	1	
失神	5	1	4		1	4	
一過性脳虚血発作	1		1				1
振戦	40		40	26	13	1	
血管迷走神経性発作	1		1		1		
口の錯感覚	1		1		1		
眼障害	57	1	56	23	19	14	1
盲	1	1					1
白内障	10		10	1	4	5	
両側白内障NOS	1		1			1	
片側性白内障	4		4			4	
結膜炎	2		2	1	1		
眼乾燥NOS	2		2	2			
眼の充血	1		1	1			
眼瞼浮腫	3		3	3			
角膜炎	1		1			1	
流涙増加	4		4	4			
網膜動脈硬化症	1		1	1			
網膜静脈血栓症	1		1			1	
霧視	28		28	15	12	1	
視力低下	4		4	1	2	1	
視覚障害NOS	2		2	1	1		
眼そう痒症	1		1	1			
耳および迷路障害	14		14	6	7	1	
ろうNOS	3		3		2	1	
耳痛	1		1	1			
耳鳴	2		2		2		
回転性眩暈	7		7	5	2		
聴力低下	2		2	1	1		
耳そう痒症	1		1	1			
両耳ろう	1		1		1		
心臓障害	19	9	10	6	2	9	2
急性心筋梗塞	1	1					1
不整脈NOS	1		1	1			
心房細動	9	7	2			8	1
心房粗動	1	1				1	
徐脈NOS	2		2	2			
うっ血性心不全	2	2			1	1	
動悸	4		4	4			
肺水腫NOS	1		1			1	
洞性頻脈	1		1		1		
頻脈NOS	2		2		1	1	

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
心室性三段脈	1		1	1			
心弁閉鎖不全	1		1	1			
血管障害	64	31	33	19	12	31	2
循環虚脱	1	1					1
潮紅	6		6	5	1		
血腫NOS	1		1	1			
ほてりNOS	2		2	2			
高血圧NOS	7	1	6	2	3	2	
低血圧NOS	9	1	8	5	4		
間欠性跛行	1		1	1			
起立性低血圧	4	1	3	2	1	1	
蒼白	1		1	1			
末梢性虚血	2	2				2	
点状出血	3		3	1	2		
静脈炎NOS	1	1				1	
表在性静脈炎	1	1			1		
静脈炎後症候群	1		1			1	
血栓性静脈炎	1		1		1		
表在性血栓性静脈炎	1		1	1			
血栓症	1		1		1		
四肢静脈血栓症NOS	3	2	1			3	
虚血NOS	1		1			1	
深部静脈血栓症	26	21	5	2	1	22	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	83	9	74	34	34	9	6
喘息NOS	2		2	1	1		
気管支炎NOS	12		12	3	9		
咳嗽	21		21	11	9	1	
咽喉乾燥	1		1	1			
労作性呼吸困難	5		5	3	2		
呼吸困難NOS	25		25	10	12	3	
しゃっくり	8		8	2	4	2	
嘔声	13		13	9	4		
喉頭炎NOS	1		1		1		
鼻閉	2		2	2			
鼻咽頭炎	15		15	10	5		
咽頭炎	9		9	3	6		
胸膜痛	1		1	1			
後鼻漏	1		1		1		
湿性咳嗽	1		1		1		
肺うっ血	1		1	1			
肺塞栓症	9	9				3	6
呼吸窮迫	1		1			1	
副鼻腔うっ血	1		1		1		
副鼻腔痛	2		2	2			
咽頭分泌物増加	2		2	2			

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
気管支肺症	1		1		1		
肺ラ音	1		1	1			
副鼻腔分泌過多	1		1	1			
胃腸障害	159	4	155	81	65	13	
腹部不快感	1		1	1			
腹部膨満	6		6	6			
腹痛NOS	9	1	8	3	5	1	
上腹部痛	17		17	9	8		
アフタ性口内炎	3		3	2	1		
唾液欠乏	1		1	1			
口唇炎	1		1	1			
大腸炎NOS	1		1	1			
便秘	78	1	77	51	23	4	
下痢NOS	50	1	49	26	20	4	
口内乾燥	11		11	10	1		
消化不良	22		22	12	10		
嚥下障害	1		1	1			
鼓腸	4		4	2	1	1	
胃炎NOS	7		7	2	4	1	
胃食道逆流性疾患	1		1		1		
胃腸炎NOS	1		1		1		
胃腸出血NOS	2	1	1	1		1	
歯肉出血	1		1	1			
歯肉炎	1		1	1			
舌痛	4		4	3	1		
痔核	1		1	1			
口唇痛	1		1	1			
口唇潰瘍	2		2	1	1		
軟便	3		3	3			
悪心	40		40	29	9	2	
嚥下痛	1		1	1			
食道痛	1		1	1			
食道炎NOS	1		1		1		
口腔内痛	2		2	2			
出血性消化性潰瘍	1	1				1	
直腸炎NOS	1		1		1		
歯の知覚過敏	2		2	2			
口内炎	7		7	7			
舌苔	2		2	1	1		
舌潰瘍	1		1	1			
歯痛	1		1	1			
嘔吐NOS	14		14	8	6		
胃十二指腸炎	1		1		1		
心窩部不快感	1		1	1			
胃障害	1		1	1			

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
口の感覚鈍麻	1		1	1			
皮膚および皮下組織障害	100	1	99	67	28	5	
ざ瘡NOS	1		1	1			
脱毛症	5		5	4	1		
褥瘡性潰瘍	1		1		1		
ざ瘡様皮膚炎	1		1	1			
皮膚乾燥	16		16	15	1		
湿疹	2		2		1	1	
紅斑	8		8	7	1		
結節性紅斑	1		1	1			
発疹	4		4	1	1	2	
顔面浮腫	8		8	7	1		
毛包炎	3		3	2	1		
過角化	1		1		1		
挫傷発生の増加傾向	1		1	1			
硬化性苔癬	1		1		1		
寝汗	4		4	3	1		
光線過敏性反応NOS	1		1	1			
口唇色素沈着	1		1	1			
痒疹	1		1	1			
そう痒症	15		15	10	5		
紅斑性皮疹	2		2	1		1	
発疹NOS	36		36	26	9	1	
丘疹	1		1	1			
そう痒性皮疹	3		3	3			
酒さ	3		3	3			
脂漏性皮膚炎	1		1		1		
皮膚落屑NOS	1		1	1			
皮膚変色	2	1	1		2		
皮膚亀裂	3		3	3			
皮膚色素過剰	4		4	3	1		
多汗	12		12	10	2		
蕁麻疹NOS	2		2	1	1		
挫傷	2		2	2			
皮膚灼熱感	1		1	1			
紅色症	1		1	1			
筋骨格系および結合組織障害	134	4	130	68	42	24	
筋萎縮症NOS	1		1		1		
関節痛	7		7	6	1		
背部痛	7	1	6	4	2	1	
骨痛	4		4	2	1	1	
胸壁痛	3		3	2		1	
胤径部痛	1		1		1		
関節硬直	1		1	1			
関節腫脹	1		1		1		

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
四肢不快感NOS	1		1	1			
筋萎縮	2		2	2			
筋痙攣	70		70	47	20	3	
筋痙縮	2		2	1		1	
筋脱力NOS	40	1	39	10	17	13	
筋骨格痛	3		3	2	1		
筋痛	17		17	12	2	3	
ミオパシー	5		5	3		2	
ステロイド性ミオパシー	5	1	4		2	3	
夜間痙攣	1		1	1			
骨壊死	1		1			1	
足部痛	3		3	3			
顎痛	1		1	1			
四肢痛	13		13	12	1		
脊椎炎NOS	1	1				1	
趾の変形NOS	1		1		1		
末梢腫脹	3		3	2	1		
筋骨格硬直	2		2	2			
腎および尿路障害	15	6	9	5	5	5	
膀胱炎NOS	1		1		1		
排尿困難	1		1	1			
血尿	1	1			1		
夜間頻尿	1		1	1			
多尿	1		1	1			
急性腎不全	3	2	1		2	1	
腎不全NOS	2	1	1	1		1	
腎尿細管壊死	1	1				1	
頻尿	2		2	1	1		
尿失禁	1		1		1		
尿閉	1	1				1	
失禁NOS	1		1		1		
後天性ファンコニー症候群	1	1				1	
生殖系および乳房障害	5		5	5			
女性化乳房	1		1	1			
不正子宮出血	1		1	1			
乳頭痛	1		1	1			
勃起機能不全NOS	2		2	2			
全身障害および投与局所様態	186	11	175	69	80	35	2
無力症	61	1	60	27	22	12	
胸痛	3		3	3			
胸部圧迫感	1		1		1		
胸部絞扼感	1		1		1		
歩行困難	1		1	1			
不快感NOS	1		1		1		
転倒	1		1		1		

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
疲労	92		92	40	37	14	1
異常感	2		2	1	1		
冷感	1		1		1		
びくびく感	1		1		1		
歩行異常	2		2	2			
異常高熱	2		2		1	1	
意味不明な障害NOS	1		1	1			
治癒不良	1		1		1		
インフルエンザ様疾患	2		2	1	1		
嗜眠	7		7	4	2	1	
けん怠感	8		8	1	7		
粘膜の炎症NOS	6		6	3	3		
浮腫NOS	21		21	13	6	2	
末梢性浮腫	38	1	37	21	15	2	
疼痛NOS	2		2	1	1		
圧痕浮腫	1		1	1			
発熱	27	6	21	19	6	2	
悪寒	5		5	5			
突然死	1	1					1
口渇	2		2	2			
全身健康状態低下	2	2			1	1	
顎下腫瘍	1		1			1	
臨床検査	68	4	64	33	20	13	2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4		4	1		3	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2		2	2			
血中クレアチニン増加	3	1	2	1	1	1	
血中ブドウ糖増加	4		4		2	2	
血中乳酸脱水素酵素増加	2		2	1	1		
血中カリウム減少	1		1	1			
血圧低下	2		2	2			
最低血圧低下	6		6	6			
最低血圧上昇	2		2	2			
血圧上昇	1		1		1		
血中ナトリウム減少	1		1	1			
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1		1	1			
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1		1		1		
血中尿素減少	1		1		1		
血中尿素増加	1		1	1			
C-反応性蛋白増加	1		1		1		
心電図QT延長	1		1	1			
ヘモグロビン減少	1	1					1
心拍数増加	1		1		1		
心拍数不整	1		1	1			
INR増加	3	2	1		1	1	1
肝機能検査NOS異常	6		6	3	3		

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

	計	重篤度		Grade*			
		重篤	非重篤	1	2	3	4
好中球数減少	4		4		2	2	
血小板数減少	2		2		1	1	
体重減少	22	1	21	12	8	2	
体重増加	9		9	5	3	1	
白血球数減少	3	1	2		1	2	
血中リン減少	2		2	1		1	
サイトメガロウイルス抗体陽性	1		1			1	
傷害、中毒および処置合併症	1		1		1		
創合併症	1		1		1		

MedDRA/J version5.1 で表示

* NCI-CTC V2.0

外国第Ⅲ相臨床試験(MDS-004試験 10mg群)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

	計	重篤度		Grade*				
		重篤	非重篤	1	2	3	4	5
解析対象例数	69	—	—	—	—	—	—	—
発現例数(%)	66 (95.7%)	13 (18.8%)	53 (76.8%)	1 (1.4%)	4 (5.8%)	17 (24.6%)	43 (62.3%)	1 (1.4%)
発現件数	565**	23	542	140	130	195	98	1
感染症および寄生虫症	5	1	4	1	4			
蜂巣炎	1	1			1			
感染NOS	1		1		1			
下気道感染NOS	1		1		1			
食道カンジダ症	1		1	1				
尿路感染NOS	1		1		1			
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		1			
基底細胞癌	1		1		1			
血液およびリンパ系障害	58	10	48		1	15	42	
貧血NOS	3	1	2		1	1	1	
発熱性好中球減少症	2	1	1		1	1		
高グロブリン血症	1		1	1				
白血球減少症NOS	5		5			4	1	
リンパ球減少症	1		1		1			
骨髄抑制	1	1					1	
好中球減少症	52	4	48		1	15	36	
汎血球減少症	1	1			1			
血小板減少症	33	3	30	1	5	10	17	
血球貪食症候群	1	1				1		
内分泌障害	2		2		2			
後天性甲状腺機能低下症	1		1		1			
甲状腺機能亢進症	1		1		1			
代謝および栄養障害	4		4	3	1			
食欲不振	1		1	1				
食欲亢進NOS	1		1		1			

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	計	重篤度		Grade*				
		重篤	非重篤	1	2	3	4	5
痛風	1		1	1				
低血糖症NOS	1		1	1				
精神障害	4		4	3	1			
不眠症	4		4	3	1			
神経系障害	15		15	10	3	2		
味覚消失	1		1	1				
脳血管発作	1		1			1		
浮動性めまい	5		5	3	2			
異常感覚	2		2	2				
味覚異常	1		1		1			
頭痛	3		3	3				
記憶障害	1		1	1				
ニューロパシーNOS	1		1			1		
錯感覚	2		2	2				
末梢性ニューロパシーNOS	1		1	1				
傾眠	1		1	1				
振戦	1		1		1			
口の錯感覚	1		1	1				
眼障害	2		2		2			
眼の異常感	1		1		1			
眼乾燥NOS	1		1		1			
眼球腫脹	1		1		1			
心臓障害	2	1	1			1		1
心房細動	1		1			1		
うっ血性心不全	1		1			1		
心不全NOS	1	1						1
心筋梗塞	1	1				1		
肺水腫NOS	1		1		1			
血管障害	5	2	3	1	2	1	1	
潮紅	1		1	1				
血腫NOS	1		1		1			
点状出血	1		1		1			
静脈炎NOS	1		1		1			
深部静脈血栓症	2	2				1	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	1	4	3	1		1	
咽喉乾燥	1		1	1				
鼻出血	1		1	1				
咽頭炎	2		2	2				
肺塞栓症	1	1					1	
横隔膜痛	1		1		1			
胃腸障害	25	1	24	11	13	1		
腹痛NOS	6		6	2	4			
裂肛	1		1		1			
唾液欠乏	1		1	1				
便秘	9	1	8	4	4	1		

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	計	重篤度		Grade*				
		重篤	非重篤	1	2	3	4	5
下痢NOS	13		13	8	5			
口内乾燥	1		1	1				
消化不良	2		2	1	1			
痔核	1		1	1				
軟便	1		1	1				
悪心	4		4	3	1			
肛門周囲そう痒症	1		1		1			
嘔吐NOS	1		1	1				
皮膚および皮下組織障害	28		28	15	10	3		
脱毛症	1		1	1				
剥脱性皮膚炎NOS	1		1	1				
皮膚乾燥	3		3	2	1			
紅斑	1		1	1				
発疹	3		3	1	2			
顔面浮腫	1		1			1		
そう痒症	18		18	9	7	2		
紫斑NOS	1		1		1			
紅斑性皮疹	1		1		1			
発疹NOS	3		3	3				
そう痒性皮疹	1		1	1				
皮膚障害NOS	1		1	1				
皮膚病変NOS	2		2	2				
多汗	1		1	1				
蕁麻疹NOS	1		1	1				
挫傷	1		1	1				
筋骨格系および結合組織障害	14	1	13	7	5	1	1	
背部痛	2	1	1	1		1		
筋痙攣	5		5	3	2			
筋骨格痛	3		3	2	1			
筋痛	2		2	1	1			
四肢痛	1		1		1			
筋骨格硬直	1		1				1	
全身障害および投与局所様態	16	1	15	9	5	1	1	
無力症	3		3		3			
疲労	7		7	5	1	1		
粘膜乾燥NOS	1		1	1				
浮腫NOS	1		1		1			
末梢性浮腫	2		2	2				
疼痛NOS	1		1	1				
発熱	3	1	2	2			1	
臨床検査	7**		7	1	4	1		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2		2		1	1		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1		1			1		
血中アルカリホスファターゼNOS増加	1		1	1				
血中クレアチニン増加	1		1		1			

	計	重篤度		Grade*				
		重篤	非重篤	1	2	3	4	5
血中乳酸脱水素酵素増加	1		1	1				
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1		1	1				
ヘモグロビン増加	1		1					
肝機能検査NOS異常	1		1		1			
トランスアミナーゼ上昇	1		1		1			
傷害、中毒および処置合併症	2		2		1	1		
脂肪塞栓症	1		1			1		
創傷NOS	1		1		1			

MedDRA/J version 5.1で表示

*CTCAE V3.0

**Grade不明1件

(5) 基礎疾患、合併症、
重症度及び手術の
有無等背景別の副
作用発現頻度

1) 年齢別の有害事象発現状況

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<外国人のデータ>⁸⁾

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2つの外国第Ⅲ相二重盲検比較試験(MM-009試験、MM-010試験)のデータを併合解析し、高齢者(>65歳)と非高齢者(≤65歳)で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すべての患者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、高齢者の方が非高齢者よりも高かった。

年齢別の有害事象発現状況：MM-009試験、MM-010試験併合解析

	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%)

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

<外国人のデータ>⁹⁾

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)で、高齢者と非高齢者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すべての患者に有害事象が認められた。また、Grade3/4の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、高齢者の方が非高齢者よりも高かった。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

年齢別の有害事象発現状況：MDS-003試験

	≤65歳(n=48)	>65歳(n=100)
有害事象	48 (100.0%)	100 (100.0%)
Grade3/4の有害事象	43 (89.6%)	97 (97.0%)
重篤な有害事象	22 (45.8%)	67 (67.0%)

2) 性別による有害事象発現状況

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<外国人のデータ>⁸⁾

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2つの外国第Ⅲ相二重盲検比較試験(MM-009試験、MM-010試験)のデータを併合解析したところ、性別にかかわらずすべての患者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男性と女性のそれぞれの発現割合に大きな違いはなかった。

性別の有害事象発現状況：MM-009試験、MM-010試験併合解析

	レナリドミド25mg +デキサメタゾン40mg		デキサメタゾン40mg	
	男性(n=210)	女性(n=143)	男性(n=207)	女性(n=143)
有害事象	210(100.0%)	143(100.0%)	207(100.0%)	143(100.0%)
重篤な有害事象	114 (54.3%)	78 (54.5%)	101 (48.8%)	59 (41.3%)
試験中止に至った有害事象	51 (24.3%)	33 (23.1%)	32 (15.5%)	29 (20.3%)

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

<外国人のデータ>⁹⁾

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)で、性別による有害事象の発現状況を比較したところ、性別にかかわらずすべての患者に有害事象が認められた。また、Grade3/4の有害事象、重篤な有害事象の男性と女性のそれぞれの発現割合に大きな違いはなかった。

性別の有害事象発現状況：MDS-003試験

	男性(n=51)	女性(n=97)
有害事象	51 (100.0%)	97 (100.0%)
Grade3/4の有害事象	49 (96.1%)	91 (93.8%)
重篤な有害事象	32 (62.7%)	57 (58.8%)

3) 腎機能障害患者での有害事象発現状況

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<外国人のデータ>⁸⁾

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2つの外国第Ⅲ相二重盲検比較試験(MM-009試験、MM-010試験)で、投与開始前のクレアチンクリアランス(CL_{cr})が $50 < CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$ であった群と、 $CL_{cr} \geq 60 \text{ mL/min}$ であった群の有害事象の発現割合を比較した。Grade3/4の有害事象は、 $50 < CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$ 群で95%、 $CL_{cr} \geq 60 \text{ mL/min}$ 群で77%であり、 $50 < CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$ 群で発現割合が有意に高かった($p < 0.05$)。

クレアチンクリアランス別の有害事象発現状況：MM-009試験、MM-010試験併合解析

	$50 < CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$ (n=40)	$CL_{cr} \geq 60 \text{ mL/min}$ (n=243)	p値
Grade3/4(%)	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	

※本試験は血清クレアチニンが $>2.5 \text{ mg/dL}$ を対象としており、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「Ⅴ. -2. 用法及び用量」の項参照)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」の項参照〕

(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は、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. -2 用法及び用量」, 「Ⅷ. -5 慎重投与内容とその理由」の項参照)。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

年齢別の有害事象発現状況：MM-009試験、MM-010試験併合解析

	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%)

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。]

(解説)

カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験で、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 -(3) 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ため設定した。

2) 授乳中の婦人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。[安全性が確立していない。]

(解説)

本剤の乳汁中への移行性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。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

(解説)

本剤は小児等への使用経験がなく、安全性が確立されていないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

13. 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、けん怠感
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、肺塞栓症及びけん怠感は回復、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、Grade3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。

14. 適用上の注意

調剤時

調剤時には脱カプセルをしないこと。

薬剤交付時

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報告されている。]

服用時

カプセルを噛み砕いたり、又は開けずに服用するように患者を指導すること。

(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喚起した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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) 副次的薬理試験

試験の対象	試験系	投与量 投与経路	結 果
グリア細胞からの サイトカイン産生 に対する作用	マウスミクログリア 細胞株BV-2	0.00001 ~10 μ M (<i>in vitro</i>)	・IL-6産生を抑制した(IC ₅₀ =6.0 μ M)。 ・レナリドミド10 μ Mで、TNF- α 産生 を35%、RANTES産生を23%抑制 した。
	ヒトアストロサイト 初代培養細胞		レナリドミド10 μ Mで、IL-6産生を 34%、RANTES産生を53%抑制した。
	LPS刺激 ヒトミクログリア細胞	0.0006 ~60 μ M (<i>in vitro</i>)	・微弱だがTNF- α 及びMIP-1 α 産生を 抑制した。 ・IL-10産生をわずかに亢進した。
	ヒトアストロサイト 初代培養細胞		・RANTES産生を亢進した。
外傷治癒 に対する作用	CD34陽性及びKDR陽 性ヒト血管内皮前駆細胞	記載なし (<i>in vitro</i>)	細胞増殖を亢進し、CD31(PECAM-1)、 KDR/Flk1(VEGFR-2)、CD144(VE- Cadherin)の発現が増加した。
	ウサギ頸動脈バルーン 惹起急性剥皮血管損傷 モデル	10mg/kg/日 経口	レナリドミドは狭窄範囲をコントロ ール群に比し39%抑制した。
紫外線B波*惹起 TNF- α 産生 に対する抑制作用	ヒト新生児上皮ケラチン 生成細胞(HEKn)	0.1、1.0 μ M (<i>in vitro</i>)	TNF- α の産生を81~91%抑制した。
	マウス上皮ケラチン 生成細胞(MEK)		TNF- α の産生を85~89%抑制した。

*紫外線B波：50mJ/cm²照射

(3) 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 チャンネル	22.1~ 786.7 μ M (<i>in vitro</i>)	HERGチャンネル電流にほとんど影響を 及ぼさなかった。	
	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。	

(4) 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

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

1) ラット1日1回28日間経口投与(100、300及び1,000mg/kg/日)

100及び300mg/kg/日群の忍容性は良好であった。1,000mg/kg/日群では、中等度～重度の尿細管腎症/腎炎が認められた。また、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV及びMCHの低下(雄のみ)、好中球数の軽微な増加、尿素及びクレアチニンの増加が認められた。無毒性量は300mg/kg/日と考えられた。

2) ラット1日1回13週間経口投与(75、150及び300mg/kg/日)

死亡例は認められず、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、眼科的検査、臓器重量、骨髄検査、剖検及び病理組織学的検査で、レナリドミドに起因した異常所見は観察されなかった。無毒性量は300mg/kg/日と考えられた。

3) 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。

4) カニクイザル1日1回28日間経口投与(2及び20mg/kg/日)

2mg/kg/日群では、レナリドミドの影響は認められなかった。20mg/kg/日群で、一般状態悪化(抑うつ、脱水、体温低下など)をみた一匹が、投与18日目に切迫屠殺された。死因は特定できなかったが、リンパ細網系、造血系及び腸管病変による衰弱と考えられた。生存例では、病理組織学的検査で、胸腺、脾臓及び末梢リンパ節の軽度な萎縮並びに骨髄における造血変化が観察され、骨髄検査では雌で骨髄細胞数の減少が認められた。無毒性量は2mg/kg/日と考えられた。

5) カニクイザル13週間経口投与(0.2、1及び2mg/kg/日)

すべての投与群で骨髄中好中球の低下が観察され、2mg/kg/日群で軽度のM/E比の低下が認められたが、これらはレナリドミドの薬理作用によると判断された。その他、レナリドミドに起因した所見はみられなかった。無毒性量は2mg/kg/日と考えられた。

6) 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)、骨髓検査での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) 生殖発生毒性試験

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 出生児の成長： 100mg/kg/日 母動物・F ₁ 出生児の生 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°の彎曲が認められた。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性であり、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/日群では四肢の彎曲、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。出生児の生存率、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/日群の雄出生児の性成熟(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、出生児の成長に対する無毒性量は100mg/kg/日、母動物及び出生児の生殖能の無毒性量は500mg/kg/日であった。

(4) その他の特殊毒性**1) 遺伝毒性**

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。

2) がん原性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

<p>1. 規制区分</p>	<p>製剤：レブラミドカプセル5mg 毒薬、処方せん医薬品^{注)} 注)注意－医師等の処方せんにより使用すること 有効成分：レナリドミド水和物</p>
<p>2. 有効期間又は 使用期限</p>	<p>使用期限：3年(包装に使用期限を表示、安定性試験に基づく)</p>
<p>3. 貯法・保存条件</p>	<p>室温保存、気密容器</p>
<p>4. 薬剤取扱い上の 注意点</p>	<p>1. 薬剤管理は適正管理手順²¹⁾を厳守し、徹底すること。 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>(1) 薬局での 取扱いについて</p>	<p>調剤時：調剤時には脱カプセルをしないこと。</p>
<p>(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意す べき必須事項等)</p>	<p>薬剤交付時：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報告されている。] 服用時：カプセルを噛み砕いたり、又は開けずに服用するように患者を指導すること。</p>
<p>5. 承認条件等</p>	<p>[承認条件]</p> <p>1. 本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「レブラミド適正管理手順」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。 2. 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。 3. 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。</p>
<p>6. 包装</p>	<p>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</p>
<p>7. 容器の材質</p>	<p>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)</p>

- | 8. 同一成分・同効薬 | 同一成分：なし
同効薬：「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能効果とする薬剤
サリドマイド、ボルテゾミブ | | | | | | | | |
|---|--|-----------------------|------------|-----------------------|-----------|------------------|---------------|--------------|-----------|
| 9. 国際誕生年月日 | 2005年12月27日 | | | | | | | | |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 製造販売承認日：2010年6月25日
承認番号：22200AMX00381000 | | | | | | | | |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 2010年7月16日 | | | | | | | | |
| 12. 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 | | | | | | | | |
| 13. 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 | | | | | | | | |
| 14. 再審査期間 | 10年(2010年6月25日～2020年6月24日) | | | | | | | | |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、2011年7月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされている。 | | | | | | | | |
| 16. 各種コード | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">販売名</th> <th style="width: 25%;">HOT(13桁)番号</th> <th style="width: 25%;">厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード</th> <th style="width: 25%;">レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>レブラミドカプセル
5mg</td> <td>1192742010101</td> <td>4291024M1024</td> <td>621927401</td> </tr> </tbody> </table> | 販売名 | HOT(13桁)番号 | 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード | レセプト電算コード | レブラミドカプセル
5mg | 1192742010101 | 4291024M1024 | 621927401 |
| 販売名 | HOT(13桁)番号 | 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード | レセプト電算コード | | | | | | |
| レブラミドカプセル
5mg | 1192742010101 | 4291024M1024 | 621927401 | | | | | | |
| 17. 保険給付上の注意 | 特になし | | | | | | | | |

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) レナリドミドの米国添付文書
- 2) 社内資料：レナリドミドの国内第 I 相臨床試験(多発性骨髄腫)
- 3) Iida S, et al.: Int J Hematol 92: 118-126, 2010
- 4) 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)
- 5) Harada H, et al.: Int J Hematol 90: 353-360, 2009
- 6) Weber DM, et al.: N Engl J Med 357: 2133-2142, 2007
- 7) Dimopoulos M, et al.: N Engl J Med 357: 2123-2132, 2007
- 8) 社内資料：レナリドミドの外国第 III 相臨床試験(多発性骨髄腫)
- 9) 社内資料：レナリドミドの外国臨床試験(骨髄異形成症候群)
- 10) Richardson PG, et al.: Blood 100: 3063-3067, 2002
- 11) List A, et al.: N Engl J Med 352: 549-557, 2005
- 12) List A, et al.: N Engl J Med 355: 1456-1465, 2006
- 13) Gandhi AK, et al.: Curr Cancer Drug Targets 10: 155-167, 2010
- 14) 社内資料：レナリドミドの薬理作用の検討
- 15) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討(健康成人・単回)
- 16) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討(健康成人・反復)
- 17) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討(腎機能別)
- 18) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討(食事の影響)
- 19) Chen N, et al.: J Clin Pharmacol 50: 767-774, 2010
- 20) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討(代謝、排泄)
- 21) セルジーン株式会社：RevMate®(レブラミド適正管理手順)
- 22) Palumbo A, et al.: Leukemia 22: 414-423, 2008
- 23) Castaneda CP, et al.: J Clin Oncol 27: 156-157, 2009

2. その他の参考文献

該当資料なし

資料請求先

セルジーン株式会社 おくすり相談室
 〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番3号
 TEL ☎ 0120-786702
 FAX ☎ 0120-786703
 受付時間 9:00~18:00(土・日・祝日・弊社休日を除く)
 セルジーン株式会社ホームページ
<http://www.celgene.co.jp>

XII. 参考資料

1. 主な外国での
発売状況

レナリドミドは、2005年に米国Celgene Corporationが米国FDAから骨髄異形成症候群の治療薬として承認を取得して以来、海外53カ国で承認されている（2010年1月8日時点）。これらの状況は以下のとおりである。

外国での承認取得状況（2010年1月8日時点）

国名	効能又は効果	承認年月
米国	骨髄異形成症候群 多発性骨髄腫	2005年12月27日 2006年6月29日
スイス	多発性骨髄腫	2007年8月29日
リヒテンシュタイン	多発性骨髄腫	2007年9月17日
ノルウェー	多発性骨髄腫	2007年7月13日
オーストラリア	多発性骨髄腫	2007年12月13日
アイスランド	多発性骨髄腫	2007年7月11日
アルゼンチン	骨髄異形成症候群 多発性骨髄腫	2008年2月13日 (同日承認)
カナダ	骨髄異形成症候群 多発性骨髄腫	2008年1月17日 2008年10月3日
ニュージーランド	多発性骨髄腫	2008年10月16日
ペルー	骨髄異形成症候群 多発性骨髄腫	2009年1月16日 (同日承認)
マレーシア	多発性骨髄腫	2009年2月20日
グアテマラ	多発性骨髄腫 骨髄異形成症候群	2009年3月18日 2009年8月26日
イスラエル	骨髄異形成症候群 多発性骨髄腫	2009年3月30日 (同日承認)
シンガポール	多発性骨髄腫	2009年4月20日
ボリビア	多発性骨髄腫 骨髄異形成症候群	2009年5月5日 (同日承認)
コロンビア	多発性骨髄腫 骨髄異形成症候群	2009年5月15日 (同日承認)
ロシア	多発性骨髄腫	2009年5月22日
コスタリカ	多発性骨髄腫 骨髄異形成症候群	2009年5月21日 2009年11月3日
ホンジュラス	骨髄異形成症候群 多発性骨髄腫	2009年5月9日 2009年5月28日
チリ	多発性骨髄腫 骨髄異形成症候群	2009年7月9日 (同日承認)
バーレーン	多発性骨髄腫	2009年7月16日
ドミニカ	多発性骨髄腫	2009年7月15日
ウルグアイ	多発性骨髄腫	2009年9月4日
エクアドル	多発性骨髄腫 骨髄異形成症候群	2009年9月14日 (同日承認)
パラグアイ	多発性骨髄腫 骨髄異形成症候群	2009年10月2日 (同日承認)
韓国	多発性骨髄腫	2009年12月20日

欧州(EU)27カ国

国名	効能又は効果	承認年月
ドイツ	多発性骨髄腫	2007年6月14日
英国	多発性骨髄腫	2007年6月14日
オーストリア	多発性骨髄腫	2007年6月14日
アイルランド	多発性骨髄腫	2007年6月14日
フランス	多発性骨髄腫	2007年6月14日
ルクセンブルグ	多発性骨髄腫	2007年6月14日
オランダ	多発性骨髄腫	2007年6月14日
デンマーク	多発性骨髄腫	2007年6月14日
スペイン	多発性骨髄腫	2007年6月14日
ポルトガル	多発性骨髄腫	2007年6月14日
キプロス	多発性骨髄腫	2007年6月14日
ギリシャ	多発性骨髄腫	2007年6月14日
スウェーデン	多発性骨髄腫	2007年6月14日
イタリア	多発性骨髄腫	2007年6月14日
ベルギー	多発性骨髄腫	2007年6月14日
フィンランド	多発性骨髄腫	2007年6月14日
スロベニア	多発性骨髄腫	2007年6月14日
ブルガリア	多発性骨髄腫	2007年6月14日
チェコ	多発性骨髄腫	2007年6月14日
エストニア	多発性骨髄腫	2007年6月14日
ハンガリー	多発性骨髄腫	2007年6月14日
ラトビア	多発性骨髄腫	2007年6月14日
リトアニア	多発性骨髄腫	2007年6月14日
マルタ	多発性骨髄腫	2007年6月14日
ポーランド	多発性骨髄腫	2007年6月14日
ルーマニア	多発性骨髄腫	2007年6月14日
スロバキア	多発性骨髄腫	2007年6月14日

多発性骨髄腫：治療歴のある多発性骨髄腫(デキサメタゾンとの併用による)

骨髄異形成症候群：5番染色体長腕部欠失の細胞遺伝学的異常を有する(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による赤血球輸血依存性貧血

米国及び欧州の発売状況(2010年1月時点)

国名	米国	欧州27カ国
会社名	Celgene Corporation	Celgene Corporation
販売名	Revlimid	Revlimid
剤形・規格	カプセル 5mg、10mg、 15mg、25mg	カプセル 5mg、10mg、 15mg、25mg
発売年	2006年	2007年
効能又は効果	少なくとも過去に1回治療歴のある多発性骨髄腫、5番染色体長腕部欠失の細胞遺伝学的異常を有する(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による赤血球輸血依存性貧血の治療	レナリドミドとデキサメタゾンの併用療法は、前治療を1回以上受けたことのある多発性骨髄腫患者の治療を適応とする
用法及び用量 (一部抜粋して記載)	多発性骨髄腫 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 [デキサメタゾンは第4サイクル(1サイクル28日間)までは1～4日目、9～12日目、17～20日目に40mg/日、第5サイクル以降はそれぞれ1～4日目に40mg/日を経口投与する] 骨髄異形成症候群 1日1回10mgを経口投与する	多発性骨髄腫 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

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
FDA Pregnancy Category	X
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	X

<参考：FDA分類の概要>

X : Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.

<参考：オーストラリアの分類の概要>

X : 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.

XIII. 備考

その他の関連資料

多発性骨髄腫の治療効果判定基準(改変Bladé基準)

治療効果	判定基準
完全奏効 (Complete Response, CR)	<p>完全奏効 (CR) は、以下のすべての基準を満たす必要がある</p> <ol style="list-style-type: none"> 電気泳動法による測定で、血清中及び尿中にM蛋白が検出されず、この状態が6週間以上持続 電気泳動法による測定の±2週間以内に次の事項が確認されている <ul style="list-style-type: none"> 免疫固定法により、血清中及び尿中のM蛋白が検出されない 骨髄穿刺又は骨髄生検で、骨髄細胞中の形質細胞の割合が<5% 軟部組織腫瘍(形質細胞腫)が消失 溶骨性病変の病変数の増加や大きさの増大がない(圧迫骨折の有無は問わない)
中等度奏効 (Remission Response, RR)	<p>中等度奏効 (RR) は、以下のすべての基準を満たす必要がある</p> <ol style="list-style-type: none"> 電気泳動法による測定で、血清中M蛋白濃度がベースライン値と比べて75~99%減少し、この状態が6週間以上持続。又は、24時間尿中M蛋白排泄量がベースライン値と比べて90~99%減少あるいは200mg未満へ低下し、この状態が6週間以上持続 電気泳動法による測定の±2週間以内に次の事項が確認されている <ul style="list-style-type: none"> 軟部組織腫瘍(形質細胞腫)の標的病変の大きさ(2つの垂直直径の積和)が≥50%縮小(X線検査又は理学的検査)、さらに、評価可能な軟部組織腫瘍(形質細胞腫)又は評価不能病変の明らかな進行を認めない 溶骨性病変の病変数の増加や大きさの増大がない(圧迫骨折の有無は問わない) 骨髄穿刺又は骨髄生検で、骨髄腫の病勢進行がみられない
部分奏効 (Partial Response, PR)	<p>部分奏効 (PR) は、以下のすべての基準を満たす必要がある</p> <ol style="list-style-type: none"> 電気泳動法による測定で、血清中M蛋白濃度がベースライン値と比べて50~74%減少し、この状態が6週間以上持続。又は、24時間尿中M蛋白排泄量がベースライン値と比べて50~89%減少し、この状態が6週間以上持続 電気泳動法による測定の±2週間以内に次の事項が確認されている <ul style="list-style-type: none"> 軟部組織腫瘍(形質細胞腫)の標的病変の大きさ(2つの垂直直径の積和)が≥50%縮小(X線検査又は理学的検査)、さらに、評価可能な軟部組織腫瘍(形質細胞腫)又は評価不能病変の明らかな進行を認めない 溶骨性病変の病変数の増加や大きさの増大がない(圧迫骨折の有無は問わない) 骨髄穿刺又は骨髄生検で、骨髄腫の病勢進行がみられない

治療効果	判定基準
病勢安定 (Stable Disease、SD)	PR以上又はPDのいずれの基準にも合致しない
安定状態 (Plateau Phase of Response)	PR以上と判定された患者で、M蛋白値の変動が最低値の±25%以内に収まっている状態がPD又は更なる反応なしに3ヵ月以上持続する場合、及び軟部組織腫瘍(形質細胞腫)がある場合には、軟部組織腫瘍(形質細胞腫)の大きさの変動が最低値の±25%以内に収まっている状態がPD又は更なる反応なしに3ヵ月以上持続する場合に「安定状態」と定義する。
病勢進行 (Progressive Disease、PD) 【CRを達成した患者】	CRを達成した患者でのPDは、以下のいずれかの基準を満たす必要がある 1. 1週間以上の間隔をあけて実施した2回の連続した免疫固定法又は電気泳動法の測定で、血清中又は尿中にM蛋白が再検出 2. 骨髓穿刺又は骨髓生検で、骨髓細胞中の形質細胞の割合が≥5%に増加 3. 新たな溶骨性病変又は軟部組織腫瘍(形質細胞腫)出現 4. 残存する骨病変の大きさが明らかに増大(圧迫骨折の有無は問わない) 5. 他の原因によらない高カルシウム血症の発現(血清アルブミン濃度に対して補正した血清カルシウム濃度が>11.5mg/dL[2.8 mmol/L])
病勢進行 (Progressive Disease、PD) 【CR以外の患者】	CRを達成しなかった患者でのPDは、以下のいずれかの基準を満たす必要がある 1. 1週間以上の間隔をあけて実施した2回の連続した測定で、血清中M蛋白濃度が最低値から>25%増加し、かつ絶対値としての増加が≥500mg/dL(5g/L) 2. 1週間以上の間隔をあけて実施した2回の連続した測定で、24時間尿中M蛋白排泄量が最低値から>25%増加し、かつ絶対値としての増加が≥200mg/24h 3. 骨髓穿刺又は骨髓生検で、骨髓細胞中の形質細胞の割合が最低割合に比べて>25%増加し、かつ絶対値としての増加が≥10% 4. 新たな溶骨性病変又は軟部組織腫瘍(形質細胞腫)出現 5. 残存する骨病変の大きさが明らかに増大(圧迫骨折の有無は問わない) 6. 存在する測定可能な軟部組織腫瘍(形質細胞腫)の大きさが、最低値に比べて>25%増加 7. 評価可能な軟部組織腫瘍(形質細胞腫)又は評価不能病変の明らかな進行 8. 他の原因によらない高カルシウム血症の発現(血清アルブミン濃度に対して補正した血清カルシウム濃度が>11.5mg/dL[2.8 mmol/L])

骨髄異形成症候群における赤血球反応の定義

試験	評価	定義
MDS-007	赤血球メジャー反応	ベースライン時に赤血球輸血依存の貧血を有する場合：治療期間中の連続56日以上にわたり、赤血球輸血依存から離脱かつHb濃度がベースライン時の値に比べて $\geq 1.0\text{g/dL}$ 増加 ベースライン時に輸血非依存でHb濃度 $< 10\text{g/dL}$ の貧血を有する場合：治療期間中の連続56日以上にわたり、Hb濃度がベースライン時の値に比べて $> 2.0\text{g/dL}$ 増加
	赤血球マイナー反応	ベースライン時に赤血球輸血依存の貧血を有する場合：治療期間中の連続56日間の輸血量が治療前に比べて $\geq 50\%$ 減少（治療前の輸血は、治療開始前56日間に必要とされた赤血球総輸血量） ベースライン時に輸血非依存でHb濃度 $< 10\text{g/dL}$ の貧血を有する場合：治療期間中の連続56日以上にわたり、Hb濃度がベースライン時に比べて $\geq 1.0\text{g/dL}$ 、 $\leq 2.0\text{g/dL}$ 増加
MDS-003	赤血球輸血からの離脱（連続56日以上）	連続56日以上赤血球輸血を必要とせず、この輸血されていない期間の最大Hb濃度（ただし、直近の赤血球輸血後30日間のHb値を除く）がベースライン値（治療開始前56日間の最低Hb値）に比べて $\geq 1\text{g/dL}$ 増加
	赤血球輸血量の50%以上の減少	治療開始直前56日間の赤血球総輸血量と比較し、試験期間中の連続56日間の総輸血量が $\geq 50\%$ 減少
MDS-004	赤血球輸血からの離脱（連続182日又は56日以上）	連続182日又は56日以上赤血球輸血を必要とせず、この輸血されていない期間の最大Hb濃度（ただし、直近の赤血球輸血後7日間のHb値を除く）がベースライン値（スクリーニング/ベースライン時の最低Hb値）に比べて $\geq 1\text{g/dL}$ 増加

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

IPSSのスコア値の合計によるリスク分類

分類	スコア合計	生存期間中央値(年)	年齢別生存期間中央値(年)			
			≤ 60 歳	> 60 歳	≤ 70 歳	> 70 歳
低リスク	0	5.7	11.8	4.8	9.0	3.9
中間-1リスク	0.5~1.0	3.5	5.2	2.7	4.4	2.4
中間-2リスク	1.5~2.0	1.2	1.8	1.1	1.3	1.2
高リスク	≥ 2.5	0.4	0.3	0.5	0.4	0.4

