

## レブラミド<sup>®</sup>カプセル5mg 安全性情報のお知らせ

### 二次発がんの潜在的リスクについて

製造販売元 セルジーン株式会社

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚くお礼申し上げます。

さて、レブラミド（レナリドミド水和物）の海外臨床試験で得られた二次発がんの潜在的リスクに関する安全性情報についてお知らせいたします。

今般、未治療あるいは自家造血幹細胞移植後の多発性骨髄腫患者を対象とした3つの海外臨床試験の予備的な検討の結果、コントロール群と比較してレブラミド投与群でAML、MDS又はリンパ腫等の発現率増加が示されました（各試験の概要は別紙をご参照下さい）。現在弊社では、これらの臨床試験を含め、これまでに終了及び実施中のレブラミドの臨床成績について詳細に解析しているところです。

レブラミドの未治療多発性骨髄腫及び造血幹細胞移植後の多発性骨髄腫の維持療法への効能・効果は、本邦及び欧米で承認されておりませんが、これらの海外臨床試験の予備的な検討結果を受け、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）は、レブラミドによる二次発がんの潜在的リスクについて評価を開始しました。本邦においても弊社は、厚生労働省・医薬品医療機器総合機構（PMDA）における評価に協力しているところです。

現在日米欧で承認されている適応（再発又は難治性の多発性骨髄腫等）については、レブラミドの投与量の調節や休薬、処方制限などの措置は日米欧いずれの規制当局からも必要とされておりません。

弊社といたしましては、引き続き二次発がんに関する情報について、海外の動向と併せて速やかに入手するとともに、国内での安全性情報も踏まえ対応を検討する所存であり、現在、PMDAとも相談を行っております。

先生方におかれましては、今後とも欧米の状況やレブラミドのリスク及びベネフィットを十分にご理解いただいた上でレブラミドを適正にご使用いただくとともに、レブラミドによる有害事象が認められた場合には弊社医薬情報担当者へ速やかにご連絡いただきますよう、ご協力のほどお願い申し上げます。

謹白

(参考)

1. 本邦でのレブラミドの効能・効果
  - 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
  
2. FDA 及び EMA のホームページ
  - FDA) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250575.htm>
  - EMA) [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/03/news\\_detail\\_001225.jsp&murl=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/03/news_detail_001225.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

## 悪性腫瘍（Second Primary Malignancies）の発現状況について

レブラミドの3つの海外臨床試験（CC-5013-MM-015 試験、CALGB 100104 試験、IFM 2005-02 試験）の概要と悪性腫瘍の発現状況をお示しします。なお、以下に示したデータは予備的な検討結果であり、確定したものではないことをご了承ください。

現在、セルジーン社は、上述の CC-5013-MM-015 試験、CALGB 100104 試験、IFM 2005-02 試験を含め、実施中又はこれまでに終了したレブラミドの試験での悪性腫瘍の発現状況を調査しており、今後更なる評価をしていく予定です。セルジーン社としては、患者の安全と薬剤の適正使用を第一に考え、引き続き悪性腫瘍に対する評価を日米欧の規制当局（厚生労働省及び PMDA、FDA、EMA）とともに進めていく所存です。

### 1. CC-5013-MM-015 試験（海外セルジーン社が実施している試験）の概要

#### (1) 試験デザイン

CC-5013-MM-015 試験は、65 歳以上の未治療の MM 患者を対象とした第 III 相ランダム化プラセボ対照 3 群二重盲検比較試験であり、melphalan+prednisone（MP 療法）とレブラミドとの併用療法（MPR 療法）、及びレブラミド維持療法の有効性、安全性を検討した。試験デザインを図 1 に示す。本試験は二重盲検期（9 サイクルの導入療法+その後の維持療法）、オープンラベル期、追跡調査期の 3 期から構成され、患者は二重盲検期で MPR 療法+レブラミドの維持療法（MPR+R 群）、MPR 療法+プラセボ（MPR+p 群）、MP 療法+プラセボ（MPp+p 群）の 3 群にランダム化された（各群及び各期の用法用量は図 1 参照）。二重盲検期は病勢進行又は忍容できない有害事象発現まで継続し、追跡期間は 5 年以上とした。

図 1 CC-5013-MM-015 試験のデザイン



(2) 悪性腫瘍の発現状況（中間解析データ）

本試験には患者 459 名が登録され、455 名に薬剤が投与された（MPR+R 群：150 名、MPR+p 群：152 名、MPp+p 群：153 名）。

2011 年 2 月時点で報告された悪性腫瘍の発現状況を表 1 に示す。悪性腫瘍の追跡期間の中央値は 2.5 年であり、群別の悪性腫瘍発現患者数とその割合(%)は、MPR+R 群で 12 名(8.0%)、MPR+p 群で 9 名(5.9%)、MPp+p 群で 4 名(2.6%)であった。

表 1 悪性腫瘍の発現状況【CC-5013-MM-015 試験】（中間解析データ）

投与群（評価患者数）	MPR+R 群 (n = 150)	MPR+p 群 (n = 152)	MPp+p 群 (n = 153)
悪性腫瘍発現患者数 (%)	12 (8.0)	9 (5.9)	4 (2.6)
血液悪性腫瘍	7 (4.7)	5 (3.3)	1 (0.7)
急性骨髄性白血病 (AML)	4 (2.7)	2 (1.3)	0 (0.0)
骨髄異形成症候群 (MDS) から AML へ移行	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
MDS	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)
慢性骨髄単球性白血病 (CMML)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
T 細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
固形悪性腫瘍	5 (3.3)	4 (2.6)	3 (2.0)

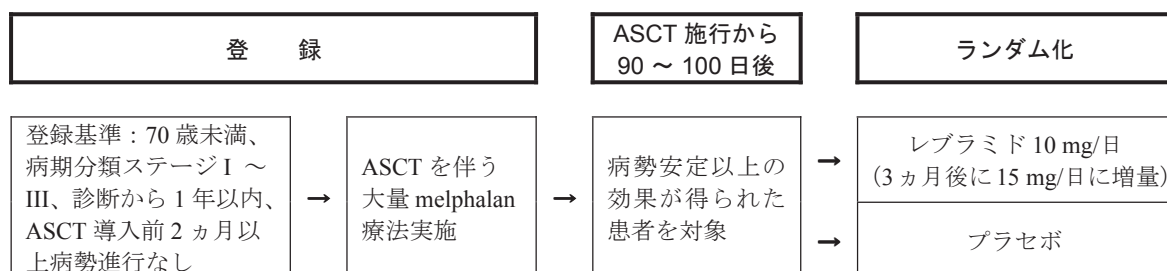
発現患者数 (%)

2. CALGB 100104 試験（セルジーン社以外が実施している試験）の概要

(1) 試験デザイン

CALGB 100104 試験は、70 歳未満の未治療の MM 患者を対象に、がん・白血病グループ B（Cancer and Leukemia Group B、CALGB）が実施した第 III 相ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験であり、自家造血幹細胞移植（ASCT）を伴う大量化学療法（melphalan、200 mg/m<sup>2</sup>）後に維持療法としてレブラミドを投与したときの有効性、安全性を検討した。試験デザインを図 2 に示す。ASCT 施行から 90～100 日後の時点で病勢安定であった患者が 2 つの投与群（レブラミド群、プラセボ群）のいずれかにランダム化された。レブラミドの用量は 10 mg/日であり、3 ヶ月後に 15 mg/日に増量することとした。また、グレード 3 以上の有害事象が発現した場合には休薬し、グレード 2 以下に回復した後再開することとした。投与は病勢が進行するまで継続した。

図 2 CALGB 100104 試験のデザイン



(2) 悪性腫瘍の発現状況（中間解析データ）

本試験には患者 568 名が登録され、このうち 460 名がランダム化された（レブラミド群 231 名、プラセボ群 229 名）。

2011 年 2 月時点で報告された悪性腫瘍の発現状況を表 2 に示す。悪性腫瘍の追跡期間の中央値は 1.6 年であり、群別の悪性腫瘍発現患者数とその割合 (%) はレブラミド群で 18 名 (7.8%)、プラセボ群で 5 名 (2.2%) であった。

表 2 悪性腫瘍の発現状況【CALGB 100104 試験】（中間解析データ）

投与群（評価患者数）	レブラミド群 (n = 231)	プラセボ群 (n = 229)
悪性腫瘍発現患者数 (%)	18 (7.8)	5 (2.2)
血液悪性腫瘍	10 (4.3)	1 (0.4)
急性骨髄性白血病 (AML)	4 (1.7)	0 (0.0)
骨髄異形成症候群 (MDS) から AML へ移行	1 (0.4)	0 (0.0)
MDS	3 (1.3)	1 (0.4)
B 細胞性急性リンパ性白血病 (B-ALL)	1 (0.4)	0 (0.0)
ホジキン病 (Hodgkin's Disease)	1 (0.4)	0 (0.0)
固形悪性腫瘍	8 (3.5)	4 (1.7)

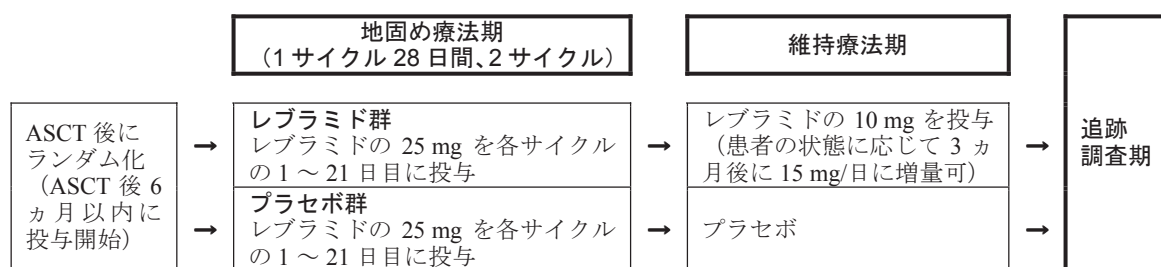
発現患者数 (%)

3. IFM 2005-02 試験（セルジーン社以外が実施している試験）の概要

(1) 試験デザイン

IFM 2005-02 試験は、65 歳以下の未治療の MM 患者を対象に、フランス語圏内骨髄腫研究グループ（Intergroupe Francophone du Myelome、IFM）が実施した第 III 相ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験であり、自家造血幹細胞移植（ASCT）を伴う大量化学療法（melphalan、200 mg/m<sup>2</sup>）後に維持療法としてレブラミドを投与したときの有効性、安全性を検討した。試験デザインを図 3 に示す。本試験は ASCT 施行後の地固め療法期、維持療法期、追跡調査期の 3 期から構成され、ASCT 施行後 6 ヶ月以内に、血液学的に回復し病勢進行のない患者が 2 つの投与群（レブラミド群、プラセボ群）のいずれかにランダム化された。用法用量として、地固め療法期では 1 サイクルを 28 日間とし、レブラミド群、プラセボ群ともにレブラミドの 25 mg/日を各サイクルの 1～21 日目に 2 サイクル投与した。維持療法期のレブラミド群では 10 mg/日を投与し（患者の状態に応じて 3 ヶ月後に 15 mg/日に増量可）、プラセボ群ではプラセボを投与した。投与は再発まで継続した。

図 3 IFM 2005-02 試験のデザイン



(2) 悪性腫瘍の発現状況（中間解析データ）

本試験には 614 名の患者が登録されランダム化された（レブラミド群 307 名、プラセボ群 307 名）。このうち 608 名に薬剤が投与された（レブラミド群 306 名、プラセボ群 302 名）。

2011 年 1 月時点で報告された悪性腫瘍の発現状況を表 3 に示す。悪性腫瘍の追跡期間の中央値は 3.1 年であり、群別の悪性腫瘍発現患者数とその割合 (%) はレブラミド群で 17 名 (5.6%)、プラセボ群で 3 名 (1.0%) であった。

表 3 悪性腫瘍の発現状況【IFM 2005-02 試験】（中間解析データ）

投与群（評価患者数）	レブラミド群 (n = 306)	プラセボ群 (n = 302)
悪性腫瘍発現患者数 (%)	17 (5.6)	3 (1.0)
血液悪性腫瘍	11 (3.4)	2 (0.7)
急性骨髄性白血病 (AML)	2 (0.7)	2 (0.7)
骨髄異形成症候群 (MDS)	3 (1.0)	0 (0.0)
B 細胞性急性リンパ性白血病 (B-ALL)	2 (0.7)	0 (0.0)
ホジキン病 (Hodgkin's Disease)	4 (1.3)	0 (0.0)
固形悪性腫瘍	6 (2.0)	1 (0.3)

発現患者数 (%)

資料請求先: **おくすり相談室**

 **TEL ☎0120-786702**

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

**FAX ☎0120-786703**

[www.revlimid-japan.jp](http://www.revlimid-japan.jp)



製造販売元  
**セルジーン株式会社**

〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番3号