医薬品リスク管理計画
（RMP）

日本標準商品分類番号
874291

抗造血器悪性腫瘍剤

薬価基準収載

レナリドミドカプセル2.5mg/5mg「サワイ」

毒薬 処方箋医薬品注）　注）注意－医師等の処方箋により使用すること

レナリドミドカプセル

適正使用ガイド

本ガイドは、レナリドミドカプセル2.5mg/5mg「サワイ」（一般名：レナリドミド）を適正に使用いただくため、投与患者の選択、投与方法、投与中の注意すべき事項、発現のおそれがある重大な副作用とその対策について解説しています。熟読の上、レナリドミドを適正使用するためのガイドとしてください。
レナリドミドの特徴的な副作用として、以下が警告に記載されています。
●催奇形性　●深部静脈血栓症、肺塞栓症

本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、RevMate®（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）が定められていますので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守してください。
本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行ってください。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始してください。

1. 警告
1.1 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないこと。[2.1、9.5参照]
1.2 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。[2.2、9.5参照]
1.3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[9.4.1、9.5参照]
1.4 本剤は精液中へ移行することから、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。[9.4.2、16.3参照]
1.5 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。
1.6 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[1.1、9.5参照]
2.2 適正管理手順を遵守できない患者[1.2、9.5参照]
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効能又は効果、用法及び用量、警告、禁忌を含む注意事項等情報等については、最新の電子添文にてご確認ください。
また、併用薬剤の使用にあたっては、各製品の電子添文をご参照ください。

sawai

MM/MDS(5q-)/FL・MZL

適正使用のお願い

この適正使用ガイドでは、レナリドミドカプセル2.5mg/5mg「サワイ」(以下、本剤) による治療を適正に行っていただくために、投与患者の選択、投与方法、投与中の注意すべき事項、発現のおそれがある重大な副作用とその対策について解説しています。

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

本剤を適正かつ安全にご使用いただくために、最新の電子添文、本ガイド、RevMate®ガイダンスを熟読いただきますようお願い致します。

本剤の適正使用情報については、
弊社の「医療関係者向け総合情報サイト」もご参照ください。
https://med.sawai.co.jp/

(01)14987080079504
専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、
電子添文を閲覧できます。

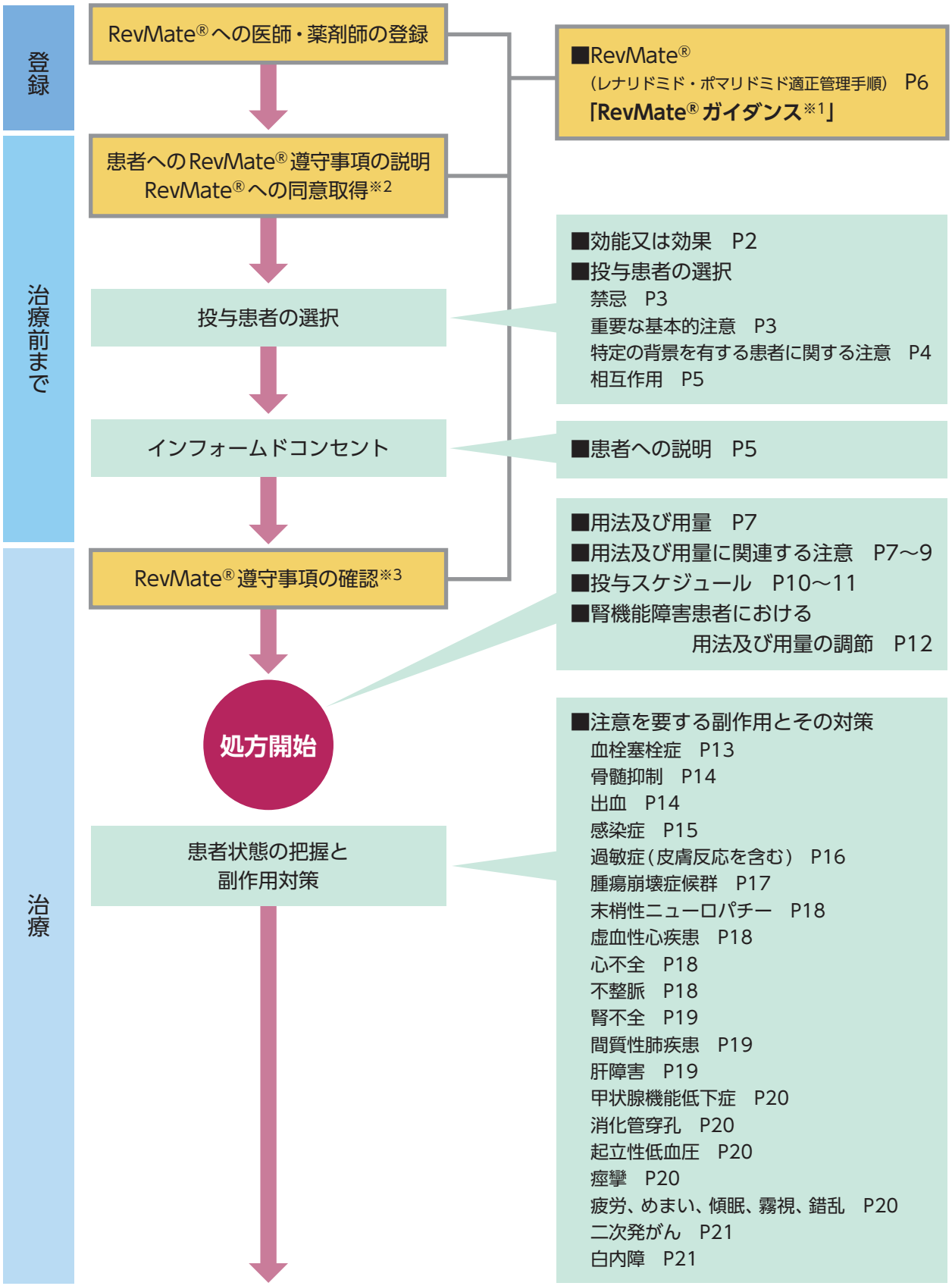
RevMate®は米国Celgene Corporation (Bristol-Myers Squibbの関係会社) の登録商標です。

CONTENTS

適正使用のためのフローと注意事項…… 1
効能又は効果…… 2
投与患者の選択
禁忌…… 3
重要な基本的注意…… 3
特定の背景を有する患者に関する注意…… 4
相互作用…… 5
患者への説明…… 5
催奇形性とRevMate®（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）… 6
用法及び用量／休薬・減量・再開の目安
用法及び用量…… 7
用法及び用量に関連する注意…… 7
投与スケジュール…… 10
腎機能障害患者における用法及び用量の調節…… 12
注意を要する副作用とその対策
血栓塞栓症…… 13
骨髄抑制…… 14
出血…… 14
感染症…… 15
過敏症（皮膚反応を含む）…… 16
腫瘍崩壊症候群…… 17
参考 腫瘍フレア…… 17
末梢性ニューロパチー…… 18
虚血性心疾患…… 18
心不全…… 18
不整脈…… 18
腎不全…… 19
間質性肺疾患…… 19
肝障害…… 19
甲状腺機能低下症…… 20
消化管穿孔…… 20
起立性低血圧…… 20
痙攣…… 20
疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱…… 20
二次発がん…… 21
白内障…… 21
参考資料
急性骨髄性白血病（AML）への移行について…… 22
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫における有効性… 23
臨床試験の概要…… 24
臨床試験におけるレナリドミドの休薬・減量・中止基準…… 27

適正使用のためのフローと注意事項

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



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

※2 Ver.7.0以降の様式で同意を取得した患者に対しては、本剤に切り替えた（別の後発品や先発品に切り替えも含む）としても再同意は不要です。変更に際しては、医師、薬剤師から説明資材を用いて十分に説明し、説明を行った旨を遵守状況確認票に記録してください。

※3 RevMate®遵守事項の確認は処方の前に毎回行ってください。

効能又は効果

本剤の使用に際しては、本剤の適応疾患であることをご確認ください。

- **多発性骨髄腫**
- **5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群**
- **再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫**

5. 効能又は効果に関連する注意

〈多発性骨髄腫及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

5.1 電子添文「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.5参照]

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

5.2 国際予後判定システム（International prognostic scoring system：IPSS）によるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉

5.3 タファシタマブ（遺伝子組換え）と併用する際の用法及び用量は、タファシタマブ（遺伝子組換え）の電子添文を参照すること。

投与患者の選択

本剤とデキサメタゾン、リツキシマブ（遺伝子組換え）又はその他の抗悪性腫瘍剤を併用して投与する場合は、本剤、デキサメタゾン、リツキシマブ（遺伝子組換え）及びその他の抗悪性腫瘍剤の最新の電子添文をご確認ください。

禁忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1、9.5参照］

2.2 適正管理手順を遵守できない患者［1.2、9.5参照］ ▶P6参照

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重要な基本的注意

本剤の投与に際しては、以下の注意事項に留意して投与してください。

8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。［9.1.5、11.1.4参照］ ▶P15参照

特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 深部静脈血栓症のリスクを有する患者

深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。[1.6、11.1.1参照] ▶P13参照

9.1.2 骨髄抑制のある患者

重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。[7.7、7.8、7.10、8.2、11.1.3参照] ▶P14参照

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者 ▶P16参照

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

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、11.1.4参照] ▶P15参照

9.2 腎機能障害患者

投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。 ▶P12参照

副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎機能障害が悪化することがある。[7.1、16.6.1、17.1.3参照] ▶P19参照

9.4 生殖能を有する者 ▶P6参照

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与開始４週間前及び本剤投与開始３日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は４週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了４週間後に妊娠検査を実施すること。投与開始予定４週間前から投与終了４週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[1.3、9.5参照]

9.4.2 男性には、投与終了４週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。[1.4、16.3参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

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

患者への説明

本剤の治療開始に先立って、患者と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）を十分説明し、文書で同意を得てから投与を開始してください。

参考

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

・レナリドミドの海外臨床試験（MDS-004試験）では、FAB分類が用いられ、増殖性（白血球数≧12,000/μL）の慢性骨髄単球性白血病（CMML）が除外されていました。
・赤血球輸血非依存性の貧血症状を有する5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群の患者については、本剤投与のリスク・ベネフィットを評価できる臨床成績が得られていないことから、本剤の投与は推奨できません。
・MDS-004試験における主要評価項目は、赤血球輸血依存からの離脱です。
・本剤によって赤血球輸血依存から離脱しても、再度、赤血球輸血依存となる場合があります。

催奇形性とRevMate®（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）

- **類薬において催奇形性が報告されています。**
- **レナリドミドは、ヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないでください。**
- **本剤の使用にあたっては、胎児への曝露を避けるため、適正管理手順（RevMate®）が定められていますので、本手順を遵守してください。**

レナリドミドは、カニクイザルによる非臨床試験において催奇形性が認められたため、ヒトで催奇形性を有する可能性があります。そのため、レナリドミドの胎児への曝露防止を目的としたRevMate®（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）を定めていますので、遵守いただきますようお願い致します。
本剤の使用にあたっては、患者とそのご家族等に以下の遵守事項について説明し、処方ごとに遵守状況を確認してください。

遵守事項		A男性	B女性※1	C女性※2
催奇形性	「レナリドミドは催奇形性を有する」ことの理解	●	●	●
	精子・精液の提供の禁止 ・服用開始から服用中止４週間後まで（休薬期間を含む）	●		
	授乳の禁止 ・服用開始から服用中止４週間後まで（休薬期間を含む）			●
	献血の禁止 ・服用開始から服用中止４週間後まで（休薬期間を含む）	●	●	●
妊娠回避	性交渉を控えるか、男女ともに適切な避妊措置を行う			
	男性：必ずコンドームを着用 女性パートナー：避妊法の実施（推奨） ・服用開始から服用中止４週間後まで（休薬期間を含む）	●		
	女性：１種類以上の避妊法を実施 男性パートナー：必ずコンドームを着用 ・服用開始４週間前から服用中止４週間後まで（休薬期間を含む）			●
	妊婦との性交渉は完全に控える ・服用開始から服用中止４週間後まで（休薬期間を含む）	●		
	妊娠反応検査*と適切な避妊措置の確認 ・服用開始４週間前**、服用開始時（開始３日前から直前）、４週間を超えない間隔、服用中止時、服用中止４週間後			●
	患者さん又はそのパートナーが、妊娠した、もしくは妊娠した可能性がある場合は処方医師に連絡する 「C女性」の場合は、ただちにレナリドミドの服用を中止する	●		●
保管・管理	レナリドミドの保管には十分注意し、他人と共有または譲渡してはならない	●	●	●
	処方ごとに、処方医師に残薬数を伝えなければならない	●	●	●
	レナリドミド服用中止後は残薬を薬剤部（院内薬局）に返却する	●	●	●
	レナリドミドのカプセルを開けて、薬剤を取り出してはならない	●	●	●

＊　：妊娠反応検査は原則として、薬剤を処方する医療機関において実施してください。
ただし、患者さんの特段の事情により当該医療機関で妊娠反応検査を実施することができない場合は、事前にRevMate®合同運営委員会から承認を得てください。
＊＊：服用開始予定日の４週間以上前から性交渉をしていないことが確認できた場合、服用開始４週間前の妊娠反応検査は省略可
※1 B女性：以下、①、②、③のいずれかを満たす女性患者
①自然閉経した女性（45歳以上で、１年以上月経がない）、子宮又は両側卵巣を摘出した女性、あるいは子宮又は両側卵巣が先天的にない女性
②年齢にかかわらず、産婦人科専門医が産婦人科診療ガイドライン（婦人科外来編の早発卵巣不全の項）に準じて、定期的に卵巣機能が停止していることを確認した女性
③処方医師が、患者の申告を踏まえ、全身状態不良等の重篤な身体的理由により妊娠の機会がないと判断した女性
※2 C女性：上記に該当なし（妊娠する可能性のある女性患者）

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

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

用法及び用量／休薬・減量・再開の目安

用法及び用量

● 多発性骨髄腫

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法またはB法で経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

A法：1日1回25mgを21日間連日投与した後、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。

B法：1日1回25mgを14日間連日投与した後、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。

● 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

● 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回20mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして最大12サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

■ 服用に関する指導

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

・高脂肪食の食事の摂取前後は、服用を避けることが望ましいとされています。

▶「用法及び用量に関連する注意」7.2 参照

用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。［9.2、16.6.1、17.1.3参照］

7.2 高脂肪食摂取後の投与によってAUC及びC_{max}の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。［16.2.1参照］

7.3 血小板減少又は好中球減少を除くGrade 3又は4の副作用（GradeはCTCAEに基づく）が発現した場合には、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。

〈多発性骨髄腫〉

7.4 本剤の投与サイクル、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、電子添文「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.1-17.1.4参照］

7.5 未治療の多発性骨髄腫に対するダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用については、本剤の休薬・減量基準も含め、ダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合皮下注製剤の電子添文を参照すること。

7.6 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.7 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3参照]

未治療の多発性骨髄腫での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/μL以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mgを1日1回投与で再開。
好中球減少	500/μL未満に減少又は発熱性好中球減少症（1,000/μL未満に減少及び体温38.5℃以上の場合）	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5mgを1日1回投与で再開。

本剤を減量した後、医師により骨髄機能が回復したと判断される場合には用量を5mgずつ増量（2.5mg投与の場合は5mgへ増量）することができる。ただし、開始用量を超えないこと。

再発又は難治性の多発性骨髄腫での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、 再度30,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 ・その後1,000/μL以上に回復（ただし、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤25mgを1日1回投与で再開。 ・その後1,000/μL以上に回復（ただし、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、 再度1,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

7.8 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。［8.2、9.1.2、11.1.3参照］

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル注)下げた用量で再開。 ・測定値が50,000/μL以上に回復した場合。 ・7日以上の間隔をあけて測定値が2回以上25,000/μLから50,000/μLであった場合。
好中球減少	500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が500/μL以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から1用量レベル注)下げた用量で再開。

注）再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
用量レベル1	1日1回5mgを連日経口投与する。
用量レベル2	2日に1回5mgを経口投与する。
用量レベル3	1週間に2回5mgを経口投与する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

7.9 リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与に際しては、電子添文「17.臨床成績」の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で投与すること。［17.1.6参照］

7.10 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。［8.2、9.1.2、11.1.3参照］

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	50,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度50,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/μL未満が7日以上持続 又は 発熱性好中球減少症（1,000/μL未満に減少及び体温38.5℃以上の場合） 又は 500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度以下の事象が発現 1,000/μL未満が7日以上持続 又は 発熱性好中球減少症（1,000/μL未満に減少及び体温38.5℃以上の場合） 又は 500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。

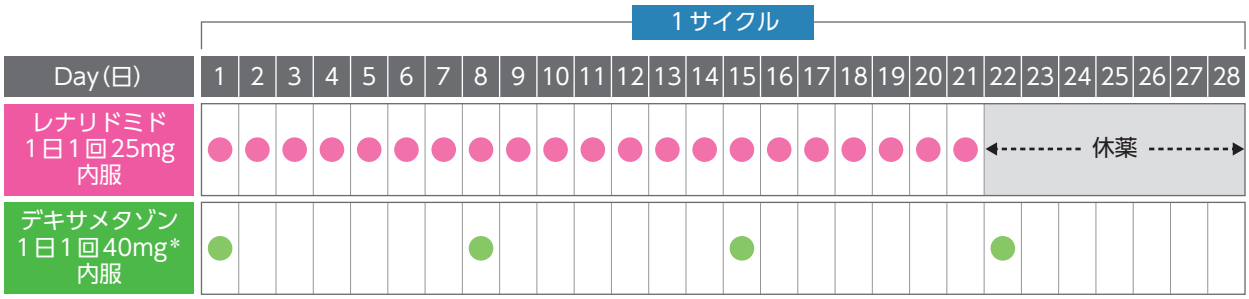
投与スケジュール

多発性骨髄腫

A法

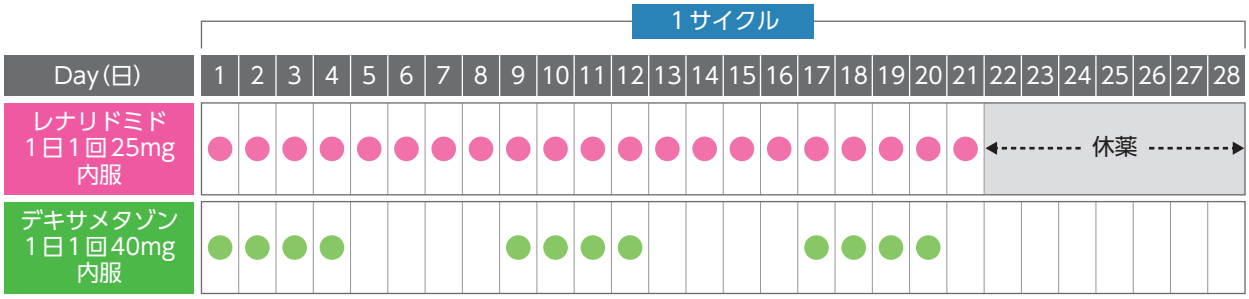
(例) デキサメタゾンと併用して投与する場合

■ 未治療の多発性骨髄腫



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

■ 再発又は難治性の多発性骨髄腫



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

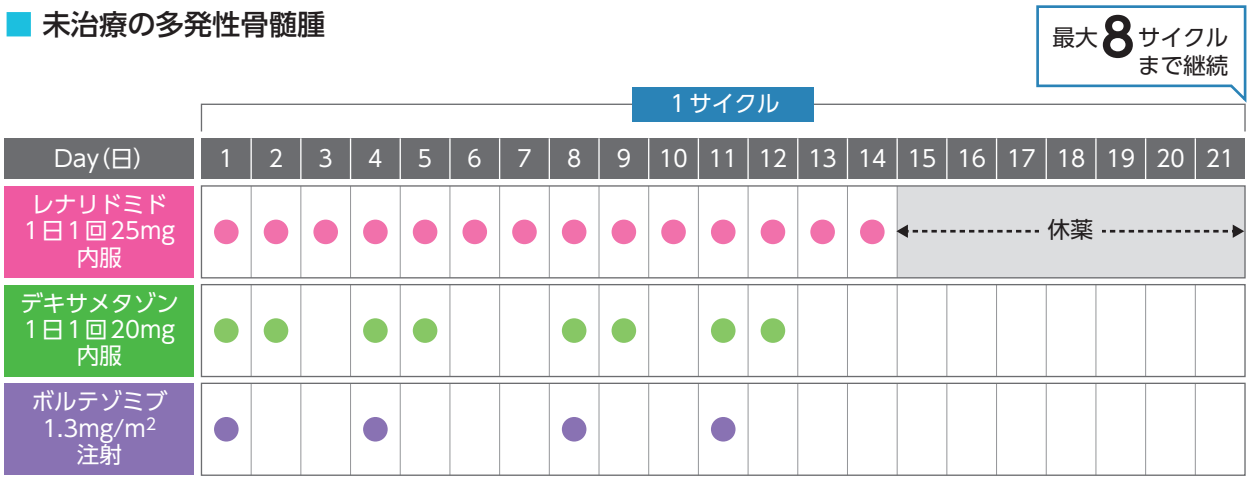
国内外の臨床試験において、レナリドミド＋デキサメタゾン療法は、病勢進行あるいは耐容できない毒性が発現するまで継続されました。

Benboubker L, et al. N Engl J Med. 2014; 371: 906-917.
Suzuki K, et al. Cancer Sci. 2016; 107: 653-658.
Weber DM, et al. N Engl J Med. 2007; 357: 2133-2142.
Dimopoulos M, et al. N Engl J Med. 2007; 357: 2123-2132.

B法

(例) ボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用して投与する場合

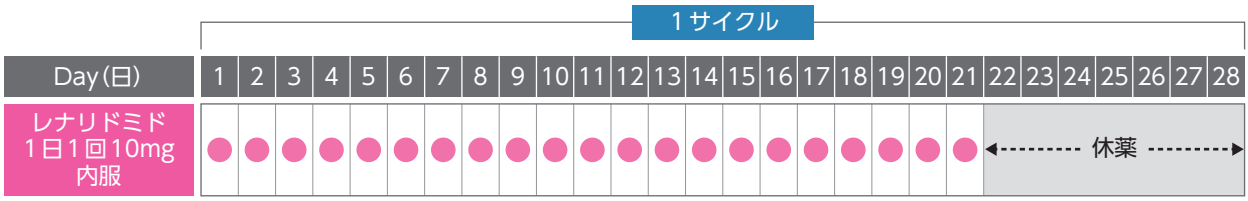
■ 未治療の多発性骨髄腫



21日間を1サイクルとして最大8サイクルまで投与を繰り返す。

Durie BGM, et al. Lancet. 2017; 389: 519-527.

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

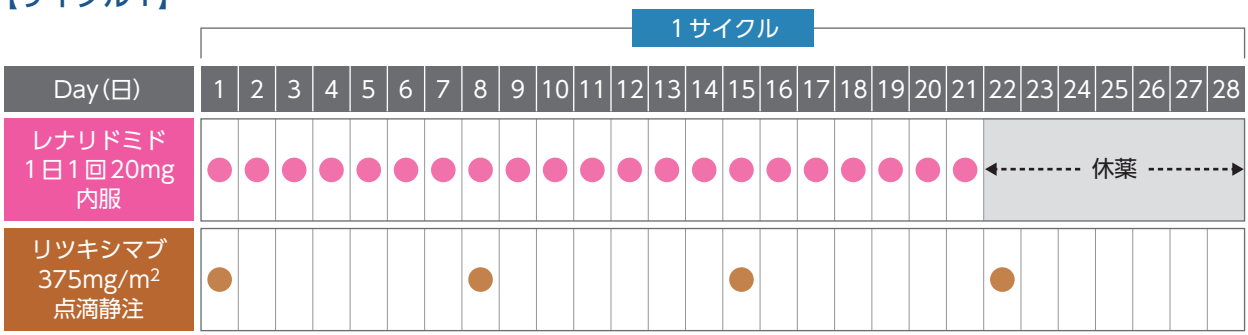


治療開始後16週（113日）を目途に治療効果の判定を行い、無効な場合は治療変更を考慮してください。

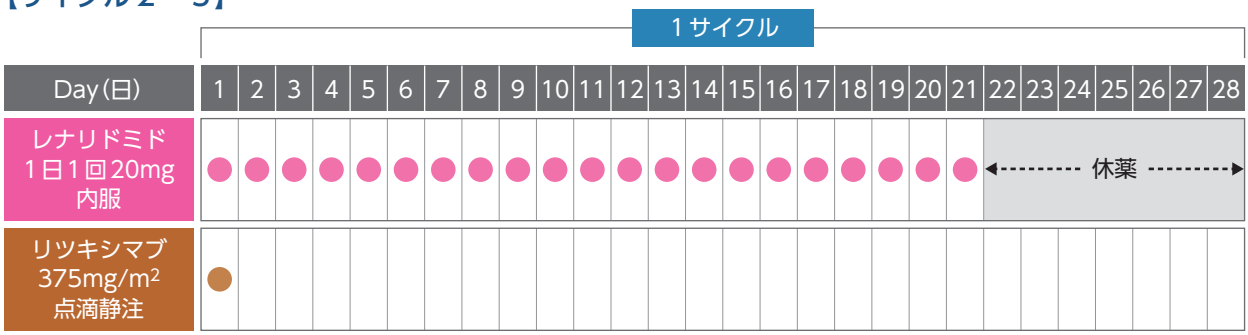
Fenaux P, et al. Blood. 2011; 118: 3765-3776.

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

【サイクル1】

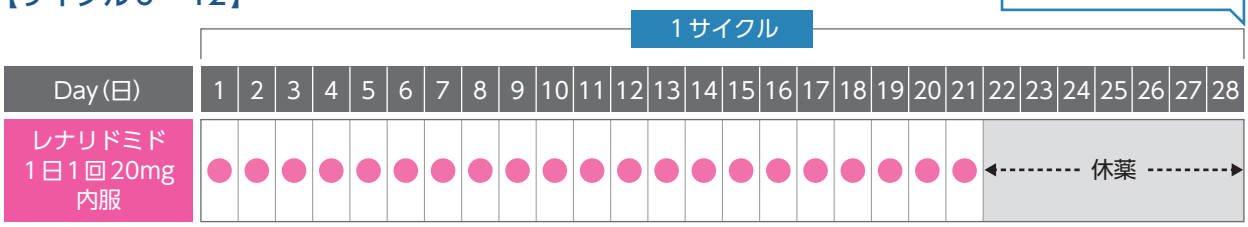


【サイクル2～5】



【サイクル6～12】

最大12サイクルまで継続



28日間を1サイクルとして最大12サイクルまで投与を繰り返す。
リツキシマブの投与スケジュールがサイクルごとに異なるため、注意すること。

Leonard JP, et al. J Clin Oncol. 2019; 37: 1188-1199.

腎機能障害患者における用法及び用量の調節

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、クレアチニンクリアランス、透析の有無によって、投与量及び投与間隔の調節を考慮してください。

腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安

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

CL_{cr}：クレアチニンクリアランス
用法・用量はシミュレーションに基づき算出しています。
a：レナリドミド5mgを2日に1回投与とすることもできる。
b：レナリドミド5mgを週3回投与とすることもできる。

注意を要する副作用とその対策

血栓塞栓症

深部静脈血栓症、肺塞栓症などの静脈血栓症、及び脳梗塞、一過性脳虚血発作、心筋梗塞などの動脈血栓症があらわれることがあります。深部静脈血栓症のリスクを有する患者では、深部静脈血栓症が発現、増悪することがあるため、特に注意が必要です。

リスク因子：静脈血栓症は、長期臥床、脱水、多血症、肥満、妊娠、下肢骨折、下肢麻痺、癌、心不全、ネフローゼ症候群、静脈血栓症の既往などを有した患者で発症しやすい可能性があります。また、動脈血栓症は、糖尿病、高脂血症、高血圧、高尿酸血症などを有した患者で発症しやすい可能性があります。

厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル：血栓症（血栓塞栓症、塞栓症、梗塞）」

【対策と処置】

・観察を十分に行いながら慎重に投与します。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、すみやかに血液検査や画像検査等の臨床検査を行い、抗血栓療法などの適切な処置を行ってください。

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

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

・患者には、下記の症状が認められた場合には、直ちに主治医に連絡するよう指導してください。

急激な片側下肢の腫脹・疼痛、胸痛、呼吸困難、四肢の麻痺、構音障害　など

対処法の参考

未治療の多発性骨髄腫を対象としたレナリドミドの海外臨床試験（MM-020試験）及び国内臨床試験（MM-025試験）では、レナリドミドの投与を受ける患者で、過去５年以内に深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往がある場合、投与開始後４ヵ月間は低分子ヘパリン、ヘパリン、又はワルファリンを予防的に投与するよう規定されていました。その後の試験期間中は、同様の抗凝固療法を継続、もしくは低用量アスピリンが投与されました。それ以外の患者では低用量アスピリン又は抗血栓薬を投与するよう規定されていました。

Benboubker L, et al. N Engl J Med. 2014; 371: 906-917.
Suzuki K, et al. Cancer Sci. 2016; 107: 653-658.

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫を対象としたレナリドミドの国際共同臨床試験（NHL-007試験）では、レナリドミドの投与を受ける患者でのリスクを評価し、これに応じ、抗凝固療法又は抗血小板療法による予防を推奨するよう規定されていました。

Leonard JP, et al. J Clin Oncol. 2019; 37: 1188-1199.

骨髄抑制

汎血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、貧血、発熱性好中球減少症等の骨髄抑制があらわれることがあります。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ことがあるため、特に注意が必要です。

【対策と処置】

・定期的に血液学的検査を実施するなど観察を十分に行い、好中球減少や血小板減少等の異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

▶「用法及び用量に関連する注意」(P7～9) を参照してください。

・G-CSF製剤の適切な使用も考慮してください。

・患者には、下記の症状が認められた場合には、すみやかに主治医に連絡するよう指導してください。

発熱、悪寒、咽頭痛、点状出血、紫斑、鼻出血、顔色が悪い、
易疲労感、倦怠感、頭重感　など

対処法の参考

未治療の多発性骨髄腫を対象としたレナリドミドの海外臨床試験 (MM-020試験) 及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群を対象とした海外臨床試験 (MDS-004試験) では、好中球減少症発現時のG-CSF製剤の投与は、主治医の判断によって実施するよう規定されていました。

Benboubker L, et al. N Engl J Med. 2014; 371: 906-917.
Fenaux P, et al. Blood. 2011; 118: 3765-3776.

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫を対象としたレナリドミドの国際共同臨床試験 (NHL-007試験) では、ASCOガイドライン又はESMOガイドラインに従い、G-CSF製剤の投与は、主治医の判断によって実施するよう規定されていました。

Leonard JP, et al. J Clin Oncol. 2019; 37: 1188-1199.

出血

血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例が報告されています。

【対策と処置】

・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

・患者には、下記の症状が認められた場合には、すみやかに主治医に連絡するよう指導してください。

点状出血、紫斑、鼻出血、歯肉出血　など

感染症

重篤な感染症があらわれることがあります。肺炎や敗血症により、死亡に至る例も報告されています。

Weber DM, et al. N Engl J Med. 2007; 357: 2133-2142.
Dimopoulos M, et al. N Engl J Med. 2007; 357: 2123-2132.

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）では、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあります。
また、進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあります。

【対策と処置】

・血液学的検査及び画像検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。
・患者には、下記の症状が認められた場合には、直ちに主治医に連絡するよう指導してください。

発熱、咳嗽　など

B型肝炎ウイルス再活性化

・本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行ってください。
・B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）では、本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。
・日本肝臓学会の最新の「B型肝炎治療ガイドライン」等を参考にして、異常が認められた場合には専門医への相談を考慮してください。

PML

・本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行ってください。
・厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業『プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班』から、「進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy：PML）診療ガイドライン2020」が発行されていますので、参考にしてください。

過敏症（皮膚反応を含む）

アナフィラキシー、血管性浮腫、発疹、蕁麻疹等の過敏症があらわれることがあります。また、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）があらわれることがあります。サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者では、特に注意が必要です。

【対策と処置】

・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
・全身性、落屑性、剥離性及び水疱性の皮疹、血管性浮腫のほか、皮膚粘膜眼症候群、TENなど重篤な皮膚障害が疑われる場合には直ちに投与を中止し、皮膚科医と連携の上、適切な処置を行ってください。
・患者には、下記の症状が認められた場合には、直ちに主治医に連絡するよう指導してください。

顔面・口唇・眼瞼の浮腫、口腔粘膜の違和感・腫脹、口唇のびらん、咽頭痛、38.0℃以上の発熱、眼の充血、紅斑　など

対処法の参考

レナリドミドの適正使用に関する海外のコンセンサスステートメントなどでは、Grade 3以上の皮膚症状が発現した場合はレナリドミドの休薬又は中止を考慮することとされています。また、皮膚症状に応じて下記の処置が推奨されています。

症状	処置
限局性の発疹	抗ヒスタミン剤、ステロイド外用剤など
広範な皮疹／丘疹	抗ヒスタミン剤、ステロイド外用剤など ＋ 低用量プレドニゾロンの短期間投与（例;10～20mg/日×14日間）
全身性、落屑性、剥離性、水疱性の皮疹	レナリドミドの投与を中止（投与は再開しない） 皮膚科医との連携により、適切な処置を行う

Dimopoulos MA, et al. Leukemia. 2011; 25: 749-760.
Palumbo A, et al. Blood Rev. 2009; 23: 87-93.
Reece D, et al. Adv Hematol. 2012; 2012: 621958.

腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。

【対策と処置】

・腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
・異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。
・必要に応じて、「腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイダンス」等を参考に適切な薬剤の予防投与を考慮してください。
・患者には、尿量の減少が認められた場合には、直ちに主治医に連絡するよう指導してください。

対処法の参考

欧米の研究者をsteering committeeとするTLS（tumour lysis syndrome）Expert Panelによるコンセンサスでは、多発性骨髄腫は腫瘍崩壊症候群の低リスク疾患に分類されています。予防処置として推奨されているのは、患者のモニタリング、水分補給、アロプリノールの投与です。

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

参考 腫瘍フレア

・疼痛、発熱、皮疹等を伴うリンパ節の腫大等を特徴とする腫瘍フレアがあらわれることがあります。

◐レナリドミド単独投与又はデキサメタゾンとの併用投与

多発性骨髄腫を対象とした海外臨床試験（MM-009、MM-010、MM-020試験）及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群を対象とした海外臨床試験（MDS-004試験）では、腫瘍フレアは認められていません。

●レナリドミドとリツキシマブの併用投与

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫を対象としたレナリドミドの国際共同臨床試験（NHL-007試験）において、腫瘍フレアは全Grade 19例（10.8%）、Grade 3以上1例（0.6%）に発現しました。発現した腫瘍フレアはいずれも休薬等により管理可能でした。

Leonard JP, et al. J Clin Oncol. 2019; 37: 1188-1199.
レブラミド®カプセル：2020年2月21日承認 審査報告書

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

レブラミド®カプセル：2020年2月21日承認 審査報告書

【対策と処置】

・患者の状態を十分に観察し、圧痛を伴うリンパ節腫脹などの異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
・患者には、リンパ節腫脹などが認められた場合には、すみやかに主治医に連絡するよう指導してください。

末梢性ニューロパチー

末梢性ニューロパチーがあらわれることがあります。

【対策と処置】

・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

・患者には、下記の症状が認められた場合には、すみやかに主治医に連絡するよう指導してください。

手足のしびれ感や痛み等の感覚障害、四肢末梢の運動麻痺　など

虚血性心疾患

心筋梗塞などの虚血性心疾患があらわれることがあります。

【対策と処置】

・心電図検査や心エコー検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

・患者には、下記の症状が認められた場合には、直ちに主治医に連絡するよう指導してください。

胸痛、胸の絞扼感・圧迫感　など

心不全

心不全があらわれることがあります。

【対策と処置】

・胸部X線検査、心電図検査、心エコー検査、BNP/NT-proBNPの測定を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

・患者には、下記の症状が認められた場合には、すみやかに主治医に連絡するよう指導してください。

労作時の息切れ、動悸、夜間の呼吸困難、易疲労感、下肢浮腫、急激な体重増加　など

不整脈

心房細動などの不整脈があらわれることがあります。

【対策と処置】

・心電図検査、胸部X線検査、心エコー検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

・患者には、下記の症状が認められた場合には、直ちに主治医に連絡するよう指導してください。

動悸、脈が飛ぶ、息切れ、めまい、胸部不快感、失神　など

腎不全

腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあります。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や腎機能障害が悪化することがあるため、特に注意が必要です。

【対策と処置】

・定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察してください。

・異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

▶「腎機能障害患者における用法及び用量の調節」（P12）を参照してください。

・患者には、下記の症状が認められた場合には、直ちに主治医に連絡するよう指導してください。

浮腫、尿量の減少、夜間尿、頻尿　など

間質性肺疾患

間質性肺疾患があらわれることがあります。

【対策と処置】

・観察を十分に行い、必要に応じて胸部X線検査や胸部CT検査等を実施してください。

・異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。なお、急速に増悪する場合や重症例では、パルス療法を含めたステロイド投与を考慮してください。

・患者には、下記の症状が認められた場合には、すみやかに主治医に連絡するよう指導してください。

息切れ・呼吸困難、乾性咳嗽、発熱　など

肝障害

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

【対策と処置】

・定期的に肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。必要に応じて、専門医による治療も考慮してください。

・患者には、下記の症状が認められた場合には、すみやかに主治医に連絡するよう指導してください。

黄疸、倦怠感、発熱、食欲不振、嘔気・嘔吐、発疹、そう痒感　など

甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症があらわれることがあります。

【対策と処置】

・定期的に検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。必要に応じて、専門医による治療も考慮してください。

消化管穿孔

消化管穿孔があらわれることがあります。

【対策と処置】

・観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

起立性低血圧

起立性低血圧があらわれることがあります。

【対策と処置】

・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

痙攣

痙攣があらわれることがあります。

【対策と処置】

・観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱

疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱があらわれることがあります。

【対策と処置】

・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

・患者には、本剤投与中は自動車の運転等、危険を伴う機械の操作を避けるよう指導してください。

二次発がん

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした３つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現しました。
また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした２つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現しました。

【対策と処置】

・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。がん専門医による治療も考慮してください。

白内障

白内障があらわれることがあります。

【対策と処置】

・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。必要に応じて、眼科医による治療も考慮してください。

参考資料

急性骨髄性白血病（AML）への移行について

骨髄異形成症候群において、急性骨髄性白血病（AML）への移行及び生存期間を短縮させる因子として、赤血球輸血依存があげられます。また、5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群における検討では、レナリドミドによる治療で赤血球反応や細胞遺伝学的奏効が得られない場合にAMLへの移行リスクが高いことが示唆されています。

Lemos MB, et al. Eur J Haematol. 2021; 107: 3-23.
Göhring G, et al. Ann Hematol. 2010; 89: 365-374.

そのため、これらの患者では、本剤の効果不十分又は悪化が認められた場合や投与中止の際には骨髄検査を実施し、AMLへの移行に留意してください。特に、赤血球反応の消失、細胞遺伝学的異常の進行が認められた場合には、骨髄検査や細胞遺伝学的検査などを実施し、観察を行ってください。

● 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

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を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験）でのAML移行状況

- 16週時点のAML移行例数は、レナリドミド10mg群69例中0例、レナリドミド5mg群69例中2例（2.9%）、プラセボ群67例中2例（3.0%）でした。
- 全体（二重盲検期及び非盲検継続投与期）でのAML移行例数は、205例中52例（25.4%）でした。
- その他、AML移行例数は以下のとおりです。

  無作為化によりプラセボが投与され、レナリドミドが投与されなかった11例中4例（36.4%）
  無作為化によりプラセボが投与され、その後レナリドミド5mgを投与された56例中17例（30.4%）
  無作為化によりレナリドミド5mgが投与された69例中16例（23.2%）
  無作為化によりレナリドミド10mgが投与された69例中15例（21.7%）

Fenaux P, et al. Blood. 2011; 118: 3765-3776.

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫における有効性

● 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

NHL-007試験（再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験）における有効性

（1）原疾患別の無増悪生存期間（PFS）

原疾患別のPFS中央値は、濾胞性リンパ腫患者ではレナリドミド＋リツキシマブ併用投与群で39.4ヵ月、リツキシマブ単独投与群で13.9ヵ月、辺縁帯リンパ腫患者ではレナリドミド＋リツキシマブ併用投与群で20.2ヵ月、リツキシマブ単独投与群で25.2ヵ月でした。

	濾胞性リンパ腫患者		辺縁帯リンパ腫患者	
	レナリドミド＋リツキシマブ併用投与群（n=147）	リツキシマブ単独投与群（n=148）	レナリドミド＋リツキシマブ併用投与群（n=31）	リツキシマブ単独投与群（n=32）
PFS中央値、月（95%信頼区間）*1	39.4（23.1-NE）	13.9（11.2-16.0）	20.2（16.0-NE）	25.2（11.1-NE）
ハザード比（95%信頼区間）*2	0.40（0.29-0.56）		1.00（0.47-2.13）	
p値*3	p<0.0001		p=0.9984	

＊1 Kaplan-Meier推定値
＊2 Cox比例ハザードモデルに基づく
＊3 log-rank検定に基づくp値
NE：推定不可

Leonard JP, et al. J Clin Oncol. 2019; 37: 1188-1199.

（2）辺縁帯リンパ腫患者における事後的解析

事後的解析として、辺縁帯リンパ腫患者の予後に関連するベースライン時の疾患特性（Ann Arbor病期、LDH上昇、化学療法不適応）を調整した多変量解析を実施した結果、IWGRC 2007及びFDAガイダンスに基づくIRC判定によるPFSのハザード比（95%信頼区間）は0.51（0.20～1.28）でした。この結果等から、レナリドミド＋リツキシマブ併用投与群とリツキシマブ単独投与群との間で上記の疾患特性の分布に偏りが生じた可能性が考えられました。

	単変量解析*1		最終多変量解析*2	
	ハザード比（95%信頼区間）	p値	ハザード比（95%信頼区間）	p値
治療群（レナリドミド＋リツキシマブ併用投与群 vs リツキシマブ単独投与群）	1.00（0.47-2.13）	0.998	0.51（0.20-1.28）	0.153
Ann Arbor病期（Ⅳ vs Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ）	2.75（1.21-6.26）	0.016	2.44（1.00-5.95）	0.051
LDH（上昇あり vs 上昇なし）	2.35（1.10-5.03）	0.028	2.79（1.13-6.90）	0.026
化学療法不適応（はい vs いいえ）	2.38（1.04-5.42）	0.039	2.09（0.89-4.88）	0.090

IWGRC=国際ワーキンググループ効果判定規準；IRC=独立審査委員会
＊1 リスク因子を1つ含む
＊2 治療群及び単変量解析での重要なリスク因子（p<0.05）を含む

レブラミド®カプセル：2020年2月21日承認 申請資料概要2.7.6.1

臨床試験の概要

● 多発性骨髄腫

MM-020試験（未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験）

試験デザイン	多施設共同、オープンラベル、無作為化、3群間比較、第Ⅲ相試験
実施地域	欧州、北米、アジア太平洋地域（18ヵ国）
対象	65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者1,623例
方法	以下の3群に1：1：1に無作為に割付けた。 ●レナリドミド＋低用量デキサメタゾン（Ld群） 1サイクル28日間で病勢進行まで継続投与：535例 ●レナリドミド＋低用量デキサメタゾン（Ld18群） 1サイクル28日間で72週間（18サイクル）投与：541例 ●メルファラン＋プレドニゾン＋サリドマイド（MPT群） 1サイクル42日間で72週間（12サイクル）投与：547例
投与量 （1サイクルあたり）	【Ld群、Ld18群】 レナリドミド　25mg/日を1～21日目に投与 （クレアチニンクリアランスによる投与量の調整あり） デキサメタゾン　40mg/日（75歳超 20mg/日）を1、8、15、22日目に投与 【MPT群】 メルファラン　0.25mg/kg/日（75歳超 0.20mg/kg/日）を1～4日目に投与 プレドニゾン　2mg/kg/日を1～4日目に投与 サリドマイド　200mg/日（75歳超 100mg/日）を1～42日目に投与

Benboubker L, et al. N Engl J Med. 2014; 371: 906-917.

MM-009試験（再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験）

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第Ⅲ相試験
実施地域	北米
対象	18歳以上の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者353例
方法	以下の2群に無作為に割付けた。 ●レナリドミド＋高用量デキサメタゾン 1サイクル28日間で病勢進行又は耐容できない毒性発現まで継続投与：177例 ●高用量デキサメタゾン 1サイクル28日間で病勢進行又は耐容できない毒性発現まで継続投与：176例
投与量 （1サイクルあたり）	【レナリドミド】 25mg/日を1～21日目に投与 【デキサメタゾン】 4サイクル目までは40mg/日を1～4日目、9～12日目、17～20日目に投与 5サイクル目以降は40mg/日を1～4日目に投与 ※レナリドミド、デキサメタゾンは忍容性に基づく投与量の調整が可能。

Weber DM, et al. N Engl J Med. 2007; 357: 2133-2142.

MM-010試験（再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験）

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第Ⅲ相試験
実施地域	欧州、イスラエル、オーストラリア
対象	18歳以上の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者351例
方法	以下の2群に無作為に割付けた。 ●レナリドミド＋高用量デキサメタゾン 1サイクル28日間で病勢進行又は耐容できない毒性発現まで継続投与：176例 ●高用量デキサメタゾン 1サイクル28日間で病勢進行又は耐容できない毒性発現まで継続投与：175例
投与量 （1サイクルあたり）	【レナリドミド】 25mg/日を1～21日目に投与 【デキサメタゾン】 4サイクル目までは40mg/日を1～4日目、9～12日目、17～20日目に投与 5サイクル目以降は40mg/日を1～4日目に投与 ※レナリドミド、デキサメタゾンは忍容性に基づく投与量の調整が可能。

Dimopoulos M, et al. N Engl J Med. 2007; 357: 2123-2132.

● 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

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を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験）

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3群間比較、第Ⅲ相試験
実施地域	英国、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、ベルギー、オランダ、スウェーデン、イスラエル
対象	18歳以上でdel(5)(q31)を伴うIPPS Low/Intermediate-1の骨髄異形成症候群患者205例
方法	3群に1：1：1に無作為に割付け、1サイクル28日間で、病勢進行、赤血球輸血依存の再発又は耐容できない毒性発現まで継続投与した。 〈二重盲検期（最大52週間）〉 ●レナリドミド10mg投与：69例 ●レナリドミド5mg投与：69例 ●プラセボ投与：67例 治療開始後16週（113日）の時点で赤血球反応が認められない場合（レナリドミド10mg投与群以外）、又は52週間の二重盲検期を完了した場合は、非盲検継続投与期に移行可。レナリドミド10mg投与群で、治療開始後16週（113日）の時点で赤血球反応が認められない場合は、非盲検継続投与の対象外。 〈非盲検継続投与期（最大156週間）〉 ●レナリドミド10mg投与 ●レナリドミド5mg投与
投与量 （1サイクルあたり）	【レナリドミド10mg投与】　10mg/日を1～21日目に投与 【レナリドミド5mg投与】　5mg/日を1～28日目に投与 【プラセボ投与】　プラセボを1～28日目に投与

Fenaux P, et al. Blood. 2011; 118: 3765-3776.

● 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

NHL-007試験（再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験）

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第Ⅲ相試験
実施地域	米国、欧州、アジア太平洋地域、ブラジル（15ヵ国）
対象	再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者358例
方法	2群に1：1に無作為に割付け、1サイクル28日間で、12サイクルもしくは再発・病勢進行、同意撤回又は耐容できない毒性発現まで継続投与した。 ● レナリドミド＋リツキシマブ群：178例 ● プラセボ＋リツキシマブ群：180例
投与量 （1サイクルあたり）	【レナリドミド】 20mg/日（CL_{cr}が30～59mL/minの場合は10mg/日）を1～21日目に投与 【リツキシマブ】 1サイクル目は375mg/m^2を1、8、15、22日目に投与 2～5サイクル目は375mg/m^2を1日目に投与

Leonard JP, et al. J Clin Oncol. 2019; 37: 1188-1199.

臨床試験におけるレナリドミドの休薬・減量・中止基準

● 多発性骨髄腫

MM-020試験（未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験）

毒性	治療中の処置及び再開時の減量の目安
Grade 4の**好中球減少**（500/μL未満に減少）又は**発熱性好中球減少症**（38.5℃以上の発熱及び好中球数が1,000/μL未満に減少）	休薬する*。 G-CSF製剤が投与されていない場合は、医師の判断でG-CSF製剤の投与を開始する。次サイクルの1日目に、好中球減少が唯一のDLTであり、G-CSF製剤の投与が継続されている場合は、用量は維持する。それ以外の場合は、次サイクル開始時に用量レベルを1段階下げる†。
Grade 4の**血小板減少**（25,000/μL未満に減少）	休薬する*。 次サイクル開始時は、用量レベルを1段階下げる†。
Grade 3以上の**その他の血液学的有害事象**	休薬する*。 次サイクル開始時は、用量レベルを1段階下げる†。
Grade 3の**発疹**	休薬する*。 次サイクル開始時は（Grade 1以下への回復が必要）、用量レベルを1段階下げる†。
Grade 4の**発疹**又は**水疱性の皮疹**	投与を中止する。
Grade 3以上の**便秘**	休薬する*。整腸療法を開始する。 次サイクル開始時は（Grade 2以下への回復が必要）、用量レベルを1段階下げる†。
Grade 3以上の**血栓症／塞栓症**	アスピリン療法中又は抗凝固療法が不十分な期間に発現した場合は、適切な抗凝固療法を開始する。 医師の判断により、休薬せずに、用量を維持し治療を継続できる。適切な抗凝固療法中（低分子ヘパリン、ヘパリン又はワルファリンの予防的投与）に発現した場合は、投与を中止する。
Grade 2以上の**甲状腺機能低下症／甲状腺機能亢進症**	適切な薬物治療を開始する。 医師の判断により、用量を維持し治療を継続できる。
Grade 3の**末梢性ニューロパチー**	休薬する*。 次サイクル開始時は（Grade 1以下への回復が必要）、用量レベルを1段階下げる†。
Grade 4の**末梢性ニューロパチー**	投与を中止する。
Grade 3以上の**その他の有害事象**	休薬する*。 次サイクル開始時は（Grade 2以下への回復が必要）、用量レベルを1段階下げる†。

DLT：用量制限毒性

＊DLTがそのサイクルの15日目以内に発現した場合は、プロトコルに従ってDLTが回復すれば、レナリドミドの投与中止7日後に直ちに新しいサイクルを開始する。DLTがそのサイクルの15日目を超えて発現した場合は、少なくともそのサイクルの残りの期間はレナリドミドを休薬する。

†用量レベルの1段階の低減：休薬前の投与量から5mg/日減量する。休薬前の投与量が5mg/日の場合は、2.5mg/日とする。重症腎機能障害患者（CL_{cr}＜30mL/min）など2日に1回投与で休薬した場合は、2日に1回投与で再開とする。

Benboubker L, et al. N Engl J Med. 2014; 371: 906-917.
Copyright© 2014 Massachusetts Medical Society.
Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

MM-009試験（再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験）

毒性	治療中の処置及び再開時の減量の目安
Grade 3以上の **好中球減少**	休薬する。 治療再開時は、用量レベルを1段階下げて（レナリドミド25mg/日及びG-CSF製剤 5μg/kg/日）開始する。 段階的なレナリドミドの調整は以下のとおり 用量レベルを2段階下げる：15mg/日 用量レベルを3段階下げる：10mg/日 用量レベルを4段階下げる：　5mg/日 ※医師の判断でG-CSF製剤 5μg/kg/日を投与
Grade 3以上の **その他の有害事象**	休薬する。 治療再開時は、用量レベルを調整する。 用量レベルを1段階下げる：15mg/日 用量レベルを2段階下げる：10mg/日 用量レベルを3段階下げる：　5mg/日

Weber DM, et al. N Engl J Med. 2007; 357: 2133-2142.

MM-010試験（再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験）

毒性	治療中の処置及び再開時の減量の目安
Grade 3以上の **好中球減少**	休薬する。 治療再開時は、用量レベルを1段階下げて（レナリドミド25mg/日及びG-CSF製剤 5μg/kg/日）開始する。 段階的なレナリドミドの調整は以下のとおり 用量レベルを2段階下げる：15mg/日 用量レベルを3段階下げる：10mg/日 用量レベルを4段階下げる：　5mg/日 ※医師の判断でG-CSF製剤 5μg/kg/日を投与
Grade 4の **その他の有害事象**	休薬する。 毒性回復後に、減量して治療を再開する。

Dimopoulos M, et al. N Engl J Med. 2007; 357: 2123-2132.

● 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

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を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験）

毒性	治療中の処置及び再開時の減量の目安
Grade 4の **好中球減少**	休薬する。 500/μL以上に回復した場合は、休薬前の用量から用量レベルを1段階下げて治療再開*。
Grade 4の **血小板減少**	休薬する。 7日間以上の間に25,000～50,000/μLの測定値が2回以上又は50,000/μL以上に回復した場合は、休薬前の用量から用量レベルを1段階下げて治療再開*。

*〈10mg投与の場合〉用量レベルを1段階下げる　：5mg/日を連日投与
用量レベルを2段階下げる　：5mg/日を隔日投与
用量レベルを3段階下げる†：5mg/日を1週間に2回投与
〈5mg投与の場合〉用量レベルを1段階下げる　：5mg/日を隔日投与
用量レベルを2段階下げる　：5mg/日を1週間に2回投与
用量レベルを3段階下げる†：5mg/日を1週間に1回投与

†用量レベルを3段階下げて忍容性不良である患者は、レナリドミド投与を中止した。

Fenaux P, et al. Blood. 2011; 118: 3765-3776.

● 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

NHL-007試験（再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験）

毒性		治療中の処置及び再開時の減量の目安
好中球数減少	Grade 3 （1,000/μL未満、 1回の測定）	少なくとも7日ごとに血球計数を追跡調査する。
	持続性（7日以上）のGrade 3又はGrade 3以上で発熱を伴う（体温が38.5度以上）又はGrade 4	休薬する。 少なくとも7日ごとに血球計数を追跡調査する。 Grade 2以下に回復した場合には、休薬前の用量から用量レベル注）を1段階下げた用量で再開する。 ASCO及びESMOガイドラインに従い、増殖因子（G-CSF、GM-CSF）の使用が認められる。
血小板数減少	Grade 3以上 （50,000/μL未満に減少）	休薬する。 週1回、血球計数を追跡調査する。 Grade 2以下に回復した場合には、休薬前の用量から用量レベル注）を1段階下げた用量で再開する。
発疹	Grade 1又は2	用量調節は行わない。 Grade 2の場合、支持療法*1を開始する。
	Grade 3 （非落屑性又は 非水疱形成性）	休薬し、支持療法*1を開始する。 少なくとも週1回、評価を行う。 Grade 1以下に回復した場合には、休薬前の用量から用量レベル注）を1段階下げた用量で再開する。
	Grade 4*2又は落屑性（水疱形成性）発疹（全Grade）	投与を中止し、支持療法*1を考慮する。 皮膚科学的評価を行う。
スティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症		投与を中止する。 皮膚科学的評価を行う。
アレルギー反応	Grade 2	休薬する。 少なくとも7日ごとに追跡調査する。 Grade 1以下に回復した場合には、休薬前の用量から用量レベル注）を1段階下げた用量で再開する。
	Grade 3又は4	投与を中止する。
便秘	Grade 1又は2	整腸療法を開始し、用量レベルを維持する。
	Grade 3以上	休薬し、整腸療法を開始する。 Grade 2以下に回復した場合には、休薬前の用量から用量レベル注）を1段階下げた用量で再開する。
バスキュラーアクセス合併症（静脈血栓症/塞栓）	Grade 3以上	休薬し、抗凝固療法を開始する。 医師の判断で休薬前と同用量で再開する。

注釈の記載はP31を参照

毒性		治療中の処置及び再開時の減量の目安
末梢性ニューロパチー	Grade 3	休薬する。 Grade 1以下又はスクリーニング時の状態に回復した場合には、休薬前の用量から用量レベル注) を1段階下げた用量で再開する。
	Grade 4	投与を中止する。
腫瘍フレア反応（TFR）	Grade 1又は2	投与を継続し、用量レベルを維持する。 医師の判断でNSAIDs、期間限定の副腎皮質ステロイド及び/又は麻薬による治療を開始することができる。
	Grade 3又は4	休薬し、NSAIDs、副腎皮質ステロイド及び/又は麻薬による治療を開始する。 Grade 1以下に回復した場合には、残りのサイクルにおいて休薬前と同用量で再開する。
甲状腺機能低下症	TSHがULN超であり、患者の甲状腺機能が臨床的に正常な場合	次のサイクルの第1日にTSH測定を繰り返す。 用量減量又は休薬は行わない。
	2サイクルを超えてTSHがULN超である場合又は患者に甲状腺機能低下症の臨床症状がみられる場合	内分泌学的評価が推奨され、臨床的に必要な場合は甲状腺ホルモンによる補充が認められる。 用量減量又は休薬は行わない。
甲状腺機能亢進症	TSHがLLN未満であり、患者の甲状腺機能が臨床的に正常な場合	3ヵ月ごとにTSH測定を繰り返す。 用量減量又は休薬は行わない。
	反復評価でTSHがLLN未満であり、患者の甲状腺機能が臨床的に正常な場合	内分泌学的評価が推奨される。 用量減量又は休薬は行わない。
	TSHがLLN未満であり、患者に甲状腺機能亢進症状（振戦、頻脈、意図しない体重減少、寝汗の新規発症）がみられる場合	休薬する。 内分泌学的評価及び検査を行って他の原因を調べる。 次のサイクルの第1日にTSHレベルを再測定し、メディカルモニターに連絡する。 内分泌学的評価で甲状腺機能亢進症が除外された場合は、休薬前と同用量で再開する。 甲状腺機能亢進症が確認され、他の原因が除外された場合は、休薬前の用量から用量レベル注) を1段階下げた用量で再開する。
肝機能*3	ALT又はASTがGrade 2（ULNの3倍超～5倍）かつ総ビリルビンがGrade 1（ULN超～ULNの1.5倍）	投与を継続し、次の予定来院時に再検査を行う。 用量変更は行わない。
	ALT又はASTがGrade 3以上（ULNの5倍超）又は総ビリルビンがGrade 2以上（ULNの1.5倍超）	休薬し、ALT及び総ビリルビンがベースライン（スクリーニング時の数値）に回復するまで週1回追跡調査する。 14日以内に回復が認められた（ベースライン値に戻った）場合は、休薬前と同用量で再開する。 回復までの期間が14日を超えた場合は、そのサイクル中は週1回の肝機能検査を行い、回復した（ベースライン値に戻った）場合は、休薬前の用量から用量レベル注) を1段階下げた用量で再開する。

注釈の記載はP31を参照

毒性		治療中の処置及び再開時の減量の目安
腫瘍崩壊症候群（TLS）	Laboratory TLS又はGrade 1	投与を継続し、用量レベルを維持する、又は医師の判断に基づき用量レベル注）を1段階下げる。 各国の標準的治療に従って、電解質異常が補正されるまで強制的な静脈内水分補給及び適切な内科学的管理を行う。高尿酸血症を軽減するために必要であれば、ラスブリカーゼ療法（各国の保健当局により承認されている場合）が適切である。 入院は医師の判断による。
	Grade 2以上のClinial TLS	休薬する。 Grade 0に回復した場合には、医師の判断に基づき休薬前の用量から用量レベル注）を1段階下げた用量で再開する。
その他のレナリドミドと関連した有害事象	Grade 3以上	休薬する。 Grade 2以下に回復した場合には、医師の判断に基づき休薬前の用量から用量レベル注）を1段階下げた用量で再開する。

注）再開時の用量レベル*4

開始用量が20mg/日の場合

用量レベル	用法・用量
用量レベル1（開始用量）	1日1回20mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。
用量レベル2	1日1回15mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。
用量レベル3	1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。
用量レベル4*5	1日1回5mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。

開始用量が10mg/日の場合（中等症腎機能障害の場合；30 ≦ CL_{cr}<60mL/min）

用量レベル	用法・用量
用量レベル-1	1日1回15mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。
用量レベル1*6（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。
用量レベル2	1日1回5mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。
用量レベル3*5	1日1回2.5mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。

＊1 発疹に対して推奨する支持療法-1）ロラタジン10mg経口投与1日1回、セチリジン10mg経口投与1日1回、ジフェンヒドラミン25mg経口投与1日1回などの経口抗ヒスタミン薬を開始する；2）プレドニゾロン10mg経口投与を3日間（又は当量）、ヒドロコルチゾン20mg経口投与・毎朝、10mg経口投与・毎晩を3日間などの短期的低用量ステロイド。経口抗ヒスタミン薬1日1回投与は、残りのレナリドミド投与期間を通じて継続することが推奨される。
＊2 Grade 4又は落屑性発疹の場合は、直ちに皮膚生検による皮膚科学的評価を行うことが強く推奨される。
＊3 ジルベール症候群の患者又は肝臓にリンパ腫が浸潤している患者の場合は、メディカルモニターに相談して用量減量を行うこと。
＊4 開始用量が10mg/日の場合、サイクル3以降は患者にレナリドミドと関連するGrade 3又は4の毒性が発生していない状態が2サイクル以上維持されている場合、医師の裁量で1日1回15mgを21日間連日経口投与に増量することができる。それ以外の場合、用量減量を適用した患者に対して、再増量を行うことはできない。
＊5 本用量レベルに忍容性不良である患者はレナリドミドの投与を中止する。
＊6 一度15mg1日1回（各28日サイクルの21日間）に増量された患者に対して、1レベルずつ用量を減量することができる。

Leonard JP, et al. J Clin Oncol. 2019; 37: 1188-1199.

MEMO

■ 医療関係者向け総合情報サイト
https://med.sawai.co.jp/

■ お問い合わせ窓口
医薬品情報センター 0120-381-999
24H 365 DAY

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

SILEN01PV06
2026年11月Ⓦ0.2