

適正使用ガイド

抗造血器悪性腫瘍剤

レナリドミドカプセル

薬価基準収載

レナリドミドカプセル2.5mg「トーフ」 レナリドミドカプセル5mg「トーフ」

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

本適正使用ガイドでは、レナリドミドカプセル「トーフ」を適正に使用していただくため、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、適正な使用をお願いいたします。レナリドミドカプセル「トーフ」の特徴的な副作用として、以下が警告に記載されています。

●催奇形性 ●深部静脈血栓症、肺塞栓症

本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、RevMate[®]（レナリドミド・ボマリドミド適正管理手順）が定められていますので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守してください。

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血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



東和薬品

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「トーフ」(以下、本剤)を適正に使用していただくため、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。

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いたします。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。

本剤の使用に際しては、最新の電子添文、本適正使用ガイド、RevMate®ガイダンスを熟読いただきますようお願いいたします。

本剤の適正使用情報については、
「東和薬品医療関係者向けサイト」(<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/>)にも掲載しております。

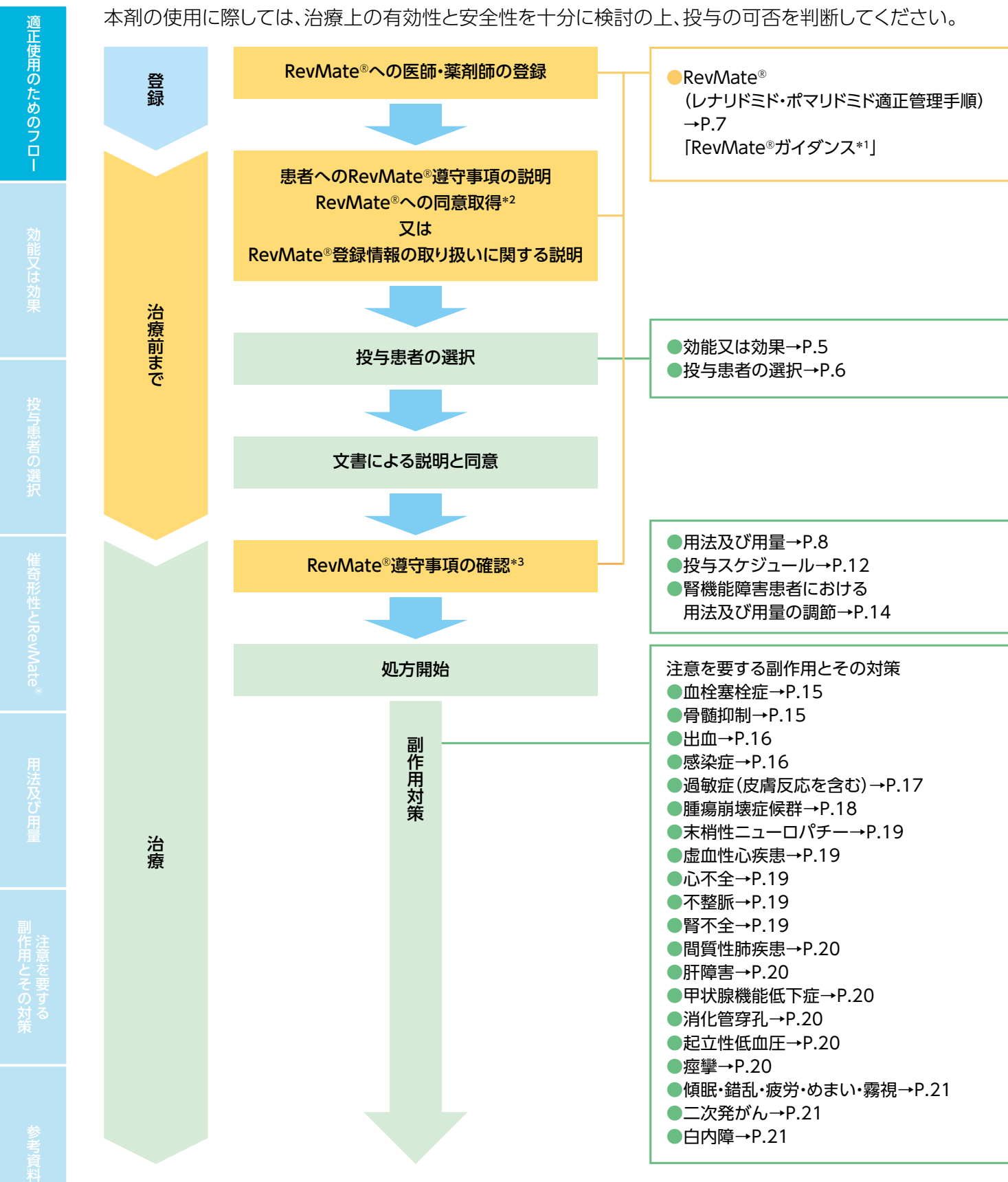
RevMate®は米国 Celgene Corporation (Bristol-Myers Squibbの関係会社)の登録商標です。

CONTENTS

適正使用のためのフロー	4
効能又は効果	5
投与患者の選択	6
(1) 禁忌	6
(2) 重要な基本的注意	6
(3) 特定の背景を有する患者に関する注意	6
(4) 相互作用	6
(5) 文書による説明と同意	6
催奇形性とRevMate [®] (レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)	7
用法及び用量	8
(1) 投与スケジュール	12
(2) 腎機能障害患者における用法及び用量の調節	14
注意を要する副作用とその対策	15
(1) 血栓塞栓症	15
(2) 骨髄抑制	15
(3) 出血	16
(4) 感染症	16
(5) 過敏症 (皮膚反応を含む)	17
(6) 腫瘍崩壊症候群	18
参考: 腫瘍フレア	18
(7) 末梢性ニューロパチー	19
(8) 虚血性心疾患	19
(9) 心不全	19
(10) 不整脈	19
(11) 腎不全	19
(12) 間質性肺疾患	20
(13) 肝障害	20
(14) 甲状腺機能低下症	20
(15) 消化管穿孔	20
(16) 起立性低血圧	20
(17) 痙攣	20
(18) 傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視	21
(19) 二次発がん	21
(20) 白内障	21
参考資料	22
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

本剤の使用に際しては、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、RevMate®について医療関係者を対象に解説した冊子です。

*2 新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。変更の際には、医師、薬剤師から説明資料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®遵守事項の確認は毎回処方の前に行ってください。

効能又は効果

4. 効能又は効果

- 多発性骨髄腫
- 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群
- 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 「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

(1) 禁忌

以下の患者には、投与しないでください。

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

(2) 重要な基本的注意

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性) において、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ってください。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。→P.16

(3) 特定の背景を有する患者に関する注意

● 深部静脈血栓症のリスクを有する患者

症状が発現、増悪することがあります。→P.15

● 骨髄抑制のある患者

重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがあります。→P.15

● 臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者

移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがあります。

● サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

本剤でも重篤な過敏症があらわれるおそれがあります。→P.17

● B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性) →P.16

(2) 重要な基本的注意の項を参照してください。

● 腎機能障害患者

投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意してください。→P.14

副作用が強くあらわれるおそれがあります。また、腎機能障害が悪化することがあります。→P.19

● 生殖能を有する患者 →P.7

本適正使用ガイド「催奇形性とRevMate® (レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)」の項を参照してください。

● 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められました。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性があります。

● 授乳婦

授乳中の女性には投与しないことが望ましいですが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるよう指導してください。

● 小児等

小児等では臨床試験を実施していません。

● 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。一般に生理機能が低下しています。

(4) 相互作用

レナリドミドとジギタリス製剤との併用により、ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があります。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。

(5) 文書による説明と同意

あらかじめ患者又はその家族等に有効性及び危険性 (胎児への曝露の危険性を含む) を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始してください。

【参考】

<5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群>

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

レナリドミドと併用して投与する場合があるデキサメタゾン及びリツキシマブ (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。

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いたします。

本剤の使用にあたっては、患者と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 ・治療中 (休業期間を含む)、治療終了4週間後まで	●		
	授乳の禁止 ・治療中 (休業期間を含む)、治療終了4週間後まで			●
	献血の禁止 ・治療中 (休業期間を含む)、治療終了4週間後まで	●	●	●
妊娠回避	性交渉を控えるか、男女ともに適切な避妊措置を行う 男性:必ずコンドームを着用 女性パートナー:避妊法の実施 (推奨) ・治療中 (休業期間を含む)、治療終了4週間後まで	●		
	女性:1種類以上の避妊法を実施 男性パートナー:必ずコンドームを着用 ・治療開始4週間前から治療終了4週間後まで (休業期間を含む)			●
	妊婦との性交渉は完全に控える ・治療中 (休業期間を含む)、治療終了4週間後まで	●		
	妊娠反応検査と適切な避妊措置の確認 ・治療開始4週間前 [†] 、治療開始時 (開始3日前から直前)、4週間を超えない間隔、治療終了時、治療終了4週間後			●
	患者さん又はそのパートナーが、妊娠した、もしくは妊娠した可能性がある場合は処方医師に連絡する [C女性]の場合は、ただちにレナリドミドの服用を中止する	●		●
保管・管理	レナリドミドの保管には十分注意し、他人と共有または譲渡してはならない	●	●	●
	処方ごとに、処方医師に残薬数を伝えなければならない	●	●	●
	レナリドミド治療終了後は残薬を薬剤部 (院内薬局) に返却する	●	●	●
	レナリドミドのカプセルを開けて、薬剤を取り出してはならない	●	●	●

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

※1 B女性:以下、①、②、③のいずれかを満たす女性患者

①自然閉経した女性 (45歳以上で、1年以上月経がない)、子宮又は両側卵巢を摘出した女性、あるいは子宮又は両側卵巢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巢不全の項) に準じて、定期的に卵巢機能が停止していることを確認した女性

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

※2 C女性:上記に該当なし (妊娠する可能性のある女性患者)

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

用法及び用量

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

- 7.1 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。[9.2、16.6.1、17.1.3参照]
- 7.2 高脂肪食摂取後の投与によってAUC及びCmaxの低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。[16.2.1参照]
- 7.3 血小板減少又は好中球減少を除くGrade3又は4の副作用（GradeはCTCAEに基づく）が発現した場合には、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。

<多発性骨髄腫>

- 7.4 本剤の投与サイクル、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「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（次頁）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]

7. 用法及び用量に関連する注意 (続き)

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/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合には、本剤2.5mgを1日1回投与で再開。
好中球減少	500/ μ L未満に減少又は発熱性好中球減少症 (1,000/ μ L未満に減少及び体温38.5℃以上の場合)	本剤を休薬する。 その後1,000/ μ L以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から5mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5mgの1日1回投与の場合には、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) することができます。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/ 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。 ・その後1,000/ μ L以上に回復 (ただし、副作用は好中球減少のみ) した場合には、本剤25mgを1日1回投与で再開。 ・その後1,000/ μ L以上に回復 (ただし、好中球減少以外の副作用を認める) した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度1,000/ 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。

用法及び用量

7. 用法及び用量に関連する注意（続き）

<5番染色体長腕部欠失を伴う骨髓異形成症候群>

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/ 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 ^{注)} 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 ^{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。

7. 用法及び用量に関連する注意 (続き)

<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、「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/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/ 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50,000/ μ L未満に減少	本剤を休薬する。 その後50,000/ 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未満が7日以上持続又は発熱性好中球減少症 (1,000/ μ L未満に減少及び体温38.5℃以上の場合) 又は500/ 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/ μ L未満が7日以上持続又は発熱性好中球減少症 (1,000/ μ L未満に減少及び体温38.5℃以上の場合) 又は500/ 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。

用法及び用量

(1) 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

	1サイクル																											
日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
レナリドミド 1日1回25mg 内服	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	休薬						
デキサメタゾン 1日1回40mg* 内服	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-

*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、合併症や全身症状により、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

	1サイクル																											
日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
レナリドミド 1日1回25mg 内服	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	休薬						
デキサメタゾン 1日1回40mg 内服	○	○	○	○	-	-	-	-	○	○	○	○	-	-	-	-	○	○	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-

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日目を経口投与する。

レナリドミドの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。

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

	1サイクル																				
日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
レナリドミド 1日1回25mg 内服	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	休薬						
デキサメタゾン 1日1回20mg 内服	○	○	-	○	○	-	-	○	○	-	○	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ボルテゾミブ 1.3mg/m ² 注射	○	-	-	○	-	-	-	○	-	-	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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。

最大8サイクル
まで継続

<5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群>

	1サイクル																											
日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
レナリドミド 1日1回10mg 内服	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	休薬						

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。

<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

	1サイクル																											
日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
レナリドミド 1日1回20mg 内服	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	休薬						
リツキシマブ 375mg/m ² 点滴	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-	○	-	-	-	-	-	-

● サイクル2～5

	1サイクル																											
日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
レナリドミド 1日1回20mg 内服	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	休薬						
リツキシマブ 375mg/m ² 点滴	○	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

12サイクルまで継続

● サイクル6～12

	1サイクル																											
日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
レナリドミド 1日1回20mg 内服	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	休薬						

28日間を1サイクルとして、最大12サイクル投与を繰り返してください。

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りますので、注意してください。

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.

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

Facon T, et al.: N Engl J Med. 2024; 391: 1597-1609.

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

用法及び用量

(2) 腎機能障害患者における用法及び用量の調節

腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されています。クレアチニンクリアランス (CLcr)、透析の有無によって、本剤の投与量及び投与間隔の調節を考慮してください。

腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安

	腎機能 (CLcr)		
	中等症 30≤CLcr<60mL/min	重症 (透析不要) CLcr<30mL/min	重症 (透析必要) CLcr<30mL/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)

用法・用量はシミュレーションに基づき算出

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

(1) 血栓塞栓症

- 深部静脈血栓症、肺塞栓症などの静脈血栓症及び脳梗塞、一過性脳虚血発作、心筋梗塞などの動脈血栓症があらわれることがあります。
- 静脈血栓症は、長期臥床、脱水、心不全、静脈血栓症の既往などを有した患者で発現しやすい可能性があります¹⁾。
- 動脈血栓症は、糖尿病、高脂血症、高血圧、高尿酸血症などを有した患者で発現しやすい可能性があります¹⁾。
- 患者におけるこれらのリスクの評価を行った上で、必要に応じて、抗血栓薬又は抗凝固薬の予防投与を考慮してください。
- 深部静脈血栓症のリスクを有する患者に投与する際には特に注意が必要です。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 急激な片側下肢の腫脹・疼痛、胸痛、突然の息切れ、四肢の麻痺などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

1) 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）」

なお、静脈血栓症及び動脈血栓症の発現リスクの評価を行った上で、必要に応じて、学会のガイドライン等*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。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、すみやかに臨床検査（画像検査を含む）を行い、適切に抗血栓療法を行ってください。

* 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

参考

多発性骨髄腫

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、レナリドミドが投与されるすべての患者のうち、過去5年以内に深部静脈血栓症あるいは肺塞栓症の既往歴がある患者では投与開始後4ヵ月間、低用量ヘパリン、ヘパリンあるいはワルファリンを投与し、その後、低用量アスピリン又は抗凝固薬へ切り替えて継続、それ以外の患者では低用量アスピリン又は抗血栓薬の投与が治験実施計画書で規定されていました²⁾³⁾。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫を対象としたレナリドミドの国際共同臨床試験（NHL-007試験）では、レナリドミドが投与される患者のリスクを評価し、これに応じ、低用量アスピリン、低分子ヘパリン、ヘパリン又はワルファリンの投与を推奨するよう治験実施計画書で規定されていました⁴⁾。

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

3) Suzuki K, et al.: Cancer Sci. 2016; 107: 653-658.

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

(2) 骨髄抑制

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

なお、好中球減少や血小板減少が認められた場合には、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」を参照し、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください（本ガイドのP.8～11をご参照ください）。

本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮してください。

注意を要する副作用とその対策

参考

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

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)、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、好中球減少発現時のG-CSF製剤の投与について、主治医判断で実施するよう治験実施計画書で規定されていました⁵⁾⁶⁾。

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

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製剤の投与について、主治医判断で実施するように治験実施計画書で規定されていました⁷⁾。

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

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

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

(3) 出血

- 血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されています。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 点状出血及び紫斑、鼻出血、歯肉出血などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

(4) 感染症

- 重篤な感染症があらわれることがあります⁸⁾⁹⁾。
- 肺炎や敗血症により死亡に至る例も報告されています⁸⁾⁹⁾。
- 血液学的検査及び画像検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 発熱、咳嗽などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。
- B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性) でB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあります。
- 本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行ってください。
- 本剤の投与開始後は、継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。
- 進行性多巣性白質脳症 (PML) があらわれることがあります。本剤投与中及び投与終了後は、患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

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

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

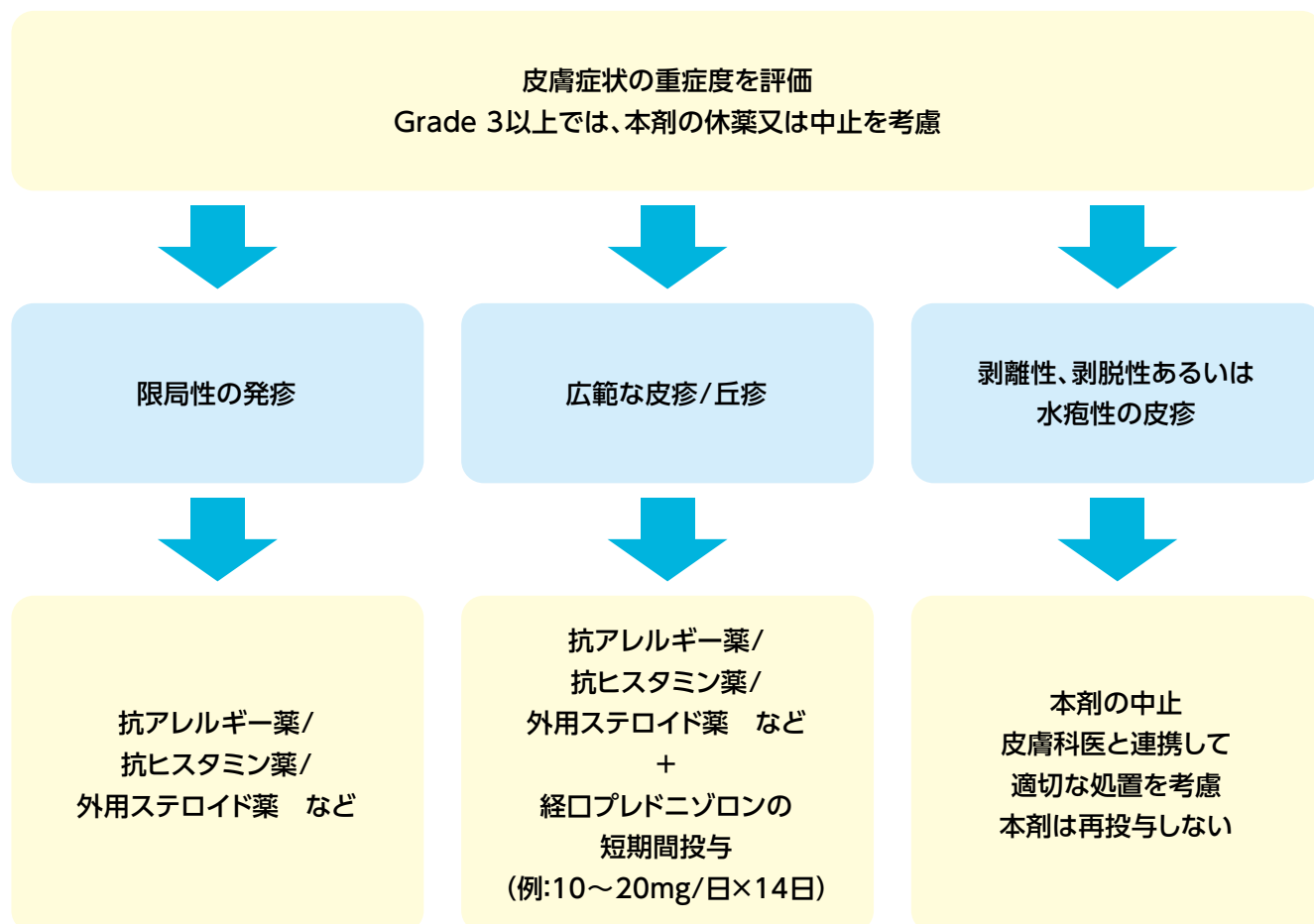
なお、B型肝炎ウイルスの再活性化の対処法としては、日本肝臓学会の最新の「B型肝炎治療ガイドライン」等を参考に、異常が認められた場合には、肝臓専門医に相談することを考慮してください。

(5)過敏症(皮膚反応を含む)

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

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

参考 皮膚障害の対処方法



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

注意を要する副作用とその対策

(6) 腫瘍崩壊症候群

- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
- 腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。
- 尿量の減少がみられた場合などは、直ちに主治医に連絡するよう、患者に指導してください。

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

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

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

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

参考 腫瘍フレア

レナリドミドによる腫瘍フレアの症状として、リンパ腫患者ではリンパ節、脾臓、肝臓などの急激かつ圧痛を伴う腫脹が認められ、軽度の発熱やびまん性の発疹(そう痒は伴わない)を伴うこともあります。

- 観察を十分に行い、圧痛を伴うリンパ節腫脹などの異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- リンパ節腫脹などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

<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、5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

多発性骨髄腫を対象とした外国臨床試験(MM-020試験、MM-009試験、MM-010試験)、5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群を対象とした外国臨床試験(MDS-004試験)において、腫瘍フレアは認められませんでした。

<レナリドミドとリツキシマブの併用投与>

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

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

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

レブラミドカプセル: 2020年2月21日承認 審査報告書

なお、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤などによる処置も考慮してください。

(7)末梢性ニューロパチー

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

(8)虚血性心疾患

- 虚血性心疾患があらわれることがあります。
- 心機能検査（心電図等）を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 胸部痛、絞扼感、圧迫感などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

(9)心不全

- 心不全があらわれることがあります。
- 心機能検査（心エコー等）を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 労作時の息切れ、動悸、夜間呼吸困難、下腿浮腫などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

(10)不整脈

- 不整脈があらわれることがあります。
- 心機能検査（心電図等）を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 動悸、めまい、胸部不快感、失神などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

(11)腎不全

- 腎不全などの腎障害があらわれることがあります。
- 定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 腎機能障害のある患者に投与する際には特に注意が必要です。
- 異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。→P.12参照
- むくみ、尿量の減少などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

注意を要する副作用とその対策

(12) 間質性肺疾患

- 間質性肺疾患があらわれることがあります。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 空咳、息切れなどがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

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

(13) 肝障害

- AST、ALT、 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。
- 定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 黄疸、皮膚そう痒などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

なお、必要に応じ、肝臓専門医による治療も考慮してください。

(14) 甲状腺機能低下症

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

なお、必要に応じ、専門医による治療も考慮してください。

(15) 消化管穿孔

- 消化管穿孔があらわれることがあります。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

(16) 起立性低血圧

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

(17) 痙攣

- 痙攣があらわれることがあります。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

(18) 傾眠・錯乱・疲労・めまい・霧視

- 傾眠、錯乱、疲労、めまい、霧視があらわれることがあります。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 本剤投与中は自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう、患者に指導してください。

(19) 二次発がん

- 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした海外臨床試験のレナリドミド投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性悪性腫瘍、固形癌等の悪性腫瘍が発現しています。
- 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外臨床試験のレナリドミド投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌、固形癌等の悪性腫瘍が発現しています。
- 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験のレナリドミド投与群で、固形癌等の悪性腫瘍が発現しています。

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

(20) 白内障

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

必要に応じ、眼科専門医による治療も考慮してください。

急性骨髄性白血病 (AML) への移行について

AMLへの移行あるいは生存期間を短縮させる因子として、赤血球輸血依存が考えられています。また、レナリドミドの治療により赤血球反応や細胞遺伝学的改善が得られない患者では、AMLへ移行するリスクが高い可能性が示唆されています。

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

レブラミドカプセル: 2010年8月20日承認、審査報告書

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を対象とした
国際共同臨床試験 (NHL-007試験) における有効性

レブラミドカプセル: 2020年2月21日承認 審査報告書、申請資料概要 2.7.6

(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

(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、IWGRC2007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

※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

臨床試験の概要

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.

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
対象	18歳以上の5番染色体長腕部欠失を伴うIPSSの低リスク又は中間-1リスクの骨髄異形成症候群患者205例
方法	<二重盲検期 (最長52週)> 以下の3群に1:1:1に無作為に割付けた。各群は、1サイクル28日間で病勢進行、又は赤血球輸血量がベースライン時の輸血量に戻るまで継続投与した。また、投与開始後16週の時点で、赤血球反応 (赤血球マイナー反応以上) が認められない場合は中止した。 ●レナリドミド10mg群:69例 ●レナリドミド5mg群:69例 ●プラセボ群:67例 <継続投与期 (最長156週)> 病勢進行や再発が認められなかった患者は、52週目以降に盲検性を解除し、その時点での投与量で継続投与期に参加可能とした。 投与開始後16週までに赤血球反応を示さなかった患者は、二重盲検期でプラセボ群の場合には5mg連日投与にて継続投与期へ、二重盲検期及び継続投与期ともにレナリドミド5mg群の場合にはそれまでに忍容性に問題がなければレナリドミド10mg群の用量に変更可能とした。
投与量 (1サイクルあたり)	【レナリドミド10mg群】 レナリドミド10mg/日を1～21日目に投与 【レナリドミド5mg群】 レナリドミド5mg/日を1～28日目に投与 【プラセボ群】 プラセボを1～28日目に投与

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

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	15ヵ国（アジア（日本含む）、米国、欧州、南米）
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	以下の2群に無作為に割付けた。 ●レナリドミド＋リツキシマブ 1サイクル28日間で12サイクル：178例 ●リツキシマブ 1サイクル28日間で12サイクル：180例 （病勢進行又は耐容できない毒性発現の場合は中止）
投与量 （1サイクルあたり）	【レナリドミド】20mg/日を1～21日目に投与 【リツキシマブ】375mg/m ² をサイクル1は1、8、15、22日目、サイクル2～5は1日目

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

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/ μ L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/ μ L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/ μ L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 (CLcr < 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.

適正使用のためのフロー

効能又は効果

投与患者の選択

催奇形性 J RevMate®

用法及び用量

副作用とその対策
注意を要する

参考資料

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 <table border="0"> <tr> <td>用量レベルを2段階下げる: 15mg/日</td><td rowspan="3">※医師の判断でG-CSF製剤5μg/kg/日を投与</td></tr> <tr> <td>用量レベルを3段階下げる: 10mg/日</td></tr> <tr> <td>用量レベルを4段階下げる: 5mg/日</td></tr> </table>	用量レベルを2段階下げる: 15mg/日	※医師の判断でG-CSF製剤5μg/kg/日を投与	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
用量レベルを2段階下げる: 15mg/日	※医師の判断でG-CSF製剤5μg/kg/日を投与				
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					
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 <table border="0"> <tr> <td>用量レベルを2段階下げる: 15mg/日</td><td rowspan="3">※医師の判断でG-CSF製剤5μg/kg/日を投与</td></tr> <tr> <td>用量レベルを3段階下げる: 10mg/日</td></tr> <tr> <td>用量レベルを4段階下げる: 5mg/日</td></tr> </table>	用量レベルを2段階下げる: 15mg/日	※医師の判断でG-CSF製剤5μg/kg/日を投与	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
用量レベルを2段階下げる: 15mg/日	※医師の判断でG-CSF製剤5μg/kg/日を投与				
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					
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.

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)	休薬する。 測定値が500/μL以上に回復した場合には、休薬前の用量から1用量レベル^{注)}下げた用量で再開。
Grade 4の血小板減少 (25,000/μL未満に減少)	休薬する。 次のいずれかの場合には、休薬前の用量から1用量レベル^{注)}下げた用量で再開。 ・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。

注) 再開時の用量レベル

用量レベル	レナリドミドの用法・用量	
開始用量	1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。	1日1回5mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。
用量レベル1	1日1回5mgを連日経口投与する。	2日に1回5mgを経口投与する。
用量レベル2	2日に1回5mgを経口投与する。	1週間に2回5mgを経口投与する。
用量レベル3 [*]	1週間に2回5mgを経口投与する。	1週間に1回5mgを経口投与する。

※用量レベル3に忍容性不良である患者は投与を中止した。

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

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
Grade 3の好中球数減少 (1,000/ μ L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以上で発熱を伴う好中球数減少 (体温が38.5度以上)又はGrade 4	休薬する。 Grade 2以下に回復した場合には、休薬前の用量から1用量レベル ^{注)} 下げた用量で再開。 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。
Grade 3以上の血小板数減少 (50,000/ μ L未満に減少)	休薬する。 Grade 2以下に回復した場合には、休薬前の用量から1用量レベル ^{注)} 下げた用量で再開。
Grade 1又は2の発疹	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の発疹 (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。 Grade 1以下に回復した場合には、休薬前の用量から1用量レベル ^{注)} 下げた用量で再開。
Grade 4の発疹 ^{*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。
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。
Grade 2のアレルギー反応	休薬する。 Grade 1以下に回復した場合には、休薬前の用量から1用量レベル ^{注)} 下げた用量で再開。
Grade 3又は4のアレルギー反応	投与を中止する。
Grade 1又は2の便秘	整腸療法を開始し、用量レベルを維持する。
Grade 3以上の便秘	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1用量レベル ^{注)} 下げた用量で再開。
Grade 3以上のバスキュラーアクセス合併症 (静脈血栓症/塞栓)	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。
Grade 3の末梢性ニューロパチー	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1用量レベル ^{注)} 下げた用量で再開。
Grade 4の末梢性ニューロパチー	投与を中止する。
Grade 1又は2の腫瘍フレア反応 (TFR)	投与を継続し、用量レベルを維持する。 医師の判断でNSAID、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の腫瘍フレア反応 (TFR)	休薬し、NSAID、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。

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
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。
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、新たに発症した寝汗）がみられる場合	休薬する。 内分泌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1用量レベル ^{注)} 下げた用量で再開する。
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） ^{*3}	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） ^{*3}	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。回復までの期間が14日を超えた場合は、そのサイクル中に週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1用量レベル ^{注)} 下げた用量で再開。
検査学的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1用量レベル ^{注)} 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以上の臨床的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1用量レベル ^{注)} 下げた用量で再開。
その他のレナリドミドに関連したGrade 3以上の有害事象	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1用量レベル ^{注)} 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	レナリドミドの用法・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: $30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$)

用量レベル	レナリドミドの用法・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) loratadine 10mg経口投与1日1回、cetirizine 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.

専用アプリ「添文ナビ」でGS1コードを読み取ることで、最新の電子添文を閲覧できます。



(01) 14987155162124

＜製品情報お問い合わせ先＞

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

TEL 0120-108-932