

レブラミドカプセル 2.5 mg レブラミドカプセル 5 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、セルジーン株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

セルジーン株式会社

TABLE OF CONTENTS

1.	起原又は発見の経緯	2
2.	成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) の病態及び治療の概要	2
2.1.1.	ATL の疫学	2
2.1.2.	ATL の臨床的特徴	2
2.1.3.	ATL の治療	3
3.	開発の経緯	4
3.1.	非臨床試験の概略	5
3.2.	臨床開発の概略	5
3.2.1.	海外での開発の経緯	5
3.2.2.	国内での開発の経緯	5
3.2.3.	規制当局の助言	6
3.3.	申請効能・効果以外を対象とした本邦での臨床開発状況	6
4.	特徴及び有用性	6
4.1.	臨床試験成績に基づく特徴及び有用性	6
4.1.1.	再発又は再燃の ATL 患者に対する有効性	7
4.1.2.	再発又は再燃の ATL 患者に対する安全性	7
4.1.3.	再発又は再燃の ATL 患者に対する薬物動態	7
4.2.	レナリドミドの医療上の必要性和臨床的位置付け	7
5.	本承認申請に用いる臨床データパッケージ	8
6.	参考文献	10

1. 起原又は発見の経緯

レナリドミドは、米国 Celgene 社が創製した免疫調節薬であり、造血器腫瘍細胞の増殖抑制作用、T 細胞やナチュラルキラー（NK）細胞を介した免疫賦活作用、血管内皮細胞の遊走や接着阻害又は微小血管形成阻害による血管新生抑制作用、CD34⁺造血幹細胞による胎児ヘモグロビン産生促進作用、単球からの炎症性サイトカイン産生抑制作用などを有する。

これらの薬理作用に基づき、レナリドミドは血液腫瘍や固形腫瘍に対する治療薬として開発が進められ、本邦では「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として 2010 年 6 月 25 日に製造販売承認を取得し、「5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」の効能・効果で 2010 年 8 月 20 日に承認事項一部変更承認を取得している。また、2015 年 12 月 21 日に未治療の多発性骨髄腫（MM）を含む「多発性骨髄腫」を効能・効果として承認事項一部変更承認を取得した。現在、レナリドミドは本邦で再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）に対する治療薬として開発を進めている。

2. 成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）の病態及び治療の概要

2.1.1. ATL の疫学

本邦での ATL 患者は九州・沖縄地方に最も多く、世界的にはカリブ海沿岸、アフリカ中西部にみられ、発生する地方が偏在していることが特徴的である。ATL の病因にはヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）の感染が関与しており、HTLV-1 の主要な感染経路には、母子感染（主に母乳）、性交渉、輸血の 3 つがある（Blattner, 1994）。本邦での全国調査によると、HTLV-1 キャリア（HTLV-1 抗体陽性者）の数は、2009 年の報告では 108 万人と推測されており、全国民の 1% に相当する。HTLV-1 キャリアでの ATL の生涯発症率は 5% 程度、年間 1000 人に 0.6 人程度と考えられており、性別では女性に比べて男性でやや多い。本邦での発症年齢の中央値は 67 歳であり、40 歳未満での発症は稀である（Tajima, 1992 ; HTLV-1 キャリア指導の手引, 2011）。厚生労働省の患者調査によると、本邦での ATL の総患者数は 2014 年 10 月の時点で 2000 人と推計されており（平成 26 年患者調査）、当該総患者数は 2008 年以降大きく変動していない（平成 20 年及び平成 23 年患者調査）。また、厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業による「本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」では、2006 年から 2007 年までの 2 年間に発症した ATL 患者が調査されており、ATL の年間発症者数は 1146 人と推測された（本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策 平成 21 年度総括研究報告書）。一方、厚生労働省の人口動態統計によると、本邦での ATL による死亡者数は 2006 年から 2014 年（最新）までほぼ 1000 人／年で推移しており（平成 18 年～平成 26 年人口動態統計）、年間発症者数と同程度の人数が毎年死亡している。

2.1.2. ATL の臨床的特徴

ATL は悪性リンパ腫の 1 つであり、世界保健機関（WHO）分類（2008 年）では成熟 T/NK 細胞腫瘍に分類される。成熟 T 細胞、すなわち胸腺での分化成熟を経て末梢臓器に移動した末梢性 T 細胞に由来し、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）プロウイルスが腫瘍細胞 DNA に単クローン性に組み込まれている末梢性 T 細胞腫瘍である（Swerdlow, 2008 ; 押味 和夫, 2009）。HTLV-1 は免疫系細胞、特に CD4⁺T 細胞に感染し、当該細胞を単クローン性に増殖させる。その結果、腫瘍化した CD4⁺T 細胞がリンパ節内で急激に増殖するため、正常な CD4⁺T 細胞や様々なリンパ系細胞が障害さ

れ、細胞性免疫不全に陥る。ATLでは他のリンパ腫や白血病に比べると腫瘍細胞の増殖と拡がりが高く、健康人にはみられないような特殊な感染症や日和見感染症（細菌性、真菌性、ウイルス性、原虫性等）を合併し、こうした感染症の合併は予後不良で致命的となることが多い。また、腫瘍化した細胞は腫瘍化の早期から種々の臓器や組織に多岐にわたって浸潤するため、発現する症状も多彩である。肝脾腫や腹腔リンパ節腫による黄疸や腹部膨満感、皮膚浸潤による皮疹、さらに、肺、胸腹水、骨、消化管、中枢神経などへの浸潤により、咳痰、呼吸困難感、胸痛、腹痛、腹部膨満感、骨痛、骨折、下痢、嘔気、髄膜刺激症状、意識障害などが現れる。加えて、サイトカイン過剰産生により高カルシウム血症を引き起こすこともある（木下 研一郎, 2003 ; 渡邊 俊樹, 2007）。

ATLの病型は、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）リンパ腫研究グループ（LSG）が行った全国調査に基づき、予後因子解析と臨床病態の特徴から白血化、臓器浸潤、乳酸脱水素酵素（LDH）高値、高カルシウム血症の有無と程度に応じて定義した病型分類が提唱されている（Shimoyama, 1991）。当該分類では、急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の4つに分けられる。予後は病型によって大きく異なり、くすぶり型や慢性型は比較的安定した状態が続くが、急性型やリンパ腫型へ移行（急性転化）した後は週単位で病状が進行し、予後は極めて不良である。最近の報告による各病型の生存期間中央値は、急性型 8.3 ヶ月、リンパ腫型 10.6 ヶ月、慢性型 31.5 ヶ月、くすぶり型 55.0 ヶ月であった（Katsuya, 2015）。ATLでの腫瘍細胞の増殖は他の白血病やリンパ腫に比べて著しく早い。JCOG-LSGによる進行性非ホジキンリンパ腫を対象とした試験 [JCOG8101 試験（1981～1983年）及びJCOG8701 試験（1987～1991年）] や International T-cell Lymphoma Projectによる後ろ向き調査（1990～2002年）で、ATLの完全奏効割合や生存率は他の非ホジキンリンパ腫に比べ著しく低いことが示されている（Shimoyama, 1988 ; Tobinai, 1994 ; International T-cell Lymphoma Project, 2008）。また、ATLでは他の悪性リンパ腫と比べると薬剤の効果の持続が短く、極めて早く再発し、再発割合も非常に高い。さらに、再発した場合に、各種の抗腫瘍薬に対して耐性を示すことから、腫瘍の増大伸展（高カルシウム血症を含む）も加速し、数ヶ月以内に死亡することが多い。ATLが悪性リンパ腫の中でも極めて予後不良で難治性であるとされているのはそのためである（渡邊 俊樹, 2007）。一般に、急性型、リンパ腫型及び予後不良因子（血中尿素窒素 [BUN] 高値、LDH 高値、又は血清アルブミン低値）を有する慢性型は「高悪性度（アグレッシブ）」、くすぶり型及び予後不良因子を有さない慢性型は「低悪性度（インドレント）」に大別され、治療方針が決定される。通常、治療の対象となるのは高悪性度 ATL であり、低悪性度 ATL は無治療経過観察となる。

2.1.3. ATL の治療

ATL の治療は、通常 ATL の病型に基づいて高悪性度 ATL に対して実施される（日本血液学会, 2013）。しかしながら、National Comprehensive Cancer Network®（NCCN）による治療ガイドライン（NCCN, 2016）や造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会, 2013）のいずれでも ATL に対する明確な標準的治療法は確立されておらず、臨床試験への参加等が推奨されている。

高悪性度 ATL の未治療患者に対する初期治療としては、まず多剤併用化学療法が施行され、治療が奏効し、全身状態が良好で適切なドナーが見つかった場合には同種造血幹細胞移植の施行が検討される。多剤併用化学療法には、JCOG-LSG 主導の臨床試験で最良の治療成績を示した modified LSG15（mLSG15）療法があるが、1年無増悪生存率は 28% で多くの患者が 1 年以内に再発又は病勢進行する（Tsukasaki, 2007）。また、同種造血幹細胞移植は移植片対宿主病や感染症等による移植関連死のリスクが高い上、移植によっても多くの患者が再発又は病勢進行する。本邦では 2014 年にモガムリズマブが抗悪性腫瘍薬との併用で化学療法未治療の CC ケモカイン受容体 4（CCR4）陽性の ATL を含む「CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」の効能・効果を取得しているが、承認後間もないことから、モガムリズマブによる治療を受けた未治療の ATL 患者でのその後の再発や病勢進行に関する十分なエビデンスレベルの報告が得られている段階ではない。

上述のような初期治療後に再発又は病勢進行した ATL に対してはサルベージ療法が実施される。サルベージ療法としては、2012年3月にモガムリズマブが「再発又は難治性の CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」の効能・効果で製造販売承認を取得しており、化学療法後に再発又は再燃した CCR4 陽性の ATL 患者を対象とした国内第 2 相試験で示されたモガムリズマブ群の奏効割合は 50.0%であった。一方、無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 5.2 ヶ月、全生存期間 (OS) の中央値は 13.7 ヶ月であり (Ishida, 2012)、再発又は病勢進行した ATL はモガムリズマブによる治療でも依然として予後不良である。

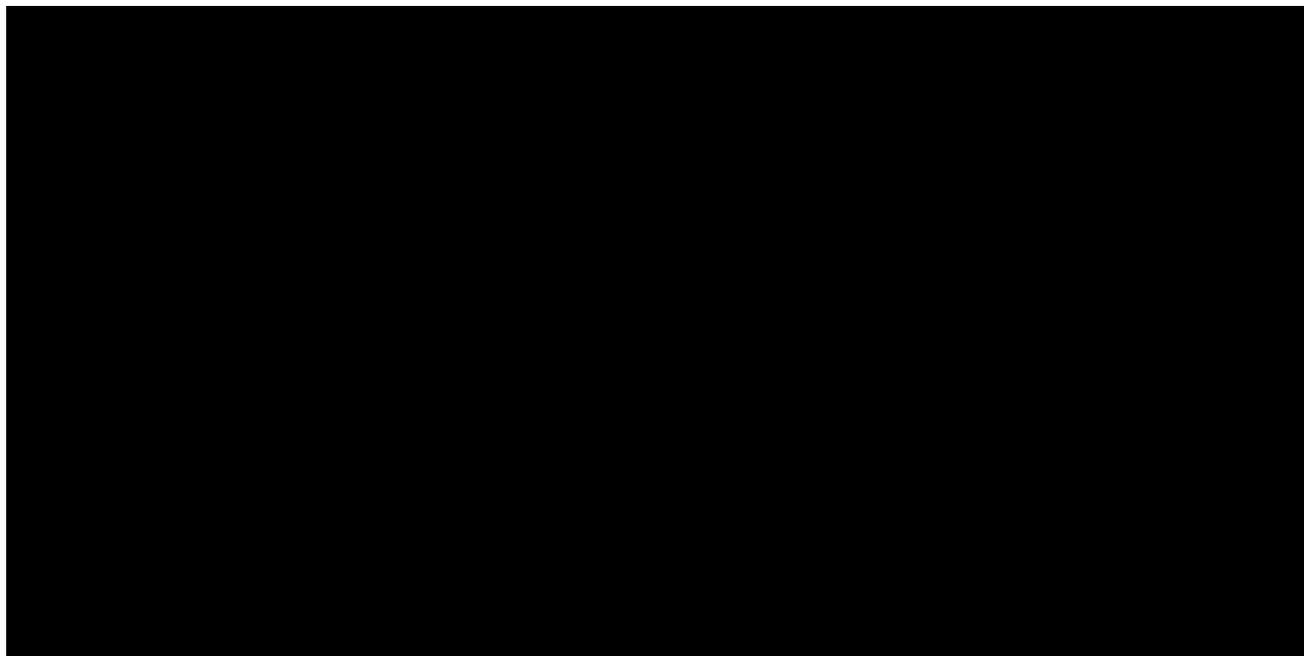
その他、再発又は病勢進行した ATL に対して、従来より非ホジキンリンパ腫の二次治療法として用いられる各種化学療法が試みられているが (NCCN, 2016)、その有効性のまとまった報告はなく、効果は明らかではない。また、初期治療後に再発又は病勢進行した ATL に対する治療選択肢の一つとして、同種造血幹細胞移植が行われるが、対象は二次治療に感受性がある患者に限られる。

このように、未治療の ATL 患者に対する初期治療としては、多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植が存在するが、それらの治療法で奏効が得られたとしても多くの場合再発する。再発後はサルベージ療法が実施されることになるが、ATL は各種の抗腫瘍薬に耐性を示して難治性に移行し、腫瘍の増大伸展 (高カルシウム血症を含む) も加速して数ヶ月以内に死亡することも多く、未だ再発又は病勢進行時の治療法は十分ではない。したがって、再発又は病勢進行した ATL に対する有効な治療選択肢の開発及び充実が ATL の治療上極めて重要な課題であり、今後、当該 ATL 患者に対して奏効の獲得及び持続が期待できるような新規薬剤の開発が早急に望まれている。

3. 開発の経緯

再発又は再燃の ATL に対するレナリドミドの開発の経緯として、本邦での既承認申請以降、新たな知見が得られた ATL に関する非臨床試験、並びに再発又は再燃の ATL 患者を対象に有効性、安全性、薬物動態を検討した臨床試験を Table 1 に示す。いずれも本邦で実施された。

Table 1: ATL に対するレナリドミドの開発の経緯図



3.1. 非臨床試験の概略

本邦でのレナリドミドの既承認申請以降、ATLに対する効力を裏付ける試験として、ATL細胞に対する増殖阻害作用を検討した *in vitro* 及び *in vivo* での2試験（報告書番号 ■■■22122015HI 及び ■■■13102015KM）が実施され、新たな知見が得られた。

■■■22122015HI では、*in vitro* でレナリドミドをヒトATL患者由来の細胞株に曝露した結果、HuT102細胞で顕著な増殖阻害作用が認められ、KOB及びOATL4細胞でも増殖阻害作用が認められた。

■■■13102015KM では、レナリドミドに感受性を示したHuT102細胞をSCIDマウスの皮下に移植し、*in vivo* での抗腫瘍活性を検討した結果、腫瘍増殖阻害作用が認められた。

なお、品質、薬物動態、毒性に関して新たな知見が得られた非臨床試験はない。

3.2. 臨床開発の概略

3.2.1. 海外での開発の経緯

現在、海外でATLに対するレナリドミドの臨床開発は行われていない。

3.2.2. 国内での開発の経緯

レナリドミドのATLに対する臨床開発は2010年に開始した。ATLに対する最初の臨床試験の国内第1相試験（CC-5013-ATLL-001試験、以下「ATLL-001試験」）では、治療歴のある日本人のATL患者及び末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）患者を対象に、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いて、レナリドミドの単独療法での最大耐量（MTD）、安全性、有効性、薬物動態を検討し、併せてATL患者を対象とした次相試験に用いるレナリドミドの用法・用量を決定した。その結果、治療歴のある日本人のATL患者及びPTCL患者でのレナリドミドのMTDは25mgの1日1回連日投与と判断された。

ATLL-001試験の結果を受けて、2012年より化学療法治療歴がある再発又は再燃の日本人ATL患者を対象とした国内第2相試験（CC-5013-ATLL-002試験、以下「ATLL-002試験」）を開始した。当該試験でのレナリドミドの用法・用量はMTDである25mg連日投与とし、有効性及び安全性を評価した。その主解析の結果、主要評価項目である部分奏効（PR）以上の奏効を示した患者の割合（奏効割合）は42.3%であり、良好な有効性が認められた。また、安全性も忍容可能な範囲内であり、レナリドミドの既知の安全性プロファイルと比べて顕著な違いは認められなかった。

3.2.3. 規制当局の助言

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）に先立ち、20 年 月 日に [REDACTED] を相談する目的で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言を実施した（相談番号 [REDACTED]）。

相談事項

[REDACTED]

PMDA の意見

上記相談事項に対する PMDA の意見は以下のとおりであった。

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] と考える。

3.3. 申請効能・効果以外を対象とした本邦での臨床開発状況

現在、レナリドミドは申請効能・効果を対象とした臨床試験のほかに、効能追加を目的として、本邦でセルジーン社が治験依頼者である以下の臨床試験を実施中である。

- 未治療の濾胞性リンパ腫患者を対象にリツキシマブ＋レナリドミドを投与した場合とリツキシマブ＋化学療法に続いてリツキシマブを投与した場合の有効性及び安全性を比較する第3相ランダム化オープンラベル試験（RV-FOL-GELARC-0683C 試験）
- 再発又は難治性の低悪性度リンパ腫患者を対象にリツキシマブ＋レナリドミドの有効性及び安全性をリツキシマブ＋プラセボと比較する第3相ランダム化二重盲検比較試験（CC-5013-NHL-007 試験）
- 未治療の活性化 B 細胞型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者を対象としたレナリドミド併用 R-CHOP 療法（R2-CHOP）の有効性及び安全性をプラセボ併用 R-CHOP 療法と比較する第3相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験（CC-5013-DLC-002 試験）

4. 特徴及び有用性

4.1. 臨床試験成績に基づく特徴及び有用性

再発又は再燃の日本人 ATL 患者に対するレナリドミドの有効性、安全性、薬物動態は、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象とした国内第1相 ATLL-001 試験、及び化学療法治療歴がある再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象とした国内第2相 ATLL-002 試験の2試験で評価した。

4.1.1. 再発又は再燃の ATL 患者に対する有効性

有効性評価を主要目的とした ATLL-002 試験の結果、再発又は再燃の日本人 ATL 患者にレナリドミドの 25 mg を 1 日 1 回連日経口投与したとき、有効性解析対象集団 26 名中 11 名が効果安全性評価委員会による中央判定で PR 以上の奏効を示し、その奏効割合 [正確 95%信頼区間] は 42.3% [23.4%~63.1%] と良好であった。また、完全奏効 (CR) 又は不確定完全奏効 (CRu) を示した患者の割合 (完全奏効割合) [正確 95%信頼区間] は 19.2% [6.6%~39.4%] であった。さらに、病勢コントロール割合 (病勢安定 [SD] 以上の効果を示した患者の割合) [正確 95%信頼区間] も 73.1% [52.2%~88.4%] と良好であった。

また、PR 以上の奏効を示した 11 名中 7 名ではデータカットオフ時点で病勢進行又は再発が認められておらず、Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値はまだ得られていないが、11 名中 5 名の奏効持続期間は 24 週以上、そのうち 2 名は 52 週以上であり、治療効果の一定の持続が認められた。

奏効割合に対するサブグループ解析の結果、年齢別、性別、病型分類別といったいずれのサブグループでも全体と類似した有効性が示され、さらに、モガムリズマブの治療歴がある再発又は再燃の ATL 患者に対しても一定の効果が認められた。

4.1.2. 再発又は再燃の ATL 患者に対する安全性

ATLL-001 試験の結果、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの MTD は 25 mg の 1 日 1 回連日投与と判断された。

ATLL-002 試験の結果、再発又は再燃の日本人 ATL 患者に対するレナリドミドの安全性は、全体としてこれまでのレナリドミドの既知の安全性プロファイルと類似した。主な有害事象は血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、貧血、白血球減少症といった骨髄抑制であり、血球減少を中心としたグレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象も認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なかった。発現した有害事象は血液学的検査等で早期かつ容易に特定でき、対症療法やレナリドミドの用量調節により、臨床的にコントロール可能と考えられた。

4.1.3. 再発又は再燃の ATL 患者に対する薬物動態

ATLL-001 試験の結果、日本人の ATL 患者及び PTCL 患者にレナリドミドの 25 mg 又は 35 mg を単回又は反復経口投与したとき、レナリドミドの曝露 (AUC 及び C_{max}) は 25~35 mg の範囲で概ね用量増加に比例して増加した。一方、 $t_{1/2,z}$ 、CL/F、 CL_r は用量や単回・反復にかかわらず一定であった。日本人の ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの薬物動態は、これまで得られている日本人 MM 患者及び白人 MM 患者の既知の薬物動態データと類似した。

4.2. レナリドミドの医療上の必要性和臨床的位置付け

先述したとおり (2.1.3 項)、通常 ATL の治療は高悪性度 ATL に対して実施されるが、NCCN による治療ガイドライン (NCCN, 2016) や造血器腫瘍診療ガイドライン (日本血液学会, 2013) のいずれでも ATL に対する明確な標準的治療法は確立されていない。未治療の ATL 患者に対する初期治療としては多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植が存在するが、それらの治療法で奏効が得られたとしても多くの場合再発する。そして、再発又は病勢進行した ATL に対するサルベージ療法としては、モガムリズマブや各種化学療法が存在するが、ATL は各種の抗腫瘍薬に耐性を示して難治性

に移行し、腫瘍の増大伸展も加速して数ヵ月以内に死亡することも多く、未だ再発又は病勢進行時の治療法は十分ではない。

このような状況下、レナリドミドは国内第2相 ATLL-002 試験で、急性型、リンパ腫型及び予後不良因子を有する慢性型の再発又は再燃の ATL に対して、良好な奏効反応を示し、安全性も忍容可能な範囲内と考えられた。

したがって、再発又は再燃の ATL に対する治療法は未だ十分ではないという医療実態及び ATLL-002 試験の結果を考慮すると、レナリドミドは再発又は再燃の ATL 患者に対する新たな治療薬として期待でき、有用な治療選択肢の一つになると考えられる。

なお、上述の再発又は再燃以外の難治性の ATL 患者（直近の治療で SD 以上の効果を示さなかった患者）に対する有効性としては、海外で ATL と同じ成熟 T/NK 細胞腫瘍である T 細胞性リンパ腫（PTCL 及び菌状息肉症）を対象としたレナリドミドの第2相試験（CC-5013-TCL-001 試験）で難治性患者 17 名中 4 名が PR 以上の奏効（CR：2 名、PR：2 名）を示した成績が得られており、難治性の ATL 患者に対してもレナリドミドは一定の有効性を示す可能性が示唆される。

5. 本承認申請に用いる臨床データパッケージ

本一変申請での臨床データパッケージを Figure 1 に示す。

再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象としたレナリドミドの臨床試験は、国内で実施した第2相 ATLL-002 試験及び第1相 ATLL-001 試験のみであり、これら2試験を評価資料とした。ATLL-002 試験では化学療法治療歴がある再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象に、多施設共同非対照オープンラベルデザインを用いて、レナリドミド単独投与時の有効性及び安全性を評価した。また、ATLL-001 試験では治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象に、多施設共同オープンラベル用量漸増標準 3+3 デザインを用いて、レナリドミド単独投与時の MTD 及び薬物動態を検討するとともに、安全性及び有効性を評価した。

Figure 1: 臨床データパッケージの概要

相	国内試験
第1相	ATLL-001 試験 (再発又は再燃の ATL 及び PTCL/MTD、安全性、有効性、薬物動態)
第2相	ATLL-002 試験 (再発又は再燃の ATL/有効性、安全性)

これらの臨床試験成績に基づき、以下の内容にて一変申請を行う。

【効能・効果】

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

【用法・用量】

通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

6. 参考文献

一般社団法人 日本血液学会 編. 造血器腫瘍診療ガイドライン. 2013年版. 金原出版株式会社 ; 2013.

押味 和夫 監修、木崎 昌弘、田丸 淳一 編著. WHO 分類第 4 版による白血病・リンパ系腫瘍の病態学. 中外医学社 ; 2009.

木下 研一郎 編著. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫. 第 1 版. 新興医学出版社 ; 2003.

厚生労働科学研究費補助金「本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」研究班. HTLV-1 キャリア指導の手引. 2011.

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_d.pdf

厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業. 本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策. 平成 21 年度総括研究報告書. 2010.

<http://www0.nih.go.jp/niid/HTLV-1/yamaguchi2009.pdf>

政府統計. 平成 20 年患者調査 (厚生労働省) .

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060268>

政府統計. 平成 23 年患者調査 (厚生労働省) .

http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001103075

政府統計. 平成 26 年患者調査 (厚生労働省) .

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001141598>

政府統計. 平成 18 年人口動態統計 (厚生労働省) .

http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001101804

政府統計. 平成 19 年人口動態統計 (厚生労働省) .

http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001101921

政府統計. 平成 20 年人口動態統計 (厚生労働省) .

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001101902>

政府統計. 平成 21 年人口動態統計 (厚生労働省) .

http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001101598

政府統計. 平成 22 年人口動態統計 (厚生労働省) .

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001101825>

政府統計. 平成 23 年人口動態統計 (厚生労働省) .

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001101884>

政府統計. 平成 24 年人口動態統計 (厚生労働省) .

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001108739>

政府統計. 平成 25 年人口動態統計 (厚生労働省) .

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001108740>

政府統計. 平成 26 年人口動態統計 (厚生労働省) .

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001137965>

渡邊 俊樹、上平 憲、山口 一成 編集. HTLV-1 と疾患. 第 1 版. 文光堂 ; 2007.

Blattner WA, Gallo RC. Epidemiology of HTLV-I and HTLV-II infection. In: Takatsuki K, ed. Adult T-cell Leukaemia. New York, NY: Oxford University Press; 1994. p. 45-90.

International T-cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008;26(25):4124-30.

Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30(8):837-42.

Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood* 2015;126(24):2570-7.

National Comprehensive Cancer Network[®]. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines[®]) non-Hodgkin's lymphomas Version 2. 2016.

Shimoyama M, Ota K, Kikuchi M, Yunoki K, Konda S, Takatsuki K, et al. Chemotherapeutic results and prognostic factors of patients with advanced non-Hodgkin's lymphoma treated with VEPA or VEPA-M. *J Clin Oncol* 1988;6(1):128-41.

Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991;79:428-37.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Lyon: IARC; 2008.

Tajima K, Hinuma Y. Epidemiology of HTLV-I/II in Japan and the world. *Gann Monograph on Cancer Research* 1992;39:129-49.

Tobinai K, Shimoyama M, Minato K, Shirakawa S, Kobayashi T, Hotta T, et al. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial of second-generation "LSG4 protocol" in aggressive lymphoma including ATL: Prognostic factors and a predictive model. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:378a (abstract).

Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5458-64.

1. 企業中核データシート

企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の原文について、以下に示す。

COMPANY CORE DATA SHEET

Generic Name: *Lenalidomide*

Trade name(s): REVLIMID®

Date: ■ ■ ■ ■ 20■ ■

Version No.: ■

Supersedes Version No.: ■



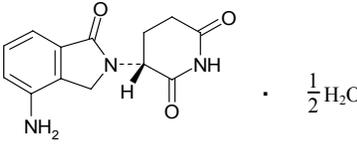
TABLE OF CONTENTS

1. 同種同効品一覧表 2

1. 同種同効品一覧表

同種同効品として、レナリドミドと同様に成人 T 細胞白血病リンパ腫を対象とする薬剤として、モガムリズマブ、ペントスタチン及びソブゾキサンについて、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を [Table 1](#)（レナリドミド及びモガムリズマブ）及び [Table 2](#)（ペントスタチン及びソブゾキサン）に示した。

Table 1: 同種同効品一覧表 (レナリドミド水和物及びモガムリズマブ)

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ (遺伝子組換え)
販売名	レブラミド [®] カプセル 2.5 mg レブラミド [®] カプセル 5 mg	ポテリジオ [®] 点滴静注 20 mg
会社名	セルジーン株式会社	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	レブラミド [®] カプセル 2.5 mg 2015年10月28日 (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) 2015年12月21日 (多発性骨髄腫) レブラミド [®] カプセル 5 mg 2010年6月25日 (再発又は難治性の多発性骨髄腫) 2010年8月20日 (5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群) 2015年12月21日 (多発性骨髄腫)	2012年3月30日
再評価年月日 再審査年月日	—	—
規制区分	毒薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式又は本質	化学構造式  分子式 $C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 分子量 268.27	分子量 約 149,000 本質 ヒト CC ケモカイン受容体 4 に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 449 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 分子及び 219 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 分子で構成される糖タンパク質である。
剤形	硬カプセル剤	注射剤
含量/容量	1 カプセル中 レナリドミド 2.5 mg 含有 (レナリドミド水和物として 2.587 mg) レナリドミド 5 mg 含有 (レナリドミド水和物として 5.174 mg)	1 バイアル 5 mL 中 モガムリズマブ (遺伝子組換え) 20 mg 含有
効能・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 再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫	CCR4 陽性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 再発又は難治性の CCR4 陽性の皮膚 T 細胞性リンパ腫

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p>	<p>1. 「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。</p> <p>2. 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群では、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。</p> <p>* International prognostic scoring system（国際予後判定システム）</p>	<p>1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。</p> <p>2. CCR4抗原は、フローサイトメトリー（FCM）又は免疫組織化学染色（IHC）法により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること（【臨床成績】の項参照）。</p> <p>3. CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、【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、適応患者の選択を行うこと。</p> <p>4. 再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）又は皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【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、適応患者の選択を行うこと。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫 通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫 通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1mg/kgを2週間間隔で8回点滴静注する。 なお、化学療法未治療例に対しては他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。</p> <p>再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫 再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫 通常、成人には、モガムリズマブ（遺伝子組換え）として、1回量1mg/kgを1週間間隔で8回点滴静注する。</p>
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p>	<p>1. 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。</p> <p>2. 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。</p> <p>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〕</p>	<p>1. 化学療法未治療のCCR4陽性のATLの場合 (1) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 (2) 本剤を含むがん化学療法は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。 (3) 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。</p> <p>2. 再発又は難治性のCCR4陽性のATL、PTCL又はCTCLの場合 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。</p>

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>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〕</p> <p>5. 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。なお、再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫の場合は 1 用量レベル**下げた用量での再開を考慮すること。</p> <p>6. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。</p> <p>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</p> <p>血小板減少 血小板数 25,000/μL 未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安 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 5 mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5 mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回投与で再開。</p> <p>好中球減少 好中球数 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 5 mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5 mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回投与で再開。</p> <p>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 5 mg ずつ増量（2.5 mg 投与の場合は 5 mg 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。</p> <p>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</p>	<p>3. 本剤投与時にあらわれることがある Infusion reaction（発熱、悪寒、頻脈等）を軽減させるために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行うこと。</p> <p>4. 患者の状態を十分に観察し、Infusion reaction を認めた場合は、直ちに投与の中断や投与速度の減速を考慮すること。投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。また、投与再開後に Infusion reaction が再度発現し投与を中止した場合には、本剤を再投与しないこと（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>5. 注射液の調製方法及び点滴時間 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、200 mL～250 mL の日局生理食塩液に添加し、2 時間かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。</p>

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>血小板減少 血小板数 30,000/μL 未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安 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 15 mg を 1 日 1 回投与で再開。</p> <p>血小板数 休薬 2 回目以降、再度 30,000/μL 未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安 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 5 mg 減量して 1 日 1 回で再開。</p> <p>好中球減少 好中球数 1,000/μL 未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安 本剤を休薬する。 1) その後 1,000/μL 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 25 mg を 1 日 1 回投与で再開。 2) その後 1,000/μL 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 15 mg を 1 日 1 回投与で再開。</p> <p>好中球数 休薬 2 回目以降、再度 1,000/μL 未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安 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 5 mg 減量して 1 日 1 回で再開。</p> <p>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 血小板減少 血小板数 25,000/μL 未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安 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/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</p>	

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>好中球減少 好中球数 500/μL未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安 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*下げた用量で再開。</p> <p>*再開時の用量レベル 用量レベル</p> <p>開始用量 本剤の用法・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。</p> <p>用量レベル1 本剤の用法・用量 1日1回5mgを連日経口投与する。</p> <p>用量レベル2 本剤の用法・用量 2日に1回5mgを経口投与する。</p> <p>用量レベル3 本剤の用法・用量 1週間に2回5mgを経口投与する。</p> <p>再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫での血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安 血小板減少 血小板数 25,000/μL未満に減少 治療中の処置及び再開時の減量の目安 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と同量で再開。 ・測定値が 50,000/μL以上に回復した場合 ・本剤投与前の測定値に回復した場合 なお、10,000/μL未満に減少又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少の場合は本剤を休薬前の用量から1用量レベル**下げた用</p>	

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>量で再開。</p> <p>好中球減少 好中球数 500/μL未滿に減少 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と同量で再開。 ・ 測定値が 1,000/μL以上に回復した場合 ・ 本剤投与前の測定値に回復した場合 なお、発熱性好中球減少症 [好中球数 500/μL未滿かつ体温 38.5℃以上の発熱（適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5日以上持続）] の場合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。</p> <p>** 再開時の用量レベル 用量レベル</p> <p>開始用量 本剤の用法・用量 1日1回 25 mgを連日経口投与する。</p> <p>用量レベル 1 本剤の用法・用量 1日1回 20 mgを連日経口投与する。</p> <p>用量レベル 2 本剤の用法・用量 1日1回 15 mgを連日経口投与する。</p> <p>用量レベル 3 本剤の用法・用量 1日1回 10 mgを連日経口投与する。</p>	
警告	<ol style="list-style-type: none"> 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] 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 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤は、緊急時に十分に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、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 2. 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis :

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>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〕</p> <p>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〕</p> <p>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ないこと。</p> <p>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。</p> <p>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〕</p>	<p>TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の全身症状を伴う重度の皮膚障害が報告されていることから、本剤投与開始時より皮膚科と連携の上、治療を行うこと。また、次の事項に注意すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(1) 重度の皮膚障害が本剤投与中だけではなく、投与終了後数週間以降も発現することが報告されているため、観察を十分に行うこと。</p> <p>(2) 皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>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〕</p> <p>2. 適正管理手順を遵守できない患者</p> <p>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>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）また、腎機能障害が悪化することがある。〕</p> <p>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。〕</p> <p>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</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 感染症を合併している患者〔好中球減少により感染症が増悪するおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔投与中又は投与後に不整脈、心不全等を悪化又は再発させるおそれがある。〕</p> <p>(3) 重篤な骨髄機能低下のある患者〔好中球減少及び血小板減</p>

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>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）</p> <p>4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>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</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>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、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。</p> <p>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。</p> <p>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〕</p> <p>4) 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。</p> <p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 ジギタリス製剤 （ジゴキシン等） 臨床症状・措置方法 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・危険因子 機序不明</p> <p>4. 副作用 <多発性骨髄腫> 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験の安全性</p>	<p>少を増悪させ重症化させるおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔肝炎ウイルスの感染を有する患者に本剤を投与した場合、ウイルスの増殖により肝炎があらわれるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤投与は、重度の Infusion reaction（発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等）に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reaction は初回投与時の投与後8時間以内に多く認められるが、それ以降や2回目投与以降の本剤投与時にも Infusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自覚症状等、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、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重度の Infusion reaction があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(3) 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型肝炎ウイルスの増殖による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤投与前にB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、適切な処置を考慮すること。また、本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値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。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、血液毒性が増強されることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に注意すること。必要に応じて、G-CSF製剤や抗生剤を投与するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p>

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>評価症例（26例）及び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）において、合計41例中40例（97.6%）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21例（51.2%）、発疹20例（48.8%）、白血球減少症18例（43.9%）、血小板減少症18例（43.9%）、貧血12例（29.3%）、便秘11例（26.8%）であった。（効能追加承認時）未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第III相臨床試験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、1,072例中963例（89.8%）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336例（31.3%）、便秘246例（23.0%）、貧血243例（22.7%）、疲労233例（21.7%）、末梢性ニューロパチー211例（19.7%）、下痢196例（18.3%）、発疹190例（17.7%）、血小板減少症162例（15.1%）、無力症111例（10.4%）、筋痙攣108例（10.1%）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%）、末梢性ニューロパチー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。</p> <p><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国内第II相臨床試験において、安全性評価症例11例中11例（100.0%）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11例（100.0%）、好中球減少症11例（100.0%）、白血球減少症10例（90.9%）、リンパ球減少症7例（63.6%）、便秘7例（63.6%）、好酸球増加症5例（45.5%）、そう痒症5例（45.5%）、発疹4例（36.4%）であった。（効能追加承認時）</p> <p>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</p>	<p>薬剤名 不活化ワクチン</p> <p>臨床症状・措置方法 ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。 機序・危険因子 ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。</p> <p>薬剤名 生ワクチン又は弱毒生ワクチン</p> <p>臨床症状・措置方法 接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。 機序・危険因子 ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。</p> <p>4. 副作用 <単独投与> 国内の臨床試験（第I相臨床試験1試験、第II相臨床試験2試験）の安全性評価対象80例中、79例（98.8%）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（10.0%以上）は、リンパ球減少71例（88.8%）、Infusion reaction 47例（58.8%）、発熱45例（56.3%）、白血球減少45例（56.3%）、好中球減少38例（47.5%）、血小板減少37例（46.3%）、悪寒26例（32.5%）、ALT（GPT）上昇25例（31.3%）、AST（GOT）上昇21例（26.3%）、AI-P上昇19例（23.8%）、発疹19例（23.8%）、LDH上昇14例（17.5%）、頻脈13例（16.3%）、悪心11例（13.8%）、血中アルブミン減少10例（12.5%）、ヘモグロビン減少10例（12.5%）、血圧上昇9例（11.3%）、血中リン減少9例（11.3%）、低酸素血症9例（11.3%）、そう痒症9例（11.3%）、鼻咽頭炎8例（10.0%）、低アルブミン血症8例（10.0%）であった。 〔CCR4陽性PTCL、CCR4陽性CTCL効能追加承認時〕</p> <p><併用投与>（VCAP/AMP/VECP療法）^{注3）} 国内の臨床試験（第II相臨床試験1試験）の安全性評価対象29例中、全例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認め</p>

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>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。</p> <p>骨髓異形成症候群患者では多発性骨髓腫患者より骨髓抑制が高い割合で認められた。</p> <p><再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫> 再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験において、安全性評価症例 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、好中球減少症 21 例（80.8%）、血小板減少症 20 例（76.9%）、リンパ球減少症 19 例（73.1%）、貧血 14 例（53.8%）、白血球減少症 13 例（50.0%）、発疹 13 例（50.0%）、C-反応性蛋白増加 10 例（38.5%）、低アルブミン血症 9 例（34.6%）であった。（効能追加承認時）</p> <p><特定使用成績調査> 市販後に全症例を対象として実施した特定使用成績調査において、安全性評価対象 2,911 例中 2,198 例（75.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少症 981 例（33.7%）、好中球減少症 923 例（31.7%）、発疹 299 例（10.3%）、白血球減少症 293 例（10.1%）、便秘 250 例（8.6%）、貧血 238 例（8.2%）、末梢性ニューロパシー 213 例（7.3%）、肺炎 155 例（5.3%）、倦怠感 152 例（5.2%）等であった。（第 6 回安全性定期報告：2013 年 12 月集計時）</p> <p>1) 重大な副作用^{注1)}</p> <p>(1) 深部静脈血栓症、肺塞栓症：深部静脈血栓症（0.7%）、静脈血栓症（0.2%）、静脈塞栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.2%）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。</p> <p>(2) 脳梗塞、一過性脳虚血発作（0.4%）：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。</p> <p>(3) 骨髓抑制：汎血球減少症（0.2%）、好中球減少症（31.7%）、血小板減少症（33.7%）、貧血（8.2%）、発熱性好中球減少症（1.2%）等骨髓抑制があらわれることがあるので、定期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うこと。な</p>	<p>られた。主な副作用（30.0%以上）は、好中球数減少 29 例（100%）、血小板減少 29 例（100%）、白血球減少 29 例（100%）、貧血 28 例（96.6%）、リンパ球減少 28 例（96.6%）、発熱性好中球減少症 26 例（89.7%）、発熱 24 例（82.8%）、脱毛症 23 例（79.3%）、食欲減退 21 例（72.4%）、体重減少 19 例（65.5%）、悪心 18 例（62.1%）、便秘 18 例（62.1%）、口内炎 16 例（55.2%）、嘔吐 13 例（44.8%）、倦怠感 13 例（44.8%）、頭痛 12 例（41.4%）、丘疹性皮疹 12 例（41.4%）、ALT（GPT）上昇 11 例（37.9%）、高血糖 11 例（37.9%）、味覚異常 11 例（37.9%）、下痢 10 例（34.5%）、血中アルブミン減少 10 例（34.5%）であった。</p> <p>[化学療法未治療の CCR4 陽性 ATL に関する効能追加承認時] 注3) VCAP（ビンクリスチン硫酸塩、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、プレドニゾロン）、AMP（ドキシソルピシン塩酸塩、ラニムスチン、プレドニゾロン）及び VECF（ビンデシン硫酸塩、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン）の他、シタラビン、メトトレキサート及びプレドニゾロンの髄腔内投与を含む療法</p> <p>(1) 重大な副作用^{注4)}</p> <p>1) Infusion reaction（58.8%：単、44.8%：併）：発熱、悪寒、頻脈、血圧上昇、悪心、低酸素血症、嘔吐等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度の Infusion reaction を認めた場合は直ちに投与を中断し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。</p> <p>2) 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明：単・併）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（1.3%：単）、発疹（6.3%：単、3.4%：併）、丘疹性皮疹（1.3%：単、20.7%：併）、紅斑性皮疹（1.3%：単、6.9%：併）等が本剤投与中又は投与終了後にあらわれることがある。皮膚障害発現早期から適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 感染症（13.8%：単、58.6%：併）：細菌、真菌又はウイルスによる感染症があらわれることがあり、重篤な感染症として帯状疱疹が報告されている。本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた</p>

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>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。</p> <p>(4) 感染症（18.5%）：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。</p> <p>(5) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（0.1%）：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。</p> <p>(6) 腫瘍崩壊症候群（0.5%）、腫瘍フレア（頻度不明）：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。また、腫瘍フレア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、患者の状態により非ステロイド性消炎鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行い、必要に応じて本剤の減量又は休薬を考慮すること。</p> <p>(7) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（1.2%）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。</p> <p>(8) 心筋梗塞、心不全、不整脈：心筋梗塞（頻度不明）、心不全（1.2%）、心房細動（0.1%）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。</p> <p>(9) 末梢神経障害：末梢性ニューロパチー（7.3%）、感覚鈍麻（1.9%）、筋力低下（0.2%）、錯感覚（0.1%）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。</p> <p>(10) 甲状腺機能低下症：甲状腺機能低下症（0.2%）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。</p> <p>(11) 消化管穿孔（0.1%）：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。</p> <p>(12) 起立性低血圧：起立性低血圧（0.1%）が報告されているので、</p>	<p>場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎（頻度不明：単・併）、肝炎（1.3%：単）：B型肝炎ウイルスの増殖により劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行いつつ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は、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 腫瘍崩壊症候群（1.3%：単、20.7%：併）：本剤投与後に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度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は直ちに投与を中断し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>6) 重度の血液毒性：リンパ球減少（71.3%：単、96.6%：併）、白血球減少（18.8%：単、100%：併）、好中球減少（18.8%：単、100%：併）、血小板減少（7.5%：単、89.7%：併）、発熱性好中球減少症（2.5%：単、89.7%：併）及びヘモグロビン減少（1.3%：単）があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 肝機能障害：ALT（GPT）上昇（31.3%：単、37.9%：併）、AST（GOT）上昇（26.3%：単、27.6%：併）、Al-P 上昇（23.8%：単、17.2%：併）、LDH 上昇（17.5%：単、24.1%：併）、γ-GTP 上昇（6.3%：単、6.9%：併）、高ビリルビン血症（3.8%：単、13.8%：併）及び肝機能異常（2.5%：単、13.8%：併）等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、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投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 間質性肺疾患：肺臓炎（1.3%：単、3.4%：併）、間質性肺炎（頻度不明：単、10.3%：併）等があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合は、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な</p>

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>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。</p> <p>(13) 痙攣 (0.1%) : 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。</p> <p>(14) 肝機能障害、黄疸 (6.0%) : 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。</p> <p>(15) 重篤な腎障害 (2.9%) : 腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、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うこと。</p> <p>2) 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。</p> <p>3) その他の副作用^{注1)} 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。</p> <p>消化器 5%以上 便秘 1～5%未満 下痢、悪心 1%未満 嘔吐、口内炎、腹痛、腹部不快感、腸炎、消化不良、胃腸炎 頻度不明 口内乾燥</p> <p>循環器 1%未満 高血圧、動悸、低血圧、潮紅</p> <p>血管 1%未満 血管浮腫</p>	<p>処置を行うこと。</p> <p>9) 高血糖 (2.5% : 単、37.9% : 併) : 高血糖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適切な処置を行うこと。 注4) () 内は単 : 本剤の単独投与時、併 : 本剤の併用投与 (VCAP/AMP/VECP 療法) 時の発現頻度を表す。</p> <p>(2) その他の副作用 <単独投与> 精神・神経系 5～10%未満 頭痛 5%未満 感覚鈍麻、不眠症</p> <p>血液 5%未満 好酸球百分率増加、赤血球減少、ヘマトクリット減少</p> <p>循環器 10%以上 血圧上昇、頻脈 5～10%未満 血圧低下、潮紅、左室機能不全、ほてり 5%未満 心拍数増加、心室性期外収縮、心電図 QT 延長、洞性頻脈</p> <p>呼吸器 10%以上 低酸素血症 5～10%未満 咳嗽 5%未満 胸水、口腔咽頭痛、喘鳴、鼻閉</p> <p>消化器 10%以上 悪心 5～10%未満</p>

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>呼吸器 1～5%未満 上気道の炎症 1%未満 嘔声、しゃっくり、咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛、鼻出血、胸水</p> <p>筋骨格 1～5%未満 筋痙縮 1%未満 筋肉痛、筋骨格硬直、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛 頻度不明 ミオパシー</p> <p>内分泌 頻度不明 甲状腺機能亢進症</p> <p>代謝 1～5%未満 食欲不振 1%未満 低カリウム血症、ALP増加、高血糖、LDH増加、低カルシウム血症、アミラーゼ増加、脱水、体重減少、低ナトリウム血症、体重増加、低アルブミン血症、高カリウム血症、低蛋白血症 頻度不明 低リン酸血症、痛風</p> <p>血液 1～5%未満 白血球減少症 1%未満 好酸球増加症、フィブリンDダイマー増加、白血球数増加、リンパ球減少症、播種性血管内凝固 頻度不明 好塩基球増加</p> <p>精神・神経系</p>	<p>便秘、嘔吐 5%未満 口内炎、下痢、腹痛</p> <p>泌尿器 5～10%未満 クレアチニン上昇、蛋白尿 5%未満 尿中ウロビリノーゲン増加、尿中血陽性、血中尿素増加</p> <p>皮膚 10%以上 そう痒症 5%未満 多汗症、湿疹</p> <p>筋・骨格系 5%未満 関節痛、頸部痛</p> <p>感染症 10%以上 鼻咽頭炎</p> <p>代謝 10%以上 電解質異常（ナトリウム、カリウム、カルシウム）、低アルブミン血症、低リン酸血症 5～10%未満 高尿酸血症 5%未満 総蛋白減少、尿中ブドウ糖陽性</p> <p>その他 10%以上 発熱、悪寒 5～10%未満 倦怠感、食欲減退、疲労、体重増加、浮腫 5%未満</p>

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>1～5%未満 味覚異常、不眠症、浮動性めまい 1%未満 傾眠、振戦、譫妄、頭痛、うつ病、不安、気分動揺 頻度不明 錯乱状態、易刺激性</p> <p>皮膚 5%以上 発疹 1～5%未満 そう痒症 1%未満 蕁麻疹、紅斑、脱毛症、湿疹、皮膚乾燥</p> <p>眼 1%未満 霧視、白内障</p> <p>その他 5%以上 倦怠感 1～5%未満 発熱、CRP 増加、浮腫 1%未満 末梢性浮腫、疲労、胸痛、無力症、骨痛 頻度不明 クッシング症候群、多汗、頸部痛、挫傷、転倒</p> <p>注1) 第6回安全性定期報告時の国内特定使用成績調査（全例調査） 結果に基づき発現頻度を記載した。なお、本調査で認められなかった副作用については頻度不明とした。</p> <p>5. 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ので、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]</p> <p>6. 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。</p>	<p>体重減少、CRP 上昇、低体温、サイトカイン放出症候群</p> <p><併用投与>（VCAP/AMP/VECP 療法）^{注5)} 精神・神経系 40%以上 頭痛 20～40%未満 味覚異常、末梢性ニューロパチー 20%未満 振戦、不眠症、感覚鈍麻</p> <p>血液 20%未満 赤血球減少、ヘマトクリット減少</p> <p>循環器 20%未満 血圧上昇、血管炎、血管障害、心電図 QT 延長、駆出率減少、血圧低下、心拍数増加、ほてり</p> <p>呼吸器 20～40%未満 口腔咽頭痛 20%未満 咳嗽、鼻出血、酸素飽和度低下、口腔咽頭不快感</p> <p>消化器 40%以上 悪心、便秘、口内炎、嘔吐 20～40%未満 下痢 20%未満 腹痛、口腔内出血、口唇炎、口内乾燥、痔核、歯肉痛、口腔障害、消化不良、腹部不快感</p> <p>泌尿器 20%未満 クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血中尿素上昇、腎障害</p>

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
	<p>[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。]</p> <p>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。]</p> <p>7. 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）。</p> <p>8. 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。</p> <p>9. 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、開けたりせずに服用するように患者を指導すること。</p> <p>10. その他の注意 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした3つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。 また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。</p>	<p>皮膚 40%以上 脱毛症 20%未満 紫斑</p> <p>筋・骨格系 20%未満 四肢痛、背部痛</p> <p>代謝 40%以上 電解質異常（ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム）、低アルブミン血症 20～40%未満 低リン酸血症 20%未満 総蛋白減少、脱水</p> <p>その他 40%以上 発熱、食欲減退、体重減少、倦怠感 20～40%未満 浮腫、悪寒 20%未満 CRP上昇、体重増加、注入部位血管外漏出、めまい、胸痛、疼痛、注射部位反応</p> <p>注5) 本剤とVCAP/AMP/VECP療法の併用で認められた副作用（本剤又はVCAP/AMP/VECP療法のいずれかとの因果関係が否定されない有害事象）に基づき、発現頻度を表した。</p> <p>5. 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ことが多いので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しな</p>

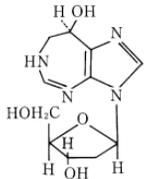
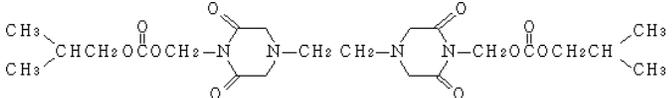
一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
		<p>いことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。[本剤を用いた動物実験（サル）において、妊娠期間中に本剤を投与した場合の妊娠動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響等は認められなかったが、本剤は胎児へ移行することが報告されている。また、出生児に及ぼす影響は検討していない。]</p> <p>(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。]</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 過量投与 臨床試験では1回1 mg/kg を超える用量での使用経験がない。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) バイアルは振盪しないこと。また、激しく攪拌しないこと。 2) 本剤投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液 200 mL～250 mL に添加する。 3) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。 4) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。 5) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 6) 他の薬剤との混注はしないこと。 <p>(2) 投与経路 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。</p> <p>(3) 投与時</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。 2) 本剤は、2時間かけて点滴静注すること。 <p>10. その他の注意 海外臨床試験において本剤に対する中和抗体の産生が報告されて</p>

レナリドミド水和物
1.7 同種同効品一覧表

セルジーン株式会社

一般的名称	レナリドミド水和物	モガムリズマブ（遺伝子組換え）
		いる。
添付文書 作成年月日	2016年6月	2015年5月

Table 2: 同種同効品一覧表 (ペントスタチン及びソブゾキサン)

一般的名称	ペントスタチン	ソブゾキサン
販売名	コホリン [®] 静注用 7.5 mg	ペラゾリン [®] 細粒 400 mg ペラゾリン [®] 細粒 800 mg
会社名	一般財団法人 化学及血清療法研究所 (製造販売) 日本化薬株式会社 (発売)	全薬工業株式会社
承認年月日	1994年4月1日	1994年4月1日
再評価年月日 再審査年月日	2008年10月3日 (再審査結果公表)	2006年12月26日 (再審査結果公表)
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式又は 本質	構造式  分子式 C ₁₁ H ₁₆ N ₄ O ₄ 分子量 268.27	構造式  分子式 C ₂₂ H ₃₄ N ₄ O ₁₀ 分子量 514.53
剤形	注射剤	細粒剤
含量/容量	1 バイアル中 ペントスタチン 7.5 mg 含有	1 g 中 ソブゾキサン 800 mg 含有
効能・効果	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ・成人 T 細胞白血病リンパ腫 ・ヘアリーセル白血病	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解 悪性リンパ腫、成人 T 細胞白血病リンパ腫
効能・効果に関連 する使用上の注意	-	-
用法・用量	・成人 T 細胞白血病リンパ腫の場合 通常、ペントスタチンとして 4~5 mg/m ² (体表面積) を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与する。この方法を 1 クールとし、2~3 クール繰り返す。 ・ヘアリーセル白血病の場合 通常、ペントスタチンとして 4~5 mg/m ² を 1~2 週間に 1 回静脈内投与する。	ソブゾキサンとして、通常成人には 1 日 1600 mg を 1 回又は 2 回に分割、5 日間連続経口投与し、2~3 週間休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、病期によっては 1 日 2400 mg まで増量できる。

一般的名称	ペントスタチン	ソブゾキサシ
用法・用量	<p>いずれの場合にも、腎障害がある場合には、クレアチニンクリアランスを測定し、59～40 mL/分の場合には2～4 mg/m²に、39～25 mL/分の場合には1～3 mg/m²に減量し、それぞれ低用量から始めて安全性を確認しながら慎重に投与する。</p> <p><注射液の調製方法> 本剤1バイアルに添付の溶解液7.5 mLを注入して溶解する。</p>	
用法・用量に関連する使用上の注意	-	-
警告	<p>1. 本剤の投与は、緊急時に十分な措置ができる医療施設及び癌化学療法に十分な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症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。</p> <p>(1) 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 腎不全の患者（クレアチニンクリアランスが25 mL/分未満の患者）</p> <p>(3) 水痘又は帯状疱疹の患者</p> <p>(4) ビダラビン注射剤（販売名：アラセナ-A）を投与中の患者</p> <p>(5) シクロホスファミド又はイホスファミドを投与中の患者 〔ペントスタチンとシクロホスファミドとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されているので、本剤とシクロホスファミド又はイホスファミドを併用しないこと。〕</p> <p>(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人</p> <p>2. 外国においてペントスタチンとビダラビン注射剤との併用により、腎不全、肝不全、神経毒性等の重篤な副作用を発現したとの報告があるので併用しないこと。</p> <p>3. フルダラビンリン酸エステル製剤との併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと。 なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。</p>	<p>本剤の使用に当たっては、骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、緊急時に十分処置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてだけ行う。なお、本剤の開始に当たっては、添付文書を熟読する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p>
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 腎不全の患者（クレアチニンクリアランスが25 mL/分未満の患者）〔腎不全が増悪するおそれがある。〕</p> <p>(3) 水痘又は帯状疱疹の患者〔免疫抑制作用により水痘又は帯状疱疹が増悪するおそれがある。〕</p> <p>(4) ビダラビン注射剤（販売名：アラセナ-A）を投与中の患者〔3. 「相互作用」の項参照〕</p> <p>(5) シクロホスファミド又はイホスファミドを投与中の患者〔「警</p>	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させ、重症感染症を併発し致命的となる可能性がある。〕</p> <p>2. 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者</p>

一般的名称	ペントスタチン	ソブゾキサシ
	<p>告」、「3. 相互作用」の項参照]</p> <p>(6) フルダラビンリン酸エステル製剤を投与中の患者 [「警告」、「3. 相互作用」の項参照]</p> <p>(7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p>	
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 肝障害のある患者 [肝障害が増悪するおそれがある。]</p> <p>(2) 腎障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 59～25 mL/分の患者） [腎障害が増悪するおそれがある。]</p> <p>(3) 心機能異常のある患者 [心機能異常が増悪するおそれがある。]</p> <p>(4) 感染症を合併している患者 [免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]</p> <p>(5) アロプリノール投与中の患者 [「3. 相互作用」の項参照]</p> <p>(6) 高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 腎障害、肝障害等の副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査（血液検査、腎機能・肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。</p> <p>(3) 免疫抑制作用が起こることがあるので十分注意すること。</p> <p>(4) 腎障害の患者（2例、うち1例は高カルシウム血症）で溶血性尿毒症症候群（HUS：Hemolytic Uremic Syndrome）又は腎不全で死亡した症例が報告されているので、頻回に臨床検査を行うなど、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減量、休薬等適切な処置を行うこと。なお、高カルシウム血症の患者では腎機能が低下しているおそれがあり、本剤の排泄が遅れる可能性があるため、高カルシウム血症の治療を行った後、本剤を投与すること。</p> <p>(5) 食欲不振、嘔気・嘔吐等の消化器症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 消化管潰瘍又は出血傾向のある患者 [血小板減少に伴い、出血症状を増悪させることがある。]</p> <p>(2) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制を増悪させることがある。]</p> <p>(3) 肝障害のある患者 [肝障害を増悪させることがある。]</p> <p>(4) 腎障害のある患者 [本剤は腎臓から排泄されるので、高い血中濃度が持続するおそれがある。]</p> <p>(5) 感染症を合併している患者 [白血球減少に伴い、感染症を増悪させることがある。]</p> <p>(6) 水痘患者 [致命的全身症状があらわれることがある。]</p> <p>(7) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 病状が高度に進行した患者（全身状態が悪い患者、血清LDH値が異常高値を示している患者等）では、特に骨髄抑制等の副作用が強くあらわれることがあるので、警告、禁忌、慎重投与の項を参照し、本剤が適切と判断される症例についてのみ使用すること。</p> <p>(2) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。なお1クール目に致命的な経過をたどることが多いので、特に頻回に末梢血液検査を行うこと。前治療により骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、これらの副作用は使用が長期間にわたると遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。</p> <p>(3) 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、骨髄抑制等の副作用が増悪することがあるので、患者の状態を観察しながら、減量するなど慎重に投与すること。 [「相互作用」の項参照]</p>

一般的名称	ペントスタチン	ソブゾキサシ
	<p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <p>薬剤名等 ビダラビン注射剤（アラセナ-A 等）</p> <p>臨床症状・措置方法 外国においてビダラビン注射剤との併用により、腎不全、肝不全、けいれん発作、昏睡、脳浮腫、肺浮腫、代謝性アシドーシス、急性腎不全（いずれもグレード4）を発現したとの報告がある。</p> <p>機序・危険因子 ビダラビンの代謝酵素であるアデノシンデアミナーゼ（ADA）を本剤が阻害することによって惹起されると考えられる。</p> <p>薬剤名等 シクロホスファミド（エンドキサシ） イホスファミド（イホマイド）</p> <p>臨床症状・措置方法 骨髄移植の患者で、シクロホスファミド投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある。また、動物実験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の10倍相当量）とシクロホスファミド（LD₅₀前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD₅₀前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた。</p> <p>機序・危険因子 機序は不明。</p> <p>薬剤名等 フルダラビンリン酸エステル（フルダラ）</p> <p>臨床症状・措置方法 致命的な肺毒性が発現することがある。</p> <p>機序・危険因子 機序は不明。</p> <p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <p>薬剤名等 アロプリノール</p> <p>臨床症状・措置方法 外国においてアロプリノールとの併用により、皮疹の頻度が増加する傾向はみられていないが、因果関係不明の過敏性血管炎で死亡したと</p>	<p>(4) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。</p> <p>(5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <p>薬剤名等 抗悪性腫瘍剤・放射線照射</p> <p>臨床症状・措置方法 併用により骨髄抑制等の副作用が増強することがある。副作用が増強した場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>機序・危険因子 骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している薬剤及び放射線照射。</p> <p>4. 副作用</p> <p>副作用の概要（再審査終了時） 承認までの臨床試験及び承認後の調査における安全性評価対象症例1,102例中、副作用の発現率は86.6%（954例）であった。主なものは白血球減少59.1%（651例）、血小板減少34.9%（385例）、貧血26.5%（292例）、赤血球減少14.2%（157例）、ヘモグロビン減少14.0%（154例）、汎血球減少8.3%（92例）、好中球減少3.6%（40例）等の骨髄抑制の他、食欲不振11.9%（131例）、悪心・嘔吐10.5%（116例）等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血（5%以上）：このような副作用が発現した場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 出血傾向（0.1～5%未満）：このような副作用が発現した場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。なお、消化管潰瘍のある患者で、出血傾向が増悪したとの報告がある。</p> <p>3) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎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。</p>

一般的名称	ペントスタチン	ソブゾキサシ
	<p>の報告（1例）がある。 機序・危険因子 機序は不明。</p> <p>薬剤名等 ビダラビン軟膏（アラセナ-A軟膏等） 臨床症状・措置方法 外国においてビダラビン注射剤との併用により、腎不全、肝不全、けいれん発作、昏睡、脳浮腫、肺浮腫、代謝性アシドーシス、急性腎不全（いずれもグレード4）を発現したとの報告がある。 機序・危険因子 ビダラビンの代謝酵素であるアデノシンデアミナーゼ（ADA）を本剤が阻害することによって惹起されると考えられる。</p> <p>薬剤名等 ネララビン 臨床症状・措置方法 本剤との併用により、ネララビンの作用が減弱するおそれがある。なお、併用した場合の安全性は確認されていない。本剤とネララビンとの併用は避けることが望ましい。 機序・危険因子 <i>in vitro</i>において本剤との併用によりネララビンから <i>ara-G</i> への変換が阻害されることが示されている。</p> <p>4. 副作用 <概要> 総症例 359 例（承認時 56 例、使用成績調査 303 例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 60.4%であり、主なものは、白血球数減少（19.5%）、食欲不振（12.8%）、発熱（12.5%）、嘔吐（11.4%）、倦怠感（8.4%）、血小板数減少（7.8%）、悪心（7.5%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（7.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6.1%）、貧血（4.2%）であった。〔再審査終了時〕</p>	<p>(2) その他の副作用 肝臓 5%以上 AST（GOT）、ALT（GPT）上昇 0.1～5%未満 総蛋白減少、LDH 上昇、ALP 上昇、高ビリルビン血症等</p> <p>腎臓 0.1～5%未満 BUN 上昇、蛋白尿、クレアチニン上昇、電解質異常等</p> <p>消化器 5%以上 食欲不振、悪心・嘔吐 0.1～5%未満 下痢、口内炎、口渇感、便秘、心窩部痛、腹痛等</p> <p>皮膚 0.1～5%未満 脱毛、皮疹等</p> <p>精神神経系 0.1～5%未満 頭痛、全身倦怠感等</p> <p>その他 0.1～5%未満 発熱、味覚異常等</p>

一般的名称	ペントスタチン	ソブゾキサシ
	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 重篤な腎障害：腎障害の患者で溶血性尿毒症候群（HUS：Hemolytic Uremic Syndrome）又は腎不全で死亡した症例が報告されているので、頻回に臨床検査を行うなど、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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 骨髄抑制（頻度不明）：汎血球減少、白血球減少（顆粒球減少、好中球減少、リンパ球減少）、血小板減少、貧血があらわれる又は増悪することがあるので、頻回に血液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、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用 次のような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>心臓 5%未満 頻脈、心電図異常</p> <p>肝臓 5%以上 肝障害（AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、総ビリルビン上昇等）</p> <p>腎臓 5%以上 腎障害（クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、BUN上昇、蛋白尿等）</p> <p>消化器 5%以上 食欲不振、嘔気・嘔吐</p> <p>5%未満 下痢、腹痛、口内炎</p> <p>皮膚 5%未満 紅斑掻痒、紅斑性皮疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚疹</p>	<p>5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能が低下しており、本剤の投与で貧血等の副作用が高い頻度で発現している。また、本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。用量並びに投与間隔に留意して、患者の状態を観察しながら、例えば低用量（800 mg/日）からの投与等、慎重に投与すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 動物実験で胎児毒性（胎児吸収、発育遅延、骨化遅延）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が望ましい。 (2) 動物実験で乳汁中への移行が報告されているので、授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。やむを得ず投与する場合は、観察を十分に行い、慎重に投与すること。</p> <p>8. その他の注意 (1) 成人 T 細胞白血病リンパ腫の治療の場合、末梢血を随時検査し、投与期間を短縮又は延長すること。 (2) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。 (3) マウス及びラットを用いたがん原性試験では、発癌性を示唆する所見を認めなかった。ただし、ラットの 52 週間慢性毒性試験において、最高用量で慢性腎症の進行に伴い腎臓に前癌病変がみられたとの報告がある。</p>

一般的名称	ペントスタチン	ソブゾキサシ
	<p>血液 5%以上 白血球減少、血小板減少、貧血</p> <p>呼吸器 5%未満 咳嗽、PaO₂減少</p> <p>精神神経系 5%未満 意識障害、頭痛</p> <p>抵抗機構 5%未満 感染症（帯状疱疹、肺炎、腹膜炎）</p> <p>その他 5%以上 全身倦怠感、発熱</p> <p>5%未満 結膜炎、筋肉痛、背部痛、腹水、CRP 上昇</p> <p>5. 高齢者への投与 本剤は、主として腎臓から排泄されるため、高齢者では腎機能が低下していることが考えられ、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、減量又は投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。</p> <p>6. 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。 [動物実験（マウス）で催奇形性作用、胚・胎児毒性がみられている。] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（マウス）で乳汁中への移行が認められている。]</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p>	

一般的名称	ペントスタチン	ソブゾキサシ
	<p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路： 静脈内注射にのみ使用すること。</p> <p>(2) 調製後： 調製した注射液は速やかに使用し、残液は廃棄すること。</p> <p>(3) 投与时：</p> <p>1) 本剤は pH6 以下では安定性が低下するので、点滴静注の場合は、調製後 2 時間以内に投与すること。</p> <p>2) 本剤の尿中への排泄を促進するため、投与前後にそれぞれ 500～1000 mL の輸液を行うことが望ましい。</p>	
<p>添付文書 作成年月日</p>	<p>2014 年 8 月</p>	<p>2014 年 10 月</p>

TABLE OF CONTENTS

1.	添付文書（案）	2
2.	効能・効果及び用法・用量の設定根拠.....	11
2.1.	効能・効果の設定根拠	11
2.2.	用法・用量の設定根拠	12
3.	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	16

1. 添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

注意：本添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照ください。

※※20●●年●月改訂（第●版、下線部分）

※2017年1月改訂

貯法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）

使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

日本標準商品分類番号

874291

毒薬
処方箋医薬品*

抗造血器悪性腫瘍剤

レブラミド®カプセル 2.5mg
レブラミド®カプセル 5mg

	2.5 mg カプセル	5 mg カプセル
承認番号	22700AMX01030000	22200AMX00381000
薬価収載	2015年11月	2010年7月
販売開始	2015年12月	2010年7月
国際誕生	2005年12月	
※※効能追加	20●●年●月	

Revlimid® Capsules

レナリドミド水和物カプセル

*注意－医師等の処方箋により使用すること

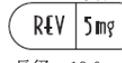
【警告】

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]
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¹⁾（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]
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]
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。
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。
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]

【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]
2. 適正管理手順を遵守できない患者
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	レブラミドカプセル 2.5mg	レブラミドカプセル 5mg
成分・含量 (1カプセル中)	レナリドミド 2.5 mg 含有 (レナリドミド水和物として 2.587 mg)	レナリドミド 5 mg 含有 (レナリドミド水和物として 5.174 mg)
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、 青色2号、黄色三酸化鉄	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
色・剤形	ボディが白色～灰黄白色（不透明）で、 キャップが青緑色（不透明）の硬カプセル剤	白色～灰黄白色（不透明）の硬カプセル剤
外形	カプセル号数：4  長径：14.3 mm 短径：5.32 mm	カプセル号数：2  長径：18.0 mm 短径：6.35 mm

【効能・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

※※再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- ※※1. 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は、「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。
2. 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群では、IPSS*によるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。
- ※※3. 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫では、臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「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、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）

【用法・用量】

多発性骨髄腫

デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25 mg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10 mg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。

***再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25 mgを連日経口投与する。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. 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. 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. 再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫では、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
4. 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]
5. 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]
- ***6. 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。
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。

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5 mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5 mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5 mg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°C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5 mg減量して再開。 なお、休薬前の投与量が5 mgの1日1回投与の場合は、本剤2.5 mg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5 mgずつ増量(2.5 mg投与の場合は5 mg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15 mg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5 mg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。 1)その後1,000/μL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25 mgを1日1回投与で再開。 2)その後1,000/μL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15 mg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5 mg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/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 ^a 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 ^a 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10 mg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5 mgを連日経口投与する。
用量レベル2	2日に1回5 mgを経口投与する。
用量レベル3	1週間に2回5 mgを経口投与する。

**※※再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫での
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。 測定値が50,000/μL以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・10,000/μL未満に減少又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少の場合には、休薬前の用量から1用量レベル**下げた用量。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。
好中球減少	500/μL未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が1,000/μL以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・発熱性好中球減少症〔好中球数500/μL未満かつ体温38.5℃以上の発熱（適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5日以上持続）〕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。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。

※※**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25mgを連日経口投与する。
用量レベル1	1日1回20mgを連日経口投与する。
用量レベル2	1日1回15mgを連日経口投与する。
用量レベル3	1日1回10mgを連日経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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）また、腎機能障害が悪化することがある。〕
- 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。〕
- 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）〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- 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、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。
 - 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。
 - 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〕
- ※4) 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うこと。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。

- 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。

3. 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）	ジゴキシンの血漿中濃度が増加すると報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明

4. 副作用

<多発性骨髄腫>

未治療の多発性骨髄腫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（26例）及び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）において、合計41例中40例（97.6%）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21例（51.2%）、発疹20例（48.8%）、白血球減少症18例（43.9%）、血小板減少症18例（43.9%）、貧血12例（29.3%）、便秘11例（26.8%）であった。（効能追加承認時）

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第III相臨床試験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、1,072例中963例（89.8%）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336例（31.3%）、便秘246例（23.0%）、貧血243例（22.7%）、疲労233例（21.7%）、末梢性ニューロパチー211例（19.7%）、下痢196例（18.3%）、発疹190例（17.7%）、血小板減少症162例（15.1%）、無力症111例（10.4%）、筋痙攣108例（10.1%）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%）、末梢性ニューロパチー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>

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相臨床試験において、安全性評価症例11例中11例（100.0%）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11例（100.0%）、好中球減少症11例（100.0%）、白血球減少症10例（90.9%）、リンパ球減少症7例（63.6%）、便秘7例（63.6%）、好酸球増加症5例（45.5%）、そう痒症5例（45.5%）、発疹4例（36.4%）であった。（効能追加承認時）

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。

※※<再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫>

再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第II相臨床試験において、安全性評価症例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、好中球減少症21例（80.8%）、血小板減少症20例（76.9%）、リンパ球減少症19例（73.1%）、貧血14例（53.8%）、白血球減少症13例（50.0%）、発疹

13例 (50.0%)、C-反応性蛋白増加10例 (38.5%)、低アルブミン血症9例 (34.6%)であった。(効能追加承認時)

※＜特定使用成績調査＞

市販後に全症例を対象として実施した特定使用成績調査において、安全性評価対象2,911例中2,198例 (75.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少症981例 (33.7%)、好中球減少症923例 (31.7%)、発疹299例 (10.3%)、白血球減少症293例 (10.1%)、便秘250例 (8.6%)、貧血238例 (8.2%)、末梢性ニューロパチー213例 (7.3%)、肺炎155例 (5.3%)、倦怠感152例 (5.2%)等であった。(第6回安全性定期報告：2013年12月集計時)

1) 重大な副作用^{注1)}

- (1) **深部静脈血栓症、肺塞栓症**：深部静脈血栓症 (0.7%)、静脈血栓症 (0.2%)、静脈塞栓症 (0.2%)、肺塞栓症 (0.2%) 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。
- (2) **脳梗塞、一過性脳虚血発作** (0.4%)：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。
- (3) **骨髄抑制**：汎血球減少症 (0.2%)、好中球減少症 (31.7%)、血小板減少症 (33.7%)、貧血 (8.2%)、発熱性好中球減少症 (1.2%) 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。
- ※(4) **感染症** (18.5%)：肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。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。
- (5) **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)** (0.1%)：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。
- (6) **腫瘍崩壊症候群** (0.5%)：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。
- (7) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患 (1.2%) 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。
- (8) **心筋梗塞、心不全、不整脈**：心筋梗塞 (頻度不明)、心不全 (1.2%)、心房細動 (0.1%) 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。
- (9) **末梢神経障害**：末梢性ニューロパチー (7.3%)、感覚鈍麻 (1.9%)、筋力低下 (0.2%)、錯感覚 (0.1%) 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。
- (10) **甲状腺機能低下症**：甲状腺機能低下症 (0.2%) 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。
- (11) **消化管穿孔** (0.1%)：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。
- (12) **起立性低血圧**：起立性低血圧 (0.1%) 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。
- (13) **痙攣** (0.1%)：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。
- (14) **肝機能障害、黄疸** (6.0%)：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。

(15) **重篤な腎障害** (2.9%)：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、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うこと。

2) 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。

※3) その他の副作用^{注1)}

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。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	便秘	下痢、悪心	嘔吐、口内炎、腹痛、腹部不快感、腸炎、消化不良、胃腸炎	口内乾燥
循環器			高血圧、動悸、低血圧、潮紅	
血管			血管浮腫	
呼吸器		上気道の炎症	嗝声、しゃっくり、咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛、鼻出血	
筋骨格		筋痙攣	筋肉痛、筋骨格硬直、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛	ミオパチー
内分泌				甲状腺機能亢進症
代謝		食欲不振	低カリウム血症、ALP 増加、高血糖、LDH 増加、低カルシウム血症、アミラーゼ増加、脱水、体重減少、低ナトリウム血症、体重増加、低アルブミン血症、高カリウム血症、低蛋白血症	低リン酸血症、痛風、高クロール血症、低尿酸血症
血液			好酸球増加症、フィブリン D ダイマー増加、白血球数増加、播種性血管内凝固	好塩基球増加
精神・神経系		味覚異常、不眠症、浮動性めまい	傾眠、振戦、譫妄、頭痛、うつ病、不安、気分動揺	錯乱状態、易刺激性
皮膚	発疹	そう痒症	蕁麻疹、紅斑、脱毛症、湿疹、皮膚乾燥	
眼			霧視、白内障	
その他	腫瘍フレア ^{注2)} 、倦怠感	発熱、CRP 増加、浮腫	末梢性浮腫、疲労、胸痛、無力症、骨痛	クッシング症候群、多汗、頸部痛、挫傷、転倒

注1) 第6回安全性定期報告時の国内特定使用成績調査 (全例調査) 結果に基づき発現頻度を記載した。なお、本調査で認められなかった副作用については頻度不明とした。

注2) 再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験結果に基づく発現頻度であり、当該試験での発現頻度は 11.5%であった。

5. 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]

6. 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。]
- 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。]

7. 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)。

8. 過量投与

外国において、本剤を1日225 mg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。

9. 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、開けたりせずに服用するように患者を指導すること。

10. その他の注意

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²⁾において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。

また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2つの海外臨床試験³⁾において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度

1) 血漿中濃度の推移³⁾

<健康成人：単回投与>

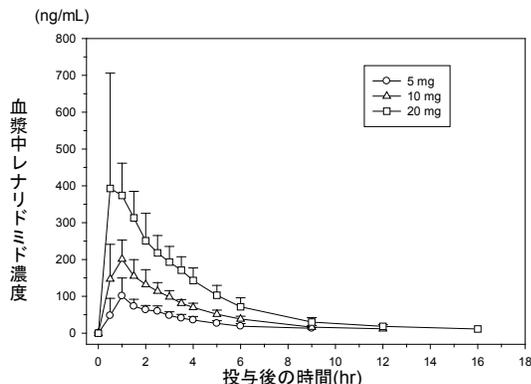
健康成人（日本人、n=7）に本剤3用量（5 mg、10 mg、20 mg）を単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与約0.5～1時間後に最高値に達し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は約2～3時間であった。

健康成人（日本人、n=7）に本剤を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ（平均値±SD）

用量 (mg)	5	10	20
C_{max} (ng/mL)	113 ± 35	227 ± 46	521 ± 195
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	345 ± 59	727 ± 115	1462 ± 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

平均値は算術平均値

最高濃度到達時間（ t_{max} ）は中央値（最小、最大）として示した。



健康成人（日本人、n=7）に本剤を単回経口投与した時の血漿中濃度推移（平均値±SD）

<多発性骨髄腫患者：単回投与及び反復投与>

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者に本剤10 mg（n=3）、25 mg（n=6）を単回投与及び反復投与した時、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。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に本剤を単回経口投与及び反復経口投与した時の薬物動態パラメータ（平均値±SD）

用量 (mg)	10 (n=3)		25 (n=6)	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
C_{max} (ng/mL)	330 ± 116	316 ± 69	642 ± 163	721 ± 109
AUC_r (ng·hr/mL)	1063 ± 300	1050 ± 300	2835 ± 1059	2892 ± 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

平均値は算術平均値

最高濃度到達時間（ t_{max} ）は中央値（最小、最大）として示した。

<骨髄異形成症候群患者：単回投与及び反復投与>

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本剤10 mgを単回投与（n=6）及び反復投与（n=5）した時、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に本剤10 mgを単回経口投与及び反復経口投与した時の薬物動態パラメータ（平均値±SD）

投与方法	単回投与 (n=6)	反復投与 (n=5)
C_{max} (ng/mL)	145 ± 56.0	155 ± 46.6
AUC_r (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

平均値は算術平均値

t_{max} は中央値（最小、最大）として示した。

[†]: n=5

※※<成人T細胞白血病リンパ腫患者：単回投与及び反復投与>

再発又は再燃の日本人の成人T細胞白血病リンパ腫患者に本剤25 mgを単回投与した時、血漿中未変化体濃度は投与約1時間後に最高値に達し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は約3.5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。

再発又は再燃の日本人の成人T細胞白血病リンパ腫患者に本剤25 mgを単回経口投与及び反復経口投与した時の薬物動態パラメータ（平均値±SD）

投与方法	単回投与 (n=6)	反復投与 (n=5)
C_{max} (ng/mL)	503 ± 80.8	498 ± 91.3
AUC_r (ng·hr/mL)	2755 ± 1078	2868 ± 1033
t_{max} (hr)	1.06 (0.92, 2.00)	1.03 (1.00, 2.17)
$t_{1/2}$ (hr)	3.51 ± 1.04	3.71 ± 0.95

平均値は算術平均値

t_{max} は中央値（最小、最大）として示した。

2) 食事による影響⁴⁾

健康成人（n=17）に本剤25 mgを高脂肪・高カロリー食の食後に投与した時のAUC、 C_{max} は空腹時に投与した時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（外国人の成績）。

2. 分布

1) 血漿蛋白結合率

レナリドミドの平均血漿蛋白結合率は約30%であった（外国人の成績）。

2) 精液移行⁵⁾

健康成人（n=24）に本剤25 mgを反復経口投与した時、精液中にレナリドミドは、最終投与から24時間後に検出されたが、最終投与から72時間後には精液中にレナリドミドは検出されなかった（外国人の成績）。

3. 代謝、排泄⁶⁾

In vitro 試験ではレナリドミドはヒト肝ミクロソーム及び肝細胞のいずれでも酸化や抱合等の代謝は受けなかった。レナリドミドの代謝は未変化体での排泄がほとんどである。健康成人に [¹⁴C] レナリドミドを単回投与した時、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 (外国人の成績)。

4. 腎機能障害患者での薬物動態⁷⁾

腎機能障害患者 (外国人) に本剤 25 mg を単回経口投与した時、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。

腎機能障害患者に本剤を単回経口投与した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)	2181 ± 703	2767 ± 1094	6021 ± 847	8191 ± 1317	11121 ± 2133
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
最高濃度到達時間 (t_{max}) は中央値 (最小、最大) として示した。
腎機能別クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) 実測値 正常: 83~145 mL/min、
軽症: 57~74 mL/min、中等症: 33~46 mL/min、重症: 17~29 mL/min

腎機能に障害のある患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考値として本剤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 (クレアチニンクリアランス: CL _{cr})	用法・用量		
	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	再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫
中等症腎機能障害 30 ≤ CL _{cr} < 60 mL/min	本剤 10 mg 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 15 mg に増量できる。	本剤 5 mg を 1 日 1 回投与	本剤 10 mg を 1 日 1 回投与で開始し、投与開始 56 日経過後忍容可能な場合は 15 mg に増量できる。
重症腎機能障害 (透析不要) CL _{cr} < 30 mL/min	本剤 15 mg を 2 日に 1 回投与	本剤 5 mg を 2 日に 1 回投与	本剤 15 mg を 2 日に 1 回投与
重症腎機能障害 (透析必要) CL _{cr} < 30 mL/min	本剤 5 mg を 1 日 1 回投与 (透析日は透析後に投与)	本剤 5 mg を週 3 回投与 (透析日は透析後に投与)	本剤 5 mg 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

5. 薬物相互作用^{8, 9)}

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者 (n=6) に本剤 25 mg をデキサメタゾン 40 mg と反復併用投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった。

健康成人 (n=14) に P-糖蛋白阻害剤であるキニジン硫酸塩水和物 (600 mg 1 日 2 回) を反復投与後に本剤 25 mg を単回投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった。健康成人 (n=11) に P-糖蛋白阻害剤/基質であるテムシロリムス 25 mg と本剤 25 mg を単回併用投与したとき、本剤及びテムシロリムスの薬物動態への影響は認められなかった (外国人の成績)。

【臨床成績】

未治療の多発性骨髄腫

<国内臨床試験成績¹⁰⁾>

65 歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない日本人の未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 II 相試験 (MM-025 試験) を実施し、本剤 25 mg^{注3)} + デキサメタゾン 40 mg^{注4)} 併用療法 (Ld 療法) の有効性を検討した。その結果、奏効率は 83.3% [95%信頼区間: 68.4, 98.2] (最良部分寛解 3/24 例、部分寛解 17/24 例) であった。

<外国臨床試験成績¹¹⁾>

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を対象とした第 III 相試験 (MM-020 試験) を実施し、本剤 25 mg^{注3)} + デキサメタゾン 40 mg^{注4)} 併用療法 (Ld 療法) を病勢進行まで投与した Ld 群、Ld 療法を 18 サイクル (72 週、1 サイクル: 28 日) 投与した Ld18 群及びメルファラン 0.25 mg/kg、ブレドニゾン 2 mg/kg、サリドマイド 200 mg の併用療法を 12 サイクル (72 週、1 サイクル: 42 日) 投与した MPT 群の 3 群による有効性を検討した。その結果、Ld 群では MPT 群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) の有意な延長が認められた。なお、副次評価項目である全生存期間 (OS) の中間解析結果では、有意な延長は認められていない。

外国第 III 相臨床試験 (MM-020 試験) の有効性成績の要約 [2013 年 5 月 24 日データカットオフ]

	Ld 群 (n=535)	Ld18 群 (n=541)	MPT 群 (n=547)
無増悪生存期間 (PFS)			
イベント発生数 (%)	278 (52.0)	348 (64.3)	334 (61.1)
中央値 [†] (ヵ月)	25.5	20.7	21.2
[95%信頼区間] [‡]	[20.7, 29.4]	[19.4, 22.0]	[19.3, 23.2]
ハザード比		0.72	
[95%信頼区間] [§]		[0.61, 0.85]	
p 値 (Log-rank 検定)		0.00006	
全生存期間 (OS)			
死亡患者数 (%)	173 (32.3)	192 (35.5)	209 (38.2)
中央値 [†] (ヵ月)	55.1	53.6	48.2
[95%信頼区間] [‡]	[55.1, NE]	[47.0, NE]	[44.3, NE]
ハザード比		0.78	
[95%信頼区間] [§]		[0.64, 0.96]	
p 値 (Log-rank 検定)		0.01685	

†: 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値

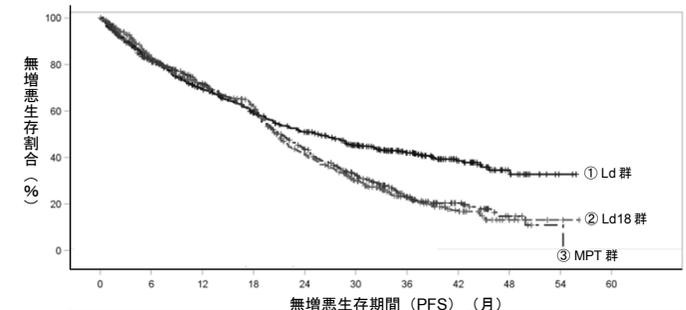
‡: 中央値の 95%信頼区間

§: MPT 群のハザードに対する Ld 群のハザードの比

NE: Not Estimable (推定不可)

注 3) 本剤の用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、1 日 1 回 25 mg を 21 日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。国内及び外国臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。

注 4) 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 40 mg (>75 歳の患者では 20 mg) を 1 日 1 回、1、8、15、22 日目に経口投与する。



リスク数	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
①	535	400	319	265	218	168	105	55	19	2	0
②	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
③	547	380	304	244	170	116	58	28	6	1	0

MM-020 試験での無増悪生存期間 (PFS) の Kaplan-Meier 曲線

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<外国臨床試験成績¹²⁾>

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、本剤 25 mg^{注5)} + デキサメタゾン 40 mg^{注6)} 併用療法の有効性をデキサメタゾン 40 mg^{注6)} 単独療法と比較した。その結果、本剤+デキサメタゾン群では、無増悪期間 (TTP)、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延長効果が認められた。

外国第 III 相臨床試験 (MM-009 試験) の有効性成績の要約
 【二重盲検期間：2005年6月7日データカットオフ】

	本剤 + デキサメタゾン群 (n=177)	デキサメタゾン単独群 (n=176)
無増悪期間 (TTP)		
イベント発生者数 (%)	73 (41.2)	120 (68.2)
中央値† (週) [95%信頼区間] ‡	60.1 [41.1, 80.0]	20.1 [16.1, 21.1]
ハザード比 [95%信頼区間] §	0.285 [0.210, 0.386]	
p 値 (Log-rank 検定)	< 0.001	
全生存期間 (OS)		
死亡患者数 (%)	37 (20.9)	60 (34.1)
中央値† (週) [95%信頼区間] ‡	NE [NE]	103.7 [82.6, NE]
ハザード比 [95%信頼区間] §	0.499 [0.330, 0.752]	
p 値 (Log-rank 検定)	< 0.001	

†：中央値は Kaplan-Meier 法による推定値

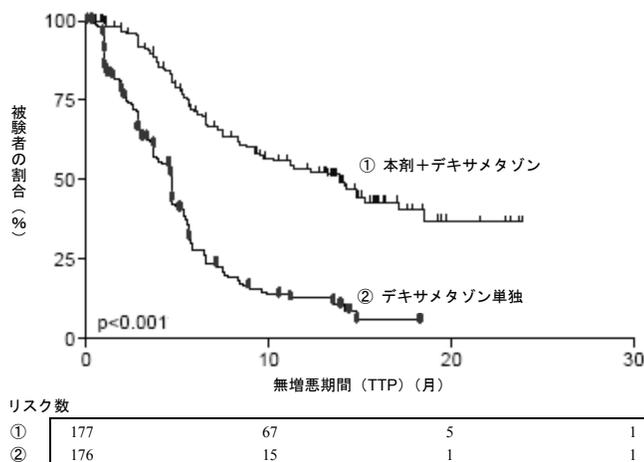
‡：中央値の 95%信頼区間

§：デキサメタゾン単独群のハザードに対する本剤+デキサメタゾン群のハザードの比

NE：Not Estimable (推定不可)

注 5) 本剤の用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、1 日 1 回 25 mg を 21 日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。

注 6) 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 40 mg を 1 日 1 回、1~4 日、9~12 日、17~20 日に経口投与する。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 40 mg 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。



MM-009 試験での無増悪期間 (TTP) の Kaplan-Meier 曲線

5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髓異形成症候群

<外国臨床試験成績¹³⁾>

5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髓異形成症候群患者を対象^{注 7)} として外国第 III 相試験 (MDS-004 試験) を実施し、赤血球輸血依存からの離脱^{注 8)} を評価した。その結果、プラセボ群の 51 例中 3 例 (5.9%)、5 mg 群の 46 例中 19 例 (41.3%)、10 mg 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。5 mg 群、10 mg 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。

注 7) 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]
- ・ 骨髓異形成症候群の診断は FAB 分類で実施
- ・ 白血球数 12,000/ μ L 以上の慢性骨髓単球性白血病患者は対象外

注 8) 連続 182 日 (26 週) 以上赤血球輸血を必要とせず、最大ヘモグロビン濃度がベースライン値に比べて 1 g/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)	5 mg 群 (n=46)	10 mg 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%)

***再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

<国内臨床試験成績¹⁴⁾>

化学療法歴を有する再発又は再燃の日本人成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象^{注 9)} として国内第 II 相試験 (ATLL-002 試験) を実施し、本剤 25 mg を連日経口投与したときの有効性を検討した。その結果、奏効率は 42.3% [95%信頼区間：23.4%, 63.1%] (完全奏効 4/26 例、不確定完全奏効 1/26 例、部分奏効 6/26 例) であった。また、組み入れられた患者の病型の内訳は、急性型 15 例、リンパ腫型 7 例、予後不良因子を有する慢性型 4 例であり、病型別での奏効率は、急性型 33.3% (5/15 例)、リンパ腫型 57.1% (4/7 例)、予後不良因子を有する慢性型 50.0% (2/4 例) であった。

国内第 II 相臨床試験 (ATLL-002 試験) の有効性成績の要約

【2014 年 11 月 20 日データカットオフ】

有効性解析対象症例		26 例
患者数 (%)	完全奏効	4 例 (15.4%)
	不確定完全奏効	1 例 (3.8%)
	部分奏効	6 例 (23.1%)
	病勢安定	8 例 (30.8%)
	病勢進行	7 例 (26.9%)
部分奏効以上の効果を示した患者数 (奏効率)		11 例 (42.3%)
[奏効率の 95%信頼区間]		[23.4%, 63.1%]

注 9) ATLL-002 試験対象患者の詳細

- ・ 急性型、リンパ腫型又は予後不良因子 (血中尿素窒素高値、乳酸脱素酵素高値又は血清アルブミン低値のいずれか) を有する慢性型
- ・ 1 種類以上の化学療法歴を有し、かつ直近の治療で病勢安定以上の効果を示した患者

【薬効薬理】

1. 薬理作用^{15), 16)}

***In vitro 試験

- 1) 種々のヒト多発性骨髄腫由来細胞株に対して増殖抑制作用を示し、その作用はデキサメタゾンとの併用で増強した。
- 2) ヒト末梢血単核球における TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及び IL-12 などの炎症性サイトカイン産生を阻害し、抗炎症性サイトカイン IL-10 の産生を促進した。また、ヒト T 細胞における IL-2 産生及び IFN- γ 産生を促進した。
- 3) 血管内皮細胞の遊走や微小血管の形成を抑制することにより血管新生を阻害した。
- 4) 5 番染色体長腕部を欠失している造血器腫瘍細胞の増殖を抑制した。また、CD34陽性造血幹細胞の分化誘導時に胎児ヘモグロビンの発現を促進した。
- 5) ヒト成人 T 細胞白血病リンパ腫由来細胞株 (HuT102) に対して増殖抑制作用を示した。

***In vivo 試験

- 1) ヒト多発性骨髄腫由来細胞株 (NCI-H929) を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した。
- 2) ヒト成人 T 細胞白血病リンパ腫由来細胞株 (HuT102) を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した。

2. 作用機序¹⁵⁾

レナリドミドは、サイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用を持つと考えられる。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

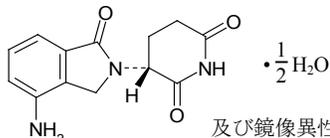
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： レナリドミド水和物 Lenalidomide Hydrate (JAN)、
lenalidomide (INN)
化学名： (3*RS*)-3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)
piperidine-2,6-dione hemihydrate

分子式： $C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

分子量： 268.27

化学構造式：



及び鏡像異性体

性状： 黄白色～淡黄色の粉末である。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。

融点： 265～270℃

分配係数： $P=0.46$ (1-オクタノール/水)

【取扱い上の注意】

1. 薬剤管理は適正管理手順¹⁾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。

【承認条件】

1. 本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「レブラミド・ボマリ
スト適正管理手順」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. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
3. 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知
識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例
のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文
書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよ
う、厳格かつ適正な措置を講じること。

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

4. 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。

【包装】

レブラミドカプセル 2.5 mg : 10カプセル (10カプセル×1)
レブラミドカプセル 5 mg : 10カプセル (10カプセル×1)
40カプセル (10カプセル×4)

【主要文献及び文献請求先】

***<主要文献>

- 1) セルジーン株式会社：RevMate[®]（レブラミド・ボマリスト適正管理
手順）
- 2) 社内資料：レナリドミドの外国臨床試験（悪性腫瘍の発現状況）
- 3) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（健康成人・患者）
- 4) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（食事の影響）
- 5) Chen N. *et al.* : J Clin Pharmacol., 50: 767-774, 2010
- 6) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（代謝、排泄）
- 7) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（腎機能別）
- 8) Iida S. *et al.* : Int J Hematol., 92: 118-126, 2010
- 9) 社内資料：レナリドミドとP糖タンパク阻害薬との相互作用の検討
- 10) 社内資料：レナリドミドの国内第II相臨床試験（未治療の多発性骨
髄腫）
- 11) 社内資料：レナリドミドの外国第III相臨床試験（未治療の多発性骨
髄腫）
- 12) 社内資料：レナリドミドの外国第III相臨床試験（再発又は難治性の
多発性骨髄腫）
- 13) 社内資料：レナリドミドの外国第III相臨床試験（骨髄異形成症候群）
- 14) 社内資料：レナリドミドの国内第II相臨床試験（成人T細胞白血病リ
ンパ腫）
- 15) 社内資料：レナリドミドの薬理作用の検討
- 16) Gandhi AK. *et al.* : Curr Cancer Drug Targets, 10: 155-167, 2010

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

セルジーン株式会社 おくすり相談室

〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目7番2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>



製造販売元

セルジーン株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

2. 効能・効果及び用法・用量の設定根拠

2.1. 効能・効果の設定根拠

【効能・効果】（下線部変更）

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

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）でのレナリドミドの効能・効果は、再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）患者を対象とした国内第 2 相試験（CC-5013-ATLL-002 試験〔以下、ATLL-002 試験〕）での有効性及び安全性の成績等に基づき、「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」とした。

有効性

ATLL-002 試験では、化学療法治療歴がある再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象に、多施設共同非対照オープンラベルデザインを用いて、レナリドミドを単独投与したときの有効性及び安全性を評価した。その結果、奏効割合（部分奏効以上の奏効を示した患者の割合）は 42.3%〔正確 95%信頼区間：23.4%～63.1%〕と良好であった。また、完全奏効割合（完全奏効又は不確定完全奏効を示した患者の割合）は 19.2%〔正確 95%信頼区間：6.6%～39.4%〕であった。さらに、病勢コントロール割合（病勢安定以上の効果を示した患者の割合）も 73.1%〔正確 95%信頼区間：52.2%～88.4%〕と良好であった。

安全性

ATLL-002 試験の結果、再発又は再燃の日本人 ATL 患者に対するレナリドミドの安全性は、全体としてこれまでのレナリドミドの既知の安全性プロファイルと類似した。主な有害事象は骨髄抑制であり、血球減少を中心としたグレード 3 以上の有害事象や重篤な有害事象も認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は少なく、対症療法やレナリドミドの用量調節によって臨床的にコントロール可能と考えられた。以上より、再発又は再燃の ATL 患者に対するレナリドミドの安全性は、総合的に判断して忍容可能な範囲内と考えられた。

ATL は明確な標準的治療法が確立されておらず、現行の治療法では早期に再発又は病勢進行する予後不良の疾患である。したがって、再発又は病勢進行した ATL に対する有効な治療選択肢の開発及び充実は ATL の治療上極めて重要な課題である。

このような医療実態の中、ATLL-002 試験の結果、レナリドミドは再発又は再燃の日本人 ATL 患者に対して良好な奏効反応を示した。また、安全性もレナリドミドの既知の安全性プロファイルと類似しており、忍容可能な範囲内と考えられた。したがって、レナリドミドのベネフィット／リスク比を総合的に判断すると、本剤は再発又は再燃の ATL 患者にとって有用な治療選択肢の一つになると考えられる。

以上のことから、今回の一変申請時点では、「再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を効能・効果としたが、承認審査の過程で効能・効果を「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」に変更した。

2.2. 用法・用量の設定根拠

【用法・用量】（下線部変更）

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 25 mg 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 10 mg 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。

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫

通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。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》（下線部変更）

1. 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. 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. 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫では、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
4. 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〕
5. 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〕
6. 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。
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。

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 5 mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5 mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回投与で再開。
好中球減少	500/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。

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°C 以上の場合)	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 5 mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5 mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回投与で再開。
---	---

本剤を減量した後、医師により骨髓機能が回復したと判断される場合には用量を 5 mg ずつ増量 (2.5 mg 投与の場
合は 5 mg 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/ 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 15 mg 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 5 mg 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 25 mg 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 15 mg 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 5 mg 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 ^a 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 ^a 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 10 mg 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 5 mg を連日経口投与する。
用量レベル 2	2 日に 1 回 5 mg を経口投与する。
用量レベル 3	1 週間に 2 回 5 mg を経口投与する。

再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫での血小板減少／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。 測定値が 50,000/ μ L 以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復 した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・ 10,000/ μ L 未満に減少又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小 板減少の場合には、休薬前の用量から 1 用量レベル ^{**} 下げた用量。 ・ 上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。

好中球減少	500/ μ L 未満に減少	<p>本剤を休薬する。 測定値が 1,000/μL 以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・発熱性好中球減少症 [好中球数 500/μL 未満かつ体温 38.5°C 以上の発熱 (適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5 日以上持続)] 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。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。</p>
-------	--------------------	--

** 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 25 mg を連日経口投与する。
用量レベル 1	1 日 1 回 20 mg を連日経口投与する。
用量レベル 2	1 日 1 回 15 mg を連日経口投与する。
用量レベル 3	1 日 1 回 10 mg を連日経口投与する。

再発又は難治性の ATL に対するレナリドミドの用法・用量は、第 1 相試験である CC-5013-ATLL-001 試験 (以下、ATLL-001 試験) 及び第 2 相試験である ATLL-002 試験に基づき「通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。以下に、当該用法・用量を設定した経緯を示す。

まず、ATLL-001 試験で検討したレナリドミドの用法・用量は、多発性骨髄腫 (MM) 患者を対象とした海外第 1 相試験 (CDC-501-001 試験、以下 MM-001 試験) 及び日本人の MM 患者を対象とした国内第 1 相試験 (CC-5013-MM-017 試験、以下 MM-017 試験) に基づき設定した。

MM-001 試験では、再発又は難治性の MM 患者を対象に、単施設オープンラベル非ランダム化用量漸増デザインを用いて、レナリドミドの 5、10、25、50 mg を 1 日 1 回 28 日間連日経口投与し、最大耐量 (MTD)、安全性、有効性を検討した。治験薬投与開始後 28 日目までに用量制限毒性

(DLT) に該当する有害事象を発現しない場合には、治験薬投与開始後 29 日目以降も同じ用法・用量で継続投与した。その結果、投与開始後 28 日目までの期間で DLT は 10 mg が投与された患者 1 名に認められたのみであった (グレード 3 の白血球減少症及び好中球減少症)。しかし、投与開始後 29 日目以降に、グレード 3 又は 4 の骨髄抑制が 50 mg を投与された患者 13 名中 12 名で発現し、当該 12 名の患者では治験薬の用量を 25 mg に減量した。これらの有害事象の発現状況から、レナリドミドの 1 日 1 回連日投与での MTD は 25 mg と判断された。

MM-017 試験では、再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象に、多施設共同非対照オープンラベルデザインを用いて、レナリドミド単独投与での MTD を検討するとともに、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での有効性、安全性、薬物動態を検討した。治療の 1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミドの 10 mg 又は 25 mg を単独で 1 日 1 回 21 日間連日経口投与して、28 日間での MTD を検討した結果、DLT は 25 mg の 1 名に認められたのみであった (グレード 3 の低酸素症)。よって、再発又は難治性の日本人 MM 患者に対し、1 サイクルを 28 日間としてレナリドミドを 1 日 1 回 21 日間連日経口投与 (周期投与) するときの MTD は 25 mg と判断された。

ATL 患者に初めてレナリドミドを投与した ATLL-001 試験では、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者を対象に、多施設共同オープンラベル用量漸増デザインを用いて、レナリドミド単独投与時の MTD、安全性、有効性、薬物動態を検討することとした。当該試験のレナリドミドの用法・用量としては、上述の MM-017 試験の結果に基づき、再発又は難治性の日本人 MM 患者で忍容性が確認されている 25 mg 周期投与を検討開始用法・用量 (コホート 1) とした。また、非臨床試験成績ではレナリドミドの造血器腫瘍細胞に対する直接的な増殖抑制作用は G1 期の増殖停止又は

アポトーシスによると報告されていることから、レナリドミドの最大効果を期待して、休薬期間のない 25 mg の 1 日 1 回連日経口投与 (コホート 2 : MM-001 試験での MTD) 及び 35 mg の 1 日 1 回連日経口投与 (コホート 3) も検討することとした。なお、25 mg から 35 mg への増量は、前述の海外 MM-001 試験の初回投与量 5 mg を n としたフィボナッチの変法に準じて設定した。その結果、DLT は 35 mg 連日投与で 4 名中 2 名に発現したが (グレード 3 の疲労及びグレード 4 の血小板数減少が 1 名、グレード 3 の心電図 QT 延長が 1 名)、25 mg 連日投与では 6 名中 1 名のみに認められ (グレード 4 の血小板数減少)、25 mg 周期投与では DLT は発現しなかった。したがって、治療歴のある日本人の ATL 患者及び PTCL 患者でのレナリドミドの MTD は 25 mg 連日投与と判断された。

ATLL-002 試験では、再発又は再燃の日本人 ATL 患者を対象に、多施設共同非対照オープンラベルデザインを用いてレナリドミドを単独投与したときの有効性、安全性を評価した。当該試験のレナリドミドの用法・用量は、上述の ATLL-001 試験の結果に基づき、25 mg の 1 日 1 回連日経口投与と設定した。2.1 項に示したとおり、当該用法・用量を用いて ATLL-002 試験を実施した結果、再発又は再燃の ATL 患者に対してレナリドミドは良好な奏効応を示した。安全性もレナリドミドの既知の安全性プロファイルと類似しており、忍容可能な範囲内であった。

以上、ATLL-001 試験及び ATLL-002 試験で、再発又は再燃の ATL 患者にレナリドミドの 25 mg を 1 日 1 回連日経口投与したときの有効性は良好で、安全性も忍容可能な範囲内であったことから、当該対象患者でのレナリドミドの用法・用量は、「通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25 mg を連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

なお、ATLL-001 試験、ATLL-002 試験ともに、治療期間中に一定レベルの有害事象が発現した場合には減量、休薬等の用量調節を行う規定を設けていた。特に好中球減少や血小板減少などの有害事象が発現した場合にはその程度に応じてレナリドミドを減量又は休薬し症状をコントロールすることで治療継続が可能になると考えられた。したがって、レナリドミドの用法・用量には「患者の状態により適宜減量する」を付記するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意として、ATLL-002 試験で用いた用量調節基準と同様の「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫での血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安」を提示した。

また、以前に実施・提出したレナリドミドのポピュレーション薬物動態解析 (CC-5013-MCL-001-PK 試験) の結果、クレアチニンクリアランス (CLcr) が 60 mL/min 未満の腎機能障害がレナリドミドのクリアランスに影響を及ぼすこと、また、血液腫瘍の種類、年齢、体重、性別、人種、軽度肝機能障害は影響を及ぼさないことが示されている。ATLL-001 試験及び ATLL-002 試験では、CLcr が 60 mL/min 未満の患者は登録されていないが、レナリドミドの薬物動態が血液腫瘍の種類によらず類似していること、及び腎機能が正常又は軽症 (CLcr \geq 60 mL/min) の ATL 患者でのレナリドミドの開始用量 (25 mg) が MM 患者と同じであることを考慮し、腎機能障害 (CLcr < 60 mL/min) を有する ATL 患者では、MM 患者と同様に腎機能に応じてレナリドミドの開始用量を調節することが推奨される。

3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

以下に使用上の注意（案）とその設定根拠を示す。既承認の使用上の注意の記載から変更又は追加があった項では具体的な変更・追加箇所に下線を付記し、その設定根拠を記載した。また、既承認の使用上の注意の記載に変更や追加がない項では、設定根拠の欄に「変更なし」と記した。

使用上の注意（案）（下線部変更）	設定根拠
<p>【警告】</p> <p>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]</p> <p>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。 [「禁忌」の項参照]</p> <p>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]</p> <p>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ないこと。</p> <p>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。</p> <p>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]</p>	<p>変更なし</p>
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>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]</p> <p>2. 適正管理手順を遵守できない患者</p> <p>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>変更なし</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>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）また、腎機能障害が悪化することがある。]</p> <p>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。]</p> <p>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）]</p> <p>4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>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</p>	<p>変更なし</p>

使用上の注意（案）（下線部変更）	設定根拠						
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>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、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。</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>4) 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うこと。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。</p> <p>5) 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。</p>	<p>変更なし</p>						
<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="204 940 1110 1066"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジギタリス製剤 (ジゴキシン等)</td> <td>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。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	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	<p>変更なし</p>
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					
<p>4. 副作用</p> <p><多発性骨髄腫></p> <p>未治療の多発性骨髄腫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（26例）及び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）において、合計41例中40例（97.6%）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21例（51.2%）、発疹20例（48.8%）、白血球減少症18例（43.9%）、血小板減少症18例（43.9%）、貧血12例（29.3%）、便秘11例（26.8%）であった。（効能追加承認時）</p> <p>未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第III相臨床試験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、1,072例中963例（89.8%）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336例（31.3%）、便秘246例（23.0%）、貧血243例（22.7%）、疲労233例（21.7%）、末梢性ニューロパチー211例（19.7%）、下痢196例（18.3%）、発疹190例（17.7%）、血小板減少症162例（15.1%）、無力症111例（10.4%）、筋痙縮108例（10.1%）であった。（効能追加承認時）</p> <p>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%）、末梢性ニューロパチー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。</p>	<p><再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫></p> <ul style="list-style-type: none"> 国内第2相試験（ATLL-002試験）で発現した主な副作用を記載した。 <p><特定使用成績調査></p> <ul style="list-style-type: none"> データの集計時点を明確にした。 						

使用上の注意（案）（下線部変更）	設定根拠
<p align="center"><5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群></p> <p>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 相臨床試験において、安全性評価症例 11 例中 11 例（100.0%）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 11 例（100.0%）、好中球減少症 11 例（100.0%）、白血球減少症 10 例（90.9%）、リンパ球減少症 7 例（63.6%）、便秘 7 例（63.6%）、好酸球増加症 5 例（45.5%）、そう痒症 5 例（45.5%）、発疹 4 例（36.4%）であった。（効能追加承認時）</p> <p>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、10 mg 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。10 mg 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。</p> <p>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。</p> <p><再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫></p> <p>再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験において、安全性評価症例 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、好中球減少症 21 例（80.8%）、血小板減少症 20 例（76.9%）、リンパ球減少症 19 例（73.1%）、貧血 14 例（53.8%）、白血球減少症 13 例（50.0%）、発疹 13 例（50.0%）、C-反応性蛋白増加 10 例（38.5%）、低アルブミン血症 9 例（34.6%）であった。（効能追加承認時）</p> <p><特定使用成績調査></p> <p>市販後に全症例を対象として実施した特定使用成績調査において、安全性評価対象 2,911 例中 2,198 例（75.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少症 981 例（33.7%）、好中球減少症 923 例（31.7%）、発疹 299 例（10.3%）、白血球減少症 293 例（10.1%）、便秘 250 例（8.6%）、貧血 238 例（8.2%）、末梢性ニューロパチー 213 例（7.3%）、肺炎 155 例（5.3%）、倦怠感 152 例（5.2%）等であった。（第 6 回安全性定期報告：2013 年 12 月集計時）</p>	
<p>1) 重大な副作用^{注1)}</p> <p>(1) 深部静脈血栓症、肺塞栓症：深部静脈血栓症（0.7%）、静脈血栓症（0.2%）、静脈塞栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.2%）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。</p> <p>(2) 脳梗塞、一過性脳虚血発作（0.4%）：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。</p> <p>(3) 骨髄抑制：汎血球減少症（0.2%）、好中球減少症（31.7%）、血小板減少症（33.7%）、貧血（8.2%）、発熱性好中球減少症（1.2%）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。</p> <p>(4) 感染症（18.5%）：肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。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。</p> <p>(5) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（0.1%）：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。</p> <p>(6) 腫瘍崩壊症候群（0.5%）：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。</p> <p>(7) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（1.2%）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。</p>	<p>変更なし</p>

使用上の注意 (案) (下線部変更)	設定根拠																																																											
<p>(8) 心筋梗塞、心不全、不整脈：心筋梗塞（頻度不明）、心不全（1.2%）、心房細動（0.1%）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。</p> <p>(9) 末梢神経障害：末梢性ニューロパチー（7.3%）、感覚鈍麻（1.9%）、筋力低下（0.2%）、錯感覚（0.1%）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。</p> <p>(10) 甲状腺機能低下症：甲状腺機能低下症（0.2%）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。</p> <p>(11) 消化管穿孔（0.1%）：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。</p> <p>(12) 起立性低血圧：起立性低血圧（0.1%）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。</p> <p>(13) 痙攣（0.1%）：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。</p> <p>(14) 肝機能障害、黄疸（6.0%）：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。</p> <p>(15) 重篤な腎障害（2.9%）：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、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うこと。</p>	<p>設定根拠</p>																																																											
<p>2) 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。</p>	<p>変更なし</p>																																																											
<p>3) その他の副作用 ^{注1)} 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。</p>	<p>国内第2相試験（ATLL-002試験）での発現状況及びCCDSに基づき、注意喚起すべき安全性情報であると考えられた副作用を追加した。なお、各副作用の発現頻度は第6回安全性定期報告時の国内特定使用成績調査（全例調査）での報告頻度に基づき記載し、当該調査で認められなかった副作用は頻度不明とした（腫瘍フレアのみ国内第2相試験での発現頻度に基づき記載）。</p>																																																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘</td> <td>下痢、悪心</td> <td>嘔吐、口内炎、腹痛、腹部不快感、腸炎、消化不良、胃腸炎</td> <td>口内乾燥</td> </tr> <tr> <td>循環器 血管</td> <td></td> <td></td> <td>高血圧、動悸、低血圧、潮紅 血管浮腫</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>上気道の炎症</td> <td>嗄声、しゃっくり、咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛、鼻出血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td></td> <td>筋痙攣</td> <td>筋肉痛、筋骨格硬直、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛</td> <td>ミオパチー</td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>甲状腺機能亢進症</td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td></td> <td>食欲不振</td> <td>低カリウム血症、ALP増加、高血糖、LDH増加、低カルシウム血症、アミラーゼ増加、脱水、体重減少、低ナトリウム血症、体重増加、低アルブミン血症、高カリウム血症、低蛋白血症</td> <td>低リン酸血症、痛風、高クロール血症、低尿酸血症</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>好酸球増加症、フィブリンDダイマー増加、白血球数増加、播種性血管内凝固</td> <td>好塩基球増加</td> </tr> <tr> <td>精神・神経系</td> <td></td> <td>味覚異常、不眠症、浮動性めまい</td> <td>傾眠、振戦、譫妄、頭痛、うつ病、不安、気分動揺</td> <td>錯乱状態、易刺激性</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td>そう痒症</td> <td>蕁麻疹、紅斑、脱毛症、湿疹、皮膚乾燥</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td></td> <td>霧視、白内障</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>腫瘍フレア^{注2)}、倦怠感</td> <td>発熱、CRP増加、浮腫</td> <td>末梢性浮腫、疲労、胸痛、無力症、骨痛</td> <td>クッシング症候群、多汗、頸部痛、挫傷、転倒</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 第6回安全性定期報告時の国内特定使用成績調査（全例調査）結果に基づき発現頻度を記載</p>			5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明	消化器	便秘	下痢、悪心	嘔吐、口内炎、腹痛、腹部不快感、腸炎、消化不良、胃腸炎	口内乾燥	循環器 血管			高血圧、動悸、低血圧、潮紅 血管浮腫		呼吸器		上気道の炎症	嗄声、しゃっくり、咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛、鼻出血		筋骨格		筋痙攣	筋肉痛、筋骨格硬直、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛	ミオパチー	内分泌				甲状腺機能亢進症	代謝		食欲不振	低カリウム血症、ALP増加、高血糖、LDH増加、低カルシウム血症、アミラーゼ増加、脱水、体重減少、低ナトリウム血症、体重増加、低アルブミン血症、高カリウム血症、低蛋白血症	低リン酸血症、痛風、高クロール血症、低尿酸血症	血液			好酸球増加症、フィブリンDダイマー増加、白血球数増加、播種性血管内凝固	好塩基球増加	精神・神経系		味覚異常、不眠症、浮動性めまい	傾眠、振戦、譫妄、頭痛、うつ病、不安、気分動揺	錯乱状態、易刺激性	皮膚	発疹	そう痒症	蕁麻疹、紅斑、脱毛症、湿疹、皮膚乾燥		眼			霧視、白内障		その他	腫瘍フレア ^{注2)} 、倦怠感	発熱、CRP増加、浮腫	末梢性浮腫、疲労、胸痛、無力症、骨痛
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明																																																								
消化器	便秘	下痢、悪心	嘔吐、口内炎、腹痛、腹部不快感、腸炎、消化不良、胃腸炎	口内乾燥																																																								
循環器 血管			高血圧、動悸、低血圧、潮紅 血管浮腫																																																									
呼吸器		上気道の炎症	嗄声、しゃっくり、咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛、鼻出血																																																									
筋骨格		筋痙攣	筋肉痛、筋骨格硬直、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛	ミオパチー																																																								
内分泌				甲状腺機能亢進症																																																								
代謝		食欲不振	低カリウム血症、ALP増加、高血糖、LDH増加、低カルシウム血症、アミラーゼ増加、脱水、体重減少、低ナトリウム血症、体重増加、低アルブミン血症、高カリウム血症、低蛋白血症	低リン酸血症、痛風、高クロール血症、低尿酸血症																																																								
血液			好酸球増加症、フィブリンDダイマー増加、白血球数増加、播種性血管内凝固	好塩基球増加																																																								
精神・神経系		味覚異常、不眠症、浮動性めまい	傾眠、振戦、譫妄、頭痛、うつ病、不安、気分動揺	錯乱状態、易刺激性																																																								
皮膚	発疹	そう痒症	蕁麻疹、紅斑、脱毛症、湿疹、皮膚乾燥																																																									
眼			霧視、白内障																																																									
その他	腫瘍フレア ^{注2)} 、倦怠感	発熱、CRP増加、浮腫	末梢性浮腫、疲労、胸痛、無力症、骨痛	クッシング症候群、多汗、頸部痛、挫傷、転倒																																																								

使用上の注意（案）（下線部変更）	設定根拠
<p>した。なお、本調査で認められなかった副作用については頻度不明とした。 注2) 再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第II相試験結果に基づく発現頻度であり、当該試験での発現頻度は11.5%であった。</p>	
<p>5. 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ので、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]</p>	変更なし
<p>6. 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。] 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。]</p>	変更なし
<p>7. 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）。</p>	変更なし
<p>8. 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。</p>	変更なし
<p>9. 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、開けたりせずに服用するように患者を指導すること。</p>	記載整備
<p>10. その他の注意 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした3つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。 また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。</p>	変更なし

TABLE OF CONTENTS

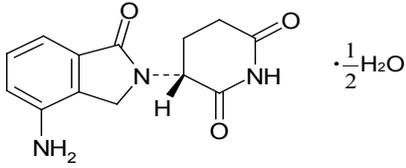
1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....2

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめを [Table 1](#) に示す。本申請は既承認製剤（販売名：「レブラミドカプセル 2.5 mg」及び「レブラミドカプセル 5 mg」）の効能及び効果、用法及び用量に「再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫」を追加するための承認事項一部変更承認申請である。

Table 1: 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現行】

化学名・別名	(3RS)-3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン 1/2 水和物																							
構造式	 <p style="text-align: right;">及び鏡像異性体</p>																							
効能・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																							
用法・用量	<p>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 25 mg 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。</p> <p>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 10 mg 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。</p>																							
劇薬等の指定	毒薬：原体及び製剤、処方箋医薬品：製剤																							
市販名及び有効成分・分量	原体：レナリドミド水和物 製剤： レブラミドカプセル 2.5 mg：1 カプセル中にレナリドミドを 2.5 mg（レナリドミド水和物として 2.587 mg）含有 レブラミドカプセル 5 mg：1 カプセル中にレナリドミドを 5 mg（レナリドミド水和物として 5.174 mg）含有																							
毒性	<p>単回投与毒性</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">マウス</td> <td>経口</td> <td>2000 mg/kg 以上</td> </tr> <tr> <td>静脈</td> <td>40 mg/kg 以上</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>経口</td> <td>2000 mg/kg 以上</td> </tr> <tr> <td>静脈</td> <td>40 mg/kg 以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>反復投与毒性</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路・期間 投与量(mg/kg)</th> <th>無毒性量 (mg/kg)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>経口・28日間 0、100、300、 1000</td> <td>300</td> <td>体重増加抑制、摂餌量低下、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び MCV の低下、好中球上昇、尿素及びクレアチニン上昇、たん白尿、血尿、腎臓重量増加、尿細管腎症、腎炎</td> </tr> </tbody> </table>			動物種	投与経路	概略の致死量	マウス	経口	2000 mg/kg 以上	静脈	40 mg/kg 以上	ラット	経口	2000 mg/kg 以上	静脈	40 mg/kg 以上	動物種	投与経路・期間 投与量(mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見	ラット	経口・28日間 0、100、300、 1000	300	体重増加抑制、摂餌量低下、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び MCV の低下、好中球上昇、尿素及びクレアチニン上昇、たん白尿、血尿、腎臓重量増加、尿細管腎症、腎炎
動物種	投与経路	概略の致死量																						
マウス	経口	2000 mg/kg 以上																						
	静脈	40 mg/kg 以上																						
ラット	経口	2000 mg/kg 以上																						
	静脈	40 mg/kg 以上																						
動物種	投与経路・期間 投与量(mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見																					
ラット	経口・28日間 0、100、300、 1000	300	体重増加抑制、摂餌量低下、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び MCV の低下、好中球上昇、尿素及びクレアチニン上昇、たん白尿、血尿、腎臓重量増加、尿細管腎症、腎炎																					

【現行】

毒性 (続き)	反復投与毒性 (続き)			
	動物種	投与経路・期間 投与量(mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
	ラット	経口・13週間 0、75、150、 300	300	明らかな毒性所見なし
	ラット	経口・26週間 0、75、150、 300	150	体重増加抑制、摂餌量低下、肝重量低下
	カニクイザル	経口・28日間 0、20	算定できず	死亡(切迫屠殺)、生存例で嘔吐、胸腺、脾臓及び末梢リンパ節の萎縮、骨髄における骨髄球系細胞数減少及び骨髄球系細胞数/赤芽球系細胞数比(M/E比)低下
	カニクイザル	経口・28日間 0、2	2	明らかな毒性所見なし
	カニクイザル	経口・13週間 0、0.2、1、2	2	明らかな毒性所見なし
カニクイザル	経口・52週間 0、1、2、4、 6	2	死亡(切迫屠殺)、死亡例で消瘦、背弯姿勢、軟便/下痢、活動低下、脱水並びに粘膜の腫脹、紫斑及び蒼白化、血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値及び白血球数の低下、尿素及びクレアチニンの上昇、骨髄の菲薄及び胸腺の小型化、種々臓器における出血、胃腸管の炎症並びにリンパ節及び骨髄の萎縮、生存例で血小板数の低下	
副作用	1. 治療歴のある日本人多発性骨髄腫患者を対象とした国内第I相試験(CC-5013-MM-017)、中間解析			
	副作用発現率 15/15=100%			
	① 副作用の種類	例数		
	好中球減少症	12		
	血小板減少症	12		
	白血球減少症	11		
	リンパ球減少症	9		
	高血糖	7		
	倦怠感	6		
貧血	6 等			

【現行】

副作用 (続き)	1. 治療歴のある日本人多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 I 相試験 (CC-5013-MM-017)、中間解析 (続き)
	② 臨床検査値異常の種類 例数
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 4
	ヘモグロビン減少 4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3
	血中甲状腺刺激ホルモン増加 2
	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮 2 等
	2. 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 相試験 (CC-5013-MDS-007)、中間解析
	副作用発現率 11/11=100%
	① 副作用の種類 例数
血小板減少症 11	
白血球減少症 10	
好中球減少症 10	
リンパ球減少症 7	
便秘 7 等	
② 臨床検査値異常の種類 例数	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1	
血中アルカリホスファターゼ増加 1	
血中尿酸増加 1	
フィブリン D ダイマー増加 1	
フィブリン分解産物増加 1	
INR 増加 1	
平均赤血球容積異常 1	
会社	セルジーン株式会社 製剤：輸入

【変更】 (変更箇所を下線で示す)

化学名・別名																	
構造式																	
効能・効果	<p>多発性骨髄腫</p> <p>5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群</p> <p>再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫</p>																
用法・用量	<p>多発性骨髄腫</p> <p>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。</p> <p>5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群</p> <p>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。</p> <p>再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫</p> <p>通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>																
劇薬等の指定																	
市販名及び有効成分・分量																	
毒性																	
副作用	<p>1. 治療歴のある日本人多発性骨髄腫患者を対象とした国内第I相試験 (CC-5013-MM-017)、中間解析</p> <p>副作用発現率 15/15=100%</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th>① 副作用の種類</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>好中球減少症</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>白血球減少症</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>リンパ球減少症</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>高血糖</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>倦怠感</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>6 等</td> </tr> </tbody> </table>	① 副作用の種類	例数	好中球減少症	12	血小板減少症	12	白血球減少症	11	リンパ球減少症	9	高血糖	7	倦怠感	6	貧血	6 等
① 副作用の種類	例数																
好中球減少症	12																
血小板減少症	12																
白血球減少症	11																
リンパ球減少症	9																
高血糖	7																
倦怠感	6																
貧血	6 等																

【変更】 (変更箇所を下線で示す)

副作用 (続き)	1. 治療歴のある日本人多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 I 相試験 (CC-5013-MM-017)、中間解析 (続き)	
	② 臨床検査値異常の種類	例数
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4
	ヘモグロビン減少	4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2
	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	2 等
	2. <u>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 相試験 (CC-5013-MDS-007)、中間解析</u>	
	副作用発現率 11/11=100%	
	① 副作用の種類	例数
血小板減少症	11	
白血球減少症	10	
好中球減少症	10	
リンパ球減少症	7	
便秘	7 等	
② 臨床検査値異常の種類	例数	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	
血中尿酸増加	1	
フィブリン D ダイマー増加	1	
フィブリン分解産物増加	1	
INR 増加	1	
平均赤血球容積異常	1	
3. <u>再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験 (CC-5013-ATLL-002)、中間解析</u>		
<u>副作用発現率 26/26=100%</u>		

【変更】 (変更箇所を下線で示す)

副作用 (続き)	<p>3. <u>再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験 (CC-5013-ATLL-002)、中間解析 (続き)</u></p> <table border="0"> <tr> <td data-bbox="500 331 673 363">① <u>副作用の種類</u></td> <td data-bbox="1166 331 1218 363"><u>例数</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 380 688 411"><u>血小板減少症</u></td> <td data-bbox="1182 380 1214 411"><u>20</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 426 688 457"><u>好中球減少症</u></td> <td data-bbox="1182 426 1214 457"><u>19</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 472 711 504"><u>リンパ球減少症</u></td> <td data-bbox="1182 472 1214 504"><u>18</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 518 597 550"><u>貧血</u></td> <td data-bbox="1182 518 1214 550"><u>14</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 564 688 596"><u>白血球減少症</u></td> <td data-bbox="1182 564 1263 596"><u>13</u> 等</td> </tr> <tr> <td data-bbox="500 636 766 667">② <u>臨床検査値異常の種類</u></td> <td data-bbox="1166 636 1218 667"><u>例数</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 682 738 714"><u>C-反応性蛋白増加</u></td> <td data-bbox="1182 682 1214 714"><u>10</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 728 977 760"><u>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</u></td> <td data-bbox="1198 728 1214 760"><u>6</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 774 1047 806"><u>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</u></td> <td data-bbox="1198 774 1214 806"><u>6</u></td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 821 688 852"><u>血中尿素増加</u></td> <td data-bbox="1198 821 1263 852"><u>5</u> 等</td> </tr> </table>	① <u>副作用の種類</u>	<u>例数</u>	<u>血小板減少症</u>	<u>20</u>	<u>好中球減少症</u>	<u>19</u>	<u>リンパ球減少症</u>	<u>18</u>	<u>貧血</u>	<u>14</u>	<u>白血球減少症</u>	<u>13</u> 等	② <u>臨床検査値異常の種類</u>	<u>例数</u>	<u>C-反応性蛋白増加</u>	<u>10</u>	<u>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</u>	<u>6</u>	<u>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</u>	<u>6</u>	<u>血中尿素増加</u>	<u>5</u> 等
① <u>副作用の種類</u>	<u>例数</u>																						
<u>血小板減少症</u>	<u>20</u>																						
<u>好中球減少症</u>	<u>19</u>																						
<u>リンパ球減少症</u>	<u>18</u>																						
<u>貧血</u>	<u>14</u>																						
<u>白血球減少症</u>	<u>13</u> 等																						
② <u>臨床検査値異常の種類</u>	<u>例数</u>																						
<u>C-反応性蛋白増加</u>	<u>10</u>																						
<u>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</u>	<u>6</u>																						
<u>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</u>	<u>6</u>																						
<u>血中尿素増加</u>	<u>5</u> 等																						
会社																							

4.1 第4部（モジュール4）目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
4.2.1.1.1	Selective growth inhibitory effects of lenalidomide on Adult T-Cell Lymphoma/Leukemia (ATL) cell lines and its potential mechanism of action	■■■■■	～8 February 20■■	■■■■■	国内	Celgene報告書(報告書 No.■■■22122015HI)	参考資料
4.2.1.1.2	Evaluation of Lenalidomide on Xenografted Severe Combined Immunodeficient Mouse Model Using Human ATL Cell Line HUT102	■■■■■	～8 February 20■■	■■■■■	国内	Celgene報告書(報告書 No.■■■13102015KM)	参考資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

該当資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

該当資料なし

4.2.2.2 吸収

該当資料なし

4.2.2.3 分布

該当資料なし

4.2.2.4 代謝

該当資料なし

4.2.2.5 排泄

該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.3 遺伝毒性試験

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

該当資料なし

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
4.3.1	Activity of lenalidomide in a phase II trial for T-cell lymphoma	Dueck GS, Chua N, Prasad A, et al.	Report on the first 24 cases, J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 8524)	参考資料
4.3.2	Effect of lenalidomide on antileukemia activity in vitro against T-cell leukemia (ATL)	Kitagawa Y, Matsuoka M, Mitani S	J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 6580)	参考資料
4.3.3	Effect of lenalidomide on antileukemia activity in vitro against adult T-cell leukemia (ATL)	Kitagawa Y, Matsuoka M, Mitani S	Proceedings of the 103rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2012 Mar 31-Apr 4; Chicago, IL. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2012; 72(8 Suppl): Abstract nr 5385. doi: 1538-7445.AM2012-5385	参考資料
4.3.4	Immunomodulatory drugs Revlimid(lenalidomide) and CC-4047 induce apoptosis of both hematological and solid tumor cells through NK cell activation	Zhu D, Corral LG, Fleming YW, et al.	Cancer Immunol Immunother. 2008 Dec;57(12):1849-59. doi: 10.1007/s00262-008-0512-7.	参考資料
4.3.5	Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies	Kotla V, Goel S, Nischal S, et al.	J Hematol Oncol. 2009 Aug 12;2:36. doi: 10.1186/1756-8722-2-36.	参考資料
4.3.6	Molecular Action of Lenalidomide in Lymphocytes and Hematologic Malignancies	McDaniel JM, Pinilla-Ibarz J, Epling-Burnette PK	Adv Hematol. 2012;2012:513702. doi: 10.1155/2012/513702.	参考資料

5.1 第5部（モジュール5）目次

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 *In vitro* – *In vivo* の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.1.4.1	Validation of a Method for the Determination of CC-5013 in Human Urine by LC-MS/MS	■■■■■■■■■■	20■■■■~ 20■■■■	■■■■■■■■■■ (米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-5013- DMPK-024	評価資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考資料の別
5.3.3.2.1	A phase 1, multi-center, open-label, dose-escalation study to assess the safety of lenalidomide in patients with advanced adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma		20███~ 20███	日本 6施設	国内	セルジーン社内資料 試験番号：CC-5013- ATLL-001-PK	評価資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.5.2.1	再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者におけるレナリドミドの安全性及び有効性を検討する第2相多施設共同非対照オープンラベル試験	■	2012.11～ 2014.11 カットオフ	日本 20施設	国内	セルジーン社内資料 試験番号：CC-5013- ATLL-002	評価資料
5.3.5.2.2	進行性成人T細胞白血病リンパ腫及び末梢T細胞リンパ腫患者におけるレナリドミドの安全性を検討する第1相多施設共同オープンラベル用量漸増試験	■	2010.07～ 2013.12	日本 6施設	国内	セルジーン社内資料 試験番号：CC-5013- ATLL-001	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.5.3.1	Integrated summary of safety	—	—	—	国内	セルジーン社内資料	参考資料

5.3.5.4 その他の試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.6.1	Periodic safety update report	—	2014.12～ 2015.12	—	海外	セルジーン社内資料	参考資料
5.3.6.2	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第8回）	—	2014.12～ 2015.12	—	国内	セルジーン社内資料	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表							
5.3.7.1	CC-5013-ATLL-002 症例一覧表 CC-5013-ATLL-001 症例一覧表	—	—	—	—	セルジーン社内資料 試験番号： CC-5013-ATLL-002、 CC-5013-ATLL-001	評価資料
5.3.7.2 有害事象症例一覧表							
5.3.7.2	CC-5013-ATLL-002 有害事象症例一覧表 CC-5013-ATLL-001 有害事象症例一覧表	—	—	—	—	セルジーン社内資料 試験番号： CC-5013-ATLL-002、 CC-5013-ATLL-001	評価資料
5.3.7.3 重篤な有害事象症例一覧表							
5.3.7.3	CC-5013-ATLL-002 重篤な有害事象症例一覧表 CC-5013-ATLL-001 重篤な有害事象症例一覧表	—	—	—	—	セルジーン社内資料 試験番号： CC-5013-ATLL-002、 CC-5013-ATLL-001	評価資料
5.3.7.4 臨床検査値異常変動症例一覧表							
5.3.7.4	CC-5013-ATLL-002 臨床検査値異常変動症例一覧表 CC-5013-ATLL-001 臨床検査値異常変動症例一覧表	—	—	—	—	セルジーン社内資料 試験番号： CC-5013-ATLL-002、 CC-5013-ATLL-001	評価資料

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
5.4.1	JCOG-LSGリンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル 第1版	JCOG-LSGリンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会 [編]	財団法人 長寿科学振興財団;2003.	参考資料
5.4.2	造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版	一般社団法人 日本血液学会 [編]	金原出版株式会社;2013.	参考資料
5.4.3	WHO分類第4版による 白血病・リンパ系腫瘍の病態学	押味 和夫 [監]	中外医学社;2009.	参考資料
5.4.4	成人T細胞白血病・リンパ腫 第1版	木下 研一郎 [編]	新興医学出版社;2003.	参考資料
5.4.5	HTLV-1キャリア指導の手引 2011	厚生労働科学研究費補助金 「本邦におけるHTLV-1感染及び 関連疾患の実態調査と総合対策」 研究班	http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_d.pdf	参考資料
5.4.6	本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患の 実態調査と総合対策 平成21年度 総括研究報告書	厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興 感染症研究事業	http://www0.nih.go.jp/niid/HTLV-1/yamaguchi2009.pdf	参考資料
5.4.7	ポテリジオ点滴静注20mg 審査報告書 平成24年1月17日	—	http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200046/230124000_22400AMX00660_A100_1.pdf	参考資料
5.4.8	平成20年患者調査 (厚生労働省)	政府統計	http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060268	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
5.4.9	平成23年患者調査(厚生労働省)	政府統計	http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001103075	参考資料
5.4.10	平成26年患者調査(厚生労働省)	政府統計	http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001141598	参考資料
5.4.11	平成18年人口動態統計(厚生労働省)	政府統計	http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001101804	参考資料
5.4.12	平成19年人口動態統計(厚生労働省)	政府統計	http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001101921	参考資料
5.4.13	平成20年人口動態統計(厚生労働省)	政府統計	http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001101902	参考資料
5.4.14	平成21年人口動態統計(厚生労働省)	政府統計	http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001101598	参考資料
5.4.15	平成22年人口動態統計(厚生労働省)	政府統計	http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001101825	参考資料
5.4.16	平成23年人口動態統計(厚生労働省)	政府統計	http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001101884	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価/参考資料の別
5.4.17	平成24年人口動態統計(厚生労働省)	政府統計	http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001108739	参考資料
5.4.18	平成25年人口動態統計(厚生労働省)	政府統計	http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001108740	参考資料
5.4.19	平成26年人口動態統計(厚生労働省)	政府統計	http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001137965	参考資料
5.4.20	HTLV-1と疾患 第1版	渡邊 俊樹[編]	文光堂;2007.	参考資料
5.4.21	Epidemiology of HTLV-I and HTLV-II infection.	Blattner WA	Edited by Takatsuki K. Adult T-cell Leukaemia New York, NY Oxford University Press; 1994. p.45-90.	参考資料
5.4.22	Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas.	Cheson BD	J Clin Oncol 1999;17(4):1244-53.	参考資料
5.4.23	Interim report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide for T-cell non-Hodgkin lymphoma.	Dueck G	Cancer 2010;116:4541-8.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
5.4.24	Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study.	Hishizawa M	Blood 2010;116(8):1369-76.	参考資料
5.4.25	International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes.	International T-cell Lymphoma Project	J Clin Oncol 2008;26(25):4124-30.	参考資料
5.4.26	Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study.	Ishida T	J Clin Oncol 2012;30(8):837-42.	参考資料
5.4.27	Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study.	Ishida T	Br J Haematol 2015;169(5):672-82.	参考資料
5.4.28	Treatment and survival among 1594 patients with ATL.	Katsuya H	Blood 2015;126(24):2570-7.	参考資料
5.4.29	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines [®]) Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2016.	National Comprehensive Cancer Network [®]	National Comprehensive Cancer Network 2016.	参考資料
5.4.30	Lenalidomide (Revlimid [®]) in patients with cutaneous T-cell lymphoma.	Querfeld C	Haematol Rep 2006;2(13):38-9.	参考資料
5.4.31	Chemotherapeutic results and prognostic factors of patients with advanced non-Hodgkin's lymphoma treated with VEPA or VEPA-M.	Shimoyama M	J Clin Oncol 1988;6(1):128-41.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価／参考資料の別
5.4.32	Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87).	Shimoyama M	Br J Haematol 1991;79(3):428-37.	参考資料
5.4.33	WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed.	Swerdlow SH	Lyon: IARC; 2008.	参考資料
5.4.34	Epidemiology of HTLV-I/II in Japan and the world.	Tajima K	Gann Monograph on Cancer Research 1992;39:129-49.	参考資料
5.4.35	Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial of second-generation “LSG4 protocol” in aggressive lymphoma including ATL: Prognostic factors and a predictive model.	Tobinai K	Proc Am Soc Clin Oncol 1994;13:378a (abstract).	参考資料
5.4.36	VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801.	Tsukasaki K	J Clin Oncol 2007;25(34):5458-64.	参考資料
5.4.37	Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting.	Tsukasaki K	J Clin Oncol 2009;27(3):453-9.	参考資料