

レブラミドカプセル 2.5mg
レブラミドカプセル 5mg
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

略号一覧	2
1. 起原又は発見の経緯	3
2. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の病態及び治療の概要	3
2.1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の臨床的特徴	4
2.1.1. 濾胞性リンパ腫	4
2.1.2. 辺縁帯リンパ腫	5
2.2. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療	6
2.2.1. 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	6
2.2.2. 再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫	8
3. 開発の経緯	10
3.1. 非臨床試験の概略	10
3.2. 臨床開発の概略	10
3.2.1. 海外での臨床開発の経緯	10
3.2.2. 国内での臨床開発の経緯	11
3.2.3. 規制当局とのやりとり	12
4. 特徴及び有用性	12
4.1. 臨床試験成績に基づく特徴及び有用性	12
4.1.1. 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する有効性	12
4.1.2. 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する安全性	13
4.2. レナリドミドの医療上の必要性和臨床的位置づけ	13
5. 本承認申請の内容	14
6. 参考文献	15

LIST OF TABLES

Table 1: 略号一覧	2
Table 2: NCCN ガイドラインで推奨される MZL に対する治療レジメン	9

LIST OF FIGURES

Figure 1: NCCN ガイドラインに基づく再発 FL の治療アルゴリズム (抜粋)	8
Figure 2: 造血器腫瘍診療ガイドラインに基づく再発 FL の治療アルゴリズム (抜粋)	8
Figure 3: 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に関する非臨床開発の経緯図	10
Figure 4: 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたレナリドミドの開発の経緯図 (臨床試験)	11
Figure 5: 臨床データパッケージの概要	14

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity 抗体依存性細胞傷害
CALGB	Cancer and Leukemia Group B がん・白血病グループ B
CDC	Complement dependent cytotoxicity 補体依存性細胞傷害
CHOP	Cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone/prednisolone
CLL	Chronic lymphocytic leukemia 慢性リンパ性白血病
CR	Complete response 完全寛解
CVP	Cyclophosphamide、vincristine、prednisone/prednisolone
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
FL	Follicular lymphoma 濾胞性リンパ腫
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index 濾胞性リンパ腫国際予後指標
HL	Hodgkin's lymphoma ホジキンリンパ腫
iNHL	Indolent non-Hodgkin's lymphoma 低悪性度非ホジキンリンパ腫
IPI	International Prognostic Index 国際予後指標
LPL	Lymphoplasmacytic lymphoma リンパ形質細胞性リンパ腫
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue 粘膜関連リンパ組織型
MM	Multiple myeloma 多発性骨髄腫
MZL	Marginal zone lymphoma 辺縁帯リンパ腫
NCCN	National Comprehensive Cancer Network 全米総合がん情報ネットワーク
NHL	Non-Hodgkin's lymphoma 非ホジキンリンパ腫
NK	Natural killer ナチュラルキラー
NMZL	Nodal marginal zone lymphoma 節性辺縁帯リンパ腫
OS	Overall survival 全生存期間
PFS	Progression-free survival 無増悪生存期間
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
R ²	Lenalidomide plus rituximab レナリドミド + リツキシマブ
R-CHEMO	Rituximab plus chemotherapy リツキシマブ + 化学療法
SLL	Small lymphocytic lymphoma 小リンパ球性リンパ腫
SMZL	Splenic marginal zone lymphoma 脾辺縁帯リンパ腫
TTP	Time to progression 無増悪期間
WHO	World Health Organization 世界保健機関

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（一変承認）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、さらに2017年3月2日に「再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫」を効能・効果として、一変承認を取得した。現在、レナリドミドは本邦でB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療薬として、リツキシマブとの併用で開発を進めており、今回、以下の効能・効果及び用法・用量で製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）を行う。

【効能又は効果】

再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

【用法及び用量】

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回20 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サイクルとして最大12サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

なお、レナリドミドと併用するリツキシマブは前駆及び成熟 B リンパ球の表面に発現する CD20 抗原を標的とするモノクローナル抗体であり、CD20 との結合を介して B 細胞融解を誘発する。細胞融解の機序としては、補体依存性細胞傷害（CDC）や抗体依存性細胞傷害（ADCC）が挙げられ、リツキシマブによりヒト B 細胞リンパ腫細胞株のアポトーシスが誘発された。また、レナリドミドとリツキシマブとの併用は *in vitro* 及び *ex vivo* で濾胞性リンパ腫（FL）及び辺縁帯リンパ腫（MZL）に対し補完的機序を示し、NK 細胞及び T 細胞を活性化して免疫シナプスを形成することで、ADCC 及び直接的な腫瘍アポトーシスを増強した。

2. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の病態及び治療の概要

低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫は、その由来細胞と悪性度によって分類した悪性リンパ腫の1つの疾患群である。元来、悪性リンパ腫は組織学的にホジキンリンパ腫（HL）と非ホジキンリンパ腫（NHL）に大別され、その割合は90%以上がNHLである（[日本血液学会, 2018](#)）。また、NHLはその由来細胞によりB細胞性とT/NK細胞性に分類され、さらにその悪性度によって低悪性度（indolent）、中悪性度（aggressive）又は高悪性度（highly aggressive）に分類される。このように分類された1つの疾患群であるB細胞性の低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）には、FL、MZL、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）といったリンパ腫が含まれる。MZLは世界保健機関（WHO）分類でさらに、粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫（MALTリンパ腫）、脾辺縁帯リンパ腫（SMZL）、及び節性辺縁帯リンパ腫（NMZL）の3つのリンパ腫に区別されている（[日本血液学会, 2018](#)）。

FL、MZL、CLL/SLL、及びLPLが悪性リンパ腫全体に占める割合はそれぞれ約13.5%~18.3%、約6.0%~7.2%、約1.4%~3.2%、約0.2%であることから（Chihara, 2014 ; Aoki, 2008）、B細胞性iNHLのおよそ9割をFLとMZLが占めると考えられる。したがって、本項以降ではFLとMZLを中心にその臨床的特徴、及び既存治療とその問題点を述べる。

2.1. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の臨床的特徴

2.1.1. 濾胞性リンパ腫

病態・分類

FLは病理組織学的には少なくとも一部で独立した濾胞様結節を形成する胚中心構成B細胞由来のリンパ腫である。通常、幅の狭い暗調なマントル層によって縁取られた明調な濾胞様結節（腫瘍性濾胞）がリンパ節全体にわたり増生する（押味, 2009）。この腫瘍性濾胞は、胚中心細胞（centrocyte）に類似した小型~中型の異型細胞と胚中心芽細胞（centroblast）に類似した大型の異型細胞が種々の割合で混在し、増殖することで形成される。中でも大型細胞の多寡は生命予後と密接に関連することから、WHO分類では胚中心芽細胞数に基づきFLのGradeを定義しており、Grade 1、2、3a又は3bに分類される。なお、Grade 1~3aのFLは低悪性度に分類される一方、Grade 3bのFLはその臨床症状や治療方法が中悪性度であるびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）と類似することから中悪性度に分類される（Kahl, 2016 ; Smith, 2013）。FL全体では、Grade 1又は2が80%~90%、Grade 3が10%~20%を占め、さらにGrade 3の多くがGrade 3aであることが報告されている（Swerdlow, 2017）。

疫学

FLはB細胞性iNHLの最も多くを占める亜型で（Chihara, 2014 ; Aoki, 2008）、地域別の発生率としては、米国、西ヨーロッパが最も高く、東ヨーロッパ、アジア、発展途上国では低い傾向にある（Swerdlow, 2017）。FL発症の年齢中央値は59~65歳で、男女比は1:1.7と女性でやや多く、18歳未満で発生することは稀である（押味, 2009 ; The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997 ; Friedberg, 2009 ; Junlén, 2015 ; Morton, 2006 ; Swerdlow, 2017）。

病因

FLの病因は現時点で不明である。FL患者では一般に遺伝子異常として、アポトーシス抑制遺伝子であるBCL2（18q21）と免疫グロブリン重鎖（14q32）との間での相互転座t(14;18)(q32;q21)が認められる。殺虫剤や除草剤に広く曝露される環境下では、末梢血細胞でのt(14;18)(q32;q21)の遺伝子異常が増加しているとの報告があることから（Swerdlow, 2017）、FLの発症リスクと関係がある可能性がある。

臨床症状

FL患者の多くは診断時に進行期（Ann Arbor分類に基づく病期がIII期・IV期）であり、病変が広がっている傾向にある。表層、深部リンパ節、脾臓に病変がみられることが多く、骨髄浸潤も約40%~70%の患者で認められる。ただし、病変が広範囲にわたっている患者でも通常は無症状であり、発熱、夜間盗汗、10%以上の体重減少などの症状（B症状）を認める患者は稀である（Goldman, 2015 ; Swerdlow, 2017）。

予後

FLの予後予測モデルとしては、濾胞性リンパ腫国際予後指標（FLIPI）とFLIPI 2があり、FLIPI（Solal-Céligny, 2004）は治療薬リツキシマブの時代以前のFLのデータ、FLIPI 2（Federico, 2009）

はリツキシマブ時代の FL のデータに基づいた予後予測モデルである。FLIPI での 5 年生存率は低リスクで 90.6%、中間リスクで 77.6%、高リスクで 52.5%であり、10 年生存率は低リスクで 70.7%、中間リスクで 50.9%、高リスクで 35.5%であった (Solal-Céligny, 2004)。また、現在のリツキシマブ時代の FLIPI 2 での 3 年生存率は低リスクで 99%、中間リスクで 96%、高リスクで 82%であり、5 年生存率は低リスクで 98%、中間リスクで 88%、高リスクで 77%であった (Federico, 2009)。

2.1.2. 辺縁帯リンパ腫

病態・分類

MZL は B 細胞性 iNHL のうち、FL の次に多い亜型であり (Chihara, 2014 ; Aoki, 2008)、その発生部位や特性により、MALT リンパ腫、SMZL、NMZL の 3 つに分類される。MZL 全体での発症割合は MALT リンパ腫が 70%、SMZL が 20%、NMZL が 10%である (Zinzani, 2012)。また、MALT リンパ腫はさらに臨床的に胃 (gastric) と胃以外 (non-gastric) に分けられる。

病態としては、MALT リンパ腫では、構成する腫瘍細胞は小型～中型の異型リンパ球からなり、軽微にくびれた変形核と中等量の細胞質を有する。これらの異型細胞は centrocyte-like cell と呼ばれ、胚中心細胞 (centrocyte) に類似した細胞形態を示す。また、腫瘍細胞は、発生組織の上皮内に浸潤して lymphoepithelial lesion を形成したり、胚中心を残してその暗殻 (マントルゾーン) のさらに外側の辺縁帯 (マージナルゾーン) を主座としてびまん性に増殖したりする (押味, 2009 ; Swerdlow, 2017)。SMZL では、白脾髄での正常な濾胞構造は消失し、初期には反応性の胚中心を取り囲むように、進展後はそこを置き換えるように小型の円形のリンパ球が増殖する。増殖している小型リンパ球の中には中型から大型の細胞が混在しており、変異した芽球も散在している。小型の細胞も大型の細胞も赤脾髄に浸潤し、また、脾門部リンパ節や骨髄もしばしば侵される (押味, 2009 ; Swerdlow, 2017)。NMZL では、リンパ節の濾胞辺縁帯及び濾胞間に、濾胞辺縁帯 B 細胞 (centrocyte-like)、単球様 B 細胞、又は小型 B 細胞が増殖する。また、これらに混在して centroblast-like、immunoblast-like 細胞がみられる (押味, 2009 ; Swerdlow, 2017)。

疫学

MZL 発症時の年齢中央値は MALT リンパ腫で 60 歳代、SMZL が 67～68 歳、NMZL が 60 歳で、男女比はいずれもほぼ 1 : 1 である (Swerdlow, 2017)。

病因

MALT リンパ腫の病因は、その発症部位によって異なる。MALT リンパ腫の発症部位別に考え得る病因を以下に示す。特に胃の MALT リンパ腫は、ピロリ菌の関与が想定される。SMZL の病因の詳細はまだ解明されていないが、一部では C 型肝炎ウイルス (HCV) との関連が指摘されている (Hermine, 2002)。NMZL の病因の詳細は不明である。

部位		病因
胃腸	胃	ヘリコバクター・ピロリ菌
	腸	免疫増殖性小腸疾患—カンピロバクター・ジェジュニ菌
頭頸部	眼付属器	オウム病クラミジア
	唾液腺	シェーグレン症候群
皮膚	—	ライム病ボレリア
甲状腺	—	橋本甲状腺炎

Source: Zinzani, 2012

臨床症状

MALT リンパ腫患者の多くは病期 I 又は II であるが、23%~40%の患者に複数の節外臓器の浸潤が認められる。また、骨髄浸潤が2%~20%の患者でみられる。骨髄浸潤や複数の節外臓器の浸潤は胃以外の MALT リンパ腫の方が胃の MALT リンパ腫よりも多い。また、多くの患者で形質細胞への分化がみられ、3分の1の患者で M タンパクが検出される (Swerdlow, 2017)。

SMZL での臨床所見は脾腫が特徴的で、自己免疫性溶血性貧血や血小板減少症をしばしば合併する。また、骨髄浸潤が多くの患者でみられる。およそ3分の1の患者で M タンパクを認めるが、量は少なく、過粘稠度症候群や高 γ グロブリン血症を伴うことは稀である (Swerdlow, 2017)。

NMZL では、局所又は全身性のリンパ節病変を有しているにもかかわらず、患者の多くは無症状である。また、頭部や頸部で浸潤が多くみられる。骨髄浸潤は約3分の1の患者で、B 症状は10%~20%の患者で認められる (Thieblemont, 2016 ; Swerdlow, 2017)。

予後

MALT リンパ腫は緩徐な経過をたどり、全身への拡がりも遅く、全生存期間 (OS) の中央値は12.6年である。また、放射線治療に感受性が高いため、局所治療でも無病期間が長い (押味, 2009 ; Olszewski, 2013)。しかし、予後は発症部位で異なり、5年生存率は皮膚や眼球、甲状腺、唾液腺で81.8%~87.9%、胃や消化管で69.1%~71.0%との報告がある (Olszewski, 2013)。また、最近では年齢 (70歳以上)、Ann Arbor 病期分類 (III、IV)、乳酸脱水素酵素 (上昇) を予後不良因子とし、点数化した数字で Low、Intermediate、High に区別する分類 (MALT-国際予後指標 [IPI]) が提唱されている (Thieblemont, 2017)。

SMZL では骨髄浸潤を認める場合でも経過は緩徐であるが、溶血性貧血や血小板減少症を有する患者は予後不良で治療を要する。脾臓摘出により長期生存が得られることもある。OS の中央値は8.6年である (押味, 2009 ; Swerdlow, 2017 ; Olszewski, 2013)。

NMZL では5年生存率が60%~70% (Zinzani, 2012)、OS の中央値が8.3年である (Olszewski, 2013)。多くの患者で化学療法が効果的である一方、その持続期間は短く、再発 (病勢進行) までの期間は1.3年と短い (Traverse-Glehen, 2012)。

いずれも FL と同様、DLBCL などに形質転換した場合は予後不良となる。

2.2. 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療

悪性リンパ腫に対する国際的な治療指針である National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) のガイドライン (NCCN, 2018) 及び日本血液学会編纂の造血器腫瘍診療ガイドライン (日本血液学会, 2018) に基づいて、再発又は難治性の FL 及び MZL に対する現在の治療法とその問題点を示す。

2.2.1. 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

FL に対する初期治療としては、限局期では限局性放射線療法、集学的治療、又は無治療経過観察が行われ、進行期では無治療経過観察又はリツキシマブを中心とした薬物療法が実施される。その後、再発した場合のサルベージ療法としては、無治療経過観察、リツキシマブを中心とした薬物療法 (単独又は多剤併用)、臨床試験への参加、放射線免疫療法、造血幹細胞移植といった治療法の中から選択・実施される。

NCCN ガイドライン (Figure 1) 及び造血器腫瘍診療ガイドライン (Figure 2) のいずれでも、再発又は難治性の FL 患者に薬物療法を実施する場合には抗 CD20 モノクローナル抗体を含む治療が主流

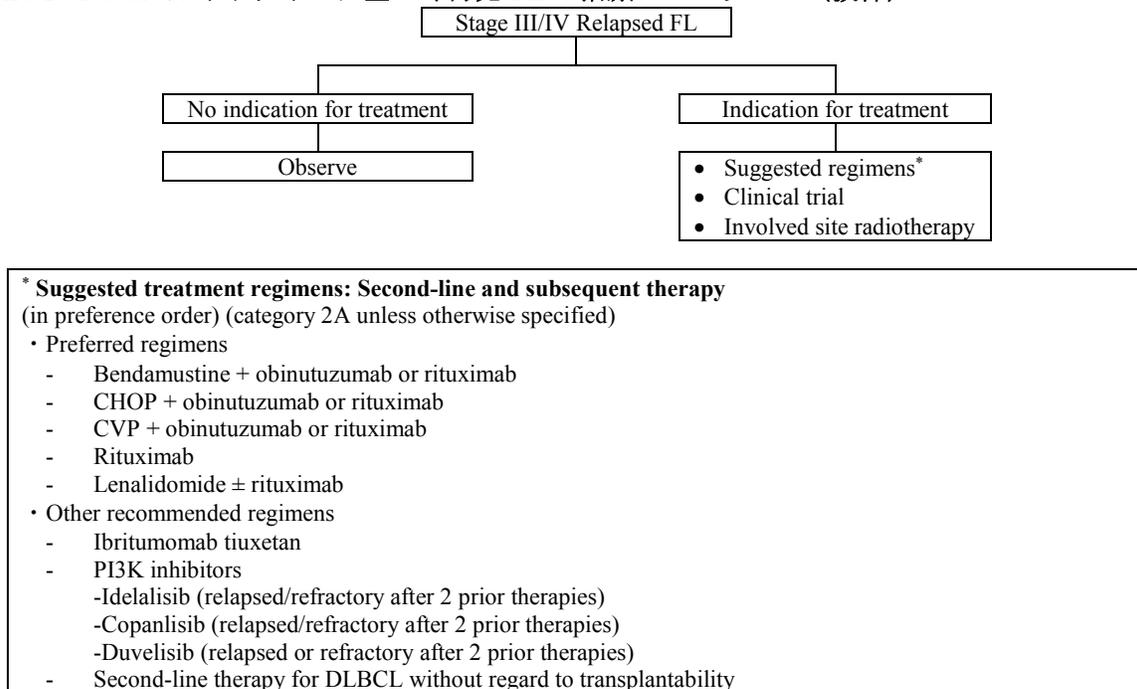
となっており、具体的にはNCCNガイドラインではリツキシマブや obinutuzumab、造血器腫瘍診療ガイドラインではリツキシマブを含む治療が挙げられている。

リツキシマブは iNHL 又は FL を適応として多くの国で承認されており、本邦でも「CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を適応として承認されている。再発又は難治性の FL に対し、リツキシマブの単独療法の奏効割合は 40%~60% (McLaughlin, 1998 ; Piro, 1999 ; Davis, 2000 ; Witzig, 2002 ; Coiffier, 2011)、無増悪生存期間 (PFS) / 無増悪期間 (TTP) の中央値は 9.0~11.0 ヶ月であった (McLaughlin, 1998 ; Witzig, 2002 ; Coiffier, 2011)。また、リツキシマブを化学療法 (CHOP [cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone]、CVP [cyclophosphamide, vincristine, prednisolone]、bendamustine 又は fludarabine 等) に追加することで (R-CHEMO)、高い奏効割合が得られること (Czuczman, 2005 ; Domingo-Domènech, 2002 ; Robinson, 2008 ; Rummel, 2005)、さらには従来の化学療法のみよりも PFS を延長させることが報告されている (Forstpointner, 2004 ; Rummel, 2016 ; van Oers, 2010)。しかし、これらの治療レジメンの NCCN ガイドラインでのエビデンスレベルはいずれもカテゴリー2A (比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する) であり、カテゴリー1 (高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する) として推奨されているものはない。

このように、FL のサルベージ療法として、リツキシマブの単独療法をはじめ、様々な化学療法との併用療法が主流であるものの、これらの治療法の優劣を明確に示す高いエビデンスは存在せず、未だに FL は寛解と再発を繰り返す疾患であり、標準的と呼べる治療法は確立していない。そして、再発を繰り返す過程で非常に多くの治療レジメンを要するとともに、治療に対して抵抗性を示すようになり、最終的に死に至る。その間に治療に対する奏効割合、奏効の質、PFS、OS は次第に悪化していく (Alperovich, 2016)。実際に、多くの化学免疫療法の臨床試験で FL 患者の約 20% が治療後 2 年以内に再発することが確認されており (Casulo, 2015)、また、リツキシマブ主流の現代でも PFS の中央値は治療を重ねるにつれて短くなり、初期治療で 4.8 年、二次治療で 1.6 年、三次治療で 1.0 年、四次治療で 0.8 年、五次治療で 0.4 年との報告もある (Alperovich, 2016)。

したがって、再発又は難治性の FL に対して標準的治療法が確立しておらず、未だに再発を繰り返して治療反応性が低下していくことは当該疾患の医療上の大きな課題であり、リツキシマブ療法と比べて有意に良好な有効性を示す新たな治療法の開発が強く期待されている。

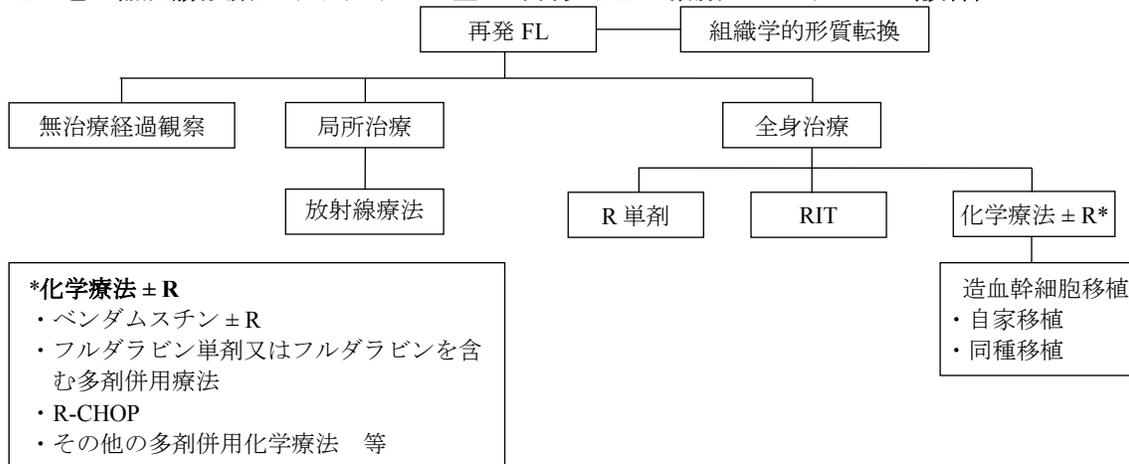
Figure 1: NCCN ガイドラインに基づく再発 FL の治療アルゴリズム (抜粋)



CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone ; CVP = cyclophosphamide, vincristine, prednisone ;
DLBCL = びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 ; FL = 濾胞性リンパ腫 ; NCCN = National Comprehensive Cancer Network

Source: [NCCN, 2018](#) (B-cell lymphomas, Ver.1.2019)

Figure 2: 造血器腫瘍診療ガイドラインに基づく再発 FL の治療アルゴリズム (抜粋)



FL = 濾胞性リンパ腫; R = リツキシマブ ; R-CHOP = リツキシマブ、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisolone ; RIT = RI 標識抗体療法 (イブリツモマブチウキセタン)

Source: [日本血液学会, 2018](#)

2.2.2. 再発又は難治性の辺縁帯リンパ腫

MZL の初期治療は、その亜型である MALT リンパ腫、SMZL、NMZL によって、さらに MALT リンパ腫では胃 (gastric) と胃以外 (non-gastric) によって異なる。一方、その後に再発した場合のサ

ルベージ療法としては、亜型間で大きな違いはなく、無治療経過観察、リツキシマブを中心とした薬物療法（単独又は多剤併用）、臨床試験への参加、放射線療法などの治療法が実施される。しかし、MZLでもFLと同様、再発時の標準的治療法は確立していない。

MALTリンパ腫の中で、胃MALTリンパ腫に対する初期治療はNCCNガイドライン（NCCN, 2018）と造血器腫瘍診療ガイドライン（日本血液学会, 2018）のいずれでも、ピロリ菌陽性の場合にはまず抗菌剤によるピロリ菌除去を行い、その後もリンパ腫が認められる場合やピロリ菌陰性の場合には限局性放射線療法を行う。放射線療法が禁忌の場合や放射線療法後も腫瘍が認められる場合は薬物療法を実施する。再発又は難治性の胃MALTリンパ腫に対する薬物療法としては、NCCNガイドラインではTable 2に示す治療方法が挙げられ、造血器腫瘍診療ガイドラインではFLに準じるとしており、いずれもリツキシマブを含む治療（単独又は多剤併用）が主流である。

胃以外のMALTリンパ腫に対するサルベージ療法としては、NCCNガイドラインではTable 2に示す一次療法又は二次療法が挙げられ、造血器腫瘍診療ガイドラインではFL治療に準じるとされており、いずれもリツキシマブを含む治療が主流である。

SMZLに対するサルベージ療法としても、NCCNガイドラインではTable 2に示す一次療法又は二次療法が挙げられ、造血器腫瘍診療ガイドラインではFL治療に準じるとされており、いずれもリツキシマブを含む治療が主流である。

NMZLに対するサルベージ療法としても、NCCNガイドラインではTable 2に示す二次療法、臨床試験への参加、又は放射線療法が挙げられ、造血器腫瘍診療ガイドラインではFL治療に準じるとされており、いずれのガイドラインでも薬物療法の主流はリツキシマブを含む治療である。

しかし、上述したこれらの治療レジメンのエビデンスレベルはいずれもNCCNガイドラインでカテゴリー2A以下であり、カテゴリー1として推奨されているものはない。

このようにMZLのサルベージ療法としては、NCCNガイドライン及び造血器腫瘍診療ガイドラインのいずれでもリツキシマブを含む治療が主流であり、リツキシマブ単独療法をはじめ、様々な化学療法との併用療法が実施される。しかし実際には、これらの治療レジメンの優劣を明確に示す高いエビデンスは存在しておらず、標準的と呼べる治療法も確立していないことから、リツキシマブ療法と比べて有意に良好な有効性を示す新たな治療法の開発が強く期待されている。

Table 2: NCCN ガイドラインで推奨される MZL に対する治療レジメン

Suggested treatment regimens for MZL (category 2A unless otherwise indicated)	
First-line therapy Preferred regimens (in alphabetical order) <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine + rituximab • R-CHOP • R-CVP • Rituximab Other recommended regimens (in alphabetical order) <ul style="list-style-type: none"> • Ibritumomab tiuxetan (category 2B) • Lenalidomide + rituximab (category 2B) 	Second-line and subsequent therapy (in preference order) <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine + rituximab • R-CHOP • R-CVP • Rituximab • Ibrutinib • Lenalidomide ± rituximab • Bendamustine + obinutuzumab • PI3K inhibitors <ul style="list-style-type: none"> -Copanlisib (relapsed/refractory after 2 prior therapies) -Duvelisib (relapsed/refractory after 2 prior therapies) -Idelalisib (relapsed/refractory after 2 prior therapies) • Ibritumomab tiuxetan (category 2B)

MZL = 辺縁帯リンパ腫 ; NCCN = National Comprehensive Cancer Network ; R-CHOP = リツキシマブ、cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone ; R-CVP = リツキシマブ、cyclophosphamide、vincristine、prednisone

Source: NCCN, 2018 (B-cell lymphomas, Ver.1.2019)

3. 開発の経緯

3.1. 非臨床試験の概略

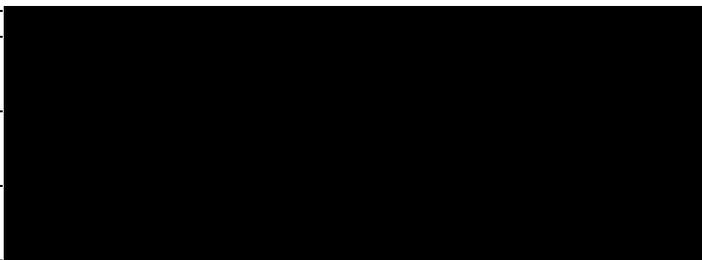
本邦でのレナリドミドの既承認申請以降、NHL に対する効力を裏付ける試験として、FL 細胞及び SMZL 細胞に対する *in vitro* 及び *ex vivo* 試験 3 試験（試験番号 CC-5013-10202017AR、8195-014、及び 8195-008）が実施され、新たな知見が得られた。

レナリドミド処置によってエフェクター T 細胞、NK 細胞及び NK-T 細胞が増殖及び活性化され、*ex vivo* の試験系では健康人及び FL 患者の末梢血単核細胞サンプルで、レナリドミドの処置によるサイトカイン産生・遊離が観察された。さらに FL 細胞株に対するリツキシマブとの併用処置では、単独処置と比較して、末梢血単核細胞媒介性及び直接的な細胞傷害作用の増強を示した。またリツキシマブとの併用処置はベンダムスチン抵抗性細胞株に対する抗腫瘍活性も示した。

レナリドミドの SMZL 細胞株に対する細胞傷害作用は末梢血単核細胞媒介性作用だけでなく、直接的作用も存在することが示された。また、レナリドミド単独処置による直接的な抗増殖活性やアポトーシス誘導作用はリツキシマブとの併用処置でさらに増強されることが示された。さらに、レナリドミド単独処置は濃度依存的に SMZL 細胞に対する末梢血単核細胞媒介性細胞傷害を増強した。これはグランザイム B 遊離と良好な相関性を示したことから、NK 細胞の活性化を示唆する結果であった。また、末梢血単核細胞共培養下での SMZL 細胞株に対する細胞傷害作用はレナリドミドで増強されるが、リツキシマブとの併用処置によって更に増強された。

上述の結果が得られた非臨床開発の経緯図を [Figure 3](#) に示す。

Figure 3: 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に関する非臨床開発の経緯図

効力を裏付ける薬理試験 (CC-5013-10202017AR)	
効力を裏付ける薬理試験 (8195-014)	
効力を裏付ける薬理試験 (8195-008)	

3.2. 臨床開発の概略

3.2.1. 海外での臨床開発の経緯

再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対するレナリドミドの開発としては、まず海外で Celgene 社が治療歴を有する B 細胞性 iNHL 患者（全 43 名で、その内訳は FL 患者 22 名、SLL 患者 18 名、MZL 患者 3 名）を対象に第 2 相試験（CC-5013-NHL-001 試験 [以下 NHL-001 試験]）を 2005 年から開始し、レナリドミド単独療法の有効性、安全性が検討された。その結果、全患者での奏効割合は 23%、FL 患者での奏効割合は 27%（完全寛解 [CR] 9%）であり、安全性も MM や骨髄異形成症候群で得られているレナリドミドの既知の安全性プロファイルと一致していた（Witzig, 2009）。

その後、Cancer and Leukemia Group B（CALGB）がリツキシマブ治療歴を有するリツキシマブ感受性の FL 患者を対象に第 2 相試験（CALGB 50401 試験）を実施し、レナリドミド+リツキシマブ併用療法（R²併用療法）がレナリドミド単独療法よりも良好な有効性を有することが報告された。

(Leonard, 2012)。またそのほかに、MZL 患者を対象とした臨床試験でも R²併用療法が有効であることを示唆する報告がなされた (Fowler, 2012)。

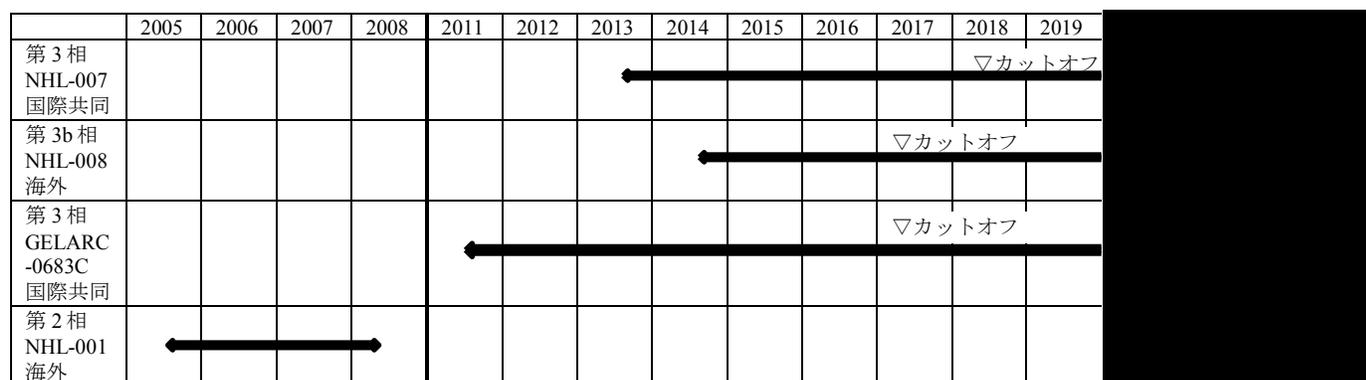
上述のような臨床試験データや報告を踏まえ、Celgene 社は再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者 (FL 及び MZL) を対象に R²併用療法の有効性及び安全性をリツキシマブ単独療法 (Rit 単独療法) と比較する国際共同第 3 相 CC-5013-NHL-007 試験 (以下、NHL-007 試験) を 2013 年から開始した。その結果、当該 NHL-007 試験の主解析で、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対し R²併用療法の良好な有効性及び忍容可能な安全性が示されたことから、米国及び欧州では治療歴を有する FL 及び MZL の治療薬として、2018 年 12 月 27 日 (米国) 及び 2019 年 1 月 21 日 (欧州) に一変申請を提出した。

3.2.2. 国内での臨床開発の経緯

上述した海外での開発状況を踏まえ、本邦でも日本人の再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対する R²併用療法の開発を進めることとした。当該開発に際しては、まず海外で実施中であった NHL-007 試験への参加を考慮し、その参加の可否を外因性及び内因性の民族的要因の観点で検討した。その結果、iNHL の診断基準、現在の治療体系、医療上の必要性、治療効果判定といった外因性の民族的要因、及び iNHL 患者の主な背景因子、レナリドミドの薬物動態といった内因性の民族的要因に国内外で顕著な差はないと考えられたことから、NHL-007 試験に本邦から参加することは可能と判断し、2014 年 10 月から NHL-007 試験に参画した。その結果、当該 NHL-007 試験で日本人を含む再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対し R²併用療法の良好な有効性と忍容可能な安全性が示されたことから、本邦でも「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を効能・効果として、一変申請を行うこととした。

B 細胞性 iNHL 患者を対象に国内外で実施したレナリドミドの臨床開発の経緯図を Figure 4 に示す。これまでに、上述した海外第 2 相試験 (NHL-001 試験) 及び国際共同第 3 相試験 (NHL-007 試験) のほか、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者を対象とした海外第 3b 相試験 1 試験 (CC-5013-NHL-008 試験 [以下、NHL-008 試験])、さらに、未治療の FL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験 1 試験 (REV-FOL-GELARC-0683/REV-FOL-GELARC-0683C 試験 [以下、GELARC-0683C 試験]) を実施している。

Figure 4: 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象としたレナリドミドの開発の経緯図 (臨床試験)



3.2.3. 規制当局とのやりとり

今回の「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を効能・効果とするレナリドミドの一変申請に先立ち、20 年 月 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言（相談、相談番号）を実施した。以下に相談事項と PMDA の意見を示す。

相談事項

「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を効能・効果とするレナリドミドの承認事項一部変更承認申請で 試験（試験）を有効性及び安全性を評価するための主な評価試験とする の適切性及び構成について

PMDA の意見

「相談者が提示する をもって、本剤の一変申請を行うことは可能と考える。なお、 については、 、確定的な意見を提示することは困難である。」

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

再発又は難治性の B 細胞性 iNHL に対する R²併用療法の有効性及び安全性は NHL-007 試験を主要な臨床試験として評価した。NHL-007 試験は日本人を含む再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者を対象とした国際共同第 3 相試験であり、多施設共同ランダム化二重盲検デザインを用いて R²併用療法の有効性及び安全性を Rit 単独療法と比較した。

またそのほかに、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者を対象とした海外第 3b 相 NHL-008 試験、日本人を含む未治療の FL 患者を対象とした国際共同第 3 相 GELARC-0683C 試験、及び再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者を対象とした海外第 2 相 NHL-001 試験も有効性評価、安全性評価の参考資料とした。

4.1.1. 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する有効性

再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者を対象とした第 3 相ランダム化試験である NHL-007 試験で、R²併用療法は Rit 単独療法と比べて主要評価項目である PFS を統計学的有意に延長させた。R²併用療法では Rit 単独療法と比べて PFS の中央値が 2 年超延長し（それぞれ 39.4 ヶ月、14.1 ヶ月）、病勢進行／死亡のリスクが 54%減少した（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.46 [0.34~0.62]）。この PFS の臨床的意義のある延長は、予後不良の患者集団を含まいずれのサブグループでも一貫して認められ、MZL 患者でもベースライン時の予後不良因子の群間差の調整によって同様な結果が得られた。また、R²併用療法の OS も Rit 単独療法と比べて短くなる傾向を示さなかった。また、NHL-007 試験には日本人患者も組み入れられたが、日本人集団でも全体集団と同様に R²併用療法での PFS は Rit 単独療法と比べて良好であり（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.32 [0.11~0.96]）、結果の一貫性が認められ、その他の全奏効割合をはじめとする副次評価項目でも日本人集団での R²併用療法での有効性は Rit 単独療法と比べて良好であった。NHL-007 試験でみられた R²併用療法の良好な有効性は、NHL-008 試験、及び NHL-007 試験と NHL-008 試験との併合解析の結果からも裏付けられ

た。R²併用療法での奏効割合は一貫して高く、これは予後不良、既存治療に抵抗性、又は治療歴数の多い患者群でも同様であった。NHL-007 試験はランダム化二重盲検比較対照デザインを用いた大規模かつ厳密な検証的臨床試験であり、また、NHL-008 試験はリツキシマブに難治性で治療歴の多い患者も含む広範な FL 及び MZL の患者集団を対象とした。したがって、これらの試験結果を総合的に判断すると、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対し、R²併用療法は頑健かつ一貫した有効性を示していることから、当該併用療法は臨床的意義のある PFS の延長（長期的な病勢コントロール）をもたらすことができる、化学療法を用いない初めての併用免疫療法として新規かつ画期的な治療選択肢になり得ると考えられる。

4.1.2. 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に対する安全性

NHL-007 試験（356 名）及び NHL-008 試験（222 名）の安全性評価では、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL に対する R²併用療法の安全性はおおむねコントロール可能で、レナリドミド及びリツキシマブのそれぞれで確立しているプロファイルと一致しており、新たな問題は認められなかった。日本人集団でも当該集団に特有の安全性の問題は認められなかった。R²併用療法で認められた主な重要な有害事象は「好中球減少症」及び「皮膚反応」であった。NHL-007 試験でのグレード 3 又は 4 の「好中球減少症」の発現までの期間の中央値は R²併用療法で約 14 週、Rit 単独療法で約 12 週であった。NHL-007 試験の R²併用療法で発現したグレード 3 又は 4 の「好中球減少症」は可逆的であり（回復までの期間の中央値：9.0 日間）、「好中球減少症」の多くは治験薬の休薬、減量又は対症療法によってコントロール可能で治験薬の投与を完了することができ、投与中止した患者は 5 名（2.8%）のみであった。また、「皮膚反応」も治験薬の用量調節や対症療法でコントロール可能であった。NHL-007 試験ではいずれの群でもグレード 2~4 の「皮膚反応」の発現までの期間は投与開始後 3 週間以内であり、回復までの期間の中央値は R²併用療法で 16.0 日、Rit 単独療法で 6.5 日であった。「皮膚反応」によって投与中止した患者は R²併用療法、Rit 単独療法で各 1 名であった。

この安全性の結果は、未治療の FL 患者を対象とした GELARC-0683C 試験（1010 名）でも同様であった。NHL-007 試験、NHL-008 試験、GELARC-0683C 試験は対象患者や R²併用療法の投与スケジュール（NHL-007 試験及び NHL-008 試験では 12 サイクル、GELARC-0683C 試験では 18 サイクル）などが異なっていたが、R²併用療法の一貫した安全性プロファイルが示され、新たな懸念は認められなかった。さらに、3 試験併合での安全性のサブグループ解析でも、R²併用療法の安全性は全体集団の結果とおおむね一致しており、原疾患別（FL 患者、MZL 患者）でも大きな違いはなかった。

4.2. レナリドミドの医療上の必要性和臨床的位置づけ

FL 及び MZL が大半を占める B 細胞性 iNHL は、その臨床経過は緩徐であるが、長期的には寛解と再発を繰り返す。そして、再発を繰り返す過程で非常に多くの治療レジメンを要するとともに、治療に対して抵抗性を示すようになる。その間に治療に対する奏効割合、奏効の質、奏効持続期間、PFS、OS などは次第に悪化し、患者は治癒することなく、最終的に死に至る。

このような再発又は難治性の FL 及び MZL に対し、現在のサルベージ療法はリツキシマブの単独療法をはじめ、リツキシマブと様々な化学療法との併用療法が主流である。しかし、これらの治療法の優劣を明確に示す高いエビデンスは存在せず、未だに標準的と呼べる治療法は確立していない。このことは当該疾患の医療上の大きな課題であり、FL 及び MZL をはじめとする再発又は難治性の B 細胞性 iNHL に対して、リツキシマブ療法と比べて有意に良好な有効性を有する新たな治療法の開発が強く望まれている。

このような医療実態下、NHL-007 試験で R²併用療法は既存の治療選択肢の 1 つである Rit 単独療法と比べて、臨床的意義のある、かつ統計学的に有意な PFS の延長をもたらすとともに、OS、全奏効割合、CR 割合、奏効持続期間などの重要な副次評価項目でも良好な結果が認められ、良好なベネフィット・リスク比を示した。また、安全性でも再発又は難治性の B 細胞性 iNHL に対する R²併用療法の安全性はおおむねコントロール可能で、レナリドミド及びリツキシマブのそれぞれで確立しているプロファイルと一致しており、新たな問題は認められなかった。さらに、日本人集団でも全体集団と同様に良好な有効性を示すとともに、安全性でも日本人特有の問題は認められなかった。

以上、R²併用療法は、日本人を含む再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者にとって、臨床的に意義のあるベネフィットをもたらすとともに、安全性も忍容可能な範囲内であり、化学療法を用いない初めての併用免疫療法として新規かつ画期的な治療選択肢となり得ると考えられる。

5. 本承認申請の内容

本一変申請での臨床データパッケージの概要を Figure 5 に示す。

Figure 5: 臨床データパッケージの概要

開発相	海外試験	国際共同試験
第 2 相	<p>NHL-001 試験 (参考資料) 再発又は難治性の iNHL 対象 有効性、安全性を評価 (レナリドミド単独療法)</p>	
第 3 相/ 第 3b 相	<p>NHL-008 試験 (参考資料) 再発又は難治性の iNHL 対象 有効性、安全性を評価 (R²併用療法)</p>	<p>NHL-007 試験 (評価資料) 再発又は難治性の iNHL 対象 有効性、安全性を評価 (R²併用療法)</p> <p>GELARC-0683C 試験 (参考資料) 未治療の FL 対象 有効性、安全性を評価 (R²併用療法)</p>

上述の臨床成績及び臨床データパッケージに基づき、今回、以下の内容にて一変申請を行う。

【効能又は効果】

再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

【用法及び用量】

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 20 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 サイクルとして最大 12 サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

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 2018 年版. 金原出版株式会社; 2018.
- 押味和夫 監修. 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.
- Alperovich A, Batlevi C, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Copeland AR, et al. Benchmark of progression free survival for multiple lines of therapy in follicular lymphoma treated in the rituximab era [abstract]. *Blood*. 58th ASH Annual Meeting Abstracts. 2016;128(22):Abstract 2955.
- Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int*. 2008;58(3):174-82.
- Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516-22.
- Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol*. 2014;164(4):536-45.
- Coiffier B, Osmanov EA, Hong X, Scheliga A, Mayer J, Offner F, et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):773-84.
- Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, Stewart C, Donohue K, Blumenson L, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):694-704.
- Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3135-43.
- Domingo-Domènech E, González-Barca E, Estany C, Sureda A, Besalduch J, Fernández de Sevilla A. Combined treatment with anti-CD20 (rituximab) and CHOP in relapsed advanced-stage follicular lymphomas. *Haematologica*. 2002;87(11):1229-30.
- Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4555-62.
- Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004;104(10):3064-71.
- Fowler NH, Neelapu SS, Hagemester FB, McLaughlin P, Kwak LW, Romaguera JE, et al. Lenalidomide and rituximab for untreated indolent lymphoma: final results of a phase II study [abstract]. *Blood*. 54th ASH Annual Meeting Abstracts. 2012;120(21):Abstract 901.
- Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, Flowers CR, Dillon H, Farber CM, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1202-8.
- Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. volume 1. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders; 2015.
- Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(2):89-94.

- Junlén HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Lindén O, Nilsson-Ehle H, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia*. 2015;29(3):668-76.
- Kahl BS, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood*. 2016;127(17):2055-63.
- Leonard J, Jung SH, Johnson JL, Bartlett N, Blum KA, Cheson BD, et al. CALGB 50401: A randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma [abstract]. *J Clin Oncol*. 2012;30(15 Suppl May 20):Abstract 8000.
- McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2825-33.
- Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265-76.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-cell lymphomas, V.1.2019 [internet]; 2018 [cited 2018 Dec 19] Available from: <https://www.nccn.org>.
- Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2013;119(3):629-38.
- Piro LD, White CA, Grillo-López AJ, Janakiraman N, Saven A, Beck TM, et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 1999;10(6):655-61.
- Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4473-9.
- Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):57-66.
- Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3383-9.
- Smith SM. Dissecting follicular lymphoma: high versus low risk. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:561-7.
- Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-65.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. revised 4th ed. Lyon: IARC;2017.
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89(11):3909-18.
- Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, Kiesewetter B, Raderer M, Gaidano G, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood*. 2017;130(12):1409-17.
- Thieblemont C, Molina T, Davi F. Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma. *Blood*. 2016;127(17):2064-71.
- Traverse-Glehen A, Bertoni F, Thieblemont C, Zucca E, Coiffier B, Berger F, et al. Nodal marginal zone B-cell lymphoma: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Oncology (Williston Park)*. 2012;26(1):92-9, 103-4.

van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2853-8.

Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5404-9.

Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(10):2453-63.

Zinzani PL. The many faces of marginal zone lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:426-32.

TABLE OF CONTENTS

外国における使用状況等に関する資料.....2

外国における使用状況等に関する資料

2019年10月31日時点で、レナリドミドは、濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫に対する治療薬として米国で承認されている。

またレナリドミドは、2019年10月31日時点で、再発又は難治性の多発性骨髄腫、未治療の多発性骨髄腫、自家幹細胞移植後の多発性骨髄腫の維持療法、骨髄異形成症候群、マンテル細胞リンパ腫及び再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫のいずれかの効能・効果に対して80以上の国又は地域で承認されている。米国及び欧州での承認状況を Table 1 に示した。

Table 1: 米国及び欧州における本剤の承認状況（2019年10月時点）

国・地域	効能・効果	承認年月
米国	骨髄異形成症候群	2005年12月
	再発又は難治性の多発性骨髄腫	2006年6月
	マンテル細胞リンパ腫	2013年6月
	未治療の多発性骨髄腫	2015年2月
	自家幹細胞移植後の多発性骨髄腫の維持療法	2017年2月
	治療歴を有する濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	2019年5月
欧州	再発又は難治性の多発性骨髄腫	2007年6月
	骨髄異形成症候群	2013年6月
	未治療の多発性骨髄腫	2015年2月
	マンテル細胞リンパ腫	2016年7月
	自家幹細胞移植後の多発性骨髄腫の維持療法	2017年2月

なお、2019年12月に欧州において濾胞性リンパ腫に対する承認を取得した。

主要国（米国及び欧州）の添付文書として、米国添付文書（US Prescribing Information : US-PI、2019年10月30日時点）の原文及びその和訳を 1.6.1 に、欧州製品情報概要（EU Summary of Product Characteristics : SmPC、2019年5月13日時点）の原文及びその和訳を 1.6.2 に、最新の企業中核データシート（Company Core Data Sheet : CCDS、2019年4月26日時点）の原文を 1.6.3 に示す。

1. 米国添付文書の原文及び和訳

米国添付文書（US Prescribing Information：US-PI）の原文及び和訳について、以下に示す。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use REVLIMID® safely and effectively. See full prescribing information for REVLIMID.

REVLIMID (lenalidomide) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2005

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY, HEMATOLOGIC TOXICITY, and VENOUS and ARTERIAL THROMBOEMBOLISM

See full prescribing information for complete boxed warning.

EMBRYO-FETAL TOXICITY

- Lenalidomide, a thalidomide analogue, caused limb abnormalities in a developmental monkey study similar to birth defects caused by thalidomide in humans. If lenalidomide is used during pregnancy, it may cause birth defects or embryo-fetal death.
- Pregnancy must be excluded before start of treatment. Prevent pregnancy during treatment by the use of two reliable methods of contraception (5.1).

REVLIMID is available only through a restricted distribution program, called the REVLIMID REMS® program (5.2, 17).

HEMATOLOGIC TOXICITY. REVLIMID can cause significant neutropenia and thrombocytopenia (5.3).

VENOUS AND ARTERIAL THROMBOEMBOLISM

- Significantly increased risk of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), as well as risk of myocardial infarction and stroke in patients with multiple myeloma receiving REVLIMID with dexamethasone. Anti-thrombotic prophylaxis is recommended (5.4).

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Follicular Lymphoma (1.4)	5/2019
Indications and Usage, Marginal Zone Lymphoma (1.5)	5/2019
Dosage and Administration (2.4, 2.5, 2.6)	10/2019
Warnings and Precautions (5.9, 5.15)	10/2019

INDICATIONS AND USAGE

REVLIMID is a thalidomide analogue indicated for the treatment of adult patients with:

- Multiple myeloma (MM), in combination with dexamethasone (1.1).
- MM, as maintenance following autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) (1.1).
- Transfusion-dependent anemia due to low- or intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes (MDS) associated with a deletion 5q abnormality with or without additional cytogenetic abnormalities (1.2).
- Mantle cell lymphoma (MCL) whose disease has relapsed or progressed after two prior therapies, one of which included bortezomib (1.3).
- Previously treated follicular lymphoma (FL), in combination with a rituximab product (1.4).
- Previously treated marginal zone lymphoma (MZL), in combination with a rituximab product (1.5).

Limitations of Use:

- REVLIMID is not indicated and is not recommended for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) outside of controlled clinical trials (1.4).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- MM combination therapy: 25 mg once daily orally on Days 1-21 of repeated 28-day cycles. (2.1).
- MM maintenance therapy following auto-HSCT: 10 mg once daily continuously on Days 1-28 of repeated 28-day cycles (2.1).
- MDS: 10 mg once daily (2.2).
- MCL: 25 mg once daily orally on Days 1-21 of repeated 28-day cycles (2.3).
- FL or MZL: 20 mg once daily orally on Days 1-21 of repeated 28-day cycles for up to 12 cycles (2.4).
- Renal impairment: Adjust starting dose based on the creatinine clearance value (2.6).
- For concomitant therapy doses, see Full Prescribing Information (2.1, 2.4, 14.1, 14.4).

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, and 25 mg (3).

CONTRAINDICATIONS

- Pregnancy (Boxed Warning, 4.1, 5.1, 8.1).
- Demonstrated severe hypersensitivity to lenalidomide (4.2, 5.9, 5.15).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Increased Mortality: serious and fatal cardiac adverse reactions occurred in patients with CLL treated with REVLIMID (5.5).
- Second Primary Malignancies (SPM): Higher incidences of SPM were observed in controlled trials of patients with MM receiving REVLIMID (5.6).
- Increased Mortality: Observed in patients with MM when pembrolizumab was added to dexamethasone and a thalidomide analogue (5.7).
- Hepatotoxicity: Hepatic failure including fatalities; monitor liver function. Stop REVLIMID and evaluate if hepatotoxicity is suspected (5.8).
- Severe Cutaneous Reactions: Discontinue REVLIMID for severe reactions (5.9).
- Tumor lysis syndrome (TLS) including fatalities: Monitor patients at risk of TLS (i.e., those with high tumor burden) and take appropriate precautions (5.10).
- Tumor flare reaction: Serious tumor flare reactions have occurred during investigational use of REVLIMID for chronic lymphocytic leukemia and lymphoma (5.11).
- Impaired Stem Cell mobilization: A decrease in the number of CD34+ cells collected after treatment (> 4 cycles) with REVLIMID has been reported. Consider early referral to transplant center (5.12).
- Early mortality in MCL: Higher rate of early deaths have occurred in patients with MCL (5.14).
- Hypersensitivity: Monitor patients for potential hypersensitivity. Discontinue REVLIMID for angioedema and anaphylaxis (5.15).

ADVERSE REACTIONS

- MM: Most common adverse reactions (≥20%) include diarrhea, fatigue, anemia, constipation, neutropenia, leukopenia, peripheral edema, insomnia, muscle cramp/spasms, abdominal pain, back pain, nausea, asthenia, pyrexia, upper respiratory tract infection, bronchitis, nasopharyngitis, gastroenteritis, cough, rash, dyspnea, dizziness, decreased appetite, thrombocytopenia, and tremor (6.1).
- MDS: Most common adverse reactions (>15%) include thrombocytopenia, neutropenia, diarrhea, pruritus, rash, fatigue, constipation, nausea, nasopharyngitis, arthralgia, pyrexia, back pain, peripheral edema, cough, dizziness, headache, muscle cramp, dyspnea, pharyngitis, and epistaxis (6.1).
- Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL: MCL, FL or MZL): Most common adverse reactions (≥15%) included neutropenia, thrombocytopenia, anemia, leukopenia, diarrhea, constipation, nausea, fatigue, pyrexia, cough, upper respiratory tract infection, and rash (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS contact Celgene Corporation at 1-888-423-5436 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Digoxin: Monitor digoxin plasma levels periodically due to increased C_{max} and AUC with concomitant REVLIMID therapy (7.1).
- Concomitant use of erythropoietin stimulating agents or estrogen containing therapies with REVLIMID may increase the risk of thrombosis (7.2).

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Advise not to breastfeed (8.2).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*
WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY, HEMATOLOGIC TOXICITY, and VENOUS and ARTERIAL THROMBOEMBOLISM

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Multiple Myeloma
- 1.2 Myelodysplastic Syndromes
- 1.3 Mantle Cell Lymphoma
- 1.4 Follicular Lymphoma
- 1.5 Marginal Zone Lymphoma
- 1.6 Limitations of Use

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage for Multiple Myeloma
- 2.2 Recommended Dosage for Myelodysplastic Syndromes
- 2.3 Recommended Dosage for Mantle Cell Lymphoma
- 2.4 Recommended Dosage for Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma
- 2.5 Dosage Modifications for Non-Hematologic Adverse Reactions
- 2.6 Recommended Dosage for Patients with Renal Impairment
- 2.7 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

- 4.1 Pregnancy
- 4.2 Severe Hypersensitivity Reactions

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Embryo-Fetal Toxicity
- 5.2 REVLIMID REMS Program
- 5.3 Hematologic Toxicity
- 5.4 Venous and Arterial Thromboembolism
- 5.5 Increased Mortality in Patients with CLL
- 5.6 Second Primary Malignancies
- 5.7 Increased Mortality in Patients with MM When Pembrolizumab Is Added to a Thalidomide Analogue and Dexamethasone
- 5.8 Hepatotoxicity
- 5.9 Severe Cutaneous Reactions
- 5.10 Tumor Lysis Syndrome
- 5.11 Tumor Flare Reaction
- 5.12 Impaired Stem Cell Mobilization
- 5.13 Thyroid Disorders
- 5.14 Early Mortality in Patients with MCL
- 5.15 Hypersensitivity

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Digoxin
- 7.2 Concomitant Therapies That May Increase the Risk of Thrombosis
- 7.3 Warfarin

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Multiple Myeloma
- 14.2 Myelodysplastic Syndromes (MDS) with a Deletion 5q Cytogenetic Abnormality
- 14.3 Mantle Cell Lymphoma
- 14.4 Follicular and Marginal Zone Lymphoma

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage
- 16.3 Handling and Disposal

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY, HEMATOLOGIC TOXICITY, and VENOUS and ARTERIAL THROMBOEMBOLISM

Embryo-Fetal Toxicity

Do not use REVLIMID during pregnancy. Lenalidomide, a thalidomide analogue, caused limb abnormalities in a developmental monkey study. Thalidomide is a known human teratogen that causes severe life-threatening human birth defects. If lenalidomide is used during pregnancy, it may cause birth defects or embryo-fetal death. In females of reproductive potential, obtain 2 negative pregnancy tests before starting REVLIMID® treatment. Females of reproductive potential must use 2 forms of contraception or continuously abstain from heterosexual sex during and for 4 weeks after REVLIMID treatment [see *Warnings and Precautions (5.1)*, and *Medication Guide (17)*]. To avoid embryo-fetal exposure to lenalidomide, REVLIMID is only available through a restricted distribution program, the REVLIMID REMS® program (5.2).

Information about the REVLIMID REMS program is available at www.celgeneriskmanagement.com or by calling the manufacturer's toll-free number 1-888-423-5436.

Hematologic Toxicity (Neutropenia and Thrombocytopenia)

REVLIMID can cause significant neutropenia and thrombocytopenia. Eighty percent of patients with del 5q myelodysplastic syndromes had to have a dose delay/reduction during the major study. Thirty-four percent of patients had to have a second dose delay/reduction. Grade 3 or 4 hematologic toxicity was seen in 80% of patients enrolled in the study. Patients on therapy for del 5q myelodysplastic syndromes should have their complete blood counts monitored weekly for the first 8 weeks of therapy and at least monthly thereafter. Patients may require dose interruption and/or reduction. Patients may require use of blood product support and/or growth factors [see *Dosage and Administration (2.2)*].

Venous and Arterial Thromboembolism

REVLIMID has demonstrated a significantly increased risk of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), as well as risk of myocardial infarction and stroke in patients with multiple myeloma who were treated with REVLIMID and dexamethasone therapy. Monitor for and advise patients about signs and symptoms of thromboembolism. Advise patients to seek immediate medical care if they develop symptoms such as shortness of breath, chest pain, or arm or leg swelling. Thromboprophylaxis is recommended and the choice of regimen should be based on an assessment of the patient's underlying risks [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Multiple Myeloma

REVLIMID in combination with dexamethasone is indicated for the treatment of adult patients with multiple myeloma (MM).

REVLIMID is indicated as maintenance therapy in adult patients with MM following autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

1.2 Myelodysplastic Syndromes

REVLIMID is indicated for the treatment of adult patients with transfusion-dependent anemia due to low- or intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes (MDS) associated with a deletion 5q cytogenetic abnormality with or without additional cytogenetic abnormalities.

1.3 Mantle Cell Lymphoma

REVLIMID is indicated for the treatment of adult patients with mantle cell lymphoma (MCL) whose disease has relapsed or progressed after two prior therapies, one of which included bortezomib.

1.4 Follicular Lymphoma

REVLIMID in combination with a rituximab product, is indicated for the treatment of adult patients with previously treated follicular lymphoma (FL).

1.5 Marginal Zone Lymphoma

REVLIMID in combination with a rituximab product, is indicated for the treatment of adult patients with previously treated marginal zone lymphoma (MZL).

1.6 Limitations of Use

REVLIMID is not indicated and is not recommended for the treatment of patients with CLL outside of controlled clinical trials [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage for Multiple Myeloma

REVLIMID Combination Therapy

The recommended starting dose of REVLIMID is 25 mg orally once daily on Days 1-21 of repeated 28-day cycles in combination with dexamethasone. Refer to Section 14.1 for specific dexamethasone dosing. For patients greater than 75 years old, the starting dose of dexamethasone may be reduced [see *Clinical Studies (14.1)*]. Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.

In patients who are not eligible for auto-HSCT, treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity. For patients who are auto-HSCT-eligible, hematopoietic stem cell mobilization should occur within 4 cycles of a REVLIMID-containing therapy [see *Warnings and Precautions (5.12)*].

Dose Adjustments for Hematologic Toxicities During MM Treatment

Dose modification guidelines, as summarized in Table 1 below, are recommended to manage Grade 3 or 4 neutropenia or thrombocytopenia or other Grade 3 or 4 toxicity judged to be related to REVLIMID.

Table 1: Dose Adjustments for Hematologic Toxicities for MM

Platelet counts

Thrombocytopenia in MM

When Platelets	Recommended Course Days 1-21 of repeated 28-day cycle
Fall below 30,000/mcL Return to at least 30,000/mcL	Interrupt REVLIMID treatment, follow CBC weekly Resume REVLIMID at next lower dose. Do not dose below 2.5 mg daily
For each subsequent drop below 30,000/mcL Return to at least 30,000/mcL	Interrupt REVLIMID treatment Resume REVLIMID at next lower dose. Do not dose below 2.5 mg daily

Absolute Neutrophil counts (ANC)

Neutropenia in MM

When Neutrophils	Recommended Course Days 1-21 of repeated 28-day cycle
Fall below 1000/mcL	Interrupt REVLIMID treatment, follow CBC weekly
Return to at least 1,000/mcL and neutropenia is the only toxicity	Resume REVLIMID at 25 mg daily or initial starting dose
Return to at least 1,000/mcL and if other toxicity	Resume REVLIMID at next lower dose. Do not dose below 2.5 mg daily
For each subsequent drop below 1,000/mcL Return to at least 1,000/mcL	Interrupt REVLIMID treatment Resume REVLIMID at next lower dose. Do not dose below 2.5 mg daily

REVLIMID Maintenance Therapy Following Auto-HSCT

Following auto-HSCT, initiate REVLIMID maintenance therapy after adequate hematologic recovery (ANC at least 1000/mcL and/or platelet counts at least 75,000/mcL). The recommended starting dose of REVLIMID is 10 mg once daily continuously (Days 1-28 of repeated 28-day cycles) until disease progression or unacceptable toxicity. After 3 cycles of maintenance therapy, the dose can be increased to 15 mg once daily if tolerated.

Dose Adjustments for Hematologic Toxicities During MM Treatment

Dose modification guidelines, as summarized in Table 2 below, are recommended to manage Grade 3 or 4 neutropenia or thrombocytopenia or other Grade 3 or 4 toxicity judged to be related to REVLIMID.

Table 2: Dose Adjustments for Hematologic Toxicities for MM

Platelet counts

Thrombocytopenia in MM

When Platelets	Recommended Course
Fall below 30,000/mcL Return to at least 30,000/mcL	Interrupt REVLIMID treatment, follow CBC weekly Resume REVLIMID at next lower dose, continuously for Days 1-28 of repeated 28-day cycle
If at the 5 mg daily dose, For a subsequent drop below 30,000/mcL	Interrupt REVLIMID treatment. Do not dose below 5 mg daily for Day 1 to 21 of 28 day cycle
Return to at least 30,000/mcL	Resume REVLIMID at 5 mg daily for Days 1 to 21 of 28-day cycle. Do not dose below 5 mg daily for Day 1 to 21 of 28 day cycle

Absolute Neutrophil counts (ANC)

Neutropenia in MM

When Neutrophils	Recommended Course
Fall below 500/mcL Return to at least 500/mcL	Interrupt REVLIMID treatment, follow CBC weekly Resume REVLIMID at next lower dose, continuously for Days 1-28 of repeated 28-day cycle
If at 5 mg daily dose, For a subsequent drop below 500/mcL	Interrupt REVLIMID treatment. Do not dose below 5 mg daily for Days 1 to 21 of 28-day cycle
Return to at least 500/mcL	Resume REVLIMID at 5 mg daily for Days 1 to 21 of 28-day cycle. Do not dose below 5 mg daily for Days 1 to 21 of 28-day cycle

2.2 Recommended Dosage for Myelodysplastic Syndromes

The recommended starting dose of REVLIMID is 10 mg daily. Treatment is continued or modified based upon clinical and laboratory findings. Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity.

Dose Adjustments for Hematologic Toxicities During MDS Treatment

Patients who are dosed initially at 10 mg and who experience thrombocytopenia should have their dosage adjusted as follows:

Platelet counts

If thrombocytopenia develops WITHIN 4 weeks of starting treatment at 10 mg daily in MDS

If baseline is at least 100,000/mcL	
When Platelets	Recommended Course
Fall below 50,000/mcL	Interrupt REVLIMID treatment
Return to at least 50,000/mcL	Resume REVLIMID at 5 mg daily
If baseline is below 100,000/mcL	
When Platelets	Recommended Course
Fall to 50% of the baseline value	Interrupt REVLIMID treatment
If baseline is at least 60,000/mcL and returns to at least 50,000/mcL	Resume REVLIMID at 5 mg daily
If baseline is below 60,000/mcL and returns to at least 30,000/mcL	Resume REVLIMID at 5 mg daily

If thrombocytopenia develops AFTER 4 weeks of starting treatment at 10 mg daily in MDS

When Platelets	Recommended Course
Fall below 30,000/mcL or below 50,000/mcL with platelet transfusions	Interrupt REVLIMID treatment
Return to at least 30,000/mcL (without hemostatic failure)	Resume REVLIMID at 5 mg daily

Patients who experience thrombocytopenia at 5 mg daily should have their dosage adjusted as follows:

If thrombocytopenia develops during treatment at 5 mg daily in MDS

When Platelets	Recommended Course
Fall below 30,000/mcL or below 50,000/mcL with platelet transfusions	Interrupt REVLIMID treatment
Return to at least 30,000/mcL (without hemostatic failure)	Resume REVLIMID at 2.5 mg daily

Patients who are dosed initially at 10 mg and experience neutropenia should have their dosage adjusted as follows:

Absolute Neutrophil counts (ANC)

If neutropenia develops WITHIN 4 weeks of starting treatment at 10 mg daily in MDS

If baseline ANC is at least 1,000/mcL	
When Neutrophils	Recommended Course
Fall below 750/mcL	Interrupt REVLIMID treatment
Return to at least 1,000/mcL	Resume REVLIMID at 5 mg daily
If baseline ANC is below 1,000/mcL	
When Neutrophils	Recommended Course
Fall below 500/mcL	Interrupt REVLIMID treatment
Return to at least 500/mcL	Resume REVLIMID at 5 mg daily

If neutropenia develops AFTER 4 weeks of starting treatment at 10 mg daily in MDS

When Neutrophils	Recommended Course
Fall below 500/mcL for at least 7 days or below 500/mcL associated with fever (at least 38.5 C)	Interrupt REVLIMID treatment
Return to at least 500/mcL	Resume REVLIMID at 5 mg daily

Patients who experience neutropenia at 5 mg daily should have their dosage adjusted as follows:

If neutropenia develops during treatment at 5 mg daily in MDS

When Neutrophils	Recommended Course
Fall below 500/mcL for at least 7 days or below 500/mcL associated with fever (at least 38.5 C)	Interrupt REVLIMID treatment
Return to at least 500/mcL	Resume REVLIMID at 2.5 mg daily

2.3 Recommended Dosage for Mantle Cell Lymphoma

The recommended starting dose of REVLIMID is 25 mg/day orally on Days 1-21 of repeated 28-day cycles for relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.

Treatment is continued, modified or discontinued based upon clinical and laboratory findings.

Dose Adjustments for Hematologic Toxicities During MCL Treatment

Dose modification guidelines as summarized below are recommended to manage Grade 3 or 4 neutropenia or thrombocytopenia or other Grade 3 or 4 toxicities considered to be related to REVLIMID.

Platelet counts

Thrombocytopenia during treatment in MCL

When Platelets	Recommended Course
Fall below 50,000/mcL	Interrupt REVLIMID treatment and follow CBC weekly
Return to at least 50,000/mcL	Resume REVLIMID at 5 mg less than the previous dose. Do not dose below 5 mg daily

Absolute Neutrophil counts (ANC)

Neutropenia during treatment in MCL

When Neutrophils	Recommended Course
Fall below 1000/mcL for at least 7 days OR Falls below 1,000/mcL with an associated temperature at least 38.5 C OR Falls below 500/mcL	Interrupt REVLIMID treatment and follow CBC weekly
Return to at least 1,000/mcL	Resume REVLIMID at 5 mg less than the previous dose. Do not dose below 5 mg daily

2.4 Recommended Dosage for Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma

The recommended starting dose of REVLIMID is 20 mg orally once daily on Days 1-21 of repeated 28-day cycles for up to 12 cycles of treatment in combination with a rituximab-product. Refer to Section 14.4 for specific rituximab dosing from the AUGMENT trial. For dose adjustments due to toxicity with rituximab, refer to the product prescribing information.

Dose Adjustments for Hematologic Toxicities during FL or MZL Treatment

Dose modification guidelines, as summarized below, are recommended to manage Grade 3 or 4 neutropenia or thrombocytopenia or other Grade 3 or 4 toxicity judged to be related to REVLIMID.

Platelet counts

Thrombocytopenia during treatment in FL or MZL

When Platelets	Recommended Course
Fall below 50,000/mcL	Interrupt REVLIMID treatment and follow CBC weekly.
Return to at least 50,000/mcL	If patient starting dose was 20 mg daily, resume REVLIMID at 5 mg less than the previous dose. Do not dose below 5 mg daily. If patient starting dose was 10 mg daily, resume at 5 mg less than previous dose. Do not dose below 2.5 mg daily.

Absolute Neutrophil counts (ANC)

Neutropenia during treatment in FL or MZL

When Neutrophils	Recommended Course
Fall below 1,000/mcL for at least 7 days OR Falls below 1,000/mcL with an associated temperature at least 38.5 C OR Falls below 500 /mcL	Interrupt REVLIMID treatment and follow CBC weekly.
Return to at least 1,000/mcL	If patient starting dose was 20 mg daily, resume REVLIMID at 5 mg less than the previous dose. Do not dose below 5 mg daily.

If patient starting dose was 10 mg daily, resume at 5 mg less than previous dose. Do not dose below 2.5 mg daily.

2.5 Dosage Modifications for Non-Hematologic Adverse Reactions

For non-hematologic Grade 3/4 toxicities judged to be related to REVLIMID, hold treatment and restart at the physician's discretion at next lower dose level when toxicity has resolved to Grade 2 or below.

Permanently discontinue REVLIMID for angioedema, anaphylaxis, Grade 4 rash, skin exfoliation, bullae, or any other severe dermatologic reactions [see Warnings and Precautions (5.9, 5.15)].

2.6 Recommended Dosage for Patients with Renal Impairment

The recommendations for dosing patients with renal impairment are shown in the following table [see Clinical Pharmacology (12.3)].

Table 3: Dose Adjustments for Patients with Renal Impairment

Renal Function (Cockcroft-Gault)	Dose in REVLIMID Combination Therapy for MM and MCL	Dose in REVLIMID Combination Therapy for FL and MZL	Dose in REVLIMID Maintenance Therapy Following Auto-HSCT for MM and for MDS
CLcr 30 to 60 mL/min	10 mg once daily	10 mg once daily	5 mg once daily
CLcr below 30 mL/min (not requiring dialysis)	15 mg every other day	5 mg once daily	2.5 mg once daily
CLcr below 30 mL/min (requiring dialysis)	5 mg once daily. On dialysis days, administer the dose following dialysis.	5 mg once daily. On dialysis days, administer the dose following dialysis.	2.5 mg once daily. On dialysis days, administer the dose following dialysis.

REVLIMID Combination Therapy for MM: For CLcr of 30 to 60 mL/min, consider escalating the dose to 15 mg after 2 cycles if the patient tolerates the 10 mg dose of lenalidomide without dose-limiting toxicity.

REVLIMID Maintenance Therapy Following Auto-HSCT for MM and for MCL and MDS: Base subsequent REVLIMID dose increase or decrease on individual patient treatment tolerance [see Dosage and Administration (2.1- 2.3)].

REVLIMID Combination Therapy for FL or for MZL: For patients with CLcr of 30 to 60 mL/min, after 2 cycles, the REVLIMID dose may be increased to 15 mg orally if the patient has tolerated therapy.

2.7 Administration

Advise patients to take REVLIMID orally at about the same time each day, either with or without food. Advise patients to swallow REVLIMID capsules whole with water and not to open, break, or chew them.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules:

- 2.5 mg, white and blue-green opaque hard capsules imprinted “REV” on one half and “2.5 mg” on the other half in black ink
- 5 mg, white opaque capsules imprinted “REV” on one half and “5 mg” on the other half in black ink
- 10 mg, blue/green and pale yellow opaque capsules imprinted “REV” on one half and “10 mg” on the other half in black ink
- 15 mg, powder blue and white opaque capsules imprinted “REV” on one half and “15 mg” on the other half in black ink
- 20 mg, powder blue and blue-green opaque hard capsules imprinted “REV” on one half and “20 mg” on the other half in black ink
- 25 mg, white opaque capsules imprinted “REV” on one half and “25 mg” on the other half in black ink

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Pregnancy

REVLIMID can cause fetal harm when administered to a pregnant female. Limb abnormalities were seen in the offspring of monkeys that were dosed with lenalidomide during organogenesis. This effect was seen at all doses tested. Due to the results of this developmental monkey study, and lenalidomide's structural similarities to thalidomide, a known human teratogen, lenalidomide is contraindicated in females who are pregnant [see Boxed Warning]. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential risk to a fetus [see Warnings and Precautions (5.1, 5.2), Use in Special Populations (8.1, 8.3)].

4.2 Severe Hypersensitivity Reactions

REVLIMID is contraindicated in patients who have demonstrated severe hypersensitivity (e.g., angioedema, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis) to lenalidomide [see Warnings and Precautions (5.9, 5.15)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Embryo-Fetal Toxicity

REVLIMID is a thalidomide analogue and is contraindicated for use during pregnancy. Thalidomide is a known human teratogen that causes life-threatening human birth defects or embryo-fetal death [see Use in Specific Populations (8.1)]. An embryo-fetal development study in monkeys indicates that lenalidomide produced malformations in the offspring of female monkeys who received the drug during pregnancy, similar to birth defects observed in humans following exposure to thalidomide during pregnancy.

REVLIMID is only available through the REVLIMID REMS program [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Females of Reproductive Potential

Females of reproductive potential must avoid pregnancy for at least 4 weeks before beginning REVLIMID therapy, during therapy, during dose interruptions and for at least 4 weeks after completing therapy.

Females must commit either to abstain continuously from heterosexual sexual intercourse or to use two methods of reliable birth control, beginning 4 weeks prior to initiating treatment with REVLIMID, during therapy, during dose interruptions and continuing for 4 weeks following discontinuation of REVLIMID therapy.

Two negative pregnancy tests must be obtained prior to initiating therapy. The first test should be performed within 10-14 days and the second test within 24 hours prior to prescribing REVLIMID therapy and then weekly during the first month, then monthly thereafter in females with regular menstrual cycles or every 2 weeks in females with irregular menstrual cycles [see *Use in Specific Populations (8.3)*].

Males
Lenalidomide is present in the semen of patients receiving the drug. Therefore, males must always use a latex or synthetic condom during any sexual contact with females of reproductive potential while taking REVLIMID and for up to 4 weeks after discontinuing REVLIMID, even if they have undergone a successful vasectomy. Male patients taking REVLIMID must not donate sperm [see *Use in Specific Populations (8.3)*].

Blood Donation
Patients must not donate blood during treatment with REVLIMID and for 4 weeks following discontinuation of the drug because the blood might be given to a pregnant female patient whose fetus must not be exposed to REVLIMID.

5.2 REVLIMID REMS Program

Because of the embryo-fetal risk [see *Warnings and Precautions (5.1)*], REVLIMID is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS), the **REVLIMID REMS** program.

Required components of the **REVLIMID REMS** program include the following:

- Prescribers must be certified with the **REVLIMID REMS** program by enrolling and complying with the REMS requirements.
- Patients must sign a Patient-Physician agreement form and comply with the REMS requirements. In particular, female patients of reproductive potential who are not pregnant must comply with the pregnancy testing and contraception requirements [see *Use in Specific Populations (8.3)*] and males must comply with contraception requirements [see *Use in Specific Populations (8.3)*].
- Pharmacies must be certified with the **REVLIMID REMS** program, must only dispense to patients who are authorized to receive REVLIMID and comply with REMS requirements.

Further information about the **REVLIMID REMS** program is available at www.celgeneriskmanagement.com or by telephone at 1-888-423-5436.

5.3 Hematologic Toxicity

REVLIMID can cause significant neutropenia and thrombocytopenia. Monitor patients with neutropenia for signs of infection. Advise patients to observe for bleeding or bruising, especially with use of concomitant medication that may increase risk of bleeding. Patients taking REVLIMID should have their complete blood counts assessed periodically as described below [see *Dosage and Administration* (2.1, 2.2, 2.3)].

Monitor complete blood counts (CBC) in patients taking REVLIMID in combination with dexamethasone or as REVLIMID maintenance therapy for MM every 7 days (weekly) for the first 2 cycles, on Days 1 and 15 of Cycle 3, and every 28 days (4 weeks) thereafter. A dose interruption and/or dose reduction may be required [see *Dosage and Administration* (2.1)]. In the MM maintenance therapy trials, Grade 3 or 4 neutropenia was reported in up to 59% of REVLIMID-treated patients and Grade 3 or 4 thrombocytopenia in up to 38% of REVLIMID-treated patients [see *Adverse Reactions* (6.1)].

Monitor complete blood counts (CBC) in patients taking REVLIMID for MDS weekly for the first 8 weeks and at least monthly thereafter. Grade 3 or 4 hematologic toxicity was seen in 80% of patients enrolled in the MDS study. In the 48% of patients who developed Grade 3 or 4 neutropenia, the median time to onset was 42 days (range, 14-411 days), and the median time to documented recovery was 17 days (range, 2-170 days). In the 54% of patients who developed Grade 3 or 4 thrombocytopenia, the median time to onset was 28 days (range, 8-290 days), and the median time to documented recovery was 22 days (range, 5-224 days) [see *Boxed Warning and Dosage and Administration* (2.2)].

Monitor complete blood counts (CBC) in patients taking REVLIMID for MCL weekly for the first cycle (28 days), every 2 weeks during cycles 2-4, and then monthly thereafter. Patients may require dose interruption and/or dose reduction. In the MCL trial, Grade 3 or 4 neutropenia was reported in 43% of the patients. Grade 3 or 4 thrombocytopenia was reported in 28% of the patients.

Monitor complete blood counts (CBC) in patients taking REVLIMID for FL or MZL weekly for the first 3 weeks of Cycle 1 (28 days), every 2 weeks during Cycles 2-4, and then monthly thereafter. Patients may require dose interruption and/or dose reduction. In the AUGMENT and MAGNIFY trials, Grade 3 or 4 neutropenia was reported in 50% and 33%, respectively, of patients in the REVLIMID/rituximab arm. Grade 3 or 4 thrombocytopenia was reported in 2% and 8%, respectively, of patients in the REVLIMID/rituximab arm [see *Adverse Reactions* (6.1)].

5.4 Venous and Arterial Thromboembolism

Venous thromboembolic events (VTE [DVT and PE]) and arterial thromboembolic events (ATE, myocardial infarction and stroke) are increased in patients treated with REVLIMID.

A significantly increased risk of DVT (7.4%) and of PE (3.7%) occurred in patients with MM after at least one prior therapy who were treated with REVLIMID and dexamethasone therapy compared to patients treated in the placebo and dexamethasone group (3.1% and 0.9%) in clinical trials with varying use of anticoagulant therapies. In the newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) study in which nearly all patients received antithrombotic prophylaxis, DVT was reported as a serious adverse reaction (3.6%, 2.0%, and 1.7%) in the Rd Continuous, Rd18, and MPT Arms, respectively. The frequency of serious adverse reactions of PE was similar between the Rd Continuous, Rd18, and MPT Arms (3.8%, 2.8%, and 3.7%, respectively) [see *Boxed Warning and Adverse Reactions* (6.1)].

Myocardial infarction (1.7%) and stroke (CVA) (2.3%) are increased in patients with MM after at least one prior therapy who were treated with REVLIMID and dexamethasone therapy compared to patients treated with placebo and dexamethasone (0.6%, and 0.9%) in clinical trials. In the NDMM study, myocardial infarction (including acute) was reported as a serious adverse reaction (2.3%, 0.6%, and 1.1%) in the Rd Continuous, Rd18, and MPT Arms, respectively. The frequency of serious adverse reactions of CVA was similar between the Rd Continuous, Rd18, and MPT Arms (0.8%, 0.6%, and 0.6%, respectively) [see *Adverse Reactions* (6.1)].

Patients with known risk factors, including prior thrombosis, may be at greater risk and actions should be taken to try to minimize all modifiable factors (e.g. hyperlipidemia, hypertension, smoking).

In controlled clinical trials that did not use concomitant thromboprophylaxis, 21.5% overall thrombotic events (Standardized MedDRA Query Embolic and Thrombotic events) occurred in patients with refractory and relapsed MM who were treated with REVLIMID and dexamethasone compared to 8.3% thrombosis in patients treated with placebo and dexamethasone. The median time to first thrombosis event was 2.8 months. In the NDMM study in which nearly all patients received antithrombotic prophylaxis, the overall frequency of thrombotic events was 17.4% in patients in the combined Rd Continuous and Rd18 Arms, and was 11.6% in the MPT Arm. The median time to first thrombosis event was 4.3 months in the combined Rd Continuous and Rd18 Arms.

In the AUGMENT trial, the incidence of VTE (including DVT and PE) in FL or MZL patients was 3.4% in the REVLIMID/rituximab arm [see *Adverse Reactions* (6.1)]. In the AUGMENT trial, the incidence of ATE (including MI) in FL or MZL patients was 0.6% in the REVLIMID/rituximab arm [see *Adverse Reactions* (6.1)].

Thromboprophylaxis is recommended. The regimen of thromboprophylaxis should be based on an assessment of the patient's underlying risks. Instruct patients to report immediately any signs and symptoms suggestive of thrombotic events. ESAs and estrogens may further increase the risk of thrombosis and their use should be based on a benefit-risk decision in patients receiving REVLIMID [see *Drug Interactions* (7.2)].

5.5 Increased Mortality in Patients with CLL

In a prospective randomized (1:1) clinical trial in the first line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia, single agent REVLIMID therapy increased the risk of death as compared to single agent chlorambucil. In an interim analysis, there were 34 deaths among 210 patients on the REVLIMID treatment arm compared to 18 deaths among 211 patients in the chlorambucil treatment arm, and hazard ratio for overall survival was 1.92 [95% CI: 1.08 – 3.41], consistent with a 92% increase in the risk of death. The trial was halted for safety in July 2013.

Serious adverse cardiovascular reactions, including atrial fibrillation, myocardial infarction, and cardiac failure occurred more frequently in the REVLIMID treatment arm. REVLIMID is not indicated and not recommended for use in CLL outside of controlled clinical trials.

5.6 Second Primary Malignancies

In clinical trials in patients with MM receiving REVLIMID, an increase of hematologic plus solid tumor second primary malignancies (SPM) notably AML and MDS have been observed. An increase in hematologic SPM including AML and MDS occurred in 5.3% of patients with NDMM receiving REVLIMID in combination with oral melphalan compared with 1.3% of patients receiving melphalan without REVLIMID. The frequency of AML and MDS cases in patients with NDMM treated with REVLIMID in combination with dexamethasone without melphalan was 0.4%.

In patients receiving REVLIMID maintenance therapy following high dose intravenous melphalan and auto-HSCT, hematologic SPM occurred in 7.5% of patients compared to 3.3% in patients receiving placebo. The incidence of hematologic plus solid tumor (excluding squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma) SPM was 14.9%, compared to 8.8% in patients receiving placebo with a median follow-up of 91.5 months. Non-melanoma skin cancer SPM, including squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma, occurred in 3.9% of patients receiving REVLIMID maintenance, compared to 2.6% in the placebo arm.

In patients with relapsed or refractory MM treated with REVLIMID/dexamethasone, the incidence of hematologic plus solid tumor (excluding squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma) SPM was 2.3% versus 0.6% in the dexamethasone alone arm. Non-melanoma skin cancer SPM, including squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma, occurred in 3.1% of patients receiving REVLIMID/dexamethasone, compared to 0.6% in the dexamethasone alone arm.

Patients who received REVLIMID-containing therapy until disease progression did not show a higher incidence of invasive SPM than patients treated in the fixed duration REVLIMID-containing arms. Monitor patients for the development of second primary malignancies. Take into account both the potential benefit of REVLIMID and the risk of second primary malignancies when considering treatment with REVLIMID.

In the AUGMENT trial with FL or MZL patients receiving REVLIMID/rituximab therapy, hematologic plus solid tumor SPMs, notably AML, have been observed. In the AUGMENT trial, hematologic SPM of AML occurred in 0.6% of patients with FL or MZL receiving REVLIMID/rituximab therapy. The incidence of hematologic plus solid tumor SPMs (excluding nonmelanoma skin cancers) was 1.7% in the REVLIMID/rituximab arm with a median follow-up of 29.8 months (range 0.5 to 51.3 months) [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Monitor patients for the development of second primary malignancies. Take into account both the potential benefit of REVLIMID and the risk of second primary malignancies when considering treatment with REVLIMID.

5.7 Increased Mortality in Patients with MM When Pembrolizumab Is Added to a Thalidomide Analogue and Dexamethasone

In two randomized clinical trials in patients with MM, the addition of pembrolizumab to a thalidomide analogue plus dexamethasone, a use for which no PD-1 or PD-L1 blocking antibody is indicated, resulted in increased mortality. Treatment of patients with MM with a PD-1 or PD-L1 blocking antibody in combination with a thalidomide analogue plus dexamethasone is not recommended outside of controlled clinical trials.

5.8 Hepatotoxicity

Hepatic failure, including fatal cases, has occurred in patients treated with REVLIMID in combination with dexamethasone. In clinical trials, 15% of patients experienced hepatotoxicity (with hepatocellular, cholestatic characteristics); 2% of patients with MM and 1% of patients with myelodysplasia had serious hepatotoxicity events. The mechanism of drug-induced hepatotoxicity is unknown. Pre-existing viral liver disease, elevated baseline liver enzymes, and concomitant medications may be risk factors. Monitor liver enzymes periodically. Stop REVLIMID upon elevation of liver enzymes. After return to baseline values, treatment at a lower dose may be considered.

5.9 Severe Cutaneous Reactions

Severe cutaneous reactions including Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) have been reported. DRESS may present with a cutaneous reaction (such as rash or exfoliative dermatitis), eosinophilia, fever, and/or lymphadenopathy with systemic complications such as hepatitis, nephritis, pneumonitis, myocarditis, and/or pericarditis. These events can be fatal. Patients with a prior history of Grade 4 rash associated with thalidomide treatment should not receive REVLIMID. Consider REVLIMID interruption or discontinuation for Grade 2-3 skin rash. Permanently discontinue REVLIMID for Grade 4 rash, exfoliative or bullous rash, or for other severe cutaneous reactions such as SJS, TEN or DRESS [see *Dosage and Administration (2.5)*].

5.10 Tumor Lysis Syndrome

Fatal instances of tumor lysis syndrome (TLS) have been reported during treatment with REVLIMID. The patients at risk of TLS are those with high tumor burden prior to treatment. Monitor patients at risk closely and take appropriate preventive approaches. In the AUGMENT trial in FL or MZL patients, TLS occurred in 2 patients (1.1%) in the REVLIMID/rituximab arm. TLS occurred in 1 patient (0.5%) in the MAGNIFY trial during the REVLIMID/rituximab induction period; the event was a serious, Grade 3 adverse reaction.

5.11 Tumor Flare Reaction

Tumor flare reaction (TFR) has occurred during investigational use of REVLIMID for CLL and lymphoma, and is characterized by tender lymph node swelling, low grade fever, pain and rash. REVLIMID is not indicated and not recommended for use in CLL outside of controlled clinical trials.

Monitoring and evaluation for TFR is recommended in patients with MCL, FL, or MZL. Tumor flare reaction may mimic progression of disease (PD).

In the MCL trial, 13/134 (10%) of subjects experienced TFR; all reports were Grade 1 or 2 in severity. All of the events occurred in Cycle 1 and one patient developed TFR again in Cycle 11. In the AUGMENT trial in FL or MZL patients, TFR was reported in 19/176 (10.8%) of patients in REVLIMID with rituximab arm; one patient in the REVLIMID/rituximab arm experienced a Grade 3 TFR. In the MAGNIFY trial, 9/222 (4.1%) of patients experienced TFR; all reports were Grade 1 or 2 in severity and 1 event was considered as serious.

REVLIMID may be continued in patients with Grade 1 and 2 TFR without interruption or modification, at the physician's discretion. Patients with Grade 1 and 2 TFR may also be treated with corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or narcotic analgesics for management of TFR symptoms. In patients with Grade 3 or 4 TFR, it is recommended to withhold treatment with REVLIMID until TFR resolves to \leq Grade 1. Patients with Grade 3 or 4 TFR may be treated for management of symptoms per the guidance for treatment of Grade 1 and 2 TFR.

5.12 Impaired Stem Cell Mobilization

A decrease in the number of CD34+ cells collected after treatment (> 4 cycles) with REVLIMID has been reported. In patients who are auto-HSCT candidates, referral to a transplant center should occur early in treatment to optimize the timing of the stem cell collection. In patients who received more than 4 cycles of a REVLIMID-containing treatment or for whom inadequate numbers of CD 34+ cells have been collected with G-CSF alone, G-CSF with cyclophosphamide or the combination of G-CSF with a CXCR4 inhibitor may be considered.

5.13 Thyroid Disorders

Both hypothyroidism and hyperthyroidism have been reported [see *Adverse Reactions (6.2)*]. Measure thyroid function before start of REVLIMID treatment and during therapy.

5.14 Early Mortality in Patients with MCL

In another MCL study, there was an increase in early deaths (within 20 weeks), 12.9% in the REVLIMID arm versus 7.1% in the control arm. On exploratory multivariate analysis, risk factors for early deaths include high tumor burden, MIPI score at diagnosis, and high WBC at baseline ($\geq 10 \times 10^9/L$).

5.15 Hypersensitivity

Hypersensitivity, including angioedema, anaphylaxis, and anaphylactic reactions to REVLIMID has been reported. Permanently discontinue REVLIMID for angioedema and anaphylaxis [see *Dosage and Administration (2.2)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described in detail in other sections of the prescribing information:

- Embryo-Fetal Toxicity [see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]
- Hematologic Toxicity [see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.3)]
- Venous and Arterial Thromboembolism [see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.4)]
- Increased Mortality in Patients with CLL [see Warnings and Precautions (5.5)]
- Second Primary Malignancies [see Warnings and Precautions (5.6)]
- Increased Mortality in Patients with MM When Pembrolizumab Is Added to a Thalidomide Analogue and Dexamethasone [see Warnings and Precautions (5.7)]
- Hepatotoxicity [see Warnings and Precautions (5.8)]
- Severe Cutaneous Reactions [see Warnings and Precautions (5.9)]
- Tumor Lysis Syndrome [see Warnings and Precautions (5.10)]
- Tumor Flare Reactions [see Warnings and Precautions (5.11)]
- Impaired Stem Cell Mobilization [see Warnings and Precautions (5.12)]
- Thyroid Disorders [see Warnings and Precautions (5.13)]
- Early Mortality in Patients with MCL [see Warnings and Precautions (5.14)]
- Hypersensitivity [see Warnings and Precautions (5.15)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Newly Diagnosed MM – REVLIMID Combination Therapy:

Data were evaluated from 1613 patients in a large phase 3 study who received at least one dose of REVLIMID with low dose dexamethasone (Rd) given for 2 different durations of time (i.e., until progressive disease [Arm Rd Continuous; N=532] or for up to eighteen 28-day cycles [72 weeks, Arm Rd18; N=540] or who received melphalan, prednisone and thalidomide (Arm MPT; N=541) for a maximum of twelve 42-day cycles (72 weeks). The median treatment duration in the Rd Continuous arm was 80.2 weeks (range 0.7 to 246.7) or 18.4 months (range 0.16 to 56.7).

In general, the most frequently reported adverse reactions were comparable in Arm Rd Continuous and Arm Rd18, and included diarrhea, anemia, constipation, peripheral edema, neutropenia, fatigue, back pain, nausea, asthenia, and insomnia. The most frequently reported Grade 3 or 4 reactions included neutropenia, anemia, thrombocytopenia, pneumonia, asthenia, fatigue, back pain, hypokalemia, rash, cataract, lymphopenia, dyspnea, DVT, hyperglycemia, and leukopenia. The highest frequency of infections occurred in Arm Rd Continuous (75%) compared to Arm MPT (56%). There were more grade 3 and 4 and serious adverse reactions of infection in Arm Rd Continuous than either Arm MPT or Rd18.

In the Rd Continuous arm, the most common adverse reactions leading to dose interruption of REVLIMID were infection events (28.8%); overall, the median time to the first dose interruption of REVLIMID was 7 weeks. The most common adverse reactions leading to dose reduction of REVLIMID in the Rd Continuous arm were hematologic events (10.7%); overall, the median time to the first dose reduction of REVLIMID was 16 weeks. In the Rd Continuous arm, the most common adverse reactions leading to discontinuation of REVLIMID were infection events (3.4%).

In both Rd arms, the frequencies of onset of adverse reactions were generally highest in the first 6 months of treatment and then the frequencies decreased over time or remained stable throughout treatment, except for cataracts. The frequency of onset of cataracts increased over time with 0.7% during the first 6 months and up to 9.6% by the 2nd year of treatment with Rd Continuous.

Table 4 summarizes the adverse reactions reported for the Rd Continuous, Rd18, and MPT treatment arms.

Table 4: All Adverse Reactions in ≥5% and Grade 3/4 Adverse Reactions in ≥1% of Patients with MM in the Rd Continuous or Rd18 Arms*

Body System Adverse Reaction	All Adverse Reactions ^a			Grade 3/4 Adverse Reactions ^b		
	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
General disorders and administration site conditions						
Fatigue ^e	173 (33)	177 (33)	154 (28)	39 (7)	46 (9)	31 (6)
Asthenia	150 (28)	123 (23)	124 (23)	41 (8)	33 (6)	32 (6)
Pyrexia ^c	114 (21)	102 (19)	76 (14)	13 (2)	7 (1)	7 (1)
Non-cardiac chest pain ^f	29 (5)	31 (6)	18 (3)	<1%	<1%	<1%
Gastrointestinal disorders						
Diarrhea	242 (45)	208 (39)	89 (16)	21 (4)	18 (3)	8 (1)
Abdominal pain ^{g,f}	109 (20)	78 (14)	60 (11)	7 (1)	9 (2)	<1%
Dyspepsia ^f	57 (11)	28 (5)	36 (7)	<1%	<1%	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Back pain ^c	170 (32)	145 (27)	116 (21)	37 (7)	34 (6)	28 (5)
Muscle spasms ^f	109 (20)	102 (19)	61 (11)	<1%	<1%	<1%
Arthralgia ^f	101 (19)	71 (13)	66 (12)	9 (2)	8 (1)	8 (1)
Bone pain ^f	87 (16)	77 (14)	62 (11)	16 (3)	15 (3)	14 (3)
Pain in extremity ^f	79 (15)	66 (12)	61 (11)	8 (2)	8 (1)	7 (1)

Body System Adverse Reaction	All Adverse Reactions ^a			Grade 3/4 Adverse Reactions ^b		
	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Musculoskeletal pain ^f	67 (13)	59 (11)	36 (7)	< 1%	< 1%	< 1%
Musculoskeletal chest pain ^f	60 (11)	51 (9)	39 (7)	6 (1)	< 1%	< 1%
Muscular weakness ^f	43 (8)	35 (6)	29 (5)	< 1%	8 (1)	< 1%
Neck pain ^f	40 (8)	19 (4)	10 (2)	< 1%	< 1%	< 1%
Infections and infestations						
Bronchitis ^c	90 (17)	59 (11)	43 (8)	9 (2)	6 (1)	< 1%
Nasopharyngitis ^f	80 (15)	54 (10)	33 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Urinary tract infection ^f	76 (14)	63 (12)	41 (8)	8 (2)	8 (1)	< 1%
Upper respiratory tract infection ^{c% f}	69 (13)	53 (10)	31 (6)	< 1%	8 (1)	< 1%
Pneumonia ^{c@}	93 (17)	87 (16)	56 (10)	60 (11)	57 (11)	41 (8)
Respiratory tract infection [%]	35 (7)	25 (5)	21 (4)	7 (1)	< 1%	< 1%
Influenza ^f	33 (6)	23 (4)	15 (3)	< 1%	< 1%	0 (0)
Gastroenteritis ^f	32 (6)	17 (3)	13 (2)	0 (0)	< 1%	< 1%
Lower respiratory tract infection	29 (5)	14 (3)	16 (3)	10 (2)	< 1%	< 1%
Rhinitis ^f	29 (5)	24 (4)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cellulitis ^c	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	< 1%	< 1%
Sepsis ^{c@}	33 (6)	26 (5)	18 (3)	26 (5)	20 (4)	13 (2)
Nervous system disorders						
Headache ^f	75 (14)	52 (10)	56 (10)	< 1%	< 1%	< 1%
Dysgeusia ^f	39 (7)	45 (8)	22 (4)	< 1%	0 (0.0)	< 1%
Blood and lymphatic system disorders^d						
Anemia	233 (44)	193 (36)	229 (42)	97 (18)	85 (16)	102 (19)
Neutropenia	186 (35)	178 (33)	328 (61)	148 (28)	143 (26)	243 (45)
Thrombocytopenia	104 (20)	100 (19)	135 (25)	44 (8)	43 (8)	60 (11)
Febrile neutropenia	7 (1)	17 (3)	15 (3)	6 (1)	16 (3)	14 (3)
Pancytopenia	< 1%	6 (1)	7 (1)	< 1%	< 1%	< 1%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Cough ^f	121 (23)	94 (17)	68 (13)	< 1%	< 1%	< 1%
Dyspnea ^{c%}	117 (22)	89 (16)	113 (21)	30 (6)	22 (4)	18 (3)
Epistaxis ^f	32 (6)	31 (6)	17 (3)	< 1%	< 1%	0 (0)
Oropharyngeal pain ^f	30 (6)	22 (4)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspnea exertional ^c	27 (5)	29 (5)	< 5%	6 (1)	< 1%	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders						
Decreased appetite	123 (23)	115 (21)	72 (13)	14 (3)	7 (1)	< 1%
Hypokalemia [%]	91 (17)	62 (11)	38 (7)	35 (7)	20 (4)	11 (2)
Hyperglycemia	62 (12)	52 (10)	19 (4)	28 (5)	23 (4)	9 (2)
Hypocalcemia	57 (11)	56 (10)	31 (6)	23 (4)	19 (4)	8 (1)
Dehydration [%]	25 (5)	29 (5)	17 (3)	8 (2)	13 (2)	9 (2)
Gout ^c	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	0 (0)	0 (0)
Diabetes mellitus ^{% c}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	< 1%	< 1%
Hypophosphatemia ^c	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1)	< 1%	< 1%
Hyponatremia ^{% c}	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1)	13 (2)	6 (1)
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Rash	139 (26)	151 (28)	105 (19)	39 (7)	38 (7)	33 (6)
Pruritus ^f	47 (9)	49 (9)	24 (4)	< 1%	< 1%	< 1%
Psychiatric disorders						
Insomnia	147 (28)	127 (24)	53 (10)	< 1%	6 (1)	0 (0)
Depression	58 (11)	46 (9)	30 (6)	10 (2)	< 1%	< 1%

Body System Adverse Reaction	All Adverse Reactions ^a			Grade 3/4 Adverse Reactions ^b		
	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)	Rd Continuous (N = 532)	Rd18 (N = 540)	MPT (N = 541)
Vascular disorders						
Deep vein thrombosis ^{c,g}	55 (10)	39 (7)	22 (4)	30 (6)	20 (4)	15 (3)
Hypotension ^{c,g}	51 (10)	35 (6)	36 (7)	11 (2)	8 (1)	6 (1)
Injury, Poisoning, and Procedural Complications						
Fall ^f	43 (8)	25 (5)	25 (5)	<1%	6 (1)	6 (1)
Contusion ^f	33 (6)	24 (4)	15 (3)	<1%	<1%	0 (0)
Eye disorders						
Cataract	73 (14)	31 (6)	<1%	31 (6)	14 (3)	<1%
Cataract subcapsular ^c	<5%	<5%	<5%	7 (1)	0 (0)	0 (0)
Investigations						
Weight decreased	72 (14)	78 (14)	48 (9)	11 (2)	<1%	<1%
Cardiac disorders						
Atrial fibrillation ^c	37 (7)	25 (5)	25 (5)	13 (2)	9 (2)	6 (1)
Myocardial infarction (including acute) ^{c,e}	<5%	<5%	<5%	10 (2)	<1%	<1%
Renal and Urinary disorders						
Renal failure (including acute) ^{c,g,f}	49 (9)	54 (10)	37 (7)	28 (5)	33 (6)	29 (5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (Including cysts and polyps)						
Squamous cell carcinoma ^c	<5%	<5%	<5%	8 (2)	<1%	0 (0)
Basal cell carcinoma ^{c,e,f}	<5%	<5%	<5%	<1%	<1%	0 (0)

Note: A subject with multiple occurrences of an adverse reaction is counted only once under the applicable Body System/Adverse Reaction.

^a All treatment-emergent adverse events in at least 5% of subjects in the Rd Continuous or Rd18 Arms and at least a 2% higher frequency (%) in either the Rd Continuous or Rd18 Arms compared to the MPT Arm.

^b All grade 3 or 4 treatment-emergent adverse events in at least 1% of subjects in the Rd Continuous or Rd18 Arms and at least a 1% higher frequency (%) in either the Rd Continuous or Rd18 Arms compared to the MPT Arm.

^c Serious treatment-emergent adverse events in at least 1% of subjects in the Rd Continuous or Rd18 Arms and at least a 1% higher frequency (%) in either the Rd Continuous or Rd18 Arms compared to the MPT Arm.

^d Preferred terms for the blood and lymphatic system disorders body system were included by medical judgment as known adverse reactions for Rd Continuous/Rd18, and have also been reported as serious.

^e Footnote "a" not applicable.

^f Footnote "b" not applicable.

@ - adverse reactions in which at least one resulted in a fatal outcome.

% - adverse reactions in which at least one was considered to be life threatening (if the outcome of the reaction was death, it is included with death cases).

*Adverse reactions included in combined adverse reaction terms:

Abdominal Pain: Abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, gastrointestinal pain

Pneumonias: Pneumonia, lobar pneumonia, pneumonia pneumococcal, bronchopneumonia, pneumocystis jiroveci pneumonia, pneumonia legionella, pneumonia staphylococcal, pneumonia klebsiella, atypical pneumonia, pneumonia bacterial, pneumonia escherichia, pneumonia streptococcal, pneumonia viral

Sepsis: Sepsis, septic shock, urosepsis, escherichia sepsis, neutropenic sepsis, pneumococcal sepsis, staphylococcal sepsis, bacterial sepsis, meningococcal sepsis, enterococcal sepsis, klebsiella sepsis, pseudomonas sepsis

Rash: Rash, rash pruritic, rash erythematous, rash maculo-papular, rash papular, exfoliative rash, rash follicular, rash macular, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, erythema multiforme, rash pustular

Deep Vein Thrombosis: Deep vein thrombosis, venous thrombosis limb, venous thrombosis

Newly Diagnosed MM - REVLIMID Maintenance Therapy Following Auto-HSCT:

Data were evaluated from 1018 patients in two randomized trials who received at least one dose of REVLIMID 10 mg daily as maintenance therapy after auto-HSCT until progressive disease or unacceptable toxicity. The mean treatment duration for REVLIMID treatment was 30.3 months for Maintenance Study 1 and 24.0 months for Maintenance Study 2 (overall range across both studies from 0.1 to 108 months). As of the cut-off date of 1 Mar 2015, 48 patients (21%) in the Maintenance Study 1 REVLIMID arm were still on treatment and none of the patients in the Maintenance Study 2 REVLIMID arm were still on treatment at the same cut-off date

The adverse reactions listed from Maintenance Study 1 included events reported post-transplant (completion of high-dose melphalan /auto-HSCT), and the maintenance treatment period. In Maintenance Study 2, the adverse reactions were from the maintenance treatment period only. In general, the most frequently reported adverse reactions (more than 20% in the REVLIMID arm) across both studies were neutropenia, thrombocytopenia, leukopenia, anemia, upper respiratory tract infection, bronchitis, nasopharyngitis, cough, gastroenteritis, diarrhea, rash, fatigue, asthenia, muscle spasm and pyrexia. The most frequently reported Grade 3 or 4 reactions (more than 20% in the REVLIMID arm) included neutropenia, thrombocytopenia, and leukopenia. The serious adverse reactions lung infection and neutropenia (more than 4.5%) occurred in the REVLIMID arm.

For REVLIMID, the most common adverse reactions leading to dose interruption were hematologic events (29.7%, data available in Maintenance Study 2 only). The most common adverse reaction leading to dose reduction of REVLIMID were hematologic events (17.7%, data available in Maintenance Study 2 only). The most common adverse reactions leading to discontinuation of REVLIMID were thrombocytopenia (2.7%) in Maintenance Study 1 and neutropenia (2.4%) in Maintenance Study 2.

The frequencies of onset of adverse reactions were generally highest in the first 6 months of treatment and then the frequencies decreased over time or remained stable throughout treatment.

Table 5 summarizes the adverse reactions reported for the REVLIMID and placebo maintenance treatment arms.

Table 5: All Adverse Reactions in $\geq 5\%$ and Grade 3/4 Adverse Reactions in $\geq 1\%$ of Patients with MM in the REVLIMID Vs Placebo Arms*

Body System Adverse Reaction	Maintenance Study 1				Maintenance Study 2			
	All Adverse Reactions ^a		Grade 3/4 Adverse Reactions ^b		All Adverse Reactions ^a		Grade 3/4 Adverse Reactions ^b	
	REVLIMID (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	REVLIMID (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	REVLIMID (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)	REVLIMID (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)
Blood and lymphatic system disorders								
Neutropenia ^{c %}	177 (79)	94 (43)	133 (59)	73 (33)	178 (61)	33 (12)	158 (54)	21 (8)
Thrombocytopenia ^{c %}	162 (72)	101 (46)	84 (38)	67 (30)	69 (24)	29 (10)	38 (13)	8 (3)
Leukopenia ^c	51 (23)	25 (11)	45 (20)	22 (10)	93 (32)	21 (8)	71 (24)	5 (2)
Anemia	47 (21)	27 (12)	23 (10)	18 (8)	26 (9)	15 (5)	11 (4)	3 (1)
Lymphopenia	40 (18)	29 (13)	37 (17)	26 (12)	13 (4)	3 (1)	11 (4)	< 1%
Pancytopenia ^{c d %}	< 1%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (4)	< 1%	7 (2)	< 1%
Febrile neutropenia ^c	39 (17)	34 (15)	39 (17)	34 (15)	7 (2)	< 1%	5 (2)	< 1%
Infections and infestations[#]								
Upper respiratory tract infection ^c	60 (27)	35 (16)	7 (3)	9 (4)	32 (11)	18 (6)	< 1%	0 (0)
Neutropenic infection	40 (18)	19 (9)	27 (12)	14 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pneumonias* ^{c %}	31 (14)	15 (7)	23 (10)	7 (3)	50 (17)	13 (5)	27 (9)	5 (2)
Bronchitis ^c	10 (4)	9 (4)	< 1%	5 (2)	139 (47)	104 (37)	4 (1)	< 1%
Nasopharyngitis ^c	5 (2)	< 1%	0 (0)	0 (0)	102 (35)	84 (30)	< 1%	0 (0)
Gastroenteritis ^c	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	66 (23)	55 (20)	6 (2)	0 (0)
Rhinitis ^c	< 1%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	44 (15)	19 (7)	0 (0)	0 (0)
Sinusitis ^c	8 (4)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	41 (14)	26 (9)	0 (0)	< 1%
Influenza ^c	8 (4)	5 (2)	< 1%	< 1%	39 (13)	19 (7)	3 (1)	0 (0)
Lung infection ^c	21 (9)	< 1%	19 (8)	< 1%	9 (3)	4 (1)	< 1%	0 (0)
Lower respiratory tract infection ^c	13 (6)	5 (2)	6 (3)	4 (2)	4 (1)	4 (1)	0 (0)	< 1%
Infection ^c	12 (5)	6 (3)	9 (4)	5 (2)	17 (6)	5 (2)	0 (0)	0 (0)
Urinary tract infection ^{c d e}	9 (4)	5 (2)	4 (2)	4 (2)	22 (8)	17 (6)	< 1%	0 (0)
Lower respiratory tract infection bacterial ^d	6 (3)	< 1%	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bacteremia ^d	5 (2)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herpes zoster ^{c d}	11 (5)	10 (5)	3 (1)	< 1%	29 (10)	25 (9)	6 (2)	< 1%
Sepsis* ^{c d @}	< 1%	< 1%	0 (0)	0 (0)	6 (2)	< 1%	4 (1)	< 1%
Gastrointestinal disorders								
Diarrhea	122 (54)	83 (38)	22 (10)	17 (8)	114 (39)	34 (12)	7 (2)	0 (0)
Nausea ^c	33 (15)	22 (10)	16 (7)	10 (5)	31 (11)	28 (10)	0 (0)	0 (0)
Vomiting	17 (8)	12 (5)	8 (4)	5 (2)	16 (5)	15 (5)	< 1%	0 (0)
Constipation ^c	12 (5)	8 (4)	0 (0)	0 (0)	37 (13)	25 (9)	< 1%	0 (0)
Abdominal pain ^c	8 (4)	7 (3)	< 1%	4 (2)	31 (11)	15 (5)	< 1%	< 1%
Abdominal pain upper ^c	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (7)	12 (4)	< 1%	0 (0)
General disorders and administration site conditions								
Asthenia	0 (0)	< 1%	0 (0)	0 (0)	87 (30)	53 (19)	10 (3)	< 1%

Body System Adverse Reaction	Maintenance Study 1				Maintenance Study 2			
	All Adverse Reactions ^a		Grade 3/4 Adverse Reactions ^b		All Adverse Reactions ^a		Grade 3/4 Adverse Reactions ^b	
	REVLIMID (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	REVLIMID (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	REVLIMID (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)	REVLIMID (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)
Fatigue	51 (23)	30 (14)	21 (9)	9 (4)	31 (11)	15 (5)	3 (1)	0 (0)
Pyrexia ^c	17 (8)	10 (5)	<1%	<1%	60 (20)	26 (9)	<1%	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders								
Dry skin ^c	9 (4)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	31 (11)	21 (8)	0 (0)	0 (0)
Rash	71 (32)	48 (22)	11 (5)	5 (2)	22 (8)	17 (6)	3 (1)	0 (0)
Pruritus	9 (4)	4 (2)	3 (1)	0 (0)	21 (7)	25 (9)	<1%	0 (0)
Nervous system disorders								
Paresthesia ^c	<1%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	39 (13)	30 (11)	<1%	0 (0)
Peripheral neuropathy* ^c	34 (15)	30 (14)	8 (4)	8 (4)	29 (10)	15 (5)	4 (1)	<1%
Headache ^d	11 (5)	8 (4)	5 (2)	<1%	25 (9)	21 (8)	0 (0)	0 (0)
Investigations								
Alanine aminotransferase increased	16 (7)	3 (1)	8 (4)	0 (0)	5 (2)	5 (2)	0 (0)	<1%
Aspartate aminotransferase increased ^d	13 (6)	5 (2)	6 (3)	0 (0)	<1%	5 (2)	0 (0)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders								
Hypokalemia	24 (11)	13 (6)	16 (7)	12 (5)	12 (4)	<1%	<1%	0 (0)
Dehydration	9 (4)	5 (2)	7 (3)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypophosphatemia ^d	16 (7)	15 (7)	13 (6)	14 (6)	0 (0)	<1%	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders								
Muscle spasms ^c	0 (0)	<1%	0 (0)	0 (0)	98 (33)	43 (15)	<1%	0 (0)
Myalgia ^c	7 (3)	8 (4)	3 (1)	5 (2)	19 (6)	12 (4)	<1%	<1%
Musculoskeletal pain ^c	<1%	<1%	0 (0)	0 (0)	19 (6)	11 (4)	0 (0)	0 (0)
Hepatobiliary disorders								
Hyperbilirubinemia ^c	34 (15)	19 (9)	4 (2)	<1%	4 (1)	<1%	<1%	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders								
Cough ^c	23 (10)	12 (5)	3 (1)	<1%	80 (27)	56 (20)	0 (0)	0 (0)
Dyspnea ^{c e}	15 (7)	9 (4)	8 (4)	4 (2)	17 (6)	9 (3)	<1%	0 (0)
Rhinorrhea ^c	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	15 (5)	6 (2)	0 (0)	0 (0)
Pulmonary embolism ^{c d e}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	<1%	0 (0)
Vascular disorders								
Deep vein thrombosis* ^{c d %}	8 (4)	<1%	5 (2)	<1%	7 (2)	<1%	4 (1)	<1%
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)								
Myelodysplastic syndrome ^{c d e}	5 (2)	0 (0)	<1%	0 (0)	3 (1)	0 (0)	<1%	0 (0)

Note: Adverse Events (AEs) are coded to Body System /Adverse Reaction using MedDRA v15.1. A subject with multiple occurrences of an adverse reaction is counted only once under the applicable Body System/Adverse Reaction.

^a All treatment-emergent AEs in at least 5% of patients in the REVLIMID Maintenance group and at least 2% higher frequency (%) than the Placebo Maintenance group.

^b All grade 3 or 4 treatment-emergent AEs in at least 1% of patients in the REVLIMID Maintenance group and at least 1% higher frequency (%) than the Placebo Maintenance group.

^c All serious treatment-emergent AEs in at least 1% of patients in the REVLIMID Maintenance group and at least 1% higher frequency (%) than the Placebo Maintenance group.

^d Footnote "a" not applicable for either study

^e Footnote "b" not applicable for either study

@ -ADRs where at least one resulted in a fatal outcome

% - ADRs where at least one was considered to be Life Threatening (if the outcome of the event was death, it is included with death cases)

- All adverse reactions under Body System of Infections and Infestation except for rare infections of Public Health interest will be considered listed

*Adverse Reactions for combined ADR terms (based on relevant TEAE PTs included in Maintenance Studies 1 and 2 [per MedDRA v 15.1]):

Pneumonias: Bronchopneumonia, Lobar pneumonia, Pneumocystis jiroveci pneumonia, Pneumonia, Pneumonia klebsiella, Pneumonia legionella, Pneumonia mycoplasmal, Pneumonia pneumococcal, Pneumonia streptococcal, Pneumonia viral, Lung disorder, Pneumonitis

Sepsis: Bacterial sepsis, Pneumococcal sepsis, Sepsis, Septic shock, Staphylococcal sepsis

Peripheral neuropathy: Neuropathy peripheral, Peripheral motor neuropathy, Peripheral sensory neuropathy, Polyneuropathy

Deep vein thrombosis: Deep vein thrombosis, Thrombosis, Venous thrombosis

After At Least One Prior Therapy for MM:

Data were evaluated from 703 patients in two studies who received at least one dose of REVLIMID/dexamethasone (353 patients) or placebo/dexamethasone (350 patients).

In the REVLIMID/dexamethasone treatment group, 269 patients (76%) had at least one dose interruption with or without a dose reduction of REVLIMID compared to 199 patients (57%) in the placebo/dexamethasone treatment group. Of these patients who had one dose interruption with or without a dose reduction, 50% in the REVLIMID/dexamethasone treatment group had at least one additional dose interruption with or without a dose reduction compared to 21% in the placebo/dexamethasone treatment group. Most adverse reactions and Grade 3/4 adverse reactions were more frequent in patients who received the combination of REVLIMID/dexamethasone compared to placebo/dexamethasone.

Tables 6, 7, and 8 summarize the adverse reactions reported for REVLIMID/dexamethasone and placebo/dexamethasone groups.

Table 6: Adverse Reactions Reported in ≥5% of Patients and with a ≥2% Difference in Proportion of Patients with MM between the REVLIMID/dexamethasone and Placebo/dexamethasone Groups

Body System Adverse Reaction	REVLIMID/Dex (N=353) n (%)	Placebo/Dex (N=350) n (%)
Blood and lymphatic system disorders		
Neutropenia [®]	149 (42)	22 (6)
Anemia [@]	111 (31)	83 (24)
Thrombocytopenia [@]	76 (22)	37 (11)
Leukopenia	28 (8)	4 (1)
Lymphopenia	19 (5)	5 (1)
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	155 (44)	146 (42)
Pyrexia	97 (27)	82 (23)
Peripheral edema	93 (26)	74 (21)
Chest pain	29 (8)	20 (6)
Lethargy	24 (7)	8 (2)
Gastrointestinal disorders		
Constipation	143 (41)	74 (21)
Diarrhea [@]	136 (39)	96 (27)
Nausea [@]	92 (26)	75 (21)
Vomiting [@]	43 (12)	33 (9)
Abdominal pain [@]	35 (10)	22 (6)
Dry mouth	25 (7)	13 (4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Muscle cramp	118 (33)	74 (21)
Back pain	91 (26)	65 (19)
Bone pain	48 (14)	39 (11)
Pain in limb	42 (12)	32 (9)
Nervous system disorders		
Dizziness	82 (23)	59 (17)
Tremor	75 (21)	26 (7)
Dysgeusia	54 (15)	34 (10)
Hypoesthesia	36 (10)	25 (7)
Neuropathy ^a	23 (7)	13 (4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Dyspnea	83 (24)	60 (17)
Nasopharyngitis	62 (18)	31 (9)
Pharyngitis	48 (14)	33 (9)

Body System Adverse Reaction	REVLIMID/Dex (N=353) n (%)	Placebo/Dex (N=350) n (%)
Bronchitis	40 (11)	30 (9)
Infections^b and infestations		
Upper respiratory tract infection	87 (25)	55 (16)
Pneumonia [@]	48 (14)	29 (8)
Urinary tract infection	30 (8)	19 (5)
Sinusitis	26 (7)	16 (5)
Skin and subcutaneous system disorders		
Rash ^c	75 (21)	33 (9)
Sweating increased	35 (10)	25 (7)
Dry skin	33 (9)	14 (4)
Pruritus	27 (8)	18 (5)
Metabolism and nutrition disorders		
Anorexia	55 (16)	34 (10)
Hypokalemia	48 (14)	21 (6)
Hypocalcemia	31 (9)	10 (3)
Appetite decreased	24 (7)	14 (4)
Dehydration	23 (7)	15 (4)
Hypomagnesemia	24 (7)	10 (3)
Investigations		
Weight decreased	69 (20)	52 (15)
Eye disorders		
Blurred vision	61 (17)	40 (11)
Vascular disorders		
Deep vein thrombosis [®]	33 (9)	15 (4)
Hypertension	28 (8)	20 (6)
Hypotension	25 (7)	15 (4)

Table 7: Grade 3/4 Adverse Reactions Reported in $\geq 2\%$ Patients and with a $\geq 1\%$ Difference in Proportion of Patients with MM between the REVLIMID/dexamethasone and Placebo/dexamethasone groups

Body System Adverse Reaction	REVLIMID/Dex (N=353) n (%)	Placebo/Dex (N=350) n (%)
Blood and lymphatic system disorders		
Neutropenia [®]	118 (33)	12 (3)
Thrombocytopenia [@]	43 (12)	22 (6)
Anemia [@]	35 (10)	20 (6)
Leukopenia	14 (4)	< 1%
Lymphopenia	10 (3)	4 (1)
Febrile neutropenia [®]	8 (2)	0 (0)
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	23 (7)	17 (5)
Vascular disorders		
Deep vein thrombosis [®]	29 (8)	12 (3)
Infections and infestations		
Pneumonia [@]	30 (8)	19 (5)
Urinary tract infection	5 (1)	< 1%
Metabolism and nutrition disorders		
Hypokalemia	17 (5)	5 (1)
Hypocalcemia	13 (4)	6 (2)
Hypophosphatemia	9 (3)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		

Body System Adverse Reaction	REVLIMID/Dex (N=353) n (%)	Placebo/Dex (N=350) n (%)
Pulmonary embolism [@]	14 (4)	< 1%
Respiratory distress [@]	4 (1)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Muscle weakness	20 (6)	10 (3)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea [@]	11 (3)	4 (1)
Constipation	7 (2)	< 1%
Nausea [@]	6 (2)	< 1%
Cardiac disorders		
Atrial fibrillation [@]	13 (4)	4 (1)
Tachycardia	6 (2)	< 1%
Cardiac failure congestive [@]	5 (1)	< 1%
Nervous system disorders		
Syncope	10 (3)	< 1%
Dizziness	7 (2)	< 1%
Eye disorders		
Cataract	6 (2)	< 1%
Cataract unilateral	5 (1)	0 (0)
Psychiatric disorder		
Depression	10 (3)	6 (2)

Table 8: Serious Adverse Reactions Reported in ≥1% Patients and with a ≥1% Difference in Proportion of Patients with MM between the REVLIMID/dexamethasone and Placebo/dexamethasone Groups

Body System Adverse Reaction	REVLIMID/Dex (N=353) n (%)	Placebo/Dex (N=350) n (%)
Blood and lymphatic system disorders		
Febrile neutropenia [%]	6 (2)	0 (0)
Vascular disorders		
Deep vein thrombosis [%]	26 (7)	11 (3)
Infections and infestations		
Pneumonia [@]	33 (9)	21 (6)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Pulmonary embolism [@]	13 (4)	< 1%
Cardiac disorders		
Atrial fibrillation [@]	11 (3)	< 1%
Cardiac failure congestive [@]	5 (1)	0 (0)
Nervous system disorders		
Cerebrovascular accident [@]	7 (2)	< 1%
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea [@]	6 (2)	< 1%
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Bone pain	4 (1)	0 (0)

For Tables 6, 7 and 8 above:

[@] - adverse reactions in which at least one resulted in a fatal outcome.

[%] - adverse reactions in which at least one was considered to be life threatening (if the outcome of the reaction was death, it is included with death cases).

Median duration of exposure among patients treated with REVLIMID/dexamethasone was 44 weeks while median duration of exposure among patients treated with placebo/dexamethasone was 23 weeks. This should be taken into consideration when comparing frequency of adverse reactions between two treatment groups REVLIMID/dexamethasone vs. placebo/dexamethasone.

Venous and Arterial Thromboembolism [see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.4)]

VTE and ATE are increased in patients treated with REVLIMID.

Deep vein thrombosis (DVT) was reported as a serious (7.4%) or severe (8.2%) adverse drug reaction at a higher rate in the REVLIMID/dexamethasone group compared to 3.1 % and 3.4% in the placebo/dexamethasone group, respectively in the 2 studies in patients with at least 1 prior therapy with discontinuations due to DVT adverse reactions reported at comparable rates between groups. In the NDMM study, DVT was reported as an adverse reaction (all grades: 10.3%, 7.2%, 4.1%), as a serious adverse reaction (3.6%, 2.0%, 1.7%), and as a Grade 3/4 adverse reaction (5.6%, 3.7%, 2.8%) in the Rd Continuous, Rd18, and MPT Arms, respectively. Discontinuations and dose reductions due to DVT adverse reactions were reported at comparable rates between the Rd Continuous and Rd18 Arms (both <1%). Interruption of REVLIMID treatment due to DVT adverse reactions was reported at comparable rates between the Rd Continuous (2.3%) and Rd18 (1.5%) arms. Pulmonary embolism (PE) was reported as a serious adverse drug reaction (3.7%) or Grade 3/4 (4.0%) at a higher rate in the REVLIMID/dexamethasone group compared to 0.9% (serious or grade 3/4) in the placebo/dexamethasone group in the 2 studies in patients with, at least 1 prior therapy, with discontinuations due to PE adverse reactions reported at comparable rates between groups. In the NDMM study, the frequency of adverse reactions of PE was similar between the Rd Continuous, Rd18, and MPT Arms for adverse reactions (all grades: 3.9%, 3.3%, and 4.3%, respectively), serious adverse reactions (3.8%, 2.8%, and 3.7%, respectively), and grade 3/4 adverse reactions (3.8%, 3.0%, and 3.7%, respectively).

Myocardial infarction was reported as a serious (1.7%) or severe (1.7%) adverse drug reaction at a higher rate in the REVLIMID/dexamethasone group compared to 0.6 % and 0.6% respectively in the placebo/dexamethasone group. Discontinuation due to MI (including acute) adverse reactions was 0.8% in REVLIMID/dexamethasone group and none in the placebo/dexamethasone group. In the NDMM study, myocardial infarction (including acute) was reported as an adverse reaction (all grades: 2.4%, 0.6%, and 1.1%), as a serious adverse reaction, (2.3%, 0.6%, and 1.1%), or as a severe adverse reaction (1.9%, 0.6%, and 0.9%) in the Rd Continuous, Rd18, and MPT Arms, respectively.

Stroke (CVA) was reported as a serious (2.3%) or severe (2.0%) adverse drug reaction in the REVLIMID/dexamethasone group compared to 0.9% and 0.9% respectively in the placebo/dexamethasone group. Discontinuation due to stroke (CVA) was 1.4% in REVLIMID/ dexamethasone group and 0.3% in the placebo/dexamethasone group. In the NDMM study, CVA was reported as an adverse reaction (all grades: 0.8%, 0.6%, and 0.6%), as a serious adverse reaction (0.8%, 0.6 %, and 0.6%), or as a severe adverse reaction (0.6%, 0.6%, 0.2%) in the Rd Continuous, Rd18, and MPT arms respectively.

Other Adverse Reactions: After At Least One Prior Therapy for MM

In these 2 studies, the following adverse drug reactions (ADRs) not described above that occurred at ≥1% rate and of at least twice of the placebo percentage rate were reported:

Blood and lymphatic system disorders: pancytopenia, autoimmune hemolytic anemia

Cardiac disorders: bradycardia, myocardial infarction, angina pectoris

Endocrine disorders: hirsutism

Eye disorders: blindness, ocular hypertension

Gastrointestinal disorders: gastrointestinal hemorrhage, glossodynia

General disorders and administration site conditions: malaise

Investigations: liver function tests abnormal, alanine aminotransferase increased

Nervous system disorders: cerebral ischemia

Psychiatric disorders: mood swings, hallucination, loss of libido

Reproductive system and breast disorders: erectile dysfunction

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: cough, hoarseness

Skin and subcutaneous tissue disorders: exanthem, skin hyperpigmentation

Myelodysplastic Syndromes

A total of 148 patients received at least 1 dose of 10 mg REVLIMID in the del 5q MDS clinical study. At least one adverse reaction was reported in all of the 148 patients who were treated with the 10 mg starting dose of REVLIMID. The most frequently reported adverse reactions were related to blood and lymphatic system disorders, skin and subcutaneous tissue disorders, gastrointestinal disorders, and general disorders and administrative site conditions.

Thrombocytopenia (61.5%; 91/148) and neutropenia (58.8%; 87/148) were the most frequently reported adverse reactions. The next most common adverse reactions observed were diarrhea (48.6%; 72/148), pruritus (41.9%; 62/148), rash (35.8%; 53/148) and fatigue (31.1%; 46/148). Table 9 summarizes the adverse reactions that were reported in ≥ 5% of the REVLIMID treated patients in the del 5q MDS clinical study. Table 10 summarizes the most frequently observed Grade 3 and Grade 4 adverse reactions regardless of relationship to treatment with REVLIMID. In the single-arm studies conducted, it is often not possible to distinguish adverse reactions that are drug-related and those that reflect the patient’s underlying disease.

Table 9: Summary of Adverse Reactions Reported in ≥5% of the REVLIMID Treated Patients in del 5q MDS Clinical Study

Body System	10 mg Overall	
Adverse Reaction ^a	(N=148)	
Patients with at least one adverse reaction	148	(100)
Blood and Lymphatic System Disorders		
Thrombocytopenia	91	(61)
Neutropenia	87	(59)
Anemia	17	(11)
Leukopenia	12	(8)
Febrile Neutropenia	8	(5)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Pruritus	62	(42)
Rash	53	(36)
Dry Skin	21	(14)
Contusion	12	(8)

10 mg Overall	
Body System	
Adverse Reaction ^a	(N=148)
Night Sweats	12 (8)
Sweating Increased	10 (7)
Ecchymosis	8 (5)
Erythema	8 (5)
Gastrointestinal Disorders	
Diarrhea	72 (49)
Constipation	35 (24)
Nausea	35 (24)
Abdominal Pain	18 (12)
Vomiting	15 (10)
Abdominal Pain Upper	12 (8)
Dry Mouth	10 (7)
Loose Stools	9 (6)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	
Nasopharyngitis	34 (23)
Cough	29 (20)
Dyspnea	25 (17)
Pharyngitis	23 (16)
Epistaxis	22 (15)
Dyspnea Exertional	10 (7)
Rhinitis	10 (7)
Bronchitis	9 (6)
General Disorders and Administration Site Conditions	
Fatigue	46 (31)
Pyrexia	31 (21)
Edema Peripheral	30 (20)
Asthenia	22 (15)
Edema	15 (10)
Pain	10 (7)
Rigors	9 (6)
Chest Pain	8 (5)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	
Arthralgia	32 (22)
Back Pain	31 (21)
Muscle Cramp	27 (18)
Pain in Limb	16 (11)
Myalgia	13 (9)
Peripheral Swelling	12 (8)
Nervous System Disorders	
Dizziness	29 (20)
Headache	29 (20)
Hypoesthesia	10 (7)
Dysgeusia	9 (6)
Peripheral Neuropathy	8 (5)
Infections and Infestations	
Upper Respiratory Tract Infection	22 (15)
Pneumonia	17 (11)
Urinary Tract Infection	16 (11)
Sinusitis	12 (8)
Cellulitis	8 (5)
Metabolism and Nutrition Disorders	
Hypokalemia	16 (11)
Anorexia	15 (10)
Hypomagnesemia	9 (6)
Investigations	
Alanine Aminotransferase Increased	12 (8)
Psychiatric Disorders	
Insomnia	15 (10)
Depression	8 (5)
Renal and Urinary Disorders	
Dysuria	10 (7)
Vascular Disorders	
Hypertension	9 (6)
Endocrine Disorders	
Acquired Hypothyroidism	10 (7)
Cardiac Disorders	
Palpitations	8 (5)

^a Body System and adverse reactions are coded using the MedDRA dictionary. Body System and adverse reactions are listed in descending order of frequency for the Overall column. A patient with multiple occurrences of an adverse reaction is counted only once under the applicable Body System/Adverse Reaction.

Table 10: Most Frequently Observed Grade 3 and 4 Adverse Reactions ¹ Regardless of Relationship to Study Drug Treatment in the del 5q MDS Clinical Study

Adverse Reactions ²	10 mg (N=148)
Patients with at least one Grade 3/4 AE	131 (89)
Neutropenia	79 (53)
Thrombocytopenia	74 (50)
Pneumonia	11 (7)
Rash	10 (7)
Anemia	9 (6)
Leukopenia	8 (5)
Fatigue	7 (5)
Dyspnea	7 (5)
Back Pain	7 (5)
Febrile Neutropenia	6 (4)
Nausea	6 (4)
Diarrhea	5 (3)
Pyrexia	5 (3)
Sepsis	4 (3)
Dizziness	4 (3)
Granulocytopenia	3 (2)
Chest Pain	3 (2)
Pulmonary Embolism	3 (2)
Respiratory Distress	3 (2)
Pruritus	3 (2)
Pancytopenia	3 (2)
Muscle Cramp	3 (2)
Respiratory Tract Infection	2 (1)
Upper Respiratory Tract Infection	2 (1)
Asthenia	2 (1)
Multi-organ Failure	2 (1)
Epistaxis	2 (1)
Hypoxia	2 (1)
Pleural Effusion	2 (1)
Pneumonitis	2 (1)
Pulmonary Hypertension	2 (1)
Vomiting	2 (1)
Sweating Increased	2 (1)
Arthralgia	2 (1)
Pain in Limb	2 (1)
Headache	2 (1)
Syncope	2 (1)

¹ Adverse reactions with frequency $\geq 1\%$ in the 10 mg Overall group. Grade 3 and 4 are based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.

² Adverse reactions are coded using the MedDRA dictionary. A patient with multiple occurrences of an adverse reaction is counted only once in the adverse reaction category.

In other clinical studies of REVLIMID in MDS patients, the following serious adverse reactions (regardless of relationship to study drug treatment) not described in Table 9 or 10 were reported:

Blood and lymphatic system disorders: warm type hemolytic anemia, splenic infarction, bone marrow depression, coagulopathy, hemolysis, hemolytic anemia, refractory anemia

Cardiac disorders: cardiac failure congestive, atrial fibrillation, angina pectoris, cardiac arrest, cardiac failure, cardio-respiratory arrest, cardiomyopathy, myocardial infarction, myocardial ischemia, atrial fibrillation aggravated, bradycardia, cardiogenic shock, pulmonary edema, supraventricular arrhythmia, tachyarrhythmia, ventricular dysfunction

Ear and labyrinth disorders: vertigo

Endocrine disorders: Basedow's disease

Gastrointestinal disorders: gastrointestinal hemorrhage, colitis ischemic, intestinal perforation, rectal hemorrhage, colonic polyp, diverticulitis, dysphagia, gastritis, gastroenteritis, gastroesophageal reflux disease, obstructive inguinal hernia, irritable bowel syndrome, melena, pancreatitis due to biliary obstruction, pancreatitis, perirectal abscess, small intestinal obstruction, upper gastrointestinal hemorrhage

General disorders and administration site conditions: disease progression, fall, gait abnormal, intermittent pyrexia, nodule, rigors, sudden death

Hepatobiliary disorders: hyperbilirubinemia, cholecystitis, acute cholecystitis, hepatic failure

Immune system disorders: hypersensitivity

Infections and infestations: infection bacteremia, central line infection, clostridial infection, ear infection, *Enterobacter* sepsis, fungal infection, herpes viral infection NOS, influenza, kidney infection, *Klebsiella* sepsis, lobar pneumonia, localized infection, oral infection, *Pseudomonas* infection, septic shock, sinusitis acute, sinusitis, *Staphylococcal* infection, urosepsis

Injury, poisoning and procedural complications: femur fracture, transfusion reaction, cervical vertebral fracture, femoral neck fracture, fractured pelvis, hip fracture, overdose, post procedural hemorrhage, rib fracture, road traffic accident, spinal compression fracture

Investigations: blood creatinine increased, hemoglobin decreased, liver function tests abnormal, troponin I increased

Metabolism and nutrition disorders: dehydration, gout, hypernatremia, hypoglycemia

Musculoskeletal and connective tissue disorders: arthritis, arthritis aggravated, gouty arthritis, neck pain, chondrocalcinosis pyrophosphate

Neoplasms benign, malignant and unspecified: acute leukemia, acute myeloid leukemia, bronchoalveolar carcinoma, lung cancer metastatic, lymphoma, prostate cancer metastatic

Nervous system disorders: cerebrovascular accident, aphasia, cerebellar infarction, cerebral infarction, depressed level of consciousness, dysarthria, migraine, spinal cord compression, subarachnoid hemorrhage, transient ischemic attack

Psychiatric disorders: confusional state

Renal and urinary disorders: renal failure, hematuria, renal failure acute, azotemia, calculus ureteric, renal mass

Reproductive system and breast disorders: pelvic pain

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: bronchitis, chronic obstructive airways disease exacerbated, respiratory failure, dyspnea exacerbated, interstitial lung disease, lung infiltration, wheezing

Skin and subcutaneous tissue disorders: acute febrile neutrophilic dermatosis

Vascular system disorders: deep vein thrombosis, hypotension, aortic disorder, ischemia, thrombophlebitis superficial, thrombosis

Mantle Cell Lymphoma

In the MCL trial, a total of 134 patients received at least 1 dose of REVLIMID. Their median age was 67 (range 43-83) years, 128/134 (96%) were Caucasian, 108/134 (81%) were males and 82/134 (61%) had duration of MCL for at least 3 years.

Table 11 summarizes the most frequently observed adverse reactions regardless of relationship to treatment with REVLIMID. Across the 134 patients treated in this study, median duration of treatment was 95 days (1-1002 days). Seventy-eight patients (58%) received 3 or more cycles of therapy, 53 patients (40%) received 6 or more cycles, and 26 patients (19%) received 12 or more cycles. Seventy-six patients (57%) underwent at least one dose interruption due to adverse reactions, and 51 patients (38%) underwent at least one dose reduction due to adverse reactions. Twenty-six patients (19%) discontinued treatment due to adverse reactions.

Table 11: Incidence of Adverse Reactions (≥10%) or Grade 3 / 4 AE (in at least 2 patients) in Mantle Cell Lymphoma

Body System Adverse Reaction	All Adverse Reactions ¹ (N=134) n (%)	Grade 3/4 Adverse Reactions ² (N=134) n (%)
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	45 (34)	9 (7)
Pyrexia ⁵	31 (23)	3 (2)
Edema peripheral	21 (16)	0
Asthenia ⁵	19 (14)	4 (3)
General physical health deterioration	3 (2)	2 (1)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea ⁵	42 (31)	8 (6)
Nausea ⁵	40 (30)	1 (<1)
Constipation	21 (16)	1 (<1)
Vomiting ⁵	16 (12)	1 (<1)
Abdominal pain ⁵	13 (10)	5 (4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	18 (13)	2 (1)
Muscle spasms	17 (13)	1 (<1)
Arthralgia	11 (8)	2 (1)
Muscular weakness ⁵	8 (6)	2 (1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Cough	38 (28)	1 (<1)

Body System Adverse Reaction	All Adverse Reactions¹ (N=134) n (%)	Grade 3/4 Adverse Reactions² (N=134) n (%)
Dyspnea [§]	24 (18)	8 (6)
Pleural Effusion	10 (7)	2 (1)
Hypoxia	3 (2)	2 (1)
Pulmonary embolism	3 (2)	2 (1)
Respiratory distress [§]	2 (1)	2 (1)
Oropharyngeal pain	13 (10)	0
Infections and infestations		
Pneumonia ^{@ §}	19 (14)	12 (9)
Upper respiratory tract infection	17 (13)	0
Cellulitis [§]	3 (2)	2 (1)
Bacteremia [§]	2 (1)	2 (1)
Staphylococcal sepsis [§]	2 (1)	2 (1)
Urinary tract infection [§]	5 (4)	2 (1)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash ⁺	30 (22)	2 (1)
Pruritus	23 (17)	1 (<1)
Blood and lymphatic system disorders		
Neutropenia	65 (49)	58 (43)
Thrombocytopenia ^{% §}	48 (36)	37 (28)
Anemia [§]	41 (31)	15 (11)
Leukopenia [§]	20 (15)	9 (7)
Lymphopenia	10 (7)	5 (4)
Febrile neutropenia [§]	8 (6)	8 (6)
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	19 (14)	1 (<1)
Hypokalemia	17 (13)	3 (2)
Dehydration [§]	10 (7)	4 (3)
Hypocalcemia	4 (3)	2 (1)
Hyponatremia	3 (2)	3 (2)
Renal and urinary disorders		
Renal failure [§]	5 (4)	2 (1)
Vascular disorders		
Hypotension ^{@ §}	9 (7)	4 (3)
Deep vein thrombosis [§]	5 (4)	5 (4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)		
Tumor flare	13 (10)	0
Squamous cell carcinoma of skin [§]	4 (3)	4 (3)
Investigations		
Weight decreased	17 (13)	0

¹-MCL trial AEs – All treatment emergent AEs with ≥10% of subjects.

²-MCL trial Grade 3/4 AEs – All treatment-emergent Grade 3/4 AEs in 2 or more subjects.

[§]-MCL trial Serious AEs – All treatment-emergent SAEs in 2 or more subjects.

[@] - Adverse reactions where at least one resulted in a fatal outcome.

[%] - Adverse reactions where at least one was considered to be Life Threatening (if the outcome of the event was death, it is included with death cases).

[#] - All adverse reactions under Body System of Infections except for rare infections of Public Health interest will be considered listed.

⁺ - All adverse reactions under HLT of Rash will be considered listed.

The following adverse reactions which have occurred in other indications including another MCL study and not described above have been reported (1%-10%) in patients treated with REVLIMID monotherapy for mantle cell lymphoma.

Cardiac disorder: Cardiac failure
Ear and labyrinth disorders: Vertigo
General disorders and administration site conditions: Chills
Infections and infestations: Respiratory tract infection, sinusitis, nasopharyngitis, oral herpes
Musculoskeletal and connective tissue disorders: Pain in extremity
Nervous system disorders: Dysgeusia, headache, neuropathy peripheral, lethargy
Psychiatric disorders: Insomnia
Skin and subcutaneous tissue disorders: Dry skin, night sweats

The following serious adverse reactions not described above and reported in 2 or more patients treated with REVLIMID monotherapy for mantle cell lymphoma.

Blood and lymphatic system disorders: Neutropenia
Cardiac disorder: Myocardial infarction (including acute MI), supraventricular tachycardia
Infections and infestations: *Clostridium difficile* colitis, sepsis
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps): Basal cell carcinoma
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: Chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary embolism

Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma

The safety of REVLIMID/ rituximab was evaluated in 398 patients with either previously treated follicular lymphoma or marginal zone lymphoma in two clinical trials; AUGMENT (N=176) and MAGNIFY (N=222) [see *Clinical Studies (14.4)*]. Subjects were 18 years or older in age, had an ECOG PS ≤ 2 , ANC $\geq 1,000$ cells/mm³ and platelets $\geq 75,000$ /mm³ (unless secondary to bone marrow involvement by lymphoma), hemoglobin ≥ 8 g/dL, AST and ALT $\leq 3 \times$ ULN (unless documented liver involvement with lymphoma, and creatinine clearance of ≥ 30 mL/min. Subjects with active HIV, hepatitis B or C were not eligible.

In the AUGMENT trial, patients received REVLIMID 20 mg daily by mouth on days 1 – 21 of each 28 day cycle with rituximab 375 mg/m² weekly (days 1, 8, 15 and 22 in cycle 1) then on day 1 of cycles 2-5 (n=176) or placebo with rituximab 375 mg/m² weekly (days 1, 8, 15 and 22 in cycle 1) then on day 1 of cycles 2-5 (n=180) for up to 12 cycles. In the MAGNIFY trial, patients received REVLIMID 20 mg by mouth daily, days 1-21 of each 28 day cycle with rituximab 375 mg/m² weekly (days 1, 8, 15 and 22 in cycle 1) then on day 1 of cycles 3, 5, 7, 9 and 11 in the induction phase of the trial (n=222). In the AUGMENT trial, 88.1% of patients completed at least 6 cycles of REVLIMID/rituximab, and 71% of patients completed 12 cycles. In the ongoing MAGNIFY trial as of May 1, 2017, 62.2% of patients completed at least 6 cycles of REVLIMID/rituximab, and 30.6% of patients completed 12 cycles.

Across both clinical trials (AUGMENT and MAGNIFY), patients had a median age of 64.5 years (26 to 91); 49% were male; and 81% were White.

Fatal adverse reactions occurred in 6 patients (1.5%) receiving REVLIMID/rituximab. Fatal adverse reactions (1 each) included cardio-respiratory arrest, arrhythmia, cardiopulmonary failure, multiple organ dysfunction syndrome, sepsis, and acute kidney injury. Serious adverse reactions occurred in 26% of patients receiving REVLIMID/rituximab in AUGMENT and 29% in MAGNIFY. The most frequent serious adverse reaction that occurred in $\geq 2.5\%$ of patients in the REVLIMID/rituximab arm was febrile neutropenia (3%). Permanent discontinuation of REVLIMID or rituximab due to an adverse reaction occurred in 14.6% of patients in the REVLIMID/rituximab arm. The most common adverse reaction (in at least 1%) requiring permanent discontinuation of REVLIMID or rituximab was neutropenia (4.8%).

The most common adverse reactions occurring in at least 20% of subjects were; neutropenia (48%), fatigue (37%), diarrhea (32%), constipation (27%), nausea (21%), and cough (20%).

Table 12: All Grade Adverse Reactions ($\geq 5\%$) or Grade 3/4 Adverse Reactions ($\geq 1\%$) in Patients with FL and MZL with a Difference Between Arms of $>1\%$ When Compared to Control Arm in AUGMENT Trial

Body System Adverse Reaction*	All Adverse Reactions ¹		Grade 3 / 4 Adverse Reactions ²	
	REVLIMID + Rituximab Arm (N=176) n (%)	Rituximab + Placebo (Control Arm) (N=180) n (%)	REVLIMID + Rituximab Arm (N=176) n (%)	Rituximab + Placebo (Control Arm) (N=180) n (%)
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection	32 (18)	23 (13)	2 (1.1)	4 (2.2)
Influenza [%]	17 (10)	8 (4.4)	1 (< 1)	0 (0)
Pneumonia ^{3,S,%}	13 (7)	6 (3.3)	6 (3.4)	4 (2.2)
Sinusitis	13 (7)	5 (2.8)	0 (0)	0 (0)
Urinary tract infection ⁵	13 (7)	7 (3.9)	1 (< 1)	1 (< 1)
Bronchitis	8 (4.5)	6 (3.3)	2 (1.1)	0 (0)
Gastroenteritis ⁵	6 (3.4)	4 (2.2)	2 (1.1)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)				
Tumor flare ^S	19 (11)	1 (< 1)	1 (< 1)	0 (0)
Blood and lymphatic disorders				
Neutropenia ^{3,S,%}	102 (58)	40 (22)	88 (50)	23 (13)

Body System Adverse Reaction*	All Adverse Reactions ¹		Grade 3 / 4 Adverse Reactions ²	
	REVLIMID + Rituximab Arm (N=176) n (%)	Rituximab + Placebo (Control Arm) (N=180) n (%)	REVLIMID + Rituximab Arm (N=176) n (%)	Rituximab + Placebo (Control Arm) (N=180) n (%)
Leukopenia ^{S,%}	36 (20)	17 (9)	12 (7)	3 (1.7)
Anemia ^{3,S}	28 (16)	8 (4.4)	8 (4.5)	1 (< 1)
Thrombocytopenia ^{3,S,%}	26 (15)	8 (4.4)	4 (2.3)	2 (1.1)
Lymphopenia	8 (4.5)	14 (8)	5 (2.8)	2 (1.1)
Febrile Neutropenia ^{3,S,%}	5 (2.8)	1 (< 1)	5 (2.8)	1 (< 1)
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased Appetite	23 (13)	11 (6)	2 (1.1)	0 (0)
Hypokalemia [%]	14 (8)	5 (2.8)	4 (2.3)	0 (0)
Hyperuricemia	10 (6)	8 (4.4)	1 (< 1)	1 (< 1)
Nervous system disorders				
Headache	26 (15)	17 (9)	1 (< 1)	0 (0)
Dizziness	15 (9)	9 (5)	0 (0)	0 (0)
Vascular disorders				
Hypotension [%]	9 (5)	1 (< 1)	1 (< 1)	0 (0)
Thromboembolic events ^{a,S}	8 (4.5)	2 (1.1)	4 (2.3)	2 (1.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough ^b	43 (24)	35 (19)	1 (< 1)	0 (0)
Dyspnea ^S	19 (11)	8 (4.4)	2 (1.1)	1 (< 1)
Oropharyngeal pain	10 (6)	8 (4.4)	0 (0)	0 (0)
Pulmonary Embolism ^{3,S}	4 (2.3)	1 (< 1)	4 (2.3)	1 (< 1)
Chronic obstructive pulmonary disease ^S	3 (1.7)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
Respiratory failure ^{3,S}	2 (1.1)	1 (< 1)	2 (1.1)	0 (0)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea ^{S,%}	55 (31)	41 (23)	5 (2.8)	0 (0)
Constipation	46 (26)	25 (14)	0 (0)	0 (0)
Abdominal pain ^{e,S}	32 (18)	20 (11)	2 (1.1)	0 (0)
Vomiting ^S	17 (10)	13 (7)	0 (0)	0 (0)
Dyspepsia	16 (9)	5 (2.8)	0 (0)	0 (0)
Stomatitis	9 (5)	7 (3.9)	0 (0)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash ^{S,d}	39 (22)	14 (8)	5 (2.8)	2 (1.1)
Pruritus ^{S,e}	36 (20)	9 (5)	2 (1.1)	0 (0)
Dry skin	9 (5)	6 (3.3)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis acneiform	8 (4.5)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Muscle Spasms	23 (13)	9 (5)	1 (< 1)	1 (< 1)
Pain in Extremity ^S	8 (4.5)	9 (5)	2 (1)	0 (0)
Renal disorders				
Acute Kidney Injury ^{3,S,@,%}	3 (1.7)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)

Body System Adverse Reaction*	All Adverse Reactions ¹		Grade 3 / 4 Adverse Reactions ²	
	REVLIMID + Rituximab Arm (N=176) n (%)	Rituximab + Placebo (Control Arm) (N=180) n (%)	REVLIMID + Rituximab Arm (N=176) n (%)	Rituximab + Placebo (Control Arm) (N=180) n (%)
Cardiac disorders				
Supraventricular tachycardia ^{3,5}	2 (1.1)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	38 (22)	33 (18)	2 (1.1)	1 (< 1)
Pyrexia ^{3,5}	37 (21)	27 (15)	1 (< 1)	3 (1.7)
Asthenia ^{5,%}	24 (14)	19 (11)	2 (1.1)	1 (< 1)
Edema Peripheral ⁵	23 (13)	16 (9)	0 (0)	0 (0)
Chills	14 (8)	8 (4.4)	0 (0)	0 (0)
Malaise	13 (7)	10 (6)	0 (0)	0 (0)
Influenza like illness	9 (5)	7 (3.9)	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders				
Insomnia	14 (8)	11 (6)	0 (0)	0 (0)
Investigations				
Alanine Aminotransferase Increased	18 (10)	15 (8)	3 (1.7)	1 (< 1)
WBC count decreased	16 (9)	13 (7)	5 (2.8)	2 (1.1)
Lymphocyte count decreased	12 (7)	12 (7)	6 (3.4)	2 (1.1)
Blood bilirubin increased	10 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Weight Decreased	12 (7)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)

Note: Adverse reactions are coded to body system/adverse reaction using MedDRA 21. A patient with multiple occurrences of an adverse reaction is counted only once under the applicable Body System/Adverse reaction.

¹ All treatment-emergent AEs in at least 5% of patients in the REVLIMID + rituximab group and at least 1% higher frequency (%) than the rituximab + placebo group (control arm).

² All grade 3 or 4 treatment-emergent AEs in at least 1% of patients in the REVLIMID + rituximab group and at least 1% higher frequency (%) than the rituximab + placebo group (control arm).

³ All serious treatment-emergent AEs in at least 1% of patients in the REVLIMID + rituximab group and at least 1% higher frequency (%) than the rituximab + placebo group (control arm).

⁵ Serious ADR reported.

@ - adverse reactions in which at least one resulted in a fatal outcome.

% - adverse reactions in which at least one was considered to be life threatening (if the outcome of the reaction was death, it is included with death cases).

*Adverse Reactions for combined ADR terms (based on relevant TEAE PTs [per MedDRA version 21.0]):

a "Thromboembolic events" combined term includes the following PTs: pulmonary embolism, deep vein thrombosis, cerebrovascular accident, embolism, and thrombosis.

b "Cough" combined AE term includes the following PTs: cough and productive cough.

c "Abdominal pain" combined AE term includes the following PTs: abdominal pain and abdominal pain upper.

d "Rash" combined AE term includes the following PTs: rash maculo-papular, rash erythematous, rash macular, rash papular, rash pruritic, and rash generalized.

e "Pruritus" combined AE term includes the following PTs: pruritus, pruritus generalized, rash pruritic, and pruritus allergic.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse drug reactions have been identified from the worldwide post-marketing experience with REVLIMID. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure [see *Warnings and Precautions Section (5.8 to 5.11, and 5.13)*]

Endocrine disorders: Hypothyroidism, hyperthyroidism

Hepatobiliary disorders: Hepatic failure (including fatality), toxic hepatitis, cytolytic hepatitis, cholestatic hepatitis, mixed cytolytic/cholestatic hepatitis, transient abnormal liver laboratory tests

Immune system disorders: Angioedema, anaphylaxis, acute graft-versus-host disease (following allogeneic hematopoietic transplant), solid organ transplant rejection

Infections and infestations: Viral reactivation (such as hepatitis B virus and herpes zoster), progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps): Tumor lysis syndrome, tumor flare reaction

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Pneumonitis

Skin and subcutaneous tissue disorders: Stevens-Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Digoxin

When digoxin was co-administered with multiple doses of REVLIMID (10 mg/day) the digoxin C_{max} and AUC_{inf} were increased by 14%. Periodically monitor digoxin plasma levels, in accordance with clinical judgment and based on standard clinical practice in patients receiving this medication, during administration of REVLIMID.

7.2 Concomitant Therapies That May Increase the Risk of Thrombosis

Erythropoietic agents, or other agents that may increase the risk of thrombosis, such as estrogen containing therapies, should be used with caution after making a benefit-risk assessment in patients receiving REVLIMID [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

7.3 Warfarin

Co-administration of multiple doses of REVLIMID (10 mg/day) with a single dose of warfarin (25 mg) had no effect on the pharmacokinetics of lenalidomide or R- and S-warfarin. Expected changes in laboratory assessments of PT and INR were observed after warfarin administration, but these changes were not affected by concomitant REVLIMID administration. It is not known whether there is an interaction between dexamethasone and warfarin. Close monitoring of PT and INR is recommended in patients with MM taking concomitant warfarin.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in females exposed to REVLIMID during pregnancy as well as female partners of male patients who are exposed to REVLIMID. This registry is also used to understand the root cause for the pregnancy. Report any suspected fetal exposure to REVLIMID to the FDA via the MedWatch program at 1-800-FDA-1088 and also to Celgene Corporation at 1-888-423-5436.

Risk Summary

Based on the mechanism of action [see *Clinical Pharmacology* (12.1)] and findings from animal studies [see *Data*], REVLIMID can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant female and is contraindicated during pregnancy [see *Boxed Warning, Contraindications* (4.1), and *Use in Specific Populations* (5.1)].

REVLIMID is a thalidomide analogue. Thalidomide is a human teratogen, inducing a high frequency of severe and life-threatening birth defects such as amelia (absence of limbs), phocomelia (short limbs), hypoplasticity of the bones, absence of bones, external ear abnormalities (including anotia, micropinna, small or absent external auditory canals), facial palsy, eye abnormalities (anophthalmos, microphthalmos), and congenital heart defects. Alimentary tract, urinary tract, and genital malformations have also been documented and mortality at or shortly after birth has been reported in about 40% of infants.

Lenalidomide caused thalidomide-type limb defects in monkey offspring. Lenalidomide crossed the placenta after administration to pregnant rabbits and pregnant rats [see *Data*]. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential risk to a fetus.

If pregnancy does occur during treatment, immediately discontinue the drug. Under these conditions, refer patient to an obstetrician/gynecologist experienced in reproductive toxicity for further evaluation and counseling. Report any suspected fetal exposure to REVLIMID to the FDA via the MedWatch program at 1-800-FDA-1088 and also to Celgene Corporation at 1-888-423-5436.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies.

Data

Animal data

In an embryo-fetal developmental toxicity study in monkeys, teratogenicity, including thalidomide-like limb defects, occurred in offspring when pregnant monkeys received oral lenalidomide during organogenesis. Exposure (AUC) in monkeys at the lowest dose was 0.17 times the human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 25 mg. Similar studies in pregnant rabbits and rats at 20 times and 200 times the MRHD respectively, produced embryo lethality in rabbits and no adverse reproductive effects in rats.

In a pre- and post-natal development study in rats, animals received lenalidomide from organogenesis through lactation. The study revealed a few adverse effects on the offspring of female rats treated with lenalidomide at doses up to 500 mg/kg (approximately 200 times the human dose of 25 mg based on body surface area). The male offspring exhibited slightly delayed sexual maturation and the female offspring had slightly lower body weight gains during gestation when bred to male offspring. As with thalidomide, the rat model may not adequately address the full spectrum of potential human embryo-fetal developmental effects for lenalidomide.

Following daily oral administration of lenalidomide from Gestation Day 7 through Gestation Day 20 in pregnant rabbits, fetal plasma lenalidomide concentrations were approximately 20-40% of the maternal C_{max} . Following a single oral dose to pregnant rats, lenalidomide was detected in fetal plasma and tissues; concentrations of radioactivity in fetal tissues were generally lower than those in maternal tissues. These data indicated that lenalidomide crossed the placenta.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of lenalidomide in human milk, the effects of REVLIMID on the breastfed child, or the effects of REVLIMID on milk production. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for adverse reactions in breastfed children from REVLIMID, advise women not to breastfeed during treatment with REVLIMID.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

REVLIMID can cause fetal harm when administered during pregnancy [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating REVLIMID therapy and during therapy. Advise females of reproductive potential that they must avoid pregnancy 4 weeks before therapy, while taking REVLIMID, during dose interruptions and for at least 4 weeks after completing therapy.

Females of reproductive potential must have 2 negative pregnancy tests before initiating REVLIMID. The first test should be performed within 10-14 days, and the second test within 24 hours prior to prescribing REVLIMID. Once treatment has started and during dose interruptions, pregnancy testing for females of reproductive potential should occur weekly during the first 4 weeks of use, then pregnancy testing should be repeated every 4 weeks in females with regular menstrual cycles. If menstrual cycles are irregular, the pregnancy testing should occur every 2 weeks. Pregnancy testing and counseling should be performed if a patient misses her period or if there is any abnormality in her menstrual bleeding. REVLIMID treatment must be discontinued during this evaluation.

Contraception

Females

Females of reproductive potential must commit either to abstain continuously from heterosexual sexual intercourse or to use 2 methods of reliable birth control simultaneously: one highly effective form of contraception – tubal ligation, IUD, hormonal (birth control pills, injections, hormonal patches, vaginal rings, or implants), or partner’s vasectomy, and 1 additional effective contraceptive method – male latex or synthetic condom, diaphragm, or cervical cap. Contraception must begin 4 weeks prior to initiating treatment with REVLIMID, during therapy, during dose interruptions, and continuing for 4 weeks following discontinuation of REVLIMID therapy. Reliable contraception is indicated even where there has been a history of infertility, unless due to hysterectomy. Females of reproductive potential should be referred to a qualified provider of contraceptive methods, if needed.

Males

Lenalidomide is present in the semen of males who take REVLIMID. Therefore, males must always use a latex or synthetic condom during any sexual contact with females of reproductive potential while taking REVLIMID and for up to 4 weeks after discontinuing REVLIMID, even if they have undergone a successful vasectomy. Male patients taking REVLIMID must not donate sperm.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

MM In Combination: Overall, of the 1613 patients in the NDMM study who received study treatment, 94% (1521 /1613) were 65 years of age or older, while 35% (561/1613) were over 75 years of age. The percentage of patients over age 75 was similar between study arms (Rd Continuous: 33%; Rd18: 34%; MPT: 33%). Overall, across all treatment arms, the frequency in most of the adverse reaction categories (eg, all adverse reactions, grade 3/4 adverse reactions, serious adverse reactions) was higher in older (> 75 years of age) than in younger (≤ 75 years of age) subjects. Grade 3 or 4 adverse reactions in the General Disorders and Administration Site Conditions body system were consistently reported at a higher frequency (with a difference of at least 5%) in older subjects than in younger subjects across all treatment arms. Grade 3 or 4 adverse reactions in the Infections and Infestations, Cardiac Disorders (including cardiac failure and congestive cardiac failure), Skin and Subcutaneous Tissue Disorders, and Renal and Urinary Disorders (including renal failure) body systems were also reported slightly, but consistently, more frequently (<5% difference), in older subjects than in younger subjects across all treatment arms. For other body systems (e.g., Blood and Lymphatic System Disorders, Infections and Infestations, Cardiac Disorders, Vascular Disorders), there was a less consistent trend for increased frequency of grade 3/4 adverse reactions in older vs younger subjects across all treatment arms. Serious adverse reactions were generally reported at a higher frequency in the older subjects than in the younger subjects across all treatment arms.

MM Maintenance Therapy: Overall, 10% (106/1018) of patients were 65 years of age or older, while no patients were over 75 years of age. Grade 3 or 4 adverse reactions were higher in the REVLIMID arm (more than 5% higher) in the patients 65 years of age or older versus younger patients. The frequency of Grade 3 or 4 adverse reactions in the Blood and Lymphatic System Disorders were higher in the REVLIMID arm (more than 5% higher) in the patients 65 years of age or older versus younger patients. There were not a sufficient number of patients 65 years of age or older in REVLIMID maintenance studies who experienced either a serious adverse reaction, or discontinued therapy due to an adverse reaction to determine whether elderly patients respond relative to safety differently from younger patients.

MM After At Least One Prior Therapy: Of the 703 MM patients who received study treatment in Studies 1 and 2, 45% were age 65 or over while 12% of patients were age 75 and over. The percentage of patients age 65 or over was not significantly different between the REVLIMID/dexamethasone and placebo/dexamethasone groups. Of the 353 patients who received REVLIMID/dexamethasone, 46% were age 65 and over. In both studies, patients > 65 years of age were more likely than patients ≤ 65 years of age to experience DVT, pulmonary embolism, atrial fibrillation, and renal failure following use of REVLIMID. No differences in efficacy were observed between patients over 65 years of age and younger patients.

Of the 148 patients with del 5q MDS enrolled in the major study, 38% were age 65 and over, while 33% were age 75 and over. Although the overall frequency of adverse reactions (100%) was the same in patients over 65 years of age as in younger patients, the frequency of serious adverse reactions was higher in patients over 65 years of age than in younger patients (54% vs. 33%). A greater proportion of patients over 65 years of age discontinued from the clinical studies because of adverse reactions than the proportion of younger patients (27% vs.16%). No differences in efficacy were observed between patients over 65 years of age and younger patients.

Of the 134 patients with MCL enrolled in the MCL trial, 63% were age 65 and over, while 22% of patients were age 75 and over. The overall frequency of adverse reactions was similar in patients over 65 years of age and in younger patients (98% vs. 100%). The overall incidence of grade 3 and 4 adverse reactions was also similar in these 2 patient groups (79% vs. 78%, respectively). The frequency of serious adverse reactions was higher in patients over 65 years of age than in younger patients (55% vs. 41%). No differences in efficacy were observed between patients over 65 years of age and younger patients.

FL or MZL in Combination: Overall, 48% (282/590) of patients were 65 years of age or older, while 14% (82/590) of patients were over 75 years of age. The overall frequency of adverse reactions was similar in patients 65 years of age or older and younger patients for both studies pooled (98%). Grade 3 or 4 adverse reactions were higher in the REVLIMID arm (more than 5% higher) in the patients 65 years of age or older versus younger patients (71% versus 59%). The frequency of Grade 3 or 4 adverse reactions were higher in the REVLIMID arm (more than 5% higher) in the patients 65 years of age or older versus younger patients in the Blood and Lymphatic System Disorders (47% versus 40%) and Infections and Infestations (16% versus 11%). Serious adverse reactions were higher in the REVLIMID arm (more than 5% higher) in the patients 65 years of age or older versus younger patients (37% versus 18%). The frequency of serious adverse reactions were higher in the REVLIMID arm (more than 5% higher) in the patients 65 years of age or older versus younger patients in Infections and Infestations (15% versus 6%).

Since elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection. Monitor renal function.

8.6 Renal Impairment

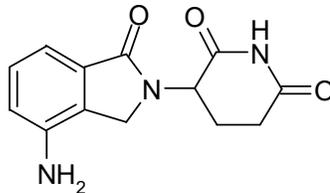
Adjust the starting dose of REVLIMID based on the creatinine clearance value and for patients on dialysis [see *Dosage and Administration (2.6)*].

10 OVERDOSAGE

There is no specific experience in the management of REVLIMID overdose in patients with MM, MDS, MCL, FL, or MZL. In dose-ranging studies in healthy subjects, some were exposed to up to 200 mg (administered 100 mg BID) and in single-dose studies, some subjects were exposed to up to 400 mg. Pruritus, urticaria, rash, and elevated liver transaminases were the primary reported AEs. In clinical trials, the dose-limiting toxicity was neutropenia and thrombocytopenia.

11 DESCRIPTION

REVLIMID, a thalidomide analogue, is an immunomodulatory agent with antiangiogenic and antineoplastic properties. The chemical name is 3-(4-amino-1-oxo 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) piperidine-2,6-dione and it has the following chemical structure:



3-(4-amino-1-oxo 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) piperidine-2,6-dione

The empirical formula for lenalidomide is $C_{13}H_{13}N_3O_3$, and the gram molecular weight is 259.3.

Lenalidomide is an off-white to pale-yellow solid powder. It is soluble in organic solvent/water mixtures, and buffered aqueous solvents. Lenalidomide is more soluble in organic solvents and low pH solutions. Solubility was significantly lower in less acidic buffers, ranging from about 0.4 to 0.5 mg/ml. Lenalidomide has an asymmetric carbon atom and can exist as the optically active forms S(-) and R(+), and is produced as a racemic mixture with a net optical rotation of zero.

REVLIMID is available in 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg and 25 mg capsules for oral administration. Each capsule contains lenalidomide as the active ingredient and the following inactive ingredients: lactose anhydrous, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, and magnesium stearate. The 5 mg and 25 mg capsule shell contains gelatin, titanium dioxide and black ink. The 2.5 mg and 10 mg capsule shell contains gelatin, FD&C blue #2, yellow iron oxide, titanium dioxide and black ink. The 15 mg capsule shell contains gelatin, FD&C blue #2, titanium dioxide and black ink. The 20 mg capsule shell contains gelatin, FD&C blue #2, yellow iron oxide, titanium dioxide and black ink.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Lenalidomide is an analogue of thalidomide with immunomodulatory, antiangiogenic, and antineoplastic properties. Cellular activities of lenalidomide are mediated through its target cereblon, a component of a cullin ring E3 ubiquitin ligase enzyme complex. *In vitro*, in the presence of drug, substrate proteins (including Aiolos, Ikaros, and CK1 α) are targeted for ubiquitination and subsequent degradation leading to direct cytotoxic and immunomodulatory effects. Lenalidomide inhibits proliferation and induces apoptosis of certain hematopoietic tumor cells including MM, mantle cell lymphoma, and del (5q) myelodysplastic syndromes, follicular lymphoma and marginal zone lymphoma *in vitro*. Lenalidomide causes a delay in tumor growth in some *in vivo* nonclinical hematopoietic tumor models including MM. Immunomodulatory properties of lenalidomide include increased number and activation of T cells and natural killer (NK) cells leading to direct and enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) via increased secretion of interleukin-2 and interferon-gamma, increased numbers of NKT cells, and inhibition of pro-inflammatory cytokines (e.g., TNF- α and IL-6) by monocytes. In MM cells, the combination of lenalidomide and dexamethasone synergizes the inhibition of cell proliferation and the induction of apoptosis. The combination of lenalidomide and rituximab increases ADCC and direct tumor apoptosis in follicular lymphoma cells and increases ADCC in marginal zone lymphoma cells compared to rituximab alone *in vitro*.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of lenalidomide on the QTc interval was evaluated in 60 healthy male subjects in a thorough QT study. At a dose two times the maximum recommended dose, lenalidomide did not prolong the QTc interval. The largest upper bound of the two-sided 90% CI for the mean differences between lenalidomide and placebo was below 10 ms.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Lenalidomide is rapidly absorbed following oral administration. Following single and multiple doses of REVLIMID in patients with MM or MDS, the maximum plasma concentrations occurred between 0.5 and 6 hours post-dose. The single and multiple dose pharmacokinetic disposition of lenalidomide is linear with AUC and C_{max} values increasing proportionally with dose. Multiple doses of REVLIMID at the recommended dosage does not result in drug accumulation.

Administration of a single 25 mg dose of REVLIMID with a high-fat meal in healthy subjects reduces the extent of absorption, with an approximate 20% decrease in AUC and 50% decrease in C_{max} . In the trials where the efficacy and safety were established for REVLIMID, the drug was administered without regard to food intake. REVLIMID can be administered with or without food.

The oral absorption rate of lenalidomide in patients with MCL is similar to that observed in patients with MM or MDS.

Distribution

In vitro [^{14}C]-lenalidomide binding to plasma proteins is approximately 30%.

Lenalidomide is present in semen at 2 hours (1379 ng/ejaculate) and 24 hours (35 ng/ejaculate) after the administration of REVLIMID 25 mg daily.

Elimination

The mean half-life of lenalidomide is 3 hours in healthy subjects and 3 to 5 hours in patients with MM, MDS or MCL.

Metabolism

Lenalidomide undergoes limited metabolism. Unchanged lenalidomide is the predominant circulating component in humans. Two identified metabolites are 5-hydroxy-lenalidomide and N-acetyl-lenalidomide; each constitutes less than 5% of parent levels in circulation.

Excretion

Elimination is primarily renal. Following a single oral administration of [^{14}C]-lenalidomide 25 mg to healthy subjects, approximately 90% and 4% of the radioactive dose was eliminated within ten days in urine and feces, respectively. Approximately 82% of the radioactive dose was excreted as lenalidomide in the urine within 24 hours. Hydroxy-lenalidomide and N-acetyl-lenalidomide represented 4.6% and 1.8% of the excreted dose, respectively. The renal clearance of lenalidomide exceeds the glomerular filtration rate.

Specific Populations

Renal Impairment Eight subjects with mild renal impairment (creatinine clearance (CLcr) 50 to 79 mL/min calculated using Cockcroft-Gault), 9 subjects with moderate renal impairment (CLcr 30 to 49 mL/min), 4 subjects with severe renal impairment (CLcr < 30 mL/min), and 6 patients with end stage renal disease (ESRD) requiring dialysis were administered a single 25 mg dose of REVLIMID. Three healthy subjects of similar age with normal renal function (CLcr > 80 mL/min) were also administered a single 25 mg dose of REVLIMID. As CLcr decreased, half-life increased and drug clearance decreased linearly. Patients with moderate and severe impairment had a 3-fold increase in half-life and a 66% to 75% decrease in drug clearance compared to healthy subjects. Patients on hemodialysis (n=6) had an approximate 4.5-fold increase in half-life and an 80% decrease in drug clearance compared to healthy subjects. Approximately 30% of the drug in body was removed during a 4-hour hemodialysis session.

Adjust the starting dose of REVLIMID in patients with renal impairment based on the CLcr value [see *Dosage and Administration (2.6)*].

Hepatic Impairment Mild hepatic impairment (defined as total bilirubin > 1 to 1.5 times upper limit normal (ULN) or any aspartate transaminase greater than ULN) did not influence the disposition of lenalidomide. No pharmacokinetic data is available for patients with moderate to severe hepatic impairment.

Other Intrinsic Factors Age (39 to 85 years), body weight (33 to 135 kg), sex, race, and type of hematological malignancies (MM, MDS or MCL) did not have a clinically relevant effect on lenalidomide clearance in adult patients.

Drug Interactions

Co-administration of a single dose or multiple doses of dexamethasone (40 mg) had no clinically relevant effect on the multiple dose pharmacokinetics of REVLIMID (25 mg).

Co-administration of REVLIMID (25 mg) after multiple doses of a P-gp inhibitor such as quinidine (600 mg twice daily) did not significantly increase the C_{max} or AUC of lenalidomide.

Co-administration of the P-gp inhibitor and substrate temsirolimus (25 mg), with REVLIMID (25 mg) did not significantly alter the pharmacokinetics of lenalidomide, temsirolimus, or sirolimus (metabolite of temsirolimus).

In vitro studies demonstrated that REVLIMID is a substrate of P-glycoprotein (P-gp). REVLIMID is not a substrate of human breast cancer resistance protein (BCRP), multidrug resistance protein (MRP) transporters MRP1, MRP2, or MRP3, organic anion transporters (OAT) OAT1 and OAT3, organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1), organic cation transporters (OCT) OCT1 and OCT2, multidrug and toxin extrusion protein (MATE) MATE1, and organic cation transporters novel (OCTN) OCTN1 and OCTN2. Lenalidomide is not an inhibitor of P-gp, bile salt export pump (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, or OCT2. Lenalidomide does not inhibit or induce CYP450 isoenzymes. Also, lenalidomide does not inhibit bilirubin glucuronidation formation in human liver microsomes with UGT1A1 genotyped as UGT1A1*1/*1, UGT1A1*1/*28, and UGT1A1*28/*28.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies with lenalidomide have not been conducted.

Lenalidomide was not mutagenic in the bacterial reverse mutation assay (Ames test) and did not induce chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes, or mutations at the thymidine kinase (tk) locus of mouse lymphoma L5178Y cells. Lenalidomide did not increase morphological transformation in Syrian Hamster Embryo assay or induce micronuclei in the polychromatic erythrocytes of the bone marrow of male rats.

A fertility and early embryonic development study in rats, with administration of lenalidomide up to 500 mg/kg (approximately 200 times the human dose of 25 mg, based on body surface area) produced no parental toxicity and no adverse effects on fertility.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Multiple Myeloma

Randomized, Open-Label Clinical Trial in Patients with Newly Diagnosed MM:

A randomized multicenter, open-label, 3-arm trial of 1,623 patients, was conducted to compare the efficacy and safety of REVLIMID and low-dose dexamethasone (Rd) given for 2 different durations of time to that of melphalan, prednisone and thalidomide (MPT) in newly diagnosed MM patients who were not a candidate for stem cell transplant. In the first arm of the study, Rd was given continuously until progressive disease [Arm Rd Continuous]. In the second arm, Rd was given for up to eighteen 28-day cycles [72 weeks, Arm Rd18]. In the third arm, melphalan, prednisone and thalidomide (MPT) was given for a maximum of twelve 42-day cycles (72 weeks). For the purposes of this study, a patient who was < 65 years of age was not a candidate for SCT if the patient refused to undergo SCT therapy or the patient did not have access to SCT due to cost or other reasons. Patients were stratified at randomization by age (≤ 75 versus > 75 years), stage (ISS Stages I and II versus Stage III), and country.

Patients in the Rd Continuous and Rd18 arms received REVLIMID 25 mg once daily on Days 1 to 21 of 28-day cycles. Dexamethasone was dosed 40 mg once daily on Days 1, 8, 15, and 22 of each 28-day cycle. For patients over > 75 years old, the starting dose of dexamethasone was 20 mg orally once daily on days 1,8,15, and 22 of repeated 28-day cycles. Initial dose and regimens for Rd Continuous and Rd18 were adjusted according to age and renal function. All patients received prophylactic anticoagulation with the most commonly used being aspirin.

The demographics and disease-related baseline characteristics of the patients were balanced among the 3 arms. In general, study subjects had advanced-stage disease. Of the total study population, the median age was 73 in the 3 arms with 35% of total patients > 75 years of age; 59% had ISS Stage I/II; 41% had ISS stage III; 9% had severe renal impairment (creatinine clearance [CLCr] < 30 mL/min); 23% had moderate renal impairment (CLCr > 30 to 50 mL/min; 44% had mild renal impairment (CLCr > 50 to 80 mL/min). For ECOG Performance Status, 29% were Grade 0, 49% Grade 1, 21% Grade 2, 0.4% \geq Grade 3.

The primary efficacy endpoint, progression-free survival (PFS), was defined as the time from randomization to the first documentation of disease progression as determined by Independent Response Adjudication Committee (IRAC), based on International Myeloma Working Group [IMWG] criteria or death due to any cause, whichever occurred first during the study until the end of the PFS follow-up phase. For the efficacy analysis of all endpoints, the primary comparison was between Rd Continuous and MPT arms. The efficacy results are summarized in the table below. PFS was significantly longer with Rd Continuous than MPT: HR 0.72 (95% CI: 0.61-0.85 p < 0.0001). A lower percentage of subjects in the Rd Continuous arm compared with the MPT arm had PFS events (52% versus 61%, respectively). The improvement in median PFS time in the Rd Continuous arm compared with the MPT arm was 4.3 months. The myeloma response rate was higher with Rd Continuous compared with MPT (75.1% versus 62.3%); with a complete response in 15.1% of Rd Continuous arm patients versus 9.3% in the MPT arm. The median time to first response was 1.8 months in the Rd Continuous arm versus 2.8 months in the MPT arm.

For the interim OS analysis with 03 March 2014 data cutoff, the median follow-up time for all surviving patients is 45.5 months, with 697 death events, representing 78% of prespecified events required for the planned final OS analysis (697/896 of the final OS events). The observed OS HR was 0.75 for Rd Continuous versus MPT (95% CI = 0.62, 0.90).

Table 13: Overview of Efficacy Results – Study MM-020 (Intent-to-treat Population)

	Rd Continuous (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS – IRAC (months)^g			
Number of PFS events	278 (52)	348 (64.3)	334 (61.1)
Median ^a PFS time, months (95% CI) ^b	25.5 (20.7, 29.4)	20.7 (19.4, 22)	21.2 (19.3, 23.2)
HR [95% CI] ^c ; p-value ^d			
Rd Continuous vs MPT	0.72 (0.61, 0.85); <0.0001		
Rd Continuous vs Rd18	0.70 (0.60, 0.82)		
Rd18 vs MPT	1.03 (0.89, 1.20)		
Overall Survival (months)^h			
Number of Death events	208 (38.9)	228 (42.1)	261 (47.7)
Median ^a OS time, months (95% CI) ^b	58.9 (56, NE) ^f	56.7 (50.1, NE)	48.5 (44.2, 52)
HR [95% CI] ^c			
Rd Continuous vs MPT	0.75 (0.62, 0.90)		
Rd Continuous vs Rd18	0.91 (0.75, 1.09)		
Rd18 vs MPT	0.83 (0.69, 0.99)		
Response Rate^e – IRAC, n (%)^g			
CR	81 (15.1)	77 (14.2)	51 (9.3)
VGPR	152 (28.4)	154 (28.5)	103 (18.8)
PR	169 (31.6)	166 (30.7)	187 (34.2)
Overall response: CR, VGPR, or PR	402 (75.1)	397 (73.4)	341 (62.3)

CR = complete response; d = low-dose dexamethasone; HR = hazard ratio; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; M = melphalan; NE = not estimable; OS = overall survival; P = prednisone; PFS = progression-free survival; PR = partial response; R = REVLIMID; Rd

Continuous = Rd given until documentation of progressive disease; Rd18 = Rd given for ≤ 18 cycles; T = thalidomide; VGPR = very good partial response; vs = versus.

^a The median is based on the Kaplan-Meier estimate.

^b The 95% Confidence Interval (CI) about the median.

^c Based on Cox proportional hazards model comparing the hazard functions associated with the indicated treatment arms.

^d The p-value is based on the unstratified log-rank test of Kaplan-Meier curve differences between the indicated treatment arms.

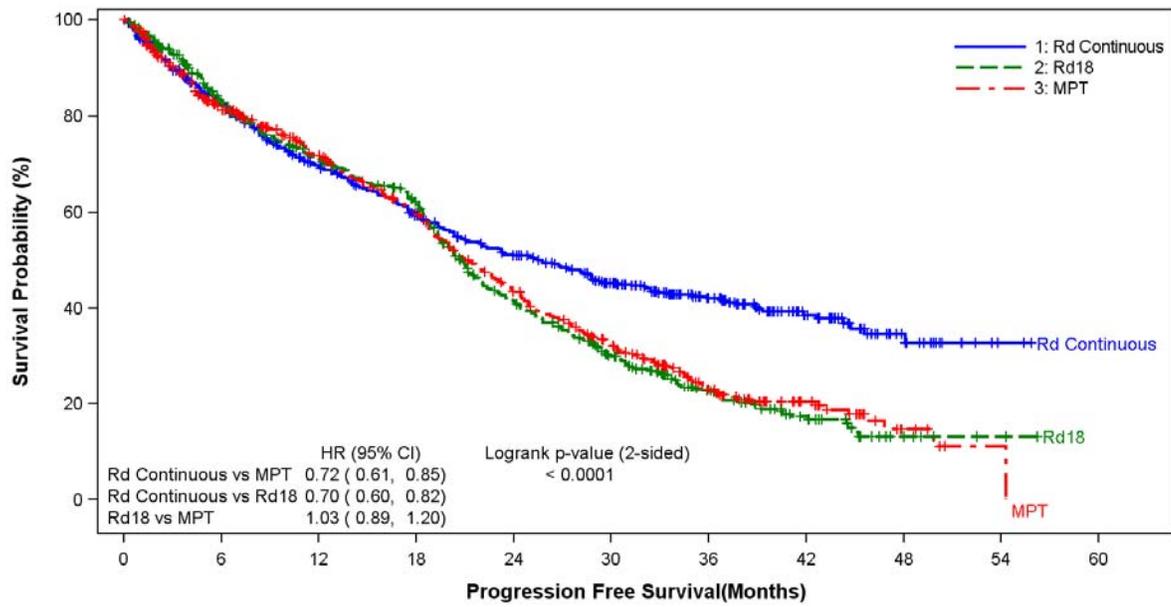
^e Best assessment of response during the treatment phase of the study.

^f Including patients with no response assessment data or whose only assessment was “response not evaluable.”

^g Data cutoff date = 24 May 2013.

^h Data cutoff date = 3 March 2014.

**Kaplan-Meier Curves of Progression-free Survival Based on IRAC Assessment (ITT MM Population)
Between Arms Rd Continuous, Rd18 and MPT
Cutoff date: 24 May 2013**



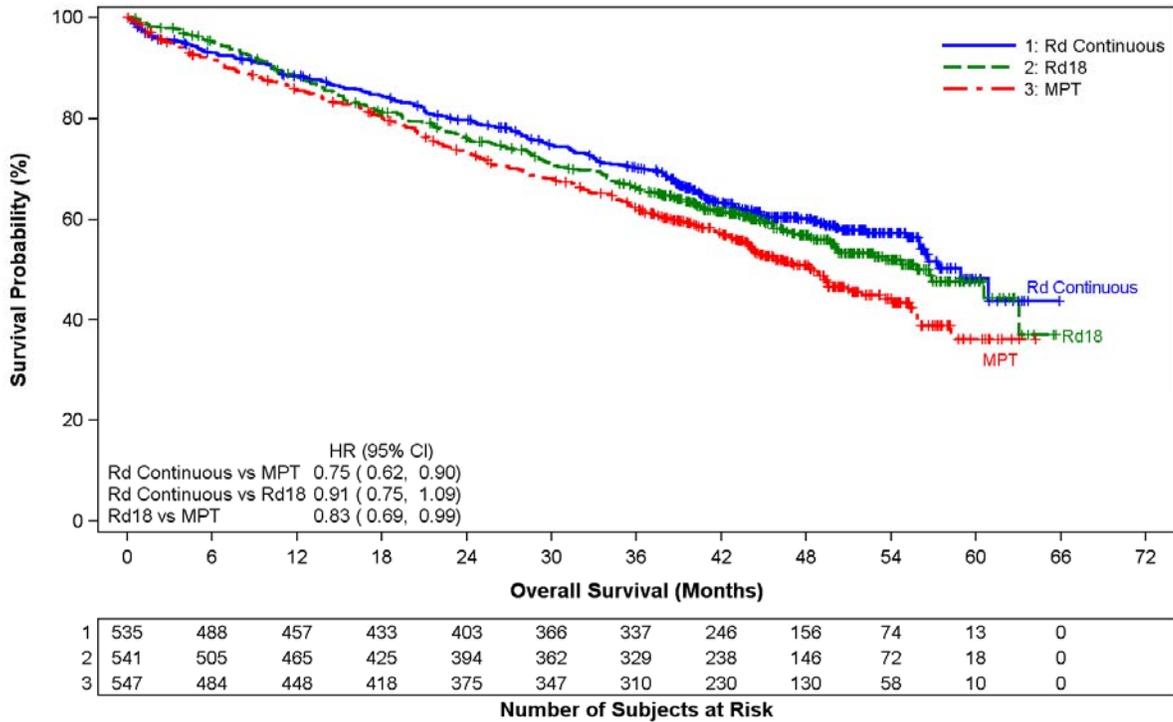
1	535	400	319	265	218	168	105	55	19	2	0
2	541	391	319	265	167	108	56	30	7	2	0
3	547	380	304	244	170	116	58	28	6	1	0

Number of Subjects at Risk

PFS Events: Rd Continuous=278/535 (52.0%) Rd18=348/541 (64.3%) MPT=334/547 (61.1%)

CI = confidence interval; d = low-dose dexamethasone; HR = hazard ratio; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; M = melphalan; P = prednisone; R = REVLIMID; Rd Continuous = Rd given until documentation of progressive disease; Rd18 = Rd given for ≤ 18 cycles; T = thalidomide.

**Kaplan-Meier Curves of Overall Survival (ITT MM Population)
Between Arms Rd Continuous, Rd18 and MPT
Cutoff date: 03 Mar 2014**



OS Events: Rd Continuous=208/535 (38.9%) Rd18=228/541 (42.1%) MPT=261/547 (47.7%)

CI = confidence interval; d = low-dose dexamethasone; HR = hazard ratio; M = melphalan; P = prednisone; R = REVLIMID; Rd Continuous = Rd given until documentation of progressive disease; Rd18 = Rd given for ≤18 cycles; T = thalidomide.

Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials - Maintenance Following Auto-HSCT:

Two multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled studies were conducted to evaluate the efficacy and safety of REVLIMID maintenance therapy in the treatment of MM patients after auto-HSCT. In Maintenance Study 1, patients between 18 and 70 years of age who had undergone induction therapy followed by auto-HSCT were eligible. Induction therapy must have occurred within 12 months. Within 90-100 days after auto-HSCT, patients with at least a stable disease response were randomized 1:1 to receive either REVLIMID or placebo maintenance. In Maintenance Study 2, patients aged < 65 years at diagnosis who had undergone induction therapy followed by auto-HSCT and had achieved at least a stable disease response at the time of hematologic recovery were eligible. Within 6 months after auto-HSCT, patients were randomized 1:1 to receive either REVLIMID or placebo maintenance. Patients eligible for both trials had to have CLcr ≥30 mL/minute.

In both studies, the REVLIMID maintenance dose was 10 mg once daily on days 1-28 of repeated 28-day cycles, could be increased to 15 mg once daily after 3 months in the absence of dose-limiting toxicity, and treatment was to be continued until disease progression or patient withdrawal for another reason. The dose was reduced, or treatment was temporarily interrupted or stopped, as needed to manage toxicity. A dose increase to 15 mg once daily occurred in 135 patients (58%) in Maintenance Study 1, and in 185 patients (60%) in Maintenance Study 2.

The demographics and disease-related baseline characteristics of the patients were similar across the two studies and reflected a typical MM population after auto-HSCT (see Table 14).

Table 14: Baseline Demographic and Disease-Related Characteristics – MM Maintenance Studies 1 and 2

	Maintenance Study 1		Maintenance Study 2	
	REVLIMID N = 231	Placebo N = 229	REVLIMID N = 307	Placebo N = 307
Age (years)				
Median	58	58	57.5	58.1
(Min, max)	(29, 71)	(39, 71)	(22.7, 68.3)	(32.3, 67)
Sex, n (%)				
Male	121 (52)	129 (56)	169 (55)	181 (59)
Female	110 (48)	100 (44)	138 (45)	126 (41)
ISS Stage at Diagnosis, n (%)				
Stage I or II	120 (52)	131 (57)	232 (76)	250 (81)
<i>Stage I</i>	62 (27)	85 (37)	128 (42)	143 (47)
<i>Stage II</i>	58 (25)	46 (20)	104 (34)	107 (35)
Stage III	39 (17)	35 (15)	66 (21)	46 (15)
Missing	72 (31)	63 (28)	9 (3)	11 (4)
CrCl at Post-auto-HSCT, n (%)				
< 50 mL/min	23 (10)	16 (7)	10 (3)	9 (3)
≥ 50 mL/min	201 (87)	204 (89)	178 (58)	200 (65)
Missing	7 (3)	9 (4)	119 (39)	98 (32)

Data cutoff date = 1 March 2015.

The major efficacy endpoint of both studies was PFS defined from randomization to the date of progression or death, whichever occurred first; the individual studies were not powered for an overall survival endpoint. Both studies were unblinded upon the recommendations of their respective data monitoring committees and after surpassing the respective thresholds for preplanned interim analyses of PFS. After unblinding, patients continued to be followed as before. Patients in the placebo arm of Maintenance Study 1 were allowed to cross over to receive REVLIMID before disease progression (76 patients [33%] crossed over to REVLIMID); patients in Maintenance Study 2 were not recommended to cross over. The efficacy results are summarized in the following table. In both studies, the primary analysis of PFS at unblinding was significantly longer with REVLIMID compared to placebo: Maintenance Study 1 HR 0.38 (95% CI: 0.27-0.54 p <0.001) and Maintenance Study 2 HR 0.50 (95% CI: 0.39-0.64 p <0.001). For both studies, PFS was updated with a cutoff date of 1 March 2015 as shown in the table and the following Kaplan Meier graphs. With longer follow-up (median 72.4 and 86.0 months, respectively), the updated PFS analyses for both studies continue to show a PFS advantage for REVLIMID compared to placebo: Maintenance Study 1 HR 0.38 (95% CI: 0.28-0.50) with median PFS of 68.6 months and Maintenance Study 2 HR 0.53 (95% CI: 0.44-0.64) with median PFS of 46.3 months.

Descriptive analysis of OS data with a cutoff date of 1 February 2016 are provided in Table 15. Median follow-up time was 81.6 and 96.7 months for Maintenance Study 1 and Maintenance Study 2, respectively. Median OS was 111.0 and 84.2 months for REVLIMID and placebo, respectively, for Maintenance Study 1, and 105.9 and 88.1 months, for REVLIMID and placebo, respectively, for Maintenance Study 2.

Table 15: Progression-free Survival and Overall Survival from Randomization in MM Maintenance Studies 1 and 2 (ITT Post-Auto-HSCT Population)

	Maintenance Study 1		Maintenance Study 2	
	REVLIMID N = 231	Placebo N = 229	REVLIMID N = 307	Placebo N = 307
PFS at Unblinding				
PFS Events n (%)	46 (20)	98 (43)	103 (34)	160 (52)
Median in months [95% CI]	33.9 [NE, NE]	19 [16.2, 25.6]	41.2 [38.3, NE]	23.0 [21.2, 28.0]
Hazard Ratio [95% CI]	0.38 [0.27, 0.54]		0.50 [0.39, 0.64]	
Log-rank Test p-value	<0.001		<0.001	
PFS at Updated Analysis 1 March 2015 (Studies 1 and 2)				
PFS Events n (%)	97 (42)	116 (51)	191 (62)	248 (81)
Median in months [95% CI]	68.6 [52.8, NE]	22.5 [18.8, 30.0]	46.3 [40.1, 56.6]	23.8 [21.0, 27.3]
Hazard Ratio [95% CI]	0.38 [0.28, 0.50]		0.53 [0.44, 0.64]	
OS at Updated Analysis 1 Feb 2016 (Studies 1 and 2)				
OS Events n (%)	82 (35)	114 (50)	143 (47)	160 (52)
Median in months [95% CI]	111 [101.8, NE]	84.2 [71.0, 102.7]	105.9 [88.8, NE]	88.1 [80.7, 108.4]
Hazard Ratio [95% CI]	0.59 [0.44, 0.78]		0.90 [0.72, 1.13]	

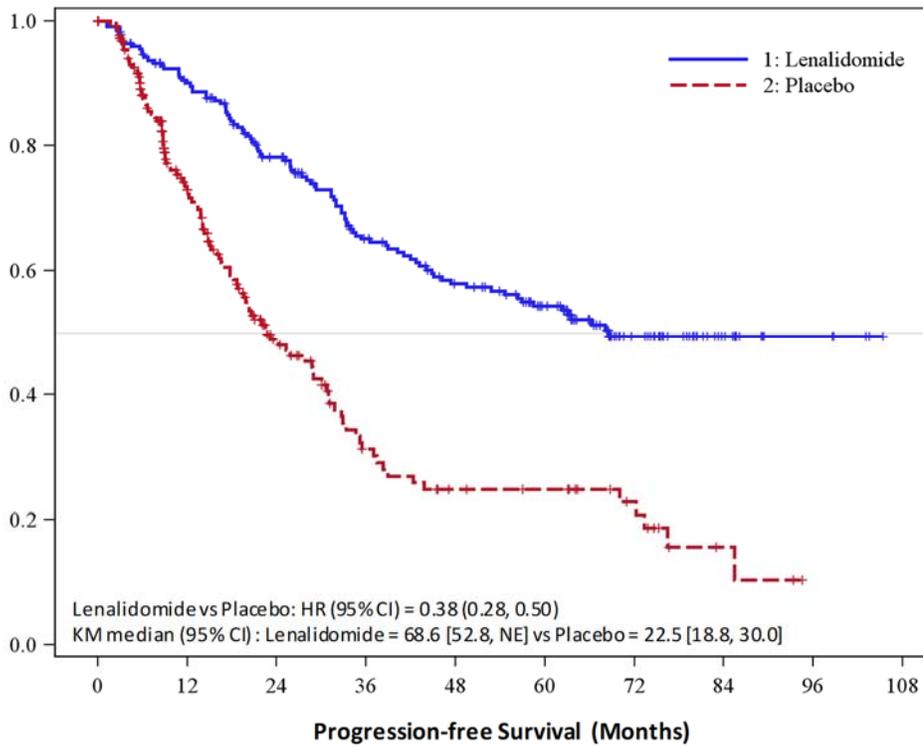
Date of Unblinding in Maintenance Study 1 and 2 = 17 December 2009 and 7 July 2010, respectively.

Auto-HSCT = autologous hematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; ITT = intent to treat; NE = not estimable; PFS = progression-free survival.

PFS at time of unblinding for Maintenance Study 2 was based on assessment by an Independent Review Committee. All other PFS analyses were based on assessment by investigator.

Note: The median is based on Kaplan-Meier estimate, with 95% CIs about the median overall PFS time. Hazard ratio is based on a proportional hazards model stratified by stratification factors comparing the hazard functions associated with treatment arms (REVLIMID:placebo).

Kaplan-Meier Curves of Progression-free Survival from Randomization (ITT Post-Auto-HSCT Population) in MM Maintenance Study 1 between REVLIMID and Placebo Arms (Updated Cutoff Date 1 March 2015)



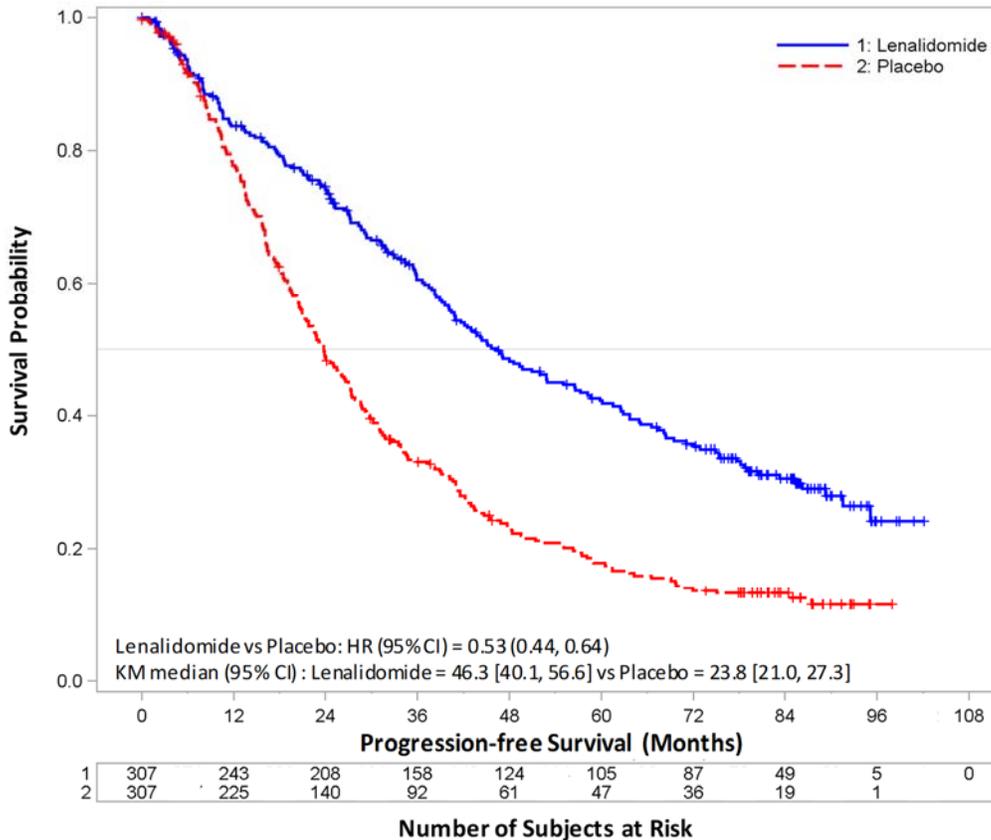
1	231	194	158	121	102	82	40	16	5	0
2	229	116	57	29	20	18	11	3	0	0

Number of Subjects at Risk

PFS Events: Lenalidomide = 97/231 (42%), Placebo = 116/229 (51%)

Auto-HSCT = autologous hematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; KM = Kaplan-Meier; PFS = progression-free survival; vs = versus.

Kaplan-Meier Curves of Progression-free Survival from Randomization (ITT Post-Auto-HSCT Population) in MM Maintenance Study 2 between REVLIMID and Placebo Arms (Updated Cutoff Date 1 March 2015)



PFS Events: Lenalidomide = 191/307 (62%), Placebo = 248/307 (81%)

Auto-HSCT = autologous hematopoietic stem cell transplantation; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; PFS = progression-free survival; vs = versus.

Randomized, Open-Label Clinical Studies in Patients with MM After At Least One Prior Therapy

Two randomized studies (Studies 1 and 2) were conducted to evaluate the efficacy and safety of REVLIMID. These multicenter, multinational, double-blind, placebo-controlled studies compared REVLIMID plus oral pulse high-dose dexamethasone therapy to dexamethasone therapy alone in patients with MM who had received at least one prior treatment. These studies enrolled patients with absolute neutrophil counts (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$, platelet counts $\geq 75,000/\text{mm}^3$, serum creatinine ≤ 2.5 mg/dL, serum SGOT/AST or SGPT/ALT $\leq 3 \times$ upper limit of normal (ULN), and serum direct bilirubin ≤ 2 mg/dL.

In both studies, patients in the REVLIMID/dexamethasone group took 25 mg of REVLIMID orally once daily on Days 1 to 21 and a matching placebo capsule once daily on Days 22 to 28 of each 28-day cycle. Patients in the placebo/dexamethasone group took 1 placebo capsule on Days 1 to 28 of each 28-day cycle. Patients in both treatment groups took 40 mg of dexamethasone orally once daily on Days 1 to 4, 9 to 12, and 17 to 20 of each 28-day cycle for the first 4 cycles of therapy.

The dose of dexamethasone was reduced to 40 mg orally once daily on Days 1 to 4 of each 28-day cycle after the first 4 cycles of therapy. In both studies, treatment was to continue until disease progression.

In both studies, dose adjustments were allowed based on clinical and laboratory findings. Sequential dose reductions to 15 mg daily, 10 mg daily and 5 mg daily were allowed for toxicity [see *Dosage and Administration (2.1)*].

Table 16 summarizes the baseline patient and disease characteristics in the two studies. In both studies, baseline demographic and disease-related characteristics were comparable between the REVLIMID/dexamethasone and placebo/dexamethasone groups.

Table 16: Baseline Demographic and Disease-Related Characteristics – MM Studies 1 and 2

	Study 1		Study 2	
	REVLIMID/Dex N=177	Placebo/Dex N=176	REVLIMID/Dex N=176	Placebo/Dex N=175
Patient Characteristics				
Age (years)				
Median	64	62	63	64
Min, Max	36, 86	37, 85	33, 84	40, 82
Sex				
Male	106 (60%)	104 (59%)	104 (59%)	103 (59%)
Female	71 (40%)	72 (41%)	72 (41%)	72 (41%)
Race/Ethnicity				
White	141(80%)	148 (84%)	172 (98%)	175 (100%)
Other	36 (20%)	28 (16%)	4 (2%)	0 (0%)
ECOG Performance				
Status 0-1	157 (89%)	168 (95%)	150 (85%)	144 (82%)
Disease Characteristics				
Multiple Myeloma Stage (Durie-Salmon)				
I	3%	3%	6%	5%
II	32%	31%	28%	33%
III	64%	66%	65%	63%
β2-microglobulin (mg/L)				
≤ 2.5 mg/L	52 (29%)	51 (29%)	51 (29%)	48 (27%)
> 2.5 mg/L	125 (71%)	125 (71%)	125 (71%)	127 (73%)
Number of Prior Therapies				
1	38%	38%	32%	33%
≥ 2	62%	62%	68%	67%
Types of Prior Therapies				
Stem Cell Transplantation	62%	61%	55%	54%
Thalidomide	42%	46%	30%	38%
Dexamethasone	81%	71%	66%	69%
Bortezomib	11%	11%	5%	4%
Melphalan	33%	31%	56%	52%
Doxorubicin	55%	51%	56%	57%

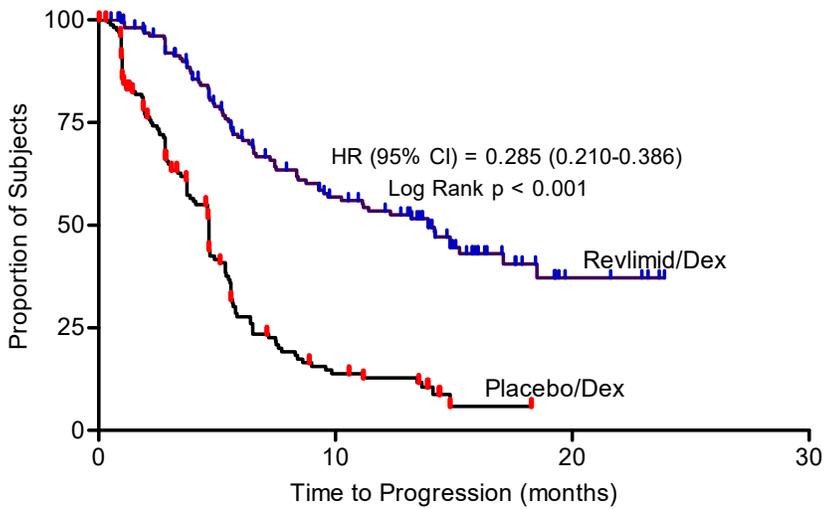
The primary efficacy endpoint in both studies was time to progression (TTP). TTP was defined as the time from randomization to the first occurrence of progressive disease.

Preplanned interim analyses of both studies showed that the combination of REVLIMID/dexamethasone was significantly superior to dexamethasone alone for TTP. The studies were unblinded to allow patients in the placebo/dexamethasone group to receive treatment with the REVLIMID/dexamethasone combination. For both studies, the extended follow-up survival data with crossovers were analyzed. In study 1, the median survival time was 39.4 months (95%CI: 32.9, 47.4) in REVLIMID/dexamethasone group and 31.6 months (95% CI: 24.1, 40.9) in placebo/dexamethasone group, with a hazard ratio of 0.79 (95% CI: 0.61-1.03). In study 2, the median survival time was 37.5 months (95%CI: 29.9, 46.6) in REVLIMID/dexamethasone group and 30.8 months (95%CI: 23.5, 40.3) in placebo/dexamethasone group, with a hazard ratio of 0.86 (95% CI: 0.65-1.14).

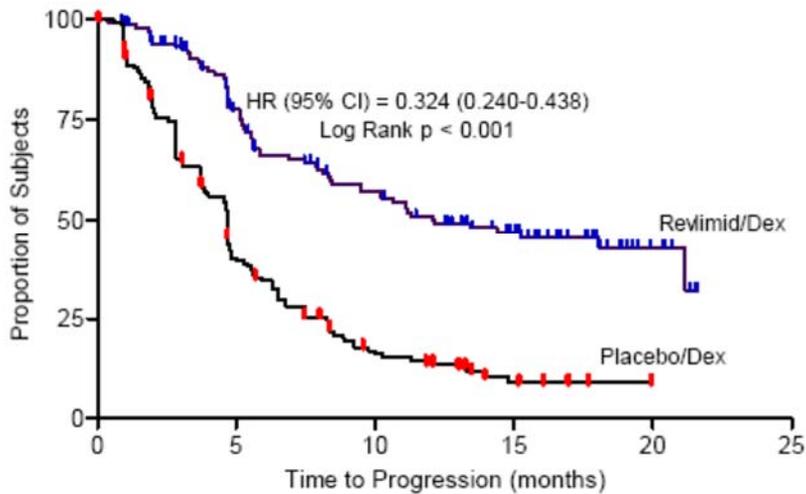
Table 17: TTP Results in MM Study 1 and Study 2

	Study 1		Study 2	
	REVLIMID/Dex N=177	Placebo/Dex N=176	REVLIMID/Dex N=176	Placebo/Dex N=175
TTP				
Events n (%)	73 (41)	120 (68)	68 (39)	130 (74)
Median TTP in months [95% CI]	13.9 [9.5, 18.5]	4.7 [3.7, 4.9]	12.1 [9.5, NE]	4.7 [3.8, 4.8]
Hazard Ratio [95% CI]	0.285 [0.210, 0.386]		0.324 [0.240, 0.438]	
Log-rank Test p-value ³	<0.001		<0.001	
Response				
Complete Response (CR) n (%)	23 (13)	1 (1)	27 (15)	7 (4)
Partial Response (RR/PR) n (%)	84 (48)	33 (19)	77 (44)	34 (19)
Overall Response n (%)	107 (61)	34 (19)	104 (59)	41 (23)
p-value	<0.001		<0.001	
Odds Ratio [95% CI]	6.38 [3.95, 10.32]		4.72 [2.98, 7.49]	

Kaplan-Meier Estimate of Time to Progression — MM Study 1



Kaplan-Meier Estimate of Time to Progression — MM Study 2



14.2 Myelodysplastic Syndromes (MDS) with a Deletion 5q Cytogenetic Abnormality

The efficacy and safety of REVLIMID were evaluated in patients with transfusion-dependent anemia in low- or intermediate-1- risk MDS with a 5q (q31-33) cytogenetic abnormality in isolation or with additional cytogenetic abnormalities, at a dose of 10 mg once daily or 10 mg once daily for 21 days every 28 days in an open-label, single-arm, multi-center study. The major study was not designed nor powered to prospectively compare the efficacy of the 2 dosing regimens. Sequential dose reductions to 5 mg daily and 5 mg every other day, as well as dose delays, were allowed for toxicity [Dosage and Administration (2.2)].

This major study enrolled 148 patients who had RBC transfusion dependent anemia. RBC transfusion dependence was defined as having received ≥ 2 units of RBCs within 8 weeks prior to study treatment. The study enrolled patients with absolute neutrophil counts (ANC) $\geq 500/\text{mm}^3$, platelet counts $\geq 50,000/\text{mm}^3$, serum creatinine ≤ 2.5 mg/dL, serum SGOT/AST or SGPT/ALT ≤ 3 x upper limit of normal (ULN), and serum direct bilirubin ≤ 2 mg/dL. Granulocyte colony-stimulating factor was permitted for patients who developed neutropenia or fever in association with neutropenia. Baseline patient and disease-related characteristics are summarized in Table 18.

Table 18: Baseline Demographic and Disease-Related Characteristics in the MDS Study

Overall (N=148)		
Age (years)		
Median	71	
Min, Max	37, 95	
Gender		
	n	(%)
Male	51	(34.5)
Female	97	(65.5)
Race		
	n	(%)
White	143	(96.6)
Other	5	(3.4)
Duration of MDS (years)		
Median	2.5	
Min, Max	0.1, 20.7	
Del 5 (q31-33) Cytogenetic Abnormality		
	n	(%)
Yes	148	(100)
Other cytogenetic abnormalities	37	(25.2)
IPSS Score ^a		
	n	(%)
Low (0)	55	(37.2)
Intermediate-1 (0.5-1.0)	65	(43.9)
Intermediate-2 (1.5-2.0)	6	(4.1)
High (≥ 2.5)	2	(1.4)
Missing	20	(13.5)
FAB Classification ^b from central review		
	n	(%)
RA	77	(52)
RARS	16	(10.8)
RAEB	30	(20.3)
CMML	3	(2)

^a IPSS Risk Category: Low (combined score = 0), Intermediate-1 (combined score = 0.5 to 1), Intermediate-2 (combined score = 1.5 to 2.0), High (combined score ≥ 2.5); Combined score = (Marrow blast score + Karyotype score + Cytopenia score).

^b French-American-British (FAB) classification of MDS.

The frequency of RBC transfusion independence was assessed using criteria modified from the International Working Group (IWG) response criteria for MDS. RBC transfusion independence was defined as the absence of any RBC transfusion during any consecutive “rolling” 56 days (8 weeks) during the treatment period.

Transfusion independence was seen in 99/148 (67%) patients (95% CI [59, 74]). The median duration from the date when RBC transfusion independence was first declared (i.e., the last day of the 56-day RBC transfusion-free period) to the date when an additional transfusion was received after the 56-day transfusion-free period among the 99 responders was 44 weeks (range of 0 to >67 weeks). Ninety percent of patients who achieved a transfusion benefit did so by completion of three months in the study.

RBC transfusion independence rates were unaffected by age or gender.

The dose of REVLIMID was reduced or interrupted at least once due to an adverse event in 118 (79.7%) of the 148 patients; the median time to the first dose reduction or interruption was 21 days (mean, 35.1 days; range, 2-253 days), and the median duration of the first dose interruption was 22 days (mean, 28.5 days; range, 2-265 days). A second dose reduction or interruption due to adverse events was required in 50 (33.8%) of the 148 patients. The median interval between the first and second dose reduction or interruption was 51 days (mean, 59.7 days; range, 15-205 days) and the median duration of the second dose interruption was 21 days (mean, 26 days; range, 2-148 days).

14.3 Mantle Cell Lymphoma

A multicenter, single-arm, open-label trial of single-agent REVLIMID was conducted to evaluate the safety and efficacy of REVLIMID in patients with mantle cell lymphoma who have relapsed after or were refractory to bortezomib or a bortezomib-containing regimen. Patients with a creatinine clearance ≥ 60 mL/min were given REVLIMID at a dose of 25 mg once daily for 21 days every 28 days. Patients with a creatinine clearance ≥ 30 mL/min and < 60 mL/min were given REVLIMID at a dose of 10 mg once daily for 21 days every 28 days. Treatment was continued until disease progression, unacceptable toxicity, or withdrawal of consent.

The trial included patients who were at least 18 years of age with biopsy-proven MCL with measurable disease by CT scan. Patients were required to have received prior treatment with an anthracycline or mitoxantrone, cyclophosphamide, rituximab, and bortezomib, alone or in combination. Patients were required to have documented refractory disease (defined as without any response of PR or better during treatment with bortezomib or a bortezomib-containing regimen), or relapsed disease (defined as progression within one year after treatment with bortezomib or a bortezomib-containing regimen). At enrollment patients were to have an absolute neutrophil counts (ANC) ≥ 1500 /mm³, platelet counts $\geq 60,000$ /mm³, serum SGOT/AST or SGPT/ALT ≤ 3 x upper limit of normal (ULN) unless there was documented evidence of liver involvement by lymphoma, serum total bilirubin ≤ 1.5 x ULN except in cases of Gilbert's syndrome or documented liver involvement by lymphoma, and calculated creatinine clearance (Cockcroft-Gault formula) ≥ 30 mL/min.

The median age was 67 years (43-83), 81% were male and 96% were Caucasian. The table below summarizes the baseline disease-related characteristics and prior anti-lymphoma therapy in the Mantle Cell Lymphoma trial.

Table 19: Baseline Disease-related Characteristics and Prior Anti-Lymphoma Therapy in Mantle Cell Lymphoma Trial

Baseline Disease Characteristics and Prior Anti-Lymphoma Treatment	Total Patients (N=134)
ECOG Performance Status^a, n (%)	
0	43 (32)
1	73 (54)
2	17 (13)
3	1 (<1)
Advanced MCL Stage, n (%)	
III	27 (20)
IV	97 (72)
High or Intermediate MIPI Score^b, n (%)	90 (67)
High Tumor Burden^c, n (%)	77 (57)
Bulky Disease^d, n (%)	44 (33)
Extranodal Disease, n (%)	101 (75)
Number of Prior Systemic Anti-Lymphoma Therapies, n (%)	
Median (range)	4 (2, 10)
1	0 (0)
2	29 (22)
3	34 (25)
≥ 4	71 (53)
Number of Subjects Who Received Prior Regimen Containing, n (%):	
Anthracycline/mitoxantrone	133 (99)
Cyclophosphamide	133 (99)
Rituximab	134 (100)
Bortezomib	134 (100)
Refractory to Prior Bortezomib, n (%)	81 (60)
Refractory to Last Prior Therapy, n (%)	74 (55)
Prior Autologous Bone Marrow or Stem Cell Transplant, n (%)	39 (29)

^a ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

^b MIPI = MCL International Prognostic Index.

^c High tumor burden is defined as at least one lesion that is ≥ 5 cm in diameter or 3 lesions that are ≥ 3 cm in diameter.

^d Bulky disease is defined as at least one lesion that is ≥ 7 cm in the longest diameter.

The efficacy endpoints in the MCL trial were overall response rate (ORR) and duration of response (DOR). Response was determined based on review of radiographic scans by an independent review committee according to a modified version of the International Workshop Lymphoma Response Criteria (Cheson, 1999). The DOR is defined as the time from the initial response (at least PR) to documented disease progression. The efficacy results for the MCL population were based on all evaluable patients who received at least one dose of study drug and are presented in Table 20. The median time to response was 2.2 months (range 1.8 to 13 months).

Table 20: Response Outcomes in the Pivotal Mantle Cell Lymphoma Trial

Response Analyses (N = 133)	N (%)	95% CI
Overall Response Rate (IWRC) (CR + CRu +PR)	34 (26)	(18.4, 33.9)
Complete Response (CR + CRu)	9 (7)	(3.1, 12.5)
CR	1 (1)	
CRu	8 (6)	
Partial Response (PR)	25 (19)	
Duration of Response (months)	Median	95% CI
Duration of Overall Response (CR + CRu + PR) (N = 34)	16.6	(7.7, 26.7)

14.4 Follicular and Marginal Zone Lymphoma

The efficacy of REVLIMID with rituximab in patients with relapsed or refractory follicular and marginal zone lymphoma was evaluated in the AUGMENT (NCT01938001) and MAGNIFY (NCT01996865) trials.

AUGMENT is a randomized, double-blind, multicenter trial (n=358) in which patients with relapsed or refractory follicular or marginal zone lymphoma were randomized 1:1 to receive REVLIMID and rituximab or rituximab and placebo. AUGMENT included patients diagnosed with Grade 1, 2, or 3a follicular lymphoma, who received at least 1 prior systemic therapy, were refractory or relapsed, not rituximab-refractory, had at least one measurable nodal or extranodal lesion by CT or MRI scan, and had adequate bone marrow, liver, and renal function. Randomization was stratified by follicular versus marginal zone lymphoma, previous rituximab therapy, and time since other anti-lymphoma therapy. In AUGMENT, REVLIMID was administered orally 20 mg once daily for Days 1 to 21 of repeating 28-day cycles for a maximum of 12 cycles or until unacceptable toxicity. The dose of rituximab was 375 mg/m² every week in Cycle 1 (Days 1, 8, 15, and 22) and on Day 1 of every 28-day cycle from Cycles 2 through 5. All dosage calculations for rituximab were based on the patient’s body surface area (BSA), using actual patient weight. Dose adjustments for REVLIMID were allowed based on clinical and laboratory findings. A patient with moderate renal insufficiency (≥30 to <60 mL/minute) received a lower REVLIMID starting dose of 10 mg daily on the same schedule. After 2 cycles, the REVLIMID dose could be increased to 15 mg once daily on Days 1 to 21 of each 28-day cycle if the patient tolerated the medication.

MAGNIFY is an open-label, multicenter trial (n=232) in which patients with relapsed or refractory follicular, marginal zone, or mantle cell lymphoma received 12 induction cycles of REVLIMID and rituximab. MAGNIFY included patients diagnosed with Grade 1, 2,3a, 3b follicular (including transformed), marginal zone, or mantle cell lymphoma Stage I to IV who were previously treated for their lymphoma, had been refractory or had a relapse after their last treatment, had at least one measurable nodal or extranodal lesion by CT or MRI scan, and had adequate bone marrow, liver, and renal function. Patients refractory to rituximab were also included. The information from the subjects who received at least 1 dose of initial therapy in the first 12 induction cycles (n=222) in the MAGNIFY trial was included in the evaluation of the efficacy of REVLIMID/rituximab in patients with relapsed or refractory follicular and marginal zone lymphoma. In MAGNIFY, REVLIMID 20 mg was given on Days 1-21 of repeated 28-day cycles for up to 12 cycles or until unacceptable toxicity, progression, or withdrawal of consent. The dose of rituximab was 375 mg/m² every week in Cycle 1 (Days 1, 8, 15, and 22) and on Day 1 of every other 28-day cycle (Cycles 3,5,7,9, and 11) up to 12 cycles therapy. All dosage calculations for rituximab were based on the patient BSA and actual weight. Dose adjustments were allowed based on clinical and laboratory findings.

The demographic and disease-related baseline characteristics in the AUGMENT and MAGNIFY trials are shown in the following table.

Table 21: Baseline Demographics and Disease-Related Characteristics of Patients with FL and MZL in AUGMENT and MAGNIFY Trials

Parameter	AUGMENT Trial		MAGNIFY Trial
	REVLIMID + Rituximab (N=178)	Rituximab + Placebo (Control Arm) (N=180)	REVLIMID + Rituximab (N=222)
Age (years)			
Median (Max, Min)	64 (26, 86)	62 (35, 88)	65 (35, 91)
Age distribution, n (%)			
<65 years	96 (54)	107 (59)	103 (46)
≥65 years	82 (46)	73 (41)	119 (54)
Sex, n (%)			
Male	75 (42)	97 (54)	122 (55)
Female	103 (58)	83 (46)	100 (45)
Race			
White	118 (66)	115 (64)	206 (93)
Other races	54 (30)	64 (36)	14 (6)
Not collected or reported	6 (3)	1 (0.6)	2 (1)
Body Surface Area (BSA, m ²)			
Median (Max, Min)	1.8 (1.4, 3.1)	1.8 (1.3, 2.7)	2 (1.3, 2.6)
Disease Type FL or MZL			
Follicular lymphoma	147 (83)	148 (82)	177 (80)
Marginal zone lymphoma	31 (17)	32 (18)	45 (20)
MZL subtype at diagnosis (investigator), n (%)			
MALT	14 (45)	16 (50)	10 (22)
Nodal	8 (26)	10 (31)	25 (56)
Splenic	9 (29)	6 (19)	10 (22)
FL stage at diagnosis (investigator), n (%)			
FL Grade 1-2	125 (85)	123 (83)	149 (84)
FL Grade 3a	22 (15)	25 (17)	28 (16)
FLIPI score at baseline (calculated), n (%)			Not Collected

Parameter	AUGMENT Trial		MAGNIFY Trial
	REVLIMID + Rituximab (N=178)	Rituximab + Placebo (Control Arm) (N=180)	REVLIMID + Rituximab (N=222)
Low risk (0,1)	52 (29)	67 (37)	
Intermediate risk (2)	55 (31)	58 (32)	
High risk (≥ 3)	69 (39)	54 (30)	
Missing	2 (1)	1 (0.6)	
ECOG score at baseline, n (%)			
0	116 (65)	128 (71)	102 (46)
1	60 (34)	50 (28)	113 (51)
2	2 (1)	2 (1)	7 (3)
High tumor burden ^a at baseline, n (%)			
Yes	97 (54)	86 (48)	148 (67)
No	81 (46)	94 (52)	74 (33)
Number of prior systemic antilymphoma therapies			
1	102 (57)	97 (54)	94 (42) ^b
>1	76 (43)	83 (46)	128 (58)

Data Cutoff: 22 June 2018 (AUGMENT) and 1 May 2017 (MAGNIFY).

^a Defined by GELF criteria.

^b Patient had either 0 (n=2) or 1 prior systemic therapy.

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FLIPI = follicular lymphoma international prognostic index

In AUGMENT, efficacy was established in the intent-to-treat (ITT) population based on progression-free survival by Independent Review Committee using modified 2007 International Working Group response criteria. Efficacy results are summarized in Table 22.

Table 22: Efficacy Results for Patients in the AUGMENT Trial (ITT FL and MZL Population)

Parameter	REVLIMID + Rituximab (N=178)	Rituximab + Placebo (N=180)
PFS		
Patients with event, n (%)	68 (38.2)	115 (63.9)
Death	6 (8.8)	2 (1.7)
Progression of disease	62 (91.2)	113 (98.3)
PFS, median ^a [95% CI] (months)	39.4 [22.9, NE]	14.1 [11.4, 16.7]
HR ^b [95% CI]	0.46 [0.34, 0.62]	
p-value ^c	<0.0001	
Objective response (CR+PR) , n(%) [95% CI] ^d	138 (77.5) [70.7, 83.4]	96 (53.3) [45.8, 60.8]

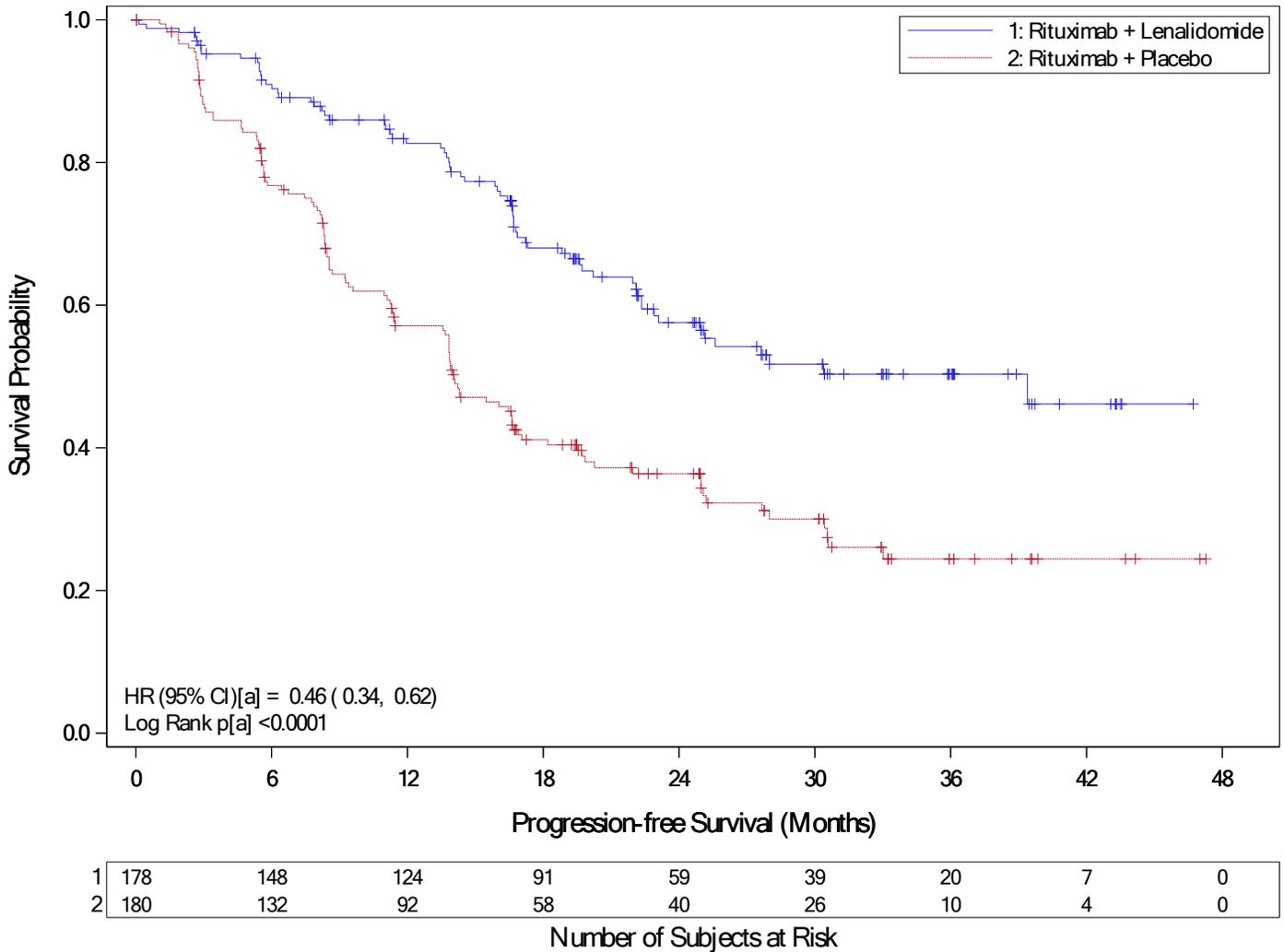
^a Median estimate is from Kaplan-Meier analysis.

^b hazard ratio and its CI were estimated from Cox proportional hazard model adjusting for the stratification 3: previous rituximab treatment (yes, no), time since last antilymphoma therapy (≤ 2 , > 2 years), and disease histology (FL, MZL).

^c p-value from log-rank test stratified by 3 factors noted above: previous rituximab treatment (yes, no), time since last antilymphoma therapy (≤ 2 , > 2 years), and disease histology (FL, MZL).

^d Exact confidence interval for binomial distribution.

Kaplan-Meier Curves of Progression-free Survival by IRC Assessment Between Arms in AUGMENT Trial (ITT FL and MZL Population)



a = Stratification factors included: previous rituximab treatment (y/n), time since last anti-lymphoma therapy (≤ 2 years, >2 years), and disease histology (FL or MZL). CI = confidence interval; HR = hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; PFS = progression-free survival

Follicular Lymphoma

In AUGMENT, the objective response by IRC assessment for patients with follicular lymphoma was 80% (118/147) [95% CI: 73%, 86%] in REVLIMID with rituximab arm compared to 55% (82/148) [95% CI: 47, 64] in control arm.

In MAGNIFY, the overall response by investigator assessment was 59% (104/177) [95% CI: 51, 66] for patients with follicular lymphoma. Median duration of response was not reached with a median follow-up time of 7.9 months [95% CI: 4.6, 9.2].

Marginal Zone Lymphoma

In AUGMENT, the objective response by IRC assessment for patients with marginal zone lymphoma was 65% (20/31) [95% CI: 45%, 81%] in REVLIMID with rituximab arm compared to 44% (14/32) [95% CI: 26%, 62%] in control arm.

In MAGNIFY, the overall response by investigator assessment was 51% (23/45) [95% CI: 36, 66] for patients with marginal zone lymphoma. Median duration of response was not reached with a median follow-up time of 11.5 months [95% CI: 8.0, 18.9].

15 REFERENCES

1. OSHA Hazardous Drugs. *OSHA* [Accessed on 29 January 2013, from <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>]

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

White and blue-green opaque hard capsules imprinted “REV” on one half and “2.5 mg” on the other half in black ink:
2.5 mg bottles of 28 (NDC 59572-402-28)

2.5 mg bottles of 100 (NDC 59572-402-00)

White opaque capsules imprinted “REV” on one half and “5 mg” on the other half in black ink:

5 mg bottles of 28 (NDC 59572-405-28)

5 mg bottles of 100 (NDC 59572-405-00)

Blue/green and pale yellow opaque capsules imprinted “REV” on one half and “10 mg” on the other half in black ink:

10 mg bottles of 28 (NDC 59572-410-28)

10 mg bottles of 100 (NDC 59572-410-00)

Powder blue and white opaque capsules imprinted “REV” on one half and “15 mg” on the other half in black ink:

15 mg bottles of 21 (NDC 59572-415-21)

15 mg bottles of 100 (NDC 59572-415-00)

Powder blue and blue-green opaque hard capsules imprinted “REV” on one half and “20 mg” on the other half in black ink.

20 mg bottles of 21 (NDC 59572-420-21)

20 mg bottles of 100 (NDC 59572-420-00)

White opaque capsules imprinted “REV” on one half and “25 mg” on the other half in black ink:

25 mg bottles of 21 (NDC 59572-425-21)

25 mg bottles of 100 (NDC 59572-425-00)

16.2 Storage

Store at 20 C - 25 C (68 F - 77 F); excursions permitted to 15 C - 30 C (59 F - 86 F) [See USP Controlled Room Temperature].

16.3 Handling and Disposal

Care should be exercised in the handling of REVLIMID. REVLIMID capsules should not be opened or broken. If powder from REVLIMID contacts the skin, wash the skin immediately and thoroughly with soap and water. If REVLIMID contacts the mucous membranes, flush thoroughly with water.

Procedures for the proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. Several guidelines on the subject have been published.¹

Dispense no more than a 28-day supply.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved Patient labeling (Medication Guide)

Embryo-Fetal Toxicity

Advise patients that REVLIMID is contraindicated in pregnancy [see *Boxed Warning and Contraindications (4.1)*]. REVLIMID is a thalidomide analogue and can cause serious birth defects or death to a developing baby [see *Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1)*].

- Advise females of reproductive potential that they must avoid pregnancy while taking REVLIMID and for at least 4 weeks after completing therapy.
- Initiate REVLIMID treatment in females of reproductive potential only following a negative pregnancy test.
- Advise females of reproductive potential of the importance of monthly pregnancy tests and the need to use 2 different forms of contraception including at least 1 highly effective form, simultaneously during REVLIMID therapy, during dose interruption and for 4 weeks after she has completely finished taking REVLIMID. Highly effective forms of contraception other than tubal ligation include IUD and hormonal (birth control pills, injections, patch or implants) and a partner's vasectomy. Additional effective contraceptive methods include latex or synthetic condom, diaphragm and cervical cap.
- Instruct patient to immediately stop taking REVLIMID and contact her healthcare provider if she becomes pregnant while taking this drug, if she misses her menstrual period, or experiences unusual menstrual bleeding, if she stops taking birth control, or if she thinks FOR ANY REASON that she may be pregnant.
- Advise patient that if her healthcare provider is not available, she should call Celgene Customer Care Center at 1-888-423-5436 [see *Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.3)*].
- Advise males to always use a latex or synthetic condom during any sexual contact with females of reproductive potential while taking REVLIMID and for up to 4 weeks after discontinuing REVLIMID, even if they have undergone a successful vasectomy.
- Advise male patients taking REVLIMID that they must not donate sperm [see *Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.3)*].
- All patients must be instructed to not donate blood while taking REVLIMID, during dose interruptions and for 4 weeks following discontinuation of REVLIMID [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

REVLIMID REMS program

Because of the risk of embryo-fetal toxicity, REVLIMID is only available through a restricted program called the REVLIMID REMS program [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

- Patients must sign a Patient-Physician agreement form and comply with the requirements to receive REVLIMID. In particular, females of reproductive potential must comply with the pregnancy testing, contraception requirements and participate in monthly telephone surveys. Males must comply with the contraception requirements [see *Use in Specific Populations (8.3)*].
- REVLIMID is available only from pharmacies that are certified in REVLIMID REMS program. Provide patients with the telephone number and website for information on how to obtain the product.

Pregnancy Exposure Registry

Inform females there is a Pregnancy Exposure Registry that monitors pregnancy outcomes in females exposed to REVLIMID during pregnancy and that they can contact the Pregnancy Exposure Registry by calling 1-888-423-5436 [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Hematologic Toxicity

Inform patients that REVLIMID is associated with significant neutropenia and thrombocytopenia [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.3)*].

Venous and Arterial Thromboembolism

Inform patients of the risk of thrombosis including DVT, PE, MI, and stroke and to report immediately any signs and symptoms suggestive of these events for evaluation [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.4)*].

Increased Mortality in Patients with CLL

Inform patients that REVLIMID had increased mortality in patients with CLL and serious adverse cardiovascular reactions, including atrial fibrillation, myocardial infarction, and cardiac failure [see *Warnings and Precautions (5.5)*].

Second Primary Malignancies

Inform patients of the potential risk of developing second primary malignancies during treatment with REVLIMID [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

Hepatotoxicity

Inform patients of the risk of hepatotoxicity, including hepatic failure and death, and to report any signs and symptoms associated with this event to their healthcare provider for evaluation [see *Warnings and Precautions (5.8)*].

Severe Cutaneous Reactions

Inform patients of the potential risk for severe skin reactions such as SJS, TEN, and DRESS and report any signs and symptoms associated with these reactions to their healthcare provider for evaluation. Patients with a prior history of Grade 4 rash associated with thalidomide treatment should not receive REVLIMID [see *Warnings and Precautions (5.9)*].

Tumor Lysis Syndrome

Inform patients of the potential risk of tumor lysis syndrome and to report any signs and symptoms associated with this event to their healthcare provider for evaluation [see *Warnings and Precautions (5.10)*].

Tumor Flare Reaction

Inform patients of the potential risk of tumor flare reaction and to report any signs and symptoms associated with this event to their healthcare provider for evaluation [see *Warnings and Precautions (5.11)*].

Early Mortality in Patients with MCL

Inform patients with MCL of the potential for early death [see *Warnings and Precautions (5.14)*].

Hypersensitivity

Inform patients of the potential for severe hypersensitivity reactions such as angioedema and anaphylaxis to REVLIMID. Instruct patients to contact their healthcare provider right away for signs and symptoms of these reactions. Advise patients to seek emergency medical attention for signs or symptoms of severe hypersensitivity reactions [see *Warnings and Precautions (5.15)*].

Dosing Instructions

Inform patients how to take REVLIMID [see *Dosage and Administration (2)*]

- REVLIMID should be taken once daily at about the same time each day,
- REVLIMID may be taken either with or without food.
- The capsules should not be opened, broken, or chewed. REVLIMID should be swallowed whole with water.
- Instruct patients that if they miss a dose of REVLIMID, they may still take it up to 12 hours after the time they would normally take it. If more than 12 hours have elapsed, they should be instructed to skip the dose for that day. The next day, they should take REVLIMID at the usual time. Warn patients to not take 2 doses to make up for the one that they missed.

Manufactured for: Celgene Corporation
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901

REVLIMID® and REVLIMID REMS® are registered trademarks of Celgene Corporation.

Pat. www.celgene.com/therapies

© 2005-2019 Celgene Corporation, All Rights Reserved.

RevPlyPI.027/MG.027

MEDICATION GUIDE
REVLIMID® (rev-li-mid)
(lenalidomide)
capsules

What is the most important information I should know about REVLIMID?

Before you begin taking REVLIMID, you must read and agree to all of the instructions in the REVLIMID REMS® program. Before prescribing REVLIMID, your healthcare provider will explain the REVLIMID REMS program to you and have you sign the Patient-Physician Agreement Form.

REVLIMID may cause serious side effects including:

- **Possible birth defects (deformed babies) or death of an unborn baby.** Females who are pregnant or who plan to become pregnant must not take REVLIMID.

REVLIMID is similar to the medicine thalidomide. We know thalidomide can cause severe life-threatening birth defects. REVLIMID has not been tested in pregnant females. REVLIMID has harmed unborn animals in animal testing.

Females must not get pregnant:

- For at least 4 weeks before starting REVLIMID
- While taking REVLIMID
- During any breaks (interruptions) in your treatment with REVLIMID
- For at least 4 weeks after stopping REVLIMID

Females who can become pregnant:

- Will have pregnancy tests weekly for 4 weeks, then every 4 weeks if your menstrual cycle is regular, or every 2 weeks if your menstrual cycle is irregular.
- If you miss your period or have unusual bleeding, you will need to have a pregnancy test and receive counseling.
- Must agree to use two acceptable forms of birth control at the same time, for at least 4 weeks before, while taking, during any breaks (interruptions) in your treatment, and for at least 4 weeks after stopping REVLIMID.
- Talk with your healthcare provider to find out about options for acceptable forms of birth control that you may use to prevent pregnancy before, during, and after treatment with REVLIMID.
- If you had unprotected sex or if you think your birth control has failed, stop taking REVLIMID immediately and call your healthcare provider right away.

If you become pregnant while taking REVLIMID, stop taking it right away and call your healthcare provider. If your healthcare provider is not available, you can call Celgene Customer Care Center at 1-888-423-5436. Healthcare providers and patients should report all cases of pregnancy to:

- FDA MedWatch at 1-800-FDA-1088, and
- Celgene Corporation at 1-888-423-5436

There is a pregnancy exposure registry that monitors the outcomes of females who take REVLIMID during pregnancy, or if their male partner takes REVLIMID and they are exposed during pregnancy. You can enroll in this registry by calling Celgene Corporation at the phone number listed above.

REVLIMID can pass into human semen:

- Males, including those who have had a vasectomy, must always use a latex or synthetic condom during any sexual contact with a pregnant female or a female that can become pregnant while taking REVLIMID, during any breaks (interruptions) in your treatment with REVLIMID, and for up to 4 weeks after stopping REVLIMID.
- Do not have unprotected sexual contact with a female who is or could become pregnant. Tell your healthcare provider if you do have unprotected sexual contact with a female who is or could become pregnant.
- Do not donate sperm while taking REVLIMID, during any breaks (interruptions) in your treatment, and for 4 weeks after stopping REVLIMID. If a female becomes pregnant with your sperm, the baby may be exposed to REVLIMID and may be born with birth defects.

Men, if your female partner becomes pregnant, you should call your healthcare provider right away.

- **Low white blood cells (neutropenia) and low platelets (thrombocytopenia).** REVLIMID causes low white blood cells and low platelets in most people. You may need a blood transfusion or certain medicines if your blood counts drop too low. Your healthcare provider should check your blood counts often especially during the first several months of treatment with REVLIMID, and then at least monthly. Tell your healthcare provider if you develop any bleeding or bruising, during treatment with REVLIMID.

- **Blood clots.** Blood clots in the arteries, veins, and lungs happen more often in people who take REVLIMID. This risk is even higher for people with multiple myeloma who take the medicine dexamethasone with REVLIMID. Heart attacks and strokes also happen more often in people who take REVLIMID with dexamethasone. To reduce this increased risk, most people who take REVLIMID will also take a blood thinner medicine.

Before taking REVLIMID, tell your healthcare provider:

- If you have had a blood clot in the past
- If you have high blood pressure, smoke, or if you have been told you have a high level of fat in your blood (hyperlipidemia)
- About all the medicines you take. Certain other medicines can also increase your risk for blood clots

Call your healthcare provider or get medical help right away if you get any of the following during treatment with REVLIMID:

- **Signs or symptoms of a blood clot in the lung, arm, or leg may include:** shortness of breath, chest pain, or arm or leg swelling
- **Signs or symptoms of a heart attack may include:** chest pain that may spread to the arms, neck, jaw, back, or stomach area (abdomen), feeling sweaty, shortness of breath, feeling sick or vomiting
- **Signs or symptoms of stroke may include:** sudden numbness or weakness, especially on one side of the body, severe headache or confusion, or problems with vision, speech, or balance

What is REVLIMID?

REVLIMID is a prescription medicine, used to treat adults with:

- multiple myeloma (MM)
 - in combination with the medicine dexamethasone, or
 - as maintenance treatment after autologous hematopoietic stem cell transplantation (a type of stem cell transplant that uses your own stem cells)
- a condition called myelodysplastic syndromes (MDS). REVLIMID is for the type of MDS with a chromosome problem where part of chromosome 5 is missing. This type of MDS is known as deletion 5q MDS. People with this type of MDS may have low red blood cell counts that require treatment with blood transfusions.
- mantle cell lymphoma (MCL) when the disease comes back or becomes worse after treatment with 2 prior medicines, one of which included bortezomib. MCL is a cancer of a type of white blood cell called lymphocytes that are in the lymph nodes.
- follicular lymphoma (FL) or marginal zone lymphoma (MZL)
 - in combination with a rituximab product, **and**
 - who have previously been treated for their FL or MZL

FL and MZL are types of cancer of white blood cells called B-cell lymphocytes that are found in the lymph nodes and spleen.

REVLIMID should not be used to treat people who have chronic lymphocytic leukemia (CLL) unless they are participants in a controlled clinical trial.

It is not known if REVLIMID is safe and effective in children.

Who should not take REVLIMID?

Do not take REVLIMID if you:

- **are pregnant, plan to become pregnant, or become pregnant during treatment with REVLIMID. See “What is the most important information I should know about REVLIMID?”**
- are allergic to lenalidomide or any of the ingredients in REVLIMID. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in REVLIMID.

What should I tell my healthcare provider before taking REVLIMID?

Before you take REVLIMID, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems
- have kidney problems or receive kidney dialysis treatment
- have thyroid problems
- have had a serious skin rash with thalidomide treatment. You should not take REVLIMID.
- are lactose intolerant. REVLIMID contains lactose.
- are breastfeeding. Do not breastfeed during treatment with REVLIMID. It is not known if REVLIMID passes into your breast milk and can harm your baby.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. REVLIMID and other medicines may affect each other, causing serious side effects. Talk with your healthcare provider before taking any new medicines.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist.

How should I take REVLIMID?

- Take REVLIMID exactly as prescribed and follow all the instructions of the REVLIMID REMS program
- Swallow REVLIMID capsules whole with water 1 time a day. **Do not open, break, or chew your capsules.**
- **REVLIMID may be taken with or without food.**
- Take REVLIMID at about the same time each day.
- Do not open or break REVLIMID capsules or handle them any more than needed.
 - If powder from the REVLIMID capsule comes in contact with your skin, wash the skin right away with soap and water.
 - If powder from the REVLIMID capsule comes in contact with the inside of your eyes, nose, or mouth, flush well with water.
- If you miss a dose of REVLIMID and it has been less than 12 hours since your regular time, take it as soon as you remember. If it has been more than 12 hours, just skip your missed dose. **Do not** take 2 doses at the same time.
- If you take too much REVLIMID, call your healthcare provider right away.

What should I avoid while taking REVLIMID?

- See “What is the most important information I should know about REVLIMID?”
- **Females: Do not get pregnant and do not breastfeed while taking REVLIMID.**
- **Males: Do not donate sperm.**
- **Do not share REVLIMID with other people.** It may cause birth defects and other serious problems.
- **Do not donate blood** while you take REVLIMID, during any breaks (interruptions) in your treatment, and for 4 weeks after stopping REVLIMID. If someone who is pregnant gets your donated blood, her baby may be exposed to REVLIMID and may be born with birth defects.

What are the possible side effects of REVLIMID?

REVLIMID can cause serious side effects, including:

- See “What is the most important information I should know about REVLIMID?”
- **Increased risk of death in people who have chronic lymphocytic leukemia (CLL).** People with CLL who take REVLIMID have an increased risk of death compared with people who take the medicine chlorambucil. REVLIMID may cause you to have serious heart problems that can lead to death, including atrial fibrillation, heart attack, or heart failure. You should not take REVLIMID if you have CLL unless you are participating in a controlled clinical trial.
- **Risk of new cancers (malignancies).** An increase in new (second) cancers has happened in patients who received REVLIMID and melphalan, or a blood stem cell transplant, including certain blood cancers, such as acute myelogenous leukemia (AML), and myelodysplastic syndrome (MDS) and certain other types of cancers of the skin and other organs. Talk with your healthcare provider about your risk of developing new cancers if you take REVLIMID. Your healthcare provider will check you for new cancers during your treatment with REVLIMID.

- **Severe liver problems, including liver failure and death.** Your healthcare provider should do blood tests to check your liver function during your treatment with REVLIMID. Tell your healthcare provider right away if you develop any of the following symptoms of liver problems:
 - yellowing of your skin or the white part of your eyes (jaundice)
 - dark or brown (tea-colored) urine
 - pain on the upper right side of your stomach area (abdomen)
 - bleeding or bruising more easily than normal
 - feeling very tired

- **Severe skin reactions and severe allergic reactions** can happen with REVLIMID and may cause death.

Call your healthcare provider right away if you develop any of the following signs or symptoms during treatment with REVLIMID:

- a red, itchy, skin rash
- peeling of your skin or blisters
- severe itching
- fever

Get emergency medical help right away if you develop any of the following signs or symptoms during treatment with REVLIMID:

- swelling of your lips, mouth, tongue, or throat
- trouble breathing or swallowing
- raised red areas on your skin (hives)
- a very fast heartbeat
- you feel dizzy or faint

- **Tumor lysis syndrome (TLS).** TLS is caused by the fast breakdown of cancer cells. TLS can cause kidney failure and the need for dialysis treatment, abnormal heart rhythm, seizure and sometimes death. Your healthcare provider may do blood tests to check you for TLS.
- **Worsening of your tumor (tumor flare reaction).** Tell your healthcare provider if you get any of these symptoms of tumor flare reaction while taking REVLIMID: tender swollen lymph nodes, low grade fever, pain, or rash.

Your healthcare provider may tell you to decrease your dose, temporarily stop or permanently stop taking REVLIMID if you develop certain serious side effects during treatment with REVLIMID.

- **Thyroid problems.** Your healthcare provider may check your thyroid function before you start taking REVLIMID and during treatment with REVLIMID.
- **Risk of Early Death in MCL.** In people who have Mantle Cell Lymphoma (MCL), there may be a risk of dying sooner (early death) when taking REVLIMID. Talk with your healthcare provider about any concerns and possible risk factors.

The most common side effects of REVLIMID include:

- diarrhea
- rash
- nausea
- constipation
- tiredness or weakness
- fever
- itching
- swelling of your arms, hands, legs, feet and skin
- sleep problems (insomnia)
- headache
- muscle cramps or spasms
- shortness of breath
- cough, sore throat, and other symptoms of a cold
- upper respiratory tract infection or bronchitis
- inflammation of the stomach and intestine (“stomach flu”)
- nose bleed
- shaking or trembling (tremor)
- joint aches
- pain in your back or stomach-area (abdomen)

These are not all the possible side effects of REVLIMID.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to the FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store REVLIMID?

- Store REVLIMID at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Return any unused REVLIMID to Celgene or your healthcare provider.

Keep REVLIMID and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of REVLIMID.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not take REVLIMID for conditions for which it was not prescribed. Do not give REVLIMID to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them and may cause birth defects.

If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about REVLIMID that is written for health professionals.

What are the ingredients in REVLIMID?

Active ingredient: lenalidomide

Inactive ingredients: lactose anhydrous, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, and magnesium stearate.

The 5 mg and 25 mg capsule shell contains gelatin, titanium dioxide and black ink.

The 2.5 and 10 mg capsule shell contains gelatin, FD&C blue #2, yellow iron oxide, titanium dioxide and black ink.

The 15 mg capsule shell contains gelatin, FD&C blue #2, titanium dioxide and black ink.

The 20 mg capsule shell contains gelatin, FD&C blue #2, yellow iron oxide, titanium dioxide and black ink.

Manufactured for: Celgene Corporation, 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901

REVLIMID® and REVLIMID REMS® are registered trademarks of Celgene Corporation.

Pat. <http://www.celgene.com/therapies> © 2005-2019 Celgene Corporation All rights reserved. REVPLYMG.027 10/2019

For more information, call 1-888-423-5436 or go to www.CelgeneRiskManagement.com.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration
Revised: October 2019

処方情報の重要事項

ここに記載の重要事項は、レブラミド®を安全かつ有効に使用する上で必要な情報のすべてを含んでいるものではない。レブラミドの全処方情報を参照すること。

経口用レブラミド（レナリドミド）カプセル

米国における初回承認：2005年

警告：胚・胎児毒性、血液毒性及び静脈・動脈血栓塞栓症

枠組み警告の全容は全処方情報を参照のこと。

胚・胎児毒性

- レナリドミドはサリドマイド誘導体であり、サリドマイドはヒトで催奇形性が認められており、レナリドミドでもサルでの生殖発生毒性試験で四肢の異常を引き起こした。妊娠中にレナリドミドを服用すると、先天性欠損症又は胚・胎児の死亡を引き起こすおそれがある。
- 投与開始前に妊娠していないことを確認すること。投与期間中は2種類の確実な避妊法を使用して妊娠を予防すること（5.1）。

レブラミドは REVLIMID REMS プログラムと呼ばれる薬剤配布プログラムを通じてのみ入手可能である（5.2, 17）。

血液毒性 レブラミドは、重大な好中球減少症及び血小板減少症を引き起こすおそれがある（5.3）。

静脈・動脈血栓塞栓症

- レブラミドをデキサメタゾンと併用した多発性骨髄腫患者で、深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）、心筋梗塞及び脳卒中のリスクが有意に増大している。予防的な抗血栓薬の投与が推奨される（5.4）。

最近の主要な変更

効能・効果（濾胞性リンパ腫）（1.4）	2019年5月
効能・効果（辺縁帯リンパ腫）（1.5）	2019年5月
用法・用量（2.4, 2.5, 2.6）	2019年10月
警告及び使用上の注意（5.9, 5.15）	2019年10月

効能・効果

サリドマイド誘導体であるレブラミドは、以下の患者に対する適応を有する：

- 多発性骨髄腫（MM）、デキサメタゾンとの併用（1.1）
- MM、自家造血幹細胞移植後の維持療法（1.1）

- 5番染色体長腕部欠失の細胞遺伝学的異常を有する（その他の細胞遺伝学的異常の有無は問わない）低リスク又は中間 - 1 リスクの骨髄異形成症候群（MDS）による輸血依存性貧血（1.2）
- 2 レジメンの前治療（そのうち1つにボルテゾミブを含む）後に再発又は進行がみられたマンテル細胞リンパ腫（MCL）（1.3）
- 治療歴のある濾胞性リンパ腫（FL），リツキシマブ製剤との併用（1.4）
- 治療歴のある辺縁帯リンパ腫（MZL），リツキシマブ製剤との併用（1.5）

使用の制限：

- レブラミドは、適正に管理された臨床試験以外での慢性リンパ性白血病（CLL）患者の治療を目的とした使用は推奨されない（1.4）。

用法・用量

- MM 併用療法：1日1回25 mgを28日サイクルの1日目～21日目に連日経口投与（2.1）
- MMの自家造血幹細胞移植（自家HSCT）後の維持療法：1日1回10 mgを28日サイクルの1日目～28日目に連日経口投与（2.1）
- MDS：1日1回10 mg（2.2）
- MCL：1日1回25 mgを28日サイクルの1日目～21日目に連日経口投与（2.3）
- FL又はMZL：1日1回20 mgを28日サイクルの1日目～21日目に連日経口投与，最大12サイクル（2.4）
- 腎機能障害：クレアチニンクリアランス値に基づき，開始用量を調整すること（2.6）
- 併用療法での用量については全処方情報を参照すること（2.1, 2.4, 14.1, 14.4）

剤形及び含量

カプセル剤：2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg 及び 25 mg（3）

禁忌

- 妊婦（枠囲み警告，4.1, 5.1, 8.1）
- 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者（4.2, 5.9, 5.15）

警告及び使用上の注意

- 死亡割合の増加：レブラミドを投与された CLL 患者において重篤又は致死性の心臓障害が報告されている（5.5）。
- 二次発がん（SPM）：臨床試験において，レブラミドを併用投与した MM 患者に二次発がんの発現リスクが上昇することが示された（5.6）。
- 死亡割合の増加：MM 患者においてデキサメタゾンとサリドマイド誘導体にペムプロリズマブを併用した場合に認められた（5.7）。

- 肝毒性：致死例を含む肝不全が発生している。肝機能を観察して肝毒性が疑われる場合はレブラミド投与を中止すること（5.8）。
- 重篤な皮膚反応：重篤な反応が起きた場合にはレブラミドの投与を中止すること（5.9）。
- 腫瘍崩壊症候群（致死性を含む）：腫瘍崩壊症候群のリスクがある患者（腫瘍量が多い患者）は慎重にモニタリングし、適切な注意喚起を行うこと（5.10）。
- 腫瘍フレア反応：慢性リンパ性白血病及びリンパ腫の患者を対象としたレブラミドの治療で重篤な腫瘍フレア反応がみられた（5.11）。
- 幹細胞動員：レブラミドを4サイクルを超えて投与した患者で、採取されるCD34+の細胞数が減少することが報告されている。投与の初期段階で患者を移植実施施設に紹介すること（5.12）。
- MCLでの早期死亡：MCL患者において早期死亡が高率に生じた（5.14）。
- 過敏症：過敏症の可能性がある場合には患者をモニタリングすること。血管浮腫及びアナフィラキシーの場合にはレブラミドの投与を中止すること。

副作用

- MM：主な副作用（≥20%）は、下痢、疲労、貧血、便秘、好中球減少症、白血球減少症、末梢性浮腫、不眠症、筋攣縮、腹痛、背部痛、悪心、無力症、発熱、上気道感染、気管支炎、鼻咽頭炎、胃腸炎、咳嗽、発疹、呼吸困難、浮動性めまい、食欲不振、血小板減少症、振戦（6.1）。
- MDS：主な副作用（>15%）は、血小板減少症、好中球減少症、下痢、そう痒症、発疹、疲労、便秘、悪心、鼻咽頭炎、関節痛、発熱、背部痛、末梢性浮腫、咳嗽、浮動性めまい、頭痛、筋攣縮、呼吸困難、咽頭炎、鼻出血（6.1）。
- 非ホジキンリンパ腫（NHL：MCL、FL又はMZL）：主な副作用（≥15%）は、好中球減少症、血小板減少症、貧血、白血球減少症、下痢、便秘、悪心、疲労、発熱、咳嗽、上気道感染、発疹（6.1）。

副作用が疑われる場合は Celgene Corporation（1-888-423-5436）又は FDA（1-800-FDA-1088）若しくは www.fda.gov/medwatch に報告すること。

薬物相互作用

- ジゴキシン：ジゴキシンを使用している患者では、 C_{max} と AUC が増加するためレナリドミド投与中は血漿中ジゴキシン濃度を定期的にモニタリングすること（7.1）。
- エリスロポエチン製剤のほか、エストロゲン含有製剤などの併用療法は血栓症のリスクが増加する（7.2）。

特別な集団への投与

- 授乳：女性には授乳しないよう忠告すること（8.2）。

患者へのカウンセリング情報及び服薬ガイドは 17 項を参照のこと。

2019 年 10 月改訂

全処方情報

警告：胚・胎児毒性，血液毒性及び静脈・動脈血栓塞栓症

胚・胎児毒性

妊娠中にレブラミドを使用しないこと。サリドマイド誘導体であるレナリドミドはサルノ生殖発生毒性試験で四肢の異常を引き起こした。サリドマイドではヒトにおいて生命にかかわる重度の先天性欠損症を引き起こす催奇形性が認められている。妊娠中にレナリドミドを服用すると、先天性欠損症又は胚・胎児死亡を引き起こすおそれがある。妊娠可能な女性はレブラミド®治療の開始前に2回の妊娠検査を実施し、陰性を確認すること。また妊娠可能な女性は、レブラミド治療中および治療終了後4週間は2種以上の避妊法を使用するか、異性との性交渉を控えること [「警告および使用上の注意」(5.1項)及び「服薬ガイド」(17項)を参照]。レナリドミドの胚・胎児曝露を回避するため、レブラミドは特別な薬剤配布プログラムである REVLIMID REMS®プログラムのもとでしか入手できない(5.2項)。

REVLIMID REMS プログラムの詳細は www.celgeneriskmanagement.com を参照するか、製造元(フリーダイヤル 1-888-423-5436)に電話で問い合わせること。

血液毒性(好中球減少症及び血小板減少症)

レブラミドは重大な好中球減少症及び血小板減少症を引き起こすおそれがある。主要な試験では、5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者の80%で休薬/減量が必要となり、34%の患者で2回目の休薬/減量が必要となった。登録患者の80%にグレード3又は4の血液毒性が認められた。5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群の治療を受けている患者に対しては、治療の最初の8週間は週1回、その後は少なくとも月1回は血液学的検査を実施すること。休薬又は減量が必要になることもある。また、血液製剤及び/又は増殖因子の使用が必要になる場合もある [「用法・用量」(2.2項)を参照]。

静脈・動脈血栓塞栓症

レブラミドをデキサメタゾンと併用した多発性骨髄腫患者で、深部静脈血栓症(DVT)、肺塞栓症(PE)、心筋梗塞及び脳卒中のリスクが有意に増大した。患者及び医師は血栓塞栓症の徴候及び症状の発現に注意すること。息切れ、胸痛、上肢又は下肢の腫脹などの症状が現れた場合は直ちに医師の診察を受けるよう患者に指示すること。血栓予防が推奨され、また個々の患者の潜在的な危険因子を評価した上で、処方の選択を考慮すること [「警告及び使用上の注意」(5.4項)を参照]。

1 効能・効果

1.1 多発性骨髄腫

レブラミドは、デキサメタゾンとの併用療法において、成人の多発性骨髄腫（MM）患者の治療を適応とする。

レブラミドは、自家造血幹細胞移植（自家 HSCT）後の成人の MM 患者における維持療法を適応とする。

1.2 骨髄異形成症候群

レブラミドは、5 番染色体長腕部欠失の細胞遺伝学的異常を有する（その他の細胞遺伝学的異常の有無は問わない）低リスク又は中間 - 1 リスクの骨髄異形成症候群（MDS）による成人の輸血依存性貧血患者の治療を適応とする。

1.3 マントル細胞リンパ腫

レブラミドは、2 レジメンの前治療（そのうち 1 つはボルテゾミブを含む）後に再発又は進行がみられた成人のマントル細胞リンパ腫（MCL）患者の治療を適応とする。

1.4 濾胞性リンパ腫

レブラミドは、リツキシマブ製剤との併用療法において、治療歴のある成人の濾胞性リンパ腫（FL）患者の治療を適応とする。

1.5 辺縁帯リンパ腫

レブラミドは、リツキシマブ製剤との併用療法において、治療歴のある成人の辺縁帯リンパ腫（MZL）患者の治療を適応とする。

1.6 使用の制限

レブラミドは、比較対照臨床試験以外での慢性リンパ性白血病（CLL）患者の治療を適応とせず、これを目的とする使用は推奨されない [「警告及び使用上の注意」(5.5 項) を参照]。

2 用法・用量

2.1 多発性骨髄腫に対する推奨用量

レブラミド併用療法

レブラミドの推奨開始用量は、デキサメタゾンとの併用で 1 日 1 回 25 mg であり、28 日サイクルの 1～21 日目に連日経口投与する。具体的なデキサメタゾンの用量については 14.1 項を参照すること。75 歳を超える高齢患者には、低用量デキサメタゾンで開始してよい [「臨床試験」(14.1 項) を参照]。病勢進行又は許容できない毒性が観察されるまで治療を継続すること。

自家 HSCT 不適応患者では、病勢進行又は許容できない毒性が観察されるまで治療を継続すること。自家 HSCT 適応患者では、レブラミド投与開始から 4 サイクル以内に造血幹細胞動員を認めなければならない [「警告及び使用上の注意」(5.12 項) を参照]。

多発性骨髄腫の治療中の血液毒性による用量調整

グレード 3 又は 4 の好中球減少又は血小板減少あるいはレブラミドに関連すると判断されたその他のグレード 3 又は 4 の毒性を管理するには、表 1 に示す用量変更ガイドラインが推奨される。

表 1：多発性骨髄腫患者の血液毒性によるレブラミド用量変更

血小板数

多発性骨髄腫患者における血小板減少

血小板数	推奨される治療法
	28 日サイクルの 1 日目～21 日目に連日投与
30,000/mcL 未満に減少	レブラミドを休薬し、全血球計算 (CBC) を週 1 回観察。
30,000/mcL 以上に回復	レブラミドを前回投与量から 1 レベル低い用量で再開。1 日 1 回 2.5 mg 未満で投与しないこと。
それ以降、30,000/mcL 未満に減少する毎 30,000/mcL 以上に回復	レブラミドを休薬する。 レブラミドを前回投与量から 1 レベル低い用量で再開。1 日 1 回 2.5 mg 未満で投与しないこと。

好中球絶対数 (ANC)

多発性骨髄腫患者における好中球減少

好中球数	推奨される治療法
	28 日サイクルの 1 日目～21 日目に連日投与
1,000/mcL 未満に減少	レブラミドを休薬し、CBC を週 1 回観察。
1,000/mcL 以上に回復、好中球減少が唯一の毒性である場合	レブラミドを 1 日 1 回 25 mg 又は開始用量で再開。
1,000/mcL 以上に回復、他の毒性も認められる場合	レブラミドを前回投与量から 1 レベル低い用量で再開。1 日 1 回 2.5 mg 未満で投与しないこと。
それ以降、1,000/mcL 未満に減少する毎 1,000/mcL 以上に回復	レブラミドを休薬する。 レブラミドを前回投与量から 1 レベル低い用量で再開。1 日 1 回 2.5 mg 未満で投与しないこと。

自家 HSCT 後のレブラミド維持療法

自家 HSCT 後、血液学的検査で回復 (ANC が 1,000/mcL 以上に回復及び/又は血小板数が 75,000/mcL 以上に回復) を確認した後でレブラミド維持療法を開始する。レブラミドの推奨開始

用量は、1日1回10mgを28日サイクルの1～28日目に連日経口投与し、病勢進行又は許容できない毒性が観察されるまで継続する。維持療法の3サイクル終了後に、忍容性が確認された場合は1日1回15mgに増量してもよい。

多発性骨髄腫の治療中の血液毒性による用量調整

グレード3又は4の好中球減少又は血小板減少あるいはレブラミドに関連すると判断されたその他のグレード3又は4の毒性を管理するには、表2に示す用量変更ガイドラインが推奨される。

表2：多発性骨髄腫患者の血液毒性によるレブラミド用量変更

血小板数

多発性骨髄腫患者における血小板減少

血小板数	推奨される治療法
30,000/mcL 未満に減少 30,000/mcL 以上に回復	レブラミドを休薬し、全血球計算（CBC）を週1回観察。 レブラミドを前回投与量から1レベル低い用量で再開し、28日サイクルの1日目～28日目に連日投与。
1日1回5mgの投与中、さらに30,000/mcL 未満に減少する毎 30,000/mcL 以上に回復	レブラミドを休薬する。28日サイクルの1日目～21日目に1日1回5mg未満で投与しないこと。 レブラミドを1日1回5mgで再開し、28日サイクルの1日目～21日目に投与する。28日サイクルの1日目～21日目に1日1回5mg未満で投与しないこと。

好中球絶対数（ANC）

多発性骨髄腫患者における好中球減少

好中球数	推奨される治療法
500/mcL 未満に減少 500/mcL 以上に回復	レブラミドを休薬し、CBCを週1回観察。 レブラミドを前回投与量から1レベル低い用量で再開し、28日サイクルの1日目～28日目に連日投与。
1日1回5mgの投与中、さらに500/mcL 未満に減少する毎 500/mcL 以上に回復	レブラミドを休薬する。28日サイクルの1日目～21日目に1日1回5mg未満で投与しないこと。 レブラミドを1日1回5mgの用量で再開し、28日サイクルの1日目～21日目に投与。28日サイクルの1日目～21日目に1日1回5mg未満で投与しないこと。

2.2 骨髄異形成症候群に対する推奨用量

レブラミドの推奨開始用量は1日1回10 mgである。投与継続又は減量は臨床及び臨床検査の所見に基づいて判断すること。疾患進行又は許容できない毒性がみられるまで投与を継続すること。

骨髄異形成症候群の治療中の血液毒性による用量調整

10 mg の開始用量で血小板減少が発現した患者には、下記に従い用量を調整すること。

血小板数

骨髄異形成症候群の治療で1日1回10 mg の投与開始から4週間以内に血小板減少が発現した場合

ベースライン値 100,000/mcL 以上の場合	
血小板数	推奨される治療法
50,000/mcL 未満に減少	レブラミドを休薬
50,000/mcL 以上に回復	レブラミドを1日1回5 mg で再開
ベースライン値 100,000/mcL 未満の場合	
血小板数	推奨される治療法
ベースライン値の50%に減少	レブラミドを休薬
ベースライン値 60,000/mcL 以上で 50,000/mcL 以上に回復	レブラミドを1日1回5 mg で再開
ベースライン値 60,000/mcL 未満で 30,000/mcL 以上に回復	レブラミドを1日1回5 mg で再開

骨髄異形成症候群の治療で1日1回10 mg の投与開始から4週間経過後に血小板減少が発現した場合

血小板数		推奨される治療法
30,000/mcL 未満又は 50,000/mcL 未満で血小板輸血を使用		レブラミドを休薬
30,000/mcL 以上に回復（止血不全を伴わない）		レブラミドを1日1回5 mg で再開

5 mg の用量で血小板減少が発現した患者には、下記に従い用量を調整すること。

骨髄異形成症候群の治療で1日1回5 mg の投与中に血小板減少が発現した場合

血小板数		推奨される治療法
30,000/mcL 未満又は 50,000/mcL 未満で血小板輸血を使用		レブラミドを休薬
30,000/mcL 以上に回復（止血不全を伴わない）		レブラミドを1日1回2.5 mg で再開

10 mg の開始用量で好中球減少が発現した患者には、下記のように用量を調整すること。

好中球絶対数（ANC）

骨髄異形成症候群の治療で 1 日 1 回 10 mg の投与開始から 4 週間以内に好中球減少が発現した場合

ベースライン値 1,000/mcL 以上の場合	
好中球数	推奨される治療法
750/mcL 未満に減少	レブラミドを休薬
1,000/mcL 以上に回復	レブラミドを 1 日 1 回 5 mg で再開
ベースライン値 1,000/mcL 未満の場合	
好中球数	推奨される治療法
500/mcL 未満に減少	レブラミドを休薬
500/mcL 以上に回復	レブラミドを 1 日 1 回 5 mg で再開

骨髄異形成症候群の治療で 1 日 1 回 10 mg の投与開始から 4 週間経過後に好中球減少が発現した場合

好中球数	推奨される治療法
500/mcL 未満の 7 日以上持続又は発熱（38.5°C 以上）を伴う 500/mcL 未満への減少	レブラミドを休薬
500/mcL 以上に回復	レブラミドを 1 日 1 回 5 mg で再開

5 mg の用量で好中球減少が発現した患者には、下記に従い用量を調整すること。

骨髄異形成症候群の治療で 1 日 1 回 5 mg の投与中に好中球減少が発現した場合

好中球数	推奨される治療法
500/mcL 未満の 7 日以上持続又は発熱（38.5°C 以上）を伴う 500/mcL 未満への減少	レブラミドを休薬
500/mcL 以上に回復	レブラミドを 1 日 1 回 2.5 mg で再開

2.3 マントル細胞リンパ腫に対する推奨用量

再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫に対するレブラミドの推奨開始用量は 1 日 1 回 25 mg であり、28 日サイクルの 1～21 日目に連日経口投与する。病勢進行又は許容できない毒性が観察されるまで治療を継続すること。

臨床及び臨床検査の所見に基づいて、投与の継続、変更又は中止を決定すること。

マントル細胞リンパ腫の治療中の血液毒性による用量調整

グレード 3 又は 4 の好中球減少、グレード 3 又は 4 の血小板減少又はレブラミドに関連すると判断されたその他のグレード 3 又は 4 の毒性の管理には、下記に示す用量変更ガイドラインを推奨する。

血小板数**マントル細胞リンパ腫での血小板減少**

血小板数	推奨される治療法
50,000/mcL 未満に減少	レブラミドを休薬し、CBC を週 1 回観察。
50,000/mcL 以上に回復	レブラミドを前回投与量から 5 mg 減量して投与を再開。1 日 1 回 5 mg 未満の用量で投与しないこと。

好中球絶対数 (ANC)**マントル細胞リンパ腫の治療中の好中球減少**

好中球数	推奨される治療法
1000/mcL 未満の 7 日以上持続 又は 発熱 (38.5°C 以上) を伴う 1,000/mcL 未満への減少 又は 500/mcL 未満に減少	レブラミドを休薬し、CBC を週 1 回観察。
1,000/mcL 以上に回復	レブラミドを前回投与量から 5 mg 減量して投与を再開。1 日 1 回 5 mg 未満の用量で投与しないこと。

2.4 濾胞性リンパ腫又は辺縁帯リンパ腫に対する推奨用量

レブラミドの推奨開始用量は、リツキシマブ製剤との併用で 1 日 1 回 20 mg を、28 日サイクルの 1~21 日目に連日経口投与し、これを最大 12 サイクル行う。具体的なリツキシマブの用量については 14.4 項の AUGMENT 試験を参照すること。リツキシマブの毒性による用量調整については当該製品の処方情報を参照すること。

FL 又は MZL 治療中の血液毒性による用量調整

グレード 3 又は 4 の好中球減少症又は血小板減少症あるいはレブラミドに関連すると判断されたその他のグレード 3 又は 4 の毒性を管理するには、以下に示す用量変更ガイドラインが推奨される。

血小板数**FL 又は MZL の治療中の血小板減少**

血小板数	推奨される治療法
50,000/mcL 未満に減少	レブラミドを休薬し、CBC を週 1 回観察。
50,000/mcL 以上に回復	開始用量が 1 日 1 回 20 mg の場合は、レブラミドを前回投与量から 5 mg 減量して投与を再開。1 日 1 回 5 mg 未満の用量で投与しないこと。

開始用量が1日1回10 mg の場合は、レブラミドを前回投与量から5 mg 減量して投与を再開。1日1回2.5 mg 未満の用量で投与しないこと。

好中球絶対数（ANC）

FL 又は MZL の治療中の好中球減少

好中球数	推奨される治療法
1000/mcL 未満の7日以上持続 又は 発熱（38.5°C 以上）を伴う 1,000/mcL 未満への減少 又は 500/mcL 未満に減少	レブラミドを休薬し、CBC を週1回観察。
1,000/mcL 以上に回復	開始用量が1日1回20 mg の場合は、レブラミドを前回投与量から5 mg 減量して投与を再開。1日1回5 mg 未満の用量で投与しないこと。 開始用量が1日1回10 mg の場合は、レブラミドを前回投与量から5 mg 減量して投与を再開。1日1回2.5 mg 未満の用量で投与しないこと。

2.5 非血液学的副作用に対する用量調整

レブラミドに関連すると判断されるグレード3又は4の非血液毒性が発生した場合は、休薬し、毒性がグレード2以下に改善すれば医師の判断により1レベル低い用量で投与を再開する。

血管浮腫、アナフィラキシー、グレード4の発疹、剥脱性発疹、水疱性皮疹あるいは他の重篤な皮膚反応が発現した場合はレブラミドの投与を中止し、再開しないこと [「警告及び使用上の注意」(5.9, 5.15 項) 参照]。

2.6 腎機能障害を有する患者に対する推奨用量

腎機能障害を有する患者の推奨用量を下の表に示す [「臨床薬理」(12.3 項) を参照]。

表 3：腎機能障害を有する患者の用量の調整

腎機能 (Cockcroft-Gault)	MM 又は MCL の併用療法での用量	FL 又は MZL の併用療法での用量	MM 又は MDS の自家 HSCT 後の維持療法での用量
CLcr 30~60 mL/min	1日1回10 mg	1日1回10 mg	1日1回5 mg
CLcr 30 mL/min 未満 (透析不要)	2日に1回15 mg	1日1回5 mg	1日1回2.5 mg

CLCr 30 mL/min 未満 (透析必要)	1 日 1 回 5 mg, 透析日は透析終了後に投与すること。	1 日 1 回 5 mg 透析日は透析終了後に投与すること。	1 日 1 回 2.5 mg, 透析日は透析終了後に投与すること。
--------------------------	---------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

MM の併用療法：CLCr が 30～60 mL/min の患者で、レナリドミドの 10 mg の投与に忍容性があり、用量制限毒性も認められない場合は、2 サイクル終了後に 15 mg への増量を検討すること。

MM, MCL 又は MDS の自家 HSCT 後の維持療法：レブラミド投与の開始後は、各患者の状態に応じて用量を変更すること [「用法・用量」(2.1 項～2.3 項) 参照]。

FL 又は MZL の併用療法：CLCr が 30～60 mL/min の患者で、忍容性が確認された場合は、2 サイクル終了後に 15 mg に増量してもよい。

2.7 用法

レブラミドは、食前食後を問わず毎日ほぼ同じ時刻に服用する。レブラミドカプセルは水とともに嚙まずに服用する。カプセルを開けたり、割ったり、嚙み砕いたりしないこと。

3 剤形及び含量

カプセル：

- 2.5 mg：白色及び青緑色不透明の硬カプセル剤で、一方に「REV」、もう一方に「2.5 mg」と黒色インクで印字されている。
- 5 mg：白色不透明のカプセル剤で、一方に「REV」、もう一方に「5 mg」と黒色インクで印字されている。
- 10 mg：青緑色及び淡黄色不透明のカプセル剤で、一方に「REV」、もう一方に「10 mg」と黒色インクで印字されている。
- 15 mg：淡青色及び白色不透明のカプセル剤で、一方に「REV」、もう一方に「15 mg」と黒色インクで印字されている。
- 20 mg：淡青色及び青緑色不透明の硬カプセル剤で、一方に「REV」、もう一方に「20 mg」と黒色インクで印字されている。
- 25 mg：白色不透明のカプセル剤で、一方に「REV」、もう一方に「25 mg」と黒色インクで印字されている。

4 禁忌

4.1 妊娠

レブラミドを妊婦に投与すると、胎児に害を及ぼすおそれがある。器官形成期にレナリドミドを投与したサルの子に四肢の異常がみられ、この作用は評価したすべての用量で観察された。このサルの発生毒性試験の結果に加えて、既知のヒト催奇形物質であるサリドマイドとの構造的類似性に基づき、レナリドミドの妊婦への投与は禁忌である（「枠囲み警告」の項を参照）。

本剤を妊娠中に使用する場合又は本剤の使用中に患者が妊娠した場合には、胎児への害を及ぼす可能性があることを患者に説明すること [「警告及び使用上の注意」(5.1 項, 5.2 項), 「特殊集団」(8.1, 8.3 項) を参照]。

4.2 重度の過敏症反応

レブラミドは、レナリドミドに対する重度の過敏症（血管浮腫、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症など）がみられた患者には禁忌である [「警告及び使用上の注意」(5.9, 5.15 項) 参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 胚-胎児毒性

レブラミドはサリドマイド誘導体であり、妊娠中の使用は禁忌である。サリドマイドは生命にかかわるヒト先天性欠損症又は胚・胎児の死亡を引き起こす既知のヒト催奇形物質である [「特殊集団」(8.1 項) を参照]。サル胚-胎児発生試験で、妊娠中にレナリドミドを投与した雌ザルの出生児に奇形がみられ、これは妊娠中にサリドマイド曝露したヒトに観察された先天性欠損症に類似することが認められた。

レブラミドは REVLIMID REMS プログラムを介してのみ使用することができる [「警告及び使用上の注意」(5.2 項) 参照]。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、レブラミド治療開始の 4 週間以上前から休薬中も含め治療終了の少なくとも 4 週間後までは妊娠してはならない。

女性は治療開始の 4 週間前から、治療中、休薬中、治療中止後 4 週間にわたり、異性との性交渉を控えるか、2 種類の確実な避妊法を使用しなければならない。

また、治療開始前に 2 回の妊娠検査を実施し、陰性が確認されなければならない。1 回目の検査はレブラミド投与前の 10～14 日以内、2 回目は投与前の 24 時間以内実施し、治療開始 1 ヶ月目は週 1 回実施する。その後は、月経周期の規則的な女性は月 1 回、不規則な女性は 2 週間に 1 回検査を実施すること [「特殊集団」(8.3 項) を参照]。

男性

レナリドミドは本剤を投与した患者の精液に移行するため、男性は精管切除を受けている場合でも、レブラミドの投与中及び投与中止後 4 週間は、妊娠可能な女性との性交渉時にラテックス製又は合成ゴム製のコンドームを必ず使用しなければならない。レブラミドを服用している男性患者は精子を提供してはならない [「特殊集団」(8.3 項) を参照]。

供血

妊婦に輸血されると、胎児がレブラミドに曝露する危険性があるため、患者はレブラミド投与中及び投与中止後 4 週間は血液を提供してはならない。

5.2 REVLIMID REMS プログラム

胚・胎児のリスクにより [「警告及び使用上の注意」(5.1 項) 参照], レブラミドは Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS : リスク評価・軽減戦略) に基づく薬剤配布プログラムである **REVLIMID REMS** プログラムを介してのみ入手することができる。

REVLIMID REMS プログラムの要件は以下のとおりである。

- 処方医は本プログラムへの登録及び REMS 要件の遵守によって **REVLIMID REMS** プログラムに認定されなければならない。
- 患者は患者-医師同意書に署名し, REMS 要件を遵守しなければならない。特に現在妊娠していない妊娠可能な女性は, 妊娠検査及び避妊の規定を遵守し [「特殊集団の使用」(8.3 項) を参照], 男性も避妊の規定を遵守しなければならない [「特殊集団の使用」(8.3 項) を参照]。
- 薬局は **REVLIMID REMS** プログラムの認定を受けるとともに, レブラミドの使用が許可され, REMS 要件を遵守する患者にのみ調剤しなければならない。

REVLIMID REMS プログラムの詳細は www.celgeneriskmanagement.com を参照するか, 電話 (1-888-423-5436) に問い合わせること。

5.3 血液毒性

レブラミドは重大な好中球減少症及び血小板減少症を引き起こすおそれがある。好中球減少症を発現した患者では, 感染の徴候を十分に観察すること。特に出血のリスクを高める薬剤を併用する場合には, 患者に出血 (内出血を含む) に注意するよう助言すること。レブラミドを服用する患者は下記に従い血液学的検査を定期的に行うこと [用法・用量 (2.1 項, 2.2 項, 2.3 項) を参照]。

多発性骨髄腫患者にレブラミドとデキサメタゾンの併用療法を行う場合又はレブラミドによる維持療法を行う場合, 1 及び 2 サイクル目では 7 日ごとに (週 1 回), 3 サイクル目では 1 及び 15 日目に, その後は 28 日ごとに (4 週間に 1 回) 全血球計算 (CBC) を検査すること。休薬又は減量など適切な処置が必要になる場合がある [用法・用量 (2.1 項) を参照]。多発性骨髄腫患者を対象とした維持療法の臨床試験では, レブラミドを投与した患者の最大 59% にグレード 3 又は 4 の好中球減少症が, レブラミドを投与した患者の最大 38% にグレード 3 又は 4 の血小板減少症が認められた [副作用 (6.1 項) を参照]。

骨髄異形成症候群患者にレブラミドを投与する場合は, 最初の 8 週間は週 1 回, その後は少なくとも月 1 回は全血球計算 (CBC) を検査すること。骨髄異形成症候群患者を対象とした臨床試験では, 80% の患者にグレード 3 又は 4 の血液毒性が認められた。グレード 3 又は 4 の好中球減少症が発現した患者の 48% では, 発現までの期間の中央値が 42 日 (範囲 14~411 日) であり, 回復までの期間の中央値が 17 日 (範囲 2~170 日) であった。グレード 3 又は 4 の血小板減少症が発現した患者の 54% では, 発現までの期間の中央値が 28 日 (範囲 8~290 日) であり, 回復ま

での期間の中央値が22日（範囲5～224日）であった【「枠囲み警告」及び「用法・用量」（2.2項）参照】。

マンツル細胞リンパ腫患者にレブラミドを投与する場合、1サイクル目（28日）は週1回、2～4サイクル目は2週間に1回、その後は月1回の全血球計算（CBC）を検査すること。休薬及び／又は減量など適切な処置が必要になることがある。マンツル細胞リンパ腫患者を対象とした臨床試験では、患者の43%にグレード3又は4の好中球減少症が報告され、28%にグレード3又は4の血小板減少症が報告されている。

濾胞性リンパ腫又は辺縁帯リンパ腫患者にレブラミドを投与する場合、1サイクル目（28日間）の最初の3週間は週1回、2サイクル目から4サイクル目までは2週間に1回、その後は月1回全血球計算（CBC）を検査すること。休薬や減量が必要となることがある。AUGMENT試験及びMAGNIFY試験では、レブラミド/リツキシマブ群の患者のそれぞれ50%及び33%にグレード3又は4の好中球減少症が報告されている。レブラミド/リツキシマブ群の患者のそれぞれ2%及び8%にグレード3又は4の血小板減少症が報告されている【「副作用」（6.1項）を参照】。

5.4 静脈・動脈血栓塞栓症

レナリドミドを投与した患者に、静脈血栓塞栓症イベント（深部静脈血栓症及び肺塞栓症）及び動脈血栓塞栓症イベント（心筋梗塞及び脳卒中）の増加が報告されている。

多様な抗凝固薬を併用した臨床試験において、治療歴のある多発性骨髄腫患者にレブラミドとデキサメタゾン併用投与した場合、深部静脈血栓症及び肺塞栓症のリスク（それぞれ7.4%及び3.7%）が、プラセボ+デキサメタゾン投与群（それぞれ3.1%及び0.9%）に比べて有意に増大したことも報告されている。未治療の多発性骨髄腫（NDMM）患者を対象とした臨床試験では、ほぼすべての患者が予防的な抗血栓薬投与を受け、重篤な副作用として報告された深部静脈血栓症の発現割合は、Rd群、Rd18群及びMPT群でそれぞれ3.6%、2.0%及び1.7%であった。重篤な副作用として報告された肺塞栓症の発現割合は、Rd群、Rd18群及びMPT群でそれぞれ3.8%、2.8%及び3.7%であり、差はなかった【「枠囲み警告」及び「副作用」（6.1項）を参照】。

臨床試験において、治療歴のある多発性骨髄腫患者にレブラミドとデキサメタゾンを併用投与した場合、心筋梗塞及び脳卒中（CVA）の発現割合（それぞれ1.7%及び2.3%）が、プラセボ+デキサメタゾン投与群（それぞれ0.6%及び0.9%）に比べて増大した。NDMM患者を対象とした試験では、重篤な副作用として報告された心筋梗塞（急性を含む）の発現割合は、Rd群、Rd18群及びMPT群でそれぞれ2.3%、0.6%及び1.1%であった。重篤な副作用として報告された脳卒中の発現割合は、Rd群、Rd18群及びMPT群でそれぞれ0.8%、0.6%及び0.6%であり、差はなかった【「副作用」（6.1項）を参照】。

血栓症の既往歴など既知の危険因子を有する患者は、高リスクと考えられるため、改善できる全ての危険因子（高脂血症、高血圧及び喫煙など）を最小化する措置を講ずること。

予防的な抗血栓薬を併用しなかった対照臨床試験では、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者にレブラミドとデキサメタゾン併用投与した場合、血栓症（SMQ の塞栓および血栓）の発現割合が 21.5%であったのに対し、プラセボ+デキサメタゾン投与群では 8.3%であった。最初の血栓症までの期間の中央値は 2.8 カ月であった。NDMM 患者を対象とした試験では、ほぼすべての患者が予防的な抗血栓療法を受け、血栓症の発現割合は、Rd+Rd18 併合群で 17.4%、MPT 群で 11.6%であった。最初の血栓症までの期間の中央値は、Rd+Rd18 併合群で 4.3 カ月であった。

AUGMENT 試験では、FL 又は MZL 患者における静脈血栓塞栓症イベント（深部静脈血栓症及び肺塞栓症など）の発現割合は、レブラミド/リツキシマブ群で 3.4%であった [「副作用」(6.1 項)を参照]。AUGMENT 試験では、FL 又は MZL 患者における動脈血栓塞栓症（心筋梗塞など）の発現割合は、レブラミド/リツキシマブ群で 0.6%であった [「副作用」(6.1 項)を参照]。

血栓の予防的処置を行うことが望ましい。個々の患者の潜在的な危険因子を評価した上で、予防的処置の実施を考慮すること。血栓症の徴候及び症状が見られたら直ちに報告するよう患者を指導すること。エリスロポエチン製剤及びエストロゲンの投与により血栓症のリスクがさらに高まる可能性があるため、レブラミド投与患者にはベネフィットとリスクを検討した上でこれらの医薬品を使用すること [「薬物相互作用」(7.2 項)を参照]。

5.5 慢性リンパ性白血病患者の死亡割合の増加

慢性リンパ性白血病（CLL）患者の第一選択治療に関する前向き無作為化（1：1）臨床試験で、レブラミドの単剤投与群ではクロラムブシル単剤投与群と比較して死亡のリスクが高かった。中間解析では、クロラムブシル投与群では 211 例中 18 例の死亡が報告されたのに対し、レブラミド投与群では 210 例中 34 例の死亡が認められた。全生存期間のハザード比は 1.92 [95% 信頼区間 (CI) : 1.08~3.41] であり、レブラミド投与群ではクロラムブシル投与群と比較して、死亡リスクが 92%増加した。なお当該臨床試験は安全性を考慮し 2013 年 7 月に中止された。

また、レブラミド投与群で対照群と比較して、心房細動、心筋梗塞及び心不全など重篤な循環器系の副作用の発現割合が高かった。以上より、比較対照臨床試験を除いては、慢性リンパ性白血病患者に対しレブラミドは適用されない。

5.6 二次発がん

多発性骨髄腫患者を対象にレブラミドを投与した臨床試験では、血液系と固形癌を合わせた二次発がん（SPM）、特に急性骨髄性白血病（AML）及び骨髄異形成症候群（MDS）の発現割合が高かった。このような AML 及び MDS などの血液系 SPM の増加は、経口メルファランとの併用でレブラミドを投与した NDMM 患者の 5.3%で認められたのに対し、レブラミドを併用せずメルファランを投与した NDMM 患者では 1.3%で見られた。メルファランを併用せずレブラミドとデキサメタゾンを併用した NDMM 患者での AML 及び MDS の発現割合は 0.4%であった。

大量メルファラン療法と自家 HSCT 後にレブラミドによる維持療法を行った患者では 7.5%に血液系 SPM が発現したのに対し、プラセボを投与した患者では 3.3%であった。血液系と固形癌

を合わせた（扁平上皮細胞癌及び基底細胞癌を除く）SPMの発現割合は14.9%であったのに対し、プラセボを投与した患者では8.8%であり、追跡期間の中央値は91.5ヵ月であった。扁平上皮細胞癌及び基底細胞癌など、メラノーマ以外の皮膚癌SPMがレブラミドによる維持療法を行った患者の3.9%で発現したのに対し、プラセボ群では2.6%であった。

レブラミドとデキサメタゾン併用投与した再発又は難治性のMM患者では、血液系と固形癌を合わせた（扁平上皮細胞癌及び基底細胞癌を除く）SPMの発現頻度は2.3%であったのに対し、デキサメタゾン単剤群では0.6%であった。扁平上皮細胞癌及び基底細胞癌など、メラノーマ以外の皮膚癌SPMの発現頻度はレブラミドとデキサメタゾンの併用投与群では3.1%であったのに対し、デキサメタゾン単剤群では0.6%であった。

レブラミドを病勢進行まで投与継続した患者では、レブラミドを一定期間のみ投与した患者と比較して、浸潤性の二次発がんの発現割合が上昇する傾向はみられなかった。二次発がんの発現リスクに関しては患者の状態を十分に観察すること。レブラミドによる治療を検討する際は、レブラミド投与による治療上のベネフィットと二次発がんのリスクを考慮すること。

FL又はMZL患者を対象にレブラミド/リツキシマブ療法を行ったAUGMENT試験では、血液系及び固形癌の二次発がん、特にAMLが認められている。この臨床試験では、血液系の二次発がんであるAMLの発現割合は、レブラミド/リツキシマブ群で0.6%であった。血液系及び固形癌の二次発がん（非黒色腫性皮膚癌を除く）の発現割合は、レブラミド/リツキシマブ群で1.7%であり、追跡期間の中央値は29.8ヵ月（範囲：0.5～51.3ヵ月）であった【「副作用」(6.1項)を参照】。二次発がんの発現に関して患者を十分に観察すること。レブラミドによる治療を検討する際は、レブラミド投与による治療上のベネフィットと二次発がんのリスクを考慮すること。

5.7 サリドマイド誘導体及びデキサメタゾンにペムブロリズマブを追加した場合の多発性骨髄腫患者での死亡割合の増加

MM患者を対象とした2つの無作為化臨床試験において、サリドマイド誘導体とデキサメタゾンの併用時に、PD-1又はPD-L1阻害抗体薬の使用は適応とされていないが、ペムブロリズマブを追加した場合に死亡割合が増加した。MM患者に対してサリドマイド誘導体とデキサメタゾンの併用時にPD-1又はPD-L1阻害抗体薬を投与することは、比較対照臨床試験以外では推奨されない。

5.8 肝毒性

レブラミドをデキサメタゾンと併用投与した患者に死亡例を含む肝不全が報告されている。臨床試験では患者の15%に肝毒性（肝細胞型、胆汁うっ滞型及び混合型）が発現し、多発性骨髄腫患者の2%及び骨髄異形成患者の1%に重篤な肝毒性事象が認められた。薬物性肝毒性の機序は明らかにされていないが、既存のウイルス性肝疾患、ベースライン肝酵素の高値及び併用薬が危険因子と考えられる。肝酵素値を定期的に検査し、肝酵素値の上昇がみられた場合はレブラミド投

与を中止すること。その後、患者の状態を十分に観察し、肝酵素値がベースライン値に回復した場合には、低用量での投与再開を検討すること。

5.9 重度の皮膚反応

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson Syndrome : SJS）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）及び好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS）を含む重度の皮膚反応が報告されている。DRESS は皮膚反応（発疹や剥離性皮膚炎など）、好酸球増加症、発熱及び／又はリンパ節腫大とともに、肝炎、腎炎、肺臓炎、心筋炎及び心外膜炎などの全身合併症が発症することがある。これらの事象は致死性の場合もある。サリドマイド投与に伴うグレード4の発疹の既往歴がある患者にはレブラミドを投与しないこと。グレード2～3の皮疹が認められる場合は、レブラミドの休薬又は投与中止を考慮すること。血管浮腫、グレード4の発疹、剥脱性発疹又は水疱性皮疹、あるいはSJS、TEN又はDRESSのような他の重篤な皮膚反応が疑われる場合は、レブラミドの投与を中止し、その後は投与を再開しないこと〔「用法・用量」(2.5項)参照〕。

5.10 腫瘍崩壊症候群

レナリドミド投与中に腫瘍崩壊症候群（TLS）による死亡例が報告されている。腫瘍量が多い患者では、TLSのリスクが高い。リスクの高い患者では、状態を慎重に観察し、適切な予防的措置を講じること。FL又はMZL患者を対象としたAUGMENT試験では、レブラミド/リツキシマブ群の2例（1.1%）でTLSが発現した。MAGNIFY試験のレブラミド/リツキシマブ投与期間中に1例（0.5%）でTLSが発現した。これはグレード3の重篤な副作用として報告された。

5.11 腫瘍フレア反応

臨床試験でレブラミドを投与したCLL患者及びリンパ腫患者に腫瘍フレア反応（TFR）が発現した。これは圧痛を伴うリンパ節腫脹、軽度の発熱、疼痛及び発疹を特徴とする。このことから、比較対照臨床試験を除いては、CLL患者に対しレブラミドは適用されない。

MCL、FL又はMZL患者では、TFRの十分な観察と評価を行うことが推奨される。TFRは病勢進行（PD）と類似した症状を呈することがある。

MCLの臨床試験では、134例中13例（10%）にTFRが発現し、いずれもグレード1又は2であった。当該事象は13例すべてで1サイクル目に発現し、1例では11サイクル目に再発した。FL又はMZL患者を対象としたAUGMENT試験では、レブラミド/リツキシマブ群の176例中19例（10.8%）でTFRが報告され、レブラミド/リツキシマブ群の1例でグレード3のTFRが発現した。MAGNIFY試験では、222例中9例（4.1%）がTFRを発現した。すべてグレード1又は2であり、1件が重篤な事象と判断された。

グレード1又は2のTFRを呈する患者では、医師の判断で休薬又は用量変更をすることなくレブラミド投与を継続することができる。これらの、グレード1又は2のTFRを発現した患者

には、症状緩和のためにコルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）及び／又は麻薬性鎮痛薬を投与することも可能である。グレード3又は4のTFRを発現した患者では、TFRがグレード1以下に改善するまで、レブラミド投与を中断することが望ましい。グレード3又は4のTFRを呈する患者の症状緩和にも、グレード1又は2のTFRと同様の適切な処置を行うこと。

5.12 幹細胞動員

レブラミドによる治療（4サイクル超）後では、採取されるCD34+の細胞数が減少することが報告されている。自家HSCTの適応患者では、最適な時期に幹細胞を採取すべく、投与の初期段階で患者を移植実施施設に紹介すべきである。レブラミドを含む治療レジメンを4サイクルを超えて実施した患者、又はG-CSF単独投与のみでは十分なCD34+細胞が採取されない患者では、G-CSFとシクロホスファミドとの併用投与あるいはG-CSFとCXCR4阻害薬との併用投与が考慮される。

5.13 甲状腺障害

甲状腺機能低下症と甲状腺機能亢進症の両方が報告されている [副作用 (6.2 項) を参照]。レブラミド治療開始前及び治療中は甲状腺機能を測定すること。

5.14 MCL 患者での早期死亡

MCL患者を対照とした別の試験において早期死亡（20週間以内）の増加がみられ、レブラミド群の12.9%に対し対照群では7.1%であった。探索的多変量解析では、早期死亡のリスク因子として高腫瘍量、診断時のMIPIスコア及びベースライン時の白血球数高値（ $10 \times 10^9/L$ 以上）が含まれる。

5.15 過敏症

血管浮腫、アナフィラキシー及びアナフィラキシー反応を含むレブラミドに対する過敏症が報告されている。血管浮腫及びアナフィラキシーが発現した場合にはレブラミドの投与を中止し、投与を再開しないこと [「用法・用量」(2.2 項) 参照]。

6 副作用

下記の臨床的に重要な副作用は他項に詳述する。

- 胚-胎児毒性 [「枠囲み警告」, 「警告及び使用上の注意」(5.1, 5.2 項)]
- 血液毒性 [「枠囲み警告」, 「警告及び使用上の注意」(5.3 項)]
- 静脈・動脈血栓塞栓症 [「枠囲み警告」, 「警告及び使用上の注意」(5.4 項)]
- CLL患者での死亡割合の増加 [「警告及び使用上の注意」(5.5 項)]
- 二次発がん [「警告及び使用上の注意」(5.6 項)]

- サリドマイド誘導体及びデキサメタゾンにペムブロリズマブを追加した場合の多発性骨髄腫患者での死亡割合の増加 [「警告及び使用上の注意」(5.7 項)]
- 肝毒性 [「警告及び使用上の注意」(5.8 項)]
- 重度の皮膚反応 [「警告及び使用上の注意」(5.9 項)]
- 腫瘍崩壊症候群 [「警告及び使用上の注意」(5.10 項)]
- 腫瘍フレア反応 [「警告及び使用上の注意」(5.11 項)]
- 幹細胞動員 [「警告及び使用上の注意」(5.12 項)]
- 甲状腺障害 [「警告及び使用上の注意」(5.13 項)]
- MCL 患者での早期死亡 [「警告及び使用上の注意」(5.14 項)]
- 過敏症 [「警告及び使用上の注意」(5.15 項)]

6.1 臨床試験成績

臨床試験は多様な条件下で実施されていることから、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現割合を別の薬剤の臨床試験で観察された発現割合と直接比較することはできず、臨床試験での結果は実臨床での発現割合を反映しないこともある。

未治療の多発性骨髄腫患者 – レブラミド併用療法：

大規模な第 III 相試験において、レブラミド+低用量デキサメタゾン併用療法 (Rd 療法) を 2 つの異なる投与期間 (病勢進行まで投与した Rd 群 (N=532), Rd 療法を 18 サイクル (72 週, 1 サイクル : 28 日) 投与した Rd18 群 (N=540) 及びメルファラン, prednizone 及びサリドマイド併用療法を最大 12 サイクル (72 週, 1 サイクル : 42 日) 投与した MPT 群 (N=541) の 3 群において少なくとも 1 回以上投与を受けた患者, 計 1,613 例の臨床試験成績を評価した。Rd 群での投与期間の中央値は, 80.2 週 (範囲 : 0.7~246.7 週) すなわち 18.4 カ月 (範囲 : 0.16~56.7 カ月) であった。

全体で最も多く報告された副作用は, 下痢, 貧血, 便秘, 末梢性浮腫, 好中球減少症, 疲労, 背部痛, 悪心, 無力症及び不眠症であり, Rd 群と Rd18 群とで同程度の発現割合であった。最も多く報告されたグレード 3 又は 4 の副作用は, 好中球減少症, 貧血, 血小板減少症, 肺炎, 無力症, 疲労, 背部痛, 低カリウム血症, 発疹, 白内障, リンパ球減少症, 呼吸困難, 深部静脈血栓症, 高血糖症及び白血病であった。感染症は, 最も多かった Rd 群では発現割合が 75%であったのに対し, MPT 群では 56%であった。また, Rd 群では MPT 群及び Rd18 群に比べて, グレード 3 及び 4 の副作用及び重篤な副作用として報告された感染症が多かった。

Rd 群において, レブラミドの休薬に至った副作用で最も多かったのは, 感染症 (28.8%) であり, 最初のレブラミド休薬までの期間の全体での中央値は 7 週であった。Rd 群において, レブラミドの減量に至った副作用で最も多かったのは, 血液学的事象 (10.7%) であり, 最初のレブラミド減量までの期間の全体での中央値は 16 週であった。Rd 群において, レブラミドの投与中止に至った副作用で最も多かったのは, 感染症 (3.4%) であった。

Rd 群及び Rd18 群のいずれでも、副作用の発現割合は一般的に、投与開始から最初の 6 ヶ月間で最も高く、その後は白内障を除き経時的に低下するか、投与期間終了まで一定の水準を維持した。白内障の発現頻度は、Rd 群では最初の 6 ヶ月間では 0.7%であったが、経時的に上昇し、投与 2 年目までには 9.6%に達した。

Rd 群、Rd18 群及び MPT 群に認められた副作用を表 4 にまとめる。

表 4 : Rd 群又は Rd18 群の MM 患者の 5%以上に発現した全グレードの副作用及び 1%以上に発現したグレード 3 又は 4 の副作用*

器官分類 副作用	全グレードの副作用 ^a			グレード 3 又は 4 の副作用 ^b		
	Rd 群 (N = 532)	Rd18 群 (N = 540)	MPT 群 (N = 541)	Rd 群 (N = 532)	Rd18 群 (N = 540)	MPT 群 (N = 541)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労 [%]	173 (33)	177 (33)	154 (28)	39 (7)	46 (9)	31 (6)
無力症	150 (28)	123 (23)	124 (23)	41 (8)	33 (6)	32 (6)
発熱 ^c	114 (21)	102 (19)	76 (14)	13 (2)	7 (1)	7 (1)
非心臓性胸痛 ^f	29 (5)	31 (6)	18 (3)	<1%	<1%	<1%
胃腸障害						
下痢	242 (45)	208 (39)	89 (16)	21 (4)	18 (3)	8 (1)
腹痛 ^{%f}	109 (20)	78 (14)	60 (11)	7 (1)	9 (2)	<1%
消化不良 ^f	57 (11)	28 (5)	36 (7)	<1%	<1%	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛 ^c	170 (32)	145 (27)	116 (21)	37 (7)	34 (6)	28 (5)
筋痙縮 ^f	109 (20)	102 (19)	61 (11)	<1%	<1%	<1%
関節痛 ^f	101 (19)	71 (13)	66 (12)	9 (2)	8 (1)	8 (1)
骨痛 ^f	87 (16)	77 (14)	62 (11)	16 (3)	15 (3)	14 (3)
四肢痛 ^f	79 (15)	66 (12)	61 (11)	8 (2)	8 (1)	7 (1)
筋骨格痛 ^f	67 (13)	59 (11)	36 (7)	<1%	<1%	<1%
筋骨格系胸痛 ^f	60 (11)	51 (9)	39 (7)	6 (1)	<1%	<1%
筋力低下 ^f	43 (8)	35 (6)	29 (5)	<1%	8 (1)	<1%
頸部痛 ^f	40 (8)	19 (4)	10 (2)	<1%	<1%	<1%
感染症および寄生虫症						
気管支炎 ^c	90 (17)	59 (11)	43 (8)	9 (2)	6 (1)	<1%
鼻咽頭炎 ^f	80 (15)	54 (10)	33 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路感染 ^f	76 (14)	63 (12)	41 (8)	8 (2)	8 (1)	<1%
上気道感染 ^{c%f}	69 (13)	53 (10)	31 (6)	<1%	8 (1)	<1%
肺炎 ^{c@}	93 (17)	87 (16)	56 (10)	60 (11)	57 (11)	41 (8)
気道感染 [%]	35 (7)	25 (5)	21 (4)	7 (1)	<1%	<1%
インフルエンザ ^f	33 (6)	23 (4)	15 (3)	<1%	<1%	0 (0)
胃腸炎 ^f	32 (6)	17 (3)	13 (2)	0 (0)	<1%	<1%
下気道感染	29 (5)	14 (3)	16 (3)	10 (2)	<1%	<1%
鼻炎 ^f	29 (5)	24 (4)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蜂巣炎 ^c	<5%	<5%	<5%	8 (2)	<1%	<1%
敗血症 ^{c@}	33 (6)	26 (5)	18 (3)	26 (5)	20 (4)	13 (2)
神経系障害						
頭痛 ^f	75 (14)	52 (10)	56 (10)	<1%	<1%	<1%

器官分類 副作用	全グレードの副作用 ^a			グレード3又は4の副作用 ^b		
	Rd 群 (N = 532)	Rd18 群 (N = 540)	MPT 群 (N = 541)	Rd 群 (N = 532)	Rd18 群 (N = 540)	MPT 群 (N = 541)
味覚異常 ^f	39 (7)	45 (8)	22 (4)	< 1%	0 (0.0)	< 1%
血液およびリンパ系障害^d						
貧血	233 (44)	193 (36)	229 (42)	97 (18)	85 (16)	102 (19)
好中球減少症	186 (35)	178 (33)	328 (61)	148 (28)	143 (26)	243 (45)
血小板減少症	104 (20)	100 (19)	135 (25)	44 (8)	43 (8)	60 (11)
発熱性好中球減少症	7 (1)	17 (3)	15 (3)	6 (1)	16 (3)	14 (3)
汎血球減少症	< 1%	6 (1)	7 (1)	< 1%	< 1%	< 1%
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽 ^f	121 (23)	94 (17)	68 (13)	< 1%	< 1%	< 1%
呼吸困難 ^{ce}	117 (22)	89 (16)	113 (21)	30 (6)	22 (4)	18 (3)
鼻出血 ^f	32 (6)	31 (6)	17 (3)	< 1%	< 1%	0 (0)
口腔咽頭痛 ^f	30 (6)	22 (4)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
労作性呼吸困難 ^e	27 (5)	29 (5)	< 5%	6 (1)	< 1%	0 (0)
代謝および栄養障害						
食欲減退	123 (23)	115 (21)	72 (13)	14 (3)	7 (1)	< 1%
低カリウム血症 [%]	91 (17)	62 (11)	38 (7)	35 (7)	20 (4)	11 (2)
高血糖	62 (12)	52 (10)	19 (4)	28 (5)	23 (4)	9 (2)
低カルシウム血症	57 (11)	56 (10)	31 (6)	23 (4)	19 (4)	8 (1)
脱水 [%]	25 (5)	29 (5)	17 (3)	8 (2)	13 (2)	9 (2)
痛風 ^e	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	0 (0)	0 (0)
糖尿病 ^{%e}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	< 1%	< 1%
低リン酸血症 ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1)	< 1%	< 1%
低ナトリウム血症 ^{%e}	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1)	13 (2)	6 (1)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	139 (26)	151 (28)	105 (19)	39 (7)	38 (7)	33 (6)
そう痒症 ^f	47 (9)	49 (9)	24 (4)	< 1%	< 1%	< 1%
精神障害						
不眠症	147 (28)	127 (24)	53 (10)	< 1%	6 (1)	0 (0)
うつ病	58 (11)	46 (9)	30 (6)	10 (2)	< 1%	< 1%
血管障害						
深部静脈血栓症 ^{ce%}	55 (10)	39 (7)	22 (4)	30 (6)	20 (4)	15 (3)
低血圧 ^{ce%}	51 (10)	35 (6)	36 (7)	11 (2)	8 (1)	6 (1)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒 ^f	43 (8)	25 (5)	25 (5)	< 1%	6 (1)	6 (1)
挫傷 ^f	33 (6)	24 (4)	15 (3)	< 1%	< 1%	0 (0)
眼障害						
白内障	73 (14)	31 (6)	< 1%	31 (6)	14 (3)	< 1%
囊下白内障 ^e	< 5%	< 5%	< 5%	7 (1)	0 (0)	0 (0)
臨床検査						
体重減少	72 (14)	78 (14)	48 (9)	11 (2)	< 1%	< 1%
心臓障害						
心房細動 ^e	37 (7)	25 (5)	25 (5)	13 (2)	9 (2)	6 (1)
心筋梗塞（急性を含む） ^{ce}	< 5%	< 5%	< 5%	10 (2)	< 1%	< 1%
腎および尿路障害						

器官分類 副作用	全グレードの副作用 ^a			グレード3又は4の副作用 ^b		
	Rd 群 (N = 532)	Rd18 群 (N = 540)	MPT 群 (N = 541)	Rd 群 (N = 532)	Rd18 群 (N = 540)	MPT 群 (N = 541)
腎不全 (急性を含む) ^{c@f}	49 (9)	54 (10)	37 (7)	28 (5)	33 (6)	29 (5)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)						
皮膚有棘細胞癌 ^{ce}	< 5%	< 5%	< 5%	8 (2)	< 1%	0 (0)
基底細胞癌 ^{cef}	< 5%	< 5%	< 5%	< 1%	< 1%	0 (0)

注：同じ副作用が複数回発現した患者は、該当する器官分類/副作用で1件として集計した。

^a Rd 群又は Rd18 群の 5%以上に発現し、Rd 群又は Rd18 群での発現割合が MPT 群よりも 2%以上高い、臨床試験下で発現したすべての有害事象

^b Rd 群又は Rd18 群の 1%以上に発現し、Rd 群又は Rd18 群での発現割合が MPT 群よりも 1%以上高い、臨床試験下で発現したグレード 3 又は 4 のすべての有害事象

^c Rd 群又は Rd18 群患者の 1%以上に発現し、Rd 群又は Rd18 群での発現割合が MPT 群よりも 1%以上高い、臨床試験下で発現した重篤な有害事象

^d 血液およびリンパ系障害の器官分類の基本語は、医学的判断により Rd 群及び Rd18 群の既知の副作用とみなした。これらは、重篤な副作用としても報告されている。

^e 脚注 a に該当しない。

^f 脚注 b に該当しない。

@ 致死性の転帰に至った事象が 1 件でも含まれる副作用

% 生命にかかわるとみなされた事象が 1 件でも含まれる副作用 (事象の転帰が死亡であった場合は、死亡例に含める)

* 複数の副作用名が含まれる副作用

腹痛：腹痛，上腹部痛，下腹部痛，消化器痛

肺炎：肺炎，大葉性肺炎，肺炎球菌性肺炎，気管支肺炎，ニューモシチス・イロペチイ肺炎，レジオネラ菌性肺炎，ブドウ球菌性肺炎，クレブシエラ菌性肺炎，異型肺炎，細菌性肺炎，大腸菌性肺炎，レンサ球菌性肺炎，ウイルス性肺炎

敗血症：敗血症，敗血症性ショック，尿路性敗血症，大腸菌性敗血症，好中球減少性敗血症，肺炎球菌性敗血症，ブドウ球菌性敗血症，細菌性敗血症，髄膜炎菌性敗血症，腸球菌性敗血症，クレブシエラ性敗血症，シュードモナス性敗血症

発疹：発疹，そう痒性皮疹，紅斑性皮疹，斑状丘疹状皮疹，全身性皮疹，丘疹性皮疹，剥脱性発疹，毛孔性皮疹，斑状皮疹，好酸球増加と全身症状を伴う薬疹，多形紅斑，膿疱性皮疹

深部静脈血栓症：深部静脈血栓症，四肢静脈血栓症，静脈血栓症

未治療の多発性骨髄腫患者 - 自家 HSCT 後のレブラミド維持療法：

2つの無作為化臨床試験において、1日1回10mgのレブラミドを、自家HSCT後の維持療法として病勢進行又は許容できない毒性が観察されるまで少なくとも1回以上投与を受けた患者、計1,018例の臨床試験成績を評価した。レブラミドの平均投与期間は維持療法試験1が30.3ヵ月、維持療法試験2が24.0ヵ月(両試験を通した範囲：0.1~108ヵ月)であった。2015年3月1日のカットオフ時点で、維持療法試験1のレブラミド群では48例(21%)が治療を継続していたが、同一カットオフ時点で維持療法試験2のレブラミド群では治療を継続していた患者はいなかった。

維持療法試験1で記録されている副作用は移植後(大量メルファラン/自家HSCTの完了後)及び維持療法期間中に報告された事象を含む。維持療法試験2では、維持治療期間の事象のみを副作用とした。両試験を通して全体で最も多く報告された副作用(レブラミド群で20%以上)は、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、貧血、上気道感染、気管支炎、鼻咽頭炎、咳嗽、胃腸炎、下痢、発疹、疲労、無力症、筋痙縮及び発熱であった。最も多く報告されたグレード3又は4の副作用(レブラミド群で20%以上)は、好中球減少症、血小板減少症及び白血球減

少症であった。レブラミド群において重篤な副作用として肺感染及び好中球減少症（4.5%超）が報告された。

レブラミド群において、レブラミドの休薬に至った副作用で最も多かったのは血液学的事象（29.7%、維持療法試験2でのみデータが得られている）であった。レブラミドの減量に至った副作用で最も多かったのは、血液学的事象（17.7%、維持療法試験2でのみデータが得られている）であった。レブラミドの投与中止に至った副作用で最も多かったのは、維持療法試験1では血小板減少症（2.7%）、維持療法試験2では好中球減少症（2.4%）であった。

副作用の発現割合は一般的に、投与開始から最初の6ヵ月間で最も高く、その後は経時的に低下するか、投与期間終了まで一定の水準を維持した。

レブラミド維持療法群及びプラセボ維持療法群に認められた副作用を表5にまとめる。

表5：レブラミド群又はプラセボ群のMM患者の5%以上に発現した全グレードの副作用及び1%以上に発現したグレード3又は4の副作用*

器官分類 副作用	維持療法試験1				維持療法試験2			
	全グレードの副作用 [a]		グレード3又は4の副作用 [b]		全グレードの副作用 [a]		グレード3又は4の副作用 [b]	
	レブラミド群 (N = 224) n (%)	プラセボ群 (N = 221) n (%)	レブラミド群 (N = 224) n (%)	プラセボ群 (N = 221) n (%)	レブラミド群 (N = 293) n (%)	プラセボ群 (N = 280) n (%)	レブラミド群 (N = 293) n (%)	プラセボ群 (N = 280) n (%)
血液およびリンパ系障害								
好中球減少症 ^c %	177 (79)	94 (43)	133 (59)	73 (33)	178 (61)	33 (12)	158 (54)	21 (8)
血小板減少症 ^c %	162 (72)	101 (46)	84 (38)	67 (30)	69 (24)	29 (10)	38 (13)	8 (3)
白血球減少症 ^c	51 (23)	25 (11)	45 (20)	22 (10)	93 (32)	21 (8)	71 (24)	5 (2)
貧血	47 (21)	27 (12)	23 (10)	18 (8)	26 (9)	15 (5)	11 (4)	3 (1)
リンパ球減少症	40 (18)	29 (13)	37 (17)	26 (12)	13 (4)	3 (1)	11 (4)	< 1%
汎血球減少症 ^{c,d} %	< 1%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (4)	< 1%	7 (2)	< 1%
発熱性好中球減少症 ^c	39 (17)	34 (15)	39 (17)	34 (15)	7 (2)	< 1%	5 (2)	< 1%
感染症および寄生虫症[#]								
上気道感染 ^e	60 (27)	35 (16)	7 (3)	9 (4)	32 (11)	18 (6)	< 1%	0 (0)
好中球減少性感染	40 (18)	19 (9)	27 (12)	14 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肺炎 ^{*c} %	31 (14)	15 (7)	23 (10)	7 (3)	50 (17)	13 (5)	27 (9)	5 (2)
気管支炎 ^c	10 (4)	9 (4)	< 1%	5 (2)	139 (47)	104 (37)	4 (1)	< 1%
鼻咽頭炎 ^c	5 (2)	< 1%	0 (0)	0 (0)	102 (35)	84 (30)	< 1%	0 (0)
胃腸炎 ^c	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	66 (23)	55 (20)	6 (2)	0 (0)
鼻炎 ^c	< 1%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	44 (15)	19 (7)	0 (0)	0 (0)
副鼻腔炎 ^c	8 (4)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	41 (14)	26 (9)	0 (0)	< 1%
インフルエンザ ^c	8 (4)	5 (2)	< 1%	< 1%	39 (13)	19 (7)	3 (1)	0 (0)
肺感染 ^c	21 (9)	< 1%	19 (8)	< 1%	9 (3)	4 (1)	< 1%	0 (0)
下気道感染 ^e	13 (6)	5 (2)	6 (3)	4 (2)	4 (1)	4 (1)	0 (0)	< 1%
感染 ^c	12 (5)	6 (3)	9 (4)	5 (2)	17 (6)	5 (2)	0 (0)	0 (0)
尿路感染 ^{c,de}	9 (4)	5 (2)	4 (2)	4 (2)	22 (8)	17 (6)	< 1%	0 (0)
細菌性下気道感染 ^d	6 (3)	< 1%	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

器官分類 副作用	維持療法試験 1				維持療法試験 2			
	全グレードの副作用 [a]		グレード 3 又は 4 の副作用 [b]		全グレードの副作用 [a]		グレード 3 又は 4 の副作用 [b]	
	レプラミド群 (N = 224) n (%)	プラセボ群 (N = 221) n (%)	レプラミド群 (N = 224) n (%)	プラセボ群 (N = 221) n (%)	レプラミド群 (N = 293) n (%)	プラセボ群 (N = 280) n (%)	レプラミド群 (N = 293) n (%)	プラセボ群 (N = 280) n (%)
菌血症 ^d	5 (2)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
带状疱疹 ^{c,d}	11 (5)	10 (5)	3 (1)	< 1%	29 (10)	25 (9)	6 (2)	< 1%
敗血症 ^{*c,d@}	< 1%	< 1%	0 (0)	0 (0)	6 (2)	< 1%	4 (1)	< 1%
胃腸障害								
下痢	122 (54)	83 (38)	22 (10)	17 (8)	114 (39)	34 (12)	7 (2)	0 (0)
悪心 ^e	33 (15)	22 (10)	16 (7)	10 (5)	31 (11)	28 (10)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	17 (8)	12 (5)	8 (4)	5 (2)	16 (5)	15 (5)	< 1%	0 (0)
便秘 ^e	12 (5)	8 (4)	0 (0)	0 (0)	37 (13)	25 (9)	< 1%	0 (0)
腹痛 ^e	8 (4)	7 (3)	< 1%	4 (2)	31 (11)	15 (5)	< 1%	< 1%
上腹部痛 ^e	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (7)	12 (4)	< 1%	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
無力症	0 (0)	< 1%	0 (0)	0 (0)	87 (30)	53 (19)	10 (3)	< 1%
疲労	51 (23)	30 (14)	21 (9)	9 (4)	31 (11)	15 (5)	3 (1)	0 (0)
発熱 ^e	17 (8)	10 (5)	< 1%	< 1%	60 (20)	26 (9)	< 1%	0 (0)
皮膚および皮下組織障害								
皮膚乾燥 ^e	9 (4)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	31 (11)	21 (8)	0 (0)	0 (0)
発疹	71 (32)	48 (22)	11 (5)	5 (2)	22 (8)	17 (6)	3 (1)	0 (0)
そう痒症	9 (4)	4 (2)	3 (1)	0 (0)	21 (7)	25 (9)	< 1%	0 (0)
神経系障害								
錯感覚 ^e	< 1%	0 (0)	0 (0)	0 (0)	39 (13)	30 (11)	< 1%	0 (0)
末梢性ニューロパチー ^{*e}	34 (15)	30 (14)	8 (4)	8 (4)	29 (10)	15 (5)	4 (1)	< 1%
頭痛 ^d	11 (5)	8 (4)	5 (2)	< 1%	25 (9)	21 (8)	0 (0)	0 (0)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (7)	3 (1)	8 (4)	0 (0)	5 (2)	5 (2)	0 (0)	< 1%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 ^d	13 (6)	5 (2)	6 (3)	0 (0)	< 1%	5 (2)	0 (0)	0 (0)
代謝および栄養障害								
低カリウム血症	24 (11)	13 (6)	16 (7)	12 (5)	12 (4)	< 1%	< 1%	0 (0)
脱水	9 (4)	5 (2)	7 (3)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低リン酸血症 ^d	16 (7)	15 (7)	13 (6)	14 (6)	0 (0)	< 1%	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害								
筋痙縮 ^e	0 (0)	< 1%	0 (0)	0 (0)	98 (33)	43 (15)	< 1%	0 (0)
筋肉痛 ^e	7 (3)	8 (4)	3 (1)	5 (2)	19 (6)	12 (4)	< 1%	< 1%
筋骨格痛 ^e	< 1%	< 1%	0 (0)	0 (0)	19 (6)	11 (4)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系障害								
高ビリルビン血症 ^e	34 (15)	19 (9)	4 (2)	< 1%	4 (1)	< 1%	< 1%	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽 ^e	23 (10)	12 (5)	3 (1)	< 1%	80 (27)	56 (20)	0 (0)	0 (0)
呼吸困難 ^{cc}	15 (7)	9 (4)	8 (4)	4 (2)	17 (6)	9 (3)	< 1%	0 (0)
鼻漏 ^e	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	15 (5)	6 (2)	0 (0)	0 (0)

器官分類 副作用	維持療法試験 1				維持療法試験 2			
	全グレードの副作用 [a]		グレード 3 又は 4 の副作用 [b]		全グレードの副作用 [a]		グレード 3 又は 4 の副作用 [b]	
	レブラミド群 (N = 224) n (%)	プラセボ群 (N = 221) n (%)	レブラミド群 (N = 224) n (%)	プラセボ群 (N = 221) n (%)	レブラミド群 (N = 293) n (%)	プラセボ群 (N = 280) n (%)	レブラミド群 (N = 293) n (%)	プラセボ群 (N = 280) n (%)
肺塞栓症 ^{c d e}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	< 1%	0 (0)
血管障害								
深部静脈血栓症 ^{*c d %}	8 (4)	< 1%	5 (2)	< 1%	7 (2)	< 1%	4 (1)	< 1%
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
骨髄異形成症候群 ^{c d e}	5 (2)	0 (0)	< 1%	0 (0)	3 (1)	0 (0)	< 1%	0 (0)

注：有害事象は MedDRA 15.1 版に基づく器官分類/副作用で集計した。同じ副作用が複数回発現した患者は、該当する副作用で 1 件として集計した。

a レブラミド維持療法群の 5%以上に発現し、プラセボ維持療法群の発現割合よりも 2%以上高い、臨床試験下で発現したすべての有害事象

b レブラミド維持療法群の 1%以上に発現し、プラセボ維持療法群の発現割合よりも 1%以上高い、臨床試験下で発現したグレード 3 又は 4 のすべての有害事象

c レブラミド維持療法群の 1%以上に発現し、プラセボ維持療法群の発現割合よりも 1%以上高い、臨床試験下で発現したすべての重篤な有害事象

d いずれかの試験で脚注 a に該当しない。

e いずれかの試験で脚注 b に該当しない。

@ 致死性の転帰に至った事象が 1 件でも含まれる副作用

% 生命にかかわるとみなされた事象が 1 件でも含まれる副作用（事象の転帰が死亡であった場合は、死亡例に含める）

公衆衛生上まれな感染症を除き、「感染症および寄生虫症」の器官分類に分類されるすべての PT が含まれると考えられる。

* 複数の副作用名が含まれる副作用（維持療法試験 1 及び 2 に含まれる関連基本語 [MedDRA 15.1 版] に基づく）：

肺炎：気管支肺炎、大葉性肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、レジオネラ菌性肺炎、マイコプラズマ性肺炎、肺炎球菌性肺炎、レンサ球菌性肺炎、ウイルス性肺炎、肺障害、肺臓炎
敗血症：細菌性敗血症、肺炎球菌性敗血症、敗血症、敗血症性ショック、ブドウ球菌性敗血症

末梢性ニューロパチー：末梢性ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、多発ニューロパチー

深部静脈血栓症：深部静脈血栓症、血栓症、静脈血栓症

治療歴のある多発性骨髄腫患者

2 つの臨床試験におけるレブラミド+デキサメタゾン群（353 例）又はプラセボ+デキサメタゾン群（350 例）において少なくとも 1 回以上投与を受けた患者計 703 例の臨床試験成績を評価した。

レブラミドの減量の有無に関わらず投与を 1 回でも休薬した患者は、レブラミド+デキサメタゾン群で 269 例（76%）であったが、プラセボ+デキサメタゾン群では 199 例（57%）であった。これらの患者のうち、減量の有無に関わらずさらに 1 回以上投与を休薬した患者は、レブラミド+デキサメタゾン群で 50%であったのに対して、プラセボ+デキサメタゾン群では 21%であった。レブラミド+デキサメタゾン群ではプラセボ+デキサメタゾン群と比較して、全グレードの副作用及びグレード 3 又は 4 の副作用のほとんどの発現割合が高かった。

レブラミド+デキサメタゾン群とプラセボ+デキサメタゾン群に発現した副作用を表 6、7 及び 8 に示す。

表 6 : MM 患者の 5%以上に発現し、レブラミド+デキサメタゾン群とプラセボ+デキサメタゾン群との発現割合の差が 2%以上であった副作用

器官分類 副作用	レブラミド+ デキサメタゾン群* (N=353) n (%)	プラセボ+ デキサメタゾン群* (N=350) n (%)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症 %	149 (42)	22 (6)
貧血 @	111 (31)	83 (24)
血小板減少症 @	76 (22)	37 (11)
白血球減少症	28 (8)	4 (1)
リンパ球減少症	19 (5)	5 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	155 (44)	146 (42)
発熱	97 (27)	82 (23)
末梢性浮腫	93 (26)	74 (21)
胸痛	29 (8)	20 (6)
嗜眠	24 (7)	8 (2)
胃腸障害		
便秘	143 (41)	74 (21)
下痢 @	136 (39)	96 (27)
悪心 @	92 (26)	75 (21)
嘔吐 @	43 (12)	33 (9)
腹痛 @	35 (10)	22 (6)
口内乾燥	25 (7)	13 (4)
筋骨格系および結合組織障害		
筋痙縮	118 (33)	74 (21)
背部痛	91 (26)	65 (19)
骨痛	48 (14)	39 (11)
四肢痛	42 (12)	32 (9)
神経系障害		
浮動性めまい	82 (23)	59 (17)
振戦	75 (21)	26 (7)
味覚異常	54 (15)	34 (10)
感覚鈍麻	36 (10)	25 (7)
ニューロパチー ^a	23 (7)	13 (4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	83 (24)	60 (17)
鼻咽頭炎	62 (18)	31 (9)
咽頭炎	48 (14)	33 (9)
気管支炎	40 (11)	30 (9)
感染症^bおよび寄生虫症		
上気道感染	87 (25)	55 (16)
肺炎 @	48 (14)	29 (8)
尿路感染	30 (8)	19 (5)
副鼻腔炎	26 (7)	16 (5)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	75 (21)	33 (9)

器官分類 副作用	レブラミド+ デキサメタゾン群* (N=353) n (%)	プラセボ+ デキサメタゾン群* (N=350) n (%)
多汗症	35 (10)	25 (7)
皮膚乾燥	33 (9)	14 (4)
そう痒症	27 (8)	18 (5)
代謝および栄養障害		
拒食症	55 (16)	34 (10)
低カリウム血症	48 (14)	21 (6)
低カルシウム血症	31 (9)	10 (3)
食欲減退	24 (7)	14 (4)
脱水	23 (7)	15 (4)
低マグネシウム血症	24 (7)	10 (3)
臨床検査		
体重減少	69 (20)	52 (15)
眼障害		
霧視	61 (17)	40 (11)
血管障害		
深部静脈血栓症 %	33 (9)	15 (4)
高血圧	28 (8)	20 (6)
低血圧	25 (7)	15 (4)

表 7 : MM 患者の 2%以上に発現し、レブラミド+デキサメタゾン群とプラセボ+デキサメタゾン群との発現割合の差が 1%以上であったグレード 3 又は 4 の副作用

器官分類 副作用	レブラミド+ デキサメタゾン群 # (N=353) n (%)	プラセボ+ デキサメタゾン群 # (N=350) n (%)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症 %	118 (33)	12 (3)
血小板減少症 @	43 (12)	22 (6)
貧血 @	35 (10)	20 (6)
白血球減少症	14 (4)	< 1%
リンパ球減少症	10 (3)	4 (1)
発熱性好中球減少症 %	8 (2)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	23 (7)	17 (5)
血管障害		
深部静脈血栓症 %	29 (8)	12 (3)
感染症および寄生虫症		
肺炎 @	30 (8)	19 (5)
尿路感染	5 (1)	< 1%

器官分類 副作用	レブラミド+ デキサメタゾン群 # (N=353) n (%)	プラセボ+ デキサメタゾン群 # (N=350) n (%)
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	17 (5)	5 (1)
低カルシウム血症	13 (4)	6 (2)
低リン酸血症	9 (3)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
肺塞栓症 @	14 (4)	< 1%
呼吸窮迫 @	4 (1)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害		
筋力低下	20 (6)	10 (3)
胃腸障害		
下痢 @	11 (3)	4 (1)
便秘	7 (2)	< 1%
悪心 @	6 (2)	< 1%
心臓障害		
心房細動 @	13 (4)	4 (1)
頻脈	6 (2)	< 1%
うっ血性心不全 @	5 (1)	< 1%
神経系障害		
失神	10 (3)	< 1%
浮動性めまい	7 (2)	< 1%
眼障害		
白内障	6 (2)	< 1%
片側白内障	5 (1)	0 (0)
精神障害		
うつ病	10 (3)	6 (2)

表 8 : MM 患者の 1%以上に発現し、レブラミド+デキサメタゾン群とプラセボ+デキサメタゾン群との発現割合の差が 1%以上であった重篤な副作用

器官分類 副作用	レブラミド+ デキサメタゾン群& (N=353) n (%)	プラセボ+ デキサメタゾン群& (N=350) n (%)
血液およびリンパ系障害		
発熱性好中球減少症 %	6 (2)	0 (0)
血管障害		
深部静脈血栓症 %	26 (7)	11 (3)
感染症および寄生虫症		
肺炎 @	33 (9)	21 (6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
肺塞栓症 @	13 (4)	< 1%
心臓障害		
心房細動 @	11 (3)	< 1%
うっ血性心不全 @	5 (1)	0 (0)
神経系障害		
脳血管発作 @	7 (2)	< 1%

胃腸障害		
下痢 @	6 (2)	< 1%
筋骨格系および結合組織障害		
骨痛	4 (1)	0 (0)

上記の表 6, 7 及び 8 に共通

@ 致死性の転帰に至った事象が 1 件でも含まれる副作用

% 生命にかかわるとみなされた事象が 1 件でも含まれる副作用（事象の転帰が死亡であった場合は、死亡例に含める）

レブラミド+デキサメタゾン群での曝露期間の中央値は 44 週間であったが、プラセボ+デキサメタゾン群では 23 週間であった。レブラミド+デキサメタゾン群とプラセボ+デキサメタゾン群の副作用の発現割合を比較する際は、曝露期間の違いを考慮する必要がある。

静脈・動脈血栓塞栓症 [「枠囲み警告」, 「警告及び使用上の注意」(5.4 項) を参照]

レブラミドを投与した患者で静脈血栓塞栓症イベント及び動脈血栓塞栓症イベントの増加が認められている。

治療歴がある患者を対象とした 2 つの臨床試験において、レブラミド+デキサメタゾン群での深部静脈血栓症 (DVT) の発現割合は、重篤な副作用として 7.4%、重度の副作用として 8.2% であり、プラセボ/デキサメタゾン群 (それぞれ 3.1%, 3.4%) と比較して高かった。しかし、DVT による投与中止の発現割合は各群で差がなかった。NDMM 患者を対象とした臨床試験では、Rd 群, Rd18 群, MPT 群での DVT の発現割合は全グレードの副作用としてそれぞれ 10.3%, 7.2%, 4.1%, 重篤な副作用としてそれぞれ 3.6%, 2.0%, 1.7%, グレード 3 又は 4 の副作用としてそれぞれ 5.6%, 3.7%, 2.8% であった。DVT による投与中止及び減量の割合は、Rd 群と Rd18 群とで同等であった (いずれも < 1%)。DVT によるレブラミドの休薬割合は、Rd 群 (2.3%) と Rd18 群 (1.5%) とで同等であった。治療歴がある患者を対象とした 2 つの臨床試験において、レブラミド+デキサメタゾン群での肺塞栓症 (PE) の発現割合は、重篤な副作用として 3.7%、グレード 3 又は 4 の副作用として 4.0% であり、プラセボ+デキサメタゾン群での発現割合 (それぞれ 0.9%, 0.9%) と比較して高かったが、PE による投与中止割合は、レブラミド+デキサメタゾン群とプラセボ+デキサメタゾン群とで同等であった。NDMM を対象とした臨床試験では、Rd 群, Rd18 群及び MPT 群での PE の発現割合は同等で、全グレードの副作用としてそれぞれ 3.9%, 3.3%, 4.3%, 重篤な副作用としてそれぞれ 3.8%, 2.8%, 3.7%, グレード 3 又は 4 の副作用としてそれぞれ 3.8%, 3.0%, 3.7% であった。

レブラミド+デキサメタゾン群での心筋梗塞の発現割合は、重篤な副作用として 1.7%、重度の副作用として 1.7% であり、プラセボ+デキサメタゾン群での発現割合 (それぞれ 0.6%, 0.6%) と比較して高かった。心筋梗塞 (急性を含む) による投与中止は、レブラミド+デキサメタゾン群で 0.8%、プラセボ+デキサメタゾン群では無かった。NDMM 患者を対象とした臨床試験では、Rd 群, Rd18 群及び MPT 群での心筋梗塞 (急性を含む) の発現割合は、全グレードの副作用としてそれぞれ 2.4%, 0.6%, 1.1%, 重篤な副作用としてそれぞれ 2.3%, 0.6%, 1.1%, 重度の副作用としてそれぞれ 1.9%, 0.6%, 0.9% であった。

レブラミド+デキサメタゾン群での脳卒中（CVA）の発現割合は、重篤な副作用として2.3%、重度の副作用として2.0%であったのに対し、プラセボ+デキサメタゾン群ではそれぞれ0.9%、0.9%であった。CVAによる投与中止割合は、レブラミド+デキサメタゾン群で1.4%、プラセボ+デキサメタゾン群で0.3%であった。NDMMを対象とした臨床試験では、Rd群、Rd18群及びMPT群でのCVAの発現割合は、全グレードの副作用としてそれぞれ0.8%、0.6%、0.6%、重篤な副作用としてそれぞれ0.8%、0.6%、0.6%、重度の副作用としてそれぞれ0.6%、0.6%、0.2%であった。

その他の副作用：治療歴のある多発性骨髄腫患者

これら2試験では上記以外に、発現割合が1%以上かつプラセボ群の2倍以上として下記の副作用（ADR）が報告された。

血液およびリンパ系障害：汎血球減少症、自己免疫性溶血性貧血
心臓障害：徐脈、心筋梗塞、狭心症
内分泌障害：男性型多毛症
眼障害：失明、高眼圧症
胃腸障害：胃腸出血、舌痛
一般・全身障害および投与部位の状態：倦怠感
臨床検査：肝機能検査異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
神経系障害：脳虚血
精神障害：気分動揺、幻覚、リビド消失
生殖系および乳房障害：勃起不全
呼吸器、胸郭および縦隔障害：咳嗽、発声障害
皮膚および皮下組織障害：発疹、皮膚色素過剰

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（MDS）患者を対象とした臨床試験では、計148例の患者にレブラミド10mgを1回以上投与した。開始用量10mgのレブラミドを投与した148例全員に何らかの副作用が発現した。主な副作用は、血液およびリンパ系障害、皮膚および皮下組織障害、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態に関連するものであった。

最も発現割合の高かった副作用は血小板減少症（61.5%、91/148）および好中球減少症（58.8%、87/148）であり、次いで下痢（48.6%、72/148）、そう痒症（41.9%、62/148）、発疹（35.8%、53/148）、疲労（31.1%、46/148）が高い割合で発現した。5番染色体長腕部欠失を伴うMDS患者の臨床試験で、レブラミド投与患者の5%以上で報告された副作用を表9に示す。レブラミドとの因果関係の有無を問わず、発生割合の高かったグレード3及び4の副作用を表10に

示す。対照群が設定されていない試験では、治験薬に起因する副作用と患者の基礎疾患に起因する副作用を鑑別できないことが多い。

表 9：5 番染色体長腕部欠失を伴う MDS の臨床試験でレブラミド投与患者の 5%以上に発現した副作用の要約

器官分類	10 mg 群全体 (N=148)	
副作用 ^[a]		
副作用発現患者数	148	(100)
血液およびリンパ系障害		
血小板減少症	91	(61)
好中球減少症	87	(59)
貧血	17	(11)
白血球減少症	12	(8)
発熱性好中球減少症	8	(5)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	62	(42)
発疹	53	(36)
皮膚乾燥	21	(14)
挫傷	12	(8)
寝汗	12	(8)
多汗症	10	(7)
斑状出血	8	(5)
紅斑	8	(5)
胃腸障害		
下痢	72	(49)
便秘	35	(24)
悪心	35	(24)
腹痛	18	(12)
嘔吐	15	(10)
上腹部痛	12	(8)
口内乾燥	10	(7)
軟便	9	(6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻咽頭炎	34	(23)
咳嗽	29	(20)
呼吸困難	25	(17)
咽頭炎	23	(16)
鼻出血	22	(15)
労作性呼吸困難	10	(7)
鼻炎	10	(7)
気管支炎	9	(6)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	46	(31)
発熱	31	(21)
末梢性浮腫	30	(20)
無力症	22	(15)
浮腫	15	(10)

器官分類	10 mg 群全体 (N=148)	
副作用 ^[a]		
疼痛	10	(7)
悪寒	9	(6)
胸痛	8	(5)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	32	(22)
背部痛	31	(21)
筋痙縮	27	(18)
四肢痛	16	(11)
筋痛	13	(9)
末梢腫脹	12	(8)
神経系障害		
浮動性めまい	29	(20)
頭痛	29	(20)
感覚鈍麻	10	(7)
味覚異常	9	(6)
末梢性ニューロパチー	8	(5)
感染症および寄生虫症		
上気道感染	22	(15)
肺炎	17	(11)
尿路感染	16	(11)
副鼻腔炎	12	(8)
蜂巣炎	8	(5)
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	16	(11)
拒食症	15	(10)
低マグネシウム血症	9	(6)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12	(8)
精神障害		
不眠症	15	(10)
うつ病	8	(5)
腎および尿路障害		
排尿困難	10	(7)
血管障害		
高血圧	9	(6)
内分泌障害		
後天性甲状腺機能低下症	10	(7)
心臓障害		
動悸	8	(5)

^[a] 器官分類及び副作用は MedDRA 用語を使用し、10 mg 群全体での頻度が高い順に記載。同じ副作用が複数回発現した患者は、該当する副作用で 1 件として集計した。

表 10：5 番染色体長腕部欠失を伴う MDS の臨床試験で治験薬投与との因果関係の有無を問わず発現割合が高かったグレード 3 及び 4 の副作用^[1]

副作用 ^[2]	10mg 群 (N=148)
グレード 3 及び 4 の有害事象が 1 件以上発現した患者数	131 (89)
好中球減少症	79 (53)
血小板減少症	74 (50)
肺炎	11 (7)
発疹	10 (7)
貧血	9 (6)
白血球減少症	8 (5)
疲労	7 (5)
呼吸困難	7 (5)
背部痛	7 (5)
発熱性好中球減少症	6 (4)
悪心	6 (4)
下痢	5 (3)
発熱	5 (3)
敗血症	4 (3)
浮動性めまい	4 (3)
顆粒球減少症	3 (2)
胸痛	3 (2)
肺塞栓症	3 (2)
呼吸窮迫	3 (2)
そう痒症	3 (2)
汎血球減少症	3 (2)
筋痙縮	3 (2)
気道感染	2 (1)
上気道感染	2 (1)
無力症	2 (1)
多臓器不全	2 (1)
鼻出血	2 (1)
低酸素症	2 (1)
胸水	2 (1)
肺臓炎	2 (1)
肺高血圧症	2 (1)
嘔吐	2 (1)
多汗	2 (1)
関節痛	2 (1)
四肢痛	2 (1)
頭痛	2 (1)
失神	2 (1)

^[1] 10 mg 群全体で発現割合が 1%以上の副作用。グレード 3 及び 4 の重症度は NCI-CTC 第 2 版に基づいて判定。

^[2] 副作用は MedDRA 用語を使用。同じ副作用が複数回発現した患者は、該当する副作用に 1 件として集計した。

MDS患者を対象とした他のレブラミド試験では、表9又は表10に記載した副作用以外に以下の重篤な副作用（治験薬投与との因果関係の有無を問わない）が発現した。

血液およびリンパ系障害：温式溶血性貧血，脾臓梗塞，骨髓抑制，凝血異常，溶血，溶血性貧血，不応性貧血

心臓障害：うっ血性心不全，心房細動，狭心症，心停止，心不全，心肺停止，心筋症，心筋梗塞，心筋虚血，心房細動悪化，徐脈，心原性ショック，肺水腫，上室性不整脈，頻脈性不整脈，心室機能不全

耳および迷路障害：回転性めまい

内分泌障害：バセドウ病

胃腸障害：胃腸出血，虚血性大腸炎，腸管穿孔，直腸出血，結腸ポリープ，憩室炎，嚥下障害，胃炎，胃腸炎，胃食道逆流性疾患，閉塞性単径ヘルニア，過敏性腸症候群，メレナ，胆管閉塞による膵炎，膵炎，直腸周囲膿瘍，小腸閉塞，上部消化管出血

一般・全身障害および投与部位の状態：疾患進行，転倒，歩行障害，間欠熱，小結節，悪寒，突然死

肝胆道系障害：高ビリルビン血症，胆嚢炎，急性胆嚢炎，肝不全

免疫系障害：過敏症

感染症および寄生虫症：菌血症，中心静脈カテーテル感染，クロストリジウム感染，耳感染，エンテロバクター性敗血症，真菌感染，ヘルペスウイルス感染 NOS，インフルエンザ，腎感染，クレブシエラ性敗血症，大葉性肺炎，限局性感染，口腔感染，シュードモナス感染，敗血症性ショック，急性副鼻腔炎，副鼻腔炎，ブドウ球菌感染，尿路性敗血症

傷害，中毒および処置合併症：大腿骨骨折，輸血反応，頸椎骨折，大腿骨頸部骨折，骨盤骨折，股関節部骨折，過量投与，処置後出血，肋骨骨折，交通事故，脊椎圧迫骨折

臨床検査：血中クレアチニン増加，ヘモグロビン減少，肝機能検査異常，トロポニンI増加

代謝および栄養障害：脱水，痛風，高ナトリウム血症，低血糖症

筋骨格系および結合組織障害：関節炎，関節炎悪化，痛風性関節炎，頸部痛，ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症

良性，悪性および詳細不明の新生物：急性白血病，急性骨髄性白血病，細気管支肺胞上皮癌，転移性肺癌，リンパ腫，転移性前立腺癌

神経系障害：脳血管発作，失語症，小脳梗塞，脳梗塞，意識レベルの低下，構語障害，片頭痛，脊髄圧迫，くも膜下出血，一過性脳虚血発作

精神障害：錯乱状態

腎および尿路障害：腎不全，血尿，急性腎不全，高窒素血症，尿管結石，腎腫瘍

生殖系および乳房障害：骨盤痛

呼吸器，胸郭および縦隔障害：気管支炎，慢性閉塞性気道疾患増悪，呼吸不全，呼吸困難増悪，間質性肺疾患，肺浸潤，喘鳴

皮膚および皮下組織障害：急性熱性好中球性皮膚症

血管障害：深部静脈血栓症，低血圧，大動脈障害，虚血，表在性血栓性静脈炎，血栓症

マントル細胞リンパ腫：

マントル細胞リンパ腫（MCL）の試験では，計 134 例の患者にレブラミドを最低 1 回投与した。年齢の中央値は 67 歳（43～83 歳）であり，134 例中 128 例（96%）が白人，108 例（81%）が男性であり，MCL の罹患期間が 3 年以上の患者は 82 例（61%）であった。

レブラミドとの関連性の有無にかかわらず，最も多く観察された副作用を表 11 に示す。本試験で投与した 134 例の治療期間の中央値は 95 日（1～1,002 日）であった。78 例（58%）が 3 サイクル以上，53 例（40%）が 6 サイクル以上，26 例（19%）が 12 サイクル以上の治療を受けた。76 例（57%）は副作用による休薬を最低 1 回は経験し，51 例（38%）は副作用によるレブラミドの減量を最低 1 回は経験した。26 例（19%）が副作用により治療を中止した。

表 11：マントル細胞リンパ腫試験で認められた副作用（発現割合 10%以上），グレード 3 又は 4 の有害事象（2 例以上の患者に発現）

器官分類 副作用	全グレードの副作用 ¹ (N=134) n (%)	Grade 3 又は 4 の副作用 ² (N=134) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	45 (34)	9 (7)
発熱 ^s	31 (23)	3 (2)
末梢性浮腫	21 (16)	0
無力症 ^s	19 (14)	4 (3)
全身健康状態低下	3 (2)	2 (1)
胃腸障害		
下痢 ^s	42 (31)	8 (6)
悪心 ^s	40 (30)	1 (<1)
便秘	21 (16)	1 (<1)
嘔吐 ^s	16 (12)	1 (<1)
腹痛 ^s	13 (10)	5 (4)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	18 (13)	2 (1)
筋痙縮	17 (13)	1 (<1)
関節痛	11 (8)	2 (1)
筋力低下 ^s	8 (6)	2 (1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
咳嗽	38 (28)	1 (<1)
呼吸困難 ^s	24 (18)	8 (6)
胸水	10 (7)	2 (1)
低酸素症	3 (2)	2 (1)

器官分類 副作用	全グレードの副作用 ¹ (N=134) n (%)	Grade 3 又は 4 の副作用 ² (N=134) n (%)
肺塞栓症	3 (2)	2 (1)
呼吸窮迫 [§]	2 (1)	2 (1)
口腔咽頭痛	13 (10)	0
感染症および寄生虫症		
肺炎 ^{@§}	19 (14)	12 (9)
上気道感染	17 (13)	0
蜂巣炎 [§]	3 (2)	2 (1)
菌血症 [§]	2 (1)	2 (1)
ブドウ球菌性敗血症 [§]	2 (1)	2 (1)
尿路感染 [§]	5 (4)	2 (1)
皮膚および皮下組織障害		
発疹 ⁺	30 (22)	2 (1)
そう痒症	23 (17)	1 (<1)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	65 (49)	58 (43)
血小板減少症 ^{%§}	48 (36)	37 (28)
貧血 [§]	41 (31)	15 (11)
白血球減少症 [§]	20 (15)	9 (7)
リンパ球減少症	10 (7)	5 (4)
発熱性好中球減少症 [§]	8 (6)	8 (6)
代謝および栄養障害		
食欲減退	19 (14)	1 (<1)
低カリウム血症	17 (13)	3 (2)
脱水 [§]	10 (7)	4 (3)
低カルシウム血症	4 (3)	2 (1)
低ナトリウム血症	3 (2)	3 (2)
腎および尿路障害		
腎不全 [§]	5 (4)	2 (1)
血管障害		
低血圧 ^{@§}	9 (7)	4 (3)
深部静脈血栓症 [§]	5 (4)	5 (4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
腫瘍フレア	13 (10)	0
皮膚の扁平上皮細胞癌 [§]	4 (3)	4 (3)
臨床検査		
体重減少	17 (13)	0

¹ MCL 試験の有害事象- 10%以上の患者に臨床試験下で発現したすべての有害事象

² MCL 試験のグレード 3/4 の有害事象- 2 例以上の患者に臨床試験下で発現したグレード 3 又は 4 の有害事象

[§] MCL 試験の重篤な有害事象- 2 例以上の患者に臨床試験下で発現した重篤な有害事象

@ 致死性の転帰に至った事象が 1 件でも含まれる副作用

% 生命にかかわる事象が 1 件でも含まれる副作用（事象の転帰が死亡であった場合は、死亡例にも含まれる）

公衆衛生上まれな感染症を除き、「感染症」の器官分類に分類されるすべての副作用が含まれると考えられる。

+ 「発疹」の HLT に分類されるすべての副作用が含まれると考えられる。

上記以外にも、MCLを対象とした別の試験を含めた他の適応症の患者に発生している下記の副作用が、レブラミドの単独療法を適用したマンツル細胞リンパ腫患者（1～10%）に認められている。

心臓障害：心不全

耳および迷路障害：回転性めまい

一般・全身障害および投与部位の状態：悪寒

感染症および寄生虫症：気道感染、副鼻腔炎、鼻咽頭炎、口腔ヘルペス

筋骨格系および結合組織障害：四肢痛

神経系障害：味覚異常、頭痛、末梢性ニューロパチー、嗜眠

精神障害：不眠症

皮膚および皮下組織障害：皮膚乾燥、寝汗

上記以外にも下記の重篤な副作用が、レブラミドの単独療法を適用した2例以上のマンツル細胞リンパ腫患者に認められている。

血液およびリンパ系障害：好中球減少症

心臓障害：心筋梗塞（急性心筋梗塞を含む）、上室性頻脈

感染症および寄生虫症：クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、敗血症

良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）：基底細胞癌

呼吸器、胸郭および縦隔障害：慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症

濾胞性リンパ腫又は辺縁帯リンパ腫

AUGMENT 試験（176例）及びMAGNIFY（222例）の2つの臨床試験に組み入れられた治療歴のある濾胞性リンパ腫又は辺縁帯リンパ腫患者398例においてレブラミド／リツキシマブの安全性が評価された〔「臨床試験」（14.4項）参照〕。患者は18歳以上、ECOG PSが2以下、ANC 1,000/mm³以上、血小板 75,000/mm³以上（リンパ腫による骨髄病変に続発性の場合を除く）、ヘモグロビン 8g/dL以上、AST及びALTが基準値上限の3倍以下（リンパ腫の肝浸潤がない場合）、及びクレアチニンクリアランスが30mL/min以上が対象であった。活動性のHIV、B型又はC型肝炎患者は不適格とした。

AUGMENT 試験では、患者（180例）は最大12サイクル、レブラミド20mgを28日サイクルの各1～21日目に1日1回経口投与及びリツキシマブ375mg/m²をサイクル1では週1回（1, 8, 15, 22日目）、サイクル2～5では各サイクルの1日目に投与される（176例）かプラセボを28日サイクルの各1～21日目に1日1回経口投与及びリツキシマブ375mg/m²をサイクル1では週1回（1, 8, 15, 22日目）、サイクル2～5では各サイクルの1日目に投与された（180例）。MAGNIFY 試験では、患者（222例）はレブラミド20mgを28日サイクルの各1～21日目に1日

1 回経口投与及びリツキシマブ 375 mg/m²を週 1 回（サイクル 1 の 1, 8, 15, 22 日目）、その後寛解導入期のサイクル 3, 5, 7, 9, 11 の 1 日目に投与された。AUGMENT 試験では、88.1%の患者が少なくともレブラミド/リツキシマブの 6 サイクルの投与を完了し、71%の患者が 12 サイクルの投与を完了した。実施中の MAGNIFY 試験では、2017 年 5 月 1 日時点で 62.2%の患者が少なくともレブラミド/リツキシマブの 6 サイクルの投与を完了し、30.6%の患者が 12 サイクルの投与を完了した。

両試験（AUGMENT 及び MAGNIFY）での患者の年齢の中央値は 64.5 歳（26～91 歳）で、49%が男性、81%が白人であった。

死亡に至った副作用はレブラミド/リツキシマブを投与された 6 例（1.5%）でみられた。死亡に至った副作用は心肺停止、不整脈、心肺不全、多臓器不全症候群、敗血症及び急性腎障害が各 1 例であった。重篤な副作用は AUGMENT 試験でレブラミド/リツキシマブを投与された患者の 26%、MAGNIFY 試験では 29%で発現した。レブラミド/リツキシマブ群の 2.5%以上で発現した重篤な副作用は発熱性好中球減少症（3%）であった。レブラミド/リツキシマブ群の 14.6%でレブラミド又はリツキシマブの投与中止に至る副作用が発現した。レブラミド又はリツキシマブの投与中止に至った副作用（1%以上）で最も多くみられたのは好中球減少症（4.8%）であった。

最も多く報告された副作用（20%以上）は、好中球減少症（48%）、疲労（37%）、下痢（32%）、便秘（27%）、悪心（21%）及び咳嗽（20%）であった。

表 12：AUGMENT 試験において両群で 1%以上の差がみられた全グレードの副作用（発現割合 5%以上）及びグレード 3 又は 4 の副作用（発現割合 1%以上）

器官分類 副作用*	全グレードの副作用 ¹		Grade 3 又は 4 の副作用 ²	
	レブラミド+リツキシマブ (N=176) n (%)	リツキシマブ+プラセボ (対照群) (N=180) n (%)	レブラミド+リツキシマブ (N=176) n (%)	リツキシマブ+プラセボ (対照群) (N=180) n (%)
感染症および寄生虫症				
上気道感染	32 (18)	23 (13)	2 (1.1)	4 (2.2)
インフルエンザ [%]	17 (10)	8 (4.4)	1 (<1)	0 (0)
肺炎 ^{3, S, %}	13 (7)	6 (3.3)	6 (3.4)	4 (2.2)
副鼻腔炎	13 (7)	5 (2.8)	0 (0)	0 (0)
尿路感染 ^S	13 (7)	7 (3.9)	1 (<1)	1 (<1)
気管支炎	8 (4.5)	6 (3.3)	2 (1.1)	0 (0)
胃腸炎 ^S	6 (3.4)	4 (2.2)	2 (1.1)	0 (0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
腫瘍フレア ^S	19 (11)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症 ^{3, S, %}	102 (58)	40 (22)	88 (50)	23 (13)
白血球減少症 ^{S, %}	36 (20)	17 (9)	12 (7)	3 (1.7)
貧血 ^{3, S}	28 (16)	8 (4.4)	8 (4.5)	1 (<1)
血小板減少症 ^{3, S, %}	26 (15)	8 (4.4)	4 (2.3)	2 (1.1)
リンパ球減少症	8 (4.5)	14 (8)	5 (2.8)	2 (1.1)
発熱性好中球減少症 ^{3, S, %}	5 (2.8)	1 (<1)	5 (2.8)	1 (<1)
代謝および栄養障害				

器官分類 副作用*	全グレードの副作用 ¹		Grade 3 又は 4 の副作用 ²	
	レブラミド+リツ キシマブ (N=176) n (%)	リツキシマブ+プ ラセボ (対照群) (N=180) n (%)	レブラミド+リツ キシマブ (N=176) n (%)	リツキシマブ+プ ラセボ (対照群) (N=180) n (%)
食欲減退	23 (13)	11 (6)	2 (1.1)	0 (0)
低カリウム血症 [%]	14 (8)	5 (2.8)	4 (2.3)	0 (0)
高尿酸血症	10 (6)	8 (4.4)	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害				
頭痛	26 (15)	17 (9)	1 (<1)	0 (0)
浮動性めまい	15 (9)	9 (5)	0 (0)	0 (0)
血管障害				
低血圧 [%]	9 (5)	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)
血栓塞栓症 ^{a,s}	8 (4.5)	2 (1.1)	4 (2.3)	2 (1.1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害				
咳嗽 ^b	43 (24)	35 (19)	1 (<1)	0 (0)
呼吸困難 ^s	19 (11)	8 (4.4)	2 (1.1)	1 (<1)
口腔咽頭痛	10 (6)	8 (4.4)	0 (0)	0 (0)
肺塞栓症 ^{3,s}	4 (2.3)	1 (<1)	4 (2.3)	1 (<1)
慢性閉塞性肺疾患 ^s	3 (1.7)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
呼吸不全 ^{3,s}	2 (1.1)	1 (<1)	2 (1.1)	0 (0)
胃腸障害				
下痢 ^{s,%}	55 (31)	41 (23)	5 (2.8)	0 (0)
便秘	46 (26)	25 (14)	0 (0)	0 (0)
腹痛 ^{c,s}	32 (18)	20 (11)	2 (1.1)	0 (0)
嘔吐 ^s	17 (10)	13 (7)	0 (0)	0 (0)
消化不良	16 (9)	5 (2.8)	0 (0)	0 (0)
口内炎	9 (5)	7 (3.9)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害				
発疹 ^{s,d}	39 (22)	14 (8)	5 (2.8)	2 (1.1)
そう痒症 ^{s,e}	36 (20)	9 (5)	2 (1.1)	0 (0)
皮膚乾燥	9 (5)	6 (3.3)	0 (0)	0 (0)
ざ瘡様皮膚炎	8 (4.5)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害				
筋痙縮	23 (13)	9 (5)	1 (<1)	1 (<1)
四肢痛 ^s	8 (4.5)	9 (5)	2 (1)	0 (0)
腎および尿路障害				
急性腎障害 ^{3,s,@,%}	3 (1.7)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
心臓障害				
上室性頻脈 ^{3,s}	2 (1.1)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	38 (22)	33 (18)	2 (1.1)	1 (<1)
発熱 ^{3,s}	37 (21)	27 (15)	1 (<1)	3 (1.7)
無力症 ^{s,%}	24 (14)	19 (11)	2 (1.1)	1 (<1)
末梢性浮腫 ^s	23 (13)	16 (9)	0 (0)	0 (0)
悪寒	14 (8)	8 (4.4)	0 (0)	0 (0)
倦怠感	13 (7)	10 (6)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ様疾患	9 (5)	7 (3.9)	0 (0)	0 (0)

器官分類 副作用*	全グレードの副作用 ¹		Grade 3 又は 4 の副作用 ²	
	レブラミド+リツキシマブ (N=176) n (%)	リツキシマブ+プラセボ (対照群) (N=180) n (%)	レブラミド+リツキシマブ (N=176) n (%)	リツキシマブ+プラセボ (対照群) (N=180) n (%)
精神障害				
不眠症	14 (8)	11 (6)	0 (0)	0 (0)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (10)	15 (8)	3 (1.7)	1 (<1)
白血球数減少	16 (9)	13 (7)	5 (2.8)	2 (1.1)
リンパ球数減少	12 (7)	12 (7)	6 (3.4)	2 (1.1)
血中ビリルビン増加	10 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
体重減少	12 (7)	2 (1.1)	0 (0)	0 (0)

注：器官分類及び副作用は MedDRA 21 版に基づく。同じ副作用が複数回発現した患者は、該当する AE カテゴリーで 1 件として集計した。

¹ レブラミド+リツキシマブ群で発現割合が 5%以上、かつリツキシマブ+プラセボ (対照) 群の発現割合よりも 1%以上高いすべての副作用

² レブラミド+リツキシマブ群で発現割合が 1%以上、かつリツキシマブ+プラセボ (対照) 群の発現割合よりも 1%以上高いすべてのグレード 3 又は 4 の副作用

³ レブラミド+リツキシマブ群で発現割合が 1%以上、かつリツキシマブ+プラセボ (対照) 群の発現割合よりも 1%以上高いすべての重篤な副作用

⁵ 報告された重篤な副作用

@ 致死性の転帰に至った事象が 1 件でも含まれる副作用

% 生命にかかわる事象が 1 件でも含まれる副作用 (事象の転帰が死亡であった場合は、死亡例にも含まれる)

* 副作用の用語を (MedDRA 21.0 版の PT に基づき) 併合して集計

^a 肺塞栓症, 深部静脈血栓症, 脳血管発作, 塞栓症及び血栓症の PT を「血栓塞栓症」として集計した

^b 咳嗽及び湿性咳嗽の PT を「咳嗽」として集計した

^c 腹痛及び上腹部痛の PT を「腹痛」として集計した。

^d 斑状丘疹状皮疹, 紅斑性皮疹, 斑状皮疹, 丘疹性皮疹, そう痒性皮疹及び全身性皮疹の PT を「発疹」として集計した。

^e そう痒症, 全身性そう痒症, そう痒性皮疹及びアレルギー性そう痒症の PT を「そう痒症」として集計した。

6.2 市販後

全世界でのレブラミドの市販後使用経験から以下の副作用が確認されている。こうした副作用は規模の不明な患者集団から自発的に報告されたものであることから、発現割合の正確な推定や、薬物曝露との因果関係の検証は確定されたものではない [「警告及び使用上の注意」(5.8 項～5.11 項及び 5.13 項) 参照]。

内分泌障害：甲状腺機能低下症, 甲状腺機能亢進症

肝胆道系障害：肝不全 (死亡例を含む), 中毒性肝炎, 細胞毒性肝炎, 胆汁うっ滞性肝炎, 細胞毒性/胆汁うっ滞性混合型肝炎, 一過性の肝機能検査異常

免疫系障害：血管浮腫, アナフィラキシー, 急性移植片対宿主病 (同種造血細胞移植後), 固形臓器移植拒絶

感染症および寄生虫症：ウイルス再活性化 (B 型肝炎及び帯状疱疹など), 進行性多巣性白質脳症 (PML)

良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)：腫瘍崩壊症候群, 腫瘍フレア反応

呼吸器, 胸郭および縦隔障害：肺臓炎

皮膚および皮下組織障害：スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）

7 薬物相互作用

7.1 ジゴキシシン

ジゴキシシンをレブラミド（10 mg/日）の反復投与と併用したところ，ジゴキシシンの C_{max} 及び AUC_{inf} が 14%増加した。ジゴキシシン投与患者では，レナリドミド投与中は臨床的判断及び標準的治療法に従い，血漿中ジゴキシシン濃度を定期的に検査すること。

7.2 血栓症のリスクを高める併用療法

レブラミドを投与している患者では，エリスロポエチン製剤のほか，エストロゲン含有製剤などの血栓症リスクを高める薬剤はリスク・ベネフィットを評価した後で慎重に投与すること [「警告及び使用上の注意」(5.4 項) 参照]。

7.3 ワルファリン

レブラミド（10 mg/日）の反復投与時にワルファリン（25 mg）の単回投与を併用したところ，レナリドミド並びにワルファリンの R 体及び S 体の薬物動態への影響はみられなかった。ワルファリンの投与により，PT 及び INR の臨床検査値に予期された変化が認められたが，これらの変化はレブラミドの併用による影響を受けなかった。デキサメタゾンとワルファリンの相互作用の有無は明らかになっていない。ワルファリンを併用する多発性骨髄腫患者では，PT 及び INR を注意深く観察する必要がある。

8 特殊な集団への投与

8.1 妊婦への投与

妊娠曝露レジストリ

妊娠中にレブラミドに曝露した女性並びにレブラミドに曝露した男性の女性パートナーにおける妊娠転帰を監視する妊娠曝露レジストリがある。このレジストリは妊娠の根本原因を理解することに使用される。胎児がレブラミドに曝露した疑いがある場合は，MedWatch プログラム（1-800-FDA-1088）を介して FDA に報告するとともに，Celgene 社（1-888-423-5436）にも報告すること。

リスクの要約

作用機序 [「臨床薬理」(12.1 項) を参照]，及び動物試験で得られた所見 [「データ」を参照] に基づき，レブラミドを妊婦に投与すると，胚・胎児に害を及ぼす可能性があるため，妊娠中の本剤投与は禁忌である [「枠囲み警告」，「禁忌」(4.1 項) 及び「特殊な集団への投与」(5.1 項) を参照]。

レブラミドはサリドマイド誘導体である。サリドマイドはヒト催奇形物質であり、無肢症（四肢欠損症）、あざらし肢症（短肢症）、骨形成不全、骨欠損、外耳異常（無耳症、小耳症、外耳道の狭小化又は欠損を含む）、顔面神経麻痺、眼異常（無眼球症、小眼球症）及び先天性心臓欠損などの生命を脅かす重度の先天性欠損症を高い発現割合で引き起こす。消化管、尿管及び生殖器の奇形も報告されており、乳児の約40%で分娩時又は分娩後間もなくの死亡が報告されている。

レナリドミドを投与したサルの子出生児にサリドマイド型四肢欠損がみられた。レナリドミドは妊娠ウサギ及び妊娠ラットへの投与後に胎盤を通過した〔「データ」を参照〕。本剤を妊娠中に使用する場合、又は本剤の使用中に患者が妊娠した場合には、胎児への害を及ぼす可能性があることを患者に説明すること。

本剤の使用中に患者が妊娠した場合は、直ちに本剤の使用を中止すること。そのような場合は、生殖毒性に詳しい産婦人科医を受診し、患者に詳細な評価及びカウンセリングを受けさせること。胎児がレブラミドに曝露した疑いがある場合は、MedWatchプログラム（1-800-FDA-1088）を介してFDAに報告するとともに、Celgene社（1-888-423-5436）にも報告すること。

対象集団における重大な先天性欠損及び流産の推定バックグラウンドリスクは不明である。すべての妊娠は、先天性欠損、死亡又はその他の有害転帰のバックグラウンドリスクがある。米国一般集団における重大な先天性欠損及び流産の推定バックグラウンドリスクはそれぞれ、臨床上把握されている妊娠の2~4%及び15~20%である。

データ

動物試験のデータ

サルを用いた胚・胎児生殖毒性試験で、器官形成期の妊娠サルにレナリドミドを経口投与したところ、出生児にサリドマイド型四肢欠損などの催奇形性が認められた。最小用量を投与したサルの曝露量（AUC）は最大推奨ヒト用量（MRHD）25 mgによるヒト曝露量の0.17倍であった。それぞれMRHDの20倍及び200倍を投与した妊娠ウサギ及びラットの同種の試験では、ウサギに胚致死作用が認められたが、ラットに有害な生殖作用は観察されなかった。

ラットの出生前及び出生後の発生毒性を評価する試験で、器官形成期から授乳期までレナリドミドを投与した。この試験では、最大500 mg/kg（体表面積換算で臨床用量25 mgの約200倍）のレナリドミドを投与した雌ラットの出生児に有害作用がわずかに認められた。雄の出生児に軽度の性成熟遅延が認められ、雌の出生児を雄の出生児と交配したところ妊娠中に軽度の体重増加抑制が認められた。サリドマイドの場合と同様、ラットモデルではレナリドミドのヒト胚・胎児生殖毒性を十分に予測することは難しいと考えられる。

妊娠ウサギに妊娠7日目から20日目までレナリドミドを連日経口投与した後、胎児血漿中レナリドミド濃度は母体C_{max}の20~40%であった。妊娠ラットに単回経口投与した後、レナリドミドは胎児血漿及び組織中に検出され、胎児組織中の放射活性は一般に母体組織中よりも低かった。これらのデータから、レナリドミドは胎盤を通過すると考えられる。

8.2 授乳

リスクの要約

レナリドミドの母乳移行性、哺乳児に対するレブラミドの影響及び乳汁産生に対するレブラミドの影響は不明である。母乳に移行する薬剤は多いうえ、哺乳児に対するレブラミドの副作用が予想されることから、女性患者にはレブラミド投与中は授乳を行わないよう指示すること。

8.3 生殖能力のある女性及び男性

妊娠検査

レブラミドを妊娠中に使用すると、胎児に有害な作用が発生するおそれがある [「特殊集団」(8.1 項) を参照]。妊娠可能な女性ではレブラミドの治療開始前及び治療中に妊娠の有無を確認すること。妊娠可能な女性には、レブラミドによる治療開始前 4 週間、治療中、休薬中及び治療終了の少なくとも 4 週間後まで妊娠してはならない旨を指示すること。

妊娠可能な女性にはレブラミド治療の開始前に 2 回の妊娠検査を実施し、陰性を確認すること。1 回目の検査はレブラミド投与開始の 10～14 日前に、2 回目はレブラミド投与開始前 24 時間以内に実施する。投与開始後は休薬中を含め、最初の 4 週間は週 1 回検査を実施し、それ以降は月経周期が規則的であれば 4 週間ごとに、不規則であれば 2 週間ごとに実施する。月経がないか月経出血に異常が認められる場合は、妊娠検査及びカウンセリングを行うこと。この評価の期間はレブラミドの使用を中止すること。

避妊

女性

妊娠可能な女性は異性との性交渉を継続的に控えるか、2 種の確実な避妊法を同時に使用しなければならない。2 種の避妊法のうち 1 種は極めて有効な方法—卵管結紮、IUD、ホルモン剤（経口避妊薬、注射、ホルモンパッチ、膣リング又は避妊用インプラント）あるいはパートナーの精管切除などとし、1 種は有効な方法—男性のラテックス製又は合成ゴム製コンドーム、避妊ペッサリー、子宮頸管キャップを使用する。避妊はレブラミド治療開始の 4 週間前から、治療中、休薬中、治療中止後 4 週間にわたり継続すること。子宮摘出術を受けた場合を除き、不妊の既往がある場合でも確実な避妊法を使用すること。妊娠可能な女性は、必要があれば、有資格の避妊法の専門家に紹介すること。

男性

レナリドミドはレブラミドを服用している男性患者の精液に移行するため、男性は精管切除を受けている場合でも、レブラミドの使用及び治療中止後 4 週間は、妊娠可能な女性との性交渉に際してラテックス製又は合成ゴム製コンドームを必ず使用すること。レブラミドを服用している男性患者は精子提供しないこと。

8.4 小児への投与

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

多発性骨髄腫患者での併用療法：NDMM患者を対象とした臨床試験において、評価対象症例となる1,613例の患者のうち、94%（1,521/1,613例）が65歳以上、35%（561/1,613例）が>75歳であった。>75歳の患者の割合は3治療群間で差がなかった（Rd群33%；Rd18群34%；MPT群33%）。全般的に、全治療群でほとんどの副作用カテゴリー（全副作用、グレード3/4の副作用、重篤な副作用）の発現割合が、若齢患者（≤75歳）よりも高齢患者（>75歳）で高かった。「全身障害および投与部位の状態」の器官分類のグレード3又は4の副作用は、全治療群で一貫して若齢患者より高齢患者での発現割合が高かった（差が≥5%）。「感染症および寄生虫症」、「心臓障害」（心不全及びうっ血性心不全を含む）、「皮膚および皮下組織障害」ならびに「腎および尿路障害」（腎不全を含む）の器官分類のグレード3又は4の副作用も、わずかではあるが全治療群で一貫して、若齢患者より高齢患者での発現割合が高かった（差が<5%）。その他の器官分類（「血液およびリンパ系障害」、「感染症および寄生虫症」、「心臓障害」、「血管障害」など）のグレード3又は4の副作用の発現割合は、一貫性は低いものの、全治療群で若齢患者よりも高齢患者で高い傾向が認められた。全般的に重篤な副作用も全治療群で若齢患者より高齢患者での発現割合が高かった。

MM患者での維持療法：全体で、10%（106/1,018例）が65歳以上、>75歳の患者はいなかった。グレード3又は4の副作用は、レブラミド群では若齢患者より65歳以上の高齢患者で発現割合が高かった（差が>5%）。「血液およびリンパ系障害」の器官分類のグレード3又は4の副作用がレブラミド群で若齢患者よりも65歳以上の高齢患者で発現割合が高かった（差が>5%）。レブラミド維持療法試験の65歳以上の患者で重篤な副作用又は副作用により投与を中止した患者数は少なく、安全性に関して高齢患者が若年患者とは異なる反応を示すかどうかを判断することはできない。

治療歴のあるMM患者：試験1及び2で治験薬を投与したMM患者703例のうち、45%が≥65歳、12%が≥75歳であった。≥65歳の患者の割合は、レブラミド/デキサメタゾン群とプラセボ/デキサメタゾン群とで有意差がなかった。レブラミド/デキサメタゾンを投与した患者353例のうち、46%は≥65歳であった。両試験ともに、>65歳の患者は≤65歳の患者よりもレブラミドの使用後に深部静脈血栓症、肺塞栓症、心房細動及び腎不全が発現する可能性が高かった。>65歳の患者と<65歳の患者の間に有効性の差は認められなかった。

主要試験に登録された5番染色体長腕部欠失を伴うMDS患者148例のうち、38%は≥65歳、33%は≥75歳であった。>65歳の患者における全副作用の発現割合（100%）は65歳以下の患者と同等であったが、重篤な副作用の発現割合は>65歳の患者の方が高かった（それぞれ33%、54%）。副作用による中止例の割合も>65歳の患者の方が高かった（それぞれ16%、27%）。有効性に関しては>65歳と65歳以下において差は認められなかった。

MCL 試験に登録された MCL 患者 134 例のうち、63%が ≥ 65 歳、22%が ≥ 75 歳であった。 > 65 歳の患者における全副作用の発現割合は 65 歳以下の患者と同等であった（それぞれ 98%、100%）。グレード 3 及び 4 の全副作用の発現割合でも 2 群間に差はなかったが（それぞれ 79%、78%）、重篤な副作用の発現割合は > 65 歳の患者で 65 歳以下の患者と比較して高かった（それぞれ 55%、41%）。有効性に関しては、 > 65 歳と 65 歳以下で差は認められなかった。

FL 又は MZL 患者での併用療法：全体で、48%（282/590 例）が 65 歳以上、14%（82/590 例）が > 75 歳であった。集計した両試験とも、全副作用の発現割合は 65 歳以上の患者と若齢患者とで同様であった（98%）。レブラミド群でのグレード 3 又は 4 の副作用の発現割合は、65 歳以上の患者（71%）の方が若齢患者（59%）よりも 5%以上高かった。レブラミド群での「血液およびリンパ系障害」及び「感染症および寄生虫症」の各 SOC のグレード 3 又は 4 の副作用の発現割合はそれぞれ、65 歳以上の患者（47%及び 16%）の方が若齢患者（40%及び 11%）よりも 5%以上高かった。レブラミド群での重篤な副作用の発現割合は、65 歳以上の患者（37%）のほうが若齢患者（18%）よりも 5%以上高かった。レブラミド群での「感染症および寄生虫症」の SOC の重篤な副作用の発現割合は、65 歳以上の患者（15%）の方が若齢患者（6%）よりも 5%以上高かった。

高齢患者は腎機能が低下している可能性が高いことから、用量の選択に注意すべきである。患者の腎機能状態を観察しながら慎重に投与すること。

8.6 腎機能障害

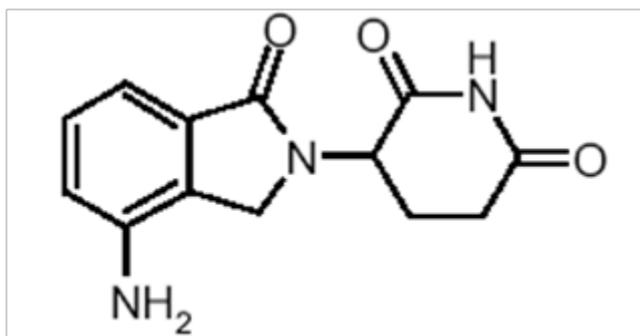
腎機能障害患者及び透析中の患者では、クレアチニンクリアランス値に応じ、レブラミドの開始用量を調整すること [「用法・用量」(2.6 項) 参照]。

10 過量投与

多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、マンツル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫又は辺縁帯リンパ腫患者におけるレブラミドの過量投与に対する処置の経験は特にない。健康被験者を対象とした用量設定試験では、一部の患者に最大 200 mg（100 mg の 1 日 2 回投与）を投与し、単回投与試験では最大 400 mg を投与した。報告された主な有害事象はそう痒症、蕁麻疹、発疹及び肝トランスアミナーゼ増加であった。臨床試験での用量制限毒性は好中球減少症及び血小板減少症であった。

11 性状

サリドマイド誘導体であるレブラミドは、血管新生阻害作用及び腫瘍抑制作用を有する免疫調整薬である。化学名は 3-(4-amino-1-oxo 1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) piperidine-2,6-dione であり、化学構造式は以下のとおりである。



3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) piperidine-2,6-dione

レナリドミドの分子式は $C_{13}H_{13}N_3O_3$ であり、分子量は 259.3 である。

レナリドミドは黄白色～淡黄色の粉末である。有機溶媒／水混液、緩衝液に溶ける。レナリドミドは有機溶媒及び pH が低い溶液に更に溶ける。酸性度が低い緩衝液中では、溶解度は約 0.4～0.5 mg/mL と大幅に低下する。レナリドミドは不斉炭素原子を 1 個持ち、光学活性な S (－) 体及び R (+) 体があり、旋光度がゼロとなるラセミ体として生成される。

レブラミドには、経口投与ができる 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg 及び 25 mg カプセルがある。各カプセルは、有効成分レナリドミドの他に、添加剤として無水乳糖、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を含有する。5 mg 及び 25 mg のカプセル本体はゼラチン、二酸化チタン、黒色インクを含有する。2.5 mg 及び 10 mg のカプセルはゼラチン、食用青色 2 号、黄色三二酸化鉄、二酸化チタン、黒色インクを含有する。15 mg のカプセルはゼラチン、食用青色 2 号、二酸化チタン、黒色インクを含有する。20 mg のカプセルはゼラチン、食用青色 2 号、黄色三二酸化鉄、二酸化チタン、黒色インクを含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

レナリドミドは免疫調整作用、血管新生阻害作用及び腫瘍抑制作用を有するサリドマイドの誘導体である。レナリドミドの細胞活性は、標的分子となるカリリング E3 ユビキチンリガーゼ酵素複合体成分のセレブロンによって仲介される。*In vitro* では、薬剤存在下に、基質タンパク質 (Aiolos, Ikaros 及び CK1 α など) がユビキチン化とその後の分解の標的となり、直接的な細胞傷害作用及び免疫調節作用が発揮される。レナリドミドは、多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫及び 5 番染色体長腕部欠失の染色体異常を伴う骨髄異形成症候群、濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫など、特定の造血器腫瘍細胞の増殖を *in vitro* で阻害し、細胞死を誘導する。レナリドミドは多発性骨髄腫などの *in vivo* 非臨床造血器腫瘍モデルで腫瘍増殖を遅延する。レナリドミドの免疫調整特性には T 細胞及びナチュラルキラー (NK) 細胞数の増加及び活性化による直接的及びインターロイキン 2 及びインターフェロン γ 分泌増加を介した抗体依存性細胞傷害 (ADCC) の亢進、NKT 細胞数の増加並びに単球による炎症性サイトカイン (TNF- α 及び IL-6 など) の阻害などがある。多発性骨髄腫細胞では、レナリドミドをデキサメタゾンと併用すると、相乗効果により細胞増殖の抑制及び細胞死の誘導が増強される。レナリドミドとリツキシマブの併用療法は、*in vitro* でリツキシマブ単独と比較して濾胞性リンパ腫細胞において ADCC の

亢進及び直接的な腫瘍のアポトーシスを引き起こし、辺縁帯リンパ腫細胞において ADCC を亢進させる。

12.2 薬力学

心臓電気生理学

thorough QT 試験で、健康な男性被験者 60 例を対象に QTc 間隔に対するレナリドミドの効果を評価した。最大推奨用量の 2 倍のレナリドミド用量で、QTc 間隔の延長は発生しなかった。レナリドミドとプラセボの平均差の両側 90%CI の最大上限は 10 ms よりも低かった。

12.3 薬物動態

吸収

レナリドミドは経口投与後、速やかに吸収される。多発性骨髄腫又は骨髄異形成症候群患者にレブラミドを単回又は反復投与すると、投与後 0.5~6 時間に血漿中濃度がピークに達した。単回投与及び反復投与後のレナリドミドの薬物動態は線形を示し、AUC 値及び C_{max} 値は用量に比例して増加する。推奨用量における反復投与では、本薬は蓄積しない。

健康な被験者に高脂肪食とともにレブラミド 25 mg を単回投与すると、吸収が抑制され、AUC で約 20%、C_{max} で 50%低下する。レブラミドの有効性及び安全性が確認された臨床試験では、食事の摂取に関係なく本剤を投与した。レブラミドは食前食後のいずれでも服用できる。

マンツル細胞リンパ腫患者のレナリドミドの経口吸収速度は、多発性骨髄腫又は骨髄異形成症候群の患者でみられたものと同等であることが示されている。

分布

in vitro での¹⁴C-レナリドミドの血漿タンパク結合割合は約 30%である。

レナリドミドは 1 日 1 回 25 mg を投与したとき、精液中に移行する (2 時間後 1379 ng/射精, 24 時間後 35 ng/射精)。

消失

レナリドミドの平均半減期は健康被験者で 3 時間、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群又はマンツル細胞リンパ腫患者で 3~5 時間である。

代謝

レナリドミドは代謝されにくい。レナリドミドの未変化体はヒトでの主たる循環血中成分である。5-ヒドロキシ-レナリドミド及び N-アセチル-レナリドミドの 2 種の代謝物が同定されているが、それぞれの循環血中濃度は親化合物の 5%未満である。

排泄

主たる排泄経路は腎である。健康被験者に $[^{14}\text{C}]$ -レナリドミド 25 mg を単回経口投与した後、10 日以内に放射能の約 90%が尿中に、4%が糞便中に排泄された。放射能の約 82%は 24 時間以内にレナリドミドとして尿中に排泄された。ヒドロキシ-レナリドミド及びN-アセチル-レナリドミドは排泄量のそれぞれ 4.6%及び 1.8%を占めた。レナリドミドの腎クリアランスは糸球体濾過速度を上回る。

特殊集団

腎機能障害: 軽度腎機能障害患者 8 例 (Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス [CLCr]: 50~79 mL/min), 中等度腎機能障害患者 9 例 (CLCr: 30~49 mL/min), 重度腎機能障害患者 4 例 (CLCr: < 30 mL/min), 透析を必要とする末期腎不全 (ESRD) 患者 6 例に対してレブラミド 25 mg を単回投与した。腎機能が正常な同年代の健康被験者 3 例 (CLCr: > 80 mL/min) にもレブラミド 25 mg を単回経口投与した。CLCr が減少すると、半減期が長くなり、クリアランスは直線的に減少した。中等度及び重度患者では、健康被験者に比べて半減期が 3 倍長く、クリアランスが 66~75%低かった。血液透析中の患者 6 例では、健康被験者に比べて半減期が 4.5 倍長く、クリアランスが 80%低かった。4 時間の透析中に、レナリドミド投与量の約 30%が体外に除去された。

腎機能障害を有する患者では、CLCr 値に応じてレブラミドの開始用量を調整すること [「用法・用量」(2.6 項) 参照]。

肝機能障害: 軽度の肝機能障害 (総ビリルビンが正常範囲上限 [ULN] の > 1~1.5 倍又はアスパラギン酸トランスアミナーゼ > ULN と定義) はレナリドミドの薬物動態に影響を与えなかった。中等度~重度の肝機能障害患者のデータは得られていない。

その他の内在的因子: 年齢 (39~85 歳), 体重 (33~135 kg), 性別, 人種及び血液がんの種類 (多発性骨髄腫, 骨髄異形成症候群又はマンツル細胞リンパ腫) は、成人患者のレナリドミドのクリアランスに臨床的に重要な影響を与えなかった。

薬物相互作用

デキサメタゾン (40 mg) の単回又は反復投与との併用は、レブラミド (25 mg) の反復投与後の薬物動態に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

健康被験者にキニジン (600 mg の 1 日 2 回投与) などの P-gp 阻害薬を反復投与後、レブラミド (25 mg) を併用投与しても、レナリドミドの C_{max} 又は AUC の有意な増加は認められなかった。

P-gp 阻害薬及び基質であるテムシロリムス (25 mg) とレブラミド (25 mg) を併用投与しても、レナリドミド、テムシロリムス又はシロリムス (テムシロリムスの代謝物) の薬物動態に有意な変化は認められなかった。

In vitro 試験において、レブラミドが P-gp の基質であることが示された。レブラミドはヒト乳がん耐性タンパク (BCRP)、多剤耐性タンパク (MRP) のトランスポーターMRP1, MRP2 又は MRP3, 有機アニオントランスポーター (OAT) OAT1 及び OAT3, 有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 (OATP1B1), 有機カチオントランスポーター (OCT) OCT1 及び OCT2, 多剤排出トランスポーター (MATE : multidrug and toxin extrusion protein) MATE1 並びに新しい有機カチオントランスポーター (organic cation transporter novel : OCTN) OCTN1 及び OCTN2 の基質ではない。レナリドミドは、p-gp, 胆汁酸トランスポーター (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 又は OCT2 の阻害剤ではない。レナリドミドは CYP450 アイソザイムを誘導せず阻害もしない。レナリドミドは、UGT1A1 の遺伝子型 UGT1A1*1/*1, UGT1A1*1/*28 及び UGT1A1*28/*28 によるヒト肝ミクロソームでのビリルビンのグルクロン酸抱合を阻害しない。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性, 突然変異原性, 受精障害

レナリドミドのがん原性試験は実施されていない。

レナリドミドは細菌復帰突然変異試験 (Ames 試験) で変異原性を示さず、培養ヒト末梢血リンパ球の染色体異常も、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞のチミジンキナーゼ (tk) 遺伝子座の変異も誘発しなかった。また、レナリドミドはシリアンハムスター胚細胞試験で形態学的形質転換を増加させず、雄ラット骨髄の多染性赤血球の小核を誘発しなかった。

レナリドミド最大 500 mg/kg (体表面積換算でヒト用量 25 mg の約 200 倍) を投与したラットの受精及び早期胚発生試験では、母体毒性も生殖能に対する有害な作用も認められなかった。

14 臨床成績

14.1 多発性骨髄腫

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とする無作為化非盲検臨床試験 :

幹細胞移植 (SCT) の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象に、2通りの異なる投与期間でのレブラミドと低用量デキサメタゾンの併用療法 (Rd 療法) の有効性及び安全性をメルファラン, prednizone 及びサリドマイドの併用療法 (MPT) と比較するため、患者 1,623 例を含む多施設共同無作為化非盲検 3 群比較試験を実施した。本試験の 1 つめの治療群では、Rd 療法を病勢進行まで投与継続し (Rd 群), 2 つめの治療群では Rd 療法を最大 18 サイクル (72 週, 1 サイクル : 28 日) 投与した (Rd18 群)。3 つめの治療群では、メルファラン, prednizone 及びサリドマイド併用療法を最大 12 サイクル (72 週, 1 サイクル : 42 日) 投与した (MPT 群)。本試験では、65 歳未満の患者は、患者自身が SCT を拒否するか、費用などの理由で SCT を利用で

きない場合に SCT の適応とならなかった。無作為化の際、年齢 (≤ 75 歳と > 75 歳)、病期 [国際病期分類基準 (ISS) ステージ I 又は II, ステージ III] 及び実施国で層別割付した。

Rd 群及び Rd18 群の患者には 28 日サイクルの 1~21 日目にレブラミド 25 mg を 1 日 1 回投与した。デキサメタゾン は 28 日サイクルの 1, 8, 15 及び 22 日目に 40 mg を 1 日 1 回投与した。75 歳を超える高齢者には、デキサメタゾンの開始用量を 20 mg とし、28 日サイクルの 1, 8, 15 及び 22 日目に 1 日 1 回経口投与した。Rd 群及び Rd18 群の開始用量及びレジメンは年齢及び腎機能に従って調整した。すべての患者に予防的抗凝固療法を行ったが、最も多く使用されたのはアスピリンであった。

人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性は全 3 群間で同様であった。被験者は概して進行癌患者であり、3 群の年齢の中央値は 73 歳であり、全体の 35% が > 75 歳であった。患者集団全体の 59% が ISS ステージ I/II, 41% が ISS ステージ III であり、9% は重度の腎不全 [クレアチニンクリアランス (CLcr) < 30 mL/min], 23% は中等度の腎不全 [CLcr $> 30 \sim 50$ mL/min], 44% は軽度の腎不全 [CLcr $> 50 \sim 80$ mL/min] を呈していた。ECOG の Performance Status スコアは、29% でグレード 0, 49% でグレード 1, 21% でグレード 2, 0.4% でグレード 3 以上であった。

有効性の主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) は、無作為化の時点から、IMWG 基準に基づき独立効果判定委員会 (IRAC) により病勢進行が最初に確認された時点、又は PFS 追跡調査期終了以前に原因を問わず死亡した時点のいずれか早い方までの期間と定義した。全評価項目の有効性解析において、Rd 群と MPT 群の比較を主目的とした。有効性の結果を下表にまとめる。Rd 群では、PFS 評価において MPT 群と比べて有意な延長が認められ、ハザード比は 0.72 ([95% CI: 0.61~0.85] $p < 0.0001$) であった。PFS イベントが認められた患者の割合は MPT 群よりも Rd 群で低かった (それぞれ 61%, 52%)。MPT 群と比較して Rd 群の PFS 期間の中央値は 4.3 カ月延長した。骨髄腫奏効割合は MPT 群よりも Rd 群で有意に高く (それぞれ 62.3%, 75.1%), 完全寛解割合は Rd 群 15.1% に対して、MPT 群 9.3% であった。初回奏効までの時間の中央値は Rd 群 1.8 カ月、MPT 群 2.8 カ月であった。

2014 年 3 月 3 日をデータカットオフ日とする全生存期間 (OS) 中間解析の時点で、全生存患者の追跡調査期間の中央値は 45.5 カ月、死亡イベント数 697 件であり、計画された最終 OS 解析に必要な既定イベント数の 78% (最終 OS イベント 896 件中 697 件) を占めた。MPT 群に対する Rd 群の実測 OS のハザード比は 0.75 であった (95% CI = 0.62, 0.90)。

表 13：有効性解析結果の概要- [MM-020] 試験 (intent-to-treat 集団)

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS - IRAC (月) ^g			
PFS イベント数	278 (52)	348 (64.3)	334 (61.1)
PFS 期間の中央値 ^a (月), [95% CI] ^b	25.5 [20.7, 29.4]	20.7 [19.4, 22]	21.2 [19.3, 23.2]
HR [95% CI] ^c ; p 値 ^d			
Rd vs MPT	0.72 [0.61, 0.85]; <0.0001		
Rd vs Rd18	0.70 [0.60, 0.82]		
Rd18 vs MPT	1.03 [0.89, 1.20]		
全生存期間 (Overall Survival, 月) ^h			
死亡イベント数	208 (38.9)	228 (42.1)	261 (47.7)
OS 期間の中央値 ^a (月), [95% CI] ^b	58.9 [56, NE] ^f	56.7 [50.1, NE]	48.5 [44.2, 52]
HR [95% CI] ^c			
Rd vs MPT	0.75 [0.62, 0.90]		
Rd vs Rd18	0.91 [0.75, 1.09]		
Rd18 vs MPT	0.83 [0.69, 0.99]		
奏効割合 ^e - IRAC, n (%) ^g			
CR	81 (15.1)	77 (14.2)	51 (9.3)
VGPR	152 (28.4)	154 (28.5)	103 (18.8)
PR	169 (31.6)	166 (30.7)	187 (34.2)
全奏効割合: CR, VGPR, 又は PR	402 (75.1)	397 (73.4)	341 (62.3)

CR=完全寛解; d=低用量デキサメタゾン; HR=ハザード比; IRAC= Independent Response Adjudication Committee (独立効果判定委員会); M=メルファラン; NE (Not Estimable) =推定不能; OS=全生存; P=prednisone; PFS=無増悪生存; PR=部分寛解; R=レブラミド; Rd=病勢進行まで Rd 投与; Rd18=最大 18 サイクルの Rd 投与; T=サリドマイド; VGPR= very good partial response; vs=対

^a 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値に基づく

^b 中央値の 95%信頼区間 (CI)

^c 所定の治療群のハザード関数を比較する Cox 比例ハザードモデルに基づく

^d p 値は所定の治療群間の Kaplan-Meier 曲線差の非層別化ログランク検定に基づく

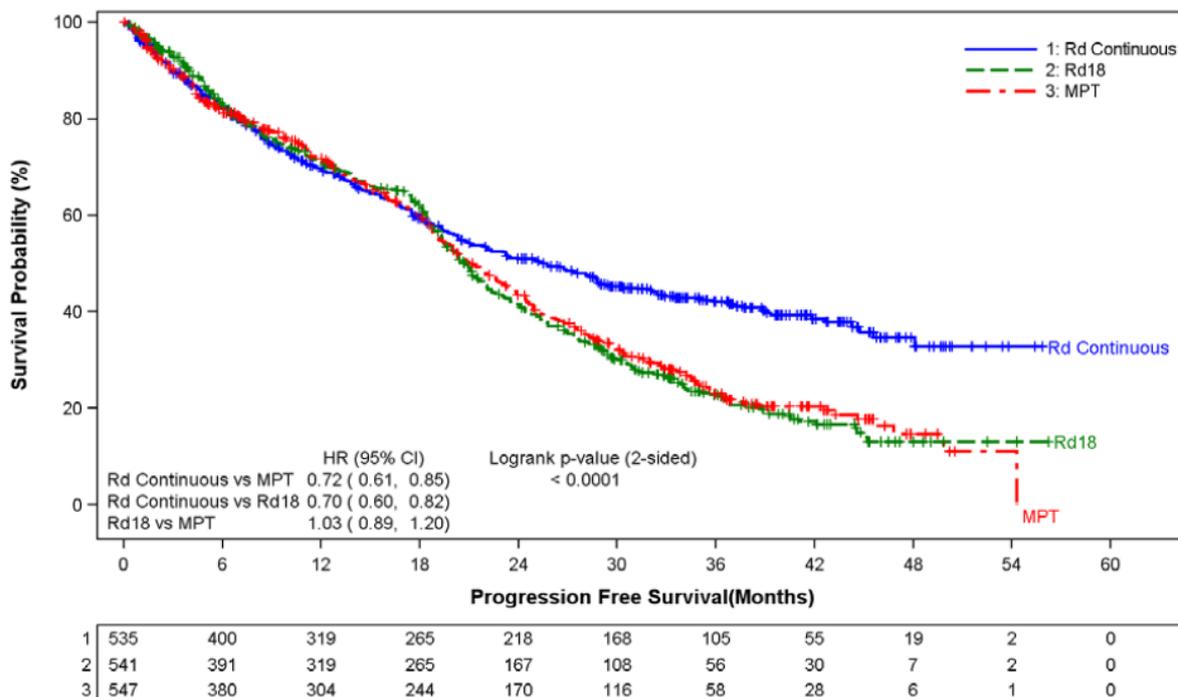
^e 試験治療期中の最良効果の評価

^f 効果評価データのない患者又は「効果の評価不能」の評価しかない患者を含む

^g データカットオフ日=2013年5月24日

^h データカットオフ日=2014年3月3日

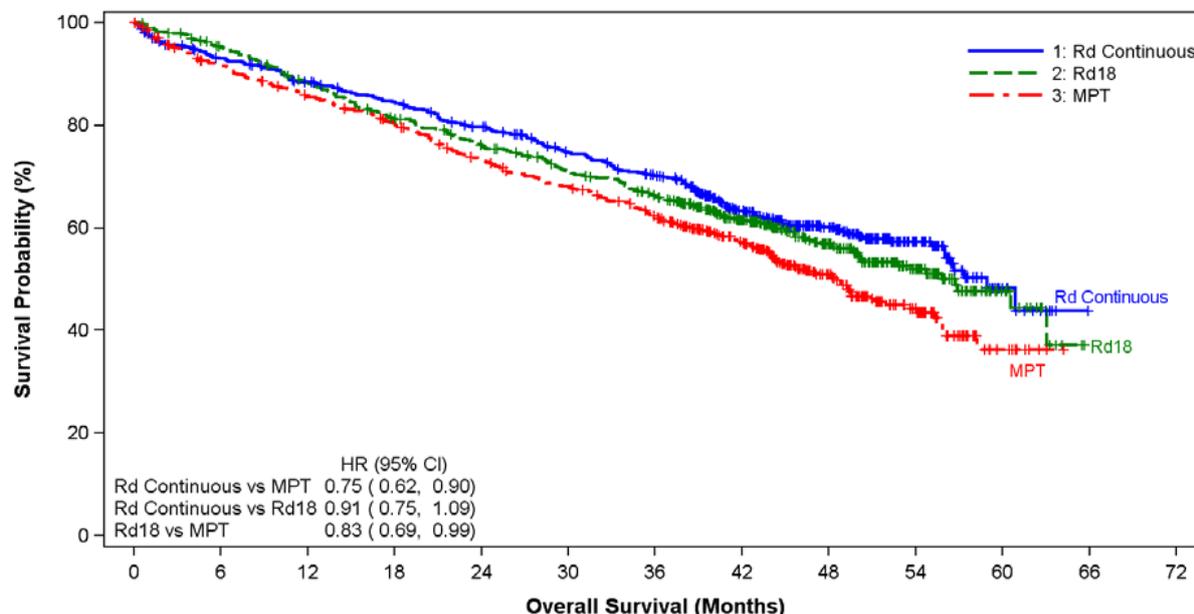
IRAC 評価に基づく無増悪生存率の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)
 Rd 群, Rd18 群及び MPT 群
 カットオフ日 : 2013 年 5 月 24 日



リスク被験者数

PFS イベント数 : Rd 群=287/535 件 (52.0%), Rd18 群=348/541 件 (64.3%), MPT 群=334/547 件 (61.1%)
 CI=信頼区間 ; d=低用量デキサメタゾン ; HR=ハザード比 ; IRAC= Independent Response Adjudication Committee (独立効果判定委員会) ; M=メルファラン ; P=prednizone ; R=レブラミド ; Rd=病勢進行まで Rd 投与 ; Rd18=最大 18 サイクルの Rd 投与 ; T=サリドマイド

全生存率の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)
Rd 群, Rd18 群及び MPT 群
カットオフ日 : 2014 年 3 月 3 日



1	535	488	457	433	403	366	337	246	156	74	13	0
2	541	505	465	425	394	362	329	238	146	72	18	0
3	547	484	448	418	375	347	310	230	130	58	10	0

リスク被験者数

OS イベント数 : Rd 群=208/535 件 (38.9%), Rd18 群=228/541 件 (42.1%), MPT 群=261/547 件 (47.7%)
CI=信頼区間 ; d=低用量デキサメタゾン ; HR=ハザード比 ; M=メルファラン ; P=prednizone ; R=レブラミド ; Rd=病勢進行まで Rd 投与 ; Rd18=最大 18 サイクルの Rd 投与 ; T=サリドマイド

無作為化プラセボ対照臨床試験 – 自家 HSCT 後の維持療法

自家 HSCT 後の MM 患者の治療におけるレブラミド維持療法の有効性及び安全性を評価するために、2つの多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照試験を実施した。維持療法試験 1 では、導入療法後に自家 HSCT を受けた 18~70 歳の患者を対象とした。導入療法後の期間は 12 ヶ月以内とした。自家 HSCT 後 90~100 日以内に、少なくとも病勢が安定している患者をレブラミド維持療法群又はプラセボ維持療法群に 1 対 1 の比で無作為に割り付けた。維持療法試験 2 では、導入療法後に自家 HSCT を受け、血液学的検査で回復を確認した時点で少なくとも病勢が安定している、診断時の年齢が 65 歳未満の患者を対象とした。自家 HSCT から 6 ヶ月以内に、レブラミド維持療法群又はプラセボ維持療法群に 1 対 1 の比で無作為に割り付けた。両試験ともに CLCr ≥ 30 mL/min の患者を適格とした。

いずれの試験でも、レブラミドの維持用量を 1 日 1 回 10 mg とし、1 日目~28 日目に連日投与する 28 日サイクルを繰り返し、用量制限毒性がみられない場合は 3 ヶ月後に 15 mg への増量を認め、病勢進行を認めるか何らかの理由で試験を中止するまで治療を継続することとした。毒性を管理するために必要であれば、減量、休薬又は投与を中止した。1 日 1 回 15 mg への増量を行ったのは維持療法試験 1 では 135 例 (58%), 維持療法試験 2 では 185 例 (60%) であった。

患者の人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性は、2 試験間で同等であり、自家 HSCT 後の典型的な MM 患者集団の特性を示していた（表 14）。

表 14：人口統計学的特性及び疾患特性—MM 維持療法試験 1 及び 2

	試験 1		試験 2	
	レブラミド N=231	プラセボ N=229	レブラミド N=307	プラセボ N=307
年齢（歳）				
中央値	58	58	57.5	58.1
最小値，最大値	(29, 71)	(39, 71)	(22.7, 68.3)	(32.3, 67)
性別，n (%)				
男性	121 (52)	129 (56)	169 (55)	181 (59)
女性	110 (48)	100 (44)	138 (45)	126 (41)
診断時の ISS ステージ，n (%)				
ステージ I 又は II	120 (52)	131 (57)	232 (76)	250 (81)
ステージ I	62 (27)	85 (37)	128 (42)	143 (47)
ステージ II	58 (25)	46 (20)	104 (34)	107 (35)
ステージ III	39 (17)	35 (15)	66 (21)	46 (15)
不明	72 (31)	63 (28)	9 (3)	11 (4)
自家 HSCT 後の CLcr，n (%)				
<50 mL/min	23 (10)	16 (7)	10 (3)	9 (3)
≥ 50 mL/min	201 (87)	204 (89)	178 (58)	200 (65)
不明	7 (3)	9 (4)	119 (39)	98 (32)

データカットオフ日 2015 年 3 月 1 日

両試験とも有効性の主要評価項目は、無作為化から病勢進行又は死亡のいずれか早い方までの期間と定義した無増悪期間であり、個々の試験は全生存期間の評価項目について検出力を備えていなかった。いずれの試験もそれぞれのデータモニタリング委員会の推奨に従い、事前に予定した PFS の中間解析の閾値を上回った後に盲検解除を行った。盲検解除後も、それまでと同様に患者の追跡を継続した。維持療法試験 1 のプラセボ群の患者は、病勢進行前にレブラミド群へのクロスオーバーを認めた（76 例 [33%] がレブラミド群にクロスオーバーした）。維持療法試験 2 では患者のクロスオーバーを推奨しなかった。有効性の結果を下にまとめる。いずれの試験でも、盲検解除時の PFS の主要解析でレブラミド群の方がプラセボ群よりも有意な延長が示されており、維持療法試験 1 のハザード比は 0.38（95% CI：0.27～0.54， $p < 0.001$ ），維持療法試験 2 のハザード比は 0.50（95% CI：0.39～0.64， $p < 0.001$ ）であった。両試験とも、表及び Kaplan-Meier 曲線に示すとおり、2015 年 3 月 1 日のカットオフ日で PFS を更新している。追跡期間が長くなるにつれ（中央値がそれぞれ 72.4 及び 86.0 カ月），両試験での更新後の PFS 解析はプラセボと比べてレブラミドの PFS に対する優れた効果を示し続けており、維持療法試験 1 のハザード比は 0.38（95% CI：0.28～0.50）で PFS の効果中央値が 68.6 カ月、維持療法試験 2 のハザード比は 0.53（95% CI：0.44～0.64）で PFS の中央値が 46.3 カ月であった。

2016 年 2 月 1 日をカットオフとした OS データの記述的解析を表 15 に示す。追跡期間の中央値は維持療法試験 1 が 81.6 カ月、維持療法試験 2 が 96.7 カ月であった。OS の中央値は維持療法試験 1 のレブラミド群が 111.0 カ月でプラセボ群が 84.2 カ月、維持療法試験 2 のレブラミド群が 105.9 カ月でプラセボ群が 88.1 カ月であった。

表 15 : MM 維持療法試験 1 及び 2 の無作為化からの PFS 及び OS (ITT 自家 HSCT 後集団)

	維持療法試験 1		維持療法試験 2	
	レブラミド N=231	プラセボ N=229	レブラミド N=307	プラセボ N=307
盲検解除時の PFS				
PFS イベント数, n (%)	46 (20)	98 (43)	103 (34)	160 (52)
中央値, 月 [95% CI]	33.9 [NE, NE]	19 [16.2, 25.6]	41.2 [38.3, NE]	23.0 [21.2, 28.0]
ハザード比 [95% CI]	0.38 [0.27, 0.54]		0.50 [0.39, 0.64]	
ログランク検定の p 値	<0.001		<0.001	
更新解析時の PFS				
2015 年 3 月 1 日 (試験 1 及び 2)				
PFS イベント数, n (%)	97 (42)	116 (51)	191 (62)	248 (81)
中央値, 月 [95% CI]	68.6 [52.8, NE]	22.5 [18.8, 30.0]	46.3 [40.1, 56.6]	23.8 [21.0, 27.3]
ハザード比 [95% CI]	0.38 [0.28, 0.50]		0.53 [0.44, 0.64]	
更新解析時の OS				
2016 年 2 月 1 日 (試験 1 及び 2)				
OS イベント数, n (%)	82 (35)	114 (50)	143 (47)	160 (52)
中央値, 月 [95% CI]	111 [101.8, NE]	84.2 [71.0, 102.7]	105.9 [88.8, NE]	88.1 [80.7, 108.4]
ハザード比 [95% CI]	0.59 [0.44, 0.78]		0.90 [0.72, 1.13]	

維持療法試験 1 及び 2 の盲検解除データ：カットオフ日はそれぞれ 2009 年 12 月 17 日及び 2010 年 7 月 7 日

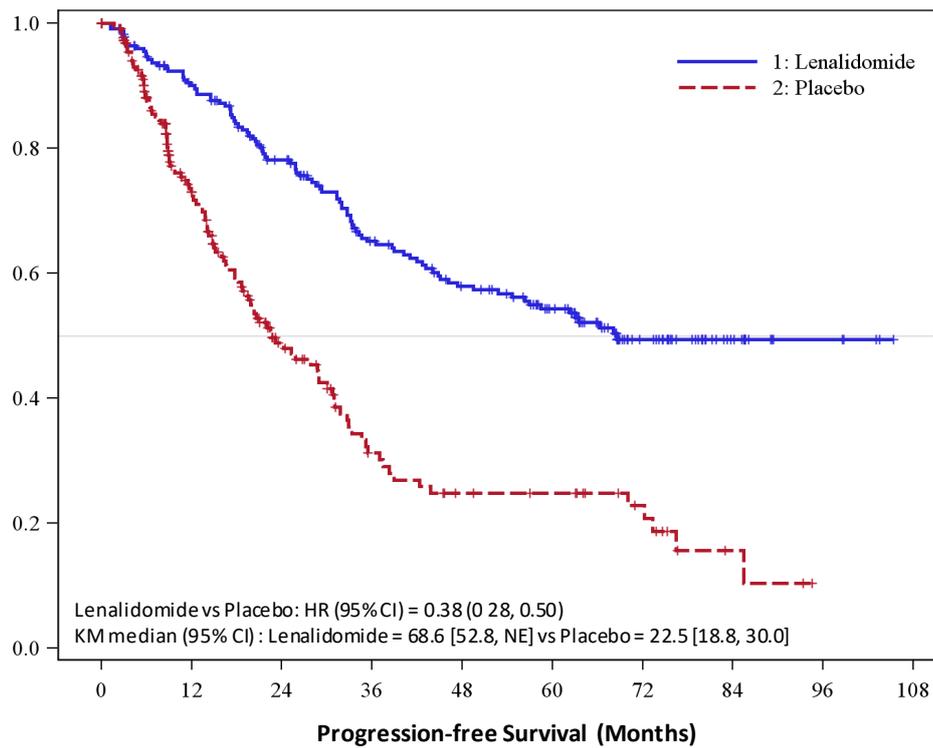
自家 HSCT=自家造血幹細胞移植；CI=信頼区間；

ITT=治療企図；NE=推定不能；PFS=無増悪生存期間

維持療法試験 2 の盲検解除時の PFS は独立判定委員会による評価に基づいた。その他の PFS 解析はすべて治験責任医師による評価に基づいた。

注：中央値は Kaplan-Meier 推定法に基づき、全 PFS 期間の中央値の 95% CI を示す。ハザード比は層別因子別の比例ハザードモデルに基づき、投与群に関連するハザード関数を比較（レブラミド：プラセボ）。

MM 維持療法試験 1 のレブラミド群及びプラセボ群における無作為化からの PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 自家 HSCT 後集団) (更新カットオフ日: 2015 年 3 月 1 日)



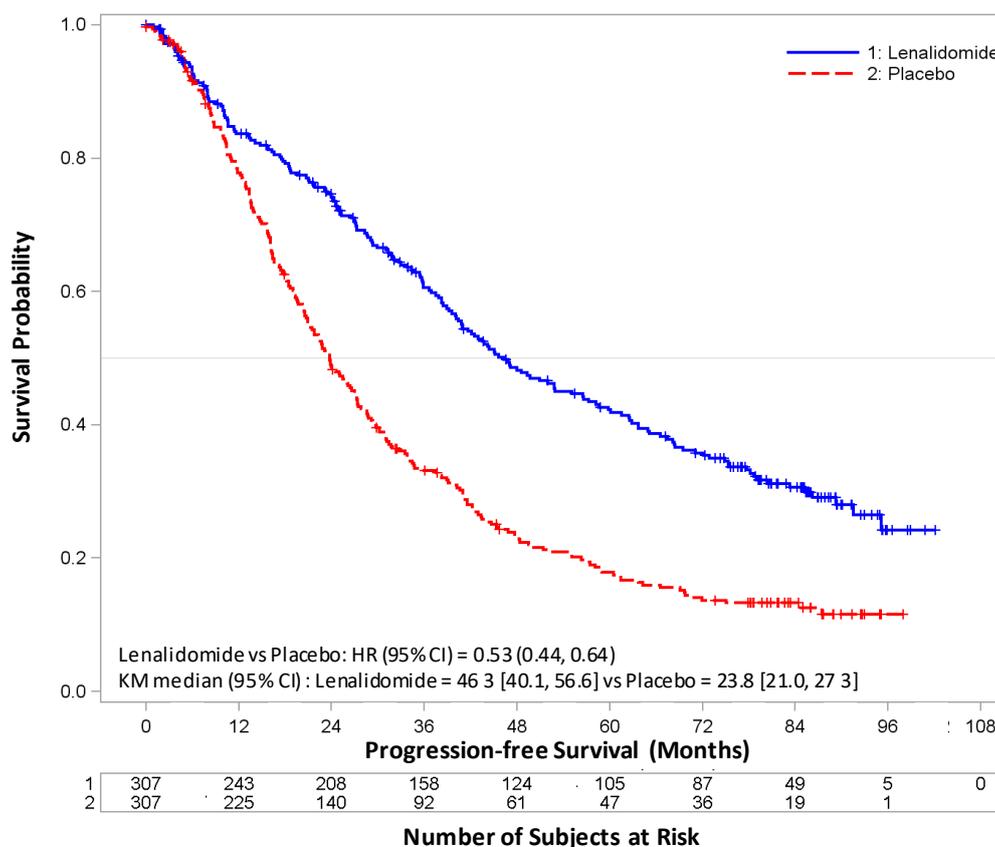
1	231	194	158	121	102	82	40	16	5	0
2	229	116	57	29	20	18	11	3	0	0

Number of Subjects at Risk

PFS Events: Lenalidomide = 97/231 (42%), Placebo = 116/229 (51%)

自家 HSCT=自家造血幹細胞移植 ; CI=信頼区間 ; HR=ハザード比 ; ITT=治療企図 ; KM=Kaplan-Meier ; PFS=無増悪生存期間 ; vs=対

MM 維持療法試験 2 のレブラミド群及びプラセボ群における無作為化からの PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 自家 HSCT 後集団) (更新カットオフ日: 2015 年 3 月 1 日)



PFS Events: Lenalidomide = 191/307 (62%), Placebo = 248/307 (81%)

自家 HSCT=自家造血幹細胞移植; CI=信頼区間; HR=ハザード比; ITT=治療企図; KM=Kaplan-Meier; NE=推定不能; PFS=無増悪生存期間; vs=対

治療歴のある多発性骨髄腫患者の無作為化非盲検臨床試験

レブラミドの有効性及び安全性を評価するために、2 件の無作為化試験 (試験 1 及び 2) を実施した。この多国間多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験では、1 つ以上の治療歴がある多発性骨髄腫患者を対象に、レブラミドと経口デキサメタゾン大量パルス療法との併用療法とデキサメタゾン単独療法を比較した。両試験には好中球絶対数 (ANC) $\geq 1,000/\text{mm}^3$, 血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$, 血清クレアチニン $\leq 2.5 \text{ mg/dL}$, 血清 SGOT/AST 又は SGPT/ALT $\leq 3 \times$ 基準値上限 (ULN) かつ血清直接ビリルビン $\leq 2 \text{ mg/dL}$ の患者を組み入れた。

いずれの試験もレブラミド/デキサメタゾン群の患者には、1 サイクルを 28 日間として 1~21 日目にレブラミド 25 mg を 1 日 1 回経口投与し、22~28 日目に同じ外観のプラセボカプセルを 1 日 1 回投与した。プラセボ/デキサメタゾン群の患者には、1 サイクルを 28 日間として 1~28 日目にプラセボ 1 カプセルを投与した。両群とも最初の 4 サイクルはそれぞれ 1~4 日目、9~12 日目、17~20 日目にデキサメタゾン 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。

第 5 サイクル以後はデキサメタゾン用量を 1~4 日目の 40 mg 1 日 1 回経口投与に減量した。2 試験とも、病勢進行が認められるまで投与を継続した。

いずれの試験でも、臨床所見及び臨床検査所見に基づいて用量調節できることとした。毒性が認められる場合は、症状に応じ 15 mg/日、10 mg/日、5 mg/日へと順次減量できることとした【「用法・用量」(2.1 項) 参照】。

両試験の人口統計学的特性及び疾患特性を表 16 にまとめる。2 試験間で、レブラミド/デキサメタゾン群とプラセボ/デキサメタゾン群の人口統計学的特性及び疾患特性は同等であった。

表 16：人口統計学的特性及び疾患特性—MM 試験 1 及び 2

	試験 1		試験 2	
	レブラミド/ デキサメタゾン N=177	プラセボ/ デキサメタゾン N=176	レブラミド/ デキサメタゾン N=176	プラセボ/ デキサメタゾン N=175
患者背景				
年齢 (歳)				
中央値	64	62	63	64
最小値, 最大値	36, 86	37, 85	33, 84	40, 82
性別				
男性	106 (60%)	104 (59%)	104 (59%)	103 (59%)
女性	71 (40%)	72 (41%)	72 (41%)	72 (41%)
人種/民族				
白人	141 (80%)	148 (84%)	172 (98%)	175 (100%)
その他	36 (20%)	28 (16%)	4 (2%)	0 (0%)
ECOG の Performance Status (0-1)	157 (89%)	168 (95%)	150 (85%)	144 (82%)
疾患特性				
多発性骨髄腫の病期 (Durie-Salmon)				
I	3%	3%	6%	5%
II	32%	31%	28%	33%
III	64%	66%	65%	63%
β2-ミクログロブリン値 (mg/L)				
≤ 2.5 mg/L	52 (29%)	51 (29%)	51 (29%)	48 (27%)
> 2.5 mg/L	125 (71%)	125 (71%)	125 (71%)	127 (73%)
前治療の数				
1	38%	38%	32%	33%
≥ 2	62%	62%	68%	67%
前治療の種類				
幹細胞移植	62%	61%	55%	54%
サリドマイド療法	42%	46%	30%	38%
デキサメタゾン療法	81%	71%	66%	69%
ボルテゾミブ療法	11%	11%	5%	4%
メルファラン療法	33%	31%	56%	52%
ドキシソルピシン療法	55%	51%	56%	57%

両試験とも無増悪期間 (TTP) を有効性の主要評価項目とした。TTP は、無作為化から最初の病勢進行までの期間と定義した。

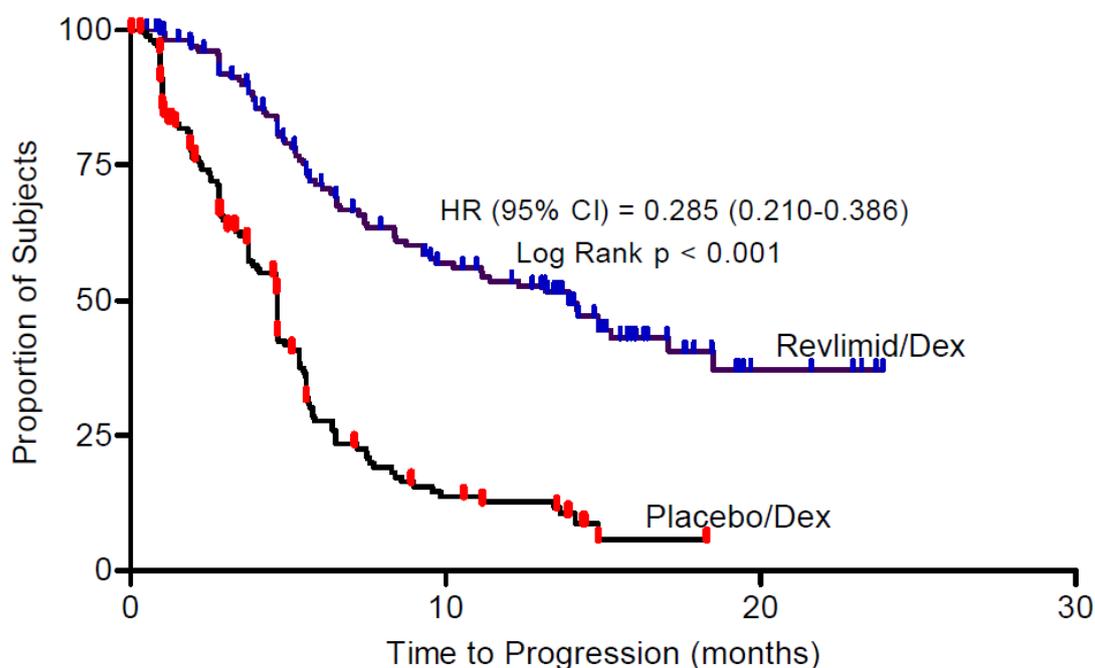
予定されていた両試験の中間解析により、レブラミド/デキサメタゾン併用療法群ではデキサメタゾン単独療法群に対して有意に TTP の延長が認められた。いずれの試験も、盲検解除後にプラセボ/デキサメタゾン群の患者がレブラミド/デキサメタゾンの併用療法を受けられるようにした。両試験とも、クロスオーバーデザインでの長期追跡調査の生存データを解析した。試験 1 の生存期間の中央値は、レブラミド/デキサメタゾン群 39.4 ヶ月 [95% CI: 32.9~47.4]、プラ

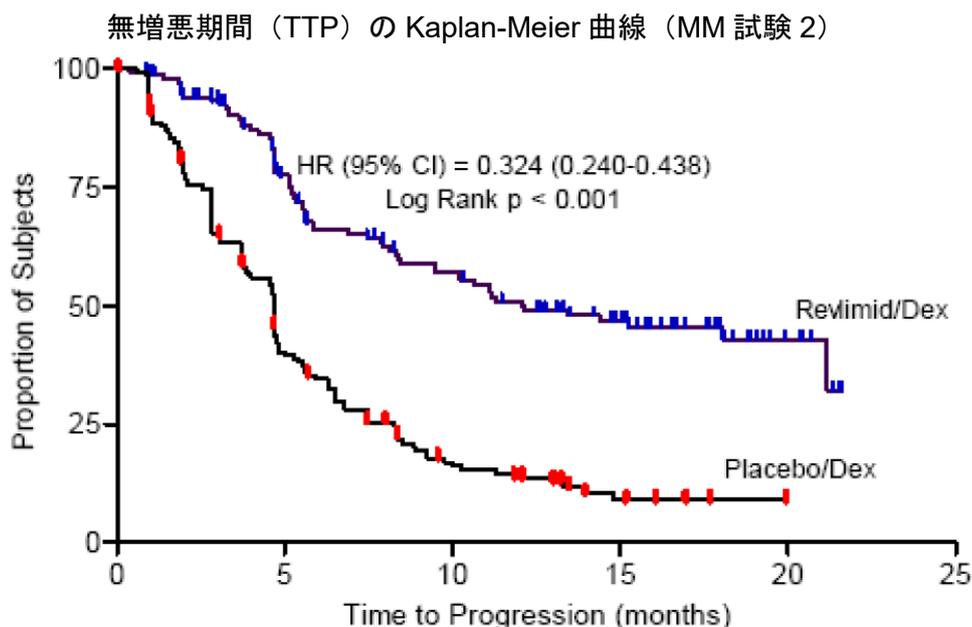
セボ/デキサメタゾン群 31.6 カ月 [95% CI: 24.1~40.9] であり、ハザード比 0.79 [95% CI: 0.61~1.03] であった。試験 2 の生存期間の中央値は、レブラミド/デキサメタゾン群 37.5 カ月 [95% CI: 29.9~46.6]、プラセボ/デキサメタゾン群 30.8 カ月 [95% CI: 23.5~40.3] であり、ハザード比 0.86 [95% CI: 0.65~1.14] であった。

表 17 : MM 試験 1 及び 2 の TTP 解析の結果

	試験 1		試験 2	
	レブラミド/ デキサメタゾン N=177	プラセボ/ デキサメタゾン N=176	レブラミド/ デキサメタゾン N=176	プラセボ/ デキサメタゾン N=175
TTP				
事象数 n (%)	73(41)	120 (68)	68 (39)	130 (74)
TTP 中央値 (月) [95%CI]	13.9 [9.5, 18.5]	4.7 [3.7, 4.9]	12.1 [9.5, NE]	4.7 [3.8, 4.8]
ハザード比 [95%CI]	0.285 [0.210, 0.386]		0.324 [0.240, 0.438]	
ログランク検定の p 値 ³	< 0.001		< 0.001	
奏効割合				
完全寛解 (CR) n (%)	23 (13)	1 (1)	27 (15)	7 (4)
部分寛解 (RR/PR) n (%)	84 (48)	33 (19)	77 (44)	34 (19)
全奏効割合 n (%)	107 (61)	34 (19)	104 (59)	41 (23)
p 値	< 0.001		< 0.001	
オッズ比 [95%CI]	6.38 [3.95, 10.32]		4.72 [2.98, 7.49]	

無増悪期間 (TTP) の Kaplan-Meier 曲線 (MM 試験 1)





14.2 5番染色体長腕部欠失の細胞遺伝学的異常を伴う骨髄異形成症候群 (MDS)

細胞遺伝学的異常 5q(q31-33)欠失を単独又は他の細胞遺伝学的異常を伴う低リスク又は中間-1 リスク MDS による輸血依存性貧血患者を対象に、レブラミドの有効性及び安全性を評価する多施設共同非盲検非対照試験を実施した。用法・用量は、10 mg 1 日 1 回の連日投与又は 1 サイクル (28 日間) のうち 21 日間に 10 mg を 1 日 1 回投与することとした。この主要試験は、2 種類のレジメンの有効性をプロスペクティブに比較するデザインではなく、またその検出力も備えていなかった。毒性が認められた場合は、1 日 1 回 5 mg 投与、5 mg 隔日投与への減量、及び休薬もできることとした [「用法・用量」(2.2 項)]。

この主要試験では、赤血球輸血依存性貧血患者 148 例が登録された。治験薬投与開始前 8 週間に赤血球輸血 2 単位以上を受けている場合を赤血球輸血依存性と定義した。患者の選択基準は、好中球絶対数 (ANC) $\geq 500/\text{mm}^3$ 、血小板数 $\geq 50,000/\text{mm}^3$ 、血清クレアチニン $\leq 2.5 \text{ mg/dL}$ 、血清 SGOT/AST 又は SGPT/ALT $\leq 3 \times$ 基準値上限 (ULN)、血清直接ビリルビン $\leq 2 \text{ mg/dL}$ とした。好中球減少症又は好中球減少に伴う発熱が認められた患者に対しては、顆粒球コロニー刺激因子の使用ができることとした。人口統計学的特性及び疾患特性の概要を表 18 に示す。

表 18 : MDS 試験の人口統計学的特性及び疾患特性

全患者数 N=148	
年齢 (歳)	
中央値	71
最小値, 最大値	37, 95
性別	n (%)
男性	51 (34.5)
女性	97 (65.5)
人種	n (%)
白人	143 (96.6)
その他	5 (3.4)
MDS 罹患期間 (年)	
中央値	2.5
最小値, 最大値	0.1, 20.7
5(q31-33)欠失	n (%)
あり	148 (100)
その他の細胞遺伝学的異常	37 (25.2)
IPSS スコア ^[a]	n (%)
低リスク (0)	55 (37.2)
中間 - 1 リスク (0.5~1.0)	65 (43.9)
中間 - 2 リスク (1.5~2.0)	6 (4.1)
高リスク (≥2.5)	2 (1.4)
不明	20 (13.5)
中央審査による FAB 分類 ^[b]	n (%)
RA	77 (52)
RARS	16 (10.8)
RAEB	30 (20.3)
CMML	3 (2)

^[a] IPSS リスク分類：低リスク（複合スコア=0）、中間 - 1（複合スコア=0.5~1）、中間 - 2（複合スコア=1.5~2.0）、高リスク（複合スコア≥2.5）；複合スコア =（骨髄芽球スコア+核型スコア+血球減少スコア）

^[b] MDS の French-American-British (FAB) 分類

国際研究グループ (IWG) による MDS の効果判定基準を改訂した効果判定基準に基づき、赤血球輸血非依存性達成例数を求めた。投与期間中の輸血不要日数が「連続」56日間（8週間）に達した場合を赤血球輸血非依存性の達成と定義した。

148例中99例（67%）が輸血非依存性を達成した [95%CI (59, 74)]。この99例では、赤血球輸血非依存性達成が最初に明らかになった日（すなわち、赤血球輸血が不要であった56日間の最終日）から次の輸血が行われた日までの期間中央値は44週間（範囲：0週間~>67週間）であった。輸血非依存性達成例の90%は、試験開始後3ヵ月以内に非依存性を達成した。

赤血球輸血非依存性の割合に年齢や性別による影響はなかった。

148例中118例（79.7%）で有害事象によりレブラミドの減量又は休薬が1回以上実施された。1回目の減量又は休薬までの期間中央値は21日（平均：35.1日、範囲：2~253日）、1回目の休薬の期間中央値は22日（平均：28.5日、範囲：2~265日）であった。有害事象による2回目の減量又は休薬は、148例中50例（33.8%）で必要となった。1回目と2回目の減量又は休薬の間隔中央値は51日（平均：59.7日、範囲：15~205日）、2回目の休薬の期間中央値は21日（平均：26日、範囲：2~148日）であった。

14.3 マントル細胞リンパ腫

ボルテゾミブ又はボルテゾミブを含むレジメンの投与後の再発、又は抵抗性を示したマントル細胞リンパ腫患者を対象に、レブラミドの安全性及び有効性を評価するため、レブラミド単剤療法が多施設共同非対照非盲検試験を実施した。クレアチニンクリアランスが ≥ 60 mL/min の患者にはレブラミド 25 mg を 28 日ごとに 21 日間 1 日 1 回投与した。クレアチニンクリアランスが $30 \leq < 60$ mL/min の患者には、レブラミド 10 mg を 28 日ごとに 21 日間 1 日 1 回投与した。病勢進行、許容できない毒性又は同意の撤回が発生するまで治療を継続した。

試験には、生検によって MCL が確認され、CT スキャンによる測定可能病変を有する 18 歳以上の患者を組み入れた。試験に組み入れる患者にはアントラサイクリン又はミトキサントロン、シクロホスファミド、リツキシマブ及びボルテゾミブの単独又は併用療法による治療歴があることとした。また、治療抵抗性疾患（ボルテゾミブ又はボルテゾミブを含むレジメンによる治療により PR 以上の効果が認められないと定義）あるいは再発疾患（ボルテゾミブ又はボルテゾミブを含むレジメンによる治療後 1 年以内の進行と定義）が確認されていることとした。組入れ時に好中球絶対数（ANC） $\geq 1,500/\text{mm}^3$ 、血小板数 $\geq 60,000/\text{mm}^3$ 、リンパ腫による肝転移の証拠がある場合を除き血清 SGOT/AST 又は SGPT/ALT $\leq 3 \times$ 基準値上限（ULN）、ギルバート症候群又はリンパ腫による肝転移の症例を除き血清総ビリルビン $\leq 1.5 \times$ ULN、かつクレアチニンクリアランス算出値（Cockcroft-Gault 式） ≥ 30 mL/min であることとした。

年齢中央値は 67 歳（43～83 歳）であり、81%が男性、96%が白人であった。マントル細胞リンパ腫試験の疾患特性及び抗リンパ腫治療歴を表 19 にまとめる。

表 19：マンテル細胞リンパ腫試験の疾患特性及び抗リンパ腫治療歴

疾患特性及び抗リンパ腫治療歴	患者数 (N=134)
ECOG の Performance Status ^a, n (%)	
0	43 (32)
1	73 (54)
2	17 (13)
3	1 (<1)
進行 MCL の病期, n (%)	
III	27 (20)
IV	97 (72)
高度又は中程度の MIPI スコア ^b, n (%)	90 (67)
高腫瘍量 ^c, n (%)	77 (57)
巨大病変 ^d, n (%)	44 (33)
節外病変, n (%)	101 (75)
過去の全身抗リンパ腫治療の数, n (%)	
中央値 (範囲)	4 (2, 10)
1	0 (0)
2	29 (22)
3	34 (25)
≥4	71 (53)
前治療で下記の薬剤を使用した患者数, n (%):	
アントラサイクリン/ミトキサントロン	133 (99)
シクロホスファミド	133 (99)
リツキシマブ	134 (100)
ボルテゾミブ	134 (100)
ボルテゾミブに対する治療抵抗性, n (%)	81 (60)
直近の治療法に対する治療抵抗性, n (%)	74 (55)
自家骨髄移植又は幹細胞移植の施行歴, n (%)	39 (29)

^{a)} ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group

^{b)} MIPI= MCL International Prognostic Index

^{c)} 高腫瘍量は、直径 5 cm 以上の病変 1 つ以上又は直径 3 cm 以上の病変 3 つ以上と定義

^{d)} 巨大病変は最大径 7 cm 以上の病変 1 つ以上と定義

MCL 試験の有効性の評価項目は全奏効割合 (ORR) 及び奏効期間 (DOR) であった。効果は International Workshop Lymphoma Response Criteria (Cheson, 1999) の改良版に従い、独立審査委員会が X 線スキャン画像を精査して判定した。DOR は初回奏効 (PR 以上) の時点から病勢進行が確認された時点までと定義した。MCL 集団の有効性の結果は、治験薬を 1 回でも投与した全評価可能例に基づいており、これを表 20 にまとめる。奏効までの期間の中央値は 2.2 ヶ月 (範囲 1.8~13 ヶ月) であった。

表 20：マンテル細胞リンパ腫ピボタル試験の効果のデータ

効果分析 (N = 133)	N (%)	95% CI
全奏効割合 (IWRC) (CR + CRu + PR)	34 (26)	[18.4, 33.9]
完全寛解 (CR + CRu)	9 (7)	[3.1, 12.5]
CR	1 (1)	–
CRu	8 (6)	–
部分寛解 (PR)	25 (19)	–
奏効期間 (月)	中央値	95% CI
全奏効 (CR + CRu + PR) の持続期間 (N = 34)	16.6	[7.7, 26.7]

14.4 濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者に対するレブラミドとリツキシマブの併用の有効性は、AUGMENT 試験 (NCT01938001) 及び MAGNIFY 試験 (NCT01996865) にて評価された。

AUGMENT 試験は、多施設共同無作為化二重盲検試験 (n=358) であり、レブラミドとリツキシマブの併用群又はリツキシマブとプラセボの併用群に 1:1 の比で無作為化した。AUGMENT 試験の対象患者は、グレード 1,2 又は 3 の濾胞性リンパ腫と診断され、全身療法を 1 回以上受けたことがあり、難治性又は再発性で、リツキシマブ不応性ではなく、CT スキャン又は MRI スキャンによる測定可能なリンパ節又は節外病変を 1 つ以上有し、十分な骨髄、肝臓及び腎機能を有する患者とした。濾胞性リンパ腫と辺縁帯リンパ腫、リツキシマブによる前治療歴及び他の抗リンパ腫療法からの期間で層別無作為化した。AUGMENT 試験では、レブラミドを 1 日 1 回 20 mg の用量で、28 日サイクルの 1~21 日目に連日経口投与し、これを 12 サイクル又は忍容できない毒性が現れるまで継続した。リツキシマブを 375 mg/m² の用量で 1 サイクル目は週 1 回 (1, 8, 15 及び 22 日目)、2 サイクル目から 5 サイクル目までは 28 日に 1 回 (1 日目) 投与した。リツキシマブの用量はすべて、患者の実測体重を用いて体表面積に基づき算出した。臨床所見及び検査値に基づく用量調節を可能とした。中等症腎機能障害 (CLcr 30~60 mL/min) のある患者は、レブラミドの開始用量を 1 日 1 回 10 mg とし、同じ投与スケジュールで投与を行った。2 サイクル終了後、忍容性が確認された場合はレブラミドの用量を 1 日 1 回 15 mg に増量して 28 日サイクルの 1~21 日目に投与することを認めた。

MAGNIFY 試験は、レブラミド及びリツキシマブによる導入療法を 12 サイクル受けた再発又は難治性の濾胞性リンパ腫患者、辺縁帯リンパ腫患者又はマンツル細胞リンパ腫患者を対象とした非盲検、多施設共同試験である (n=232)。MAGNIFY 試験には、医師がグレード 1, 2, 3a 又は 3b の FL、形質転換した FL、MZL 又は MCL ステージ I~IV の診断を下し、過去にリンパ腫の治療を受けており、最後の治療後に再発又は抵抗性を示し、CT 又は MRI 検査で測定可能な節性又は節外性の病変を 1 つ以上認め、十分な骨髄、肝臓及び腎臓機能を有する者を組み入れた。リツキシマブ不応性の患者も含まれた。MAGNIFY 試験の導入療法の最初の 12 サイクルに初回治療を 1 回以上受けた被験者 (n=222) から得られた情報に基づき、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者に対するレブラミド/リツキシマブの有効性を評価した。レブラミド 20 mg を 28 日サイクルの 1~21 日目に投与し、これを 12 サイクルあるいは忍容できない毒性、疾患進行又は同意撤回まで継続した。リツキシマブを 375 mg/m² の用量で 1 サイクル目は週 1 回 (1, 8, 15 及び 22 日目)、12 サイクル目までは 2 サイクルごと (3, 5, 7, 9 及び 11 サイクル目) にサイクルの 1 日目に投与した。リツキシマブの用量はすべて、患者の実測体重及び体表面積に基づき算出した。臨床所見及び検査値に基づく用量調節を可能とした。

AUGMENT 及び MAGNIFY 試験の人口統計学的特性及び疾患特性を以下の表に示す。

表 21 : AUGMENT 試験及び MAGNIFY 試験における FL 及び MZL 患者の人口統計学的特性及び疾患特性

	AUGMENT 試験		MAGNIFY 試験
	レプラミド+ リツキシマブ (N=178)	リツキシマブ+ プラセボ (対照群) (N=180)	レプラミド+ リツキシマブ (N=222)
年齢 (歳)			
中央値 (最小値, 最大値)	64 (26, 86)	62 (35, 88)	65 (35, 91)
年齢分布, n (%)			
65 歳未満	96 (54)	107 (59)	103 (46)
65 歳以上	82 (46)	73 (41)	119 (54)
性別, n (%)			
男性	75 (42)	97 (54)	122 (55)
女性	103 (58)	83 (46)	100 (45)
人種/民族, n (%)			
白人	118 (66)	115 (64)	206 (93)
その他	54 (30)	64 (36)	14 (6)
未調査・未報告	6 (3)	1 (0.6)	2 (1)
体表面積 (m ²)			
中央値 (最小値, 最大値)	1.8 (1.4, 3.1)	1.8 (1.3, 2.7)	2 (1.3, 2.6)
疾患の種類			
濾胞性リンパ腫	147 (83)	148 (82)	177 (80)
辺縁帯リンパ腫	31 (17)	32 (18)	45 (20)
診断時の辺縁帯リンパ腫の組織型			
MALT	14 (45)	16 (50)	10 (22)
Nodal	8 (26)	10 (31)	25 (56)
Splenic	9 (29)	6 (19)	10 (22)
診断時の濾胞性リンパ腫の病期 (医師の判定), n (%)			
グレード 1-2	125 (85)	123 (83)	149 (84)
グレード 3a	22 (15)	25 (17)	28 (16)
ベースラインの FLIPI スコア (計算), n (%)			未収集
低リスク (0 又は 1)	52 (29)	67 (37)	
中リスク (2)	55 (31)	58 (32)	
高リスク (3 以上)	69 (39)	54 (30)	
不明	2 (1)	1 (0.6)	
ベースラインの ECOG, n (%)			
0	116 (65)	128 (71)	102 (46)
1	60 (34)	50 (28)	113 (51)
2	2 (1)	2 (1)	7 (3)
ベースラインで高腫瘍量 ^a , n (%)			
有	97 (54)	86 (48)	148 (67)
無	81 (46)	94 (52)	74 (33)
過去の全身抗リンパ腫治療の数, n (%)			
1	102 (57)	97 (54)	94 (42) ^b
2 以上	76 (43)	83 (46)	128 (58)

データカットオフ：2018年6月22日（AUGMENT 試験）及び2017年5月1日（MAGNIFY 試験）

^a GELF criteria により定義

^b 過去の全身治療の数が0（2例）又は1

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; FLIPI = follicular lymphoma international prognostic index

AUGMENT 試験では、有効性は独立審査委員会が 2007 年版国際ワーキンググループ効果判定基準に基づいて評価した ITT 集団における無増悪生存期間に基づき確立された。有効性の結果を表 22 に示す。

表 22 : AUGMENT 試験における有効性の結果 (FL 及び MZL の ITT 集団)

パラメーター	レブラミド+リツキシマブ (N=178)	リツキシマブ+プラセボ (N=180)
PFS		
イベント例数, n (%)	68 (38.2)	115 (63.9)
死亡	6 (8.8)	2 (1.7)
疾患進行	62 (91.2)	113 (98.3)
PFS 期間の中央値 ^a [95% CI] (月)	39.4 [22.9, NE]	14.1 [11.4, 16.7]
HR ^b [95% CI]	0.46 [0.34, 0.62]	
p 値 ^c	<0.0001	
奏効率 (CR+PR), n (%) [95% CI]^d	138 (77.5) [70.7, 83.4]	96 (53.3) [45.8, 60.8]

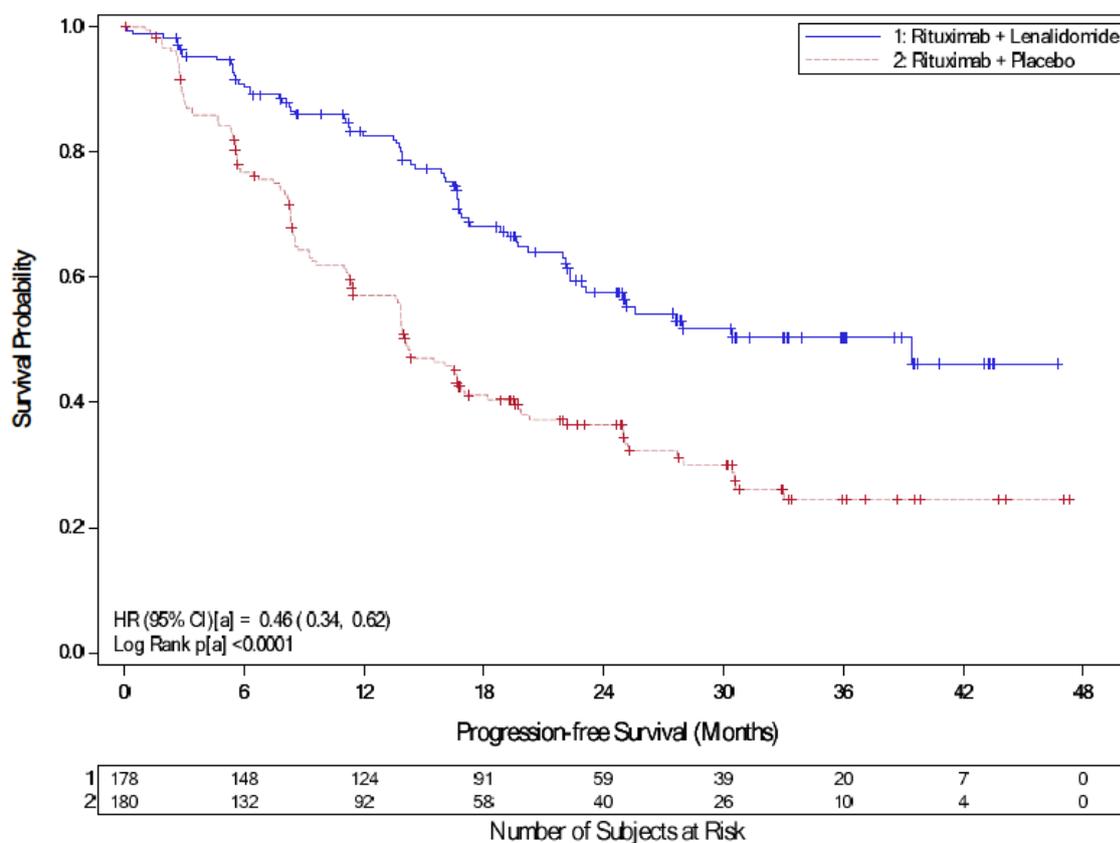
^a Kaplan-Meier 解析に基づく推定中央値

^b ハザード比及びその信頼区間は次の 3 つの層別因子で調整した Cox 比例ハザードモデルにより算出した：リツキシマブ治療歴の有無，直近のリンパ腫治療からの期間 (≤2 年, >2 年)，原疾患 (濾胞性リンパ腫, 辺縁帯リンパ腫)

^c リツキシマブ治療歴の有無，直近のリンパ腫治療からの期間 (≤2 年, >2 年)，原疾患 (濾胞性リンパ腫, 辺縁帯リンパ腫) を層別因子とするログランク検定の p 値

^d 2 項分布での正確信頼区間

AUGMENT 試験における IRC 評価による無増悪生存率の Kaplan-Meier 曲線 (FL 及び MZL の ITT 集団)



a =層別因子：リツキシマブ治療歴の有無，直近のリンパ腫治療からの期間 (≤2 年，>2 年)，原疾患 (濾胞性リンパ腫，辺縁帯リンパ腫)

CI=信頼区間；HR=ハザード比；KM=Kaplan-Meier；PFS=無増悪生存期間

濾胞性リンパ腫

AUGMENT 試験において，IRC 判定による濾胞性リンパ腫患者での全奏効割合はレブラミド／リツキシマブ併用群で 80% (118/147 例) [95% CI: 73%, 86%]，対照群では 55% (82/148 例) [95% CI: 47, 64]であった。

MAGNIFY 試験では，治験医師判定による濾胞性リンパ腫患者での全奏効割合は 59% (104/177 例) [95% CI: 51, 66]であった。奏効持続期間の中央値は未到達であり，追跡期間の中央値は 7.9 カ月[95% CI: 4.6, 9.2]であった。

辺縁帯リンパ腫

AUGMENT 試験において，IRC 判定による辺縁帯リンパ腫患者での全奏効割合はレブラミド／リツキシマブ併用群で 65% (20/31 例) [95% CI: 45%, 81%]，対照群では 44% (14/32 例) [95% CI: 26%, 62%]であった。

MAGNIFY 試験では，治験医師判定による辺縁帯リンパ腫患者での全奏効割合は 51% (23/45 例) [95% CI: 36, 66]であった。奏効持続期間の中央値は未到達であり，追跡期間の中央値は 11.5 カ月[95% CI: 8.0, 18.9]であった。

15 参考

1. OSHA Hazardous Drugs. OSHA [Accessed on 29 January 2013, from <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>]

16 供給／保管及び取扱いの方法

16.1 供給

白色及び青緑色不透明の硬カプセル剤で、一方に「REV」、もう一方に「2.5 mg」と黒色インクで印字されている。

2.5 mg, 1 瓶 28 カプセル入り (NDC 59572-402-28)

2.5 mg, 1 瓶 100 カプセル入り (NDC 59572-402-00)

白色不透明のカプセル剤であり、一方に「REV」、もう一方に「5 mg」と黒色インクで印字されている。

5 mg, 1 瓶 28 カプセル入り (NDC 59572-405-28)

5 mg, 1 瓶 100 カプセル入り (NDC 59572-405-00)

青緑色及び淡黄色不透明のカプセル剤であり、一方に「REV」、もう一方に「10 mg」と黒色インクで印字されている。

10 mg, 1 瓶 28 カプセル入り (NDC 59572-410-28)

10 mg, 1 瓶 100 カプセル入り (NDC 59572-410-00)

淡青色及び白色不透明のカプセル剤であり、一方に「REV」、もう一方に「15 mg」と黒色インクで印字されている。

15 mg, 1 瓶 21 カプセル入り (NDC 59572-415-21)

15 mg, 1 瓶 100 カプセル入り (NDC 59572-415-00)

淡青色及び青緑色不透明の硬カプセル剤で、一方に「REV」、もう一方に「20 mg」と黒色インクで印字されている。

20 mg, 1 瓶 21 カプセル入り (NDC 59572-420-21)

20 mg, 1 瓶 100 カプセル入り (NDC 59572-420-00)

白色不透明のカプセル剤であり、一方に「REV」、もう一方に「25 mg」と黒色インクで印字されている。

25 mg, 1 瓶 21 カプセル入り (NDC 59572-425-21)

25 mg, 1 瓶 100 カプセル入り (NDC 59572-425-00)

16.2 貯法

20～25°C（68～77°F）で保存すること。15～30°C（59～86°F）までの逸脱は許容する（USPの「管理された室温」を参照）。

16.3 取扱い及び処分

レブラミドの取扱いには注意すること。レブラミドカプセルを開けたり、割ったりしないこと。レブラミドの粉末が皮膚に付着した場合は、直ちに石けんと水で十分に洗浄すること。レブラミドが粘膜に付着した場合は、水でしっかり洗い流すこと。

抗癌剤の正しい取扱いと処分の方法を確認すること。参考になるガイドラインがいくつか発行されている¹。

1回の調剤は28日分以下とすること。

17 患者へのカウンセリング情報

FDAに承認されている患者向医薬品ガイド（服薬ガイド）を読むよう患者に指示すること。

胚-胎児毒性

レブラミドの妊娠中の使用は禁忌であることを患者に説明する [「囲み警告」及び「禁忌」(4.1項)参照]。レブラミドはサリドマイド誘導体であり、重篤な先天性欠損症や胎児の死亡を引き起こすおそれがある [「警告及び使用上の注意」(5.1項)ならびに「特殊集団」(8.1項)参照]。

- 妊娠可能な女性には、レブラミドの服用中及び治療終了後4週間は妊娠しないように指示する。
- 妊娠可能な女性のレブラミド治療を開始する場合は、必ず事前に妊娠検査の陰性を確認する。
- 妊娠可能な女性には、月1回妊娠検査を受ける重要性とともに、休薬中を含むレブラミド治療の開始から完全な治療終了の4週間後まで極めて有効な避妊法1種を含む2種の避妊法を同時に使用する必要があることを指導する。卵管結紮以外の極めて有効な方法にはIUD及びホルモン剤（経口避妊薬、注射、ホルモンパッチ又は避妊用インプラント）あるいはパートナーの精管切除があり、これに併用する有効な方法には男性のラテックス製又は合成ゴム製コンドーム、避妊ペッサリー及び子宮頸管キャップがある。
- レブラミドの服用中に妊娠した場合、月経がない場合、月経出血の異常が認められる場合、避妊を中止した場合、あるいは理由を問わず妊娠の可能性があると患者が考える場合には、直ちにレブラミドの服用を中止し、医療機関に連絡するよう指導する。
- 医療機関に連絡が取れない場合は、Celgene社カスタマーケアセンター（1-888-423-5436）に電話するよう患者に指示する [「警告及び使用上の注意」(5.1項)ならびに「特殊集団」(8.3項)参照]。

- 男性患者には、完全な精管切除を受けている場合でも、レブラミド服用中及び服用中止後4週間は、妊娠可能な女性との性交渉の際に必ずラテックス製又は合成ゴム製コンドームを使用するよう指導する。
- レブラミドを服用中の男性患者は精子提供しないように指示する [「警告及び使用上の注意」(5.1項) ならびに「特殊集団」(8.3項) 参照]。
- 休薬中を含めレブラミドの服用開始から中止後4週間は血液を提供しないよう、すべての患者に指示すること [「警告及び使用上の注意」(5.1項) 参照]。

REVLIMID REMS プログラム

胚-胎児毒性のリスクにより、レブラミドは REVLIMID REMS プログラムと呼ばれる制限された薬剤配布プログラムを介してのみ利用することができる [「警告及び使用上の注意」(5.2項) 参照]。

- 患者は患者-医師同意書に署名し、レブラミドを使用するための要件を遵守しなければならない。特に妊娠可能な女性は、妊娠検査及び避妊の規定を遵守し、月1回の電話調査に対応しなければならない。男性も避妊の規定を遵守しなければならない [「特殊集団」(8.3項) を参照]。
- レブラミドは REVLIMID REMS プログラムの認定を受けた薬局からしか入手できない。本剤の入手方法に関する情報が必要な場合に備えて、患者に電話番号とウェブサイトを教えること。

妊娠曝露レジストリ

妊娠中にレブラミドに曝露した女性における妊娠転帰を監視する妊娠曝露レジストリがあることを患者に説明し、妊娠曝露レジストリへは電話(1-888-423-5436)で連絡できることを伝える [「特殊集団」(8.1項) 参照]。

血液毒性

レブラミドは著明な好中球減少症及び血小板減少症を引き起こすことを患者に説明する [「枠囲み警告」, 「警告及び使用上の注意」(5.3項) 参照]。

静脈・動脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞及び脳卒中といった血栓症のリスクについて患者に説明し、これら血栓症の徴候及び症状が見られたら直ちに報告し、検査を受けるよう指示する [「枠囲み警告」, 「警告及び使用上の注意」(5.4項) 参照]。

慢性リンパ性白血病患者の死亡割合の増加

レブラミドは慢性リンパ性白血病患者の死亡割合を高め、心房細動、心筋梗塞及び心不全などの重篤な循環器系の副作用を引き起こしたことを患者に説明する [「警告及び使用上の注意」(5.5項) 参照]。

二次発がん

レブラミド治療中は二次発がんが発現する可能性があることを患者に説明する [「警告及び使用上の注意」(5.6 項) 参照]。

肝毒性

肝不全及び死亡などの肝毒性のリスクを患者に説明し、肝毒性に関連する徴候及び症状が現れた場合は医師に報告し、検査を受けるように指示する [「警告及び使用上の注意」(5.8 項) 参照]。

重度の皮膚反応

スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応など重篤な皮膚反応の潜在的リスクについて患者に伝えるとともに、こうした反応に関連する症状が現れた場合は医師に報告して、検査を受けるように指示すること。サリドマイド投与に伴うグレード4の発疹の既往のある患者にはレブラミドの投与を行わないこと [「警告及び使用上の注意」(5.9 項) 参照]。

腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群のリスクを患者に説明し、これに関連する徴候及び症状が現れた場合は医師に報告して、検査を受けるように指示する [「警告及び使用上の注意」(5.10 項) 参照]。

腫瘍フレア反応

腫瘍フレア反応のリスクを患者に説明し、これに関連する徴候及び症状が現れた場合は医師に連絡し、検査を受けるように指示する [「警告及び使用上の注意」(5.11 項) 参照]。

MCL 患者での早期死亡

MCL 患者には早期死亡の可能性があることを説明する [「警告及び使用上の注意」(5.14 項) 参照]。

過敏症

血管浮腫やアナフィラキシーのようなレブラミドに対する過敏症反応の可能性があることを患者に説明すること。これらの反応の徴候及び症状が現れた場合は直ちに医師に連絡するよう患者を指導すること。重篤な過敏症反応の徴候や症状が現れた場合には緊急の医療処置を求めるよう患者を指導すること [「警告及び使用上の注意」(5.15 項) 参照]。

服薬指導

レブラミドの服用方法を患者に説明する [「用法・用量」(2 項) 参照]。

- レブラミドは1日1回、毎日ほぼ同じ時刻に服用する
- レブラミドは食前食後のいずれに服用してもよい

- カプセルを開けたり、割ったり、噛み砕いたりせず、水とともに飲み込む
- 本剤を服用し忘れた場合は、12時間以内であれば遅れて服用しても良い。本来の服用時刻から>12時間経過した場合には、その日は服用せずに翌日の通常の時刻に服用する。服用し忘れた分を合わせて、2回分を同時に服用しないよう患者に注意する。

製造元： Celgene Corporation
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901

REVLIMID®及びREVLIMID REMS®は Celgene 社の商標です。

Pat.www.celgene.com/therapies

© 2005-2019 Celgene Corporation. All Rights Reserved.

RevPlyPI.027/MG.027

2. 欧州製品概要の原文及び和訳

欧州製品情報概要（EU Summary of Product Characteristics : SmPC）の原文及び和訳を以下に示す。

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revlimid 2.5 mg hard capsules
Revlimid 5 mg hard capsules
Revlimid 7.5 mg hard capsules
Revlimid 10 mg hard capsules
Revlimid 15 mg hard capsules
Revlimid 20 mg hard capsules
Revlimid 25 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Revlimid 2.5 mg hard capsules

Each capsule contains 2.5 mg of lenalidomide.

Excipient(s) with known effect

Each capsule contains 73.5 mg of lactose (as anhydrous lactose).

Revlimid 5 mg hard capsules

Each capsule contains 5 mg of lenalidomide.

Excipient(s) with known effect

Each capsule contains 147 mg of lactose (as anhydrous lactose).

Revlimid 7.5 mg hard capsules

Each capsule contains 7.5 mg of lenalidomide.

Excipient(s) with known effect

Each capsule contains 144.5 mg of lactose (as anhydrous lactose).

Revlimid 10 mg hard capsules

Each capsule contains 10 mg of lenalidomide.

Excipient(s) with known effect

Each capsule contains 294 mg of lactose (as anhydrous lactose).

Revlimid 15 mg hard capsules

Each capsule contains 15 mg of lenalidomide.

Excipient(s) with known effect

Each capsule contains 289 mg of lactose (as anhydrous lactose).

Revlimid 20 mg hard capsules

Each capsule contains 20 mg of lenalidomide.

Excipient(s) with known effect

Each capsule contains 244.5 mg of lactose (as anhydrous lactose).

Revlimid 25 mg hard capsules

Each capsule contains 25 mg of lenalidomide.

Excipient(s) with known effect

Each capsule contains 200 mg of lactose (as anhydrous lactose).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

Revlimid 2.5 mg hard capsules

Blue-green/white capsules, size 4, 14.3 mm, marked “REV 2.5 mg”.

Revlimid 5 mg hard capsules

White capsules, size 2, 18.0 mm, marked “REV 5 mg”.

Revlimid 7.5 mg hard capsules

Pale yellow/white capsules, size 2, 18.0 mm, marked “REV 7.5 mg”.

Revlimid 10 mg hard capsules

Blue-green/pale yellow capsules, size 0, 21.7 mm, marked “REV 10 mg”.

Revlimid 15 mg hard capsules

Pale blue/white capsules, size 0, 21.7 mm, marked “REV 15 mg”.

Revlimid 20 mg hard capsules

Blue-green/pale blue capsules, size 0, 21.7 mm, marked “REV 20 mg”.

Revlimid 25 mg hard capsules

White capsules, size 0, 21.7 mm, marked “REV 25 mg”.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Multiple myeloma

Revlimid as monotherapy is indicated for the maintenance treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who have undergone autologous stem cell transplantation.

Revlimid as combination therapy with dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, or melphalan and prednisone (see section 4.2) is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated multiple myeloma who are not eligible for transplant.

Revlimid in combination with dexamethasone is indicated for the treatment of multiple myeloma in adult patients who have received at least one prior therapy.

Myelodysplastic syndromes

Revlimid as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with transfusion-dependent anemia due to low- or intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality when other therapeutic options are insufficient or inadequate.

Mantle cell lymphoma

Revlimid as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (see sections 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Revlimid treatment should be supervised by a physician experienced in the use of anti-cancer therapies.

For all indications described below:

- Dose is modified based upon clinical and laboratory findings (see section 4.4).
- Dose adjustments, during treatment and restart of treatment, are recommended to manage grade 3 or 4 thrombocytopenia, neutropenia, or other grade 3 or 4 toxicity judged to be related to lenalidomide.

- In case of neutropenia, the use of growth factors in patient management should be considered.
- If less than 12 hours has elapsed since missing a dose, the patient can take the dose. If more than 12 hours has elapsed since missing a dose at the normal time, the patient should not take the dose, but take the next dose at the normal time on the following day.

Posology

Newly diagnosed multiple myeloma (NDMM)

- Lenalidomide in combination with dexamethasone until disease progression in patients who are not eligible for transplant

Lenalidomide treatment must not be started if the ANC is $< 1.0 \times 10^9/L$, and/or platelet counts are $< 50 \times 10^9/L$.

Recommended dose

The recommended starting dose of lenalidomide is 25 mg orally once daily on days 1 to 21 of repeated 28-day cycles.

The recommended dose of dexamethasone is 40 mg orally once daily on days 1, 8, 15 and 22 of repeated 28-day cycles. Patients may continue lenalidomide and dexamethasone therapy until disease progression or intolerance.

- *Dose reduction steps*

	Lenalidomide ^a	Dexamethasone ^a
Starting dose	25 mg	40 mg
Dose level -1	20 mg	20 mg
Dose level -2	15 mg	12 mg
Dose level -3	10 mg	8 mg
Dose level- 4	5 mg	4 mg
Dose level -5	2.5 mg	Not applicable

^a Dose reduction for both products can be managed independently

- *Thrombocytopenia*

When platelets	Recommended course
Fall to $< 25 \times 10^9/L$	Stop lenalidomide dosing for remainder of cycle ^a
Return to $\geq 50 \times 10^9/L$	Decrease by one dose level when dosing resumed at next cycle

^a If Dose limiting toxicity (DLT) occurs on $>$ day15 of a cycle, lenalidomide dosing will be interrupted for at least the remainder of the current 28-day cycle.

- *Neutropenia*

When neutrophils	Recommended course
First fall to $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment
Return to $\geq 1 \times 10^9/L$ when neutropenia is the only observed toxicity	Resume lenalidomide at starting dose once daily
Return to $\geq 0.5 \times 10^9/L$ when dose-dependent haematological toxicities other than neutropenia are observed	Resume lenalidomide at dose level -1 once daily
For each subsequent drop below $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment
Return to $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Resume lenalidomide at next lower dose level once daily.

^a At the physician's discretion, if neutropenia is the only toxicity at any dose level, add granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and maintain the dose level of lenalidomide.

For hematologic toxicity the dose of lenalidomide may be re-introduced to the next higher dose level (up to the starting dose) upon improvement in bone marrow function (no hematologic toxicity for at least 2 consecutive cycles: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ with a platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ at the beginning of a new cycle).

- Lenalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone followed by lenalidomide and dexamethasone until disease progression in patients who are not eligible for transplant

Initial treatment: Lenalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone

Lenalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone must not be started if the ANC is $< 1.0 \times 10^9/L$, and/or platelet counts are $< 50 \times 10^9/L$.

The recommended starting dose is lenalidomide 25 mg orally once daily days 1-14 of each 21-day cycle in combination with bortezomib and dexamethasone. Bortezomib should be administered via subcutaneous injection (1.3 mg/m^2 body surface area) twice weekly on days 1, 4, 8 and 11 of each 21-day. For additional information on the dose, schedule and dose adjustments of medicinal products administered with lenalidomide, see Section 5.1 and the corresponding Summary of Product Characteristics.

Up to eight 21-day treatment cycles (24 weeks of initial treatment) are recommended.

Continued treatment: Lenalidomide in combination with dexamethasone until progression

Continue lenalidomide 25 mg orally once daily on days 1-21 of repeated 28-day cycles in combination with dexamethasone. Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.

- *Dose reduction steps*

	Lenalidomide ^a
Starting dose	25 mg
Dose level -1	20 mg
Dose level -2	15 mg
Dose level -3	10 mg
Dose level- 4	5 mg
Dose level -5	2.5 mg

^a Dose reduction for all products can be managed independently

- *Thrombocytopenia*

When platelets	Recommended course
Fall to $< 30 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment
Return to $\geq 50 \times 10^9/L$	Resume lenalidomide at dose level -1 once daily
For each subsequent drop below $30 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment
Return to $\geq 50 \times 10^9/L$	Resume lenalidomide at next lower dose level once daily

- *Neutropenia*

When neutrophils	Recommended course ^a
First fall to $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment
Return to $\geq 1 \times 10^9/L$ when neutropenia is the only observed toxicity	Resume lenalidomide at starting dose once daily
Return to $\geq 0.5 \times 10^9/L$ when dose-dependent haematological toxicities other than neutropenia are observed	Resume lenalidomide at dose level -1 once daily
For each subsequent drop below $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment
Return to $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Resume lenalidomide at next lower dose level once daily.

^a At the physician's discretion, if neutropenia is the only toxicity at any dose level, add granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and maintain the dose level of lenalidomide.

- Lenalidomide in combination with melphalan and prednisone followed by lenalidomide maintenance in patients who are not eligible for transplant

Lenalidomide treatment must not be started if the ANC is $< 1.5 \times 10^9/L$, and/or platelet counts are $< 75 \times 10^9/L$.

Recommended dose

The recommended starting dose is lenalidomide 10 mg orally once daily on days 1 to 21 of repeated 28-day cycles for up to 9 cycles, melphalan 0.18 mg/kg orally on days 1 to 4 of repeated 28-day cycles, prednisone 2 mg/kg orally on days 1 to 4 of repeated 28-day cycles. Patients who complete 9 cycles or who are unable to complete the combination therapy due to intolerance are treated with lenalidomide

monotherapy as follows: 10 mg orally once daily on days 1 to 21 of repeated 28-day cycles given until disease progression.

- *Dose reduction steps*

	Lenalidomide	Melphalan	Prednisone
Starting dose	10 mg ^a	0.18 mg/kg	2 mg/kg
Dose level -1	7.5 mg	0.14 mg/kg	1 mg/kg
Dose level -2	5 mg	0.10 mg/kg	0.5 mg/kg
Dose level -3	2.5 mg	Not applicable	0.25 mg/kg

^a If neutropenia is the only toxicity at any dose level, add granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and maintain the dose level of lenalidomide

- *Thrombocytopenia*

When platelets	Recommended course
First fall to $< 25 \times 10^9/L$ Return to $\geq 25 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment Resume lenalidomide and melphalan at dose level -1
For each subsequent drop below $30 \times 10^9/L$ Return to $\geq 30 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment Resume lenalidomide at next lower dose level (dose level -2 or -3) once daily.

- *Neutropenia*

When neutrophils	Recommended course
First fall to $< 0.5 \times 10^9/L$ Return to $\geq 0.5 \times 10^9/L$ when neutropenia is the only observed toxicity	Interrupt lenalidomide treatment Resume lenalidomide at starting dose once daily
Return to $\geq 0.5 \times 10^9/L$ when dose-dependent haematological toxicities other than neutropenia are observed	Resume lenalidomide at dose level -1 once daily
For each subsequent drop below $< 0.5 \times 10^9/L$ Return to $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment Resume lenalidomide at next lower dose level once daily.

^a At the physician's discretion, if neutropenia is the only toxicity at any dose level, add granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and maintain the dose level of lenalidomide.

- Lenalidomide maintenance in patients who have undergone autologous stem cell transplantation (ASCT)

Lenalidomide maintenance should be initiated after adequate haematologic recovery following ASCT in patients without evidence of progression. Lenalidomide must not be started if the Absolute Neutrophil Count (ANC) is $< 1.0 \times 10^9/L$, and/or platelet counts are $< 75 \times 10^9/L$.

Recommended dose

The recommended starting dose is lenalidomide 10 mg orally once daily continuously (on days 1 to 28 of repeated 28-day cycles) given until disease progression or intolerance. After 3 cycles of lenalidomide maintenance, the dose can be increased to 15 mg orally once daily if tolerated.

- *Dose reduction steps*

	Starting dose (10 mg)	If dose increased (15 mg) ^a
Dose level -1	5 mg	10 mg
Dose level -2	5 mg (days 1-21 every 28 days)	5 mg
Dose level -3	Not applicable	5 mg (days 1-21 every 28 days)
	Do not dose below 5 mg (days 1-21 every 28 days)	

^a After 3 cycles of lenalidomide maintenance, the dose can be increased to 15 mg orally once daily if tolerated.

- *Thrombocytopenia*

When platelets	Recommended course
Fall to $< 30 \times 10^9/L$ Return to $\geq 30 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment Resume lenalidomide at dose level -1 once daily
For each subsequent drop below $30 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment

Return to $\geq 30 \times 10^9/L$

Resume lenalidomide at next lower dose level once daily

- *Neutropenia*

When neutrophils	Recommended course ^a
Fall to $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment
Return to $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Resume lenalidomide at dose level -1 once daily
For each subsequent drop below $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment
Return to $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Resume lenalidomide at next lower dose level once daily

^a At the physician's discretion, if neutropenia is the only toxicity at any dose level, add granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and maintain the dose level of lenalidomide.

Multiple myeloma with at least one prior therapy

Lenalidomide treatment must not be started if the ANC $< 1.0 \times 10^9/L$, and/or platelet counts $< 75 \times 10^9/L$ or, dependent on bone marrow infiltration by plasma cells, platelet counts $< 30 \times 10^9/L$.

Recommended dose

The recommended starting dose of lenalidomide is 25 mg orally once daily on days 1 to 21 of repeated 28-day cycles. The recommended dose of dexamethasone is 40 mg orally once daily on days 1 to 4, 9 to 12, and 17 to 20 of each 28-day cycle for the first 4 cycles of therapy and then 40 mg once daily on days 1 to 4 every 28 days.

Prescribing physicians should carefully evaluate which dose of dexamethasone to use, taking into account the condition and disease status of the patient.

- *Dose reduction steps*

Starting dose	25 mg
Dose level -1	15 mg
Dose level -2	10 mg
Dose level -3	5 mg

- *Thrombocytopenia*

When platelets	Recommended course
First fall to $< 30 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment
Return to $\geq 30 \times 10^9/L$	Resume lenalidomide at dose level -1
For each subsequent drop below $30 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment
Return to $\geq 30 \times 10^9/L$	Resume lenalidomide at next lower dose level (dose level -2 or -3) once daily. Do not dose below 5 mg once daily.

- *Neutropenia*

When neutrophils	Recommended course
First fall to $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment
Return to $\geq 0.5 \times 10^9/L$ when neutropenia is the only observed toxicity	Resume lenalidomide at starting dose once daily
Return to $\geq 0.5 \times 10^9/L$ when dose-dependent haematological toxicities other than neutropenia are observed	Resume lenalidomide at dose level -1 once daily
For each subsequent drop below $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment
Return to $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Resume lenalidomide at next lower dose level (dose level -1, -2 or -3) once daily. Do not dose below 5 mg once daily.

^a At the physician's discretion, if neutropenia is the only toxicity at any dose level, add granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and maintain the dose level of lenalidomide.

Myelodysplastic syndromes (MDS)

Lenalidomide treatment must not be started if the ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ and/or platelet counts $< 25 \times 10^9/L$.

Recommended dose

The recommended starting dose of lenalidomide is 10 mg orally once daily on days 1 to 21 of repeated 28-day cycles.

- Dose reduction steps*

Starting dose	10 mg once daily on days 1 to 21 every 28 days
Dose level -1	5 mg once daily on days 1 to 28 every 28 days
Dose level -2	2.5 mg once daily on days 1 to 28 every 28 days
Dose level -3	2.5 mg every other day 1 to 28 every 28 days

- Thrombocytopenia*

When platelets	Recommended course
Fall to $< 25 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment
Return to $\geq 25 \times 10^9/L$ - $< 50 \times 10^9/L$ on at least 2 occasions for ≥ 7 days or when the platelet count recovers to $\geq 50 \times 10^9/L$ at any time	Resume lenalidomide at next lower dose level (dose level -1, -2 or -3)

- Neutropenia*

When neutrophils	Recommended course
Fall to $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment
Return to $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Resume lenalidomide at next lower dose level (dose level -1, -2 or -3)

Discontinuation of lenalidomide

Patients without at least a minor erythroid response within 4 months of therapy initiation, demonstrated by at least a 50% reduction in transfusion requirements or, if not transfused, a 1g/dl rise in haemoglobin, should discontinue lenalidomide treatment.

Mantle cell lymphoma (MCL)*Recommended dose*

The recommended starting dose of lenalidomide is 25 mg orally once daily on days 1 to 21 of repeated 28-day cycles.

- Dose reduction steps*

Starting dose	25 mg once daily on days 1 to 21, every 28 days
Dose Level -1	20 mg once daily on days 1 to 21, every 28 days
Dose Level -2	15 mg once daily on days 1 to 21, every 28 days
Dose Level -3	10 mg once daily on days 1 to 21, every 28 days
Dose Level -4	5 mg once daily on days 1 to 21, every 28 days
Dose Level -5	2.5 mg once daily on days 1 to 21, every 28 days ¹ 5 mg every other day on days 1 to 21, every 28 days

¹ - In countries where the 2.5 mg capsule is available.

- Thrombocytopenia*

When platelets	Recommended Course
Fall to $< 50 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment and conduct Complete Blood Count (CBC) at least every 7 days
Return to $\geq 60 \times 10^9/L$	Resume lenalidomide at next lower level (dose level -1)

For each subsequent drop below $50 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment and conduct the CBC at least every 7 days
Return to $\geq 60 \times 10^9/L$	Resume lenalidomide at next lower level (dose level -2, -3, -4 or -5). Do not dose below dose level -5
<hr/>	
• <i>Neutropenia</i>	
<hr/>	
When neutrophils	Recommended Course
Fall to $< 1 \times 10^9/L$ for at least 7 days or Falls to $< 1 \times 10^9/L$ with associated fever (body temperature $\geq 38.5^\circ C$) or Falls to $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment and conduct the CBC at least every 7 days
Return to $\geq 1 \times 10^9/L$	Resume lenalidomide at next lower dose level (dose level -1)
<hr/>	
For each subsequent drop below $1 \times 10^9/L$ for at least 7 days or drop to $< 1 \times 10^9/L$ with associated fever (body temperature $\geq 38.5^\circ C$) or drop to $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrupt lenalidomide treatment
Returns to $\geq 1 \times 10^9/L$	Resume Lenalidomide at next lower dose level (dose level -2, -3, -4, -5). Do not dose below dose level -5
<hr/>	

Tumour flare reaction

Lenalidomide may be continued in patients with Grade 1 or 2 tumour flare reaction (TFR) without interruption or modification, at the physician's discretion. In patients with Grade 3 or 4 TFR, withhold treatment with lenalidomide until TFR resolves to \leq Grade 1 and patients may be treated for management of symptoms per the guidance for treatment of Grade 1 and 2 TFR (see section 4.4).

All indications

For other grade 3 or 4 toxicities judged to be related to lenalidomide, treatment should be stopped and only restarted at next lower dose level when toxicity has resolved to \leq grade 2 depending on the physician's discretion.

Lenalidomide interruption or discontinuation should be considered for grade 2 or 3 skin rash. Lenalidomide must be discontinued for angioedema, grade 4 rash, exfoliative or bullous rash, or if Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) or Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) is suspected, and should not be resumed following discontinuation from these reactions.

Special populations• *Paediatric population*

Revlimid should not be used in children and adolescents from birth to less than 18 years because of safety concerns (see section 5.1).

• *Elderly*

Currently available pharmacokinetic data are described in section 5.2. Lenalidomide has been used in clinical trials in multiple myeloma patients up to 91 years of age, in myelodysplastic syndromes patients up to 95 years of age and in mantle cell lymphoma patients up to 88 years of age (see section 5.1).

Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection and it would be prudent to monitor renal function.

Newly diagnosed multiple myeloma: patients who are not eligible for transplant

Patients with newly diagnosed multiple myeloma aged 75 years and older should be carefully assessed before treatment is considered (see section 4.4).

For patients older than 75 years of age treated with lenalidomide in combination with dexamethasone, the starting dose of dexamethasone is 20 mg once daily on days 1, 8, 15 and 22 of each 28-day treatment cycle.

No dose adjustment is proposed for patients older than 75 years who are treated with lenalidomide in combination with melphalan and prednisone.

In patients with newly diagnosed multiple myeloma aged 75 years and older who received lenalidomide, there was a higher incidence of serious adverse reactions and adverse reactions that led to treatment discontinuation.

Lenalidomide combined therapy was less tolerated in newly diagnosed multiple myeloma patients older than 75 years of age compared to the younger population. These patients discontinued at a higher rate due to intolerance (Grade 3 or 4 adverse events and serious adverse events), when compared to patients < 75 years.

Multiple myeloma: patients with at least one prior therapy

The percentage of multiple myeloma patients aged 65 or over was not significantly different between the lenalidomide/dexamethasone and placebo/dexamethasone groups. No overall difference in safety or efficacy was observed between these patients and younger patients, but greater pre-disposition of older individuals cannot be ruled out.

Myelodysplastic syndromes

For myelodysplastic syndromes patients treated with lenalidomide, no overall difference in safety and efficacy was observed between patients aged over 65 and younger patients.

Mantle cell lymphoma

For mantle cell lymphoma patients treated with lenalidomide, no overall difference in safety and efficacy was observed between patients aged 65 years or over compared with patients aged under 65 years of age.

- Patients with renal impairment

Lenalidomide is primarily excreted by the kidney; patients with greater degrees of renal impairment can have impaired treatment tolerance (see section 4.4). Care should be taken in dose selection and monitoring of renal function is advised.

No dose adjustments are required for patients with mild renal impairment and multiple myeloma, myelodysplastic syndromes or mantle cell lymphoma.

The following dose adjustments are recommended at the start of therapy and throughout treatment for patients with moderate or severe impaired renal function or end stage renal disease.

There are no phase 3 trial experiences with End Stage Renal Disease (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, requiring dialysis).

Multiple myeloma

Renal function (CLcr)	Dose adjustment
Moderate renal impairment (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	10 mg once daily ¹
Severe renal impairment (CLcr < 30 mL/min, not requiring dialysis)	7.5 mg once daily ² 15 mg every other day
End Stage Renal Disease (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, requiring dialysis)	5 mg once daily. On dialysis days, the dose should be administered following dialysis.

¹ The dose may be escalated to 15 mg once daily after 2 cycles if patient is not responding to treatment and is tolerating the treatment.

² In countries where the 7.5 mg capsule is available.

Myelodysplastic syndromes

Renal function (CLcr)	Dose adjustment	
Moderate renal impairment (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	Starting dose	5 mg once daily (days 1 to 21 of repeated 28-day cycles)
	Dose level -1*	2.5 mg once daily (days 1 to 28 of repeated 28-day cycles)
	Dose level -2*	2.5 mg once every other day (days 1 to 28 of repeated 28-day cycles)

Severe renal impairment (CLcr < 30 mL/min, not requiring dialysis)	Starting dose	2.5 mg once daily (days 1 to 21 of repeated 28-day cycles)
	Dose level -1*	2.5 mg every other day (days 1 to 28 of repeated 28-day cycles)
	Dose level -2*	2.5 mg twice a week (days 1 to 28 of repeated 28-day cycles)
End Stage Renal Disease (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, requiring dialysis) On dialysis days, the dose should be administered following dialysis.	Starting dose	2.5 mg once daily (days 1 to 21 of repeated 28-day cycles)
	Dose level -1*	2.5 mg every other day (days 1 to 28 of repeated 28-day cycles)
	Dose level -2*	2.5 mg twice a week (days 1 to 28 of repeated 28-day cycles)

* Recommended dose reduction steps during treatment and restart of treatment to manage grade 3 or 4 neutropenia or thrombocytopenia, or other grade 3 or 4 toxicity judged to be related to lenalidomide, as described above.

Mantle cell lymphoma

Renal function (CLcr)	Dose adjustment (days 1 to 21 of repeated 28-day cycles)
Moderate renal impairment (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	10 mg once daily ¹
Severe renal impairment (CLcr < 30 mL/min, not requiring dialysis)	7.5 mg once daily ² 15 mg every other day
End Stage Renal Disease (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, requiring dialysis)	5 mg once daily. On dialysis days, the dose should be administered following dialysis.

¹ The dose may be escalated to 15 mg once daily after 2 cycles if patient is not responding to treatment and is tolerating the treatment.

² In countries where the 7.5 mg capsule is available.

After initiation of lenalidomide therapy, subsequent lenalidomide dose modification in renally impaired patients should be based on individual patient treatment tolerance, as described above.

- Patients with hepatic impairment

Lenalidomide has not formally been studied in patients with impaired hepatic function and there are no specific dose recommendations.

Method of administration

Oral use.

Revlimid capsules should be taken orally at about the same time on the scheduled days. The capsules should not be opened, broken or chewed. The capsules should be swallowed whole, preferably with water, either with or without food.

It is recommended to press only on one end of the capsule to remove it from the blister thereby reducing the risk of capsule deformation or breakage.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Women who are pregnant.
- Women of childbearing potential unless all of the conditions of the Pregnancy Prevention Programme are met (see sections 4.4 and 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

When lenalidomide is given in combination with other medicinal products, the corresponding Summary of Product Characteristics must be consulted prior to initiation of treatment.

Pregnancy warning

Lenalidomide is structurally related to thalidomide. Thalidomide is a known human teratogenic active substance that causes severe life-threatening birth defects. Lenalidomide induced in monkeys malformations similar to those described with thalidomide (see sections 4.6 and 5.3). If lenalidomide is taken during pregnancy, a teratogenic effect of lenalidomide in humans is expected.

The conditions of the Pregnancy Prevention Programme must be fulfilled for all patients unless there is reliable evidence that the patient does not have childbearing potential.

Criteria for women of non-childbearing potential

A female patient or a female partner of a male patient is considered to have childbearing potential unless she meets at least one of the following criteria:

- Age \geq 50 years and naturally amenorrhoeic for \geq 1 year (Amenorrhoea following cancer therapy or during breast-feeding does not rule out childbearing potential).
- Premature ovarian failure confirmed by a specialist gynaecologist
- Previous bilateral salpingo-oophorectomy, or hysterectomy
- XY genotype, Turner syndrome, uterine agenesis.

Counselling

For women of childbearing potential, lenalidomide is contraindicated unless all of the following are met:

- She understands the expected teratogenic risk to the unborn child
- She understands the need for effective contraception, without interruption, at least 4 weeks before starting treatment, throughout the entire duration of treatment, and at least 4 weeks after the end of treatment
- Even if a woman of childbearing potential has amenorrhoea she must follow all the advice on effective contraception
- She should be capable of complying with effective contraceptive measures
- She is informed and understands the potential consequences of pregnancy and the need to rapidly consult if there is a risk of pregnancy
- She understands the need to commence the treatment as soon as lenalidomide is dispensed following a negative pregnancy test
- She understands the need and accepts to undergo pregnancy testing at least every 4 weeks except in case of confirmed tubal sterilisation
- She acknowledges that she understands the hazards and necessary precautions associated with the use of lenalidomide.

For male patients taking lenalidomide, pharmacokinetic data has demonstrated that lenalidomide is present in human semen at extremely low levels during treatment and is undetectable in human semen 3 days after stopping the substance in the healthy subject (see section 5.2). As a precaution and taking into account special populations with prolonged elimination time such as renal impairment, all male patients taking lenalidomide must meet the following conditions:

- Understand the expected teratogenic risk if engaged in sexual activity with a pregnant woman or a woman of childbearing potential
- Understand the need for the use of a condom if engaged in sexual activity with a pregnant woman or a woman of childbearing potential not using effective contraception (even if the man has had a vasectomy), during treatment and for at least 7 days after dose interruptions and/or cessation of treatment.
- Understand that if his female partner becomes pregnant whilst he is taking Revlimid or shortly after he has stopped taking Revlimid, he should inform his treating physician immediately and that it is recommended to refer the female partner to a physician specialised or experienced in teratology for evaluation and advice.

The prescriber must ensure that for women of childbearing potential:

- The patient complies with the conditions of the Pregnancy Prevention Programme, including confirmation that she has an adequate level of understanding
- The patient has acknowledged the aforementioned conditions.

Contraception

Women of childbearing potential must use at least one effective method of contraception for at least 4 weeks before therapy, during therapy, and until at least 4 weeks after lenalidomide therapy and even in case of dose interruption unless the patient commits to absolute and continuous abstinence confirmed on a monthly basis. If not established on effective contraception, the patient must be referred to an appropriately trained health care professional for contraceptive advice in order that contraception can be initiated.

The following can be considered to be examples of suitable methods of contraception:

- Implant
- Levonorgestrel-releasing intrauterine system (IUS)
- Medroxyprogesterone acetate depot
- Tubal sterilisation
- Sexual intercourse with a vasectomised male partner only; vasectomy must be confirmed by two negative semen analyses
- Ovulation inhibitory progesterone-only pills (i.e. desogestrel)

Because of the increased risk of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma taking lenalidomide in combination therapy, and to a lesser extent in patients with multiple myeloma, myelodysplastic syndromes and mantle cell lymphoma taking lenalidomide monotherapy, combined oral contraceptive pills are not recommended (see also section 4.5). If a patient is currently using combined oral contraception the patient should switch to one of the effective methods listed above. The risk of venous thromboembolism continues for 4–6 weeks after discontinuing combined oral contraception. The efficacy of contraceptive steroids may be reduced during co-treatment with dexamethasone (see section 4.5).

Implants and levonorgestrel-releasing intrauterine systems are associated with an increased risk of infection at the time of insertion and irregular vaginal bleeding. Prophylactic antibiotics should be considered particularly in patients with neutropenia.

Copper-releasing intrauterine devices are generally not recommended due to the potential risks of infection at the time of insertion and menstrual blood loss which may compromise patients with neutropenia or thrombocytopenia.

Pregnancy testing

According to local practice, medically supervised pregnancy tests with a minimum sensitivity of 25 mIU/mL must be performed for women of childbearing potential as outlined below. This requirement includes women of childbearing potential who practice absolute and continuous abstinence. Ideally, pregnancy testing, issuing a prescription and dispensing should occur on the same day. Dispensing of lenalidomide to women of childbearing potential should occur within 7 days of the prescription.

Prior to starting treatment

A medically supervised pregnancy test should be performed during the consultation, when lenalidomide is prescribed, or in the 3 days prior to the visit to the prescriber once the patient had been using effective contraception for at least 4 weeks. The test should ensure the patient is not pregnant when she starts treatment with lenalidomide.

Follow-up and end of treatment

A medically supervised pregnancy test should be repeated at least every 4 weeks, including at least 4 weeks after the end of treatment, except in the case of confirmed tubal sterilisation. These pregnancy tests should be performed on the day of the prescribing visit or in the 3 days prior to the visit to the prescriber.

Additional precautions

Patients should be instructed never to give this medicinal product to another person and to return any unused capsules to their pharmacist at the end of treatment for safe disposal.

Patients should not donate blood during therapy or for at least 7 days following discontinuation of lenalidomide.

Educational materials, prescribing and dispensing restrictions

In order to assist patients in avoiding foetal exposure to lenalidomide, the marketing authorisation holder will provide educational material to health care professionals to reinforce the warnings about the expected teratogenicity of lenalidomide, to provide advice on contraception before therapy is started, and to provide guidance on the need for pregnancy testing. The prescriber must inform male and female patients about the expected teratogenic risk and the strict pregnancy prevention measures as specified in the Pregnancy Prevention Programme and provide patients with appropriate patient educational brochure, patient card and/or equivalent tool in accordance to the national implemented patient card system. A national controlled distribution system has been implemented in collaboration with each National Competent Authority. The controlled distribution system includes the use of a patient card and/or equivalent tool for prescribing and/or dispensing controls, and the collecting of detailed data relating to the indication in order to monitor closely the off-label use within the national territory. Ideally, pregnancy testing, issuing a prescription and dispensing should occur on the same day. Dispensing of lenalidomide to women of childbearing potential should occur within 7 days of the prescription and following a medically supervised negative pregnancy test result. Prescriptions for women of childbearing potential can be for a maximum duration of treatment of 4 weeks, and prescriptions for all other patients can be for a maximum duration of treatment of 12 weeks.

Other special warnings and precautions for use

Myocardial infarction

Myocardial infarction has been reported in patients receiving lenalidomide, particularly in those with known risk factors and within the first 12 months when used in combination with dexamethasone. Patients with known risk factors – including prior thrombosis – should be closely monitored, and action should be taken to try to minimize all modifiable risk factors (eg. smoking, hypertension, and hyperlipidaemia).

Venous and arterial thromboembolic events

In patients with multiple myeloma, the combination of lenalidomide with dexamethasone is associated with an increased risk of venous thromboembolism (predominantly deep vein thrombosis and pulmonary embolism). The risk of venous thromboembolism was seen to a lesser extent with lenalidomide in combination with melphalan and prednisone.

In patients with multiple myeloma, myelodysplastic syndromes and mantle cell lymphoma, treatment with lenalidomide monotherapy was associated with a lower risk of venous thromboembolism (predominantly deep vein thrombosis and pulmonary embolism) than in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide in combination therapy (see sections 4.5 and 4.8).

In patients with multiple myeloma, the combination of lenalidomide with dexamethasone is associated with an increased risk of arterial thromboembolism (predominantly myocardial infarction and cerebrovascular event) and was seen to a lesser extent with lenalidomide in combination with melphalan and prednisone. The risk of arterial thromboembolism is lower in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide monotherapy than in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide in combination therapy.

Consequently, patients with known risk factors for thromboembolism – including prior thrombosis – should be closely monitored. Action should be taken to try to minimize all modifiable risk factors (e.g. smoking, hypertension, and hyperlipidaemia). Concomitant administration of erythropoietic agents or previous history of thromboembolic events may also increase thrombotic risk in these patients. Therefore, erythropoietic agents, or other agents that may increase the risk of thrombosis, such as hormone replacement therapy, should be used with caution in multiple myeloma patients receiving lenalidomide with dexamethasone. A haemoglobin concentration above 12 g/dl should lead to discontinuation of erythropoietic agents.

Patients and physicians are advised to be observant for the signs and symptoms of thromboembolism. Patients should be instructed to seek medical care if they develop symptoms such as shortness of breath, chest pain, arm or leg swelling. Prophylactic antithrombotic medicines should be recommended, especially

in patients with additional thrombotic risk factors. The decision to take antithrombotic prophylactic measures should be made after careful assessment of an individual patient's underlying risk factors.

If the patient experiences any thromboembolic events, treatment must be discontinued and standard anticoagulation therapy started. Once the patient has been stabilised on the anticoagulation treatment and any complications of the thromboembolic event have been managed, the lenalidomide treatment may be restarted at the original dose dependent upon a benefit risk assessment. The patient should continue anticoagulation therapy during the course of lenalidomide treatment.

Neutropenia and thrombocytopenia

The major dose limiting toxicities of lenalidomide include neutropenia and thrombocytopenia. A complete blood cell count, including white blood cell count with differential count, platelet count, haemoglobin, and haematocrit should be performed at baseline, every week for the first 8 weeks of lenalidomide treatment and monthly thereafter to monitor for cytopenias. In mantle cell lymphoma patients, the monitoring scheme should be every 2 weeks in Cycles 3 and 4, and then at the start of each cycle. A dose reduction may be required (see section 4.2).

In case of neutropenia, the physician should consider the use of growth factors in patient management. Patients should be advised to promptly report febrile episodes.

Patients and physicians are advised to be observant for signs and symptoms of bleeding, including petechiae and epistaxes, especially in patients receiving concomitant medicinal products susceptible to induce bleeding (see section 4.8, Haemorrhagic disorders).

Co-administration of lenalidomide with other myelosuppressive agents should be undertaken with caution.

- Newly diagnosed multiple myeloma: patients who have undergone ASCT treated with lenalidomide maintenance

The adverse reactions from CALGB 100104 included events reported post-high dose melphalan and ASCT (HDM/ASCT) as well as events from the maintenance treatment period. A second analysis identified events that occurred after the start of maintenance treatment. In IFM 2005-02, the adverse reactions were from the maintenance treatment period only.

Overall, grade 4 neutropenia was observed at a higher frequency in the lenalidomide maintenance arms compared to the placebo maintenance arms in the 2 studies evaluating lenalidomide maintenance in NDMM patients who have undergone ASCT (32.1% vs 26.7% [16.1% vs 1.8% after the start of maintenance treatment] in CALGB 100104 and 16.4% vs 0.7% in IFM 2005-02, respectively). Treatment-emergent AEs of neutropenia leading to lenalidomide discontinuation were reported in 2.2% of patients in CALGB 100104 and 2.4% of patients in IFM 2005-02, respectively. Grade 4 febrile neutropenia was reported at similar frequencies in the lenalidomide maintenance arms compared to placebo maintenance arms in both studies (0.4% vs 0.5% [0.4% vs 0.5% after the start of maintenance treatment] in CALGB 100104 and 0.3% vs 0% in IFM 2005-02, respectively). Patients should be advised to promptly report febrile episodes, a treatment interruption and/or dose reduction may be required (see section 4.2).

Grade 3 or 4 thrombocytopenia was observed at a higher frequency in the lenalidomide maintenance arms compared to the placebo maintenance arms in studies evaluating lenalidomide maintenance in NDMM patients who have undergone ASCT (37.5% vs 30.3% [17.9% vs 4.1% after the start of maintenance treatment] in CALGB 100104 and 13.0% vs 2.9% in IFM 2005-02, respectively). Patients and physicians are advised to be observant for signs and symptoms of bleeding, including petechiae and epistaxes, especially in patients receiving concomitant medicinal products susceptible to induce bleeding (see section 4.8, Haemorrhagic disorders).

- Newly diagnosed multiple myeloma: patients who are not eligible for transplant treated with lenalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone

Grade 4 neutropenia was observed at a lower frequency in the lenalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone (RVd) arm compared to the Rd comparator arm (2.7% vs 5.9%) in the SWOG S0777 study. Grade 4 febrile neutropenia was reported at similar frequencies in the RVd arm and Rd arm (0.0% vs 0.4%). Patients should be advised to promptly report febrile episodes; a treatment interruption and/or dose reduction may be required (see section 4.2).

Grade 3 or 4 thrombocytopenia was observed at a higher frequency in the RVd arm compared to the Rd comparator arm (17.2 % vs 9.4%).

- Newly diagnosed multiple myeloma: patients who are not eligible for transplant treated with lenalidomide in combination with low dose dexamethasone

Grade 4 neutropenia was observed in the lenalidomide arms in combination with dexamethasone to a lesser extent than in the comparator arm (8.5% in the Rd [continuous treatment] and Rd18 [treatment for 18 four-week cycles] compared with 15% in the melphalan/prednisone/thalidomide arm, see section 4.8). Grade 4 febrile neutropenia episodes were consistent with the comparator arm (0.6 % in the Rd and Rd18 lenalidomide/dexamethasone-treated patients compared with 0.7% in the melphalan/prednisone/thalidomide arm, see section 4.8).

Grade 3 or 4 thrombocytopenia was observed to a lesser extent in the Rd and Rd18 arms than in the comparator arm (8.1% vs 11.1%, respectively).

- Newly diagnosed multiple myeloma: patients who are not eligible for transplant treated with lenalidomide in combination with melphalan and prednisone

The combination of lenalidomide with melphalan and prednisone in clinical trials of newly diagnosed multiple myeloma patients is associated with a higher incidence of grade 4 neutropenia (34.1% in melphalan, prednisone and lenalidomide arm followed by lenalidomide [MPR+R] and melphalan, prednisone and lenalidomide followed by placebo [MPR+p] treated patients compared with 7.8% in MPP+p-treated patients; see section 4.8). Grade 4 febrile neutropenia episodes were observed infrequently (1.7% in MPR+R/MPR+p treated patients compared to 0.0% in MPP+p treated patients; see section 4.8).

The combination of lenalidomide with melphalan and prednisone in multiple myeloma patients is associated with a higher incidence of grade 3 and grade 4 thrombocytopenia (40.4% in MPR+R/MPR+p treated patients, compared with 13.7% in MPP+p-treated patients; see section 4.8).

- Multiple myeloma: patients with at least one prior therapy

The combination of lenalidomide with dexamethasone in multiple myeloma patients with at least one prior therapy is associated with a higher incidence of grade 4 neutropenia (5.1% in lenalidomide/dexamethasone-treated patients compared with 0.6% in placebo/dexamethasone-treated patients; see section 4.8). Grade 4 febrile neutropenia episodes were observed infrequently (0.6% in lenalidomide/dexamethasone-treated patients compared to 0.0% in placebo/dexamethasone treated patients; see section 4.8).

The combination of lenalidomide with dexamethasone in multiple myeloma patients is associated with a higher incidence of grade 3 and grade 4 thrombocytopenia (9.9% and 1.4%, respectively, in lenalidomide/dexamethasone-treated patients compared to 2.3% and 0.0% in placebo/dexamethasone-treated patients; see section 4.8).

- Myelodysplastic syndromes

Lenalidomide treatment in myelodysplastic syndromes patients is associated with a higher incidence of grade 3 and 4 neutropenia and thrombocytopenia compared to patients on placebo (see section 4.8).

- Mantle cell lymphoma

Lenalidomide treatment in mantle cell lymphoma patients is associated with a higher incidence of grade 3 and 4 neutropenia compared with patients on the control arm (see section 4.8).

Thyroid disorders

Cases of hypothyroidism and cases of hyperthyroidism have been reported. Optimal control of co-morbid conditions influencing thyroid function is recommended before start of treatment. Baseline and ongoing monitoring of thyroid function is recommended.

Peripheral neuropathy

Lenalidomide is structurally related to thalidomide, which is known to induce severe peripheral neuropathy. There was no increase in peripheral neuropathy observed with lenalidomide in combination with dexamethasone or melphalan and prednisone or lenalidomide monotherapy or with long term use of lenalidomide for the treatment of newly diagnosed multiple myeloma.

The combination of lenalidomide with intravenous bortezomib and dexamethasone in multiple myeloma patients is associated with a higher frequency of peripheral neuropathy. The frequency was lower when bortezomib was administered subcutaneously. For additional information, see Section 4.8 and the SmPC for bortezomib.

Tumour flare reaction and tumour lysis syndrome

Because lenalidomide has anti-neoplastic activity the complications of tumour lysis syndrome (TLS) may occur. TLS and tumour flare reaction (TFR) have commonly been observed in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), and uncommonly in patients with lymphomas, who were treated with lenalidomide. Fatal instances of TLS have been reported during treatment with lenalidomide. The patients at risk of TLS and TFR are those with high tumour burden prior to treatment. Caution should be practiced when introducing these patients to lenalidomide. These patients should be monitored closely, especially during the first cycle or dose-escalation, and appropriate precautions taken. There have been rare reports of TLS in patients with MM treated with lenalidomide, and no reports in patients with MDS treated with lenalidomide.

Tumour burden

- Mantle cell lymphoma

Lenalidomide is not recommended for the treatment of patients with high tumour burden if alternative treatment options are available.

Early death

In study MCL-002 there was overall an apparent increase in early (within 20 weeks) deaths. Patients with high tumour burden at baseline are at increased risk of early death, there were 16/81 (20%) early deaths in the lenalidomide arm and 2/28 (7%) early deaths in the control arm. Within 52 weeks corresponding figures were 32/81 (40%) and 6/28 (21%) (See section 5.1).

Adverse events

In study MCL-002, during treatment cycle 1, 11/81 (14%) patients with high tumour burden were withdrawn from therapy in the lenalidomide arm vs. 1/28 (4%) in the control group. The main reason for treatment withdrawal for patients with high tumour burden during treatment cycle 1 in the lenalidomide arm was adverse events, 7/11 (64%).

Patients with high tumour burden should therefore be closely monitored for adverse reactions (see Section 4.8) including signs of tumour flare reaction (TFR). Please refer to section 4.2 for dose adjustments for TFR. High tumour burden was defined as at least one lesion ≥ 5 cm in diameter or 3 lesions ≥ 3 cm.

Tumour flare reaction

- Mantle cell lymphoma

Careful monitoring and evaluation for TFR is recommended. Patients with high mantle cell lymphoma International Prognostic Index (MIPI) at diagnosis or bulky disease (at least one lesion that is ≥ 7 cm in the longest diameter) at baseline may be at risk of TFR. Tumour flare reaction may mimic progression of disease (PD). Patients in studies MCL-002 and MCL-001 that experienced Grade 1 and 2 TFR were treated with corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or narcotic analgesics for management of TFR symptoms. The decision to take therapeutic measures for TFR should be made after careful clinical assessment of the individual patient (see section 4.2).

Allergic reactions

Cases of allergic reaction/hypersensitivity reactions have been reported in patients treated with lenalidomide (see section 4.8). Patients who had previous allergic reactions while treated with thalidomide should be monitored closely, as a possible cross-reaction between lenalidomide and thalidomide has been reported in the literature.

Severe skin reactions

Severe cutaneous reactions including SJS, and TEN and DRESS have been reported with the use of lenalidomide. Patients should be advised of the signs and symptoms of these reactions by their prescribers and should be told to seek medical attention immediately if they develop these symptoms. Lenalidomide must be discontinued for exfoliative or bullous rash, or if SJS, TEN or DRESS is suspected, and should not be resumed following discontinuation for these reactions. Interruption or discontinuation of lenalidomide

should be considered for other forms of skin reaction depending on severity. Patients with a history of severe rash associated with thalidomide treatment should not receive lenalidomide.

Lactose intolerance

Revlimid capsules contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Second primary malignancies

An increase of second primary malignancies (SPM) has been observed in clinical trials in previously treated myeloma patients receiving lenalidomide/dexamethasone (3.98 per 100 person-years) compared to controls (1.38 per 100 person-years). Non-invasive SPM comprise basal cell or squamous cell skin cancers. Most of the invasive SPMs were solid tumour malignancies.

In clinical trials of newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for transplant, a 4.9-fold increase in incidence rate of hematologic SPM (cases of AML, MDS) has been observed in patients receiving lenalidomide in combination with melphalan and prednisone until progression (1.75 per 100 person-years) compared with melphalan in combination with prednisone (0.36 per 100 person-years).

A 2.12-fold increase in incidence rate of solid tumour SPM has been observed in patients receiving lenalidomide (9 cycles) in combination with melphalan and prednisone (1.57 per 100 person-years) compared with melphalan in combination with prednisone (0.74 per 100 person-years).

In patients receiving lenalidomide in combination with dexamethasone until progression or for 18 months, the hematologic SPM incidence rate (0.16 per 100 person-years) was not increased as compared to thalidomide in combination with melphalan and prednisone (0.79 per 100 person-years).

A 1.3-fold increase in incidence rate of solid tumour SPM has been observed in patients receiving lenalidomide in combination with dexamethasone until progression or for 18 months (1.58 per 100 person-years) compared to thalidomide in combination with melphalan and prednisone (1.19 per 100 person-years).

In newly diagnosed multiple myeloma patients receiving lenalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone, the hematologic SPM incidence rate was 0.00 – 0.16 per 100 person-years and the incidence rate of solid tumour SPM 0.21 – 1.04 per 100 person-years.

The increased risk of secondary primary malignancies associated with lenalidomide is relevant also in the context of NDMM after stem cell transplantation. Though this risk is not yet fully characterized, it should be kept in mind when considering and using Revlimid in this setting.

The incidence rate of hematologic malignancies, most notably AML, MDS and B-cell malignancies (including Hodgkin's lymphoma), was 1.31 per 100 person-years for the lenalidomide arms and 0.58 per 100 person-years for the placebo arms (1.02 per 100 person-years for patients exposed to lenalidomide after ASCT and 0.60 per 100 person-years for patients not-exposed to lenalidomide after ASCT). The incidence rate of solid tumour SPMs was 1.36 per 100 person-years for the lenalidomide arms and 1.05 per 100 person-years for the placebo arms (1.26 per 100 person-years for patients exposed to lenalidomide after ASCT and 0.60 per 100 person-years for patients not-exposed to lenalidomide after ASCT).

The risk of occurrence of hematologic SPM must be taken into account before initiating treatment with lenalidomide either in combination with melphalan or immediately following high-dose melphalan and ASCT. Physicians should carefully evaluate patients before and during treatment using standard cancer screening for occurrence of SPM and institute treatment as indicated.

Progression to acute myeloid leukaemia in low- and intermediate-1-risk MDS

- Karyotype

Baseline variables including complex cytogenetics are associated with progression to AML in subjects who are transfusion dependent and have a Del (5q) abnormality. In a combined analysis of two clinical trials of lenalidomide in low- or intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes, subjects who had a complex cytogenetics had the highest estimated 2-year cumulative risk of progression to AML (38.6%). The estimated

2-year rate of progression to AML in patients with an isolated Del (5q) abnormality was 13.8%, compared to 17.3% for patients with Del (5q) and one additional cytogenetic abnormality.

As a consequence, the benefit/risk ratio of lenalidomide when MDS is associated with Del (5q) and complex cytogenetics is unknown.

- TP53 status

A TP53 mutation is present in 20 to 25% of lower-risk MDS Del 5q patients and is associated with a higher risk of progression to acute myeloid leukaemia (AML). In a post-hoc analysis of a clinical trial of lenalidomide in low- or intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes (MDS-004), the estimated 2-year rate of progression to AML was 27.5 % in patients with IHC-p53 positivity (1% cut-off level of strong nuclear staining, using immunohistochemical assessment of p53 protein as a surrogate for TP53 mutation status) and 3.6% in patients with IHC-p53 negativity (p=0.0038) (see section 4.8)

Progression to other malignancies in mantle cell lymphoma

In mantle cell lymphoma, AML, B-cell malignancies and non-melanoma skin cancer (NMSC) are potential risks.

Hepatic disorders

Hepatic failure, including fatal cases, has been reported in patients treated with lenalidomide in combination therapy: acute hepatic failure, toxic hepatitis, cytolytic hepatitis, cholestatic hepatitis, and mixed cytolytic/cholestatic hepatitis have been reported. The mechanisms of severe drug-induced hepatotoxicity remain unknown although, in some cases, pre-existing viral liver disease, elevated baseline liver enzymes, and possibly treatment with antibiotics might be risk factors.

Abnormal liver function tests were commonly reported and were generally asymptomatic and reversible upon dosing interruption. Once parameters have returned to baseline, treatment at a lower dose may be considered.

Lenalidomide is excreted by the kidneys. It is important to dose adjust patients with renal impairment in order to avoid plasma levels which may increase the risk for higher haematological adverse reactions or hepatotoxicity. Monitoring of liver function is recommended, particularly when there is a history of or concurrent viral liver infection or when lenalidomide is combined with medicinal products known to be associated with liver dysfunction.

Infection with or without neutropenia

Patients with multiple myeloma are prone to develop infections including pneumonia. A higher rate of infections was observed with lenalidomide in combination with dexamethasone than with MPT in patients with NDMM who are not eligible for transplant, and with lenalidomide maintenance compared to placebo in patients with NDMM who had undergone ASCT. Grade ≥ 3 infections occurred within the context of neutropenia in less than one-third of the patients. Patients with known risk factors for infections should be closely monitored. All patients should be advised to seek medical attention promptly at the first sign of infection (eg, cough, fever, etc) thereby allowing for early management to reduce severity.

Viral reactivation

Cases of viral reactivation have been reported in patients receiving lenalidomide, including serious cases of herpes zoster or hepatitis B virus (HBV) reactivation.

Some of the cases of viral reactivation had a fatal outcome.

Some of the cases of herpes zoster reactivation resulted in disseminated herpes zoster, meningitis herpes zoster or ophthalmic herpes zoster requiring a temporary hold or permanent discontinuation of the treatment with lenalidomide and adequate antiviral treatment.

Reactivation of hepatitis B has been reported rarely in patients receiving lenalidomide who have previously been infected with the hepatitis B virus (HBV). Some of these cases have progressed to acute hepatic failure resulting in discontinuation of lenalidomide and adequate antiviral treatment. Hepatitis B virus status should be established before initiating treatment with lenalidomide. For patients who test positive for HBV

infection, consultation with a physician with expertise in the treatment of hepatitis B is recommended. Caution should be exercised when lenalidomide is used in patients previously infected with HBV, including patients who are anti-HBc positive but HBsAg negative. These patients should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV infection throughout therapy.

Progressive multifocal leukoencephalopathy

Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), including fatal cases, have been reported with lenalidomide. PML was reported several months to several years after starting the treatment with lenalidomide. Cases have generally been reported in patients taking concomitant dexamethasone or prior treatment with other immunosuppressive chemotherapy. Physicians should monitor patients at regular intervals and should consider PML in the differential diagnosis in patients with new or worsening neurological symptoms, cognitive or behavioural signs or symptoms. Patients should also be advised to inform their partner or caregivers about their treatment, since they may notice symptoms that the patient is not aware of.

The evaluation for PML should be based on neurological examination, magnetic resonance imaging of the brain, and cerebrospinal fluid analysis for JC virus (JCV) DNA by polymerase chain reaction (PCR) or a brain biopsy with testing for JCV. A negative JCV PCR does not exclude PML. Additional follow-up and evaluation may be warranted if no alternative diagnosis can be established.

If PML is suspected, further dosing must be suspended until PML has been excluded. If PML is confirmed, lenalidomide must be permanently discontinued.

Newly diagnosed multiple myeloma patients

There was a higher rate of intolerance (grade 3 or 4 adverse events, serious adverse events, discontinuation) in patients with age > 75 years, ISS stage III, ECOG PS \geq 2 or CLcr<60 mL/min when lenalidomide is given in combination. Patients should be carefully assessed for their ability to tolerate lenalidomide in combination, with consideration to age, ISS stage III, ECOG PS \geq 2 or CLcr<60 mL/min (see sections 4.2 and 4.8).

Cataract

Cataract has been reported with a higher frequency in patients receiving lenalidomide in combination with dexamethasone particularly when used for a prolonged time. Regular monitoring of visual ability is recommended.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Erythropoietic agents, or other agents that may increase the risk of thrombosis, such as hormone replacement therapy, should be used with caution in multiple myeloma patients receiving lenalidomide with dexamethasone (see sections 4.4 and 4.8).

Oral contraceptives

No interaction study has been performed with oral contraceptives. Lenalidomide is not an enzyme inducer. In an *in vitro* study with human hepatocytes, lenalidomide, at various concentrations tested did not induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4/5. Therefore, induction leading to reduced efficacy of medicinal products, including hormonal contraceptives, is not expected if lenalidomide is administered alone. However, dexamethasone is known to be a weak to moderate inducer of CYP3A4 and is likely to also affect other enzymes as well as transporters. It may not be excluded that the efficacy of oral contraceptives may be reduced during treatment. Effective measures to avoid pregnancy must be taken (see sections 4.4 and 4.6).

Warfarin

Co-administration of multiple 10 mg doses of lenalidomide had no effect on the single dose pharmacokinetics of R- and S- warfarin. Co-administration of a single 25 mg dose of warfarin had no effect on the pharmacokinetics of lenalidomide. However, it is not known whether there is an interaction during clinical use (concomitant treatment with dexamethasone). Dexamethasone is a weak to moderate enzyme inducer and its effect on warfarin is unknown. Close monitoring of warfarin concentration is advised during the treatment.

Digoxin

Concomitant administration with lenalidomide 10 mg once daily increased the plasma exposure of digoxin (0.5 mg, single dose) by 14% with a 90% CI (confidence interval) [0.52%-28.2%]. It is not known whether the effect will be different in the clinical use (higher lenalidomide doses and concomitant treatment with dexamethasone). Therefore, monitoring of the digoxin concentration is advised during lenalidomide treatment.

Statins

There is an increased risk of rhabdomyolysis when statins are administered with lenalidomide, which may be simply additive. Enhanced clinical and laboratory monitoring is warranted notably during the first weeks of treatment.

Dexamethasone

Co-administration of single or multiple doses of dexamethasone (40 mg once daily) has no clinically relevant effect on the multiple dose pharmacokinetics of lenalidomide (25 mg once daily).

Interactions with P-glycoprotein (P-gp) inhibitors

In vitro, lenalidomide is a substrate of P-gp, but is not a P-gp inhibitor. Co-administration of multiple doses of the strong P-gp inhibitor quinidine (600 mg, twice daily) or the moderate P-gp inhibitor/substrate temsirolimus (25 mg) has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of lenalidomide (25 mg). Co-administration of lenalidomide does not alter the pharmacokinetics of temsirolimus.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Due to the teratogenic potential, lenalidomide must be prescribed under a Pregnancy Prevention Programme (see section 4.4) unless there is reliable evidence that the patient does not have childbearing potential.

Women of childbearing potential / Contraception in males and females

Women of childbearing potential should use effective method of contraception. If pregnancy occurs in a woman treated with lenalidomide, treatment must be stopped and the patient should be referred to a physician specialised or experienced in teratology for evaluation and advice. If pregnancy occurs in a partner of a male patient taking lenalidomide, it is recommended to refer the female partner to a physician specialised or experienced in teratology for evaluation and advice.

Lenalidomide is present in human semen at extremely low levels during treatment and is undetectable in human semen 3 days after stopping the substance in the healthy subject (see section 5.2). As a precaution, and taking into account special populations with prolonged elimination time such as renal impairment, all male patients taking lenalidomide should use condoms throughout treatment duration, during dose interruption and for 1 week after cessation of treatment if their partner is pregnant or of childbearing potential and has no contraception.

Pregnancy

Lenalidomide is structurally related to thalidomide. Thalidomide is a known human teratogenic active substance that causes severe life-threatening birth defects.

Lenalidomide induced in monkeys malformations similar to those described with thalidomide (see section 5.3). Therefore, a teratogenic effect of lenalidomide is expected and lenalidomide is contraindicated during pregnancy (see section 4.3).

Breast-feeding

It is not known whether lenalidomide is excreted in breast milk. Therefore breast-feeding should be discontinued during therapy with lenalidomide.

Fertility

A fertility study in rats with lenalidomide doses up to 500 mg/kg (approximately 200 to 500 times the human doses of 25 mg and 10 mg, respectively, based on body surface area) produced no adverse effects on fertility and no parental toxicity.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lenalidomide has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. Fatigue, dizziness, somnolence, vertigo and blurred vision have been reported with the use of lenalidomide. Therefore, caution is recommended when driving or operating machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Newly diagnosed multiple myeloma: patients who have undergone ASCT treated with lenalidomide maintenance

A conservative approach was applied to determine the adverse reactions from CALGB 100104. The adverse reactions described in Table 1 included events reported post-HDM/ASCT as well as events from the maintenance treatment period. A second analysis that identified events that occurred after the start of maintenance treatment suggests that the frequencies described in Table 1 may be higher than actually observed during the maintenance treatment period. In IFM 2005-02, the adverse reactions were from the maintenance treatment period only.

The serious adverse reactions observed more frequently ($\geq 5\%$) with lenalidomide maintenance than placebo were:

- Pneumonias (10.6%; combined term) from IFM 2005-02
- Lung infection (9.4% [9.4% after the start of maintenance treatment]) from CALGB 100104

In the IFM 2005-02 study, the adverse reactions observed more frequently with lenalidomide maintenance than placebo were neutropenia (60.8%), bronchitis (47.4%), diarrhoea (38.9%), nasopharyngitis (34.8%), muscle spasms (33.4%), leucopenia (31.7%), asthenia (29.7%), cough (27.3%), thrombocytopenia (23.5%), gastroenteritis (22.5%) and pyrexia (20.5%).

In the CALGB 100104 study, the adverse reactions observed more frequently with lenalidomide maintenance than placebo were neutropenia (79.0% [71.9% after the start of maintenance treatment]), thrombocytopenia (72.3% [61.6%]), diarrhoea (54.5% [46.4%]), rash (31.7% [25.0%]), upper respiratory tract infection (26.8% [26.8%]), fatigue (22.8% [17.9%]), leucopenia (22.8% [18.8%]) and anemia (21.0% [13.8%]).

Newly diagnosed multiple myeloma patients who are not eligible for transplant receiving lenalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone

In the SWOG S0777 study, the serious adverse reactions observed more frequently ($\geq 5\%$) with lenalidomide in combination with intravenous bortezomib and dexamethasone than with lenalidomide in combination with dexamethasone were:

- Hypotension (6.5%), lung infection (5.7%), dehydration (5.0%)

The adverse reactions observed more frequently with lenalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone than with lenalidomide in combination with dexamethasone were: Fatigue (73.7%), peripheral neuropathy (71.8%), thrombocytopenia (57.6%), constipation (56.1%), hypocalcaemia (50.0%).

Newly diagnosed multiple myeloma: patients who are not eligible for transplant treated with lenalidomide in combination with low dose dexamethasone

The serious adverse reactions observed more frequently ($\geq 5\%$) with lenalidomide in combination with low dose dexamethasone (Rd and Rd18) than with melphalan, prednisone and thalidomide (MPT) were:

- Pneumonia (9.8%)
- Renal failure (including acute) (6.3%)

The adverse reactions observed more frequently with Rd or Rd18 than MPT were: diarrhoea (45.5%), fatigue (32.8%), back pain (32.0%), asthenia (28.2%), insomnia (27.6%), rash (24.3%), decreased appetite (23.1%), cough (22.7%), pyrexia (21.4%), and muscle spasms (20.5%).

Newly diagnosed multiple myeloma: patients who are not eligible for transplant treated with lenalidomide in combination with melphalan and prednisone

The serious adverse reactions observed more frequently ($\geq 5\%$) with melphalan, prednisone and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance (MPR+R) or melphalan, prednisone and lenalidomide followed by placebo (MPR+p) than melphalan, prednisone and placebo followed by placebo (MPP+p) were:

- Febrile neutropenia (6.0%)
- Anemia (5.3%)

The adverse reactions observed more frequently with MPR+R or MPR+p than MPP+p were: neutropenia (83.3%), anemia (70.7%), thrombocytopenia (70.0%), leukopenia (38.8%), constipation (34.0%), diarrhoea (33.3%), rash (28.9%), pyrexia (27.0%), peripheral oedema (25.0%), cough (24.0%), decreased appetite (23.7%), and asthenia (22.0%).

Multiple myeloma: patients with at least one prior therapy

In two phase 3 placebo-controlled studies, 353 patients with multiple myeloma were exposed to the lenalidomide/dexamethasone combination and 351 to the placebo/dexamethasone combination.

The most serious adverse reactions observed more frequently in lenalidomide/dexamethasone than placebo/dexamethasone combination were:

- Venous thromboembolism (deep vein thrombosis, pulmonary embolism) (see section 4.4)
- Grade 4 neutropenia (see section 4.4).

The observed adverse reactions which occurred more frequently with lenalidomide and dexamethasone than placebo and dexamethasone in pooled multiple myeloma clinical trials (MM-009 and MM-010) were fatigue (43.9%), neutropenia (42.2%), constipation (40.5%), diarrhoea (38.5%), muscle cramp (33.4%), anemia (31.4%), thrombocytopenia (21.5%), and rash (21.2%).

Myelodysplastic syndromes

The overall safety profile of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes is based on data from a total of 286 patients from one phase 2 study and one phase 3 study (see section 5.1). In the phase 2, all 148 patients were on lenalidomide treatment. In the phase 3 study, 69 patients were on lenalidomide 5 mg, 69 patients on lenalidomide 10 mg and 67 patients were on placebo during the double-blind phase of the study.

Most adverse reactions tended to occur during the first 16 weeks of therapy with lenalidomide.

Serious adverse reactions include:

- Venous thromboembolism (deep vein thrombosis, pulmonary embolism) (see section 4.4)
- Grade 3 or 4 neutropenia, febrile neutropenia and grade 3 or 4 thrombocytopenia (see section 4.4).

The most commonly observed adverse reactions which occurred more frequently in the lenalidomide groups compared to the control arm in the phase 3 study were neutropenia (76.8%), thrombocytopenia (46.4%), diarrhoea (34.8%), constipation (19.6%), nausea (19.6%), pruritus (25.4%), rash (18.1%), fatigue (18.1%) and muscle spasms (16.7%).

Mantle cell lymphoma

The overall safety profile of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma is based on data from 254 patients from a phase 2 randomised, controlled study MCL-002 (see section 5.1).

Additionally, adverse drug reactions from supportive study MCL-001 have been included in table 3.

The serious adverse reactions observed more frequently in study MCL-002 (with a difference of at least 2 percentage points) in the lenalidomide arm compared with the control arm were:

- Neutropenia (3.6%)
- Pulmonary embolism (3.6%)
- Diarrhoea (3.6%)

The most frequently observed adverse reactions which occurred more frequently in the lenalidomide arm compared with the control arm in study MCL-002 were neutropenia (50.9%), anemia (28.7%), diarrhoea

(22.8%), fatigue (21.0%), constipation (17.4%), pyrexia (16.8%), and rash (including dermatitis allergic) (16.2%).

In study MCL-002 there was overall an apparent increase in early (within 20 weeks) deaths. Patients with high tumour burden at baseline are at increased risk of early death, 16/81 (20%) early deaths in the lenalidomide arm and 2/28 (7%) early deaths in the control arm. Within 52 weeks corresponding figures were 32/81 (39.5%) and 6/28 (21%) (see section 5.1).

During treatment cycle 1, 11/81 (14%) patients with high tumour burden were withdrawn from therapy in the lenalidomide arm vs. 1/28 (4%) in the control group. The main reason for treatment withdrawal for patients with high tumour burden during treatment cycle 1 in the lenalidomide arm was adverse events, 7/11 (64%). High tumour burden was defined as at least one lesion ≥ 5 cm in diameter or 3 lesions ≥ 3 cm.

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions observed in patients treated with lenalidomide are listed below by system organ class and frequency. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Adverse reactions have been included under the appropriate category in the table below according to the highest frequency observed in any of the main clinical trials.

Tabulated summary for monotherapy in MM

The following table is derived from data gathered during NDMM studies in patients who have undergone ASCT treated with lenalidomide maintenance. The data were not adjusted according to the longer duration of treatment in the lenalidomide-containing arms continued until disease progression versus the placebo arms in the pivotal multiple myeloma studies (see section 5.1).

Table 1. ADRs reported in clinical trials in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide maintenance therapy

System Organ Class/Preferred Term	All ADRs/Frequency	Grade 3-4 ADRs/Frequency
Infections and Infestations	<p><u>Very Common</u> Pneumonias^{◊,a}, Upper respiratory tract infection, Neutropenic infection, Bronchitis[◊], Influenza[◊], Gastroenteritis[◊], Sinusitis, Nasopharyngitis, Rhinitis</p> <p><u>Common</u> Infection[◊], Urinary tract infection^{◊,*}, Lower respiratory tract infection, Lung infection[◊]</p>	<p><u>Very Common</u> Pneumonias^{◊,a}, Neutropenic infection</p> <p><u>Common</u> Sepsis^{◊,b}, Bacteraemia, Lung infection[◊], Lower respiratory tract infection bacterial, Bronchitis[◊], Influenza[◊], Gastroenteritis[◊], Herpes zoster[◊], Infection[◊]</p>
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (incl cysts and polyps)	<p><u>Common</u> Myelodysplastic syndrome^{◊,*}</p>	
Blood and Lymphatic System Disorders	<p><u>Very Common</u> Neutropenia^{^,◊}, Febrile neutropenia^{^,◊}, Thrombocytopenia^{^,◊}, Anemia, Leucopenia[◊], Lymphopenia</p>	<p><u>Very Common</u> Neutropenia^{^,◊}, Febrile neutropenia^{^,◊}, Thrombocytopenia^{^,◊}, Anemia, Leucopenia[◊], Lymphopenia</p> <p><u>Common</u> Pancytopenia[◊]</p>
Metabolism and Nutrition Disorders	<p><u>Very Common</u> Hypokalaemia</p>	<p><u>Common</u> Hypokalaemia, Dehydration</p>
Nervous System Disorders	<p><u>Very Common</u> Paraesthesia</p>	<p><u>Common</u> Headache</p>

System Organ Class/Preferred Term	All ADRs/Frequency	Grade 3-4 ADRs/Frequency
	<u>Common</u> Peripheral neuropathy ^c	
Vascular Disorders	<u>Common</u> Pulmonary embolism ^{◊,*}	<u>Common</u> Deep vein thrombosis ^{^,◊, d}
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	<u>Very Common</u> Cough <u>Common</u> Dyspnoea [◊] , Rhinorrhoea	<u>Common</u> Dyspnoea [◊]
Gastrointestinal Disorders	<u>Very Common</u> Diarrhoea, Constipation, Abdominal pain, Nausea <u>Common</u> Vomiting, Abdominal pain upper	<u>Common</u> Diarrhoea, Vomiting, Nausea
Hepatobiliary Disorders	<u>Very Common</u> Abnormal liver function tests	<u>Common</u> Abnormal liver function tests
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	<u>Very Common</u> Rash, Dry skin	<u>Common</u> Rash, Pruritus
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	<u>Very Common</u> Muscle spasms <u>Common</u> Myalgia, Musculoskeletal pain	
General Disorders and Administration Site Conditions	<u>Very Common</u> Fatigue, Asthenia, Pyrexia	<u>Common</u> Fatigue, Asthenia

[◊] Adverse reactions reported as serious in clinical trials in patients with NDMM who had undergone ASCT

* Applies to serious adverse drug reactions only

[^] See section 4.8 description of selected adverse reactions

^a “Pneumonias” combined AE term includes the following PTs: Bronchopneumonia, Lobar pneumonia, Pneumocystis jiroveci pneumonia, Pneumonia, Pneumonia klebsiella, Pneumonia legionella, Pneumonia mycoplasmal, Pneumonia pneumococcal, Pneumonia streptococcal, Pneumonia viral, Lung disorder, Pneumonitis

^b “Sepsis” combined AE term includes the following PTs: Bacterial sepsis, Pneumococcal sepsis, Septic shock, Staphylococcal sepsis

^c “Peripheral neuropathy” combined AE term includes the following preferred terms (PTs): Neuropathy peripheral, Peripheral sensory neuropathy, Polyneuropathy

^d “Deep vein thrombosis” combined AE term includes the following PTs: Deep vein thrombosis, Thrombosis, Venous thrombosis

Tabulated summary for combination therapy in MM

The following table is derived from data gathered during the multiple myeloma studies with combination therapy. The data were not adjusted according to the longer duration of treatment in the lenalidomide-containing arms continued until disease progression versus the comparator arms in the pivotal multiple myeloma studies (see section 5.1).

Table 2. ADRs reported in clinical studies in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone, dexamethasone, or melphalan and prednisone

System Organ Class / Preferred Term	All ADRs/Frequency	Grade 3-4 ADRs/Frequency
Infections and Infestations	<u>Very Common</u> Pneumonia ^{◊,◊◊} , Upper respiratory tract infection [◊] , Bacterial, viral and fungal infections (including opportunistic infections) [◊] , Nasopharyngitis, Pharyngitis, Bronchitis [◊] , Rhinitis <u>Common</u> Sepsis ^{◊,◊◊} , Lung infection ^{◊◊} , Urinary tract infection ^{◊◊} , Sinusitis [◊]	<u>Common</u> Pneumonia ^{◊,◊◊} , Bacterial, viral and fungal infections (including opportunistic infections) [◊] , Cellulitis [◊] , Sepsis ^{◊,◊◊} , Lung infection ^{◊◊} , Bronchitis [◊] , Respiratory tract infection ^{◊◊} , Urinary tract infection ^{◊◊} , Enterocolitis infectious

System Organ Class / Preferred Term	All ADRs/Frequency	Grade 3–4 ADRs/Frequency
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (incl cysts and polyps)	<u>Uncommon</u> Basal cell carcinoma ^{^,◇} , Squamous skin cancer ^{^,◇,*}	<u>Common</u> Acute myeloid leukaemia [◇] , Myelodysplastic syndrome [◇] , Squamous cell carcinoma of skin ^{^,◇,**} <u>Uncommon</u> T-cell type acute leukaemia [◇] , Basal cell carcinoma ^{^,◇} , Tumour lysis syndrome
Blood and Lymphatic System Disorders	<u>Very Common</u> Neutropenia ^{^,◇,◇◇} , Thrombocytopenia ^{^,◇,◇◇} , Anemia [◇] , Haemorrhagic disorder [^] , Leucopenias, Lymphopenia <u>Common</u> Febrile neutropenia ^{^,◇} , Pancytopenia [◇] <u>Uncommon</u> Haemolysis, Autoimmune haemolytic anemia, Haemolytic anemia	<u>Very Common</u> Neutropenia ^{^,◇,◇◇} , Thrombocytopenia ^{^,◇,◇◇} , Anemia [◇] , Leucopenias, Lymphopenia <u>Common</u> Febrile neutropenia ^{^,◇} , Pancytopenia [◇] , Haemolytic anemia <u>Uncommon</u> Hypercoagulation, Coagulopathy
Immune System Disorders	<u>Uncommon</u> Hypersensitivity [^]	
Endocrine Disorders	<u>Common</u> Hypothyroidism	
Metabolism and Nutrition Disorders	<u>Very Common</u> Hypokalaemia ^{◇,◇◇} , Hyperglycaemia, Hypoglycaemia, Hypocalcaemia [◇] , Hyponatraemia [◇] , Dehydration ^{◇◇} , Decreased appetite ^{◇◇} , Weight decreased <u>Common</u> Hypomagnesaemia, Hyperuricaemia, Hypercalcaemia ⁺	<u>Common</u> Hypokalaemia ^{◇,◇◇} , Hyperglycaemia, Hypocalcaemia [◇] , Diabetes mellitus [◇] , Hypophosphataemia, Hyponatraemia [◇] , Hyperuricaemia, Gout, Dehydration ^{◇◇} , Decreased appetite ^{◇◇} , Weight decreased
Psychiatric Disorders	<u>Very Common</u> Depression, Insomnia <u>Uncommon</u> Loss of libido	<u>Common</u> Depression, Insomnia
Nervous System Disorders	<u>Very Common</u> Peripheral neuropathies ^{◇◇} , Paraesthesia, Dizziness ^{◇◇} , Tremor, Dysgeusia, Headache <u>Common</u> Ataxia, Balance impaired, Syncope ^{◇◇} , Neuralgia, Dysaesthesia	<u>Very Common</u> Peripheral neuropathies ^{◇◇} <u>Common</u> Cerebrovascular accident [◇] , Dizziness ^{◇◇} , Syncope ^{◇◇} , Neuralgia <u>Uncommon</u> Intracranial haemorrhage [^] , Transient ischaemic attack, Cerebral ischemia

System Organ Class / Preferred Term	All ADRs/Frequency	Grade 3–4 ADRs/Frequency
Eye Disorders	<u>Very Common</u> Cataracts, Blurred vision <u>Common</u> Reduced visual acuity	<u>Common</u> Cataract <u>Uncommon</u> Blindness
Ear and Labyrinth Disorders	<u>Common</u> Deafness (Including Hypoacusis), Tinnitus	
Cardiac Disorders	<u>Common</u> Atrial fibrillation ^{◊,◊◊} , Bradycardia <u>Uncommon</u> Arrhythmia, QT prolongation, Atrial flutter, Ventricular extrasystoles	<u>Common</u> Myocardial infarction (including acute) ^{^,◊} , Atrial fibrillation ^{◊,◊◊} , Congestive cardiac failure [◊] , Tachycardia, Cardiac failure ^{◊,◊◊} , Myocardial ischemia [◊]
Vascular Disorders	<u>Very Common</u> Venous thromboembolic events [^] , predominantly deep vein thrombosis and pulmonary embolism ^{^,◊,◊◊} , Hypotension ^{◊◊} <u>Common</u> Hypertension, Ecchymosis [^]	<u>Very Common</u> Venous thromboembolic events [^] , predominantly deep vein thrombosis and pulmonary embolism ^{^,◊,◊◊} <u>Common</u> Vasculitis, Hypotension ^{◊◊} , Hypertension <u>Uncommon</u> Ischemia, Peripheral ischemia, Intracranial venous sinus thrombosis
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	<u>Very Common</u> Dyspnoea ^{◊,◊◊} , Epistaxis [^] , Cough <u>Common</u> Dysphonia	<u>Common</u> Respiratory distress [◊] , Dyspnoea ^{◊,◊◊} , Pleuritic pain ^{◊◊} , Hypoxia ^{◊◊}
Gastrointestinal Disorders	<u>Very Common</u> Diarrhoea ^{◊,◊◊} , Constipation [◊] , Abdominal pain ^{◊◊} , Nausea, Vomiting ^{◊◊} , Dyspepsia, Dry mouth, Stomatitis <u>Common</u> Gastrointestinal haemorrhage (including rectal haemorrhage, haemorrhoidal haemorrhage, peptic ulcer haemorrhage and gingival bleeding) ^{^,◊◊} , Dysphagia <u>Uncommon</u> Colitis, Caecitis	<u>Common</u> Gastrointestinal haemorrhage ^{^,◊,◊◊} , Small intestinal obstruction ^{◊◊} , Diarrhoea ^{◊◊} , Constipation [◊] , Abdominal pain ^{◊◊} , Nausea, Vomiting ^{◊◊}
Hepatobiliary Disorders	<u>Very Common</u> Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased <u>Common</u> Hepatocellular injury ^{◊◊} , Abnormal liver function tests [◊] , Hyperbilirubinaemia <u>Uncommon</u> Hepatic failure [^]	<u>Common</u> Cholestasis [◊] , Hepatotoxicity, Hepatocellular injury ^{◊◊} , Alanine aminotransferase increased, Abnormal liver function tests [◊] <u>Uncommon</u> Hepatic failure [^]

System Organ Class / Preferred Term	All ADRs/Frequency	Grade 3–4 ADRs/Frequency
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	<p><u>Very Common</u> Rashes[∞], Pruritus</p> <p><u>Common</u> Urticaria, Hyperhidrosis, Dry skin, Skin hyperpigmentation, Eczema, Erythema</p> <p><u>Uncommon</u> Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms[∞], Skin discolouration, Photosensitivity reaction</p>	<p><u>Common</u> Rashes[∞]</p> <p><u>Uncommon</u> Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms[∞]</p>
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	<p><u>Very Common</u> Muscular weakness[∞], Muscle spasms, Bone pain[∞], Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort (including back pain^{∞,∞}), Pain in extremity, Myalgia, Arthralgia[∞]</p> <p><u>Common</u> Joint swelling</p>	<p><u>Common</u> Muscular weakness[∞], Bone pain[∞], Musculoskeletal and connective tissue pain and discomfort (including back pain^{∞,∞})</p> <p><u>Uncommon</u> Joint swelling</p>
Renal and Urinary Disorders	<p><u>Very Common</u> Renal failure (including acute)^{∞,∞}</p> <p><u>Common</u> Haematuria[^], Urinary retention, Urinary incontinence</p> <p><u>Uncommon</u> Acquired Fanconi syndrome</p>	<p><u>Uncommon</u> Renal tubular necrosis</p>
Reproductive System and Breast Disorders	<p><u>Common</u> Erectile dysfunction</p>	
General Disorders and Administration Site Conditions	<p><u>Very Common</u> Fatigue^{∞,∞}, Oedema (including peripheral oedema), Pyrexia^{∞,∞}, Asthenia, Influenza like illness syndrome (including pyrexia, cough, myalgia, musculoskeletal pain, headache and rigors)</p> <p><u>Common</u> Chest pain^{∞,∞}, Lethargy</p>	<p><u>Very Common</u> Fatigue^{∞,∞}</p> <p><u>Common</u> Oedema peripheral, Pyrexia^{∞,∞}, Asthenia</p>
Investigations	<p><u>Very Common</u> Blood alkaline phosphatase increased</p> <p><u>Common</u> C-reactive protein increased</p>	
Injury, Poisoning and Procedural Complications	<p><u>Common</u> Fall, Contusion[^]</p>	

[∞] Adverse reactions reported as serious in clinical trials in patients with NDMM who had received lenalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone

[^] See section 4.8 description of selected adverse reactions

[∞] Adverse reactions reported as serious in clinical trials in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide in combination with dexamethasone, or with melphalan and prednisone

+ Applies to serious adverse drug reactions only

* Squamous skin cancer was reported in clinical trials in previously treated myeloma patients with lenalidomide/dexamethasone compared to controls

** Squamous cell carcinoma of skin was reported in a clinical trial in newly diagnosed myeloma patients with lenalidomide/dexamethasone compared to controls

Tabulated summary from monotherapy

The following tables are derived from data gathered during the main studies in monotherapy for myelodysplastic syndromes and mantle cell lymphoma.

Table 3. ADRs reported in clinical trials in patients with myelodysplastic syndromes treated with lenalidomide#

System Organ Class / Preferred Term	All ADRs/Frequency	Grade 3–4 ADRs/Frequency
Infections and Infestations	<u>Very Common</u> Bacterial, viral and fungal infections (including opportunistic infections) [◇]	<u>Very Common</u> Pneumonia [◇] <u>Common</u> Bacterial, viral and fungal infections (including opportunistic infections) [◇] , Bronchitis
Blood and Lymphatic System Disorders	<u>Very Common</u> Thrombocytopenia ^{^,◇} , Neutropenia ^{^,◇} , Leucopenias	<u>Very Common</u> Thrombocytopenia ^{^,◇} , Neutropenia ^{^,◇} , Leucopenias <u>Common</u> Febrile neutropenia ^{^,◇}
Endocrine Disorders	<u>Very Common</u> Hypothyroidism	
Metabolism and Nutrition Disorders	<u>Very Common</u> Decreased appetite <u>Common</u> Iron overload, Weight decreased	<u>Common</u> Hyperglycaemia [◇] , Decreased appetite
Psychiatric Disorders		<u>Common</u> Altered mood ^{◇,~}
Nervous System Disorders	<u>Very Common</u> Dizziness, Headache <u>Common</u> Paraesthesia	
Cardiac Disorders		<u>Common</u> Acute myocardial infarction ^{^,◇} , Atrial fibrillation [◇] , Cardiac failure [◇]
Vascular Disorders	<u>Common</u> Hypertension, Haematoma	<u>Common</u> Venous thromboembolic events, predominantly deep vein thrombosis and pulmonary embolism ^{^,◇}
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	<u>Very Common</u> Epistaxis [^]	
Gastrointestinal Disorders	<u>Very Common</u> Diarrhoea [◇] , Abdominal pain (including upper), Nausea, Vomiting, Constipation <u>Common</u> Dry mouth, Dyspepsia	<u>Common</u> Diarrhoea [◇] , Nausea, Toothache
Hepatobiliary Disorders	<u>Common</u> Abnormal liver function tests	<u>Common</u> Abnormal liver function tests
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	<u>Very Common</u> Rashes, Dry Skin, Pruritus	<u>Common</u> Rashes, Pruritus

System Organ Class / Preferred Term	All ADRs/Frequency	Grade 3–4 ADRs/Frequency
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	<u>Very Common</u> Muscle spasms, Musculoskeletal pain (including back pain [◇] and pain in extremity), Arthralgia, Myalgia	<u>Common</u> Back pain [◇]
Renal and Urinary Disorders		<u>Common</u> Renal failure [◇]
General Disorders and Administration Site Conditions	<u>Very Common</u> Fatigue, Peripheral oedema, Influenza like illness syndrome (including pyrexia, cough, pharyngitis, myalgia, musculoskeletal pain, headache)	<u>Common</u> Pyrexia
Injury, Poisoning and Procedural Complications		<u>Common</u> Fall

[^]see section 4.8 description of selected adverse reactions

[◇]Adverse events reported as serious in myelodysplastic syndromes clinical trials

~Altered mood was reported as a common serious adverse event in the myelodysplastic syndromes phase 3 study; it was not reported as a grade 3 or 4 adverse event

Algorithm applied for inclusion in the SmPC: All ADRs captured by the phase 3 study algorithm are included in the EU SmPC. For these ADRs, an additional check of the frequency of the ADRs captured by the phase 2 study algorithm was undertaken and, if the frequency of the ADRs in the phase 2 study was higher than in the phase 3 study, the event was included in the EU SmPC at the frequency it occurred in the phase 2 study.

Algorithm applied for myelodysplastic syndromes:

- Myelodysplastic syndromes phase 3 study (double-blind safety population, difference between lenalidomide 5/10mg and placebo by initial dosing regimen occurring in at least 2 subjects)
 - All treatment-emergent adverse events with $\geq 5\%$ of subjects in lenalidomide and at least 2% difference in proportion between lenalidomide and placebo
 - All treatment-emergent grade 3 or 4 adverse events in 1% of subjects in lenalidomide and at least 1% difference in proportion between lenalidomide and placebo
 - All treatment-emergent serious adverse events in 1% of subjects in lenalidomide and at least 1% difference in proportion between lenalidomide and placebo
- Myelodysplastic syndromes phase 2 study
 - All treatment-emergent adverse events with $\geq 5\%$ of lenalidomide treated subjects
 - All treatment-emergent grade 3 or 4 adverse events in 1% of lenalidomide treated subjects
 - All treatment-emergent serious adverse events in 1% of lenalidomide treated subjects

Table 4. ADRs reported in clinical trials in patients with mantle cell lymphoma treated with lenalidomide

System Organ Class / Preferred Term	All ADRs/Frequency	Grade 3–4 ADRs/Frequency
Infections and Infestations	<u>Very Common</u> Bacterial, viral and fungal infections (including opportunistic infections) [◇] , Nasopharyngitis, Pneumonia [◇] <u>Common</u> Sinusitis	<u>Common</u> Bacterial, viral and fungal infections (including opportunistic infections) [◇] , Pneumonia [◇]
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (incl cysts and polyps)	<u>Common</u> Tumour flare reaction	<u>Common</u> Tumour flare reaction, Squamous skin cancer ^{^,◇} , Basal cell carcinoma ^{^,◇}
Blood and Lymphatic System Disorders	<u>Very Common</u> Thrombocytopenia [^] , Neutropenia ^{^,◇} , Leucopenias [◇] , Anemia [◇] <u>Common</u> Febrile neutropenia ^{^,◇}	<u>Very Common</u> Thrombocytopenia [^] , Neutropenia ^{^,◇} , Anemia [◇] <u>Common</u> Febrile neutropenia ^{^,◇} , Leucopenias [◇]

System Organ Class / Preferred Term	All ADRs/Frequency	Grade 3–4 ADRs/Frequency
Metabolism and Nutrition Disorders	<u>Very Common</u> Decreased appetite, Weight decreased, Hypokalaemia <u>Common</u> Dehydration [◇]	<u>Common</u> Dehydration [◇] , Hyponatraemia, Hypocalcaemia
Psychiatric Disorders	<u>Common</u> Insomnia	
Nervous System Disorders	<u>Common</u> Dysgeusia, Headache, neuropathy peripheral	<u>Common</u> Peripheral sensory neuropathy, Lethargy
Ear and Labyrinth Disorders	<u>Common</u> Vertigo	
Cardiac Disorders		<u>Common</u> Myocardial infarction (including acute) ^{^,◇} , Cardiac failure
Vascular Disorders	<u>Common</u> Hypotension [◇]	<u>Common</u> Deep vein thrombosis [◇] , pulmonary embolism ^{^,◇} , Hypotension [◇]
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	<u>Very Common</u> Dyspnoea [◇]	<u>Common</u> Dyspnoea [◇]
Gastrointestinal Disorders	<u>Very Common</u> Diarrhoea [◇] , Nausea [◇] , Vomiting [◇] , Constipation <u>Common</u> Abdominal pain [◇]	<u>Common</u> Diarrhoea [◇] , Abdominal pain [◇] , Constipation
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	<u>Very Common</u> Rashes (including dermatitis allergic), Pruritus <u>Common</u> Night sweats, Dry skin	<u>Common</u> Rashes
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	<u>Very Common</u> Muscle spasms, Back pain <u>Common</u> Arthralgia, Pain in extremity, Muscular weakness [◇]	<u>Common</u> Back pain, Muscular weakness [◇] , Arthralgia, Pain in extremity
Renal and Urinary Disorders		<u>Common</u> Renal failure [◇]

System Organ Class / Preferred Term	All ADRs/Frequency	Grade 3–4 ADRs/Frequency
General Disorders and Administration Site Conditions	<u>Very Common</u> Fatigue, Asthenia [◊] , Peripheral oedema, Influenza like illness syndrome (including pyrexia [◊] , cough) <u>Common</u> Chills	<u>Common</u> Pyrexia [◊] , Asthenia [◊] , Fatigue

[^]see section 4.8 description of selected adverse reactions

[◊]Adverse events reported as serious in mantle cell lymphoma clinical trials Algorithm applied for mantle cell lymphoma:

- Mantle cell lymphoma controlled phase 2 study
 - All treatment-emergent adverse events with $\geq 5\%$ of subjects in lenalidomide arm and at least 2% difference in proportion between lenalidomide and control arm
 - All treatment-emergent grade 3 or 4 adverse events in $\geq 1\%$ of subjects in lenalidomide arm and at least 1.0% difference in proportion between lenalidomide and control arm
 - All Serious treatment-emergent adverse events in $\geq 1\%$ of subjects in lenalidomide arm and at least 1.0% difference in proportion between lenalidomide and control arm
- Mantle cell lymphoma single arm phase 2 study
 - All treatment-emergent adverse events with $\geq 5\%$ of subjects
 - All grade 3 or 4 treatment-emergent adverse events reported in 2 or more subjects
 - All Serious treatment-emergent adverse events reported in 2 or more subjects

Tabulated summary of post-marketing adverse reactions

In addition to the above adverse reactions identified from the pivotal clinical trials, the following table is derived from data gathered from post-marketing data.

Table 5. ADRs reported in post-marketing use in patients treated with lenalidomide

System Organ Class / Preferred Term	All ADRs/Frequency	Grade 3–4 ADRs/Frequency
Infections and Infestations	<u>Not Known</u> Viral infections, including herpes zoster and hepatitis B virus reactivation	<u>Not Known</u> Viral infections, including herpes zoster and hepatitis B virus reactivation
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (incl cysts and polyps)		<u>Rare</u> Tumour lysis syndrome
Blood and Lymphatic System Disorders	<u>Not Known</u> Acquired haemophilia	
Immune System Disorders	<u>Not Known</u> Solid organ transplant rejection	
Endocrine Disorders	<u>Common</u> Hyperthyroidism	
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		<u>Not Known</u> Interstitial pneumonitis
Gastrointestinal Disorders		<u>Not Known</u> Pancreatitis, Gastrointestinal perforation (including diverticular, intestinal and large intestine perforations) [^]
Hepatobiliary Disorders	<u>Not Known</u> Acute hepatic failure [^] , Hepatitis toxic [^] , Cytolytic hepatitis [^] , Cholestatic hepatitis [^] , Mixed cytolytic/cholestatic hepatitis [^]	<u>Not Known</u> Acute hepatic failure [^] , Hepatitis toxic [^]

System Organ Class / Preferred Term	All ADRs/Frequency	Grade 3–4 ADRs/Frequency
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		<u>Uncommon</u> Angioedema <u>Rare</u> Stevens-Johnson Syndrome [^] , Toxic epidermal necrolysis [^] <u>Not Known</u> Leukocytoclastic vasculitis, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [^]

[^]see section 4.8 description of selected adverse reactions

Description of selected adverse reactions

Teratogenicity

Lenalidomide is structurally related to thalidomide. Thalidomide is a known human teratogenic active substance that causes severe life-threatening birth defects. Lenalidomide induced in monkeys malformations similar to those described with thalidomide (see sections 4.6 and 5.3). If lenalidomide is taken during pregnancy, a teratogenic effect of lenalidomide in humans is expected.

Neutropenia and thrombocytopenia

- Newly diagnosed multiple myeloma: patients who have undergone ASCT treated with lenalidomide maintenance

Lenalidomide maintenance after ASCT is associated with a higher frequency of grade 4 neutropenia compared to placebo maintenance (32.1% vs 26.7% [16.1% vs 1.8% after the start of maintenance treatment] in CALGB 100104 and 16.4% vs 0.7% in IFM 2005-02, respectively). Treatment-emergent AEs of neutropenia leading to lenalidomide discontinuation were reported in 2.2% of patients in CALGB 100104 and 2.4% of patients in IFM 2005-02, respectively. Grade 4 febrile neutropenia was reported at similar frequencies in the lenalidomide maintenance arms compared to placebo maintenance arms in both studies (0.4% vs 0.5% [0.4% vs 0.5% after the start of maintenance treatment] in CALGB 100104 and 0.3% vs 0% in IFM 2005-02, respectively).

Lenalidomide maintenance after ASCT is associated with a higher frequency of grade 3 or 4 thrombocytopenia compared to placebo maintenance (37.5% vs 30.3% [17.9% vs 4.1% after the start of maintenance treatment] in CALGB 100104 and 13.0% vs 2.9% in IFM 2005-02, respectively).

- Newly diagnosed multiple myeloma patients who are not eligible for transplant receiving lenalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone

Grade 4 neutropenia was observed in the RVd arm to a lesser extent than in the Rd comparator arm (2.7% vs 5.9%) in the SWOG S0777 study. Grade 4 febrile neutropenia was reported at similar frequencies in the RVd arm compared to the Rd arm (0.0% vs 0.4%).

Grade 3 or 4 thrombocytopenia was observed in the RVd arm to a greater extent than in the Rd comparator arm (17.2 % vs 9.4%).

- Newly diagnosed multiple myeloma: patients who are not eligible for transplant treated with lenalidomide in combination with dexamethasone

The combination of lenalidomide with dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma patients is associated with a lower frequency of grade 4 neutropenia (8.5% in Rd and Rd18, compared with MPT (15%). Grade 4 febrile neutropenia was observed infrequently (0.6% in Rd and Rd18 compared with 0.7% in MPT).

The combination of lenalidomide with dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma patients is associated with a lower frequency of grade 3 and 4 thrombocytopenia (8.1% in Rd and Rd18) compared with MPT (11%).

- Newly diagnosed multiple myeloma: patients who are not eligible for transplant treated with lenalidomide in combination with melphalan and prednisone

The combination of lenalidomide with melphalan and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma patients is associated with a higher frequency of grade 4 neutropenia (34.1% in MPR+R/MPR+p) compared with MPp+p (7.8%). There was a higher frequency of grade 4 febrile neutropenia observed (1.7% in MPR+R/MPR+p compared to 0.0% in MPp+p).

The combination of lenalidomide with melphalan and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma patients is associated with a higher frequency of grade 3 and grade 4 thrombocytopenia (40.4% in MPR+R/MPR+p) compared with MPp+p (13.7%).

- Multiple myeloma: patients with at least one prior therapy

The combination of lenalidomide with dexamethasone in multiple myeloma patients is associated with a higher incidence of grade 4 neutropenia (5.1% in lenalidomide/dexamethasone-treated patients compared with 0.6% in placebo/dexamethasone-treated patients). Grade 4 febrile neutropenia episodes were observed infrequently (0.6% in lenalidomide/dexamethasone-treated patients compared to 0.0% in placebo/dexamethasone treated patients).

The combination of lenalidomide with dexamethasone in multiple myeloma patients is associated with a higher incidence of grade 3 and grade 4 thrombocytopenia (9.9% and 1.4%, respectively, in lenalidomide/dexamethasone-treated patients compared to 2.3% and 0.0% in placebo/dexamethasone-treated patients).

- Myelodysplastic syndromes patients

In myelodysplastic syndromes patients, lenalidomide is associated with a higher incidence of grade 3 or 4 neutropenia (74.6% in lenalidomide-treated patients compared with 14.9% in patients on placebo in the phase 3 study). Grade 3 or 4 febrile neutropenia episodes were observed in 2.2% of lenalidomide-treated patients compared with 0.0% in patients on placebo). Lenalidomide is associated with a higher incidence of grade 3 or 4 thrombocytopenia (37% in lenalidomide-treated patients compared with 1.5% in patients on placebo in the phase 3 study).

- Mantle cell lymphoma patients

In mantle cell lymphoma patients, lenalidomide is associated with a higher incidence of grade 3 or 4 neutropenia (43.7% in lenalidomide-treated patients compared with 33.7% in patients in the control arm in the phase 2 study). Grade 3 or 4 febrile neutropenia episodes were observed in 6.0% of lenalidomide-treated patients compared with 2.4% in patients on control arm.

Venous thromboembolism

An increased risk of DVT and PE is associated with the use of the combination of lenalidomide with dexamethasone in patients with multiple myeloma, and to a lesser extent in patients treated with lenalidomide in combination with melphalan and prednisone or in patients with multiple myeloma, myelodysplastic syndromes and mantle cell lymphoma treated with lenalidomide monotherapy (see section 4.5).

Concomitant administration of erythropoietic agents or previous history of DVT may also increase thrombotic risk in these patients.

Myocardial infarction

Myocardial infarction has been reported in patients receiving lenalidomide, particularly in those with known risk factors.

Haemorrhagic disorders

Haemorrhagic disorders are listed under several system organ classes: Blood and lymphatic system disorders; nervous system disorders (intracranial haemorrhage); respiratory, thoracic and mediastinal disorders (epistaxis); gastrointestinal disorders (gingival bleeding, haemorrhoidal haemorrhage, rectal haemorrhage); renal and urinary disorders (haematuria); injury, poisoning and procedural complications (contusion) and vascular disorders (ecchymosis).

Allergic reactions

Cases of allergic reaction/hypersensitivity reactions have been reported. A possible cross-reaction between lenalidomide and thalidomide has been reported in the literature.

Severe skin reactions

Severe cutaneous reactions including SJS, TEN and DRESS have been reported with the use of lenalidomide. Patients with a history of severe rash associated with thalidomide treatment should not receive lenalidomide (see section 4.4).

Second primary malignancies

In clinical trials in previously treated myeloma patients with lenalidomide/dexamethasone compared to controls, mainly comprising of basal cell or squamous cell skin cancers.

Acute myeloid leukaemia

- Multiple myeloma

Cases of AML have been observed in clinical trials of newly diagnosed multiple myeloma in patients taking lenalidomide treatment in combination with melphalan or immediately following HDM/ASCT (see section 4.4). This increase was not observed in clinical trials of newly diagnosed multiple myeloma in patients taking lenalidomide in combination with dexamethasone compared to thalidomide in combination with melphalan and prednisone.

- Myelodysplastic syndromes

Baseline variables including complex cytogenetics and TP53 mutation are associated with progression to AML in subjects who are transfusion dependent and have a Del (5q) abnormality (see section 4.4). The estimated 2-year cumulative risk of progression to AML were 13.8% in patients with an isolated Del (5q) abnormality compared to 17.3% for patients with Del (5q) and one additional cytogenetic abnormality and 38.6% in patients with a complex karyotype.

In a post-hoc analysis of a clinical trial of lenalidomide in myelodysplastic syndromes, the estimated 2-year rate of progression to AML was 27.5 % in patients with IHC-p53 positivity and 3.6% in patients with IHC-p53 negativity (p=0.0038). In the patients with IHC-p53 positivity, a lower rate of progression to AML was observed amongst patients who achieved a transfusion independence (TI) response (11.1%) compared to a non-responder (34.8%).

Hepatic disorders

The following post-marketing adverse reactions have been reported (frequency unknown): acute hepatic failure and cholestasis (both potentially fatal), toxic hepatitis, cytolytic hepatitis, mixed cytolytic/cholestatic hepatitis.

Rhabdomyolysis

Rare cases of rhabdomyolysis have been observed, some of them when lenalidomide is administered with a statin.

Thyroid disorders

Cases of hypothyroidism and cases of hyperthyroidism have been reported (see section 4.4 Thyroid disorders).

Tumour flare reaction and tumour lysis syndrome

In study MCL-002, approximately 10% of lenalidomide-treated patients experienced TFR compared to 0% in the control arm. The majority of the events occurred in cycle 1, all were assessed as treatment-related, and the majority of the reports were Grade 1 or 2. Patients with high MIPI at diagnosis or bulky disease (at least one lesion that is ≥ 7 cm in the longest diameter) at baseline may be at risk of TFR. In study MCL-002, TLS was reported for one patient in each of the two treatment arms. In the supportive study MCL-001, approximately 10% of subjects experienced TFR; all report were Grade 1 or 2 in severity and all were assessed as treatment-related. The majority of the events occurred in cycle 1. There were no reports of TLS in study MCL-001 (see section 4.4).

Gastrointestinal disorders

Gastrointestinal perforations have been reported during treatment with lenalidomide. Gastrointestinal perforations may lead to septic complications and may be associated with fatal outcome.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is no specific experience in the management of lenalidomide overdose in patients, although in dose-ranging studies some patients were exposed to up to 150 mg, and in single-dose studies, some patients were exposed to up to 400 mg. The dose limiting toxicity in these studies was essentially haematological. In the event of overdose, supportive care is advised.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other immunosuppressants. ATC code: L04AX04.

Mechanism of action

The lenalidomide mechanism of action includes anti-neoplastic, anti-angiogenic, pro-erythropoietic, and immunomodulatory properties. Specifically, lenalidomide inhibits proliferation of certain haematopoietic tumour cells (including MM plasma tumour cells and those with deletions of chromosome 5), enhances T cell- and Natural Killer (NK) cell-mediated immunity and increases the number of NK T cells, inhibits angiogenesis by blocking the migration and adhesion of endothelial cells and the formation of microvessels, augments foetal haemoglobin production by CD34+ haematopoietic stem cells, and inhibits production of pro-inflammatory cytokines (e.g., TNF- α and IL-6) by monocytes.

In MDS Del (5q), lenalidomide was shown to selectively inhibit the abnormal clone by increasing the apoptosis of Del (5q) cells.

Lenalidomide binds directly to cereblon, a component of a cullin ring E3 ubiquitin ligase enzyme complex that includes deoxyribonucleic acid (DNA) damage-binding protein 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4), and regulator of cullins 1 (Roc1). In the presence of lenalidomide, cereblon binds substrate proteins Aiolos and Ikaros which are lymphoid transcriptional factors, leading to their ubiquitination and subsequent degradation resulting in cytotoxic and immunomodulatory effects.

Clinical efficacy and safety

Lenalidomide efficacy and safety have been evaluated in six phase 3 studies in newly diagnosed multiple myeloma, two phase 3 studies in relapsed refractory multiple myeloma, one phase 3 study and one phase 2 study in myelodysplastic syndromes and one phase 2 study in mantle cell lymphoma as described below.

Newly diagnosed multiple myeloma

- Lenalidomide maintenance in patients who have undergone ASCT

The efficacy and safety of lenalidomide maintenance was assessed in two phase 3 multicenter, randomised, double-blind 2-arm, parallel group, placebo-controlled studies: CALGB 100104 and IFM 2005-02

CALGB 100104

Patients between 18 and 70 years of age with active MM requiring treatment and without prior progression after initial treatment were eligible.

Patients were randomised 1:1 within 90-100 days after ASCT to receive either lenalidomide or placebo maintenance. The maintenance dose was 10 mg once daily on days 1-28 of repeated 28-day cycles (increased

up to 15 mg once daily after 3 months in the absence of dose-limiting toxicity), and treatment was continued until disease progression.

The primary efficacy endpoint in the study was progression free survival (PFS) from randomisation to the date of progression or death, whichever occurred first; the study was not powered for the overall survival endpoint. In total 460 patients were randomised: 231 patients to Lenalidomide and 229 patients to placebo. The demographic and disease-related characteristics were balanced across both arms.

The study was unblinded upon the recommendations of the data monitoring committee after surpassing the threshold for a preplanned interim analysis of PFS. After unblinding, patients in the placebo arm were allowed to cross over to receive lenalidomide before disease progression.

The results of PFS at unblinding, following a preplanned interim analysis, using a cut-off of 17 December 2009 (15.5 months follow up) showed a 62% reduction in risk of disease progression or death favoring lenalidomide (HR = 0.38; 95% CI 0.27, 0.54; p <0.001). The median overall PFS was 33.9 months (95% CI NE, NE) in the lenalidomide arm versus 19.0 months (95% CI 16.2, 25.6) in the placebo arm.

The PFS benefit was observed both in the subgroup of patients with CR and in the subgroup of patients who had not achieved a CR.

The results for the study, using a cut-off of 1 February 2016, are presented in Table 6

Table 6 Summary of overall efficacy data

	Lenalidomide (N = 231)	Placebo (N = 229)
Investigator-assessed PFS		
Median ^a PFS time, months (95% CI) ^b	56.9 (41.9, 71.7)	29.4 (20.7, 35.5)
HR [95% CI] ^c ; p-value ^d	0.61 (0.48, 0.76); <0.001	
PFS2^e		
Median ^a PFS2 time, months (95% CI) ^b	80.2 (63.3, 101.8)	52.8 (41.3, 64.0)
HR [95% CI] ^c ; p-value ^d	0.61 (0.48, 0.78); <0.001	
Overall survival		
Median ^a OS time, months (95% CI) ^b	111.0 (101.8, NE)	84.2 (71.0, 102.7)
8-year survival rate, % (SE)	60.9 (3.78)	44.6 (3.98)
HR [95% CI] ^c ; p-value ^d	0.61 (0.46, 0.81); <0.001	
Follow-up		
Median ^f (min, max), months: all surviving patients	81.9 (0.0, 119.8)	81.0 (4.1, 119.5)

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; max = maximum; min = minimum; NE = not estimable; OS = overall survival; PFS = progression-free survival;

^a The median is based on the Kaplan-Meier estimate.

^b The 95% CI about the median.

^c Based on Cox proportional hazards model comparing the hazard functions associated with the indicated treatment arms.

^d The p-value is based on the unstratified log-rank test of Kaplan-Meier curve differences between the indicated treatment arms.

^e Exploratory endpoint (PFS2). Lenalidomide received by subjects in the placebo arm who crossed over prior to PD upon study unblinding was not considered as a second-line therapy.

^f Median follow-up post-ASCT for all surviving subjects.

Data cuts: 17 Dec 2009 and 01 Feb 2016

IFM 2005-02

Patients aged < 65 years at diagnosis who had undergone ASCT and had achieved at least a stable disease response at the time of hematologic recovery were eligible. Patients were randomised 1:1 to receive either lenalidomide or placebo maintenance (10 mg once daily on days 1-28 of repeated 28-day cycles increased up to 15 mg once daily after 3 months in the absence of dose-limiting toxicity) following 2 courses of lenalidomide consolidation (25 mg/day, days 1-21 of a 28-day cycle). Treatment was to be continued until disease progression.

The primary endpoint was PFS defined from randomisation to the date of progression or death, whichever occurred first; the study was not powered for the overall survival endpoint. In total 614 patients were randomised: 307 patients to lenalidomide and 307 patients to placebo.

The study was unblinded upon the recommendations of the data monitoring committee after surpassing the threshold for a preplanned interim analysis of PFS. After unblinding, patients receiving placebo were not crossed over to lenalidomide therapy prior to progressive disease. The lenalidomide arm was discontinued, as a proactive safety measure, after observing an imbalance of SPMs (see Section 4.4).

The results of PFS at unblinding, following a preplanned interim analysis, using a cut-off of 7 July 2010 (31.4 months follow up) showed a 48% reduction in risk of disease progression or death favoring lenalidomide (HR = 0.52; 95% CI 0.41, 0.66; $p < 0.001$). The median overall PFS was 40.1 months (95% CI 35.7, 42.4) in the lenalidomide arm versus 22.8 months (95% CI 20.7, 27.4) in the placebo arm.

The PFS benefit was less in the subgroup of patients with CR than in the subgroup of patients who had not achieved a CR.

The updated PFS, using a cut-off of 1 February 2016 (96.7 months follow up) continues to show a PFS advantage: HR = 0.57 (95% CI 0.47, 0.68; $p < 0.001$). The median overall PFS was 44.4 months (39.6, 52.0) in the lenalidomide arm versus 23.8 months (95% CI 21.2, 27.3) in the placebo arm. For PFS2, the observed HR was 0.80 (95% CI 0.66, 0.98; $p = 0.026$) for lenalidomide versus placebo. The median overall PFS2 was 69.9 months (95% CI 58.1, 80.0) in the lenalidomide arm versus 58.4 months (95% CI 51.1, 65.0) in the placebo arm. For OS, the observed HR was 0.90: (95% CI 0.72, 1.13; $p = 0.355$) for lenalidomide versus placebo. The median overall survival time was 105.9 months (95% CI 88.8, NE) in the lenalidomide arm versus 88.1 months (95% CI 80.7, 108.4) in the placebo arm.

- Lenalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone in patients who are not eligible for stem cell transplantation

The SWOG S0777 study evaluated the addition of bortezomib to a foundation of lenalidomide and dexamethasone, as initial treatment, followed by continued Rd until disease progression, in patients with previously untreated multiple myeloma who are either ineligible for transplant or eligible for transplant with no plan to undertake immediate transplant.

Patients in the lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVd) arm received lenalidomide 25 mg/day orally on days 1-14, intravenous bortezomib 1.3 mg/m² on days 1, 4, 8, and 11, and dexamethasone 20 mg/day orally on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, and 12 of repeated 21-day cycles for up to eight 21-day cycles (24 weeks). Patients in the lenalidomide and dexamethasone (Rd) arm received lenalidomide 25 mg/day orally on days 1-21, and dexamethasone 40 mg/day orally on days 1, 8, 15, and 22 of repeated 28-day cycles for up to six 21-day cycles (24 weeks). Patients in both arms took continued Rd: lenalidomide 25 mg/day orally on days 1-21 and dexamethasone 40 mg/day orally on days 1, 8, 15, and 22 of repeated 28-day cycles. Treatment was to be continued until disease progression.

The primary efficacy endpoint in the study was progression free survival (PFS). In total 523 patients were enrolled into the study, with 263 patients randomised to RVd and 260 patients randomised to Rd. The demographics and disease-related baseline characteristics of the patients were well balanced between arms.

The results of PFS, as assessed by IRAC, at the time of the primary analysis, using a cut-off of 05 November 2015 (50.6 months follow up) showed a 24% reduction in risk of disease progression or death favoring RVd (HR = 0.76; 95% CI 0.61, 0.94; $p = 0.010$). The median overall PFS was 42.5 months (95% CI 34.0, 54.8) in the RVd arm versus 29.9 months (95% CI 25.6, 38.2) in the Rd arm. The benefit was observed regardless of eligibility for stem cell transplant.

The results for the study, using a cut-off of 01 December 2016, where the median follow-up time for all surviving subjects was 69.0 months, are presented in Table 9. The benefit favoring RVd was observed regardless of eligibility for stem cell transplant.

Table 7. Summary of overall efficacy data

	Initial treatment	
	RVd (3-week cycles × 8) (N = 263)	Rd (4-week cycles × 6) (N = 260)
IRAC-assessed PFS (months)		
Median ^a PFS time, months (95% CI) ^b	41.7 (33.1, 51.5)	29.7 (24.2, 37.8)
HR [95% CI] ^c ; p-value ^d	0.76 (0.62, 0.94); 0.010	
Overall survival (months)		
Median ^a OS time, months (95% CI) ^b	89.1 (76.1, NE)	67.2 (58.4, 90.8)
HR [95% CI] ^c ; p-value ^e	0.72 (0.56, 0.94); 0.013	
Response^f – n (%)		
Overall response: CR, VGPR, or PR	199 (75.7)	170 (65.4)
≥ VGPR	153 (58.2)	83 (31.9)
Follow-up (months)		
Median ^f (min, max): all patients	61.6 (0.2, 99.4)	59.4 (0.4, 99.1)

^a CI = confidence interval; HR = hazard ratio; max = maximum; min = minimum; NE = not estimable; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Median follow-up was calculated from the date of randomization.

^b The median is based on Kaplan-Meier estimate.

^c Two-sided 95% CI about the median time.

^d Based on unstratified Cox proportional hazards model comparing hazard functions associated with treatment arms (RVd:Rd).

^e The p-value is based on unstratified log-rank test.

Data cutoff date = 01 Dec 2016.

Updated OS results, using a cut-off of 01 May 2018 (84.2 months median follow-up for surviving subjects) continue to show an OS advantage favoring RVd: HR = 0.73 (95% CI 0.57, 0.94; p=0.014). The proportion of subjects alive after 7 years was 54.7% in the RVd arm versus 44.7% in the Rd arm.

- Lenalidomide in combination with dexamethasone in patients who are not eligible for stem cell transplantation

The safety and efficacy of lenalidomide was assessed in a phase 3, multicenter, randomised, open-label, 3-arm study (MM-020) of patients who were at least 65 years of age or older or, if younger than 65 years of age, were not candidates for stem cell transplantation because they declined to undergo stem cell transplantation or stem cell transplantation is not available to the patient due to cost or other reason. The study (MM-020) compared lenalidomide and dexamethasone (Rd) given for 2 different durations of time (i.e., until progressive disease [Arm Rd] or for up to eighteen 28-day cycles [72 weeks, Arm Rd18]) to melphalan, prednisone and thalidomide (MPT) for a maximum of twelve 42-day cycles (72 weeks). Patients were randomised (1:1:1) to 1 of 3 treatment arms. Patients were stratified at randomisation by age (≤ 75 versus >75 years), stage (ISS Stages I and II versus Stage III), and country.

Patients in the Rd and Rd18 arms took lenalidomide 25 mg once daily on days 1 to 21 of 28-day cycles according to protocol arm. Dexamethasone 40 mg was dosed once daily on days 1, 8, 15, and 22 of each 28-day cycle. Initial dose and regimen for Rd and Rd18 were adjusted according to age and renal function (see section 4.2). Patients >75 years received a dexamethasone dose of 20 mg once daily on days 1, 8, 15, and 22 of each 28-day cycle. All patients received prophylactic anticoagulation (low molecular weight heparin, warfarin, heparin, low-dose aspirin) during the study.

The primary efficacy endpoint in the study was progression free survival (PFS). In total 1623 patients were enrolled into the study, with 535 patients randomised to Rd, 541 patients randomised to Rd18 and 547 patients randomised to MPT. The demographics and disease-related baseline characteristics of the patients were well balanced in all 3 arms. In general, study subjects had advanced-stage disease: of the total study population, 41% had ISS stage III, 9% had severe renal insufficiency (creatinine clearance [CLCr] < 30 mL/min). The median age was 73 in the 3 arms.

In an updated analysis of PFS, PFS2 and OS using a cut off of 3 March 2014 where the median follow-up time for all surviving subjects was 45.5 months, the results of the study are presented in Table 8:

Table 8. Summary of overall efficacy data

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Investigator-assessed PFS – (months)			
Median ^a PFS time, months (95% CI) ^b	26.0 (20.7, 29.7)	21.0 (19.7, 22.4)	21.9 (19.8, 23.9)
HR [95% CI] ^c ; p-value ^d			
Rd vs MPT	0.69 (0.59, 0.80); <0.001		
Rd vs Rd18	0.71 (0.61, 0.83); <0.001		
Rd18 vs MPT	0.99 (0.86, 1.14); 0.866		
PFS2^e – (months)			
Median ^a PFS2 time, months (95% CI) ^b	42.9 (38.1, 47.4)	40.0 (36.2, 44.2)	35.0 (30.4, 37.8)
HR [95% CI] ^c ; p-value ^d			
Rd vs MPT	0.74 (0.63, 0.86); <0.001		
Rd vs Rd18	0.92 (0.78, 1.08); 0.316		
Rd18 vs MPT	0.80 (0.69, 0.93); 0.004		
Overall survival (months)			
Median ^a OS time, months (95% CI) ^b	58.9 (56.0, NE)	56.7 (50.1, NE)	48.5 (44.2, 52.0)
HR [95% CI] ^c ; p-value ^d			
Rd vs MPT	0.75 (0.62, 0.90); 0.002		
Rd vs Rd18	0.91 (0.75, 1.09); 0.305		
Rd18 vs MPT	0.83 (0.69, 0.99); 0.034		
Follow-up (months)			
Median ^f (min, max): all patients	40.8 (0.0, 65.9)	40.1 (0.4, 65.7)	38.7 (0.0, 64.2)
Myeloma response^g n (%)			
CR	81 (15.1)	77 (14.2)	51 (9.3)
VGPR	152 (28.4)	154 (28.5)	103 (18.8)
PR	169 (31.6)	166 (30.7)	187 (34.2)
Overall response: CR, VGPR, or PR	402 (75.1)	397 (73.4)	341 (62.3)
Duration of response – (months)^h			
Median ^a (95% CI) ^b	35.0 (27.9, 43.4)	22.1 (20.3, 24.0)	22.3 (20.2, 24.9)

AMT = antimyeloma therapy; CI = confidence interval; CR = complete response; d = low-dose dexamethasone; HR = hazard ratio;

IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; M = melphalan; max = maximum;

min = minimum; NE = not estimable; OS = overall survival; P = prednisone; PFS = progression-free survival; PR = partial response;

R = lenalidomide; Rd = Rd given until documentation of progressive disease; Rd18 = Rd given for 18 cycles; SE = standard error;

T = thalidomide; VGPR = very good partial response; vs = versus.

^a The median is based on the Kaplan-Meier estimate.

^b The 95% CI about the median.

^c Based on Cox proportional hazards model comparing the hazard functions associated with the indicated treatment arms.

^d The p-value is based on the unstratified log-rank test of Kaplan-Meier curve differences between the indicated treatment arms.

^e Exploratory endpoint (PFS2)

^f The median is the univariate statistic without adjusting for censoring.

^g Best assessment of adjudicated response during the treatment phase of the study (for definitions of each response category, Data cut-off date = 24 May 2013).

^h data cut 24 May 2013

- Lenalidomide in combination with melphalan and prednisone followed by maintenance therapy in patients who are not eligible for transplant

The safety and efficacy of lenalidomide was assessed in a phase 3 multicenter, randomised double blind 3 arm study (MM-015) of patients who were 65 years or older and had a serum creatinine < 2.5 mg/dL. The study compared lenalidomide in combination with melphalan and prednisone (MPR) with or without lenalidomide maintenance therapy until disease progression, to that of melphalan and prednisone for a maximum of 9 cycles. Patients were randomised in a 1:1:1 ratio to one of 3 treatment arms. Patients were stratified at randomisation by age (≤ 75 vs. > 75 years) and stage (ISS; Stages I and II vs. stage III).

This study investigated the use of combination therapy of MPR (melphalan 0.18 mg/kg orally on days 1 to 4 of repeated 28-day cycles; prednisone 2 mg/kg orally on days 1 to 4 of repeated 28-day cycles; and lenalidomide 10 mg/day orally on days 1 to 21 of repeated 28-day cycles) for induction therapy, up to 9 cycles. Patients who completed 9 cycles or who were unable to complete 9 cycles due to intolerance

proceeded to maintenance therapy starting with lenalidomide 10 mg orally on days 1 to 21 of repeated 28-day cycles until disease progression.

The primary efficacy endpoint in the study was progression free survival (PFS). In total 459 patients were enrolled into the study, with 152 patients randomised to MPR+R, 153 patients randomised to MPR+p and 154 patients randomised to MPp+p. The demographics and disease-related baseline characteristics of the patients were well balanced in all 3 arms; notably, approximately 50% of the patients enrolled in each arm had the following characteristics; ISS Stage III, and creatinine clearance < 60 mL/min. The median age was 71 in the MPR+R and MPR+p arms and 72 in the MPp+p arm.

In an analysis of PFS, PFS2, OS using a cut-off of April 2013 where the median follow up time for all surviving subjects was 62.4 months, the results of the study are presented in Table 9:

Table 9. Summary of overall efficacy data

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Investigator-assessed PFS – (months)			
Median ^a PFS time, months (95% CI)	27.4 (21.3, 35.0)	14.3 (13.2, 15.7)	13.1 (12.0, 14.8)
HR [95% CI]; p-value			
MPR+R vs MPp+p	0.37 (0.27, 0.50); <0.001		
MPR+R vs MPR+p	0.47 (0.35, 0.65); <0.001		
MPR+p vs MPp +p	0.78 (0.60, 1.01); 0.059		
PFS2 – (months)[□]			
Median ^a PFS2 time, months (95% CI)	39.7 (29.2, 48.4)	27.8 (23.1, 33.1)	28.8 (24.3, 33.8)
HR [95% CI]; p-value			
MPR+R vs MPp+p	0.70 (0.54, 0.92); 0.009		
MPR+R vs MPR+p	0.77 (0.59, 1.02); 0.065		
MPR+p vs MPp +p	0.92 (0.71, 1.19); 0.051		
Overall survival (months)			
Median ^a OS time, months (95% CI)	55.9 (49.1, 67.5)	51.9 (43.1, 60.6)	53.9 (47.3, 64.2)
HR [95% CI]; p-value			
MPR+R vs MPp+p	0.95 (0.70, 1.29); 0.736		
MPR+R vs MPR+p	0.88 (0.65, 1.20); 0.43		
MPR+p vs MPp +p	1.07 (0.79, 1.45); 0.67		
Follow-up (months)			
Median (min, max): all patients	48.4 (0.8, 73.8)	46.3 (0.5, 71.9)	50.4 (0.5, 73.3)
Investigator-assessed Myeloma response n (%)			
CR	30 (19.7)	17 (11.1)	9 (5.8)
PR	90 (59.2)	99 (64.7)	75 (48.7)
Stable Disease (SD)	24 (15.8)	31 (20.3)	63 (40.9)
Response Not Evaluable (NE)	8 (5.3)	4 (2.6)	7 (4.5)
Investigator-assessed Duration of response (CR+PR) – (months)			
Median ^a (95% CI)	26.5 (19.4, 35.8)	12.4 (11.2, 13.9)	12.0 (9.4, 14.5)

CI = confidence interval; CR = complete response; HR = Hazard Rate; M = melphalan; NE = not estimable; OS = overall survival; p = placebo; P = prednisone;

PD = progressive disease; PR = partial response; R = lenalidomide; SD = stable disease; VGPR = very good partial response.

^a The median is based on the Kaplan-Meier estimate

[□] PFS2 (an exploratory endpoint) was defined for all patients (ITT) as time from randomisation to start of 3rd line antimyeloma therapy (AMT) or death for all randomised patients

Supportive newly diagnosed multiple myeloma studies

An open-label, randomised, multicenter, phase 3 study (ECOG E4A03) was conducted in 445 patients with newly diagnosed multiple myeloma; 222 patients were randomised to the lenalidomide/low dose dexamethasone arm, and 223 were randomised to the lenalidomide/standard dose dexamethasone arm. Patients randomised to the lenalidomide/standard dose dexamethasone arm received lenalidomide

25 mg/day, days 1 to 21 every 28 days plus dexamethasone 40 mg/day on days 1 to 4, 9 to 12, and 17 to 20 every 28 days for the first four cycles. Patients randomised to the lenalidomide/low dose dexamethasone arm received lenalidomide 25 mg/day, days 1 to 21 every 28 days plus low dose dexamethasone – 40 mg/day on days 1, 8, 15, and 22 every 28 days. In the lenalidomide/low dose dexamethasone group, 20 patients (9.1%) underwent at least one dose interruption compared to 65 patients (29.3%) in the lenalidomide/standard dose dexamethasone arm.

In a post-hoc analysis, lower mortality was observed in the lenalidomide/low dose dexamethasone arm 6.8% (15/220) compared to the lenalidomide/standard dose dexamethasone arm 19.3% (43/223), in the newly diagnosed multiple myeloma patient population, with a median follow up of 72.3 weeks.

However with a longer follow-up, the difference in overall survival in favour of lenalidomide/ low dose dexamethasone tends to decrease.

Multiple myeloma with at least one prior therapy

The efficacy and safety of lenalidomide were evaluated in two phase 3 multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group controlled studies (MM-009 and MM-010) of lenalidomide plus dexamethasone therapy versus dexamethasone alone in previously treated patients with multiple myeloma. Out of 353 patients in the MM-009 and MM-010 studies who received lenalidomide/dexamethasone, 45.6% were aged 65 or over. Of the 704 patients evaluated in the MM-009 and MM-010 studies, 44.6% were aged 65 or over.

In both studies, patients in the lenalidomide/dexamethasone (len/dex) group took 25 mg of lenalidomide orally once daily on days 1 to 21 and a matching placebo capsule once daily on days 22 to 28 of each 28-day cycle. Patients in the placebo/dexamethasone (placebo/dex) group took 1 placebo capsule on days 1 to 28 of each 28-day cycle. Patients in both treatment groups took 40 mg of dexamethasone orally once daily on days 1 to 4, 9 to 12, and 17 to 20 of each 28-day cycle for the first 4 cycles of therapy. The dose of dexamethasone was reduced to 40 mg orally once daily on days 1 to 4 of each 28-day cycle after the first 4 cycles of therapy. In both studies, treatment was to continue until disease progression. In both studies, dose adjustments were allowed based on clinical and laboratory finding.

The primary efficacy endpoint in both studies was time to progression (TTP). In total, 353 patients were evaluated in the MM-009 study; 177 in the len/dex group and 176 in the placebo/dex group and, in total, 351 patients were evaluated in the MM-010 study; 176 in the len/dex group and 175 in the placebo/dex group.

In both studies, the baseline demographic and disease-related characteristics were comparable between the len/dex and placebo/dex groups. Both patient populations presented a median age of 63 years, with a comparable male to female ratio. The ECOG performance status was comparable between both groups, as was the number and type of prior therapies.

Pre-planned interim analyses of both studies showed that len/dex was statistically significantly superior ($p < 0.00001$) to dexamethasone alone for the primary efficacy endpoint, TTP (median follow-up duration of 98.0 weeks). Complete response and overall response rates in the len/dex arm were also significantly higher than the placebo/dex arm in both studies. Results of these analyses subsequently led to an unblinding in both studies, in order to allow patients in the placebo/dex group to receive treatment with the len/dex combination.

An extended follow-up efficacy analysis was conducted with a median follow-up of 130.7 weeks. Table 10 summarises the results of the follow-up efficacy analyses – pooled studies MM-009 and MM-010.

In this pooled extended follow-up analysis, the median TTP was 60.1 weeks (95% CI: 44.3, 73.1) in patients treated with len/dex (N = 353) versus 20.1 weeks (95% CI: 17.7, 20.3) in patients treated with placebo/dex (N = 351). The median progression free survival was 48.1 weeks (95% CI: 36.4, 62.1) in patients treated with len/dex versus 20.0 weeks (95% CI: 16.1, 20.1) in patients treated with placebo/dex. The median duration of treatment was 44.0 weeks (min: 0.1, max: 254.9) for len/dex and 23.1 weeks (min: 0.3, max: 238.1) for placebo/dex. Complete response (CR), partial response (PR) and overall response (CR+PR) rates in the len/dex arm remain significantly higher than in the placebo/dex arm in both studies. The median

overall survival in the extended follow-up analysis of the pooled studies is 164.3 weeks (95% CI: 145.1, 192.6) in patients treated with len/dex versus 136.4 weeks (95% CI: 113.1, 161.7) in patients treated with placebo/dex. Despite the fact that 170 out of the 351 patients randomised to placebo/dex received lenalidomide after disease progression or after the studies were unblinded, the pooled analysis of overall survival demonstrated a statistically significant survival advantage for len/dex relative to placebo/dex (HR = 0.833, 95% CI = [0.687, 1.009], p=0.045).

Table 10. Summary of results of efficacy analyses as of cut-off date for extended follow-up — pooled studies MM-009 and MM-010 (cut-offs 23 July 2008 and 2 March 2008, respectively)

Endpoint	len/dex (N=353)	placebo/dex(N=351)	
Time to event			HR [95% CI], p-value^a
Time to progression Median [95% CI], weeks	60.1 [44.3, 73.1]	20.1 [17.7, 20.3]	0.350 [0.287, 0.426], p < 0.001
Progression free survival Median [95% CI], weeks	48.1 [36.4, 62.1]	20.0 [16.1, 20.1]	0.393 [0.326, 0.473], p < 0.001
Overall survival Median [95% CI], weeks 1-year Overall survival rate	164.3 [145.1, 192.6] 82%	136.4 [113.1, 161.7] 75%	0.833 [0.687, 1.009], p = 0.045
Response rate			Odds ratio [95% CI], p-value^b
Overall response [n, %]	212 (60.1)	75 (21.4)	5.53 [3.97, 7.71], p < 0.001
Complete response [n, %]	58 (16.4)	11 (3.1)	6.08 [3.13, 11.80], p < 0.001

^a Two-tailed log rank test comparing survival curves between treatment groups.

^b Two-tailed continuity-corrected chi-square test.

Myelodysplastic syndromes

The efficacy and safety of lenalidomide were evaluated in patients with transfusion-dependent anemia due to low- or intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes associated with a deletion 5q cytogenetic abnormality, with or without additional cytogenetic abnormalities, in two main studies: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-arm study of two doses of oral lenalidomide (10 mg and 5 mg) versus placebo (MDS-004); and a phase 2, a multicentre, single-arm, open-label study of lenalidomide (10 mg) (MDS-003).

The results presented below represent the intent-to-treat population studied in MDS-003 and MDS-004; with the results in the isolated Del (5q) sub-population also shown separately.

In study MDS-004, in which 205 patients were equally randomised to receive lenalidomide 10 mg, 5 mg or placebo, the primary efficacy analysis consisted of a comparison of the transfusion-independence response rates of the 10 mg and 5 mg lenalidomide arms versus the placebo arm (double-blind phase 16 to 52 weeks and open-label up to a total of 156 weeks). Patients who did not have evidence of at least a minor erythroid response after 16 weeks were to be discontinued from treatment. Patients who had evidence of at least a minor erythroid response could continue therapy until erythroid relapse, disease progression or unacceptable toxicity. Patients, who initially received placebo or 5 mg lenalidomide and did not achieve at least a minor erythroid response after 16 weeks of treatment were permitted to switch from placebo to 5 mg lenalidomide or continue lenalidomide treatment at higher dose (5 mg to 10 mg).

In, study MDS-003, in which 148 patients received lenalidomide at a dose of 10 mg, the primary efficacy analysis consisted of an evaluation of the efficacy of lenalidomide treatments to achieve haematopoietic improvement in subjects with low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes.

Table 11. Summary of efficacy results – studies MDS-004 (double-blind phase) and MDS-003, intent-to-treat populationEndpoint

	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Transfusion Independence (≥ 182 days) [#]	38 (55.1%)	24 (34.8%)	4 (6.0%)	86 (58.1%)
Transfusion Independence (≥ 56 days) [#]	42 (60.9%)	33 (47.8%)	5 (7.5%)	97 (65.5%)
Median Time to Transfusion Independence (weeks)	4.6	4.1	0.3	4.1
Median Duration of Transfusion Independence (weeks)	NR [∞]	NR	NR	114.4
Median Increase in Hgb, g/dL	6.4	5.3	2.6	5.6

[†] Subjects treated with lenalidomide 10 mg on 21 days of 28-day cycles

^{††} Subjects treated with lenalidomide 5 mg on 28 days of 28-day cycles

* The majority of patients on placebo discontinued the double-blind treatment for lack of efficacy after 16 weeks of treatment before entering the open-label phase

[#]Associated with an increase in Hgb of ≥ 1g/dL

[∞] Not reached (i.e. the median was not reached)

In MDS-004, a significant larger proportion of patients with myelodysplastic syndromes achieved the primary endpoint of transfusion independence (>182 days) on lenalidomide 10 mg compared with placebo (55.1% vs. 6.0%). Amongst the 47 patients with an isolated Del (5q) cytogenetic abnormality and treated with lenalidomide 10 mg, 27 patients (57.4%) achieved red blood cell transfusion independence.

The median time to transfusion independence in the lenalidomide 10 mg arm was 4.6 weeks. The median duration of transfusion independence was not reached in any of the treatment arms but should exceed 2 years for the lenalidomide-treated subjects. The median increase in haemoglobin (Hgb) from baseline in the 10 mg arm was 6.4 g/dL.

Additional endpoints of the study included cytogenetic response (in the 10 mg arm major and minor cytogenetic responses were observed in 30.0% and 24.0% of subjects, respectively), assessment of Health Related Quality of Life (HRQoL) and progression to acute myeloid leukaemia. Results of the cytogenetic response and HRQoL were consistent with the findings of the primary endpoint and in favour of lenalidomide treatment compared to placebo.

In MDS-003, a large proportion of patients with myelodysplastic syndromes achieved transfusion independence (>182 days) on lenalidomide 10 mg (58.1%). The median time to transfusion independence was 4.1 weeks. The median duration of transfusion independence was 114.4 weeks. The median increase in haemoglobin (Hgb) was 5.6 g/dL. Major and minor cytogenetic responses were observed in 40.9% and 30.7% of subjects, respectively.

A large proportion of subjects enrolled in MDS-003 (72.9%) and MDS-004 (52.7%) had received prior erythropoiesis-stimulating agents.

Mantle cell lymphoma

The efficacy and safety of lenalidomide were evaluated in patients with mantle cell lymphoma in a phase 2, multicenter, randomised open-label study versus single agent of investigator's choice in patients who were refractory to their last regimen or had relapsed one to three times (study MCL-002).

Patients who were at least 18 years of age with histologically-proven MCL and CT-measurable disease were enrolled. Patients were required to have received adequate previous treatment with at least one prior combination chemotherapy regimen. Also, patients had to be ineligible for intensive chemotherapy and/or transplant at time of inclusion in the study. Patients were randomised 2:1 to the lenalidomide or the control arm. The investigator's choice treatment was selected before randomisation and consisted of monotherapy with either chlorambucil, cytarabine, rituximab, fludarabine, or gemcitabine.

Lenalidomide was administered orally 25 mg once daily for the first 21 days (D1 to D21) of repeating 28-day cycles until progression or unacceptable toxicity. Patients with moderate renal insufficiency were to receive a lower starting dose of lenalidomide 10 mg daily on the same schedule.

The baseline demographic were comparable between the lenalidomide arm and control arm. Both patient populations presented a median age of 68.5 years with comparable male to female ratio. The ECOG performance status was comparable between both groups, as was the number of prior therapies.

The primary efficacy endpoint in study MCL-002 was progression-free survival (PFS).

The efficacy results for the Intent-to-Treat (ITT) population were assessed by the Independent Review Committee (IRC), and are presented in the table below.

Table 12. Summary of efficacy results – study MCL-002, intent-to-treat population

	Lenalidomide Arm N = 170	Control Arm N = 84
PFS		
PFS, median^a [95% CI]^b (weeks)	37.6 [24.0, 52.6]	22.7 [15.9, 30.1]
Sequential HR [95% CI]^c	0.61 [0.44, 0.84]	
Sequential log-rank test, p-value^e	0.004	
Response^a, n (%)		
Complete response (CR)	8 (4.7)	0 (0.0)
Partial response (PR)	60 (35.3)	9 (10.7)
Stable disease (SD) ^b	50 (29.4)	44 (52.4)
Progressive disease (PD)	34 (20.0)	26 (31.0)
Not done/Missing	18 (10.6)	5 (6.0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95% CI]^c	68 (40.0) [32.58, 47.78]	9 (10.7) ^d [5.02, 19.37]
p-value^e	< 0.001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95% CI]^c	8 (4.7) [2.05, 9.06]	0 (0.0) [95.70, 100.00]
p-value^e	0.043	
Duration of Response, median^a [95% CI] (weeks)	69.6 [41.1, 86.7]	45.1 [36.3, 80.9]
Overall Survival		
HR [95% CI]^c	0.89 [0.62, 1.28]	
Log-rank test, p-value	0.520	

CI = confidence interval; CRR = complete response rate; CR = complete response; CRu = complete response unconfirmed; DMC = Data Monitoring Committee; ITT = intent-to-treat; HR = hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; NA = not applicable; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SCT = stem cell transplantation; SD = stable disease; SE = standard error.

^a The median was based on the KM estimate.

^b Range was calculated as 95% CIs about the median survival time.

^c The mean and median are the univariate statistics without adjusting for censoring.

^d The stratification variables included time from diagnosis to first dose (< 3 years and ≥ 3 years), time from last prior systemic anti-lymphoma therapy to first dose (< 6 months and ≥ 6 months), prior SCT (yes or no), and MIPI at baseline (low, intermediate, and high risk).

^e Sequential test was based on a weighted mean of a log-rank test statistic using the unstratified log-rank test for sample size increase and the unstratified log-rank test of the primary analysis. The weights are based on observed events at the time the third DMC meeting was held and based on the difference between observed and expected events at the time of the primary analysis. The associated sequential HR and the corresponding 95% CI are presented.

In study MCL-002 in the ITT population, there was an overall apparent increase in deaths within 20 weeks in the lenalidomide arm 22/170 (13%) versus 6/84 (7%) in the control arm. In patients with high tumour burden, corresponding figures were 16/81 (20%) and 2/28 (7%) (see section 4.4).

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with lenalidomide in all subsets of the paediatric population in multiple myeloma, myelodysplastic syndromes and mantle cell lymphoma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Lenalidomide has an asymmetric carbon atom and can therefore exist as the optically active forms S(-) and R(+). Lenalidomide is produced as a racemic mixture. Lenalidomide is generally more soluble in organic solvents but exhibits the greatest solubility in 0.1N HCl buffer.

Absorption

Lenalidomide is rapidly absorbed following oral administration in healthy volunteers, under fasting conditions, with maximum plasma concentrations occurring between 0.5 and 2 hours post-dose. In patients, as well as in healthy volunteers, the maximum concentration (C_{max}) and area-under-the-concentration time curve (AUC) increase proportionally with increases in dose. Multiple dosing does not cause marked medicinal product accumulation. In plasma, the relative exposures of the S- and R- enantiomers of lenalidomide are approximately 56% and 44%, respectively.

Co-administration with a high-fat and high-calorie meal in healthy volunteers reduces the extent of absorption, resulting in an approximately 20% decrease in area under the concentration versus time curve (AUC) and 50% decrease in C_{max} in plasma. However, in the main multiple myeloma and myelodysplastic syndromes registration trials where the efficacy and safety were established for lenalidomide, the medicinal product was administered without regard to food intake. Thus, lenalidomide can be administered with or without food.

Population pharmacokinetic analyses indicate that the oral absorption rate of lenalidomide is similar among MM, MDS and MCL patients.

Distribution

In vitro (^{14}C)-lenalidomide binding to plasma proteins was low with mean plasma protein binding at 23% and 29% in multiple myeloma patients and healthy volunteers, respectively.

Lenalidomide is present in human semen (< 0.01% of the dose) after administration of 25 mg/day and the medicinal product is undetectable in semen of a healthy subject 3 days after stopping the substance (see section 4.4).

Biotransformation and elimination

Results from human *in vitro* metabolism studies indicate that lenalidomide is not metabolised by cytochrome P450 enzymes suggesting that administration of lenalidomide with medicinal products that inhibit cytochrome P450 enzymes is not likely to result in metabolic medicinal product interactions in humans. *In vitro* studies indicate that lenalidomide has no inhibitory effect on CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A, or UGT1A1. Therefore, lenalidomide is unlikely to cause any clinically relevant medicinal product interactions when co-administered with substrates of these enzymes.

In vitro studies indicate that lenalidomide is not a substrate of human breast cancer resistance protein (BCRP), multidrug resistance protein (MRP) transporters MRP1, MRP2, or MRP3, organic anion transporters (OAT) OAT1 and OAT3, organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1), organic cation transporters (OCT) OCT1 and OCT2, multidrug and toxin extrusion protein (MATE) MATE1, and organic cation transporters novel (OCTN) OCTN1 and OCTN2.

In vitro studies indicate that lenalidomide has no inhibitory effect on human bile salt export pump (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, and OCT2.

A majority of lenalidomide is eliminated through urinary excretion. The contribution of renal excretion to total clearance in subjects with normal renal function was 90%, with 4% of lenalidomide eliminated in faeces.

Lenalidomide is poorly metabolized as 82% of the dose is excreted unchanged in urine. Hydroxy-lenalidomide and N-acetyl-lenalidomide represent 4.59% and 1.83% of the excreted dose, respectively. The renal clearance of lenalidomide exceeds the glomerular filtration rate and therefore is at least actively secreted to some extent.

At doses of 5 to 25 mg/day, half-life in plasma is approximately 3 hours in healthy volunteers and ranges from 3 to 5 hours in patients with multiple myeloma, myelodysplastic syndromes or mantle cell lymphoma.

Older people

No dedicated clinical studies have been conducted to evaluate pharmacokinetics of lenalidomide in the elderly. Population pharmacokinetic analyses included patients with ages ranging from 39 to 85 years old and indicate that age does not influence lenalidomide clearance (exposure in plasma). Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection and it would be prudent to monitor renal function.

Renal impairment

The pharmacokinetics of lenalidomide was studied in subjects with renal impairment due to nonmalignant conditions. In this study, two methods were used to classify renal function: the urinary creatinine clearance measured over 24 hours and the creatinine clearance estimated by Cockcroft-Gault formula. The results indicate that as renal function decreases (< 50 mL/min), the total lenalidomide clearance decreases proportionally resulting in an increase in AUC. The AUC was increased by approximately 2.5, 4 and 5-fold in subjects with moderate renal impairment, severe renal impairment, and end-stage renal disease, respectively, compared to the group combining subjects with normal renal function and subjects with mild renal impairment. The half-life of lenalidomide increased from approximately 3.5 hours in subjects with creatinine clearance > 50 mL/min to more than 9 hours in subjects with reduced renal function < 50 mL/min. However, renal impairment did not alter the oral absorption of lenalidomide. The C_{\max} was similar between healthy subjects and patients with renal impairment. Approximately 30% of the medicinal product in the body was removed during a single 4-hour dialysis session. Recommended dose adjustments in patients with impaired renal function are described in section 4.2.

Hepatic impairment

Population pharmacokinetic analyses included patients with mild hepatic impairment ($N=16$, total bilirubin >1 to ≤ 1.5 x ULN or AST $> ULN$) and indicate that mild hepatic impairment does not influence lenalidomide clearance (exposure in plasma). There are no data available for patients with moderate to severe hepatic impairment.

Other intrinsic factors

Population pharmacokinetic analyses indicate that body weight (33- 135 kg), gender, race and type of haematological malignancy (MM, MDS or MCL) do not have a clinically relevant effect on lenalidomide clearance in adult patients.

5.3 Preclinical safety data

An embryofetal development study has been conducted in monkeys administered lenalidomide at doses from 0.5 and up to 4 mg/kg/day. Findings from this study indicate that lenalidomide produced external malformations including non-patent anus and malformations of upper and lower extremities (bent, shortened, malformed, malrotated and/or absent part of the extremities, oligo and/or polydactyly) in the offspring of female monkeys who received the active substance during pregnancy.

Various visceral effects (discoloration, red foci at different organs, small colourless mass above atrio-ventricular valve, small gall bladder, malformed diaphragm) were also observed in single fetuses.

Lenalidomide has a potential for acute toxicity; minimum lethal doses after oral administration were > 2000 mg/kg/day in rodents. Repeated oral administration of 75, 150 and 300 mg/kg/day to rats for up to 26 weeks produced a reversible treatment-related increase in kidney pelvis mineralisation in all 3 doses, most notably in females. The no observed adverse effect level (NOAEL) was considered to be less than 75 mg/kg/day, and is approximately 25-fold greater than the human daily exposure based on AUC exposure. Repeated oral administration of 4 and 6 mg/kg/day to monkeys for up to 20 weeks produced mortality and significant toxicity (marked weight loss, reduced red and white blood cell and platelet counts, multiple organ haemorrhage, gastrointestinal tract inflammation, lymphoid, and bone marrow atrophy). Repeated oral administration of 1 and 2 mg/kg/day to monkeys for up to 1 year produced reversible changes in bone marrow cellularity, a slight decrease in myeloid/erythroid cell ratio and thymic atrophy. Mild suppression of

white blood cell count was observed at 1 mg/kg/day corresponding to approximately the same human dose based on AUC comparisons.

In vitro (bacterial mutation, human lymphocytes, mouse lymphoma, Syrian Hamster Embryo cell transformation) and *in vivo* (rat micronucleus) mutagenicity studies revealed no drug related effects at either the gene or chromosomal level. Carcinogenicity studies with lenalidomide have not been conducted.

Developmental toxicity studies were previously conducted in rabbits. In these studies, rabbits were administered 3, 10 and 20 mg/kg/day orally. An absence of the intermediate lobe of the lung was observed at 10 and 20 mg/kg/day with dose dependence and displaced kidneys were observed at 20 mg/kg/day. Although it was observed at maternotoxic levels they may be attributable to a direct effect. Soft tissue and skeletal variations in the fetuses were also observed at 10 and 20 mg/kg/day.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents

Anhydrous lactose
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Capsule shell

Revlimid 2.5 mg/ 10 mg/ 20 mg hard capsules

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Indigo carmine (E132)
Yellow iron oxide (E172)

Revlimid 5 mg/ 25 mg hard capsules

Gelatin
Titanium dioxide (E171)

Revlimid 7.5 mg hard capsules

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)

Revlimid 15 mg hard capsules

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Indigo carmine (E132)

Printing ink

Shellac
Propylene glycol
Black iron oxide (E172)
Potassium hydroxide

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Polyvinylchloride (PVC) / Polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) / Aluminium foil blisters containing 7 hard capsules.

Revlimid 2.5 mg/ 5 mg/ 7.5 mg/ 10 mg/ 15 mg/ 20 mg/ 25 mg hard capsules

Pack size of 7 or 21 capsules. Not all pack sizes may be available.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Capsules should not be opened or crushed. If powder from lenalidomide makes contact with the skin, the skin should be washed immediately and thoroughly with soap and water. If lenalidomide makes contact with the mucous membranes, they should be thoroughly flushed with water.

Any unused product or waste material should be returned to the pharmacist for safe disposal in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Revlimid 2.5 mg hard capsules

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg hard capsules

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/008

Revlimid 7.5 mg hard capsules

EU/1/07/391/006

EU/1/07/391/012

Revlimid 10 mg hard capsules

EU/1/07/391/002

EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg hard capsules

EU/1/07/391/003

EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg hard capsules

EU/1/07/391/009

EU/1/07/391/013

190513_V.48_Revlimid_EU_PI_EN

Revlimid 25 mg hard capsules

EU/1/07/391/004

EU/1/07/391/014

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 June 2007

Date of latest renewal: 16 February 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

13/05/2019

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency:
<http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Netherlands

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING THE SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic Safety Update Reports

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

• Additional risk minimisation measures

1. The MAH shall agree the details of a controlled distribution system with the National Competent Authorities and must implement such programme nationally to ensure that:
 - Prior to launch, all doctors who intend to prescribe Revlimid and all pharmacists who may dispense Revlimid receive a direct healthcare professional communication as described below.
 - Prior to prescribing (and where appropriate, and in agreement with the national competent authority, prior to dispensing) all healthcare professionals who intend to prescribe (and dispense) Revlimid are provided with a physician information pack containing the following:
 - Educational health care professional's kit
 - Educational brochures for patients
 - Patient cards
 - Summary of product characteristics (SmPC) and package leaflet and labelling.

2. The MAH shall implement a pregnancy prevention programme (PPP) in each Member State. Details of the PPP should be agreed with the National Competent Authorities in each Member State and put in place prior to the launch of the product.
3. The MAH should agree the final text of the Direct Healthcare Professional Communication and the physician information pack contents with the National Competent Authority in each Member State and ensure that the materials contain the key elements as described below.
4. The MAH should agree on the implementation of the patient card system in each Member State.
5. The MAH should also agree with each Member State:
 - The details of the implementation of the MDS Post-Authorisation Safety Study (MDS PASS)

Key elements to be included

Direct Healthcare Professional Communications

The Direct Healthcare Professional Communication prior to launch shall consist of two parts:

- A core text as agreed by the CHMP.
- National specific requirements agreed with the National Competent Authority regarding:
 - Distribution of the product
 - To ensure that all appropriate measures have been performed prior to Revlimid being dispensed

The Educational Healthcare Professional's Kit

The Educational Health Care Professional's Kit shall contain the following elements:

- Brief background on lenalidomide and its licensed indication
- Posology
- Maximum duration of treatment prescribed
 - 4 weeks treatment for women with childbearing potential
 - 12 weeks treatment for men and women without childbearing potential
- The need to avoid foetal exposure due to teratogenicity of lenalidomide in animals and the expected teratogenic effect of lenalidomide in humans including a summary of the results of study CC-5013-TOX-004
- Obligations of the health care professional in relation to the prescribing of Revlimid
 - Need to provide comprehensive advice and counselling to patients
 - That patients should be capable of complying with the requirements for the safe use of Revlimid
 - Need to provide patients with appropriate patient educational brochure and patient card
- Safety advice relevant to all patients
 - Disposal of unwanted medicine
 - Local country specific arrangements for a prescription for Revlimid to be dispensed
 - Description of risk of tumour flare reaction in MCL patients
 - Description of the risk of progression to AML in MDS patients including incidence rates from clinical trials
 - Description of risk of SPM
- Description of the PPP and categorisation of patients based on sex and childbearing potential
 - Algorithm for implementation of PPP
 - Definition of women of childbearing potential (WCBP) and actions the physician should take if unsure
- Safety advice for women of childbearing potential
 - The need to avoid foetal exposure
 - Description of the PPP

- Need for adequate contraception (even if woman has amenorrhoea) and definition of adequate contraception
- Pregnancy test regime
 - Advice on suitable tests
 - Before commencing treatment
 - During treatment based on method of contraception
 - After finishing treatment
- Need to stop Revlimid immediately upon suspicion of pregnancy
- Need to tell treating doctor immediately upon suspicion of pregnancy
- Safety advice for men
 - The need to avoid foetal exposure
 - The need to use condoms if sexual partner is pregnant or a WCBP not using effective contraceptions (even if man has had a vasectomy)
 - During Revlimid treatment
 - For at least 7 days following final dose.
 - That if his partner becomes pregnant whilst he is taking Revlimid or shortly after he has stopped taking Revlimid he should inform his treating doctor immediately
- Requirements in the event of pregnancy
 - Instructions to stop Revlimid immediately upon suspicion of pregnancy, if female patient
 - Need to refer to physician specialised or experienced in dealing with teratology and its diagnosis for evaluation and advice
 - Local contact details for reporting of any suspected pregnancy
 - Pregnancy reporting form
- Check list for physicians ensuring that patients receive the appropriate counselling concerning the treatment, contraceptive methods and pregnancy prevention appropriate for their sex and childbearing status at treatment initiation.
- Details on the MDS PASS emphasizing that prior to prescribing Revlimid, the healthcare professionals should enroll MDS patients into the PASS.
- Adverse event reporting forms

Educational Brochures for patients

The Educational brochures for patients should be of 3 types:

- Brochure for women patients of childbearing potential
- Brochure for women patients who are not of childbearing potential
- Brochure for male patients

All patient brochures should contain the following elements:

- That lenalidomide is teratogenic in animals and is expected to be teratogenic in humans
- Description of the patient card and its necessity
- Disposal of unwanted medicine
- Guidance on handling lenalidomide for patients, caregivers and family members
- National or other applicable specific arrangements for a prescription for Revlimid to be dispensed
- That the patient should not give Revlimid to any other person
- That the patient should not donate blood during therapy (including during dose interruptions) and for at least 7 days after discontinuation of Revlimid treatment
- That the patient should tell their doctor about any adverse events
- That a study is being conducted to collect information regarding the safety of the medicinal product and to monitor its appropriate use; and that MDS patients should be included in the study prior to the start of the treatment with Revlimid

The following information should also be provided in the appropriate brochure:

Brochure for women patients with childbearing potential

- The need to avoid foetal exposure
- Description of the PPP
- Need for adequate contraception and definition of adequate contraception

- Pregnancy test regime
 - Before commencing treatment
 - During treatment, at least every 4 weeks except in case of confirmed tubal sterilisation
 - After finishing treatment
- The need to stop Revlimid immediately upon suspicion of pregnancy
- The need to contact their doctor immediately upon suspicion of pregnancy

Brochure for male patients

- The need to avoid foetal exposure
- The need to use condoms if sexual partner is pregnant or a WCBP not using effective contraceptions (even if man has had vasectomy)
 - During Revlimid treatment
 - For at least 7 days following final dose
- That if his partner becomes pregnant he should inform his treating doctor immediately
- That he should not donate semen or sperm during therapy (including during dose interruptions) and at least for 7 days after discontinuation of Revlimid treatment

Patient Card

The patient card shall contain the following elements:

- Verification that appropriate counselling has taken place
 - Documentation of childbearing status potential
 - Pregnancy test dates and results
- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
Post-authorisation non-interventional, safety studies of patients with myelodysplastic syndromes (MDS) treated with lenalidomide to gather safety data on the use of lenalidomide in MDS patients and monitor off-label use (CC-5013-MDS-010 and CC-5013-MDS-012).	Annual safety updates with PSURs Final report of study results: <ul style="list-style-type: none"> • CC-5013-MDS-010, Q1 2023 • CC-5013-MDS-012, Q3 2023
A post-authorisation non-interventional, safety study of transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) treated with lenalidomide to gather safety data on the use of lenalidomide in NDMM patients.	Annual safety updates with PSURs Final report of study results: 01 December 2025

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revlimid 2.5 mg hard capsules
lenalidomide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 2.5 mg lenalidomide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

7 hard capsules
21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For oral use.

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

WARNING: Risk of severe birth defects. Do not use while pregnant or breastfeeding.
You must follow the Revlimid Pregnancy Prevention Programme.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Return unused medicines to the pharmacist.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/391/007 7 hard capsules
EU/1/07/391/005 21 hard capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Revlimid 2.5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2 D bar code carrying the unique identifier

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revlimid 2.5 mg hard capsules
lenalidomide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe B.V.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revlimid 5 mg hard capsules
lenalidomide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 5 mg lenalidomide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

7 hard capsules
21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For oral use.

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

WARNING: Risk of severe birth defects. Do not use while pregnant or breastfeeding.
You must follow the Revlimid Pregnancy Prevention Programme.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Return unused medicines to the pharmacist.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/391/008 7 hard capsules
EU/1/07/391/001 21 hard capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Revlimid 5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2 D bar code carrying the unique identifier

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revlimid 5 mg hard capsules
lenalidomide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe B.V.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revlimid 7.5 mg hard capsules
lenalidomide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 7.5 mg lenalidomide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

7 hard capsules
21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For oral use.

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

WARNING: Risk of severe birth defects. Do not use while pregnant or breastfeeding.
You must follow the Revlimid Pregnancy Prevention Programme.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Return unused medicines to the pharmacist.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/391/012 7 hard capsules
EU/1/07/391/006 21 hard capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Revlimid 7.5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2 D bar code carrying the unique identifier

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revlimid 7.5 mg hard capsules
lenalidomide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe B.V.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revlimid 10 mg hard capsules
lenalidomide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 10 mg lenalidomide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

7 hard capsules
21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For oral use.

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

WARNING: Risk of severe birth defects. Do not use while pregnant or breastfeeding.
You must follow the Revlimid Pregnancy Prevention Programme.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Return unused medicines to the pharmacist.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/391/010 7 hard capsules
EU/1/07/391/002 21 hard capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Revlimid 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2 D bar code carrying the unique identifier

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revlimid 10 mg hard capsules
lenalidomide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe B.V.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revlimid 15 mg hard capsules
lenalidomide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 15 mg lenalidomide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

7 hard capsules
21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For oral use.

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

WARNING: Risk of severe birth defects. Do not use while pregnant or breastfeeding.
You must follow the Revlimid Pregnancy Prevention Programme.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Return unused medicines to the pharmacist.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/391/011 7 hard capsules
EU/1/07/391/003 21 hard capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Revlimid 15 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2 D bar code carrying the unique identifier

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revlimid 15 mg hard capsules
lenalidomide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe B.V.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revlimid 20 mg hard capsules
lenalidomide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 20 mg lenalidomide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

7 hard capsules
21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For oral use.

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

WARNING: Risk of severe birth defects. Do not use while pregnant or breastfeeding.
You must follow the Revlimid Pregnancy Prevention Programme.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Return unused medicines to the pharmacist.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/391/013 7 hard capsules
EU/1/07/391/009 21 hard capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Revlimid 20 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2 D bar code carrying the unique identifier

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revlimid 20 mg hard capsules
lenalidomide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe B.V.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revlimid 25 mg hard capsules
lenalidomide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 25 mg lenalidomide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

7 hard capsules
21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For oral use.

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

WARNING: Risk of severe birth defects. Do not use while pregnant or breastfeeding.
You must follow the Revlimid Pregnancy Prevention Programme.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Return unused medicines to the pharmacist.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/391/014 7 hard capsules
EU/1/07/391/004 21 hard capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Revlimid 25 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2 D bar code carrying the unique identifier

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revlimid 25 mg hard capsules
lenalidomide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe B.V.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Revlimid 2.5 mg hard capsules
Revlimid 5 mg hard capsules
Revlimid 7.5 mg hard capsules
Revlimid 10 mg hard capsules
Revlimid 15 mg hard capsules
Revlimid 20 mg hard capsules
Revlimid 25 mg hard capsules

lenalidomide

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Revlimid is and what it is used for
2. What you need to know before you take Revlimid
3. How to take Revlimid
4. Possible side effects
5. How to store Revlimid
6. Contents of the pack and other information

1. What Revlimid is and what it is used for

What Revlimid is

Revlimid contains the active substance 'lenalidomide'. This medicine belongs to a group of medicines which affect how your immune system works.

What Revlimid is used for

Revlimid is used in adults for:

1. Multiple myeloma
2. Myelodysplastic syndromes
3. Mantle cell lymphoma

Multiple myeloma

Multiple myeloma is a type of cancer which affects a certain kind of white blood cell, called the plasma cell. These cells collect in the bone marrow and divide, becoming out of control. This can damage the bones and kidneys.

Multiple myeloma generally cannot be cured. However, the signs and symptoms can be greatly reduced or disappear for a period of time. This is called a 'response'.

Newly diagnosed multiple myeloma – in patients who have had a bone marrow transplant

Revlimid is used on its own as a maintenance therapy after patients have recovered enough following a bone marrow transplant.

Newly diagnosed multiple myeloma – in patients who cannot have a bone marrow transplant

Revlimid is taken with other medicines. These may include:

- a chemotherapy medicine called ‘bortezomib’
- an anti-inflammatory medicine called ‘dexamethasone’
- a chemotherapy medicine called ‘melphalan’ and
- an immunosuppressant medicine called ‘prednisone’.

You will take these other medicines at the start of treatment and then continue to take Revlimid on its own.

If you are aged 75 years or older or have moderate to severe kidney problems - your doctor will check you carefully before starting treatment.

Multiple myeloma – in patients who have had treatment before

Revlimid is taken together with an anti-inflammatory medicine called ‘dexamethasone’.

Revlimid can stop the signs and symptoms of multiple myeloma getting worse. It has also been shown to delay multiple myeloma from coming back following treatment.

Myelodysplastic syndromes (MDS)

MDS are a collection of many different blood and bone marrow diseases. The blood cells become abnormal and do not function properly. Patients can experience a variety of signs and symptoms including a low red blood cell count (anemia), the need for a blood transfusion, and be at risk of infection.

Revlimid is used alone to treat adult patients who have been diagnosed with MDS, when all of the following apply:

- you need regular blood transfusions to treat low levels of red blood cells (‘transfusion-dependent anemia’)
- you have an abnormality of cells in the bone marrow called an ‘isolated deletion 5q cytogenetic abnormality’. This means your body does not make enough healthy blood cells
- other treatments have been used before, are not suitable or do not work well enough.

Revlimid can increase the number of healthy red blood cells that the body produces by reducing the number of abnormal cells:

- this can reduce the number of blood transfusions needed. It is possible that no transfusions will be needed.

Mantle cell lymphoma (MCL)

MCL is a cancer of part of the immune system (the lymph tissue). It affects a type of white blood cell called ‘B-lymphocytes’ or B-cells. MCL is a disease where B-cells grow in an uncontrolled way and build up in the lymph tissue, bone marrow or blood.

Revlimid is used alone to treat adult patients who have previously been treated with other medicines.

How Revlimid works

Revlimid works by affecting the body’s immune system and directly attacking the cancer. It works in a number of different ways:

- by stopping the cancer cells developing
- by stopping blood vessels growing in the cancer
- by stimulating part of the immune system to attack the cancer cells.

2. What you need to know before you take Revlimid

You must read the package leaflet of all medicinal products to be taken in combination with Revlimid before starting treatment with Revlimid.

Do not take Revlimid:

- if you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to become pregnant, **as Revlimid is expected to be harmful to an unborn child** (see section 2, ‘Pregnancy, breast-feeding and contraception – information for women and men’).
- if you are able to become pregnant, unless you follow all the necessary measures to prevent you from becoming pregnant (see section 2, ‘Pregnancy, breast-feeding and contraception – information for women and men’). If you are able to become pregnant, your doctor will record with each prescription that the necessary measures have been taken and provide you with this confirmation.
- if you are allergic to lenalidomide or any of the other ingredients of this medicine listed in section 6. If you think you may be allergic, ask your doctor for advice.

If any of these apply to you, do not take Revlimid. Talk to your doctor if you are not sure.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Revlimid if:

- you have had blood clots in the past - you have an increased risk of developing blood clots in the veins and arteries during treatment
- you have any signs of an infection, such as a cough or fever
- you have or have ever had previous viral infection, particularly: hepatitis B infection, varicella zoster, HIV. If you are in doubt, talk to your doctor. Treatment with Revlimid may cause the virus to become active again, in patients who carry the virus. This results in a recurrence of the infection. Your doctor should check whether you have ever had hepatitis B infection
- you have kidney problems - your doctor may adjust your dose of Revlimid
- you have had a heart attack, have ever had a blood clot, or if you smoke, have high blood pressure or high cholesterol levels
- you have had an allergic reaction whilst taking thalidomide (another medicine used to treat multiple myeloma) such as rash, itching, swelling, dizziness or trouble breathing
- you have experienced in the past a combination of any of the following symptoms: widespread rash, red skin, high body temperature, flu-like symptoms, liver enzyme elevations, blood abnormalities (eosinophilia), enlarged lymph nodes – these are signs of a severe skin reaction called Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms which is also known as DRESS or drug hypersensitivity syndrome. (see also section 4 “Possible side effects”).

If any of the above apply to you, tell your doctor, pharmacist or nurse before starting treatment.

At any time during or after your treatment, tell your doctor or nurse immediately if you: experience blurred, loss of or double vision, difficulty speaking, weakness in an arm or a leg, a change in the way you walk or problems with your balance, persistent numbness, decreased sensation or loss of sensation, memory loss or confusion. These may all be symptoms of a serious and potentially fatal brain condition known as progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). If you had these symptoms prior to treatment with lenalidomide, tell your doctor about any change in these symptoms.

Tests and checks

Before and during the treatment with Revlimid you will have regular blood tests. This is because Revlimid may cause a fall in the blood cells that help fight infection (white blood cells) and help the blood to clot (platelets).

Your doctor will ask you to have a blood test:

- before treatment
- every week for the first 8 weeks of treatment
- then at least every month after that.

For patients with MDS taking Revlimid

If you have MDS, you may be more likely to get a more advanced condition called acute myeloid leukaemia (AML). In addition, it is not known how Revlimid affects the chances of you getting AML. Your doctor may therefore do tests to check for signs which may better predict the likelihood of you getting AML during your treatment with Revlimid.

For patients with MCL taking Revlimid

Your doctor will ask you to have a blood test:

- before treatment
- every week for the first 8 weeks (2 cycles) of treatment
- then every 2 weeks in cycles 3 and 4 (see section 3 ‘Treatment cycle’ for more information)
- after this it will happen at the start of each cycle and
- at least every month.

Your doctor may check if you have a high total amount of tumour throughout the body, including your bone marrow. This could lead to a condition where the tumours break down and cause unusual levels of chemicals in the blood which can lead to kidney failure (this condition is called ‘Tumour Lysis Syndrome’).

Your doctor may check you for changes to your skin such as red spots or rashes.

Your doctor may adjust your dose of Revlimid or stop your treatment based on the results of your blood tests and on your general condition. If you are newly diagnosed, your doctor may also assess your treatment based on your age and other conditions you already have.

Blood donation

You should not donate blood during treatment and for at least 7 days after the end of treatment.

Children and adolescents

Revlimid is not recommended for use in children and adolescents under 18 years.

Elderly and people with kidney problems

If you are aged 75 years or older or have moderate to severe kidney problems - your doctor will check you carefully before starting treatment.

Other medicines and Revlimid

Tell your doctor or nurse if you are taking or have recently taken any other medicines. This is because Revlimid can affect the way some other medicines work. Also, some other medicines can affect the way Revlimid works.

In particular, tell your doctor or nurse if you are taking any of the following medicines:

- some medicines used to prevent pregnancy such as oral contraceptives, as they may stop working
- some medicines used for heart problems – such as digoxin
- some medicines used to thin the blood – such as warfarin.

Pregnancy, breast-feeding and contraception - information for women and men

Pregnancy

For women taking Revlimid

- You must not take Revlimid if you are pregnant, as it is expected to be harmful to an unborn baby.
- You must not become pregnant while taking Revlimid. Therefore you must use effective methods of contraception if you are a woman of childbearing potential (see ‘Contraception’).
- If you do become pregnant during your treatment with Revlimid, you must stop the treatment and inform your doctor immediately.

For men taking Revlimid

- If your partner becomes pregnant whilst you are taking Revlimid, you should inform your doctor immediately. It is recommended that your partner seeks medical advice.
- You must also use effective methods of contraception (see 'Contraception').

Breast-feeding

You must not breast-feed when taking Revlimid, as it is not known if Revlimid passes into breast milk.

Contraception

For women taking Revlimid

Before starting the treatment, ask your doctor if you are able to become pregnant, even if you think this is unlikely.

If you are able to become pregnant

- you will have pregnancy tests under the supervision of your doctor (before every treatment, at least every 4 weeks during treatment, and at least 4 weeks after the treatment has finished) except where it has been confirmed that the fallopian tubes have been severed and sealed, to stop eggs from reaching the uterus (tubal sterilisation)

AND

- you must use effective methods of contraception for at least 4 weeks before starting treatment, during treatment, and until at least 4 weeks after stopping treatment. Your doctor will advise you on appropriate methods of contraception.

For men taking Revlimid

Revlimid passes into human semen. If your female partner is pregnant or able to become pregnant, and she does not use effective methods of contraception, you must use condoms during treatment and for at least 7 days after the end of treatment, even if you have had a vasectomy.

Driving and using machines

Do not drive or operate machines if you feel dizzy, tired, sleepy, have vertigo or blurred vision after taking Revlimid.

Revlimid contains lactose

Revlimid contains lactose. If you have been told by your doctor that you have intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take Revlimid

Revlimid must be given to you by healthcare professionals with experience in treating multiple myeloma, MDS or MCL.

- When Revlimid is used to treat multiple myeloma in patients who cannot have a bone marrow transplant or have had other treatments before, it is taken with other medicines (see section 1 'What Revlimid is used for').
- When Revlimid is used to treat multiple myeloma in patients who have had a bone marrow transplant or to treat patients with MDS or MCL, it is taken alone.

Always take Revlimid exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

If you are taking Revlimid in combination with other medicines, you should refer to the package leaflets for these medicines for further information on their use and effects.

Treatment cycle

Revlimid is taken on certain days over 3 weeks (21 days).

- Every 21 days is called a 'treatment cycle'.
- Depending on the day of the cycle, you will take one or more of the medicines. However, on some days you do not take any of the medicines.
- After completing every 21-day cycle, you should start a new 'cycle' over the next 21 days.

OR

Revlimid is taken on certain days over 4 weeks (28 days).

- Every 28 days is called a 'treatment cycle'.
- Depending on the day of the cycle, you will take one or more of the medicines. However, on some days you do not take any of the medicines.
- After completing every 28-day cycle, you should start a new 'cycle' over the next 28 days.

How much Revlimid to take

Before you start treatment, your doctor will tell you:

- how much Revlimid you should take
- how much of the other medicines you should take in combination with Revlimid, if any
- on what days of your treatment cycle to take each medicine.

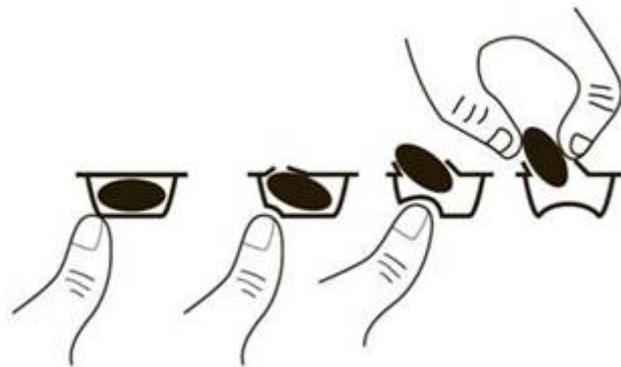
How and when to take Revlimid

- swallow the capsules whole, preferably with water.
- do not break, open or chew the capsules. If powder from a broken Revlimid capsule makes contact with the skin, wash the skin immediately and thoroughly with soap and water.
- the capsules can be taken either with or without food.
- you should take Revlimid at about the same time on the scheduled days.

Taking this medicine

To remove the capsule from the blister:

- press only one end of the capsule out to push it through the foil
- do not put pressure on the centre of the capsule, as this can cause it to break.



Duration of the treatment with Revlimid

Revlimid is taken in treatment cycles, each cycle lasting 21 or 28 days (see above 'Treatment cycle'). You should continue the cycles of treatment until your doctor tells you to stop.

If you take more Revlimid than you should

If you take more Revlimid than was prescribed, tell your doctor immediately.

If you forget to take Revlimid

If you forget to take Revlimid at your regular time and:

- less than 12 hours have passed - take your capsule immediately.
- more than 12 hours have passed - do not take your capsule. Take your next capsule at the usual time the next day.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, Revlimid can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects which may affect more than 1 in 10 people (very common)

Revlimid may reduce the number of white blood cells that fight infection and also the blood cells which help the blood to clot (platelets) which may lead to bleeding disorders such as nosebleeds and bruising.

Revlimid may also cause blood clots in the veins (thrombosis).

Therefore **you must tell your doctor immediately** if you experience:

- Fever, chills, sore throat, cough, mouth ulcers or any other symptoms of infection including within the bloodstream (sepsis)
- Bleeding or bruising in the absence of injury
- Chest pain or leg pain
- Shortness of breath

Other side effects

It is important to note that a small number of patients may develop additional types of cancer, and it is possible that this risk may be increased with Revlimid treatment. Therefore your doctor should carefully evaluate the benefit and risk when you are prescribed Revlimid.

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- A fall in the number of red blood cells which may cause anemia leading to tiredness and weakness
- Constipation, diarrhoea, nausea, redness of skin, rashes, vomiting, muscle cramps, muscle weakness, muscle pain, muscle aches, bone pain, joint pain, back pain, pain in the extremities, tiredness, generalised swelling including swelling of your arms and legs
- Fever and flu like symptoms including fever, muscle ache, headache, earache and chills
- Numbness, tingling or burning sensation to the skin, pains in hands or feet, dizziness, tremor, changes in the way things taste
- Chest pain spreading to the arms, neck, jaw, back or stomach, feeling sweaty and breathless, feeling sick or vomiting, which may be symptoms of a heart attack (myocardial infarction)
- Decreased appetite
- Low levels of potassium and/or sodium in the blood
- Leg pain (which could be a symptom of thrombosis), chest pain or shortness of breath (which may be a symptom of blood clots in the lungs, called pulmonary embolism)
- Infections of all types
- Infection of the lung and the upper respiratory tract, shortness of breath
- Blurred vision
- Clouding of your eye (cataract)
- Kidney problems
- Increase in liver test results
- Changes to a protein in the blood that can cause swelling of the arteries (vasculitis)
- Increases in your blood sugar level (diabetes)
- Decreases in your blood sugar
- Headache
- Dry skin
- Stomach pain
- Mood change, difficulty sleeping
- Cough
- A fall in blood pressure
- Sore inflamed mouth, dry mouth
- Dehydration

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- Infection of the sinuses that surround the nose
- Bleeding from the gums, stomach, or bowels
- Increase in pain, tumour size, redness around the tumour
- Increased blood pressure, slow, fast or irregular heart beat
- Darkening of your skin
- Skin eruptions, skin cracking, flaking or peeling skin
- Hives, itching, increased sweating
- Difficulty swallowing
- Heartburn
- Production of much more or much less urine than usual (which may be a symptom of kidney failure), passing blood in the urine
- Shortness of breath especially when lying down (which may be a symptom of heart failure)
- Difficulty getting an erection
- Stroke, fainting, temporary loss of consciousness
- Muscle weakness
- Joint swelling
- Changes to blood thyroid hormone, low levels of calcium, phosphate or magnesium in the blood
- Depression
- Deafness
- Difficulty speaking
- Abnormal liver test results, liver injury
- Impaired balance, difficulty moving
- Ringing in the ears (tinnitus)
- Nerve pain, unpleasant abnormal sensation especially to touch
- An excess of iron in the body
- Thirst
- Confusion
- Toothache
- Weight loss

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):

- Bleeding within the skull
- Circulatory problems
- Loss of vision
- Loss of sex drive (libido)
- Passing large amount of urine with bone pain and weakness, which may be symptoms of a kidney disorder (Fanconi syndrome)
- Stomach pain, bloating, or diarrhoea, which may be symptoms of inflammation in the large intestine (called colitis or caecitis)
- Passing much more or much less urine than usual, which may be a symptom of a type of kidney problem (called renal tubular necrosis)
- Changes to the colour of your skin, sensitivity to sunlight
- Certain types of skin tumour
- Hives, rashes, swelling of eyes, mouth or face, difficulty breathing, or itching, which may be symptoms of an allergic reaction
- Widespread rash, high body temperature, liver enzyme elevations, blood abnormalities (eosinophilia), enlarged lymph nodes and other body organs involvement (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms which is also known as DRESS or drug hypersensitivity syndrome). Stop using lenalidomide if you develop these symptoms and contact your doctor or seek medical attention immediately. See also section 2.

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people):

- Serious allergic reaction that may begin as a rash in one area but spread with extensive loss of skin over the whole body (Stevens-Johnson syndrome and/or toxic epidermal necrolysis).

- Tumour lysis syndrome - metabolic complications that can occur during treatment of cancer and sometimes even without treatment. These complications are caused by the break-down products of dying cancer cells and may include the following: changes to blood chemistry - high potassium, phosphorus, uric acid, and low calcium consequently leading to changes in kidney function, heart beat, seizures, and sometimes death.

Not known side effects (frequency cannot be estimated from the available data):

- Sudden, or mild but worsening pain in the upper stomach and/or back, which remains for a few days, possibly accompanied by nausea, vomiting, fever and a rapid pulse – these symptoms may be due to inflammation of the pancreas.
- Wheezing, shortness of breath or a dry cough, which may be symptoms caused by inflammation of the tissue in the lungs.
- Yellow pigmentation to the skin, mucus membrane or eyes (jaundice), pale coloured stools, dark coloured urine, skin itch, rash, pain or swelling of the stomach – these may be symptoms of injury to the liver (hepatic disorder).
- Rare cases of muscle breakdown (muscle pain, weakness or swelling) which can lead to kidney problems (rhabdomyolysis) have been observed, some of them when Revlimid is administered with a statin (a type of cholesterol lowering medicines).
- A condition affecting the skin caused by inflammation of small blood vessels, along with pain in the joints and fever (leukocytoclastic vasculitis).
- Breakdown of the wall of the stomach or gut. This may lead to very serious infection. Tell your doctor if you have severe stomach pain, fever, nausea, vomiting, blood in your stool, or changes in bowel habits.
- Viral infections, including herpes zoster (also known as ‘shingles’, a viral disease that causes a painful skin rash with blisters) and recurrence of hepatitis B infection (which can cause yellowing of the skin and eyes, dark brown-colored urine, right-sided stomach pain, fever and feeling nauseous or being sick).
- Rejection of solid organ transplant (such as kidney, heart).

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Revlimid

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date, which is stated on the blister and on the carton after ‘EXP’. The expiry date refers to the last day of that month.
- This product does not require any special storage conditions.
- Do not use this medicine if you notice any damage or signs of tampering to the pack.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Please return unused medicines to your pharmacist. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Revlimid contains

Revlimid 2.5 mg hard capsules:

- The active substance is lenalidomide. Each capsule contains 2.5 mg of lenalidomide.
- The other ingredients are:
 - capsule contents: anhydrous lactose (see section 2), microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and magnesium stearate
 - capsule shell: gelatine, titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132) and yellow iron oxide (E172)
 - printing ink: shellac, propylene glycol, potassium hydroxide and black iron oxide (E172).

Revlimid 5 mg hard capsules:

- The active substance is lenalidomide. Each capsule contains 5 mg of lenalidomide.
- The other ingredients are:
 - capsule contents: anhydrous lactose (see section 2), microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and magnesium stearate
 - capsule shell: gelatine and titanium dioxide (E171)
 - printing ink: shellac, propylene glycol, potassium hydroxide and black iron oxide (E172).

Revlimid 7.5 mg hard capsules:

- The active substance is lenalidomide. Each capsule contains 7.5 mg of lenalidomide.
- The other ingredients are:
 - capsule contents: anhydrous lactose (see section 2), microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and magnesium stearate
 - capsule shell: gelatine, titanium dioxide (E171) and yellow iron oxide (E172)
 - printing ink: shellac, propylene glycol, potassium hydroxide and black iron oxide (E172).

Revlimid 10 mg hard capsules:

- The active substance is lenalidomide. Each capsule contains 10 mg of lenalidomide.
- The other ingredients are:
 - capsule contents: anhydrous lactose (see section 2), microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and magnesium stearate
 - capsule shell: gelatine, titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132) and yellow iron oxide (E172)
 - printing ink: shellac, propylene glycol, potassium hydroxide and black iron oxide (E172).

Revlimid 15 mg hard capsules:

- The active substance is lenalidomide. Each capsule contains 15 mg of lenalidomide.
- The other ingredients are:
 - capsule contents: anhydrous lactose (see section 2), microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and magnesium stearate
 - capsule shell: gelatine, titanium dioxide (E171) and indigo carmine (E132)
 - printing ink: shellac, propylene glycol, potassium hydroxide and black iron oxide (E172).

Revlimid 20 mg hard capsules:

- The active substance is lenalidomide. Each capsule contains 20 mg of lenalidomide.
- The other ingredients are:
 - capsule contents: anhydrous lactose (see section 2), microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and magnesium stearate
 - capsule shell: gelatine and titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132) and yellow iron oxide (E172)
 - printing ink: shellac, propylene glycol, potassium hydroxide and black iron oxide (E172).

Revlimid 25 mg hard capsules:

- The active substance is lenalidomide. Each capsule contains 25 mg of lenalidomide.
- The other ingredients are:
 - capsule contents: anhydrous lactose (see section 2), microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and magnesium stearate
 - capsule shell: gelatine and titanium dioxide (E171)
 - printing ink: shellac, propylene glycol, potassium hydroxide and black iron oxide (E172).

What Revlimid looks like and contents of the pack

Revlimid 2.5 mg hard capsules are blue-green/white, with 'REV 2.5 mg' written on them. The capsules are provided in packs. Each pack contains one or three blisters, each blister with seven capsules. This gives a total of 7 or 21 capsules per pack.

Revlimid 5 mg hard capsules are white, with 'REV 5 mg' written on them. The capsules are provided in packs. Each pack contains one or three blisters, each blister with seven capsules. This gives a total of 7 or 21 capsules per pack.

Revlimid 7.5 mg hard capsules are pale yellow/white, with 'REV 7.5 mg' written on them. The capsules are provided in packs. Each pack contains three blisters, each blister with seven capsules. This gives a total of 7 or 21 capsules per pack.

Revlimid 10 mg hard capsules are blue-green/pale yellow, with 'REV 10 mg' written on them. The capsules are provided in packs. Each pack contains one or three blisters, each blister with seven capsules. This gives a total of 7 or 21 capsules per pack.

Revlimid 15 mg hard capsules are pale blue/white, with 'REV 15 mg' written on them. The capsules are provided in packs. Each pack contains one or three blisters, each blister with seven capsules. This gives a total of 7 or 21 capsules per pack.

Revlimid 20 mg hard capsules are blue-green/pale blue, with 'REV 20 mg' written on them. The capsules are provided in packs. Each pack contains three blisters, each blister with seven capsules. This gives a total of 7 or 21 capsules per pack.

Revlimid 25 mg hard capsules are white, with 'REV 25 mg' written on them. The capsules are provided in packs. Each pack contains three blisters, each blister with seven capsules. This gives a total of 7 or 21 capsules per pack.

Marketing Authorisation Holder

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Netherlands

Manufacturer

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Netherlands

This leaflet was last revised in 05/2019

Other sources of information:

Detailed information on this medicine is available on the website of the European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu/>.

There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

1 医薬品名

レブラミド 2.5 mg 硬カプセル剤

レブラミド 5 mg 硬カプセル剤

レブラミド 7.5 mg 硬カプセル剤

レブラミド 10 mg 硬カプセル剤

レブラミド 15 mg 硬カプセル剤

レブラミド 20 mg 硬カプセル剤

レブラミド 25 mg 硬カプセル剤

2 組成

レブラミド 2.5 mg 硬カプセル剤

1 カプセル中にレナリドミドを 2.5 mg 含有する。

既知の機能を有する添加剤

1 カプセル中に乳糖を 73.5 mg（無水乳糖として）含有する。

レブラミド 5 mg 硬カプセル剤

1 カプセル中にレナリドミドを 5 mg 含有する。

既知の機能を有する添加剤

1 カプセル中に乳糖を 147 mg（無水乳糖として）含有する。

レブラミド 7.5 mg 硬カプセル剤

1 カプセル中にレナリドミドを 7.5 mg 含有する。

既知の機能を有する添加剤

1 カプセル中に乳糖を 144.5 mg（無水乳糖として）含有する。

レブラミド 10 mg 硬カプセル剤

1 カプセル中にレナリドミドを 10 mg 含有する。

既知の機能を有する添加剤

1 カプセル中に乳糖を 294 mg（無水乳糖として）含有する。

レブラミド 15 mg 硬カプセル剤

1 カプセル中にレナリドミドを 15 mg 含有する。

既知の機能を有する添加剤

1 カプセル中に乳糖を 289 mg（無水乳糖として）含有する。

レブラミド 20 mg 硬カプセル剤

1 カプセル中にレナリドミドを 20 mg 含有する。

既知の機能を有する添加剤

1 カプセル中に乳糖を 244.5 mg（無水乳糖として）含有する。

レブラミド 25 mg 硬カプセル剤

1 カプセル中にレナリドミドを 25 mg 含有する。

既知の機能を有する添加剤

1 カプセル中に乳糖を 200 mg（無水乳糖として）含有する。

すべての添加剤一覧は、6.1 項を参照のこと。

3 剤形

硬カプセル剤レブラミド 2.5 mg 硬カプセル剤

「REV 2.5 mg」と印字された青緑色／白色，サイズ 4，14.3 mm のカプセル剤

レブラミド 5 mg 硬カプセル剤

「REV 5 mg」と印字された白色，サイズ 2，18.0 mm のカプセル剤

レブラミド 7.5 mg 硬カプセル剤

「REV 7.5 mg」と印字された淡黄色／白色，サイズ 2，18.0 mm のカプセル剤

レブラミド 10 mg 硬カプセル剤

「REV 10 mg」と印字された青緑色／淡黄色，サイズ 0，21.7 mm のカプセル剤

レブラミド 15 mg 硬カプセル剤

「REV 15 mg」と印字された淡青色／白色，サイズ 0，21.7 mm のカプセル剤

レブラミド 20 mg 硬カプセル剤

「REV 20 mg」と印字された青緑色／淡青色，サイズ 0，21.7 mm のカプセル剤

レブラミド 25 mg 硬カプセル剤

「REV 25 mg」と印字された白色，サイズ 0，21.7 mm のカプセル剤

4 臨床的特性

4.1 効能・効果

多発性骨髄腫

レブラミドの単独療法は、未治療の成人多発性骨髄腫患者の自家幹細胞移植後の維持療法を適応とする。

レブラミドのデキサメタゾン、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン、又はメルファラン及びprednisoneとの併用療法（4.2項参照）は、移植不適応の未治療の成人多発性骨髄腫患者の治療を適応とする。

レブラミドとデキサメタゾンの併用療法は、治療歴のある成人多発性骨髄腫患者の治療を適応とする。

骨髄異形成症候群

レブラミドの単独療法は、他の治療選択肢が不十分又は不適切な5番染色体長腕部欠失単独の細胞遺伝学的異常を伴う低リスク又は中間-1リスク骨髄異形成症候群による輸血依存性貧血成人患者の治療を適応とする。

マンツル細胞リンパ腫

レブラミドの単独療法は、再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫成人患者の治療を適応とする（4.4項及び5.1項参照）。

4.2 用法・用量

レブラミド治療は、抗癌剤療法の使用経験のある医師が監督すること。

すべての適応症に対して以下を適用する。

- 用量は臨床及び臨床検査の所見に基づいて調整する（4.4項参照）。
- グレード3又は4の血小板減少、好中球減少あるいはその他レナリドミドと関連ありと判断されたグレード3又は4の毒性に対しては、治療中及び治療再開時に、用量調節が推奨される。
- 好中球減少の場合、患者の管理のために増殖因子の使用を考慮すること。
- 本剤を服用し忘れてから12時間以上経過していなければ、その分を服用してよい。通常の時刻に本剤を服用し忘れてから12時間以上経過している場合には、その分は服用せずに翌日の通常の時刻に本剤を服用すること。

投与

未治療の多発性骨髄腫 (NDMM)

- 移植不適応の患者で病勢進行までレナリドミドをデキサメタゾンと併用する場合
好中球絶対数 (ANC) が $< 1.0 \times 10^9/L$ 及び/又は血小板数が $< 50 \times 10^9/L$ の場合には、レナリドミド治療を開始しないこと。

推奨用量

レナリドミドの推奨開始用量は1日1回25 mgを28日サイクルの1~21日目に連日経口投与する。

デキサメタゾンの推奨用量は1日1回40 mgを28日サイクルの1, 8, 15及び22日目に経口投与する。レナリドミドとデキサメタゾンの併用は、病勢進行又は治療に対する不耐性がみられるまで継続することができる。

• 減量方法

	レナリドミド ^a	デキサメタゾン ^a
開始用量	25 mg	40 mg
用量レベル-1	20 mg	20 mg
用量レベル-2	15 mg	12 mg
用量レベル-3	10 mg	8 mg
用量レベル-4	5 mg	4 mg
用量レベル-5	2.5 mg	該当せず

^a 両剤の減量は別個に管理できる。

• 血小板減少

血小板数	推奨される治療法
< 25 × 10 ⁹ /L に減少	残りのサイクルでレナリドミドを休薬 ^a
≥ 50 × 10 ⁹ /L に回復	1 レベル低い用量で次のサイクルから再開

^a DLTがサイクルの15日目を過ぎて発生した場合は、少なくとも当該28日サイクルの残るレナリドミド投与は中止する。

• 好中球減少

好中球数	推奨される治療法
< 0.5 × 10 ⁹ /L に減少	レナリドミドを休薬
≥ 1 × 10 ⁹ /L に回復 (好中球減少が唯一の毒性の場合)	レナリドミドを1日1回開始用量で再開
≥ 0.5 × 10 ⁹ /L に回復 (好中球減少以外の用量依存性の血液毒性が認められる場合)	レナリドミドを1日1回用量レベル-1で再開
その後、< 0.5 × 10 ⁹ /L に低下するごとに ≥ 0.5 × 10 ⁹ /L に回復	レナリドミドを休薬 1 レベル低い用量でレナリドミドの1日1回投与を再開

^a 医師の判断により、用量に関係なく好中球減少が唯一の毒性である場合は、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を追加し、レナリドミドの用量を維持する。

血液毒性の場合、骨髓機能が改善した場合（連続2サイクル以上血液毒性が認められず、新規サイクル開始時のANC ≥ 1.5 × 10⁹/L、血小板数 ≥ 100 × 10⁹/Lの場合）には、1 レベル高い用量（開始用量以下まで）に増量してもよい。

- 移植不適応の患者でレナリドミドをボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用後に疾患進行までレナリドミドとデキサメタゾンを併用する場合

初期治療: レナリドミド, ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用

ANC が $< 1.0 \times 10^9/L$ 及び/又は血小板数が $< 50 \times 10^9/L$ の場合には、レナリドミドとボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法を開始しないこと。

推奨開始用量はボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、レナリドミド1日1回25mgを21日サイクルの1～14日目に経口投与する。ボルテゾミブは 1.3 mg/m^2 を21日サイクルの1, 4, 8及び11日目に週2回皮下投与する。レナリドミドと併用する医薬品の用量、スケジュール及び用量調節に関する詳細な情報については5.1項及び該当する医薬品の製品概要を参照のこと。

21日間の治療サイクルを最大8サイクル（24週間の初回治療）推奨する。

継続投与：疾患進行までレナリドミド及びデキサメタゾンを併用投与

レナリドミド1日1回25mgを28日サイクルの1～21日目にデキサメタゾンとの併用にて経口投与を継続する。疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続する。

• 減量方法

	レナリドミド ^a
開始用量	25 mg
用量レベル-1	20 mg
用量レベル-2	15 mg
用量レベル-3	10 mg
用量レベル-4	5 mg
用量レベル-5	2.5 mg

^a すべての薬剤の減量は別個に管理できる。

• 血小板減少

血小板数	推奨される治療法
$< 30 \times 10^9/L$ に減少	レナリドミドを休薬
$\geq 50 \times 10^9/L$ に回復	レナリドミドを用量レベル-1で再開
その後、 $< 30 \times 10^9/L$ に低下するごとに	レナリドミドを休薬
$\geq 50 \times 10^9/L$ に回復	1レベル低い用量でレナリドミドの1日1回投与を再開

• 好中球減少

好中球数	推奨される治療法 ^a
初めて $< 0.5 \times 10^9/L$ に減少	レナリドミドを休薬
$\geq 1 \times 10^9/L$ に回復（好中球減少が唯一の毒性の場合）	レナリドミドを1日1回開始用量で再開
$\geq 0.5 \times 10^9/L$ に回復（好中球減少以外の用量依存性の血液毒性が認められる場合）	レナリドミドを1日1回用量レベル-1で再開
その後、 $< 0.5 \times 10^9/L$ に低下するごとに	レナリドミドを休薬
$\geq 0.5 \times 10^9/L$ に回復	1レベル低い用量でレナリドミドの1日1回投与を再開

^a 医師の判断により、用量に関係なく好中球減少が唯一の毒性である場合は、顆粒球コロニー刺激因子（G-

CSF) を追加し、レナリドミドの用量を維持する。

- 移植不適応の患者でレナリドミド維持療法の前にレナリドミドをメルファラン及び prednisone と併用する場合

ANC が $< 1.5 \times 10^9/L$ 及び/又は血小板数が $< 75 \times 10^9/L$ の場合には、レナリドミド治療を開始しないこと。

推奨用量

推奨開始用量はレナリドミド 1 日 1 回 10 mg を 28 日サイクルの 1~21 日目に連日経口投与し、最大 9 サイクル継続する。メルファランは 0.18 mg/kg を 28 日サイクルの 1~4 日目に、prednisone は 2 mg/kg を 28 日サイクルの 1~4 日目に経口投与する。9 サイクルを完了したか、治療に対する不耐性により併用療法を継続できない場合は、レナリドミドの単独投与に切り替え、病勢進行まで 10 mg/日を 1 日 1 回 28 日サイクルの 1~21 日目に連日経口投与する。

減量方法

	レナリドミド	メルファラン	prednisone
開始用量	10 mg ^a	0.18 mg/kg	2 mg/kg
用量レベル-1	7.5 mg	0.14 mg/kg	1 mg/kg
用量レベル-2	5 mg	0.10 mg/kg	0.5 mg/kg
用量レベル-3	2.5 mg	該当せず	0.25 mg/kg

^a 用量に関係なく、好中球減少が唯一の毒性である場合は、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を追加し、レナリドミド用量を維持すること。

血小板減少

血小板数	推奨される治療法
初めて $< 25 \times 10^9/L$ に減少 $\geq 25 \times 10^9/L$ に回復	レナリドミドを休薬 レナリドミドとメルファランを用量レベル-1 で再開
その後、 $< 30 \times 10^9/L$ に低下するごとに $\geq 30 \times 10^9/L$ に回復	レナリドミドを休薬 1 レベル低い用量 (用量レベル-2 又は-3) でレナリドミドの 1 日 1 回投与を再開

好中球減少

好中球数	推奨される治療法
初めて $< 0.5 \times 10^9/L$ に減少 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ に回復 (好中球減少が唯一の毒性の場合)	レナリドミドを休薬 レナリドミドを 1 日 1 回開始用量で再開
$\geq 0.5 \times 10^9/L$ に回復 (好中球減少以外の用量依存性の血液毒性が認められる場合)	レナリドミドを 1 日 1 回用量レベル-1 で再開
その後、 $< 0.5 \times 10^9/L$ に低下するごとに $\geq 0.5 \times 10^9/L$ に回復	レナリドミドを休薬 1 レベル低い用量でレナリドミドの 1 日 1 回投与を再開

^a 医師の判断により、用量に関係なく好中球減少が唯一の毒性である場合は、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を追加し、レナリドミドの用量を維持する。

- 自家幹細胞移植（ASCT）後の患者におけるレブラミド維持療法

病勢進行がみられない患者では、ASCT後に血液学的検査で十分な回復を確認した後にレナリドミド維持療法を開始すること。好中球絶対数（ANC）が $< 1.0 \times 10^9/L$ 及び/又は血小板数が $< 70 \times 10^9/L$ の場合には、レナリドミドを開始しないこと。

推奨用量

レナリドミドの推奨開始用量は1日1回10mgを（28日サイクルの1～28日目に）連日経口投与し、病勢進行又は治療に対する不耐性がみられるまで継続する。レナリドミド維持療法の3サイクル終了後に、忍容性が確認された場合は1日1回15mgに増量してもよい。

- 減量方法

	開始用量（10 mg）	増量した場合（15 mg） ^a
用量レベル-1	5 mg	10 mg
用量レベル-2	5 mg（28日サイクルの1～21日目）	5 mg
用量レベル-3	該当せず	5 mg（28日サイクルの1～21日目）
	1日1回5mg未満の用量は投与しないこと（28日サイクルの1～21日目）	

^a レナリドミド維持療法の3サイクル終了後に、忍容性が確認された場合は1日1回15mgに増量してもよい。

- 血小板減少

血小板数	推奨される治療法
$< 30 \times 10^9/L$ に減少	レナリドミドを休薬
$\geq 30 \times 10^9/L$ に回復	レナリドミドを1日1回用量レベル-1で再開
その後、 $< 30 \times 10^9/L$ に低下するごとに	レナリドミドを休薬
$\geq 30 \times 10^9/L$ に回復	1レベル低い用量でレナリドミドの1日1回投与を再開

- 好中球減少

好中球数	推奨される治療法 ^a
$< 0.5 \times 10^9/L$ に減少	レナリドミドを休薬
$\geq 0.5 \times 10^9/L$ に回復	レナリドミドを1日1回用量レベル-1で再開
その後、 $< 0.5 \times 10^9/L$ に低下するごとに	レナリドミドを休薬
$\geq 0.5 \times 10^9/L$ に回復	1レベル低い用量でレナリドミドの1日1回投与を再開

^a 医師の判断により、用量に関係なく好中球減少が唯一の毒性である場合は、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を追加し、レナリドミド用量を維持すること。

治療歴のある多発性骨髄腫

ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ 及び/又は血小板数 $< 75 \times 10^9/L$ （あるいは形質細胞による骨髄浸潤の認められる患者で血小板数 $< 30 \times 10^9/L$ ）である場合は、レナリドミドによる治療を開始しないこと。

推奨用量

レナリドミドの推奨開始用量は1日1回25 mgを28日サイクルの1~21日目に連日経口投与する。デキサメタゾンの推奨用量は1日1回40 mgを28日サイクルの最初の4サイクルは1~4日目、9~12日目、及び17~20日目に連日経口投与し、その後、1日1回40 mgを28日サイクルの1~4日目に連日経口投与する。

処方医は患者の全身状態及び病状を考慮し、使用するデキサメタゾン用量を慎重に判断すること。

減量方法

開始用量	25 mg
用量レベル-1	15 mg
用量レベル-2	10 mg
用量レベル-3	5 mg

• 血小板減少

血小板数	推奨される治療法
初めて $< 30 \times 10^9/L$ に減少	レナリドミドを休薬
$\geq 30 \times 10^9/L$ に回復	レナリドミドを用量レベル-1で再開
その後、 $< 30 \times 10^9/L$ に低下するごとに $\geq 30 \times 10^9/L$ に回復	レナリドミドを休薬 1レベル低い用量（用量レベル-2又は-3）でレナリドミドの1日1回投与を再開 1日1回5mg未満の用量は投与しないこと

• 好中球減少

好中球数	推奨される治療法
初めて $< 0.5 \times 10^9/L$ に減少	レナリドミドを休薬
$\geq 0.5 \times 10^9/L$ に回復（好中球減少が唯一の毒性の場合）	レナリドミドを1日1回開始用量で再開
$\geq 0.5 \times 10^9/L$ に回復（好中球減少以外の用量依存性の血液毒性が認められる場合）	レナリドミドを1日1回用量レベル-1で再開
その後、 $< 0.5 \times 10^9/L$ に低下するごとに $\geq 0.5 \times 10^9/L$ に回復	レナリドミドを休薬 1レベル低い用量（用量レベル-1, -2又は-3）でレナリドミドを1日1回で再開 1日1回5mg未満の用量は投与しないこと

^a 医師の判断により、用量に関係なく好中球減少が唯一の毒性である場合は、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を追加し、レナリドミドの用量を維持する。

骨髄異形成症候群 (MDS)

好中球絶対数 (ANC) が $< 0.5 \times 10^9/L$ 及び/又は血小板数が $< 25 \times 10^9/L$ の場合には、レナリドミド治療を開始しないこと。

推奨用量

推奨開始用量はレナリドミド1日1回10mgであり、28日サイクルの1~21日目に経口投与する。

• 減量方法

開始用量	10 mg を 28 日サイクルの 1~21 日目に 1 日 1 回投与
用量レベル-1	5.0 mg を 28 日サイクルの 1~28 日目に 1 日 1 回投与
用量レベル-2	2.5 mg を 28 日サイクルの 1~28 日目に 1 日 1 回投与
用量レベル-3	2.5 mg を 28 日サイクルの 1~28 日目に隔日投与

• 血小板減少

血小板数	推奨される治療法
$< 25 \times 10^9/L$ に減少	レナリドミドを休薬
7日間以上の期間2回以上 $\geq 25 \times 10^9/L \sim < 50 \times 10^9/L$ に回復するか、いつでも $\geq 50 \times 10^9/L$ に回復した場合	1レベル低い用量（用量レベル-1, -2又は-3）でレナリドミドの1日1回投与を再開

• 好中球減少

好中球数	推奨される治療法
< $0.5 \times 10^9/L$ に減少	レナリドミドを休薬
$\geq 0.5 \times 10^9/L$ に回復	1 レベル低い用量（用量レベル-1, -2 又は-3）でレナリドミドの1日1回投与を再開

レナリドミドの投与中止

必要輸血量の50%以上の減少、あるいは輸血しなかった場合はヘモグロビンの1g/dLの増加によって示される赤血球反応（赤血球マイナー反応以上）が治療開始から4ヵ月以内に認められない患者は、レナリドミドの投与を中止すること。

マントル細胞リンパ腫

推奨用量

推奨開始用量はレナリドミド1日1回25mgであり、28日サイクルの1～21日目に経口投与する。

• 減量方法

開始用量	25 mg を 28 日サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回投与
用量レベル-1	20 mg を 28 日サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回投与
用量レベル-2	15 mg を 28 日サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回投与
用量レベル-3	10 mg を 28 日サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回投与
用量レベル-4	5 mg を 28 日サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回投与
用量レベル-5	2.5 mg を 28 日サイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回投与 ¹ 5 mg を 28 日サイクルの 1～21 日目に隔日投与

¹ 2.5 mg カプセルが投与できる国の場合

• 血小板減少

血小板数	推奨される治療法
< $50 \times 10^9/L$ に減少	レナリドミドを休薬し、全血球計算（CBC）を少なくとも7日間隔で実施
$\geq 60 \times 10^9/L$ に回復	1 レベル低い用量（用量レベル-1）でレナリドミドの投与を再開
その後、< $50 \times 10^9/L$ に低下するごとに	レナリドミドを休薬し、CBCを少なくとも7日間隔で実施
$\geq 60 \times 10^9/L$ に回復	1 レベル低い用量（用量レベル-2, -3, -4 又は-5）でレナリドミドの投与を再開。用量レベル-5未満の用量は投与しないこと

• 好中球減少

好中球数	推奨される治療法
7日以上持続して< $1 \times 10^9/L$ に減少又は発熱（38.5℃以上）を伴い< $1 \times 10^9/L$ に減少	レナリドミドを休薬し、CBCを少なくとも7日間隔で実施

又は $<0.5 \times 10^9/L$ に減少	
$\geq 1 \times 10^9/L$ に回復	1 レベル低い用量（用量レベル-1）でレナリドミドの投与を再開
その後、7日以上持続して $<1 \times 10^9/L$ に減少又は発熱（ 38.5°C 以上）を伴い $<1 \times 10^9/L$ に減少又は $<0.5 \times 10^9/L$ に減少するごとに	レナリドミドを休薬
$\geq 1 \times 10^9/L$ に回復	1 レベル低い用量（用量レベル-2, -3, -4 又は-5）でレナリドミドの投与を再開。用量レベル-5 未満の用量は投与しないこと

腫瘍フレア反応

医師の判断により、グレード1又は2の腫瘍フレア反応（TFR）を生じた患者では休薬や用量調節をせずにレナリドミドを継続することが可能である。グレード3又は4のTFRを生じた患者では、TFRがグレード1以下に改善するまでレナリドミドの投与を中断し、グレード1及び2のTFRの治療ガイドランスに従って（4.4項参照）、症状管理のための処置を行ってもよい。

全適応症

レナリドミドに関連すると判断される上記以外のグレード3又は4の毒性が生じた場合は、投与を中断し、毒性がグレード2以下に改善した時に限り、医師の判断により1レベル低い用量で投与を再開すること。

グレード2又は3の皮疹が発生した場合は、レナリドミドの休薬又は中止を考慮すること。血管浮腫、グレード4の発疹、剥脱性発疹又は水疱性皮疹が認められる場合、あるいはステイブンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）又は好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）が疑われる場合は、レナリドミドの服用を中止し、その後は投与を再開しないこと。

特殊集団

・ 小児

新生児から18歳未満の小児患者では安全性に懸念があるためレブラミドを使用しないこと（5.1項参照）。

・ 高齢者

これまで得られている薬物動態データを5.2項に記載する。レナリドミドは、 ≤ 91 歳の多発性骨髄腫患者、 ≤ 95 歳の骨髄異形成症候群患者及び ≤ 88 歳のマントル細胞リンパ腫患者を対象とした臨床試験で使用されている（5.1項参照）。

高齢患者では腎機能が低下している可能性が高いため、用量選択に注意し、腎機能を慎重に観察することが望ましい。

未治療の多発性骨髄腫：移植不適応の患者

≥75歳の未治療多発性骨髄腫患者では、治療を検討する前に慎重に評価すること（4.4項参照）。

>75歳の高齢患者にレナリドミドとデキサメタゾンを併用する場合は、デキサメタゾンの開始用量を1日1回20mgとし、28日サイクルの1, 8, 15及び22日目に投与する。

レナリドミドをメルファラン及びprednisoneと併用する場合は、>75歳の高齢患者に推奨される用量調節はない。

レナリドミドを投与した≥75歳の未治療の多発性骨髄腫患者では、重篤な副作用及び投与中止に至る副作用の発現割合が高かった。

>75歳の未治療の多発性骨髄腫患者では<75歳の患者に比べてレナリドミド併用療法の忍容性が低く、不耐性（グレード3又は4の有害事象及び重篤な有害事象）によるレナリドミド投与の中止割合が高かった。

多発性骨髄腫：治療歴のある患者

レナリドミド/デキサメタゾン群とプラセボ/デキサメタゾン群の間で≥65歳の多発性骨髄腫患者の割合に有意差はなかった。≥65歳と<65歳の患者間で安全性及び有効性の差異は認められなかったが、高齢による影響の可能性を除外することはできない。

骨髄異形成症候群

レナリドミドを投与した骨髄異形成症候群患者では、>65歳と≤65歳の患者との間に安全性及び有効性の差異は認められなかった。

マンツル細胞リンパ腫

レナリドミドを投与したマンツル細胞リンパ腫患者では、≥65歳と<65歳の患者との間に安全性及び有効性の差異は認められなかった。

• 腎機能障害患者

レナリドミドは主に腎臓から排泄されるため、重症腎機能障害患者は治療に耐えられない可能性がある（4.4項参照）。したがって、用量選択に注意し、慎重に腎機能を観察することが望ましい。

軽症腎機能障害を有する多発性骨髄腫患者、骨髄異形成症候群患者又はマンツル細胞リンパ腫患者には、用量調節は不要であるが、中等症腎機能障害患者及び重症腎機能障害患者あるいは末期腎疾患患者には、治療の開始にあたり、また治療期間全体を通して、次に示す用量調節が推奨される。

第 III 相試験で末期腎疾患（ESRD）患者（CLCr < 30 mL/min, 透析必要）への使用経験はない。

多発性骨髄腫患者

腎機能（CLCr）	用量調節
中等症腎機能障害（ $30 \leq \text{CLCr} < 50 \text{ mL/min}$ ）	10 mg を 1 日 1 回 ¹
重症腎機能障害 （CLCr < 30 mL/min, 透析不要）	7.5 mg を 1 日 1 回 ² 15 mg を隔日
末期腎疾患（ESRD） （CLCr < 30 mL/min, 透析必要）	5 mg を 1 日 1 回 透析日は透析終了後に投与すること

¹ 2 サイクル終了後、治療効果が認められず治療に対する忍容性が良好な場合は 15 mg の 1 日 1 回投与に増量してもよい。

² 7.5 mg カプセルが投与できる国の場合

骨髄異形成症候群患者

腎機能（CLCr）	用量調節	
中等症腎機能障害 （ $30 \leq \text{CLCr} < 50 \text{ mL/min}$ ）	開始用量	5 mg を 1 日 1 回 （28 日サイクルの 1～21 日目）
	用量レベル-1*	2.5 mg を 1 日 1 回 （28 日サイクルの 1～28 日目）
	用量レベル-2*	2.5 mg を隔日 （28 日サイクルの 1～28 日目）
重症腎機能障害 （CLCr < 30 mL/min, 透析不要）	開始用量	2.5 mg を 1 日 1 回 （28 日サイクルの 1～21 日目）
	用量レベル-1*	2.5 mg を隔日 （28 日サイクルの 1～28 日目）
	用量レベル-2*	2.5 mg を週 2 回 （28 日サイクルの 1～28 日目）
末期腎疾患（ESRD） （CLCr < 30 mL/min, 透析必要） 透析日は透析終了後に投与すること	開始用量	2.5 mg を 1 日 1 回 （28 日サイクルの 1～21 日目）
	用量レベル-1*	2.5 mg を隔日 （28 日サイクルの 1～28 日目）
	用量レベル-2*	2.5 mg を週 2 回 （28 日サイクルの 1～28 日目）

* グレード 3 又は 4 の好中球減少又は血小板減少、あるいはその他レナリドミドと関連ありと判断されたグレード 3 又は 4 の毒性に対する投与量の減量及び投与再開に関しては、上述の方法を推奨する。

マンデル細胞リンパ腫患者

腎機能（CLCr）	用量調節 （28 日サイクルの 1～21 日目）
中等症腎機能障害（ $30 \leq \text{CLCr} < 50 \text{ mL/min}$ ）	10 mg を 1 日 1 回 ¹
重症腎機能障害 （CLCr < 30 mL/min, 透析不要）	7.5 mg を 1 日 1 回 ² 15 mg を隔日
末期腎疾患（ESRD） （CLCr < 30 mL/min, 透析必要）	5 mg を 1 日 1 回 透析日は透析終了後に投与すること

¹ 2 サイクル終了後、治療効果が認められず治療に対する忍容性が良好な場合は 15 mg の 1 日 1 回投与に増量し

てもよい。

² 7.5 mg カプセルが投与できる国の場合

レナリドミド療法の開始後に腎機能障害患者のレナリドミド用量を調節する場合は、上述のように個々の患者の治療の忍容性に基づくこと。

• **肝機能障害患者**

肝機能障害患者を対象としたレナリドミドの試験は行われておらず、推奨用量も特にない。

投与方法

経口投与。

レブラミドカプセルは予定された日のほぼ同じ時刻に服用すること。カプセルは開けたり、割ったり、噛んだりしないこと。カプセルは丸ごと服用し、なるべく水で食後又は空腹時に服用すること。

ブリスターシートから取り出す際は、カプセルの変形や破損を防ぐため、カプセルの一方の端のみを押すことが推奨される。

4.3 禁忌

- 本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加物に過敏症のある患者
- 妊婦
- 妊娠可能な女性。ただし妊娠防止プログラムの条件をすべて満たす場合を除く（4.4 及び 4.6 項参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

レナリドミドを他の医薬品と併用する場合は、投与開始前に、対応する Summary of Product Characteristics を参照すること。

妊娠に関する警告

レナリドミドはサリドマイドと構造が類似している。サリドマイドはヒトにおいて生命に危険を及ぼす重度の先天性欠損症を引き起こす催奇形性が認められている。サリドマイドで報告されたものと同様なサルモネラの奇形が、レナリドミドでも認められた（4.6 及び 5.3 項参照）。よって妊娠中にレナリドミドを服用する場合、レナリドミドがヒトでも奇形を引き起こす可能性がある。

患者が妊娠可能ではないという確かな根拠がある場合を除いて、すべての患者は妊娠防止プログラムの条件を満たす必要がある。

妊娠可能ではない女性の定義

女性患者又は男性患者の女性パートナーは妊娠の可能性があるとされる。ただし、次の基準の一つ以上該当する場合を除く。

- 50歳以上で自然閉経後1年以上経過している場合（癌治療による閉経又は授乳中は妊娠可能性から除外されない）
- 婦人科専門医により早期卵巣不全と診断された場合
- 両側卵管卵巣摘出又は子宮摘出手術を行った場合
- XY 遺伝子型，ターナー症候群，子宮発育不全のいずれかに該当する場合

カウンセリング

妊娠可能な女性に対してレナリドミドは禁忌である。ただし、次のすべてに該当する場合を除く。

- 催奇形性のリスクの可能性を理解している
- 治療開始前4週間，治療中，治療終了後4週間に，有効な避妊を中断することなく実施する必要があることを理解している
- 妊娠可能な女性が無月経である場合でも有効な避妊に関するあらゆる助言に従う必要がある
- 有効な避妊法に従うことができる
- 潜在的な妊娠の危険性，並びに妊娠のリスクがある場合には早急に相談する必要があることを伝えられ，理解している
- 妊娠検査で陰性が確認された後，レナリドミドが処方されたらすぐに治療を開始する必要があることを理解している
- 卵管避妊術が確認されている場合を除いて，妊娠検査を4週に1回受ける必要があることを理解し，承諾している
- レナリドミドの使用に関連するリスク及び必要な使用上の注意を理解していると認めている

レナリドミドを服用している男性患者に関しても，健康人を対象とした薬物動態試験の結果により，レナリドミドによる治療中，ヒト精液中に極めて微量ではあるが本薬の移行が見られ，レナリドミドの服用中止3日後には検出されないことが示された（5.2項参照）。注意事項として，腎機能障害など排出時間の遅延が認められる特殊集団を考慮し，レナリドミドを服用しているすべての男性患者は，以下の条件を満たす必要がある。

- 妊婦や妊娠可能な女性との性行為の際に，催奇形性の潜在的リスクを理解している
- （精管切除術を受けている男性でも），治療中，休薬後及び又は治療終了後少なくとも7日間は，妊婦や有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性との性行為の際に，コンドームを使用することの必要性を理解している
- レブラミドの投与中又は投与中止後まもなくパートナーの女性が妊娠した場合は，直ちに担当医に連絡する必要がある，検査と指示を受けるためにパートナーの女性にはできるだけ催奇形性に関する専門家又は経験のある医師を受診させる必要があることを理解している

処方医は妊娠可能な女性に対して次の事項を確認すること。

- 十分に理解しているかの確認を含め、患者が妊娠防止プログラムの条件に従うこと
- 患者が前述の条件に同意していること

避妊

妊娠可能な女性は、レナリドミドによる治療開始前4週間以上、治療中、治療終了後4週間以上、また休薬した場合にも少なくとも一種類の有効な避妊法を使用する必要がある。ただし、患者が完全かつ継続的に性行為を控えることを約束し、それを毎月確認する場合はその限りではない。有効な避妊法を確立していない場合は、患者は適切な訓練を受けた医療専門家を受診して、避妊を開始できるように避妊に関する助言を受ける必要がある。

適切な避妊法の例は以下のとおりである。

- インプラント
- レボノルゲストレル放出型子宮内システム (IUS)
- メドロキシプロゲステロン酢酸エステルデポ剤
- 卵管避妊術
- 精管切除した男性パートナーのみとの性行為（精管切除は精液分析で2回陰性であることが確認されていること）
- プロゲステロンのみを含有する排卵阻害剤（ピル、例：デソゲストレル）

レナリドミドの併用療法を受けている多発性骨髄腫患者、そしてリスクの程度は低いがレナリドミドの単独療法を受けている多発性骨髄腫患者、骨髄異形成症候群患者及びマントル細胞リンパ腫患者では静脈血栓塞栓症のリスクが増大するため、混合型経口避妊薬は推奨されない（4.5項参照）。現在患者が混合型経口避妊薬を使用している場合は、上記の有効な避妊法の一つに変更すること。静脈血栓塞栓症のリスクは、混合型経口避妊薬の中止後4～6週間持続する。避妊ステロイドの効果は、デキサメタゾンとの併用投与中は減弱することがある（4.5項参照）。

インプラント及びレボノルゲストレル放出型子宮内システムは挿入時の感染症及び膣からの不正出血のリスクの増大に関連している。好中球減少症の患者には特に予防的抗生物質を考慮すること。

銅放出型子宮内デバイスは、挿入時の感染症及び好中球減少症又は血小板減少症患者を危険にさらすことのある経血量の潜在的リスクのため、通常は推奨されていない。

妊娠検査

現地の慣例に従い、以下に概説するとおり、妊娠可能な女性に対しては最低感度 25 mIU/mL の医学的に管理された妊娠検査を実施しなければならない。性行為を完全かつ継続的に控えている妊娠可能な女性もこの検査の対象となる。妊娠検査、処方箋の発行、調剤は同日に行うのが望ましい。妊娠可能な女性にレナリドミドを調剤する場合、妊娠の可能性を避けるため処方箋発行日から7日以内とする。

治療開始前

医学的に管理された妊娠検査は、有効な避妊法を4週間以上使用していることを前提として、レナリドミド処方時の診察中又は処方医を受診する前の3日間に実施すること。レナリドミドによる治療を開始する際に、患者が妊娠していないことを検査により確認すること。

追跡調査及び治療の終了

医学的に管理された妊娠検査は、治療終了後少なくとも4週間を含めて、少なくとも4週間に1回実施すること。卵管避妊術が確認されている場合は除く。これらの妊娠検査は処方のための来院日に実施するか、処方医を受診する前の3日間に実施すること。

追加の注意事項

本剤を他の人に譲渡しないよう患者を指導すること。また、未使用のカプセルは安全に廃棄するため治療終了時に薬剤師に返却するよう指示すること。

患者は、治療中又はレナリドミドの中止後少なくとも7日間は、血液を提供しないこと。

教材、処方及び調剤の制限

製造販売業者は、胎児のレナリドミドへの曝露を避けるために、医療従事者に教材を提供して、レナリドミドの催奇形性の可能性に対する注意を強化し、治療開始前の避妊に関して助言し、妊娠検査の必要性に関するガイダンスを提供する予定である。処方医は、予想される催奇形性のリスク及び妊娠防止プログラムに規定されている厳格な妊娠防止法を、男性及び女性患者に説明するとともに、各国で実施されている患者カードシステムに従い、適切な患者向け教育用パンフレット、患者カード及び／又はこれに相当するツールを患者に提供すること。各国の所轄官庁との協力のもと、国内販売管理システムが実行されている。販売管理システムには、処方及び／又は調剤を管理する患者カード及び／又はこれに相当するツールの使用、並びに国内の適応外使用を綿密に監視するための効能・効果に関連する詳細なデータの収集が含まれる。妊娠検査、処方及び調剤はすべて同じ日に実施するのが理想的である。妊娠可能な女性へのレナリドミドの調剤は、処方後7日以内であるとともに、医学的な監督下で実施された妊娠検査の陰性結果が確認された後でなければならない。妊娠可能な女性への処方期間は最長4週間とし、それ以外のすべての患者に対する処方期間は最長12週間とする。

その他の特別な警告及び使用上の注意

心筋梗塞

レナリドミドを投与した患者、特に既知の危険因子を有する患者及びデキサメタゾンとの併用投与の開始12ヵ月以内に心筋梗塞が発現している。血栓症の既往歴などの既知の危険因子を有する患者は状態を十分に観察し、改善できるすべての危険因子（喫煙、高血圧及び高脂血症など）を最小化するための適切な措置を行うこと。

静脈及び動脈の血栓塞栓症

多発性骨髄腫患者では、レナリドミドとデキサメタゾンの併用により静脈血栓塞栓症（主に深部静脈血栓症及び肺塞栓症）の発現リスクが高まる。静脈血栓塞栓症のリスクは、レナリドミドをメルファラン及び prednisone と併用投与した場合にも若干報告されている。

多発性骨髄腫患者、骨髄異形成症候群患者及びマンツル細胞リンパ腫患者において、レナリドミド単独投与による静脈血栓塞栓症（主に深部静脈血栓症及び肺塞栓症）のリスクは、レナリドミド併用療法を受けている多発性骨髄腫患者よりも低かった（4.5 項及び 4.8 項参照）。

多発性骨髄腫患者では、レナリドミドとデキサメタゾンの併用により動脈血栓塞栓症（主に心筋梗塞及び脳血管イベント）の発現リスクが高まり、レナリドミドをメルファラン及び prednisone と併用した場合にも若干報告されている。動脈血栓塞栓症のリスクは、レナリドミドを単独投与する多発性骨髄腫患者の方がレナリドミドを併用投与する多発性骨髄腫患者よりも低い。

よって、血栓症の既往歴など血栓塞栓症の既知の危険因子を有する患者は、状態を十分に観察し、改善できるすべての危険因子（喫煙、高血圧及び高脂血症など）を最小化するための適切な措置を行うこと。赤血球増殖因子の併用投与や血栓塞栓症の既往歴を有する患者では、血栓症の発現リスクが増大する可能性がある。したがって、多発性骨髄腫患者にレナリドミドとデキサメタゾンを併用投与している場合は、赤血球増殖因子又はホルモン補充療法などの血栓症リスクを増大させる可能性のある他薬剤の投与は慎重に行うこと。ヘモグロビン値が 12 g/dL を超えた場合は、赤血球増殖因子の投与を中止すること。

患者及び医師は血栓塞栓症の徴候及び症状の発現に注意すること。息切れ、胸痛、上肢又は下肢の腫脹といった症状が認められた場合は、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。特に他にも血栓症の危険因子を有する患者に対しては、予防的な抗血栓薬の投与が望ましい。抗血栓薬の予防的投与は、個々の患者の潜在的危険因子を慎重に評価した上で判断すること。

患者に血栓塞栓症が発現した場合は、投与を中止し、標準的な抗凝固療法を開始すること。抗凝固療法により患者の状態が安定し、発現した血栓塞栓症がコントロールできていると判断された場合、有効性と危険性を考慮の上、中止前の用量でレナリドミド投与を再開することもできる。投与再開時には、レナリドミド投与中も抗凝固療法を継続すること。

好中球減少症及び血小板減少症

レナリドミドの用量が制限される主たる毒性は好中球減少症及び血小板減少症である。レナリドミド投与前、投与開始後 8 週間にわたり週 1 回、及びその後も月 1 回血液学的検査（白血球数及び白血球分画、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリットなど）を実施し、血球減少の有無を確認すること。マンツル細胞リンパ腫患者での検査スケジュールは、サイクル 3 及び 4 が 2 週に 1 回、その後は各サイクルの開始時に実施すること。濾胞性リンパ腫又は辺縁帯リンパ腫患者での検査スケジュールは、サイクル 1（28 日間）の最初の 3 週間に週 1 回、サイクル 2～4 が 2 週に 1 回、その後は各サイクルの開始時に実施すること。休薬や減量が必要となることもある

(4.2 項参照)。好中球減少症の場合、医師は患者管理のために G-CSF 製剤の使用を考慮すること。発熱があれば直ちに連絡するよう患者に指導すること。

特に出血を誘発しやすい薬剤を併用している場合は、患者及び医師とも点状出血及び鼻出血などの出血の徴候及び症状に注意すること (4.8 項の「出血性障害」を参照)。

レナリドミドと骨髄抑制作用を有する他の薬剤を併用投与する場合には注意すること。

・ 未治療の多発性骨髄腫：ASCT 後にレナリドミド維持療法を行う患者

CALGB 100104 試験の副作用には、ASCT 併用大量メルファラン療法 (HDM/ASCT) 後に報告された事象並びに維持療法期間に報告された事象が含まれた。2 回目の解析で、維持療法開始後に発現した事象を確認した。IFM 2005-02 試験では、維持療法期間のみの副作用が報告された。

全体として、ASCT 後の NDMM 患者を対象にレナリドミド維持療法を評価した 2 つの試験では、グレード 4 の好中球減少症がレナリドミド維持療法群においてプラセボ維持療法群よりも高頻度に認められた [CALGB 100104 試験でそれぞれ 32.1%及び 26.7% (維持療法開始後はそれぞれ 16.1%及び 1.8%)、IFM 2005-02 試験でそれぞれ 16.4%及び 0.7%]。レナリドミドの投与中止に至った好中球減少症の有害事象の発現割合は、CALGB 100104 試験が 2.2%で IFM 2005-02 試験が 2.4%であった。グレード 4 の発熱性好中球減少症の発現割合は、両試験ともにレナリドミド維持療法群とプラセボ維持療法群とで同等であった [CALGB 100104 試験でそれぞれ 0.4%及び 0.5% (維持療法開始後はそれぞれ 0.4%及び 0.5%)、IFM 2005-02 試験でそれぞれ 0.3%及び 0%]。発熱があれば直ちに連絡するよう患者に指導すること。休薬や減量が必要となることもある (4.2 項参照)。

ASCT 後の NDMM 患者を対象にレナリドミド維持療法を評価した 2 つの試験では、グレード 3 又は 4 の血小板減少症がレナリドミド維持療法群でプラセボ維持療法群よりも高頻度に認められた [CALGB 100104 試験でそれぞれ 37.5%及び 30.3% (維持療法開始後はそれぞれ 17.9%及び 4.1%)、IFM 2005-02 試験でそれぞれ 13.0%及び 2.9%]。特に出血を誘発しやすい薬剤を併用している場合は、患者及び医師とも点状出血及び鼻出血などの出血の徴候及び症状に注意すること (4.8 項の「出血性障害」を参照)。

・ 未治療の多発性骨髄腫：移植不適応の患者でレナリドミドをボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用する場合

SWOG S0777 試験では、レナリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン (RVd) 併用群におけるグレード 4 の好中球減少症の発現割合は Rd 対照群に比べて低かった (2.7% vs 5.9%)。グレード 4 の発熱性好中球減少症の発現頻度は、RVd 群及び Rd 群で同程度であった (0.0% vs.0.4%)。発熱エピソードを速やかに報告するよう患者に助言すること。休薬及び/又は減量が必要となることがある (4.2 項参照)。

グレード 3 又は 4 の血小板減少症が、Rd 投与群と比較して RVd 投与群で高頻度に認められた (9.4% vs 17.2%)。

- **未治療の多発性骨髄腫：移植不適応でレナリドミドを低用量デキサメタゾンと併用投与する患者**

レナリドミドとデキサメタゾンを併用投与した多発性骨髄腫患者群 [Rd 群 (病勢進行まで継続投与) および Rd18 群 (4 週間を 1 サイクルとし 18 サイクル投与)] にグレード 4 の好中球減少症が認められた (Rd 群及び Rd18 群での合計 8.5%) が、発現割合は対照群であるメルファラン/prednisone/サリドマイド併用療法群での発現割合 (15%) と比較して低かった (4.8 項参照)。レナリドミド/デキサメタゾン併用療法群で認められたグレード 4 の発熱性好中球減少症の発現割合は対照群と同等であった (Rd 群と Rd18 群での合計 0.6%に対し、対照群では 0.7% ; 4.8 項参照)。

レナリドミド/デキサメタゾン併用療法群 (Rd 及び Rd18 群) でグレード 3 又は 4 の血小板減少症が認められた (8.1%) が、発現割合は対照群と比較して低かった (11.1%)。

- **未治療の多発性骨髄腫：移植不適応でレナリドミドをメルファラン及び prednisone と併用投与する患者**

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験において、レナリドミドをメルファラン及び prednisone と併用投与した群 [メルファラン, prednisone 及びレナリドミドの併用投与後にレナリドミドを単独投与した患者群 (MPR+R 群) 並びにメルファラン, prednisone 及びレナリドミドの併用投与後にプラセボを投与した患者群 (MPR+p 群)] では、グレード 4 の好中球減少症の発現割合が対照群 [メルファラン, prednisone 及びプラセボの併用投与後にプラセボを投与した患者群 (MPp+p 群)] に比較して高かった (MPR+R 群及び MPR+p 群での合計 34.1%に対し、MPp+p 群で 7.8% ; 4.8 項参照)。MPR+R/MPR+p 群ではグレード 4 の発熱性好中球減少症がまれに認められた (MPR+R/MPR+p 群での 1.7%に対して MPp+p 群では 0.0% ; 4.8 項参照)。

レナリドミドをメルファラン及び prednisone と併用投与した未治療の多発性骨髄腫患者では、グレード 3 及び 4 の血小板減少症の発現割合が対照群に比較して高かった (MPR+R/MPR+p 群での 40.4%に対し MPp+p 群では 13.7% ; 4.8 項参照)。

- **多発性骨髄腫：治療歴のある患者**

治療歴のある多発性骨髄腫患者では、レナリドミドとデキサメタゾンの併用療法群において、グレード 4 の好中球減少症の発現割合が対照群に比較して高かった (レナリドミド/デキサメタゾン併用療法群での 5.1%に対し、プラセボ/デキサメタゾン併用療法群では 0.6% ; 4.8 項参照)。レナリドミド/デキサメタゾン併用療法群ではグレード 4 の発熱性好中球減少症がまれに認められた (レナリドミド/デキサメタゾン併用群での 0.6%に対し、プラセボ/デキサメタゾン併用群では 0.0% ; 4.8 項参照)。

治療歴のある多発性骨髄腫患者ではレナリドミドとデキサメタゾンの併用療法群において、グレード 3 及び 4 の血小板減少症の発現割合が対照群に比較して高かった (レナリドミド/デキサメタゾン併用療法群でのそれぞれ 9.9%及び 1.4%に対し、プラセボ/デキサメタゾン併用療法群ではそれぞれ 2.3%及び 0.0% ; 4.8 項参照)。

- **骨髄異形成症候群**

レナリドミドを投与した骨髄異形成症候群患者では、グレード3及び4の好中球減少症及び血小板減少症の発現割合がプラセボ投与群に比べて高かった（4.8項参照）。

- **マンツル細胞リンパ腫**

レナリドミドを投与したマンツル細胞リンパ腫患者では、グレード3及び4の好中球減少症の発現割合が対照群に比べて高かった（4.8項参照）。

甲状腺障害

甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症が報告されている。治療を開始する前に、甲状腺機能に影響する併存症を適切に管理することが望ましい。治療開始前及び治療中は定期的に甲状腺機能検査を実施することが望ましい。

末梢性ニューロパチー

レナリドミドは重度の末梢性ニューロパチーを引き起こすことが知られているサリドマイドと構造が類似している。レナリドミドとデキサメタゾンとの併用療法、レナリドミドとメルファラン及びprednisoneとの併用療法、又はレナリドミド単独療法、あるいは未治療の多発性骨髄腫患者へのレナリドミド長期投与での、末梢性ニューロパチーの発現割合の増加は認められなかった。

多発性骨髄腫患者においてレナリドミドとボルテゾミブ静脈内投与及びデキサメタゾンを併用すると、末梢性ニューロパチーの発現頻度が高くなる。ボルテゾミブを皮下投与したときの頻度は低かった。詳細については、4.8項及びボルテゾミブのSmPCを参照のこと。

腫瘍フレア反応及び腫瘍崩壊症候群

レナリドミドは抗腫瘍活性を有するため、合併症として腫瘍崩壊症候群（TLS）が発現する可能性がある。TLS及び腫瘍フレア反応（TFR）が、レナリドミドを投与した慢性リンパ球性白血病（CLL）患者では一般に、レナリドミドを投与したリンパ腫患者では稀に認められている。致命的なTLSがレナリドミドの投与中に報告されている。TLS及びTFRのリスクを有する患者は、治療前の全身腫瘍組織量が高い。これらの患者でレナリドミドの投与を開始する場合には慎重を期すること。腫瘍量が多い場合は、特に初回サイクル中や増量時に患者の状態を十分に観察し、適切な予防措置をとること。レナリドミドを投与した多発性骨髄腫患者でTLSが稀に報告されているが、レナリドミドを投与した骨髄異形成症候群患者ではTLSの報告はない。

腫瘍量

- **マンツル細胞リンパ腫**

代替となる治療選択肢がある場合、高腫瘍量患者の治療にレナリドミドは推奨されない。

早期死亡

MCL-002 試験において、全体的に早期死亡（20 週以内）が明らかに増加した。ベースラインで高腫瘍量の患者は早期死亡のリスクがあり、レナリドミド投与群では 81 名中 16 名（20%）に対して対照群では 28 名中 2 名（7%）が早期に死亡した。52 週間内の早期死亡はそれぞれ 81 名中 32 名（40%）及び 28 名中 6 名（21%）であった（5.1 項参照）。

有害事象

MCL-002 試験の投与サイクル 1 中に治療を中止した高腫瘍量患者はレナリドミド投与群の 81 名中 11 名（14%）に対して対照群では 28 名中 1 名（4%）であった。レナリドミド投与群における投与サイクル 1 での高腫瘍量患者の投与中止の主な理由は、11 名中 7 名（64%）が有害事象であった。

したがって高腫瘍量の患者は、腫瘍フレア反応（TFR）を含む有害事象について十分な観察を行うこと（4.8 項）。TFR での用量調節については 4.2 項を参照のこと。高腫瘍量は 1 つ以上の病変が直径 5 cm 以上もしくは 3 つ以上の病変が 3 cm 以上と定義した。

腫瘍フレア反応

・ マントル細胞リンパ腫

TFR を慎重に観察し評価することが望ましい。診断時にマントル細胞リンパ腫国際予後指標（MIPI）高値又はベースラインで大きな腫瘍（1 つ以上の病変が最大径 7 cm 以上）を有する患者は TFR のリスクがあると思われる。腫瘍フレア反応は病勢進行（PD）に類似することがある。MCL-002 試験及び MCL-001 試験でグレード 1 及び 2 の TFR を発現した患者には、TFR 症状を抑えるために副腎皮質ステロイド、NSAID 及び／又は麻薬性鎮痛薬が投与された。TFR に対する治療の判断は、個々の患者の慎重な臨床評価の後に行うこと（4.2 項）。

アレルギー反応

レナリドミド投与患者においてアレルギー反応／過敏症反応が報告されている（4.8 項参照）。レナリドミドとサリドマイドとの交差反応の可能性が論文で報告されているので、サリドマイド投与中にアレルギー反応を発現した既往歴のある患者に対しては十分な観察を実施すること。

重度の皮膚反応

スティーブンス・ジョンソン症候群症候群（SJS）、中毒性表皮壊死症（TEN）及び好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）などの重度の皮膚反応がレナリドミドの使用に伴い報告されている。処方医はこれらの反応の徴候及び症状を患者に説明し、症状が現れた場合は直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。剥脱性発疹や水疱性発疹が発現した場合、あるいは SJS、TEN 又は DRESS が疑われる場合はレナリドミドの投与を中止すること。これらの皮膚反応が発現した後は投与を再開しないこと。レナリドミドの休薬あるいは投与中止は、他の皮膚反応に対しても重症度に応じて検討すること。サリドマイド投与に関連した重度の発疹の既往歴がある患者にはレナリドミドを投与しないこと。

乳糖不耐症

レブラミドカプセルには乳糖が含まれている。ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症、グルコース・ガラクトース吸収不良症のまれな遺伝的問題を持つ患者には、本剤を投与しないこと。

二次発がん

治療歴のある骨髄腫患者を対象とした臨床試験においては、レナリドミド/デキサメタゾン併用療法群は対照群に比較して二次発がん（SPM）の発現率が高かった（それぞれ 3.98/100 人年と 1.38/100 人年）。非浸潤性 SPM は基底細胞癌又は扁平上皮癌であり、浸潤性 SPM の多くは固形癌であった。

移植不適応の未治療の多発性骨髄腫患者を対象にした臨床試験で、病態進行までレナリドミドをメルファラン及び prednisone と併用投与した患者群での血液学的 SPM [急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）の症例] の発現率（1.75/100 人年）は、メルファランと prednisone の併用療法群での発現率（0.36/100 人年）と比較して、4.9 倍高かった。

レナリドミド（9 サイクル）とメルファラン及び prednisone と併用投与した患者群での固形癌 SPM の発現率（1.57/100 人年）は、メルファランと prednisone を併用投与した患者群での発現率（0.74/100 人年）と比較して 2.12 倍高かった。

病態進行までもしくは 18 ヶ月間レナリドミドをデキサメタゾンと併用投与した患者群での血液学的 SPM の発現率（0.16/100 人年）は、サリドマイドをメルファラン及び prednisone と併用投与した患者群での発現率（0.79/100 人年）と比較して低かった。

病態進行までもしくは 18 ヶ月間レナリドミドをデキサメタゾンと併用投与した患者群での固形癌 SPM の発現率（1.58/100 人年）は、サリドマイドをメルファラン及び prednisone と併用投与した患者群での発現率（1.19/100 人年）と比較して 1.3 倍高かった。

レナリドミドとボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法を受けた未治療の多発性骨髄腫患者における血液学的 SPM の発現率は 100 人年あたり 0.00–0.16、固形腫瘍 SPM の発現率は 100 人年あたり 0.21–1.04 であった。

レナリドミドによる二次発がん増加リスクは幹細胞移植後の NDMM 患者でも認められる。このリスクは十分に解析されていないが、こうした状況下にレナリドミドを考慮し使用する場合は留意すべきである。

特に AML、MDS、B 細胞がん（ホジキンリンパ腫を含む）などの血液がんの発現率は、レナリドミド群が 1.31/100 人年でプラセボ群が 0.58/100 人年（ASCT 後にレナリドミドを投与した患者群で 1.02/100 人年、ASCT 後にレナリドミドを投与しなかった患者群で 0.60/100 人年）であった。固形癌 SPM の発現率はレナリドミド群が 1.36/100 人年でプラセボ群が 1.05/

100 人年（ASCT 後にレナリドミドを投与した患者群で 1.26/100 人年，ASCT 後にレナリドミドを投与しなかった患者群で 0.60/100 人年）であった。

レナリドミドをメルファランと併用投与するか，ASCT を伴う大量メルファラン療法直後にレナリドミドを投与する場合は，治療の開始前に血液学的 SPM 発現のリスクを考慮すること。治療の開始前及び治療中は標準的な癌のスクリーニング法を用いて，SPM の有無を慎重に評価し，異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。

低リスク及び中間-1 リスク骨髄異形成症候群から急性骨髄性白血病への移行

• 核型

5 番染色体長腕部欠失を有する輸血依存患者では，complex cytogenetics（複合的な細胞遺伝学的異常）などのベースラインのパラメータは，急性骨髄性白血病（AML）への移行と関連がある。低リスク及び中間-1 リスクの骨髄異形成症候群患者を対象にしたレナリドミドの 2 件の臨床試験の併合解析で，complex cytogenetics を有する被験者は，AML 移行の推定 2 年累積リスクが最も高かった（38.6%）。AML 移行の推定 2 年累積リスクは，5 番染色体長腕部欠失単独の被験者では 13.8%であったのに対して，5 番染色体長腕部欠失の他に 1 つの細胞遺伝学的異常を有する被験者では 17.3%であった。

したがって，5 番染色体長腕部欠失とともに complex cytogenetics を伴う MDS の場合，レナリドミドのベネフィット/リスク比は明らかになっていない。

• TP53 変異の有無

TP53 変異は 5 番染色体長腕部欠失を伴う低リスク骨髄異形成症候群患者の 20～25%に認められ，AML 移行のリスクが高い。低リスク及び中間-1 リスクの骨髄異形成症候群患者を対象にしたレナリドミドの臨床試験の事後解析 [MDS-004] では，AML 移行の推定 2 年発現割合は IHC-p53 陽性の患者で 27.5%であり（強度の核染色のカットオフレベルを 1%とし，TP53 変異の代替マーカーとして p53 タンパクを免疫組織化学的に評価），IHC-p53 陰性患者で 3.6%であった（ $p=0.0038$ ）（4.8 項参照）。

マントル細胞リンパ腫における他のがんへの進行

マントル細胞リンパ腫では，AML，B 細胞がん及び非黒色腫皮膚癌（NMSC）が潜在的リスクになる。

肝障害

レナリドミドを併用投与した患者に死亡例を含む肝不全が認められ，急性肝不全，中毒性肝炎，肝細胞融解性肝炎，胆汁うっ滞性肝炎及び肝細胞融解性/胆汁うっ滞性混合型肝炎が報告されている。重度の薬物性肝毒性の機序は明らかになっていないが，既存のウイルス性肝疾患，ベースライン肝酵素の高値及び抗生物質の使用が危険因子と考えられる症例があった。

肝機能検査値の異常も多く報告されているが、これらは多くの場合無症候性であり、投与の中断により回復した。各肝機能検査値がベースライン値に回復後、低用量での投与再開を検討すること。

レナリドミドは腎臓によって排泄される。腎機能障害患者では、血漿中濃度の上昇により血液学的副作用又は肝毒性のリスクが増大するのを回避するために、用量調節が重要である。特に肝のウイルス感染の既往歴又は現病歴がある場合や、肝機能不全を誘発することが知られる薬剤をレナリドミドと併用投与する場合には、定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。

感染症（好中球減少症の有無を問わず）

多発性骨髄腫患者は肺炎などの感染症を起こしやすい。移植不適応の NDMM 患者におけるレナリドミドとデキサメタゾンの併用療法ではメルファラン、prednisone 及びサリドマイドの併用療法よりも感染症の発症率が高く、ASCT 後の NDMM 患者におけるレナリドミド維持療法ではプラセボよりも感染症の発症率が高い。好中球減少症を発症した患者の 3 分の 1 未満でグレード 3 以上の感染症が発現している。既知の感染症リスクを有する患者は十分な観察を行うこと。感染症の初発徴候（咳嗽、発熱など）を認めた場合は早期対処により重症化を防ぐため、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指示すること。

ウイルス再活性化

レナリドミドを投与した患者において、帯状疱疹ウイルスや B 型肝炎ウイルス（HBV）再活性化の重篤な症例を含むウイルス再活性化が報告されている。

ウイルス再活性化では一部に致命的な転帰が報告された。

帯状疱疹ウイルス再活性化では、播種性帯状疱疹、帯状疱疹性髄膜炎又は眼部帯状疱疹でレナリドミドの一時的又は永久的な投与中止及び適切な抗ウイルス薬投与を要した例もあった。

B 型肝炎ウイルス再活性化が、レナリドミドを投与した B 型肝炎ウイルス（HBV）既感染患者で稀に報告されている。中には急性肝不全に進行し、レナリドミドの投与中止及び適切な抗ウイルス薬投与を要した例もあった。レナリドミドの投与を開始する前に、HBV 感染の有無を確認すべきである。HBV 感染が陽性の患者では、B 型肝炎の治療に精通する医師と相談することが望ましい。HBV 既感染患者にレナリドミドを使用する場合は、抗 HBc 陽性だが HBsAg 陰性の患者も含め、慎重を期すること。これらの患者では、活動性 HBV 感染の徴候及び症状を治療期間を通して十分に観察すること。

進行性多巣性白質脳症

レナリドミド投与患者で致死例を含む進行性多巣性白質脳症（PML）が報告されている。PML の報告は、レナリドミドの投与開始から数ヵ月～数年後であった。PML は一般にデキサメタゾンを併用する患者又は免疫抑制化学療法歴のある患者で報告されている。定期的に患者を観察し、神経症状、認知又は行動の徴候又は症状が新たに発症又は悪化した患者では鑑別診断で

PML を考慮すること。患者のパートナー又は介護者は患者が気付かない症状に気付く可能性があるため、治療に関する情報をパートナー又は介護者に伝えるよう患者に指導すること。

神経学的検査、脳の MRI 検査、及びポリメラーゼ連鎖反応（PCR）による脳脊髄液の JC ウイルス（JCV）DNA 検査もしくは脳生検での JCV 検査に基づき PML の評価を行うこと。JCV PCR 陰性のみでは PML は除外されない。別の診断が確定できない場合は追加の観察及び評価が必要となる。

PML の疑いがある場合、PML が除外されるまでは投与を中断すること。PML が確定した場合、レナリドミドの投与を永久に中止すること。

未治療の多発性骨髄腫患者

年齢 > 75 歳、国際病期分類基準（ISS）ステージ III、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）Performance Status スコア（PS） ≥ 2 又はクレアチニンクリアランス（CLcr） < 60 mL/min の患者では、レナリドミドの併用療法の忍容性が低かった（グレード 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、投与中止の発現割合が高かった）。年齢、ISS ステージ III、ECOG PS ≥ 2 、CLcr < 60 mL/min などを考慮し、レナリドミドの併用療法に対する忍容性を慎重に評価すること（4.2 項及び 4.8 項参照）。

白内障

レナリドミドをデキサメタゾンと併用した患者で、特に長期投与の場合に白内障が高頻度に報告されている。定期的に視覚検査を行うことが望ましい。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

多発性骨髄腫患者へのレナリドミドとデキサメタゾン併用投与に際して、赤血球増殖因子の使用又はホルモン補充療法などの血栓症リスクを増大させるような薬剤の併用は慎重に実施すること（4.4 及び 4.8 項参照）。

経口避妊薬

経口避妊薬との相互作用に関する試験は実施されていない。レナリドミドは薬物代謝酵素の誘導薬ではない。また、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験でレナリドミドは試験されたいずれの濃度でも、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 を誘導しなかった。そのためレナリドミドのみを投与しても、ホルモン避妊薬を含む薬剤の効果が減弱する可能性は低い。しかしデキサメタゾンは、CYP3A4 に対する低度～中等度の誘導物質として知られており、他の代謝酵素や薬剤トランスポーターにも影響を与える可能性がある。そのため、併用中、経口避妊薬の効果が減弱する可能性は否定できない。妊娠を防ぐための有効な避妊法を選択すべきである（4.4 項及び 4.6 項参照）。

ワルファリン

レナリドミド 10 mg の反復投与とワルファリンの単回投与との併用は、ワルファリンの R 体及び S 体の薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、ワルファリン 25 mg の単回投与とレナリドミドの併用によるレナリドミドの薬物動態への影響も認められなかった。しかし、臨床使用（デキサメタゾンとの併用投与）時の薬物相互作用の可能性は明らかになっていない。デキサメタゾンは低～中等度の CYP3A4 誘導物質であるが、ワルファリンの薬物動態への影響は明らかになっていない。ワルファリンとの併用に際して、併用期間中は血中ワルファリン濃度を慎重に観察すること。

ジゴキシシン

レナリドミド 1 日 1 回 10 mg とジゴキシシン (0.5 mg, 単回投与) を併用投与時、ジゴキシシンの血漿中曝露量が 14% 上昇した (90% 信頼区間 (CI) は 0.52~28.2%)。臨床使用 (より高用量のレナリドミドとデキサメタゾンとの併用投与) 時のジゴキシシンの薬物動態への影響の程度は明らかになっていない。したがって、レナリドミド投与期間中は血漿中ジゴキシシン濃度を適宜観察すること。

スタチン薬

スタチン薬をレナリドミドと併用投与すると、横紋筋融解症のリスクが増大するが、これは両薬剤の単なる相加作用と思われる。スタチン薬とレナリドミドとの併用投与に際しては、特に投与開始後数週間は臨床観察や臨床検査による監視を強化することが望ましい。

デキサメタゾン

レナリドミド (1 日 1 回 25 mg) の反復投与にデキサメタゾン (1 日 1 回 40 mg) を単回又は反復で併用投与した場合に、レナリドミドの薬物動態に臨床的に意義のある影響は認められない。

P 糖タンパク質 (P-gp) 阻害剤との相互作用

In vitro でレナリドミドは P-gp の基質となるが、阻害作用は示さない。強い P-gp 阻害剤であるキノジン (600 mg を 1 日 2 回) 又は中等度の P-gp 阻害剤/基質であるテムシロリムス (25 mg) を反復で併用投与しても、レナリドミド (25 mg) の薬物動態に臨床的に意義のある影響は認められない。レナリドミドの併用投与はテムシロリムスの薬物動態に影響しない。

4.6 受精、妊娠及び授乳

催奇形性の可能性があるため、患者の妊娠可能性を否定する信頼性の高い証拠がない限り、レナリドミドは妊娠防止プログラムに沿って処方すること (4.4 項参照)。

妊娠可能な女性／男性及び女性の避妊

妊娠可能な女性は有効な避妊法を実施すること。レナリドミド治療中の女性が妊娠した場合は、治療を中止し、催奇形性を専門としているか経験のある医師に評価及び助言を求めること。レナリドミド治療中の男性患者のパートナーが妊娠した場合も、その女性は催奇形性を専門としているか経験のある医師を受診し、評価及び助言を求めることが望ましい。

レナリドミドの投与により、ヒト精液中に極めて微量ではあるが本薬の移行が見られ、レナリドミドの服用中止3日後には検出されないことが健康人を対象とした薬物動態試験の結果により示された(5.2項参照)。注意事項として、腎機能障害患者のような特別な集団では本薬の排泄時間が延長することを考慮に入れて、レナリドミドを服用しているすべての男性患者は、治療期間中、休薬中、そして投与中止後1週間は、パートナーが妊婦又は妊娠可能で避妊法を行っていない場合はコンドームを使用すること。

妊娠

レナリドミドはサリドマイドと構造が類似している。サリドマイドはヒトにおいて生命にかかわる重度の先天性欠損症を引き起こす催奇形性が認められている。

サリドマイドに曝露した妊婦の胎児の場合と同様に、妊娠サルに投与したレナリドミドは出生児の奇形を引き起こした(5.3項参照)。したがって、レナリドミドが奇形を引き起こす可能性は否定できないことから、妊娠中のレナリドミド投与は禁忌である(4.3項参照)。

授乳

母乳中にレナリドミドが分泌されるかどうかは不明である。したがって、レナリドミドによる治療中は授乳を中止すること。

受精

最大500 mg/kg(体表面積換算でヒト用量25 mg及び10 mgのそれぞれ約200倍～500倍)のレナリドミドを投与したラットの受胎能に係る試験で、受精に対する有害作用や親動物への毒性は観察されなかった。

4.7 運転及び機械の操作能力への影響

レナリドミドは運転及び機械の操作能力に軽微又は中等度の影響を及ぼす可能性がある。疲労、めまい、傾眠(眠気)、回転性めまい、霧視(かすみ目、視力の低下)がレナリドミドの投与に伴って報告されている。したがって、運転又は機械の操作時には注意することが推奨される。

4.8 副作用

副作用の概要

未治療の多発性骨髄腫：レナリドミド維持療法を受けたASCT後の患者

CALGB 100104 試験では副作用の判定に保守的な方法を採用した。表 1 に示す副作用には、HDM/ASCT 後に報告された事象並びに維持療法期間に報告された事象が含まれている。維持療法開始後に発現した事象を確認した 2 回目の解析から、表 1 に示す発現頻度は維持療法期間中の実際の発現頻度よりも高いと考えられる。IFM 2005-02 試験では、維持療法期間のみの副作用が報告された。

レナリドミド維持療法においてプラセボと比べ発現割合が高かった（5%以上）重篤な副作用は、以下のとおりである。

- 肺炎（10.6%，用語集計），IFM 2005-02 試験
- 肺感染（9.4%，維持療法開始後に 9.4%），CALGB 100104 試験

IFM 2005-02 試験で、レナリドミド維持療法群においてプラセボ群と比べ発現割合の高かった副作用は、好中球減少症（60.8%），気管支炎（47.4%），下痢（38.9%），鼻咽頭炎（34.8%），筋痙縮（33.4%），白血球減少症（31.7%），無力症（29.7%），咳嗽（27.3%），血小板減少症（23.5%），胃腸炎（22.5%）及び発熱（20.5%）であった。

CALGB 100104 試験で、レナリドミド維持療法群においてプラセボ群と比べ発現割合の高かった副作用は、好中球減少症（79.0%，維持療法開始後に 71.9%，以下同順），血小板減少症（72.3%，61.6%），下痢（54.5%，46.4%），発疹（31.7%，25.0%），上気道感染（26.8%，26.8%），疲労（22.8%，17.9%），白血球減少症（22.8%，18.8%）及び貧血（21.0%，13.8%）であった。

未治療の多発性骨髄腫：移植不適応の患者でレナリドミドをボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用する場合

SWOG S0777 試験では、レナリドミドとボルテゾミブ静脈内投与及びデキサメタゾンの併用投与群の方がレナリドミドとデキサメタゾンの併用投与群よりも発現割合が高かった重篤な副作用（5%以上）は以下のとおりであった。

- 低血圧（6.5%），肺感染（5.7%），脱水（5.0%）

レナリドミドとボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用群でレナリドミド及びデキサメタゾン併用群と比べ発現割合の高かった副作用は、疲労（73.7%），末梢性ニューロパチー（71.8%），血小板減少症（57.6%），便秘（56.1%），低カルシウム血症（50.0%）であった。

未治療の多発性骨髄腫：レナリドミドを低用量デキサメタゾンと併用投与した移植不適応の患者

レナリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法（Rd 群及び Rd18 群）においてメルファラン、prednisone 及びサリドマイドの併用療法（MPT 群）と比べ発現割合が高い（5%以上）重篤な副作用は、以下のとおりである。

- 肺炎（9.8%）
- 腎不全（急性を含む）（6.3%）

Rd 群又は Rd18 群において MPT 群と比べ発現割合の高い副作用は、下痢（45.5%）、疲労（32.8%）、背部痛（32.0%）、無力症（28.2%）、不眠症（27.6%）、発疹（24.3%）、食欲減退（23.1%）、咳嗽（22.7%）、発熱（21.4%）及び筋痙縮（20.5%）であった。

未治療の多発性骨髄腫：レナリドミドをメルファラン及び prednisone と併用投与した移植不適応の患者

メルファラン/prednisone/レナリドミド併用療法後のレナリドミドの維持療法群（MPR+R）又はメルファラン/prednisone/レナリドミド併用療法後のプラセボ投与群（MPR+p）において対照群であるメルファラン/prednisone/プラセボ併用療法後のプラセボ投与（MPp+p）群と比べ発現割合が高い（5%以上）重篤な副作用は以下のとおりである。

- 発熱性好中球減少症（6.0%）
- 貧血（5.3%）

MPR+R 群又は MPR+p 群で MPp+p 群に比べ発現割合が高い副作用は、好中球減少症（83.3%）、貧血（70.7%）、血小板減少症（70.0%）、白血球減少症（38.8%）、便秘（34.0%）、下痢（33.3%）、発疹（28.9%）、発熱（27.0%）、末梢性浮腫（25.0%）、咳嗽（24.0%）、食欲減退（23.7%）及び無力症（22.0%）であった。

多発性骨髄腫：治療歴のある患者

2つの第III相プラセボ対照試験で、353名の多発性骨髄腫患者にレナリドミド/デキサメタゾンが併用投与され、351名がプラセボ/デキサメタゾンの併用投与を受けた。

レナリドミド/デキサメタゾン併用投与群でプラセボ/デキサメタゾン併用投与群と比較して高い発現割合で観察された最も重篤な副作用は以下のとおりである。

- 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症）（4.4項参照）
- グレード4の好中球減少症（4.4項参照）

多発性骨髄腫患者を対象として実施された2つの臨床試験 [MM-009 及び MM-010] 成績の統合解析の結果、レナリドミド/デキサメタゾン併用投与群でプラセボ/デキサメタゾン投与群に比べ発現割合が高い副作用は、疲労（43.9%）、好中球減少症（42.2%）、便秘（40.5%）、下痢（38.5%）、筋痙縮（33.4%）、貧血（31.4%）、血小板減少症（21.5%）及び発疹（21.2%）であった。

骨髄異形成症候群

骨髄異形成症候群患者におけるレナリドミドの全体的な安全性プロファイルは、第II相試験及び第III相試験の各1試験の患者計286名の臨床試験成績に基づいて解析された(5.1項参照)。第II相試験では全148名にレナリドミドを投与した。第III相試験では二重盲検期に69名にレナリドミド5mgを、69名にレナリドミド10mgを、67名にプラセボを投与した。

多くの副作用はレナリドミド投与の開始から16週間以内に発生する傾向があった。

重篤な副作用は以下のとおりである。

- 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症、肺塞栓症)(4.4項参照)
- グレード3又は4の好中球減少症、発熱性好中球減少症及びグレード3又は4の血小板減少症(4.4項参照)

第III相試験でレナリドミド投与群に対照群と比べ発現割合が高かった主な副作用は好中球減少症(76.8%)、血小板減少症(46.4%)、下痢(34.8%)、便秘(19.6%)、悪心(19.6%)、そう痒症(25.4%)、発疹(18.1%)、疲労(18.1%)及び筋痙縮(16.7%)であった。

マンツル細胞リンパ腫

マンツル細胞リンパ腫患者におけるレナリドミドの全体的な安全性プロファイルは、第II相ランダム化比較MCL-002試験の患者254名の臨床試験成績に基づいて解析された(5.1項参照)。

MCL-001試験で報告された副作用も表3に記載する。

MCL-002試験で、レナリドミド投与群において対照群と比べ発現割合が高かった(群間差が2%以上)重篤な副作用は、以下のとおりである。

- 好中球減少症(3.6%)
- 肺塞栓症(3.6%)
- 下痢(3.6%)

MCL-002試験で、レナリドミド投与群において対照群と比べ発現割合の高かった副作用は、好中球減少症(50.9%)、貧血(28.7%)、下痢(22.8%)、疲労(21.0%)、便秘(17.4%)、発熱(16.8%)及び発疹(アレルギー性皮膚炎を含む)(16.2%)であった。

MCL-002試験において、全体的に早期死亡(20週以内)が明らかに増加した。ベースラインで高腫瘍量の患者は早期死亡のリスクがあり、レナリドミド投与群では81名中16名(20%)に対して対照群では28名中2名(7%)が早期に死亡した。52週間内の早期死亡はそれぞれ81名中32名(39.5%)及び28名中6名(21%)であった(5.1項参照)。

投与サイクル1中に治療を中止した高腫瘍量患者はレナリドミド投与群の81名中11名(14%)に対して対照群では28名中1名(4%)であった。レナリドミド投与群における投与サイクル1での高腫瘍量患者の投与中止の主な理由は、11名中7名(64%)が有害事象であった。

高腫瘍量は1つ以上の病変が直径5cm以上もしくは3つ以上の病変が3cm以上と定義した。

副作用一覧表

レナリドミドを投与した患者で認められた副作用を、器官別大分類及び発現割合別に以下に示す。各発現割合別の分類において、副作用は重篤度の高い順に示す。発現割合は次のように規定している：非常に多い ($\geq 1/10$)、多い ($\geq 1/100, < 1/10$)、少ない ($\geq 1/1,000, < 1/100$)、まれ ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$)、非常にまれ ($< 1/10,000$)、不明（現在のデータからは推定できない）。

表 1 では、いずれかの主要な臨床試験においてレナリドミド投与群で観察された最高発現割合に従い、カテゴリー別に副作用を示した。

多発性骨髄腫の単独療法で報告された副作用一覧表

表 1 は、ASCT 後の多発性骨髄腫患者を対象としたレナリドミド維持療法の NDMM 臨床試験で得られたデータに基づき作成した。主要な試験では病勢進行まで継続投与したレナリドミド投与群の投与期間がプラセボ群よりも長かったが、この投与期間の違いによるデータ調整は行っていない（5.1 項参照）。

表 1: レナリドミド維持療法を行った多発性骨髄腫患者での臨床試験成績に基づく副作用 (ADR)

器官別大分類/基本語	全ての副作用/発現割合	グレード3~4の副作用/発現割合
感染症および寄生虫症	非常に多い 肺炎 ^{△,a} , 上気道感染, 好中球減少性感染, 気管支炎 [△] , インフルエンザ [△] , 胃腸炎 [△] , 副鼻腔炎, 鼻咽頭炎, 鼻炎 多い 感染 [△] , 尿路感染 ^{△,*} , 下気道感染, 肺感染 [△]	非常に多い 肺炎 ^{△,a} , 好中球減少性感染 多い 敗血症 ^{△,b} , 菌血症, 肺感染 [△] , 細菌性下気道感染 [△] , 気管支炎 [△] , インフルエンザ [△] , 胃腸炎 [△] , 帯状疱疹 [△] , 感染 [△]
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	多い 骨髄異形成症候群 ^{△,*}	
血液およびリンパ系障害	非常に多い 好中球減少症 ^{△,◇} , 発熱性好中球減少症 ^{△,◇} , 血小板減少症 ^{△,◇} , 貧血, 白血球減少症 [△] , リンパ球減少症	非常に多い 好中球減少症 ^{△,◇} , 発熱性好中球減少症 ^{△,◇} , 血小板減少症 ^{△,◇} , 貧血, 白血球減少症 [△] , リンパ球減少症 多い 汎血球減少症 [△]
代謝および栄養障害	非常に多い 低カリウム血症	多い 低カリウム血症, 脱水
神経系障害	非常に多い 錯感覚 多い 末梢性ニューロパチー [△]	多い 頭痛
血管障害	多い 肺塞栓症 ^{△,*}	多い 深部静脈血栓症 ^{△,d}
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	非常に多い 咳嗽 多い 呼吸困難 [△] , 鼻漏	多い 呼吸困難 [△]
胃腸障害	非常に多い 下痢, 便秘, 腹痛, 悪心 多い 嘔吐, 上腹部痛	多い 下痢, 嘔吐, 悪心
肝胆道系障害	多い 肝機能検査異常	多い 肝機能検査異常
皮膚および皮下組織障害	非常に多い 発疹, 皮膚乾燥	多い 発疹, そう痒症
筋骨格系および結合組織障害	非常に多い 筋痙縮 多い 筋肉痛, 筋骨格痛	
全身障害および投与局所様態	非常に多い 疲労, 無力症, 発熱	多い 疲労, 無力症

◇ ASCT後のNDMM患者を対象とした臨床試験で重篤と報告された副作用

* 重篤な副作用にのみ適用

△ 4.8項「重要な副作用」を参照のこと

^a 「肺炎」に集計した有害事象の基本語は、気管支肺炎、大葉性肺炎、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、レジオネラ菌性肺炎、マイコプラズマ性肺炎、肺炎球菌性肺炎、レンサ球菌性肺炎、ウイルス性肺炎、肺障害、肺臓炎

- b 「敗血症」に集計した有害事象の基本語は、細菌性敗血症、肺炎球菌性敗血症、敗血症性ショック、ブドウ球菌性敗血症
- c 「末梢性ニューロパチー」に集計した有害事象の基本語は、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、多発ニューロパチー
- d 「深部静脈血栓症」に集計した有害事象の基本語は、深部静脈血栓症、血栓症、静脈血栓症

多発性骨髄腫の併用療法で報告された副作用一覧表

表 2 は、多発性骨髄腫患者を対象とした併用療法の臨床試験で得られたデータに基づき作成した。主要な試験では病勢進行まで継続投与したレナリドミド投与群の投与期間が比較対照群よりも長かったが、この投与期間の違いによるデータ調整は行っていない (5.1 項参照)。

表 2：レナリドミドをボルテゾミブ及びデキサメタゾン、デキサメタゾンもしくはメルファラン及び prednisone と併用投与した多発性骨髄腫患者での臨床試験成績に基づく副作用 (ADR)

器官別大分類／基本語	全ての副作用／発現割合	グレード 3～4 の副作用／発現割合
感染症および寄生虫症	<p><u>非常に多い</u> 肺炎^{0,00}, 上気道感染⁰, 細菌性, ウイルス性および真菌性感染 (日和見感染を含む)⁰, 鼻咽頭炎, 咽頭炎, 気管支炎⁰, 鼻炎</p> <p><u>多い</u> 敗血症^{0,00}, 肺感染⁰⁰, 尿路感染⁰⁰, 副鼻腔炎⁰</p>	<p><u>多い</u> 肺炎^{0,00}, 細菌性, ウイルス性および真菌性感染 (日和見感染を含む)⁰, 蜂巣炎⁰, 敗血症^{0,00}, 肺感染⁰⁰, 気管支炎⁰, 気道感染⁰⁰, 尿路感染⁰⁰, 感染性腸炎</p>
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	<p><u>少ない</u> 基底細胞癌⁰, 扁平上皮癌^{0,*}</p>	<p><u>多い</u> 急性骨髄性白血病⁰, 骨髄異形成症候群⁰, 皮膚有棘細胞癌^{0,**}</p> <p><u>少ない</u> T細胞型急性白血病⁰, 基底細胞癌⁰, 腫瘍崩壊症候群</p>
血液およびリンパ系障害	<p><u>非常に多い</u> 好中球減少症^{0,00}, 血小板減少症^{0,00}, 貧血⁰, 出血性障害⁰, 白血球減少症, リンパ球減少症</p> <p><u>多い</u> 発熱性好中球減少症⁰, 汎血球減少症⁰</p> <p><u>少ない</u> 溶血, 自己免疫性溶血性貧血, 溶血性貧血</p>	<p><u>非常に多い</u> 好中球減少症^{0,00}, 血小板減少症^{0,00}, 貧血⁰, 白血球減少症, リンパ球減少症</p> <p><u>多い</u> 発熱性好中球減少症⁰, 汎血球減少症⁰, 溶血性貧血</p> <p><u>少ない</u> 凝固亢進, 凝血異常</p>
免疫系障害	<p><u>少ない</u> 過敏症⁰</p>	
内分泌障害	<p><u>多い</u> 甲状腺機能低下症</p>	
代謝および栄養障害	<p><u>非常に多い</u> 低カリウム血症^{0,00}, 高血糖, 低血糖, 低カルシウム血症⁰, 低ナトリウム血症⁰, 脱水⁰⁰, 食欲減退⁰⁰, 体重減少</p> <p><u>多い</u> 低マグネシウム血症, 高尿酸血症, 高カルシウム血症⁺</p>	<p><u>多い</u> 低カリウム血症^{0,00}, 高血糖, 低カルシウム血症⁰, 糖尿病⁰, 低リン酸血症, 低ナトリウム血症⁰, 高尿酸血症, 痛風, 脱水⁰⁰, 食欲減退⁰⁰, 体重減少</p>
精神障害	<p><u>非常に多い</u> うつ病, 不眠症</p> <p><u>少ない</u> リビド消失</p>	<p><u>多い</u> うつ病, 不眠症</p>
神経系障害	<p><u>非常に多い</u> 末梢性ニューロパチー⁰⁰, 錯感覚, 浮動性めまい⁰⁰, 振戦, 味覚異常, 頭痛</p> <p><u>多い</u> 運動失調, 平衡障害, 失神⁰⁰, 神経痛, 感覚異常</p>	<p><u>非常に多い</u> 末梢性ニューロパチー⁰⁰</p> <p><u>多い</u> 脳血管発作⁰, 浮動性めまい⁰⁰, 失神⁰⁰, 神経痛</p> <p><u>少ない</u> 頭蓋内出血⁰, 一過性脳虚血発作, 脳</p>

器官別大分類／基本語	全ての副作用／発現割合	グレード3～4の副作用／発現割合
		虚血
眼障害	<u>非常に多い</u> 白内障，霧視 <u>多い</u> 視力低下	<u>多い</u> 白内障 <u>少ない</u> 失明
耳および迷路障害	<u>多い</u> 難聴（聴力低下を含む），耳鳴	
心臓障害	<u>多い</u> 心房細動 ^{0,00} ，徐脈 <u>少ない</u> 不整脈，心電図QT延長，心房粗動，心室性期外収縮	<u>多い</u> 心筋梗塞（急性を含む） ^{^,0} ，心房細動 ^{0,00} ，うっ血性心不全 ⁰ ，頻脈，心不全 ^{0,00} ，心筋虚血 ⁰
血管障害	<u>非常に多い</u> 静脈塞栓症 [^] ，主に深部静脈血拴症および肺塞栓症 ^{^,0,00} ，低血圧 ⁰⁰ <u>多い</u> 高血圧，斑状出血 [^]	<u>非常に多い</u> 静脈塞栓症 [^] ，主に深部静脈血拴症および肺塞栓症 ^{^,0,00} <u>多い</u> 静脈炎，低血圧 ⁰⁰ ，高血圧 <u>少ない</u> 虚血，末梢性虚血，頭蓋内静脈洞血拴症
呼吸器，胸郭および縦隔障害	<u>非常に多い</u> 呼吸困難 ^{0,00} ，鼻出血 [^] ，咳嗽 <u>多い</u> 発声困難	<u>多い</u> 呼吸窮迫 ⁰ ，呼吸困難 ^{0,00} ，胸膜痛 ⁰⁰ ，低酸素症 ⁰⁰
胃腸障害	<u>非常に多い</u> 下痢 ^{0,00} ，便秘 ⁰ ，腹痛 ^{0,00} ，悪心，嘔吐 ⁰⁰ ，消化不良，口内乾燥，口内炎 <u>多い</u> 胃腸出血（直腸出血，痔出血，出血性消化性潰瘍および歯肉出血を含む） ^{^,00} ，嚥下障害 <u>少ない</u> 大腸炎，盲腸炎	<u>多い</u> 胃腸出血 ^{^,0,00} ，小腸閉塞 ⁰⁰ ，下痢 ⁰⁰ ，便秘 ⁰ ，腹痛 ⁰⁰ ，悪心，嘔吐 ⁰⁰
肝胆道系障害	<u>非常に多い</u> アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 <u>多い</u> 肝臓細胞損傷 ⁰⁰ ，肝機能検査異常 ⁰ ，高ビリルビン血症 <u>少ない</u> 肝不全 [^]	<u>多い</u> 胆汁うっ滞 ⁰ ，肝毒性，肝臓細胞損傷 ⁰⁰ ，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，肝機能検査異常 ⁰ <u>少ない</u> 肝不全 [^]
皮膚および皮下組織障害	<u>非常に多い</u> 発疹 ⁰⁰ ，そう痒症 <u>多い</u> 蕁麻疹，多汗症，皮膚乾燥，皮膚色素過剰，湿疹，紅斑 <u>少ない</u> 好酸球増加及び全身症状を伴う薬疹 ⁰⁰ ，皮膚変色，光線過敏性反応	<u>多い</u> 発疹 ⁰⁰ <u>少ない</u> 好酸球増加及び全身症状を伴う薬疹 ⁰⁰

器官別大分類／基本語	全ての副作用／発現割合	グレード3～4の副作用／発現割合
筋骨格系および結合組織障害	非常に多い 筋力低下 [∞] , 筋痙縮, 骨痛 [◇] , 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感(背部痛 ^{∞,∞} を含む), 下肢痛, 筋肉痛, 関節痛 [◇] 多い 関節腫脹	多い 筋力低下 [∞] , 骨痛 [◇] , 筋骨格系および結合組織の疼痛および不快感(背部痛 ^{∞,∞} を含む) 少ない 関節腫脹
腎および尿路障害	非常に多い 腎不全(急性を含む) ^{∞,∞} 多い 血尿 [^] , 尿閉, 尿失禁 少ない 後天性ファンコニー症候群	少ない 腎尿細管壊死
生殖系および乳房障害	多い 勃起不全	
全身障害および投与局所様態	非常に多い 疲労 ^{∞,∞} , 浮腫(末梢性浮腫を含む), 発熱 ^{∞,∞} , 無力症, インフルエンザ様疾患(発熱, 咳嗽, 筋痛, 筋骨格痛, 頭痛および悪寒を含む) 多い 胸痛 ^{∞,∞} , 嗜眠	非常に多い 疲労 ^{∞,∞} 多い 末梢性浮腫, 発熱 ^{∞,∞} , 無力症
臨床検査	非常に多い 血中アルカリホスファターゼ増加 多い C-反応性蛋白増加	
傷害, 中毒および処置合併症	多い 転倒, 挫傷 [^]	

[∞] レナリドミドをボルテゾミド及びデキサメタゾンの併用投与した NDMM 患者における臨床試験で重篤と報告された副作用

[^] 4.8 項「重要な副作用」を参照のこと

[◇] レナリドミドをデキサメタゾンもしくはメルファラン及び prednisone と併用投与した多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験で重篤と報告された副作用

+ 重篤な副作用にのみ適用

* 治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象としてレナリドミドとデキサメタゾンの併用療法と対照療法を比較した臨床試験で扁平上皮癌が報告された。

** 未治療の多発性骨髄腫患者を対象としてレナリドミドとデキサメタゾンの併用療法と対照療法を比較した臨床試験で皮膚有棘細胞癌が報告された。

単独療法で報告された副作用一覧表

表3及び表4は、骨髄異形成症候患者及びマントル細胞リンパ腫患者を対象とした単独療法の主要な臨床試験で得られたデータに基づき作成した。

表 3：レナリドミドを単独投与した骨髄異形成症候患者での臨床試験成績に基づく副作用 (ADR) #

器官別大分類／基本語	全ての副作用／発現割合	グレード3～4の副作用／発現割合
感染症および寄生虫症	<u>非常に多い</u> 細菌性，ウイルス性および真菌性感染（日和見感染を含む） [◇]	<u>非常に多い</u> 肺炎 [◇] <u>多い</u> 細菌性，ウイルス性および真菌性感染（日和見感染を含む） [◇] ，気管支炎
血液およびリンパ系障害	<u>非常に多い</u> 血小板減少症 ^{△◇} ，好中球減少症 ^{△◇} ，白血球減少症	<u>非常に多い</u> 血小板減少症 ^{△◇} ，好中球減少症 ^{△◇} ，白血球減少症 <u>多い</u> 発熱性好中球減少症 ^{△◇}
内分泌障害	<u>非常に多い</u> 甲状腺機能低下症	
代謝および栄養障害	<u>非常に多い</u> 食欲減退 <u>多い</u> 鉄過剰，体重減少	<u>多い</u> 高血糖 [◇] ，食欲減退
精神障害		<u>多い</u> 気分変化 ^{◇～}
神経系障害	<u>非常に多い</u> 浮動性めまい，頭痛 <u>多い</u> 錯感覚	
心臓障害		<u>多い</u> 急性心筋梗塞 ^{△◇} ，心房細動 [◇] ，心不全 [◇]
血管障害	<u>多い</u> 高血圧，血腫	<u>多い</u> 静脈塞栓症，主に深部静脈血栓症および肺塞栓症 ^{△◇}
呼吸器，胸郭および縦隔障害	<u>非常に多い</u> 鼻出血 [△]	
胃腸障害	<u>非常に多い</u> 下痢 [◇] ，腹痛（上腹部痛を含む），悪心，嘔吐，便秘 <u>多い</u> 口内乾燥，消化不良	<u>多い</u> 下痢 [◇] ，悪心，歯痛
肝胆道系障害	<u>多い</u> 肝機能検査異常	<u>多い</u> 肝機能検査異常
皮膚および皮下組織障害	<u>非常に多い</u> 発疹，皮膚乾燥，そう痒症	<u>多い</u> 発疹，そう痒症
筋骨格系および結合組織障害	<u>非常に多い</u> 筋痙縮，筋骨格痛（背部痛 [◇] および四肢痛を含む），関節痛，筋痛	<u>多い</u> 背部痛 [◇]

器官別大分類／基本語	全ての副作用／発現割合	グレード3～4の副作用／発現割合
腎および尿路障害		多い 腎不全 [◇]
全身障害および投与局所様態	非常に多い 疲労，末梢性浮腫，インフルエンザ様疾患（発熱，咳嗽，咽頭炎，筋痛，筋骨格痛および頭痛を含む）	多い 発熱
傷害，中毒および処置合併症		多い 転倒

[^] 4.8項「重要な副作用」を参照のこと

[◇] 骨髄異形成症候群試験で重篤と報告された有害事象

～ 気分変動は骨髄異形成症候群第III相試験で多い重篤な有害事象として報告されたが，グレード3又は4の有害事象としての報告はなかった。

添付文書に記載するADRの判定には次の基準を適用した。第III相試験の判定基準を満たすすべてのADRを添付文書に記載した。第II相試験の判定基準での発現割合を再検討し，第III相試験よりも発現割合が高かった場合には，そのADRと第II相試験での発現割合を添付文書に記載した。

[#] 骨髄異形成症候群のADRの判定には下記の基準を適用した。

- 骨髄異形成症候群を対象とした第III相試験（二重盲検安全性解析対象集団，開始用量別のレナリドミド5/10mg群とプラセボ群の比較で2名以上に発現）
 - レナリドミド群の5.0%以上の患者に発現し，プラセボ群に比べてレナリドミド群での発現割合が2.0%以上高かったすべての有害事象
 - レナリドミド群の1.0%以上の患者に発現し，プラセボ群に比べてレナリドミド群での発現割合が1.0%以上高かったすべてのグレード3又は4の有害事象
 - レナリドミド群の1.0%以上の患者に発現し，プラセボ群に比べてレナリドミド群での発現割合が1.0%以上高かったすべての重篤な有害事象
- 骨髄異形成症候群を対象とした第II相試験
 - レナリドミド群の5.0%以上に発現したすべての有害事象
 - レナリドミド群の1%に発現したすべてのグレード3又は4の有害事象
 - レナリドミド群の1%に発現したすべての重篤な有害事象

表4：レナリドミドを単独投与したマントル細胞リンパ腫患者での臨床試験成績に基づく副作用（ADR）

器官別大分類／基本語	全ての副作用／発現割合	グレード3～4の副作用／発現割合
感染症および寄生虫症	非常に多い 細菌性，ウイルス性および真菌性感染（日和見感染を含む） [◇] ，鼻咽頭炎，肺炎 [◇] 多い 副鼻腔炎	多い 細菌性，ウイルス性および真菌性感染（日和見感染を含む） [◇] ，肺炎 [◇]
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	多い 腫瘍フレア反応	多い 腫瘍フレア反応，皮膚有棘細胞癌 ^{^◇} ，基底細胞癌 ^{^◇}
血液およびリンパ系障害	非常に多い 血小板減少症 [^] ，好中球減少症 ^{^◇} ，白血球減少症 [◇] ，貧血 [◇] 多い 発熱性好中球減少症 ^{^◇}	非常に多い 血小板減少症 [^] ，好中球減少症 ^{^◇} ，貧血 [◇] 多い 発熱性好中球減少症 ^{^◇} ，白血球減少症 [◇]
代謝および栄養障害	非常に多い	多い

器官別大分類／基本語	全ての副作用／発現割合	グレード3～4の副作用／発現割合
	食欲減退，体重減少，低カリウム血症 <u>多い</u> 脱水 [◇]	脱水 [◇] ，低ナトリウム血症，低カルシウム血症
精神障害	<u>多い</u> 不眠症	
神経系障害	<u>多い</u> 味覚異常，頭痛，末梢性ニューロパチー	<u>多い</u> 末梢性感覚ニューロパチー，嗜眠
耳および迷路障害	<u>多い</u> 回転性めまい	
心臓障害		<u>多い</u> 心筋梗塞（急性を含む） ^{^,◇} ，心不全
血管障害	<u>多い</u> 低血圧 [◇]	<u>多い</u> 深部静脈血栓症 [◇] ，肺塞栓症 ^{^,◇} ，低血圧 [◇]
呼吸器，胸郭および縦隔障害	<u>非常に多い</u> 呼吸困難 [◇]	<u>多い</u> 呼吸困難 [◇]
胃腸障害	<u>非常に多い</u> 下痢 [◇] ，悪心 [◇] ，嘔吐 [◇] ，便秘 <u>多い</u> 腹痛 [◇]	<u>多い</u> 下痢 [◇] ，腹痛 [◇] ，便秘
皮膚および皮下組織障害	<u>非常に多い</u> 発疹（アレルギー性皮膚炎を含む），そう痒症 <u>多い</u> 寝汗，皮膚乾燥	<u>多い</u> 発疹
筋骨格系および結合組織障害	<u>非常に多い</u> 筋痙縮，背部痛 <u>多い</u> 関節痛，四肢痛，筋力低下 [◇]	<u>多い</u> 背部痛，筋力低下 [◇] ，関節痛，四肢痛
腎および尿路障害		<u>多い</u> 腎不全 [◇]
全身障害および投与局所様態	<u>非常に多い</u> 疲労，無力症 [◇] ，末梢性浮腫，インフルエンザ様疾患（発熱 [◇] ，咳嗽を含む） <u>多い</u> 悪寒	<u>多い</u> 発熱 [◇] ，無力症 [◇] ，疲労

[^] 4.8項「重要な副作用」を参照のこと

[◇] マントル細胞リンパ腫試験で重篤と報告された有害事象。マントル細胞リンパ腫のADRの判定には下記の基準を適用した。

- ・ マントル細胞リンパ腫を対象とした第II相対照試験
 - レナリドミド群の5.0%以上の患者に発現し，対照群に比べてレナリドミド群での発現割合が2.0%以上高かったすべての有害事象
 - レナリドミド群の1.0%以上の患者に発現し，対照群に比べてレナリドミド群での発現割合が1.0%以上高かったすべてのグレード3又は4の有害事象
 - レナリドミド群の1.0%以上の患者に発現し，対照群に比べてレナリドミド群での発現割合が1.0%

- 以上高かったすべての重篤な有害事象
- マントル細胞リンパ腫を対象とした第 II 相単群試験
 - 被験者の 5.0%以上に発現したすべての有害事象
 - 被験者 2 名以上に発現したすべてのグレード 3 又は 4 の有害事象
 - 被験者 2 名以上に発現したすべての重篤な有害事象

市販後に報告された副作用一覧表

上述した主要な臨床試験で特定された副作用の他に、市販後データに基づいて以下の表を作成した。

表 5：レナリドミドを投与した患者での市販後データに基づく副作用（ADR）

器官別大分類／基本語	全ての副作用／発現割合	グレード 3～4 の副作用／発現割合
感染症および寄生虫症	<u>不明</u> ウイルス性感染、帯状疱疹及び B 型肝炎ウイルス再活性化を含む	<u>不明</u> ウイルス性感染、帯状疱疹及び B 型肝炎ウイルス再活性化を含む
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		<u>まれ</u> 腫瘍崩壊症候群
血液およびリンパ系障害	<u>不明</u> 後天性血友病	
免疫系障害	<u>不明</u> 固形臓器移植片拒絶	
内分泌障害	<u>多い</u> 甲状腺機能亢進症	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		<u>不明</u> 間質性肺臓炎
胃腸障害		<u>不明</u> 膵炎、消化管穿孔（憩室穿孔、腸管穿孔及び大腸穿孔を含む） [^]
肝胆道系障害	<u>不明</u> 急性肝不全 [^] 、中毒性肝炎 [^] 、肝細胞融解性肝炎 [^] 、胆汁うっ滞性肝炎 [^] 、肝細胞融解性／胆汁うっ滞性混合型肝炎 [^]	<u>不明</u> 急性肝不全 [^] 、中毒性肝炎 [^]
皮膚および皮下組織障害		<u>少ない</u> 血管浮腫 <u>まれ</u> スティーブンス・ジョンソン症候群 [^] 、中毒性表皮壊死融解症 [^] <u>不明</u> 白血球破砕性血管炎、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 [^]

[^] 4.8 項「重要な副作用」を参照のこと

重要な副作用

催奇形性

レナリドミドはサリドマイドに構造的に類似している。サリドマイドはヒトにおいて生命に関わる重度の先天性欠損症を引き起こすヒト催奇形性物質として知られている。サルにおいて、レナリドミドはサリドマイドで報告されている所見によく似た奇形を誘発した（4.6 項及び 5.3 項参照）。レナリドミドを妊娠中に使用した場合、ヒトでの催奇形性を示す可能性がある。

好中球減少症及び血小板減少症

・ 未治療の多発性骨髄腫：ASCT 後にレナリドミド維持療法を行った患者

ASCT 後のレナリドミド維持療法群でのグレード 4 の好中球減少症の発現割合はプラセボ維持療法群と比べて高かった（CALGB 100104 試験でそれぞれ 32.1%及び 26.7% [維持療法開始後はそれぞれ 16.1%及び 1.8%]、IFM 2005-02 試験でそれぞれ 16.4%及び 0.7%）。レナリドミドの投与中止に至った好中球減少症の有害事象の発現割合は、CALGB 100104 試験が 2.2%で IFM 2005-02 試験が 2.4%であった。グレード 4 の発熱性好中球減少症の発現頻度は、両試験ともにレナリドミド維持療法群とプラセボ維持療法群とで同等であった [CALGB 100104 試験でそれぞれ 0.4%及び 0.5%（維持療法開始後はそれぞれ 0.4%及び 0.5%）、IFM 2005-02 試験でそれぞれ 0.3%及び 0%]。

ASCT 後のレナリドミド維持療法群でのグレード 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合はプラセボ維持療法群と比べて高かった [CALGB 100104 試験でそれぞれ 37.5%及び 30.3%（維持療法開始後はそれぞれ 17.9%及び 4.1%）、IFM 2005-02 試験でそれぞれ 13.0%及び 2.9%]。

・ 移植不適応の未治療の多発性骨髄腫患者でレナリドミドをボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用する場合

SWOG S0777 試験では、グレード 4 の好中球減少症が RVd 群で Rd 対照群よりも軽度に認められた（2.7% vs 5.9%）。グレード 4 の発熱性好中球減少症の発現頻度は、RVd 群及び Rd 群で同程度であった（0.0% vs 0.4%）。

グレード 3 又は 4 の血小板減少症は、RVd 群で対照の Rd 群より多く認められた（17.2% 9.4% vs %）。

・ 未治療の多発性骨髄腫：移植不適応でレナリドミドをデキサメタゾンと併用投与した患者

未治療の多発性骨髄腫患者では、レナリドミドとデキサメタゾンの併用療法群でのグレード 4 の好中球減少症の発現割合は MPT 群と比べて低かった（Rd 群及び Rd18 群で 8.5%に対して MPT 群で 15%）。また、グレード 4 の発熱性好中球減少症の発現割合は MPT 群と比べて低かった（Rd 群及び Rd18 群で 0.6%に対して MPT 群で 0.7%）。

未治療の多発性骨髄腫患者では、レナリドミドとデキサメタゾンの併用療法群でのグレード 3 及び 4 の血小板減少症の発現割合が MPT 群と比べて低かった（Rd 群及び Rd18 群で 8.1%に対して MPT 群で 11%）。

- **未治療の多発性骨髄腫：移植不適応でレナリドミドをメルファラン及び prednisone と併用投与した患者**

未治療の多発性骨髄腫患者では、レナリドミド／メルファラン／prednisone の併用療法群で、グレード4の好中球減少症の発現割合がMPp+p群と比べて高かった（MPR+R群及びMPR+p群で34.1%に対してMPp+p群で7.8%）。グレード4の発熱性好中球減少症の発現割合もレナリドミド／メルファラン／prednisone の併用療法群で高かった（MPR+R群及びMPR+p群で1.7%に対してMPp+p群で0.0%）。

未治療の多発性骨髄腫患者では、レナリドミド／メルファラン／prednisone の併用療法群で、グレード3及び4の血小板減少症の発現割合がMPp+p群と比べて高かった（MPR+R群及びMPR+p群で40.4%に対してMPp+p群で13.7%）。

- **多発性骨髄腫：治療歴のある患者**

治療歴のある多発性骨髄腫患者ではレナリドミドとデキサメタゾンの併用療法群でのグレード4の好中球減少症の発現割合が高かった（レナリドミド／デキサメタゾン併用療法群で5.1%に対してプラセボ／デキサメタゾン群で0.6%）。グレード4の発熱性好中球減少症の発現割合は低かった（レナリドミド／デキサメタゾン併用療法群0.6%に対してプラセボ／デキサメタゾン群0.0%）。

治療歴のある多発性骨髄腫患者ではレナリドミドとデキサメタゾンの併用療法群で、グレード3及び4の血小板減少症の発現割合が高かった（レナリドミド／デキサメタゾン併用療法群でそれぞれ9.9%及び1.4%に対してプラセボ／デキサメタゾン群では2.3%及び0.0%）。

- **骨髄異形成症候群患者**

骨髄異形成症候群患者では、レナリドミド投与群でのグレード3又は4の好中球減少症の発現割合が高かった（第III相試験でレナリドミド群74.6%に対してプラセボ群14.9%）。グレード3又は4の発熱性好中球減少症は、レナリドミド投与群では2.2%に認められたが、プラセボ群では認められなかった。レナリドミド投与群では、グレード3又は4の血小板減少症の発現割合も高かった（第III相試験のレナリドミド群37%に対してプラセボ群1.5%）。

- **マンツル細胞リンパ腫患者**

マンツル細胞リンパ腫患者では、レナリドミド投与群でのグレード3又は4の好中球減少症の発現割合が高かった（第II相試験でレナリドミド群43.7%に対して対照群33.7%）。グレード3又は4の発熱性好中球減少症は、レナリドミド投与群で6.0%に認められたのに対して対照群では2.4%に認められた。

静脈血栓塞栓症

多発性骨髄腫患者ではレナリドミドとデキサメタゾンの併用療法により、深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現リスクが増大する。これより程度は低いですが、レナリドミドをメルファラン及び

prednisone と併用投与した患者あるいはレナリドミド単独投与を受けた多発性骨髄腫患者、骨髄異形成症候群患者及びマントル細胞リンパ腫患者にも同様の傾向がみられる（4.5 項参照）。

赤血球増殖因子との併用や深部静脈血栓症の既往歴も血栓症の発現リスクを高めるおそれがある。

心筋梗塞

特に既知の危険因子を有する患者では、レナリドミド投与に伴う心筋梗塞の発現が報告されている。

出血性障害

出血性障害に含まれる、器官別大分類は次の通り：血液およびリンパ系障害；神経系障害（頭蓋内出血）；呼吸器，胸郭および縦隔障害（鼻出血）；胃腸障害（歯肉出血，痔出血，結腸出血）；腎および尿路障害（血尿症）；障害，中毒および処置合併症（打撲）及び血管障害（斑状出血）。

アレルギー反応

アレルギー反応／過敏症の症例が報告されている。文献にはレナリドミドとサリドマイドの交差反応の可能性も報告されている。

重度皮膚反応

レナリドミドの使用療法による SJS，TEN 及び DRESS などの重度皮膚反応が報告されている。サリドマイドによる重度の発疹の既往歴を有する患者には，レナリドミドを投与しないこと（4.4 項参照）。

二次発がん

治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象に，レナリドミド／デキサメタゾンの併用療法を対照療法と比較した対照臨床試験で，主に基底細胞癌及び扁平上皮癌の二次発がんが報告されている。

急性骨髄性白血病

• 多発性骨髄腫

未治療の多発性骨髄腫患者を対象にレナリドミドとメルファランを併用投与，又は HDM/ASCT 後にレナリドミドを投与した臨床試験で，急性骨髄性白血病（AML）が報告されている（4.4 項参照）。また，未治療の多発性骨髄腫患者を対象にレナリドミド／低用量デキサメタゾンの併用療法をサリドマイド／メルファラン／prednisone の併用療法と比較した臨床試験では，AML の発現割合の増加は認められなかった。

• 骨髄異形成症候群

5 番染色体長腕部欠損を有する輸血依存の骨髄異形成症候群患者では、Complex cytogenetics 及び TP53 などのベースラインのパラメータが AML 移行と関連している（4.4 項参照）。5 番染色体長腕部欠損のみを有する患者で、AML 移行の推定 2 年累積リスクは 13.8%であったのに対して、5 番染色体長腕部欠損のほかに 1 つの細胞遺伝学的異常を有する患者では 17.3%であり、複雑な核型を有する患者では 38.6%であった。

骨髄異形成症候群患者を対象にしたレナリドミドの臨床試験の事後解析では、AML 移行の推定 2 年発現割合は IHC-p53 陽性患者で 27.5%、IHC-p53 陰性患者で 3.6%であった（ $p=0.0038$ ）。IHC-p53 陽性患者では、AML 移行の割合が輸血非依存性（TI）達成群（11.1%）で非達成群（34.8%）と比較して低かった。

肝障害

市販後に報告された副作用として、急性肝不全及び胆汁うっ滞（いずれも致死性）、中毒性肝炎、肝細胞融解性肝炎、肝細胞融解性／胆汁うっ滞性混合型肝炎が報告されている（発現割合不明）。

横紋筋融解症

発現割合は低いものの横紋筋融解症が報告されている。報告された症例の一部はレナリドミドとスタチン薬を併用した患者であった。

甲状腺障害

甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症が報告されている。（4.4 項の「甲状腺障害」を参照）。

腫瘍フレア反応及び腫瘍崩壊症候群

MCL-002 試験では、レナリドミド投与群の約 10%が TRF を発現したのに対して対照群では 0%であった。事象の大半がサイクル 1 で発現し、すべてが治験薬投与と関連ありと判断され、多くはグレード 1 又は 2 と報告された。診断時に MIPI 高値又はベースラインで大きな腫瘍（1 つ以上の病変が最大径 7 cm 以上）を有する患者は TFR のリスクがあると思われる。MCL-002 試験では、2 つの投与群のそれぞれ 1 名ずつで TLS が報告された。MCL-001 試験では、被験者の約 10%が TFR を発現し、すべてがグレード 1 又は 2 と報告され、治験薬投与と関連ありと判断された。事象の大半がサイクル 1 で発現した。MCL-001 試験では TLS が報告されていない（4.4 項参照）。

胃腸障害

レナリドミド投与中に消化管穿孔が報告されている。胃腸管穿孔は敗血性合併症を生じることがあり、死に至る可能性がある。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後も副作用の疑いを報告することは重要である。これによって、医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、補遺 V に示す各国の報告制度に従い、副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

患者におけるレナリドミドの過量投与の管理に関する特別な経験はない。しかし、用量設定試験では一部の患者に最大 150 mg を投与し、単回投与試験では最大 400 mg を投与した。これらの試験における用量制限毒性は主に血液学的なものであった。過量投与の場合には、対症療法が推奨される。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類群：その他の免疫抑制剤 ATC コード：L04AX04

作用機序

レナリドミドの作用機序には、抗腫瘍活性、血管新生阻害作用、赤血球形成促進作用及び免疫調節作用などが含まれる。

具体的には、レナリドミドは、特定の造血腫瘍細胞（多発性骨髄腫形質腫瘍細胞及び 5 番染色体欠失を伴う腫瘍細胞を含む）の増殖を阻害し、T 細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞介在性免疫を増強して NK T 細胞数を増やし、血管内皮細胞の遊走及び接着並びに微細血管形成を阻害することで血管新生を抑制し、CD34⁺造血幹細胞により産生される胎児ヘモグロビンを増やし、単球による炎症性サイトカイン（TNF- α 及び IL-6 など）の産生を阻害する。

MDS Del (5q) では、レナリドミドが Del (5q) 細胞のアポトーシスを増加させることにより、異常クローンを選択的に阻害することが示された。

レナリドミドは、損傷 DNA 結合タンパク質 1 (DDB1)、カリン 4 (CUL4) 及びカリン調節因子 1 (Roc1) を含むカリン環 E3 ユビキチンリガーゼ複合体の構成因子であるセレブロンに直接結合する。レナリドミドの存在下で、セレブロンはリンパ系転写因子である基質タンパク質の Aiolos 及び Ikaros と結合し、そのユビキチン化及びその後の分解を引き起こした結果、細胞障害作用及び免疫調節作用が得られる。

臨床的有効性及び安全性

レナリドミドの有効性及び安全性を検討する臨床試験として、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とする 6 件の第 III 相試験、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とする 2 件の第 III 相試験

験、骨髄異形成症候群患者を対象とする1件の第III相試験及び1件の第II相試験、マントル細胞リンパ腫患者を対象とする1件の第II相試験を以下に記載するとおり実施した。

未治療の多発性骨髄腫

• ASCT後の患者におけるレナリドミド維持療法

2件の第III相施設共同ランダム化二重盲検2群並行群間プラセボ対照試験（CALGB 100104試験及びIFM 2005-02試験）で、レナリドミド維持療法の有効性及び安全性を評価した。

CALGB 100104 試験

一次療法後に病勢進行のない治療を要する18～70歳の活動性多発性骨髄腫患者を対象とした。

ASCT後90～100日以内に患者をレナリドミド維持療法又はプラセボ維持療法に1：1の比で無作為に割り付けた。維持用量は1日1回10mgとし、28日サイクルの1～28日目に投与（用量制限毒性を認めなければ3ヵ月後に15mgに増量）、病勢進行まで継続投与した。

本試験の有効性の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）で、無作為割付けから病勢進行又は死亡のいずれか早い日までとした。全生存期間の評価項目について検出力を備えていなかった。患者計460名を無作為割付けし、231名をレナリドミド群に、229名をプラセボ群に割り付けた。人口統計学的特性及び疾患特性は両群間で同等であった。

事前に計画したPFSの中間解析で閾値を上回った後にデータモニタリング委員会の推奨に従い盲検解除を行った。盲検解除後、プラセボ群の患者は病勢進行前にレナリドミド群へのクロスオーバーを認めた。

事前に計画した中間解析後に2009年12月17日のデータカットオフ（追跡期間15.5ヵ月）で実施した盲検解除時のPFSの結果はレナリドミド群が有利であり、病勢進行又は死亡のリスクが62%減少した（HR = 0.38, 95% CI : 0.27～0.54, $p < 0.001$ ）。全PFSの中央値はレナリドミド群が33.9ヵ月（95% CI : NE～NE）に対してプラセボ群が19.0ヵ月（95% CI : 16.2～25.6）であった。

PFSに対する効果は完全寛解（CR）を達成した患者のサブグループでもCRを達成しなかった患者のサブグループでも認められた。

2016年2月1日のデータカットオフによる試験の結果を表6にまとめる。

表 6：有効性データの概要

	レナリドミド (N = 231)	プラセボ (N = 229)
治験責任医師の評価による PFS		
PFS 期間の中央値 ^a (月), (95% CI) ^b	56.9 (41.9, 71.7)	29.4 (20.7, 35.5)
HR (95% CI) ^c ; p 値 ^d	0.61 (0.48, 0.76); <0.001	
PFS2^e		
PFS2 期間の中央値 ^a (月), (95% CI) ^b	80.2 (63.3, 101.8)	52.8 (41.3, 64.0)
HR (95% CI) ^c ; p 値 ^d	0.61 (0.48, 0.78); <0.001	
OS 期間		
OS 期間の中央値 ^a (月), (95% CI) ^b	111.0 (101.8, NE)	84.2 (71.0, 102.7)
8 年生存率 (%), (SE)	60.9 (3.78)	44.6 (3.98)
HR (95% CI) ^c ; p 値 ^d	0.61 (0.46, 0.81); <0.001	
追跡調査期間		
中央値 ^f (min, max) (月); 全被験者	81.9 (0.0, 119.8)	81.0 (4.1, 119.5)

CI=信頼区間; HR=ハザード比; max=最大値; min=最小値; NE (Not Estimable) =推定不能; OS=全生存; PFS=無増悪生存

^a 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値に基づく。

^b 中央値の 95% CI

^c 所定の治療群のハザード関数を比較する Cox 比例ハザードモデルに基づく

^d p 値は所定の治療群間の Kaplan-Meier 曲線差の非層別化ログランク検定に基づく

^e 探索的評価項目 (PFS2)。盲検解除時の病勢進行前にクロスオーバーを行ったプラセボ群の被験者に投与したレナリドミドは二次療法とみなさなかつた。

^f 生存していた全被験者での ASCT 後の追跡期間の中央値。

データカットオフ日=2009 年 12 月 17 日及び 2016 年 2 月 1 日

IFM 2005-02 試験

診断時に 65 歳未満で ASCT を施行し、血液学的検査で回復が確認された時点で少なくとも病勢が安定していた患者を対象とした。レナリドミドによる地固め療法 (1 日 1 回 25 mg を 28 日サイクルの 1~21 日目に投与) を 2 サイクル行った後、患者をレナリドミド維持療法又はプラセボ維持療法に 1:1 の比で無作為に割り付けた (1 日 1 回 10 mg を 28 日サイクルの 1~28 日目に投与、用量制限毒性を認めなければ 3 ヶ月後に 15 mg に増量)。病勢進行まで継続投与した。

本試験の有効性の主要評価項目は PFS で、無作為割付けから病勢進行又は死亡のいずれか早い日までとした。全生存期間の評価項目について検出力を備えていなかった。患者計 614 名を無作為割付けし、307 名をレナリドミド群に、307 名をプラセボ群に割り付けた。

事前に計画した PFS の中間解析で閾値を上回った後にデータモニタリング委員会の推奨に従い盲検解除を行った。盲検解除後、プラセボ群の患者は病勢進行前にレナリドミド群へのクロスオーバーを認めなかつた。二次発がんの不均衡な発現を認めた後、事前の安全措置としてレナリドミド投与群を中止した (4.4 項参照)。

事前に計画した中間解析後に 2010 年 7 月 7 日のカットオフデータ (追跡期間 31.4 ヶ月) で実施した盲検解除時の PFS の結果はレナリドミド群が有利であり、病勢進行又は死亡のリスクが 48%減少した (HR = 0.52, 95% CI : 0.41~0.66, p <0.001)。全 PFS の中央値はレナリドミド群が

40.1 カ月 (95% CI : 35.7~42.4) に対してプラセボ群が 22.8 カ月 (95% CI : 20.7~27.4) であった。

PFS に対する効果は CR を達成した患者のサブグループの方が CR を達成しなかった患者のサブグループよりも小さかった。

2016 年 2 月 1 日のカットオフデータ (追跡期間 96.7 カ月) を用いた最新の PFS でも PFS に対する有利な効果が依然として示されている (HR = 0.57, 95% CI : 0.47~0.68, $p < 0.001$)。全 PFS の中央値はレナリドミド群が 44.4 カ月 (95% CI : 39.6~52.0) に対してプラセボ群が 23.8 カ月 (95% CI : 21.2~27.3) であった。PFS2 では、プラセボ群と比較したレナリドミド群の HR が 0.80 (95% CI : 0.66~0.98, $p = 0.026$) であった。全 PFS2 の中央値はレナリドミド群が 69.9 カ月 (95% CI : 58.1~80.0) に対してプラセボ群が 58.4 カ月 (95% CI : 51.1~65.0) であった。OS については、プラセボ群と比較したレナリドミド群の HR が 0.90 (95% CI : 0.72~1.13, $p = 0.355$) であった。全生存期間の中央値はレナリドミド群が 105.9 カ月 (95% CI : 88.8~NE) に対してプラセボ群が 88.1 カ月 (95% CI : 80.7~108.4) であった。

・ 移植不適応の患者におけるレナリドミドとボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法

SWOG S0777 試験では、移植非適応又は移植適応で即時移植の予定がない未治療の多発性骨髄腫患者を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の基礎療法にボルテゾミブを初回治療として追加し、その後疾患進行まで Rd 療法を継続する治療法を検討した。

レナリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン (RVd) 群の患者にはレナリドミド 1 日 1 回 25 mg を 21 日間サイクルの 1~14 日目に経口投与、ボルテゾミブ 1.3 mg/m² を 1, 4, 8 及び 11 日目に静脈内投与、及びデキサメタゾン 20 mg/日を 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 及び 12 日目に経口投与し、最大 8 サイクル (24 週間) まで投与可能とした。レナリドミド及びデキサメタゾン (Rd) 群の患者には、レナリドミド 1 日 1 回 25mg を 28 日間サイクルの 1~21 日目に、デキサメタゾン 40mg/日を 1, 8, 15 及び 22 日目に経口投与し、21 日間サイクルの最大 6 サイクル (24 週間) まで投与可能とした。両群の患者は継続してレナリドミド 1 日 1 回 25mg を 1~21 日目に、デキサメタゾン 40mg/日を 28 日間の反復サイクルの 1, 8, 15 及び 22 日目に経口投与され、病勢進行まで投与が継続された。

本試験の主要な有効性評価項目は無増悪生存期間 (PFS) であった。合計 523 例の患者が本試験に登録され、263 例が RVd、260 例が Rd に無作為割付けされた。患者の人口統計学的特性及び疾患関連のベースライン特性は、群間でバランスがとれていた。

2015 年 11 月 5 日 (追跡調査 50.6 カ月) をカットオフとした主要解析の時点で、IRAC により評価された PFS の結果では、Rd 群に比べて RVd 群で疾患進行又は死亡リスクの 24% の低下が認められた (HR=0.76, 95% 信頼区間 0.61, 0.94; $p=0.010$)。PFS の中央値は、RVd 群で 42.5 カ月 (95% CI 34.0, 54.8), Rd 群で 29.9 カ月 (95% CI 25.6, 38.2) であった。このベネフィットは幹細胞移植に対する適格性に関係なく認められた。

2016 年 12 月 1 日をカットオフ時点で生存しているすべての被験者の追跡調査期間の中央値は 69.0 カ月であり、この結果を Table 9 に示す。幹細胞移植の適格性にかかわらず RVd 群の方が良好なベネフィットが認められた。

表 7：有効性データの概要

	初期治療	
	RVd (3 週間サイクル×8) (N = 263)	Rd (4 週間サイクル×6) (N = 260)
IRAC の評価による PFS (月)		
PFS の中央値 ^a (月), (95% CI) ^b	41.7 (33.1, 51.5)	29.7 (24.2, 37.8)
HR [95% CI] ^c ; p 値 ^d	0.76 (0.62, 0.94); 0.010	
全生存期間 (月)		
OS の中央値 ^a (月), (95% CI) ^b	89.1 (76.1, NE)	67.2 (58.4, 90.8)
HR [95% CI] ^c ; p 値 ^e	0.72 (0.56, 0.94); 0.013	
奏効例数 ^f (%)		
全奏効割合：CR, VGPR 又は PR	199 (75.7)	170 (65.4)
≥ VGPR	153 (58.2)	83 (31.9)
追跡調査期間 (月)		
中央値 ^f (min, max) (月); 全被験者	61.6 (0.2, 99.4)	59.4 (0.4, 99.1)

^a CI=信頼区間；HR=ハザード比；max=最大値；min=最小値；NE (Not Estimable) =推定不能；OS=全生存；PFS=無増悪生存；追跡調査期間の中央値は無作為割付け日から算出した

^b 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値に基づく。

^c 中央値の両側 95% CI

^d 治療群 (RVd : Rd) に関連するハザード関数を比較する非層別化 Cox 比例ハザードモデルに基づく

^e p 値は非層別ログランク検定に基づく

データカットオフ日=2016年12月1日

2018年5月1日（生存している被験者の追跡調査期間中央値 84.2 ヶ月）をカットオフとした最新の OS の結果より、RVd 群での OS の優位性が引き続き示された：HR=0.73 (95% CI 0.57, 0.94；p=0.014)。7年後の生存率は、RVd 群で 54.7%、Rd 群で 44.7%であった。

・ 幹細胞移植不適応の患者におけるレナリドミドとデキサメタゾンの併用療法

65歳以上の患者又は幹細胞移植を拒否するか費用その他の理由で幹細胞移植が適応とならない65歳未満の患者を対象とした第III相多施設共同ランダム化非盲検3群比較試験 [MM-020] で、レナリドミドの有効性及び安全性を評価した。本試験では、レナリドミドとデキサメタゾンの併用療法 (Rd 療法) を病勢進行まで継続投与した Rd 群、Rd 療法を最大18サイクル (72週, 1サイクル: 28日) 投与した Rd18 群、及びメルファラン、prednisone 及びサリドマイドの併用療法を最大12サイクル (72週, 1サイクル: 42日) 投与した MPT 群の3群で比較した。患者を3群のいずれかに無作為に割り付けた (1:1:1)。ランダム化の際には年齢 (≤75歳 vs >75歳)、病期 [国際病期分類基準 (ISS) ステージ I 又は II vs ステージ III] 及び実施国で層別割付した。

Rd 群及び Rd18 群の患者には、投与群の投与計画に従い28日サイクルの1~21日目にレナリドミド 25 mg を1日1回投与し、28日サイクルの1, 8, 15 及び22日目にデキサメタゾン 40 mg を1日1回投与した。Rd 群及び Rd18 群の開始用量及びレジメンは年齢及び腎機能によって調整した (4.2 項参照)。75歳を超える患者はデキサメタゾン用量を 20 mg とし、28日サイクルの

1, 8, 15 及び 22 日目に 1 日 1 回投与した。試験期間中, すべての患者に予防的抗凝固薬 (低分子量ヘパリン, ワルファリン, ヘパリン, 低用量アスピリン) を投与した。

本試験の有効性の主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS) であった。患者計 1,623 名を組み入れ, 535 名を Rd 群に, 541 名を Rd18 群に, 547 名を MPT 群に割り付けた。人口統計学的特性及び疾患特性は全 3 群間で同等であった。被験者は概ね進行癌の患者であり, 患者集団全体の 41% が ISS ステージ III で, 9% は重症の腎不全 [クレアチニンクリアランス (CLcr) < 30 mL/min] を有した。3 群の年齢の中央値は 73 歳であった。

PFS, PFS2 (探索的評価項目) 及び全生存 (OS) の 2014 年 3 月 3 日のデータカットオフによる最新の解析結果を表 8 にまとめる。全生存被験者の追跡期間の中央値は 45.5 ヶ月であった。

表 8：有効性データの概要

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
治験責任医師の評価による PFS (月)			
PFS 期間の中央値 ^a (月), (95% CI) ^b	26.0 (20.7, 29.7)	21.0 (19.7, 22.4)	21.9 (19.8, 23.9)
HR (95% CI) ^c ; p 値 ^d			
Rd vs MPT	0.69 (0.59, 0.80); <0.001		
Rd vs Rd18	0.71 (0.61, 0.83); <0.001		
Rd18 vs MPT	0.99 (0.86, 1.14); 0.866		
PFS2^e (月)			
PFS2 期間の中央値 ^a (月), (95% CI) ^b	42.9 (38.1, 47.4)	40.0 (36.2, 44.2)	35.0 (30.4, 37.8)
HR (95% CI) ^c ; p 値 ^d			
Rd vs MPT	0.74 (0.63, 0.86); <0.001		
Rd vs Rd18	0.92 (0.78, 1.08); 0.316		
Rd18 vs MPT	0.80 (0.69, 0.93); 0.004		
OS 期間 (月)			
OS 期間の中央値 ^a (月), (95% CI) ^b	58.9 (56.0, NE)	56.7 (50.1, NE)	48.5 (44.2, 52.0)
HR (95% CI) ^c ; p 値 ^d			
Rd vs MPT	0.75 (0.62, 0.90); 0.002		
Rd vs Rd18	0.91 (0.75, 1.09); 0.305		
Rd18 vs MPT	0.83 (0.69, 0.99); 0.034		
追跡調査期間 (月)			
中央値 ^f (min, max); 全被験者	40.8 (0.0, 65.9)	40.1 (0.4, 65.7)	38.7 (0.0, 64.2)
骨髄腫奏効割合^g, n (%)			
CR	81 (15.1)	77 (14.2)	51 (9.3)
VGPR	152 (28.4)	154 (28.5)	103 (18.8)
PR	169 (31.6)	166 (30.7)	187 (34.2)
全奏効割合: CR, VGPR 又は PR	402 (75.1)	397 (73.4)	341 (62.3)
奏効期間 (月)^h			
中央値 ^a (95% CI) ^b	35.0 (27.9, 43.4)	22.1 (20.3, 24.0)	22.3 (20.2, 24.9)

AMT=抗骨髄腫療法; CI=信頼区間; CR=完全寛解; d=低用量デキサメタゾン; HR=ハザード比; IMWG=International Myeloma Working Group (国際骨髄腫ワーキンググループ); IRAC=Independent Response Adjudication Committee (独立効果判定委員会); M=メルファラン; max=最大値; min=最小値; NE (Not Estimable) =推定不能; OS=全生存; P=prednisone; PFS=無増悪生存; PR=部分寛解; R=レナリドミド; Rd=病勢進行までの Rd 投与; Rd18=最大 18 サイクルの Rd 投与; SE=標準誤差; T=サリドマイド; VGPR= very good partial response; vs=対

^a 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値に基づく。

^b 中央値の 95% CI

^c 所定の治療群のハザード関数を比較する Cox 比例ハザードモデルに基づく

^d p 値は所定の治療群間の Kaplan-Meier 曲線差の非層別化ログランク検定に基づく

^e 探索的評価項目 (PFS2)

^f 中央値は打ち切り未調整の単変量統計量である。

^g 試験治療期中の最良効果の評価 (効果の各カテゴリーの定義に関して, データカットオフ日=2013 年 5 月 24 日)

^h データカットオフ日=2013 年 5 月 24 日

・ **移植不適応の多発性骨髄腫患者におけるレナリドミド／メルファラン／prednisone の併用療法に続くレナリドミド維持療法**

65歳以上で血清クレアチニン値<2.5 mg/dL の患者を対象とした第 III 相多施設共同ランダム化二重盲検 3 群比較試験 [MM-015] で、レナリドミドの有効性及び安全性を評価した。メルファラン、prednisone 及びレナリドミド (MPR) 併用療法後にレナリドミド維持療法を病態進行まで実施した群 (MPR+R 群) と実施しなかった群 (MPR+p 群)、そしてメルファランと prednisone の併用療法を最大 9 サイクル投与した群 (MPp+p 群) の 3 群で比較した。患者を 3 群のいずれかに無作為に割り付けた (1 : 1 : 1)。ランダム化の際には年齢 (≤75 歳 vs >75 歳) 及び病期 [国際病期分類基準 (ISS) ステージ I 又は II vs ステージ III] で層別割付した。

本試験では、寛解導入療法としての MPR 併用療法 (メルファラン 0.18 mg/kg を 28 日サイクルの 1~4 日目に経口投与 ; prednisone 2 mg/kg を 28 日サイクルの 1~4 日目に経口投与 ; レナリドミド 10 mg/日を 28 日サイクルの 1~21 日目に経口投与) を最大 9 サイクル投与した。9 サイクルを完了したか、治療不耐性により 9 サイクルを完了できなかった患者は、維持療法に移り、病勢進行が確認されるまでレナリドミド 10 mg/日を 28 日サイクルの 1~21 日目に経口投与した。

本試験の有効性の主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS) であった。本試験に組み入れた患者計 459 名中 152 名を MPR+R 群に、153 名を MPR+p 群に、残る 154 名を MPp+p 群に割り付けた。投与前の人口統計学的特性及び疾患特性は全 3 群間で同等であった。各群の約 50%が ISS ステージ III であり、クレアチニンクリアランス 60 mL/min 未満であった。年齢の中央値は MPR+R 群及び MPR+p 群 71 歳、MPp+p 群 72 歳であった。

2013 年 4 月のデータカットオフによる PFS, PFS2 及び OS の解析結果を表 9 にまとめる。全生存被験者の追跡期間の中央値は 62.4 ヶ月であった。

表 9：有効性データの概要

	MPR+R N = 152	MPR+p N = 153	MPp+p N = 154
治験責任医師の評価による PFS (月)			
PFS 期間の中央値 ^a (月), (95% CI)	27.4 (21.3, 35.0)	14.3 (13.2, 15.7)	13.1 (12.0, 14.8)
HR (95% CI) ; p 値			
MPR+R vs MPp+p	0.37 (0.27, 0.50); <0.001		
MPR+R vs MPR+p	0.47 (0.35, 0.65); <0.001		
MPR+p vs MPp +p	0.78 (0.60, 1.01); 0.059		
PFS2^o (月)			
PFS2 期間の中央値 ^a (月), (95% CI)	39.7 (29.2, 48.4)	27.8 (23.1, 33.1)	28.8 (24.3, 33.8)
HR (95% CI) ; p 値			
MPR+R vs MPp+p	0.70 (0.54, 0.92); 0.009		
MPR+R vs MPR+p	0.77 (0.59, 1.02); 0.065		
MPR+p vs MPp +p	0.92 (0.71, 1.19); 0.051		
OS 期間 (月)			
OS 期間の中央値 ^a (月), (95% CI)	55.9 (49.1, 67.5)	51.9 (43.1, 60.6)	53.9 (47.3, 64.2)
HR (95% CI) ; p 値			
MPR+R vs MPp+p	0.95 (0.70, 1.29); 0.736		
MPR+R vs MPR+p	0.88 (0.65, 1.20); 0.43		
MPR+p vs MPp+p	1.07 (0.79, 1.45); 0.67		
追跡調査期間 (月)			
中央値 (min, max) ; 全被験者	48.4 (0.8, 73.8)	46.3 (0.5, 71.9)	50.4 (0.5, 73.3)
治験責任医師の評価による骨髄腫奏効割合(%)			
CR	30 (19.7)	17 (11.1)	9 (5.8)
PR	90 (59.2)	99 (64.7)	75 (48.7)
SD	24 (15.8)	31 (20.3)	63 (40.9)
効果の評価不能 (NE)	8 (5.3)	4 (2.6)	7 (4.5)
治験責任医師の評価による骨髄腫奏効期間 (CR+PR), (月)			
中央値 ^a (月), (95% CI)	26.5 (19.4, 35.8)	12.4 (11.2, 13.9)	12.0 (9.4, 14.5)

CI = 信頼区間; CR = 完全寛解; HR = ハザード比; M = メルファラン; NE = 推定不能; OS = 全生存; p = プラセボ; P = prednisone;

PD = 病勢進行; PR = 部分寛解; R = レナリドミド; SD = 病勢安定; VGPR = 最良部分寛解

^a 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値に基づく。

^o 探索的評価項目 (PFS2) は全ランダム化患者 (ITT) でランダム化の時点から 3 次療法である抗骨髄腫療法 (AMT) の開始又は死亡までの期間と定義した

未治療の多発性骨髄腫を対象とした補足的試験

未治療の多発性骨髄腫患者 445 名を対象に、非盲検ランダム化多施設共同第 III 相試験 (ECOG E4A03) を実施した。222 名をレナリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法に、223 名をレナリドミドと標準用量デキサメタゾンの併用療法にランダムに割り付けた。レナリドミド／標準用量デキサメタゾン群の患者には、レナリドミド 25 mg/日を 28 日サイクルの 1~21 日目に投与し、デキサメタゾン 40 mg/日を 28 日サイクルの最初の 4 サイクルの 1~4 日目、9~12 日目及び 17~20 日目に投与した。レナリドミド／低用量デキサメタゾン群の患者には、レナリド

ミド 25 mg/日を 28 日サイクルの 1～21 日目に投与し、デキサメタゾン 40 mg/日を 28 日サイクルの 1, 8, 15 及び 22 日目に投与した。1 回でも投与を中断した患者はレナリドミド/低用量デキサメタゾン群で 20 名 (9.1%) であったのに対して、レナリドミド/標準用量デキサメタゾン群では 65 名 (29.3%) であった。

事後解析によると、未治療の多発性骨髄腫患者集団では死亡例の割合が、レナリドミド/標準用量デキサメタゾン群 (19.3%, 223 名中 43 名) に比較してレナリドミド/低用量デキサメタゾン群 (6.8%, 220 名中 15 名) で低かった。なお、追跡調査期間の中央値は 72.3 週間であった。

レナリドミド/低用量デキサメタゾン群ではレナリドミド/標準用量デキサメタゾン群に比べて全生存期間の延長が認められたが、2 群間の差は追跡調査期間が長くなるにつれて縮小する傾向が示された。

治療歴のある多発性骨髄腫

レナリドミドの有効性及び安全性を、2 件の第 III 相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検平行群間比較試験 [MM-009 及び MM-010] で評価した。両試験では、治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象として、レナリドミドとデキサメタゾンの併用療法とデキサメタゾン単独療法を比較した。[MM-009 及び MM-010] 試験でレナリドミド/デキサメタゾンを投与した 353 名の患者のうち、45.6%が 65 歳以上であった。[MM-009 及び MM-010] 試験で評価した 704 名の患者のうち、44.6%が 65 歳以上であった。

いずれの試験でも、レナリドミド/デキサメタゾン群の患者は、1 サイクルを 28 日間として 1～21 日目にレナリドミド 25 mg を 1 日 1 回経口投与し、22～28 日目に同じ外観のプラセボを 1 日 1 回投与した。プラセボ/デキサメタゾン群の患者は、1 サイクルを 28 日間として 1～28 日目にプラセボを 1 カプセルずつ投与した。両群とも、第 4 サイクルまではそれぞれ 1～4 日目、9～12 日目、17～20 日目にデキサメタゾン 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。第 5 サイクル以後は、デキサメタゾンの用量を 1～4 日目の 40 mg 1 日 1 回経口投与に減量した。2 試験とも、病勢進行まで投与を継続した。いずれの試験でも、臨床所見及び臨床検査所見に基づいて用量を調節してよいこととした。

いずれの試験でも、無増悪期間 (TTP) を有効性の主要評価項目とした。合計 353 名の患者を [MM-009] 試験で評価し、そのうち 177 名がレナリドミド/デキサメタゾン群、176 名がプラセボ/デキサメタゾン群であった。合計 351 名の患者を [MM-010] 試験で評価し、176 名がレナリドミド/デキサメタゾン群、175 名がプラセボ/デキサメタゾン群であった。

いずれの試験でも、レナリドミド/デキサメタゾン群とプラセボ/デキサメタゾン群との間で、投与前の患者背景及び疾患関連特性は同等であった。両群ともに年齢の中央値は 63 歳であり、男女比は同程度であった。ECOG の Performance Status スコア、前治療の数及び種類のいずれも両群間で類似していた。

予定されていた両試験の中間解析により、レナリドミド/デキサメタゾン併用療法は、デキサメタゾン単独療法に比べて有効性の主要評価項目である TTP を統計学的有意に延長する

($p < 0.00001$) ことが示された (追跡調査期間の中央値は 98.0 週間)。両試験のレナリドミド/デキサメタゾン群の完全寛解割合及び全奏効割合もまた、デキサメタゾン/プラセボ群と比較して有意に高かった。これらの解析結果を受けて、両試験とも盲検解除によりプラセボ/デキサメタゾン群の患者がレナリドミド/デキサメタゾンの併用投与を受けられるようにした。

延長追跡有効性解析を実施した。本解析の対象となった追跡調査期間の中央値は 130.7 週である。表 10 に本追跡有効性解析の結果を要約する (MM-009 試験及び MM-010 試験を統合)。

延長追跡調査統合解析において、TTP の中央値はレナリドミド/デキサメタゾン群 ($n=353$) で 60.1 週 [95%信頼区間 (CI) : 44.3~73.1 週] に対し、プラセボ/デキサメタゾン群 ($n=351$) では 20.1 週 (95%CI : 17.7~20.3 週) であった。無増悪生存期間 (PFS) の中央値はレナリドミド/デキサメタゾン群で 48.1 週 (95%CI : 36.4~62.1 週) に対し、プラセボ/デキサメタゾン群では 20.0 週 (95%CI : 16.1~20.1 週) であった。投与期間の中央値はレナリドミド/デキサメタゾン群で 44.0 週 (最短 : 0.1 週, 最長 : 254.9 週) に対し、プラセボ/デキサメタゾン群では 23.1 週 (最短 : 0.3 週, 最長 : 238.1 週) であった。いずれの試験でも、レナリドミド/デキサメタゾン群の完全寛解 (CR), 部分寛解 (PR), 全奏効 (CR+PR) 割合はデキサメタゾン/プラセボ群と比較して有意に高かった。延長追跡調査期間の統合解析における全生存期間 (OS) の中央値は、レナリドミド/デキサメタゾン群の 164.3 週 [95%CI : 145.1~192.6 週] に対し、プラセボ/デキサメタゾン群では 136.4 週 (95%CI : 113.1~161.7 週) であった。プラセボ/デキサメタゾン群に割付けられた 351 名のうち 170 名が病勢進行あるいは盲検解除後にレナリドミド/デキサメタゾン投与を受けたにも関わらず、OS の統合解析では、プラセボ/デキサメタゾン群と比較してレナリドミド/デキサメタゾン群で統計学的に有意な延命効果が認められた (HR=0.833, 95%CI : 0.687~1.009, $p=0.045$)。

表 10 : 延長追跡調査のデータカットオフ日における有効性解析結果の要約—MM-009 試験及び MM-010 試験統合 (データカットオフ日はそれぞれ 2008 年 7 月 23 日, 2008 年 3 月 2 日)

評価項目	レナリドミド/ デキサメタゾン (N=353)	プラセボ/ デキサメタゾン (N=351)	
事象までの期間			HR [95%CI], p 値 ^a
TTP 中央値 (週) [95%CI]	60.1 [44.3, 73.1]	20.1 [17.7, 20.3]	0.350 [0.287, 0.426] $p < 0.001$
PFS 中央値 (週) [95%CI]	48.1 [36.4, 62.1]	20.0 [16.1, 20.1]	0.393 [0.326, 0.473] $p < 0.001$
全生存期間の中央値 (週) [95%CI]	164.3 [145.1, 192.6]	136.4 [113.1, 161.7]	0.833 [0.687, 1.009] $p = 0.045$
1 年全生存率	82%	75%	
奏効割合			オッズ比 [95%CI], p 値 ^b
全奏効 [n, %]	212 (60.1)	75 (21.4)	5.53 [3.97, 7.71], $p < 0.001$
完全寛解 [n, %]	58 (16.4)	11 (3.1)	6.08 [3.13, 11.80], $p < 0.001$

^a : 治療群間の生存曲線を比較した両側ログランク検定

^b : 両側連続補正カイ二乗検定

骨髄異形成症候群

5 番染色体長腕部欠失を単独で伴うか、これに加えて他の細胞遺伝学的異常も伴う低リスク又は中間 - 1 リスク骨髄異形成症候群による輸血依存性貧血患者を対象に、2 つの主要試験でレナリドミドの有効性及び安全性を評価した。経口レナリドミドの 2 用量（10 mg 及び 5 mg）とプラセボを比較する第 III 相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照 3 群比較試験（MDS-004 試験）と、レナリドミド 10 mg の第 II 相多施設共同単群非盲検非対照試験（MDS-003 試験）であった。

以下に示す結果は、MDS-003 試験及び MDS-004 試験の治療企図（ITT）集団のデータであり、5 番染色体長腕部欠失を伴うサブグループの結果も別に示す。

MDS-004 試験では、患者 205 名をレナリドミド 10 mg、5 mg 又はプラセボに同等に割り付け、主要有効性解析はレナリドミド 10 mg 及び 5 mg とプラセボとの輸血非依存性達成割合の比較であった（二重盲検期 16 週間～52 週間及び非盲検期計 156 週間以下）。16 週間後に赤血球マイナー反応以上が示されなかった患者は治療を中止することとした。赤血球マイナー反応以上が示された患者は、赤血球系の再発、病勢進行又は許容できない毒性が発生するまで治療を継続できることとした。最初にプラセボ又はレナリドミド 5 mg を使用し、16 週間後に赤血球マイナー反応以上の改善が示されなかった患者は、プラセボからレナリドミド 5 mg に切り替えるか、増量（5 mg から 10 mg）によりレナリドミドを継続できることとした。

MDS-003 試験では、148 名にレナリドミド 10 mg を投与し、主要有効性解析は低リスク又は中間 - 1 リスク骨髄異形成症候群患者の造血的改善を達成するレナリドミド治療の有効性を評価することであった。

表 11：有効性の結果の要約—MDS-004 試験（二重盲検期）及び MDS-003 試験, ITT 集団

評価項目	MDS-004 試験 N = 205			MDS-003 試験 N = 148
	10 mg † N = 69	5 mg †† N = 69	プラセボ* N = 67	10 mg N = 148
輸血非依存性 (≥ 182 日) #	38 (55.1%)	24 (34.8%)	4 (6.0%)	86 (58.1%)
輸血非依存性 (≥ 56 日) #	42 (60.9%)	33 (47.8%)	5 (7.5%)	97 (65.5%)
輸血非依存性達成期間の 中央値(週)	4.6	4.1	0.3	4.1
輸血非依存性の持続期間の 中央値(週)	NR [∞]	NR	NR	114.4
Hgb 増加量の中央値, g/dL	6.4	5.3	2.6	5.6

† 28 日サイクルのうち 21 日レナリドミド 10 mg 治療を受けていた被験者

†† 28 日サイクルのうち 28 日レナリドミド 5 mg 治療を受けていた被験者

* プラセボ投与患者の多くは、非盲検期に入る前の治療 16 週間後に効果の欠如により二重盲検期を中止した。

≥ 1 g/dL の Hgb 増加を伴う

∞ 達せず（中央値は未達）

MDS-004 試験では、主要評価項目の輸血非依存性 (>182 日) に達した骨髄異形成症候群患者の割合は、プラセボ (6.0%) よりもレナリドミド 10 mg (55.1%) で有意に高かった。レナリドミド 10 mg で治療した 5 番染色体長腕部欠失を伴う患者 47 名のうち、27 名 (57.4%) が赤血球輸血非依存性に達した。

レナリドミド 10 mg 群の輸血非依存性達成までの期間の中央値は 4.6 週間であった。治療群のいずれでも輸血非依存性持続期間の中央値は未達であったが、レナリドミド治療患者では 2 年を超えるはずである。レナリドミド 10 mg 群のヘモグロビン値 (Hgb) のベースラインからの増加量は中央値で 6.4 g/dL であった。

本試験の他の評価項目として、細胞遺伝学的反応 (CgR) (レナリドミド 10 mg 群被験者の 30.0%に細胞遺伝学的メジャー反応, 24.0%に細胞遺伝学的マイナー反応が観察された), 健康関連 Quality of Life (HRQoL) 及び急性骨髄性白血病への移行を評価した。細胞遺伝学的効果及び HRQoL の結果は、主要評価項目の所見と一致し、プラセボよりもレナリドミド治療で優れていた。

MDS-003 試験では、レナリドミド 10 mg を投与した骨髄異形成症候群患者の多く (58.1%) が輸血非依存性 (>182 日) に達した。輸血非依存性達成期間の中央値は 4.1 週間であり、持続期間の中央値は 114.4 週間であった。ヘモグロビン値 (Hgb) の増加量の中央値は 5.6 g/dL であった。被験者の 40.9%に細胞遺伝学的メジャー反応, 30.7%に細胞遺伝学的マイナー反応が観察された。

MDS-003 試験及び MDS-004 試験に組み入れられた被験者の大部分 (それぞれ 72.9%と 52.7%) は、赤血球造血刺激因子製剤の投与歴があった。

マントル細胞リンパ腫

直近のレジメンに抵抗性又は 1~3 回の再発歴がある患者を対象に治験責任医師が選択した単独療法と比較を行う第 II 相多施設共同ランダム化非盲検試験 (MCL-002 試験) で、マントル細胞リンパ腫患者におけるレナリドミドの有効性及び安全性を評価した。

組織学的に確認済みの MCL 及び CT で測定可能な病変を有する 18 歳以上の患者を組み入れた。少なくとも 1 つの併用化学療法レジメンによる適切な治療を受けていることが必要とされた。また、試験登録時に強化化学療法及び/又は移植に不適応の患者を対象とした。患者をレナリドミド群又は対照群に 2 : 1 の比で無作為に割り付けた。治験責任医師の選択による単独療法はランダム化前に、クロラムブシル, シタラビン, リツキシマブ, フルダラビン又はゲムシタピンのいずれかによる単独療法を対照療法として選択した。

レナリドミドは 28 日サイクルの 1~21 日目に 1 日 1 回 25 mg を経口投与し、病態進行又は許容できない毒性が発現するまで継続した。中等度の腎機能不全を有する患者には、レナリドミドを減量して 1 日 1 回 10 mg とし同一スケジュールで投与した。

ベースラインの人口統計学的特性はレナリドミド群と対照群の間で同等であった。両患者集団とも年齢の中央値は 68.5 歳，男女比も同等であった。ECOG Performance Status スコアは両群間で同等であり，前治療数も同等であった。

MCL-002 試験の有効性の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）であった。

治療企図（ITT）集団の有効性の結果は独立審査委員会（IRC）が評価を行っており，下の表にまとめる。

表 12：有効性データの概要－MCL-002 試験, ITT 集団

	レナリドミド (N = 170)	対照 (N = 84)
PFS		
PFS 期間の中央値 ^a (週), [95% CI] ^b	37.6 [24.0, 52.6]	22.7 [15.9, 30.1]
逐次 HR [95% CI] ^c	0.61 [0.44, 0.84]	
逐次ログランク検定, p 値 ^c	0.004	
奏効割合^a, n (%)		
完全寛解 (CR)	8 (4.7)	0 (0.0)
部分寛解 (PR)	60 (35.3)	9 (10.7)
病勢安定 (SD) ^b	50 (29.4)	44 (52.4)
病勢進行 (PD)	34 (20.0)	26 (31.0)
未評価/欠失	18 (10.6)	5 (6.0)
全奏効割合 (CR+CRu+PR), n (%), [95% CI] ^c	68 (40.0) [32.58, 47.78]	9 (10.7) ^d [5.02, 19.37]
p 値 ^c	< 0.001	
完全奏効割合 (CR+CRu), n (%), [95% CI] ^c	8 (4.7) [2.05, 9.06]	0 (0.0) [95.70, 100.00]
p 値 ^c	0.043	
奏効期間の中央値 ^a , (週), [95% CI]	69.6 [41.1, 86.7]	45.1 [36.3, 80.9]
全生存期間		
HR [95% CI] ^c	0.89 [0.62, 1.28]	
ログランク検定, p 値	0.520	

CI=信頼区間；CRR=完全奏効割合；CR=完全寛解；CRu=不確定完全寛解；DMC=データモニタリング委員会；ITT=治療企図；HR=ハザード比；KM=Kaplan-Meier；MIPI=マントル細胞リンパ腫国際予後指標；NA=該当せず；ORR=全奏効割合；PD=病態進行；PFS=無増悪生存；PR=部分寛解；SCT=幹細胞移植；SD=病態安定；SE=標準誤差

^a 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値に基づく。

^b 生存期間の中央値の 95% CI

^c 平均値及び中央値は打ち切り未調整の単変量統計量である。

^d 診断から初回投与までの期間 (3 年未満/3 年以上), 最後の抗リンパ腫療法から初回投与までの期間 (6 ヶ月未満/6 ヶ月以上), SCT 歴 (有/無) 及びベースラインの MIPI (低/中/高リスク) について層別化を行った。

^e 逐次検定はログランク検定統計量の加重平均に基づき, 症例数増加に関する非層別化ログランク検定及び主要解析の非層別化ログランク検定を用いた。加重は第 3 回 DMC ミーティング開催時に実際に認められたイベントに基づいており, 主要解析時の実際のイベントと予想されるイベントとの差異に基づいた。付随する逐次 HR 及びその 95% CI を示す。

MCL-002 試験の ITT 集団では, 20 週以内の早期死亡がレナリドミド群で 170 名中 22 名 (13%) に対して対照群で 84 名中 6 名 (7%) と全体的に明らかに増加した。高腫瘍量の患者では早期死亡がそれぞれ 81 名中 16 名 (20%) 及び 28 名中 2 名 (7%) であった (4.4 項参照)。

小児集団

欧州医薬品庁 (EMA) は, レブラミドに対して小児開発の免除を認めており, これは成熟 B 細胞腫瘍での小児集団の全サブセットが対象となる (小児への使用に関しては 4.2 項参照)。

5.2 薬物動態学的特性

レナリドミドは不斉炭素原子を1個持ち、光学活性なS(-)体及びR(+)体が存在する。レナリドミドはラセミ混合物として合成される。レナリドミドは一般に有機溶媒に溶けやすいが、0.1 mol/L 塩酸緩衝液に最も溶けやすい。

吸収

レナリドミドを空腹状態の健康被験者に経口投与すると、速やかに吸収され、投与後0.5~2時間で最高血漿中濃度に達する。患者も健康被験者も最高血漿中濃度(C_{max})及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は用量の増加に比例して増加する。反復投与による薬剤の著しい蓄積はない。血漿中のレナリドミドのS-及びR-エナンチオマーの相対曝露量はそれぞれ約56%及び44%である。

健康被験者で高脂肪食及び高カロリー食と同時に摂取すると、吸収割合が低下し、濃度時間曲線下面積(AUC)が約20%、血漿中C_{max}が50%低下する。しかし、主要な多発性骨髄腫及び骨髄異形成症候群の治験では、食事の摂取に関係なくレナリドミドを投与しており、本剤の有効性及び安全性が確認されている。したがって、レナリドミドは食後又は空腹時のいずれにも服用することができる。

レナリドミドの経口投与後の吸収は多発性骨髄腫患者、骨髄異形成症候群患者及びマントル細胞リンパ腫患者の間で変わらないことがポピュレーション薬物動態解析により示されている。

分布

In vitro での(¹⁴C)-レナリドミドの血漿タンパク結合率は低く、多発性骨髄腫患者及び健康被験者の平均血漿タンパク結合率はそれぞれ23%及び29%であった。

レナリドミドを25 mg/日投与した後の健康成人の精液中に存在(投与量の0.01%未満)したが、投与中止3日後の精液中にレナリドミドは検出されなかった(4.4項参照)。

生体内変化及び排泄

ヒトでのレナリドミドの代謝に関する*in vitro* 試験の結果では、レナリドミドはチトクロームP450(CYP)酵素により代謝されないことが示されており、CYP酵素阻害剤とレナリドミドを併用投与しても、代謝を介した薬物相互作用を惹起する可能性は低いと考えられる。*In vitro* 試験では、レナリドミドにはCYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A, UGT1A1に対する阻害作用がないことが示されている。したがって、レナリドミドはこれら酵素の基質と同時投与しても臨床的に意義のある薬物相互作用を起こさないと考えられる。

In vitro 試験において、レナリドミドはヒト乳癌耐性タンパク質(BCRP)、多剤耐性タンパク質(MRP)輸送体MRP1, MRP2及びMRP3、有機アニオン輸送体(OAT)OAT1及びOAT3、有機アニオン輸送ポリペプチド1B1(OATP1B1)、有機カチオン輸送体(OCT)OCT1及びOCT2、多剤・毒性化合物排出輸送体(MATE)MATE1、新型有機カチオン輸送体(OCTN)OCTN1及びOCTN2の基質とならないことが示されている。

レナリドミドはヒト胆汁酸塩排出ポンプ (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 及び OCT2 に対して阻害作用を示さないことが *in vitro* 試験で示されている。

レナリドミドは大部分が尿中に排泄される。腎機能が正常な被験者の総クリアランスに占める腎排泄の割合は 90% であり、レナリドミドの 4% が糞便中に排泄される。

レナリドミドは代謝を受けにくく、投与量の 82% が未変化体として尿中に排泄される。ヒドロキシ-レナリドミド及び N-アセチル-レナリドミドは排泄量のそれぞれ 4.59% 及び 1.83% を占める。レナリドミドの腎クリアランスは糸球体濾過率を超えることから、ある程度の能動的な尿細管分泌を受ける。

用量 5~25 mg/日 の場合、血漿中の半減期は健康被験者で約 3 時間、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群患者又はマントル細胞リンパ腫患者で 3~5 時間である。

高齢者

高齢者におけるレナリドミドの薬物動態を評価するための臨床試験は実施されていない。ポピュレーション薬物動態解析には 39 歳から 85 歳までの患者が含まれており、レナリドミドのクリアランス (血漿中の曝露量) は年齢の影響を受けないことが示されている。高齢者では一般に腎機能が低下していることから、用量設定は慎重に行い、定期的な腎機能検査を実施するのが望ましい。

腎機能障害

非悪性疾患による腎機能障害を有する被験者を対象に、レナリドミドの薬物動態を評価した。この試験では、腎機能の分類に 2 種の方法を使用した。24 時間測定した尿中クレアチニンクリアランスと Cockcroft-Gault 式によって推定したクレアチニンクリアランスである。この結果、レナリドミドの総クリアランスは腎機能の低下 (< 50 mL/min) に比例して減少し、AUC の増大をもたらすことが示された。AUC は正常腎機能と軽症腎機能障害の被験者を合わせたグループに比べて中等症腎機能障害で約 2.5 倍、重症腎機能障害で 4 倍、末期腎疾患で 5 倍高かった。レナリドミドの半減期は、クレアチニンクリアランス > 50 mL/min の患者の約 3.5 時間に対し、< 50 mL/min の腎機能の低下した患者では 9 時間以上に延長した。しかし、レナリドミドの経口吸収に腎機能障害による変化はなかった。C_{max} は健康被験者と腎機能障害患者で同様であった。1 回の 4 時間透析で体内のレナリドミドの約 30% が除去された。4.2 項で腎機能障害患者に対する推奨用量調節を述べている。

肝機能障害

ポピュレーション薬物動態解析には軽度の肝機能障害患者 (総ビリルビンが基準値上限を超え 1.5 倍まで、もしくは AST が基準値上限を超える患者) 16 例が含まれており、レナリドミドのクリアランス (血漿中の曝露量) は軽度肝機能障害による影響を受けないことが示されている。中等度~重度の肝機能障害患者でのデータは得られていない。

その他の内的要因

ポピュレーション薬物動態解析では、成人患者におけるレナリドミドのクリアランスが体重（33～135 kg）、性別、人種及び血液腫瘍の種類（多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群又はマントリン細胞リンパ腫）によって臨床的に意義のある影響を受けないことが示されている。

5.3 非臨床安全性データ

0.5 から 4 mg/kg/日までのレナリドミドを妊娠サルに投与して、胚-胎児発生試験を行っている。妊娠中にレナリドミドの投与を受けた雌サルの出生児に鎖肛を含む先天性異常や上下四肢の先天性異常（四肢の湾曲、短縮、奇形、回転異常及び／又は一部欠損のほか、多指、欠指）などレナリドミド投与に起因する外表奇形が認められた。

内臓検査において、胎児 1 匹に様々な作用（変色、複数臓器での赤色の病巣、房室弁上の小さな無色の塊、胆嚢の縮小、横隔膜の異常）が観察された。

レナリドミドは急性毒性を持つ可能性がある。経口投与後の最小致死量は、げっ歯類で >2,000 mg/kg/日であった。最長 26 週間の 75, 150, 300 mg/kg/日のラットへの反復経口投与では、投与に起因する可逆性の腎盂石灰化増加が 3 用量すべてに認められ、特に雌で顕著であった。無毒性量（NOAEL）は 75 mg/kg/日未満と考えられた。これは AUC 曝露量に基づいたヒトでの 1 日曝露量の約 25 倍である。最長 20 週間の 4 及び 6 mg/kg/日のサルへの反復経口投与では、死亡及び著しい毒性（著しい体重減少、赤血球、白血球、血小板数の減少、多臓器出血、消化管炎症、リンパ系・骨髄萎縮）が認められた。最長 1 年間の 1 及び 2 mg/kg/日のサルへの反復経口投与では、可逆性の骨髄細胞密度変化、骨髄細胞：赤血球細胞比のわずかな減少、胸腺萎縮が認められた。AUC 換算でヒトへの投与量とほぼ同用量である 1 mg/kg/日の投与で軽度の白血球数減少が認められた。

In vitro（細菌突然変異、ヒトリンパ球、マウスリンフォーマ、シリアンハムスター胚細胞形質転換）及び *in vivo*（ラット小核）遺伝毒性試験では、遺伝子及び染色体のいずれのレベルにおいても、薬剤に起因する影響は認められなかった。レナリドミドのがん原性試験は実施されていない。

あらかじめ 3, 10, 20 mg/kg/日を経口投与したウサギを用いて発生毒性試験を実施した。中肺葉の欠損が 10 及び 20 mg/kg/日で用量依存的に認められ、腎臓の移動が 20 mg/kg/日で認められた。これは母体毒性レベルで認められたが、直接の影響に起因していると考えられる。胎児の軟組織及び骨格の変異も 10 及び 20 mg/kg/日で認められた。

6 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

カプセル内容物：

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

カプセル本体：

レブラミド 2.5 mg/10 mg/20 mg 硬カプセル剤

ゼラチン

酸化チタン (E171)

青色 2 号 (E132)

黄色三二酸化鉄 (E172)

レブラミド 5 mg/25 mg 硬カプセル剤

ゼラチン

酸化チタン (E171)

レブラミド 7.5 mg 硬カプセル剤

ゼラチン

酸化チタン (E171)

黄色三二酸化鉄 (E172)

レブラミド 15 mg 硬カプセル剤

ゼラチン

酸化チタン (E171)

青色 2 号 (E132)

印字インク：

セラック

プロピレングリコール

黒酸化鉄 (E172)

水酸化カリウム

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

3年

6.4 貯法（特別な注意事項）

この医薬品には特別な保存条件は要求されていない。

6.5 容器の材質及び内容量

硬カプセル剤 7カプセル入りの PVC/PCTFE/アルミニウム箔ブリスターシート

レブラミド 2.5 mg/5 mg/10 mg/15 mg 硬カプセル剤

1箱あたりのカプセルの数は7又は21カプセルである。必ずしもすべての包装単位が市販されるとは限らない。

レブラミド 7.5 mg/20 mg/25 mg 硬カプセル剤

1箱あたりのカプセルの数は21カプセルである。

6.6 廃棄に関する特別な注意事項及びその他の取扱い

カプセルは開けたり潰したりしないこと。レナリドミドの粉末が皮膚に接触した場合は、直ちに石鹸と水で十分洗い流すこと。レナリドミドが粘膜に接触した場合は、流水で十分に洗い流すこと。

服用しなかった薬剤や廃棄物はすべて管轄地域の要件に準拠して安全に廃棄するため薬剤師に返却すること。

7 製造販売業者

Celgene Europe B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Netherlands

8 製造販売承認番号

レブラミド 2.5 mg 硬カプセル剤

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007

レブラミド 5 mg 硬カプセル剤

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/008

レブラミド 7.5 mg 硬カプセル剤

EU/1/07/391/006

EU/1/07/391/012

レブラミド 10 mg 硬カプセル剤

EU/1/07/391/002

EU/1/07/391/010

レブラミド 15 mg 硬カプセル剤

EU/1/07/391/003

EU/1/07/391/011

レブラミド 20 mg 硬カプセル剤

EU/1/07/391/009

EU/1/07/391/013

レブラミド 25 mg 硬カプセル剤

EU/1/07/391/004

EU/1/07/391/014

9 初回承認日／更新承認日

初回承認日：2007年6月14日

最終更新日：2017年2月16日

10 文書改訂日

2019年5月13日

本医薬品に関する詳細な情報は欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu/>) に掲載されている。

3. 企業中核データシートの原文

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®

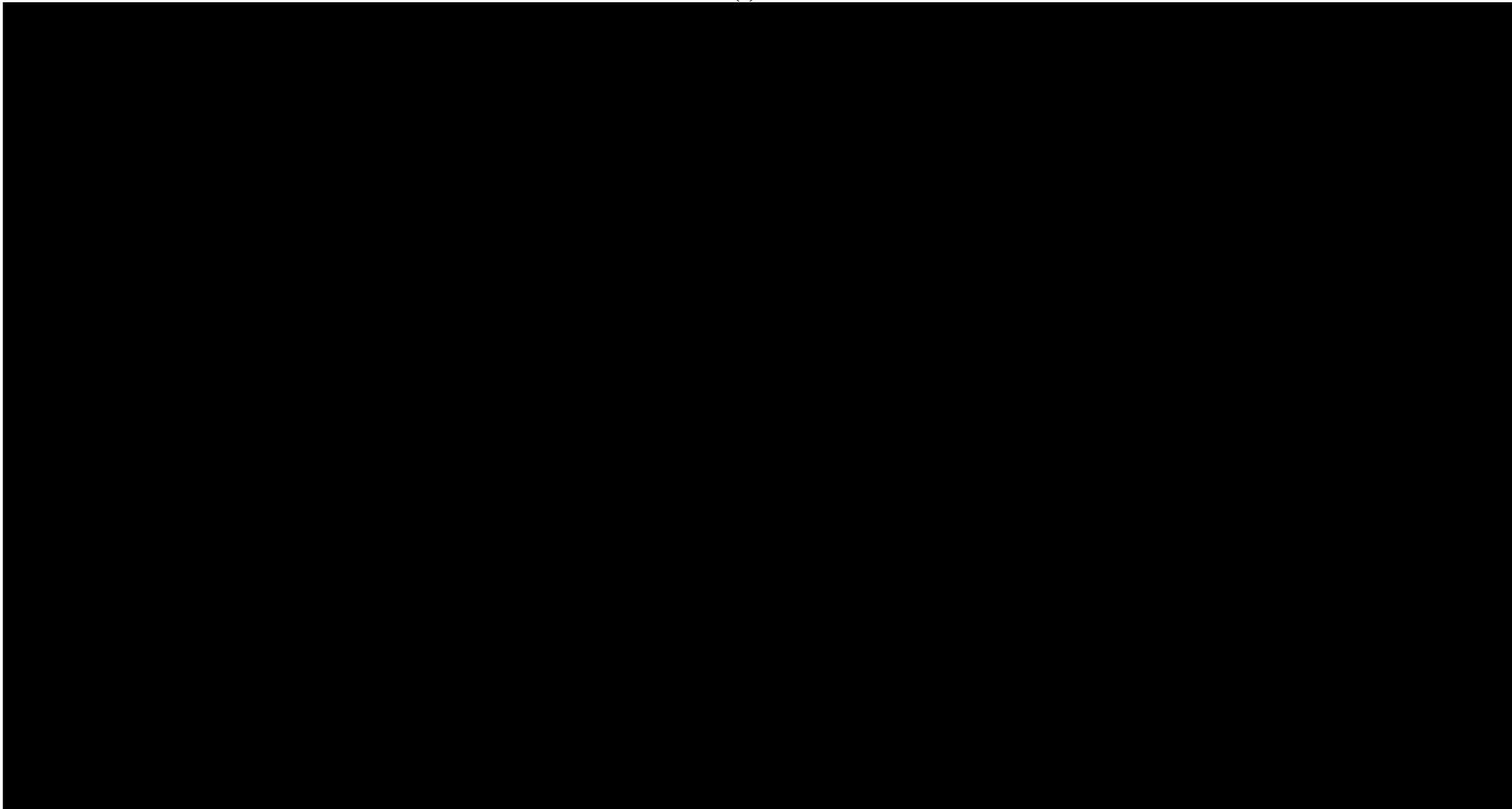


TABLE OF CONTENTS

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、低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫又は濾胞性リンパ腫の効能又は効果を有する薬剤として、リツキシマブ（遺伝子組換え）、フルダラビンリン酸エステル、イブリツモマブ、チウキセタン（遺伝子組換え）、ベンダムスチン塩酸塩及びオビヌツズマブ（遺伝子組換え）について、販売名、一般名、会社名、効能又は効果、添付文書改訂日を [Table 1](#) に示した。また、各薬剤の添付文書を添付した。

Table 1: 同種同効品一覧表

一般名	レナリドミド水和物	リツキシマブ (遺伝子組換え)	フルダラビンリン酸 エステル	イブリツモマブ チウキセタン (遺 伝子組換え)	ベンダムスチン塩 酸塩	オビヌツズマブ (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	リツキサン®点滴静注 100mg、 同 500 mg	フルダラ®静注用 50mg	ゼヴァリン®イッ トリウム (⁹⁰ Y) 静注用セット	トレアキシン®点滴 静注用 25mg、同 100 mg	ガザイバ®点滴静 注 1000 mg
会社名	セルジーン株式会社	全薬工業株式会社	サノフィ株式会社	ムンディファーマ 株式会社	シンバイオ製薬株 式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	多発性骨髄腫 5 番染色体長腕部欠失 を伴う骨髄異形成症候 群 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性の濾胞 性リンパ腫及び辺縁帯 リンパ腫	<ol style="list-style-type: none"> CD20 陽性のB 細胞性非ホジ キンリンパ腫 CD20 陽性の慢性リンパ性白 血病 免疫抑制状態下のCD20 陽性 のB 細胞性リンパ増殖性疾 患 多発血管炎性肉芽腫症、顕 微鏡的多発血管炎 難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステ ロイド依存性を示す場合) 慢性特発性血小板減少性紫 斑病 下記のABO 血液型不適合移 植における抗体関連型拒絶 反応の抑制 腎移植、肝移 植 インジウム (¹¹¹In) イブリツ モマブ チウキセタン (遺 伝子組換え) 注射液及びイ ットリウム (⁹⁰Y) イブリツ モマブ チウキセタン (遺 伝子組換え) 注射液投与の 前投与 <p>※ CD : cluster of differentiation</p>	<ul style="list-style-type: none"> 貧血又は血小板減 少症を伴う慢性リ ンパ性白血病 再発又は難治性の 下記疾患 低悪性度B細胞性非 ホジキンリンパ腫 マントル細胞リン パ腫 下記疾患における 同種造血幹細胞移 植の前治療 急性骨髄性白血 病、骨髄異形成症 候群、慢性骨髄性 白血病、慢性リン パ性白血病、悪性 リンパ腫、多発性 骨髄腫 腫瘍特異的T細胞輸 注療法の前処置 	CD20 陽性の再発 又は難治性の下記 疾患 低悪性度 B 細胞性 非ホジキンリンパ 腫、マントル細胞 リンパ腫	<ol style="list-style-type: none"> 低悪性度B細胞 性非ホジキンリ ンパ腫及びマン トル細胞リンパ 腫 慢性リンパ性白 血病 腫瘍特異的T細 胞輸注療法の前 処置 	CD20陽性の濾胞 性リンパ腫
添付文書改訂日	—	2019年3月改訂	2019年3月改訂	2016年3月改訂	2019年3月改訂	2019年10月改訂

生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

貯法:

凍結を避け冷所 (2~8℃) に保存

使用期限:

瓶ラベル及び外箱に表示の
使用期限内に使用すること

抗CD20モノクローナル抗体

リツキサブ[®]点滴静注 100mg

リツキサブ[®]点滴静注 500mg

Rituxan[®]Intravenous Infusion

リツキシマブ (遺伝子組換え) 製剤

日本標準商品分類番号

874291

承認番号	100mg : 23000AMX00185 500mg : 23000AMX00186
* 薬価収載	2018年6月
販売開始	2001年9月
** 効能追加	2019年3月

※ 【警告】

- 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群及び慢性特発性血小板減少性紫斑病の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、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症例のみに行うこと。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。
- 本剤の投与開始後30分~2時間よりあらわれる infusion reactionのうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用 (低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等) により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン (血圧、脈拍、呼吸数等) のモニタリングや自覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。
 - 血液中に大量の腫瘍細胞がある (25,000/μL以上) など腫瘍量の多い患者
 - 脾腫を伴う患者
 - 心機能、肺機能障害を有する患者
- 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高Al-P血症等の腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome) があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12~24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある (「重大な副作用」の項参照)。
- B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。
- 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) 等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている (「重大な副作用」の項参照)。
- ゼヴァリン イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット及びゼヴァリン インジウム (¹¹¹In) 静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼヴァリン イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット及びゼヴァリン インジウム (¹¹¹In) 静注用セットの添付文書についても熟読すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名		リツキサブ 点滴静注 100mg	リツキサブ 点滴静注 500mg
容量 (1瓶中)		10mL	50mL
成分・ 含量	有効成分	リツキシマブ (遺伝子組換え) [†]	100mg 500mg
	添加物	ポリソルベート80 塩化ナトリウム クエン酸ナトリウム水和物 無水クエン酸 pH調整剤	7mg 90mg 71.4mg 1.4mg 適量
性状		無色~淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH		6.5 ± 0.3	
浸透圧比		約1 (生理食塩液に対して)	

[†] 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分 (ウシ胎児血清及びフェツイン) を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分 (D-ガラクトース) を使用している。

※ 【効能・効果】

- CD20 陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- CD20 陽性の慢性リンパ性白血病
- 免疫抑制状態下のCD20 陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
- 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- 難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
- インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与前投与
※ CD : cluster of differentiation

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設により行うこと。
- CD20 陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のCD20 陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合は、免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、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。
- 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎については、初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。
- 難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療 (ステロイド、免疫抑制剤等) では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン¹⁾等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。
- 慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合は、他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合のみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

※ 【用法・用量】

- < CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合 >
通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として1回量 375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。

維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

＜CD20陽性の慢性リンパ性白血病に用いる場合＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量375mg/m²、2回目以降は1回量500mg/m²を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。＜免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

＜多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。

＜難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

＜ABO血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制に用いる場合＞

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m²を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

＜インジウム（¹¹¹In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（⁹⁰Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与前投与に用いる場合＞

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m²を1回、点滴静注する。

2. 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤投与時に頻発してあらわれる infusion reaction（発熱、悪寒、頭痛等）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、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。
2. 初回投与時は、最初の30分は50mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで速度を上げることができる。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。なお、患者の状態により、注入開始速度は適宜減速すること。
3. ネフローゼ症候群において小児に用いる場合及びABO血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とする。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できるが、患者の状態により適宜減速すること（ネフローゼ症候群において小児に用いる場合は【臨床成績】の項参照）。
4. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。
5. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に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。
6. 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。
7. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
8. ABO血液型不適合腎移植・肝移植に用いる場合、本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。
 - ・ABO血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術2週間前及び1日前に2回点滴静注する。

・ABO血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

9. 本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること（【臨床成績】の項参照）。

**【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）

- (1) 感染症（敗血症、肺炎、ウイルス感染等）を合併している患者
〔免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。〕
- (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、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
- (3) 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者〔投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
- (4) 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者〔好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕
- (5) 降圧剤による治療中の患者〔本剤投与中に一過性の血圧下降があらわれることがある。〕
- (6) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (7) アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の初回投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれる infusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等）が約90%の患者において報告されている。これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切な処置（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与）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（「重大な副作用」の項参照）。
- (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、重篤な infusion reaction が発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 不整脈や狭心症等の心機能障害を合併する患者又はその既往歴のある患者に投与する場合は、投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」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）で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。本剤投与に先立ってB型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。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）。
- (5) 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (6) 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者で、本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。このような症状が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。
- (7) 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）をヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成

分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する旨に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

- (8) 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人）」）等^{2) 3)}）を熟読すること。
- (9) 慢性特発性血小板減少性紫斑病に用いる場合、本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。

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
生ワクチン 又は弱毒生 ワクチン	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。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症（細菌及びウイルス等）に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。

** 4. 副作用

** (1) 副作用の概要

1) 国内臨床試験成績（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時）

安全性評価症例157例中、副作用は93.6%に認められ、主な副作用は発熱(64.3%)、悪寒(34.4%)、そう痒(21.7%)、頭痛(21.0%)、ほてり(20.4%)、血圧上昇(17.8%)、頻脈(17.2%)、多汗(15.9%)、発疹(14.0%)等であった。臨床検査値異常は白血球減少(47.8%、2,000/ μ L未満の白血球減少12.1%)、好中球減少(45.9%、1,000/ μ L未満の好中球減少18.5%)、血小板減少(10.2%、5万/ μ L未満の血小板減少1.9%)、AST(GOT)上昇(10.8%)等であった(血液障害については【臨床成績】の項参照)。

2) 国内臨床試験成績（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時）

R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾンの併用)による寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(48.4%)、悪心(46.8%)、倦怠感(43.5%)、食欲減退(40.3%)、口内炎(37.1%)、味覚異常(35.5%)、発熱(32.3%)、口腔咽頭不快感(27.4%)、嘔吐(25.8%)であった。臨床検査値異常は、白血球減少(100%、2,000/ μ L未満の白血球減少82.3%)、好中球減少(95.2%、1,000/ μ L未満の好中球減少90.3%)等であった。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(69.0%)、倦怠感(17.2%)、口内炎(15.5%)、低体温(10.3%)、感覚鈍麻(10.3%)であった。臨床検査値異常は、白血球減少(63.8%、2,000/ μ L未満の白血球減少5.2%)、好中球減少(58.6%、1,000/ μ L未満の好中球減少17.2%)等であった。

3) 国外臨床試験成績（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫承認時）

安全性評価症例356例中、主な有害事象（本剤との因果関係

の有無にかかわらず発現した事象）は発熱(53%)、悪寒(33%)、感染症(31%)、虚脱/倦怠感(26%)、悪心(23%)、頭痛(19%)、発疹(15%)、寝汗(15%)等であり、臨床検査値異常は白血球減少(14%、2,000/ μ L未満の白血球減少4%)、好中球減少(14%、1,000/ μ L未満の好中球減少6%)、血小板減少(12%、5万/ μ L未満の血小板減少2%)等であった。

4) 国外臨床試験成績（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、PRIMA試験）

R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)、R-CVPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-FCMレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用)による寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン(881例)で16.7%、R-CVPレジメン(268例)で14.9%、R-FCMレジメン(44例)で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症(2.1%)、薬物過敏症(1.2%)、肺炎(1.2%)、発熱(0.9%)、好中球減少症(0.8%)、注入に伴う反応(0.6%)及び便秘(0.6%)であった。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用及び本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症は29.3%に認められ、主に気管支炎(5.2%)、好中球減少症(3.4%)、上気道感染(3.4%)、副鼻腔炎(2.2%)、白血球減少症(1.6%)、口腔ヘルペス(1.4%)、尿路感染(1.4%)、感染(1.2%)及び肺炎(1.2%)であった。

5) 国外臨床試験成績（CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用、維持療法承認時、EORTC20981試験）

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)と比較してR-CHOPレジメンで発現率が5%以上高かった副作用は、脱毛症(45.3%)、便秘(26.9%)、過敏症(17.5%)及び悪寒(7.7%)であった。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群(166例)の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現率が5%以上高かった副作用は、無力症(25.3%)、関節痛(9.0%)、咳嗽(7.8%)、口内炎(7.8%)及び上気道感染(6.0%)であった。

** 6) 国内臨床試験成績（CD20陽性の慢性リンパ性白血病承認時）

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心(28.6%)、発熱(28.6%)、鼻咽頭炎(28.6%)、低血圧(28.6%)、低酸素症(28.6%)、斑状丘疹状皮疹(28.6%)であった。臨床検査値異常は白血球数減少(85.7%、2,000/ μ L未満の白血球減少85.7%)、好中球数減少(85.7%、1,000/ μ L未満の好中球減少85.7%)、血小板数減少(85.7%)、ヘモグロビン減少(71.4%)、赤血球数減少(42.9%)等であった。

** 7) 国外臨床試験成績（CD20陽性の慢性リンパ性白血病承認時、CLL8試験）

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物の併用)群(402例)の70.9%に認められた。FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物の併用)群(398例)と比較してFCRレジメン群で発現率が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症(30.3%)、白血球減少症(23.1%)、発熱性好中球減少症(9.0%)であった。

** 8) 国外臨床試験成績（CD20陽性の慢性リンパ性白血病承認時、REACH試験）

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群(274例)の95.6%に認められた。FCレジメン群(272例)と比較してFCRレジメン群で発現率が3%以上高かった副作用は、

悪心(38.7%)、発熱(20.1%)、悪寒(15.0%)、下痢(9.9%)、便秘(9.9%)、低血圧(7.3%)、食欲減退(7.3%)、そう痒症(5.8%)、蕁麻疹(4.4%)であった。

9) 国内臨床試験成績(難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)承認時)

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症(90.7%)、結膜炎(22.2%)、血圧上昇(22.2%)、湿疹(18.5%)、発熱(16.7%)、呼吸困難(14.8%)、尿酸値上昇(14.8%)、皮脂欠乏性湿疹(11.1%)、頭痛(11.1%)、そう痒(11.1%)、口腔咽頭不快感(11.1%)等であり、臨床検査値異常は、CRP上昇(40.7%)、ALT(GPT)上昇(25.9%)、好酸球増多(20.4%)、好中球減少(16.7%)、1,000/μL未満の好中球減少11.1%)、白血球減少(16.7%)、2,000/μL未満の白血球減少0%)であった。

10) 国内臨床試験成績(ABO血液型不適合腎移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時)

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱(40.0%)、サイトメガロウイルス感染(25.0%)、サイトメガロウイルス血症(15.0%)、尿路感染(15.0%)、悪寒(15.0%)、血圧上昇(15.0%)等であった。臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少(85.0%)、免疫グロブリンG減少(85.0%)、白血球減少(60.0%)、2,000/μL未満の白血球減少15.0%)、免疫グロブリンA減少(55.0%)、好中球減少(40.0%)、1,000/μL未満の好中球減少25.0%)等であった。

11) 国内臨床試験成績(ABO血液型不適合肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制承認時)

承認時までにABO血液型不適合肝移植での臨床試験成績は得られていない。

(2) 重大な副作用

1) アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害(頻度不明^注): 低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等が infusion reaction の症状としてあらわれることがある(【警告】欄参照)。

バイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングや自他覚症状の観察など、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止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)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。

2) 腫瘍崩壊症候群(頻度不明^注): 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止し、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。

3) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明^注): B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあるので、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、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。

4) 肝機能障害、黄疸(0.1~5%未満): AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、肝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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 皮膚粘膜症状(頻度不明^注): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 汎血球減少(頻度不明^注)、白血球減少(5~10%未満)、好中球減少(10%以上)、無顆粒球症(頻度不明^注)、血小板減少(5%未満): 重篤な血球減少があらわれることがあり、好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されているので、本剤の治療期間中及び治療終了後は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は休薬等の適切な処置を行うこと。

7) 感染症(頻度不明^注): 細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)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患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明^注): 進行性多巣性白質脳症(PML)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患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 間質性肺炎(頻度不明^注): 間質性肺炎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、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 心障害(頻度不明^注): 心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。これらの症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 腎障害(頻度不明^注): 透析を必要とする腎障害が報告されていることから、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) 消化管穿孔・閉塞(頻度不明^注): 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分にを行い、異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。

13) 血圧下降(頻度不明^注): 一過性の血圧下降が発現することがあるので、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14) 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状(頻度不明^注): 可逆性後白質脳症症候群(症状: 痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6か月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

** (3) その他の副作用

以下の副作用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。(頻度不明は※)

	5%以上又は頻度不明 ^注	5%未満
** 呼吸器	咽喉頭炎(28.7%)、鼻炎(24.7%)、口腔咽頭不快感(15.3%)、咳、呼吸障害	喘鳴、鼻出血
** 循環器	血圧上昇(17.3%)、頻脈(11.3%)、潮紅	動悸、血管拡張、末梢性虚血、徐脈
** 消化器	悪心・嘔吐(23.0%)、腹痛(11.7%)、口内炎(11.7%)、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹
** 過敏症	発熱(47.3%)、悪寒(21.7%)、発疹(20.3%)、そう痒(19.3%)、ほてり(15.3%)、関節痛、蕁麻疹、血清病※	筋肉痛、インフルエンザ様症候群

	5%以上又は頻度不明 ^{注)}	5%未満
** 全身状態	疼痛(39.3%)、倦怠感(23.7%)、虚脱感(22.7%)、頭痛(20.7%)、多汗(11.0%)、浮腫	胸痛、体重増加、無力症
精神神経系	異常感覚、しびれ感	眩暈、不眠症
** 血液・凝固	貧血(27.7%)、フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加 [*] 、血小板増加 [*]	好酸球増多
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇
** 肝臓	ALT(GPT)上昇(13.3%)、AST(GOT)上昇(13.0%)、AI-P上昇	総ビリルビン上昇
** その他	CRP上昇(23.6%)、LDH上昇(15.0%)、総蛋白減少、尿酸値上昇、結膜炎、帯状疱疹、筋攣縮 [*]	皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応(疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、しゃっくり

注)：自発報告又は国外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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女性には投与しな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にのみ投与する。[ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出産児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。]
- 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。]

** 7. 小児等への投与

- ** (1) CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫、CD20 陽性の慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与前投与：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。]
- (2) 免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]
- (3) 難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)：低出生体重児、新生児、乳児及び 3 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]
- (4) ABO 血液型不適合腎移植・肝移植：低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

8. 適用上の注意

調製時：

- 希釈液として生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。
- 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。
- 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

投与時：

- 本剤の投与は点滴静注のみとし、急速静注、静脈内大量投与はしないこと。
- 他剤との混注はしないこと。
- タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効に影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

9. その他の注意

- 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある (【臨床成績】の項参照)。
- 海外において、慢性特発性血小板減少性紫斑病の患者に投与した場合、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある。⁴⁾

**【薬物動態】

(1) 血中動態<CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者の成績>⁵⁾

国内の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m²を週 1 回 4 週又は 8 週投与、及び化学療法との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg·hr/mL)
375 × 4 週	194.3 ± 58.3	387.8 ± 188.7	517 ± 248	118,237 ± 53,412

Mean ± SD (n=8)

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg·hr/mL)
375 × 8 週	445.2 ± 103.0	393.6 ± 185.2	568 ± 267	502,147 ± 174,273

Mean ± SD (n=15)

投与量 (mg/m ²)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留時間 (hrs)	AUC (μg·hr/mL)
375 × 20 回	367.0 ± 78.9	344 ± 349	496 ± 504	3,370,000 ± 714,000

Mean ± SD (n=12)

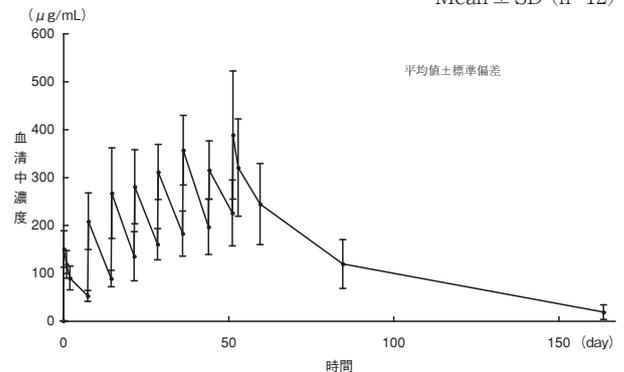


図. 週 1 回 8 回反復投与時の血清中濃度 (n=15)

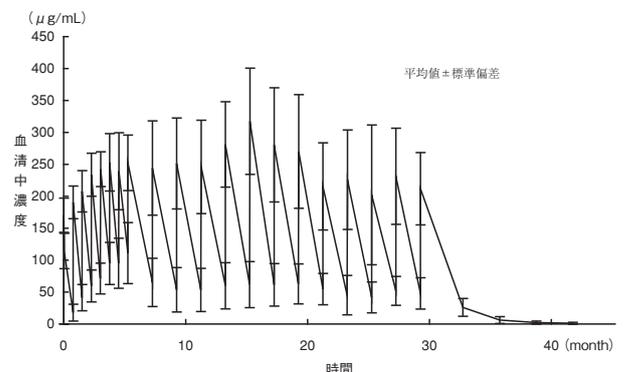


図. 化学療法併用後維持療法の血清中濃度 (n=12)

(2) 腫瘍への移行<外国人における成績 (参考)>⁶⁾

国外の CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤 100、250、500mg/m²を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した 7 症例中 6 症例に認め、結合した割合は 30~100%であった。なお、半減期の極めて短かった 1 例 (T_{1/2}: 21.2hrs) については、腫瘍組織中への移行を認めなかった。

** (3) 血中動態<慢性リンパ性白血病患者の成績>⁷⁾

国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメンとの併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m²、第2サイクル以降は本剤500mg/m²を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間(hrs)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
375mg/m ² ×1回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804,000 ±155,000
500mg/m ² ×5回				

Mean ± SD (n=5)

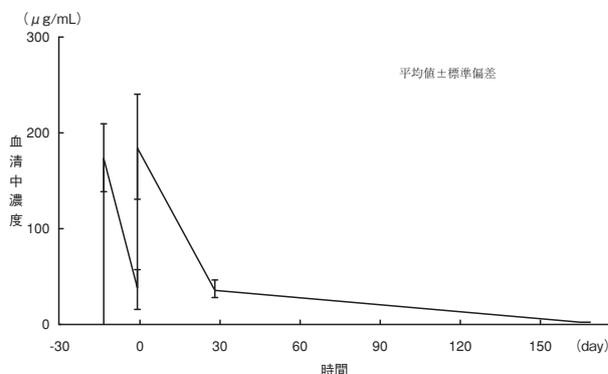


図. 移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度 (n=16)

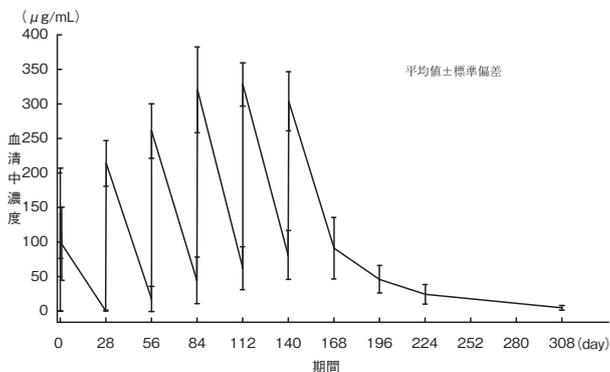


図. FCレジメンと併用投与時の血清中濃度 (n=5)

(4) 血中動態<難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 患者の成績>⁸⁾

国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) の患者に、本剤375mg/m² (最大量500mg/回) を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間(hrs)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
375mg/m ² (500mg/回) ×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366,000 ±110,000

Mean ± SD (n=22)

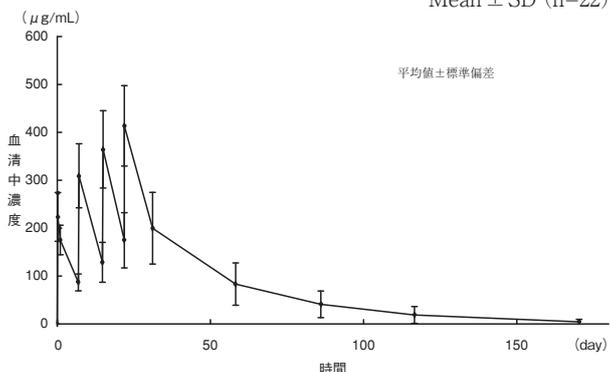


図. 週1回4回反復投与時の血清中濃度 (n=23)

(5) 血中動態<ABO血液型不適合腎移植患者の成績>⁹⁾

国内のABO血液型不適合腎移植患者に、375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

投与量 (mg/m ²)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	T _{1/2} (hrs)	平均滞留 時間(hrs)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178,000 ±38,500

Mean ± SD (n=15)

**【臨床成績】

(1) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫^{10) 11)}

国内で実施された、低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験と、中・高悪性度非ホジキンリンパ腫に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験での有効性及び安全性 (血液障害のみを示す) は以下のとおりであった。

1) 有効性

組織型	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又は ろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% (47~73%)	245日 (189~337日)
マントル細胞 リンパ腫	13	0	6	46% (19~75%)	111日 (50~146日)
中・高悪性度 リンパ腫*	57	7	14	37% (24~51%)	54日 (35~111日)

protocol compatible 解析 奏効率：部分寛解以上
PFS (progression-free survival：無増悪生存期間)

※：マントル細胞リンパ腫5例を含む。

2) 安全性 (血液障害)

副作用名	発現 頻度	最低値 (/ μL) 中央値(範囲)	最低値までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 中央値(範囲)
白血球 減少	47.8%	2,700 (900~3,900)	14日 (1~266日)	7日 (1~125日)
好中球 減少	45.9%	1,260 (10~1,980)	32.5日 (1~266日)	10日 (1~154日)
血小板 減少	10.2%	6.9万 (2万~9.9万)	2.5日 (0~201日)	6日 (2~42日)
ヘモグロビン 減少	11.5%	9.95* (9.0~10.9)	20日 (1~178日)	7日 (2~63日)

※：「ヘモグロビン減少」での単位は (g/dL) n=157

(2) CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する再投与時の有効性及び安全性^{11) 12)}

国内で実施された、CD20陽性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験において、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった。

1) 有効性

	適格 症例	完全 寛解	部分 寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例*	13	0	5	38% (14~68%)	152日 (124~230日)

※：低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

奏効率：部分寛解以上
また、国内で実施された、中・高悪性度非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験における再投与症例 (適格症例) 2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった。

2) 安全性

国内で実施されたCD20陽性非ホジキンリンパ腫を対象とした臨床第Ⅱ相試験において再投与された19例中、主な副作用は発熱(47.4%)、そう痒(36.8%)、血圧上昇(31.6%)、発疹(21.1%)、悪寒(10.5%)、頻脈(10.5%)等であった。臨床検査値異常は白血球減少(68.4%)、2,000/ μL 未満の白血球減少(15.8%)、好中球減少

(68.4%、1,000/ μ L未満の好中球減少15.8%)等であった。

(3) CD20 陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

<国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-6試験) における成績> ¹¹⁾

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。寛解導入療法により効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった。寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率(95%信頼区間)は95.2%(86.5、99.0%)であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率(95%信頼区間)は69.8%(55.9、80.0%)であった。

<国外臨床第Ⅲ相試験 (PRIMA試験) における成績> ¹³⁾

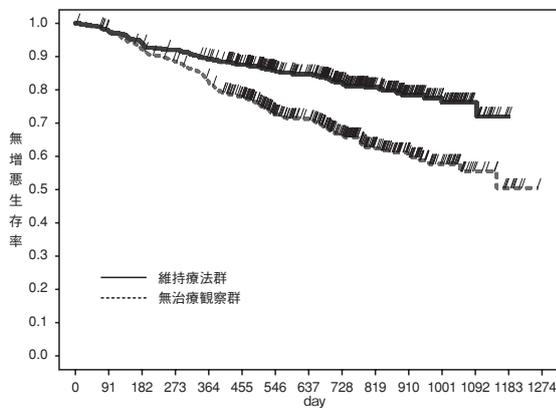
未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法を実施した。寛解導入療法により効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった。881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ92.8%(90.9、94.5%)、84.7%(79.8、88.8%)、75.0%(59.7、86.8%)であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった。

治験責任医師判定によるPFS(2009年1月14日データカットオフ)

	維持療法群 (n=505)	無治療観察群 (n=513)
中央値(ヵ月) (95%信頼区間)	NE (NE、NE)	NE (34.5、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.50 (0.39、0.64)	
p値 (log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE (not estimable : 評価不能)



At risk 数

Day	0	91	182	273	364	455	546	637	728	819	910	1001	1092	1183	1274
無治療観察群	513	498	469	446	411	371	289	261	195	125	82	41	15	7	0
維持療法群	505	490	472	460	443	412	336	312	230	164	103	58	18	0	0

図. PFSのKaplan-Meier曲線 (2009年1月14日データカットオフ)

<国外臨床第Ⅲ相試験 (EORTC20981試験) における成績> ¹⁴⁾

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であり、231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%(95%信頼区間67.9、79.6%)、87.2%(95%信頼区間82.2、91.2%)であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった(p=0.0003、カイ二乗検定)。

** (4) CD20 陽性の慢性リンパ性白血病

<国内臨床第Ⅱ相試験 (IDEC-C2B8-CL1試験) における成績> ¹⁵⁾

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメンを実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率(95%信頼区間)は71.4%(29.0%、96.3%)であった。

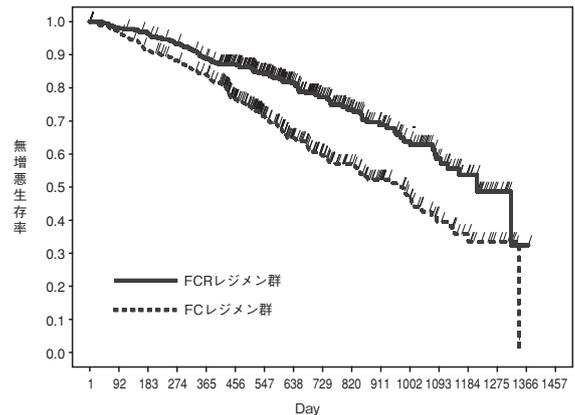
<国外臨床第Ⅲ相試験 (CLL8試験) における成績> ¹⁶⁾

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン又はFCRレジメンを実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった。

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値(日) (95%信頼区間)	981 (835、1,069)	1,212 (1,098、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43、0.72)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側 0.016)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE (not estimable : 評価不能)



At risk 数

Day	1	92	183	274	365	456	547	638	729	820	911	1002	1093	1184	1275	1366	1457
FCレジメン群	384	371	349	331	311	244	182	134	100	76	53	37	24	14	7	0	0
FCRレジメン群	393	385	377	362	339	300	237	184	135	101	79	60	40	24	8	1	0

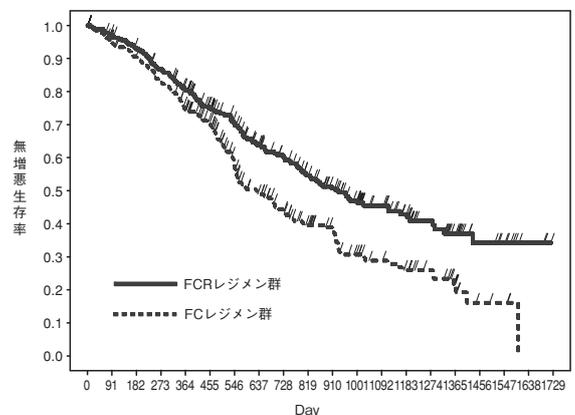
図. PFSのKaplan-Meier曲線 (2007年7月4日データカットオフ)

<国外臨床第Ⅲ相試験 (REACH試験) における成績> ¹⁷⁾

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン又はFCRレジメンを実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった。

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値(日) (95%信頼区間)	627 (550、731)	932 (792、1,161)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51、0.82)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側 0.045)	p=0.0002	

intent to treat解析



At risk 数

Day	0	91	182	273	364	455	546	637	728	819	910	1001	1092	1183	1274	1365	1456	1547	1638	1729
FCレジメン群	276	241	228	208	182	162	119	93	77	60	50	37	31	26	20	10	4	3	0	0
FCRレジメン群	276	259	246	228	207	181	157	133	119	102	87	72	56	45	32	22	12	9	3	0

図. PFSのKaplan-Meier曲線 (2008年7月23日データカットオフ)

** (5) 多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎 ¹⁸⁾

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤*と本剤375mg/m²を1週間隔で4回投与する併用療法」(リツキシマブ群)と「大量副腎皮質ホルモン剤*とシクロホスファミド水和物の併用療法」

(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった。

※：静注メチルプレドニゾロン (1,000mg/body/日) を1～3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン (1mg/kg/日、国内未承認) を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホスファミド群 (n=98)	2群間の有効率の差 (リツキシマブ群－シクロホスファミド群)
完全寛解率* (95%信頼区間)	64% (54%、73%)	53% (43%、63%)	11%** (-3%、24%)

※：治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン(国内未承認)の投与を中止できた場合と定義した。

※※：下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており(-3%>-20%)、非劣性が示された。

(6) 難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 19)

国内で実施された、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)の患者に、本剤1回量375mg/m²(最大量500mg/回)(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与*した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性(中間解析時)は以下のとおりであった。

※：本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。

	リツキシマブ群 (21例)	プラセボ群 (21例)
無再発期間* (95%信頼区間)	234日 (170日、358日)	100日 (76日、156日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.1917 (0.0728、0.5043)	
p値 (log-rank検定)	p=0.00015	

intent to treat解析

※：登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

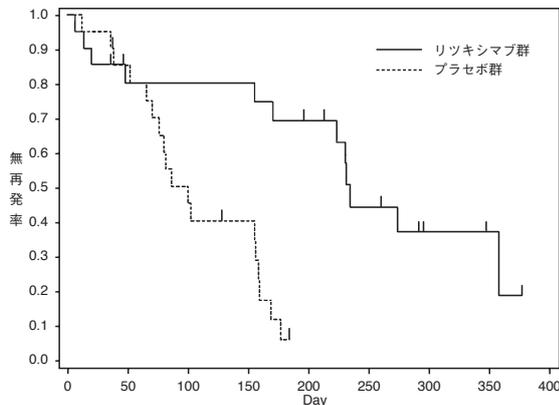


図. 無再発期間 (リツキシマブ群21例、プラセボ群21例)

(7) ABO血液型不適合腎移植 20)

国内の臨床試験において、ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法*で、本剤1回量375mg/m²を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった。

※：移植28日前からミコフェノール酸 モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与。移植1日前からシクロスポリン又は移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換を移植前に最大4回実施した。

例数	移植4週後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率* (95%信頼区間)	移植48週後の腎生着率 (95%信頼区間)	移植48週後の生存率 (95%信頼区間)
17	100% (80.5%、100%)	100% (80.5%、100%)	100% (80.5%、100%)

per protocol set解析

※：抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

(8) ABO血液型不適合肝移植 21)

国内のABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m²、500mg/回、300mg/回又は100mg/回を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m²を1回又は100mg/m²を2回投与し、観察期間*における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった。

※：観察期間の中央値477.5日 (範囲：283～617日)

** (9) 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患、**多発血管炎性肉芽腫症**又は顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 及び慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する再投与

再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られている。

** (10) ヒト抗キメラ抗体の生成

1) 日本人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績 10) 11) 12) 22)

国内の臨床第I相試験及び第II相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された。

2) 外国人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績 (参考) 23)

国外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された。

** 3) 日本人のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績 19)

国内の臨床第II相試験で本剤が投与された7例に、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった。

4) 日本人の難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) 患者における成績 19)

国内臨床試験で本剤が投与された54例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は7例に検出された。

5) ABO血液型不適合腎移植患者における成績 20)

国内臨床試験で本剤が投与された20例に、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった。

【薬効薬理】 24) 25)

(1) CD20 抗原

ヒトCD20抗原は、Pro-B細胞、形質細胞を除くほとんど全ての正常及び腫瘍化したBリンパ球に発現している分化抗原(リントタンパク質)であり、Bリンパ球以外の細胞には発現していない。

(2) 薬理作用

1) in vitro CD20 抗原特異的結合作用

IDEC-2B8 (リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位(可変部領域)を有するマウス型CD20モノクローナル抗体)は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC₅₀(50%阻害濃度)値はB1、Leu16(抗ヒトCD20抗体)の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合作用を示した。この強い抗原特異的結合作用は、本剤(マウス-ヒトキメラ型抗体)でも維持されていた。

2) in vitro Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった。

3) in vivo Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった。

4) ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった。

(3) 作用機序

1) 補体依存性細胞傷害作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC)

本剤はヒト補体の存在下、2.2µg/mLの濃度でSB細胞(ヒト由

来CD20陽性細胞)の50%を溶解したが、HSB細胞(ヒト由来CD20陰性細胞)は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。

また、ヒト補体存在下、造血幹細胞(CD34陽性細胞)のコロニー形成能に影響しなかった。

2)抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9 μ g/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リツキシマブ(遺伝子組換え)

Rituximab (Genetical Recombination) (JAN)

本質：ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20(リントランパク質)に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位(可変部領域)がマウス由来、それ以外の部分(定常部領域)がヒト由来(IgG1 κ)のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

分子量：144,510 Da (daltons)

【承認条件】

(1)医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2)CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫

使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。

(3)難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)

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。

(4)ABO血液型不適合腎移植・肝移植における抗体関連型拒絶反応の抑制

ABO血液型不適合肝移植については、国内での使用経験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】

リツキシマブ点滴静注 100mg：10mL 瓶×1

リツキシマブ点滴静注 500mg：50mL 瓶×1

**【主要文献】

1)日本小児腎臓病学会編 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013

2)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))

3)医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児))

4)Alasfoor K, et al. : Ann. Hematol. **88** : 239 (2009)

5)「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫における IDEC-C2B8薬物動態」(社内資料)

6)「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」(社内資料)

**7)「CD20陽性の慢性リンパ性白血病における IDEC-C2B8薬物動態」(社内資料)

8)「難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)における IDEC-C2B8薬物動態」(社内資料)

9)「ABO血液型不適合腎移植における IDEC-C2B8薬物動態」(社内資料)

10)Igarashi T, et al. : Ann. Oncol. **13** : 928 (2002)

11)「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験の概要」(社内資料)

12)Igarashi T, et al. : Int. J. Hematol. **73** : 213 (2001)

13)「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」(社内資料)

14)「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」(社内資料)

**15)「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」(社内資料)

**16)「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国外臨床試験の概要」(社内資料)

**17)「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病国外臨床試験の概要」(社内資料)

18)Stone J, et al. : N. Engl. J. Med. **363** : 221 (2010)

19)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(社内資料)

20)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(社内資料)

21)江川ら. : 移植. **50** : 62 (2015)

22)Tobinai K, et al. : Ann. Oncol. **9** : 527 (1998)

23)米国添付文書 2001

24)Reff ME, et al. : Blood **83** : 435 (1994)

25)「ヒト正常組織との交叉反応性試験」(社内資料)

【文献請求先】

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。

全薬工業株式会社 医薬情報部 営業学術課

〒112-8650 東京都文京区大塚 5-6-15

TEL 03-3946-1119

FAX 03-3946-1103

【製造販売元】





**2019年 3月改訂(第21版)
*2015年 6月改訂

日本標準商品分類番号
874229

承認番号	21700AMY00037
薬価収載	2005年 6月
販売開始	2000年 4月
** 効能追加	2019年 3月
** 再審査結果	2019年 3月
国際誕生	1991年 4月

劇 薬
処方箋医薬品^{注)}

抗悪性腫瘍剤

0319-08404 D9001504

フルダラ[®] 静注用 50mg

Fludara[®]
フルダラビンリン酸エステル点滴静注用

【貯法】 室温保存
【使用期限】 包装に表示されている期限内に使用すること
注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること



【警告】

- 本剤は、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症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の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。同種造血幹細胞移植の前治療として本剤を使用する場合には、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、適切と判断される症例についてのみ投与すること。
 - 骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、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。【重要な基本的注意】の項参照
 - 遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。【重要な基本的注意】の項参照
 - 致命的な自己免疫性溶血性貧血が報告されているので、自己免疫性溶血性貧血の既往歴の有無、クームス試験の結果に拘わらず、溶血性貧血の徴候について綿密な検査を行うこと。
 - 放射線非照射血の輸血により移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)があらわれることがあるので、本剤による治療中又は治療後の患者で輸血を必要とする場合は、照射処理された血液を輸血すること。
 - ペントスタチン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。【禁忌】、「相互作用」の項参照
- なお、本剤使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読し、慎重に患者を選択すること。【禁忌】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項を参照

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

- 重篤な腎障害のある患者(クレアチニンクリアランス <24時間蓄尿により測定>が30mL/分未満の患者) [本剤は腎から排泄されるので、排泄遅延により副作用が強くなるおそれがある。]

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項参照
- ペントスタチンを投与中の患者【警告】、「相互作用」の項参照
- フルダラビンリン酸エステルにより溶血性貧血を起こしたことがある患者[重篤な溶血性貧血を起こすおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重症感染症を合併している患者[特に同種造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は、感染症が増悪し致命的となる可能性がある。]

【組成・性状】

販売名	フルダラ 静注用50mg
成分・含量	1バイアル中、フルダラビンリン酸エステル50mg含有
添加物	D-マンニトール50mg、pH調整剤
色・性状	白色の粉末又は塊の凍結乾燥製剤
浸透圧比 ^{注)} (生理食塩液に対する比)	約 2
pH ^{注)}	7.2~8.2

注) 50mgを注射用水 1 mLに溶解したとき

**【効能又は効果】

- 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病
- 再発又は難治性の下記疾患
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫
マンデル細胞リンパ腫
- 下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療
急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫
- 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

■効能又は効果に関連する使用上の注意

慢性リンパ性白血病において、本剤の対象は、未治療例の場合、原疾患の進展に起因する貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病患者(Rai分類でハイリスク群又はBinet分類でB又はC期)であり、既治療例の場合、少なくとも一種類の標準的なアルキル化剤を含む治療に無効又は進行性の慢性リンパ性白血病患者である。



****【用法及び用量】**

- 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病
- 再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、1日量20mg/m²(体表面積)を5日間連日点滴静注(約30分)し、23日間休薬する。これを1クールとし、投薬を繰り返す。なお、患者の状態により適宜増減する。
- 同種造血幹細胞移植の前治療
フルダラビンリン酸エステルとして、1日量30mg/m²(体表面積)を6日間連日点滴静注(約30分)する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減する。
- 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置
再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

■用法及び用量に関連する使用上の注意

(1)慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫において、腎機能が低下している患者(クレアチニンクリアランスが30~70mL/分)では、腎機能の低下に応じて次のような目安により投与量を減量し、安全性を確認しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

<減量の目安>

クレアチニンクリアランス(mL/分)	投与量(mg/m ²)
70	18
50	14
30	12

- (2)慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫への本剤投与にあたっては、好中球、血小板等の変動に十分留意し、前クールにおいて、高度の骨髄抑制が認められなかった場合に限り増量(最大25mg/m²/日)を考慮する。
- (3)同種造血幹細胞移植の前治療においては、他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。
- (4)小児における本剤の同種造血幹細胞移植の前治療としての有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験が限られている。〕
- (5)本剤は、通常2.5mLの注射用水にて溶解し(フルダラビンリン酸エステル20mg/mL)、体表面積より計算した必要量を取り、日局生理食塩液100mL以上に希釈する。

【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)
- (1)腎機能が低下している患者(クレアチニンクリアランスが30~70mL/分の患者)〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2)感染症を合併している患者〔骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。〕
- (3)肝障害のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

2.重要な基本的注意

- (1)骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、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。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、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、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。〔「その他の注意」の項参照〕
- (2)遷延性のリンパ球減少(特にCD4陽性リンパ球の減少)により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査(血液検査等)を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。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

うとともに、カンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシスチス・カリニ等による重症日和見感染に注意すること。また、日和見感染の発現を抑制するため、あらかじめ適切な措置を講ずること。

- (3)生殖可能な年齢の患者に投与する場合には、性腺に対する影響を考慮すること。〔「その他の注意」の項参照〕
- (4)同種造血幹細胞移植の前治療薬として本剤を用いる際には、患者の状態及び臓器機能(心、肺、肝、腎等)を十分検討し、同種造血幹細胞移植を実施可能と判断される患者にのみ投与し、以下の事項について特に注意すること。
- 1)本剤の投与後は患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、抗菌剤投与等の感染症対策を行い、適切な無菌管理を行うこと。
 - 2)本剤の投与後は輸血及び造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

*5)B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎又は劇症肝炎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型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。

3.相互作用

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン (コホリン)	致命的な肺毒性が発現することがある。	機序は不明

(2)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
シタラビン	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	<i>in vivo</i> 試験及び <i>in vitro</i> 試験において、シタラビンの活性代謝物であるara-CTPの細胞内濃度の上昇が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤		ともに骨髄抑制作用を有する。

4.副作用

慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験において、総症例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、主な自覚症状は発熱11件(26.8%)、悪心5件(12.2%)、疲労5件(12.2%)、脱力感5件(12.2%)、嘔吐3件(7.3%)等であった。主な臨床検査値異常は好中球減少25件(61.0%)、血小板減少21件(51.2%)、ヘモグロビン減少15件(36.6%)、赤血球減少14件(34.1%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

- 1)骨髄抑制(頻度不明)：汎血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少等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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2)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、呼吸困難、咳、

発熱等の症状が認められた場合には速やかにX線検査を行い、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 3) **精神神経障害**(頻度不明)：錯乱、昏睡、興奮、けいれん発作、失明、末梢神経障害等の精神神経障害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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **腫瘍崩壊症候群**(頻度不明)：腫瘍崩壊症候群(初期症状：側腹部痛、血尿)があらわれることがある。この合併症は高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、血尿及び腎不全を伴うことがあるので、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(本剤の治療効果が投与開始後1週間であらわれることがあるので、この合併症の危険性のある患者では予防措置を講じること)。
- *5) **重症日和見感染**(頻度不明)：敗血症、肺炎等の重症日和見感染があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスによる肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与等適切な処置を行うこと。
- 6) **自己免疫性溶血性貧血**(頻度不明)：致命的な自己免疫性溶血性貧血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直ちに投与を中止し、輸血(放射線照射血)、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。
- 7) **自己免疫性血小板減少症**(頻度不明)：自己免疫性血小板減少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するなど、適切な処置を行うこと。
- 8) **赤芽球癆**(頻度不明)：赤芽球癆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。
- 9) **脳出血、肺出血、消化管出血**(頻度不明)：脳出血、肺出血、消化管出血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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) **出血性膀胱炎**(頻度不明)：出血性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿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。
- 11) **重篤な皮膚障害**(頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等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) **心不全**(頻度不明)：心不全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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) **進行性多巣性白質脳症(PML)**(頻度不明)：進行性多巣性白質脳症(PML)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患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上*	0.1~5%未満**	頻度不明***
呼吸器		咳、喘鳴、呼吸障害、呼吸困難、低酸素(症)	上気道炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、アレルギー性鼻炎

	5%以上*	0.1~5%未満**	頻度不明***
消化器	悪心、嘔吐	便秘、口唇疱疹	食欲不振、下痢、口内炎、胃部不快感、腹痛、消化不良
精神神経系	脱力感	下肢知覚異常、手指感覚異常	視力障害、視神経炎、視神経障害、下垂手、頭痛、不眠、めまい、感覚減退(しびれ)、錯感覚 ^{注)}
循環器		不整脈、脈拍数増加	浮腫、動悸
代謝異常			代謝性アシドーシス、隣酵素変化
肝臓	LDH上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、総ビリルビン上昇	黄疸、ALP上昇、 γ -GTP上昇、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下	ウロビリニン尿
皮膚		皮膚掻痒症	発疹、表皮剥離
腎臓	BUN上昇、蛋白尿	クレアチニン上昇	高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症
泌尿器			尿中結晶
その他	発熱、疲労	疼痛、水痘、体重減少	悪寒、倦怠感、腰痛、CRP上昇、筋肉痛、神経痛、味覚異常、多汗、潮紅、無力症 ^{注)} 、インフルエンザ様症状 ^{注)} 、末梢性浮腫 ^{注)} 、四肢痛 ^{注)} 、粘膜障害

*：慢性リンパ性白血病を対象とした国内臨床試験における頻度

**：海外添付文書等で記載のある副作用のため頻度不明注)外国の臨床試験で報告された有害事象

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、本剤投与前に患者の状態及び臓器機能を十分検討し確認すること。投与開始後は、患者の状態を慎重に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)胎児毒性及び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女性には投与しないこと。

[妊娠中に本剤の投与を受けた患者で奇形を有する児を出産したとの報告がある。]

(2)授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験で乳汁中に移行することが認められている。]

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。[使用経験が限られている。]

8. 過量投与

徴候、症状：外国の急性白血病を対象とした臨床試験で、過量投与により失明、昏睡などの重篤な精神神経障害の発現が報告されている。

処置：本剤の投与を中止し、慎重に観察を行うとともに適切な対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1)投与時：調製後は速やかに使用し、残液は適切に廃棄すること。

(2)調製方法：

1)本剤は、通常2.5mLの注射用水にて溶解し(フルダラペンリン酸エステル20mg/mL)、体表面積より計算した必要量を取り、日局生理食塩液100mL以上に希釈する。

2)他の薬剤との混注を避けること。[配合変化を起こす可能性がある。]

3)本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋、防護メガネを使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

10. その他の注意

(1)フルダラペンリン酸エステルと他の抗悪性腫瘍剤で治療された患者に、骨髄異形成症候群、急性白血病、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性疾患が発生したとの報告がある。

(2)本剤の治療中又は治療後に、皮膚癌の発生、悪化又は再燃が報告されている。

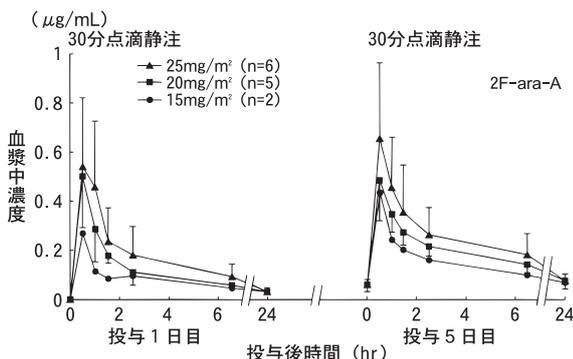
(3)固形腫瘍患者を対象とした外国の第I相臨床試験で、顆粒球数が最低値を示すまでの平均期間(中央値)は、13日(範囲：3～25日)であり、血小板については16日(範囲：2～32日)であった。

(4)動物実験(ラット、イヌ)において精巢毒性が認められ、4週間の休業期間では回復性が確認されていないので、不妊など性腺に対する影響を考慮すること。また、男性において、本剤による治療中、精子のDNA損傷が認められたという報告がある。

【薬物動態】

1. 薬物動態

日本人の慢性リンパ性白血病(CLL)及び成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)患者に本剤15、20、25mg/m²を1日1回30分点滴静注5日間連日投与したとき、投与1日目の血漿中代謝物(2F-ara-A)濃度は半減期0.6～0.8時間及び11～20時間の2相性で消失した。最高血漿中濃度及びAUCは用量依存的に増加した。また、投与5日目のAUCは1日目の約2倍に増加した¹⁾。



米国人白血病患者に本剤20～125mg/m²を30分点滴静注したとき、白血病細胞内の活性代謝物(2F-ara-ATP)濃度は投与3.5時間後に最高値を示した後、半減期14～15時間で消失した²⁾。

2. 蛋白結合

最終添加濃度0.2～5 μg/mLでの2F-ara-Aのヒト血漿との蛋白結合率は19.3～29.4%であり、濃度によらずほぼ一定であった³⁾。また、2F-ara-A(最終添加濃度0.285 μg/mL)のヒト血清アルブミンとの結合率は9.1%であった⁴⁾。

3. 代謝・排泄

静脈内投与後血液中で速やかに2F-ara-Aに代謝され、2F-ara-Aとして主に尿中に排泄される。日本人のCLL及びATL患者に本剤15、20、25mg/m²を1日1回30分点滴静注5日間連日投与したとき、投与1日後までに投与量の29～42%が2F-ara-Aとして尿中に排泄された。また、5日間連日投与したとき、2F-ara-Aの尿中排泄率は1日当りの投与量の29～64%であった¹⁾。

4. 腎機能低下患者における動態

腎機能低下患者(米国人癌患者、血清クレアチニン濃度≥1.5mg/dL又はクレアチニンクリアランス<70mL/分)に本剤80～260mg/m²を単回静脈内投与したとき、血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスは腎機能の正常な患者に比して低下した⁵⁾。さらに、腎機能低下患者(米国人白血病患者、クレアチニンクリアランス<70mL/分)に5日間連日点滴静注したとき、血漿中2F-ara-A濃度の全身クリアランスとクレアチニンクリアランスには正の相関関係が認められた。また、AUCは、腎機能低下度がより大きい患者では腎機能の正常な患者に比して最大約2倍まで増加した⁶⁾。

これらのことから、腎機能低下患者では、血漿中2F-ara-Aの曝露量を腎機能の正常な患者と等しくするために、腎機能の低下の程度(クレアチニンクリアランス：30～70mL/分)に応じて投与量を減量する必要があると考えられる。

[注：本剤の慢性リンパ性白血病、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫に対する承認用量は1日量20mg/m²(体表面積)]

【臨床成績】

1. 国内での臨床試験成績

慢性リンパ性白血病において、総症例25例を対象に本剤20mg/m²/日5日間投与及び休業23日間(計28日間)を1クールとして最大6クール実施する国内臨床試験が行われた。奏効率(完全寛解及び部分寛解)は40%(10/25例；95%信頼区間：20.2～59.4%)であった。

2. 外国での臨床試験成績^{注)}

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫において、総症例47例を対象に本剤25mg/m²/日5日間投与及び休業23日間(計28日間)を1クールとし、奏効後にさらに2クール繰り返して最大10クールを実施する外国臨床試験が行われた。奏効率(完全寛解及び部分寛解)は55.3%(26/47例；90%信頼区間：42.3～67.8%)であった。また、無増悪生存期間(治療開始から増悪が記録された日までの期間)の中央値は10.9ヵ月(95%信頼区間[8.8～19.3ヵ月])であった。

[注：本剤の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫に対する承認用量は1日量20mg/m²(体表面積)]



【薬効薬理】

1. 作用機序

DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼなどを阻害し、DNA及びRNA合成並びにDNA修復を阻害することにより、増殖細胞及び静止細胞のいずれにも抗腫瘍効果を発揮する。また、リンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する^{7~12)}。

2. 抗腫瘍効果

種々の培養ヒト白血病細胞株を用いた腫瘍選択性試験において、骨髄性白血病細胞に比べ慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病及び成人T細胞白血病・リンパ腫細胞で強い増殖阻害作用を示した¹³⁾。非ホジキンリンパ腫については、患者由来細胞及び株化細胞に対して増殖抑制作用を示し、マントル細胞リンパ腫患者から採取した細胞においてアポトーシス増強作用を示した^{14~16)}。

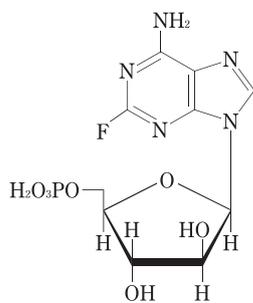
(*in vitro*)

マウスL1210白血病細胞又はヒトJOK-1白血病細胞を腹腔内移植したマウスにおいて、静脈内投与(L1210、JOK-1)、経口投与(JOK-1)ともに延命効果を示した^{17~19)}。

(*in vivo*)

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：フルダラビンリン酸エステル
(Fludarabine Phosphate) [JAN]

化学名：(+)-2-Fluoro-9-(5-O-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amine

分子式：C₁₀H₁₃FN₅O₇P

分子量：365.21

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水又は0.1mol/L塩酸試液に溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は吸湿性である。

【包装】

1 バイアル

【主要文献】

- 1) 有馬直道他：癌と化学療法 26：619(1999) [FDR0003]
- 2) Danhauser, L. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 18：145(1986) [FDR0043]
- 3) 社内資料 (蛋白結合, 1997) [FDR-06]
- 4) Reichelova, V. et al. : J. Liq. Chromatogr. 18：1123(1995) [FDR0026]
- 5) Malspeis, L. et al. : Semin. Oncol. 17：18(1990) [FDR0025]
- 6) Williams, G. et al. : Proceedings of the ASCO 17：219a abstract 845(1998) [FDR0024]
- 7) Huang, P. et al. : J. Biol. Chem. 265：16617(1990) [FDR0005]
- 8) Huang, P. et al. : Molecular Pharmacology 39：449(1991) [FDR0006]
- 9) Tseng, W. -C. et al. : Molecular Pharmacology 21：474(1982) [FDR0007]
- 10) Sandoval, A. et al. : Clin. Cancer Res. 2：1731(1996) [FDR0008]
- 11) Rao, V. et al. : Clin. Cancer Res. 9：3204(2003) [FDR0009]
- 12) Yamauchi, T. et al. : Clin. Cancer Res. 7：3580(2001) [FDR0010]
- 13) 社内資料 (*in vitro*抗腫瘍効果, 1997) [FDR-02]
- 14) Clodi, K. et al. : Br. J. Haematol. 103：217(1998) [FDR0015]
- 15) Di Gaetano, N. et al. : Br. J. Haematol. 114：800(2001) [FDR0014]
- 16) Lathan, B. et al. : Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 24：1891(1988) [FDR0013]
- 17) 社内資料 (*in vivo*抗腫瘍効果, 1987) [FDR-03]
- 18) Bai, L. et al. : Oncol. Rep. 7：33(2000) [FDR0018]
- 19) 社内資料 (*in vivo*抗腫瘍効果, 1998) [FDR-04]

【文献請求先】

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下さい。
サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売：

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

** 2016年3月改訂(第12版)
* 2015年10月改訂

日本標準商品分類番号 874291

放射性医薬品
生物由来製品
劇薬
* 処方箋医薬品^注

貯法：凍結を避け冷所
(2-8℃)に遮光保存

有効期間：製造日から7日
間(ラベルにも記載)

抗悪性腫瘍剤・放射標識抗CD20モノクローナル抗体

ゼヴァリン® イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット

イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン
(遺伝子組換え)注射液調製用

ZEVALIN® yttrium injection

G11G1004

■ 警告

- 本品の使用においては、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及び放射線治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される症例のみを行うこと。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。
- イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与に先立ち、ゼヴァリン® インジウム(¹¹¹In)静注用セットを用いてイブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の集積部位の確認を行い、異常な生体内分布が認められた患者には本品を用いた治療は行わないこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照
- 本品の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。なお、リツキシマブ(遺伝子組換え)及びゼヴァリン® インジウム(¹¹¹In)静注用セットの添付文書についても熟読すること。

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 本品の成分、マウスタンパク質由来製品又はリツキシマブ(遺伝子組換え)に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

■ 組成・性状

1. 組成

- 1 セットは下記の組合せよりなる。
1 セット中

名称	容量	1バイアル中の成分含量	
イブリツモマブ チウキセタン溶液*	2 mL	有効成分	イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え) 3.2mg
		添加物	塩化ナトリウム 17.6mg
注射液調製用酢酸ナトリウム溶液	2 mL	添加物	酢酸ナトリウム水和物 13.6mg
注射液調製用緩衝液	10 mL	添加物	人血清アルブミン 749.7mg
			塩化ナトリウム 75.6mg
			リン酸水素ナトリウム水和物 27.5mg
			ジエチレントリアミン五酢酸 4.0mg
			リン酸二水素カリウム 1.9mg
			塩化カリウム 1.9mg
			pH調整剤(水酸化ナトリウム、塩酸) 適量

名称	容量	1バイアル中の成分含量	
注射液調製用無菌バイアル		内容物を含まない無菌のガラスバイアル(10mL)	
放射性医薬品基準塩化イットリウム(⁹⁰ Y)溶液	1 mL	有効成分	塩化イットリウム(⁹⁰ Y) 1850MBq(検定日時)
		添加物	pH調整剤(塩酸) 適量

*本品はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程において、培地成分としてヒトインスリン(遺伝子組換え)、精製カラムの充填剤としてプロテインA(遺伝子組換え)を使用している。

2. 調製後注射液：イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の性状

性状	緑黄色から黄色ないし黄褐色の澄明な液
pH	5.6~7.6
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1

■ 効能・効果

CD20陽性の再発又は難治性の下記疾患
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

効能・効果に関連する使用上の注意

- リツキシマブ(遺伝子組換え)又はリツキシマブ(遺伝子組換え)と化学療法剤による併用療法の治療歴がない患者群におけるイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の有効性及び安全性は確立していない。〔臨床成績〕の項参照
- イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の集積部位の確認の結果、異常な生体内分布が認められた症例に対して本品を使用しないこと。

■ 用法・用量

本セットの注射液調製用無菌バイアルに適量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液と塩化イットリウム(⁹⁰Y)溶液1500MBqを入れ、これにイブリツモマブ チウキセタン溶液1.3mLを加えて混和し、適量の注射液調製用緩衝液を加えてイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液とする。〔適用上の注意〕の項参照

通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)を点滴静注後、速やかに、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)として14.8MBq/kg(最大1184MBq)を10分間かけて静脈内投与する。また、患者の状態に応じて11.1MBq/kgに減量する。

なお、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与に先立ち、イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の集積部位の確認を行い、異常な生体内分布の有無を確認すること。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本品を用いた治療は、通常、以下のスケジュールで実施する。
 - (1) 1日目：リツキシマブ(遺伝子組換え) 250mg/m²を点滴静注し、点滴終了後4時間以内に、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液として130MBqを静脈内に10分間かけて1回投与する。
 - (2) 3～4日目：インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の48～72時間後にガンマカメラによる撮像を行い、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の適切性を確認する。適切性の評価が不確定な場合は、1日以上の間隔をあけて追加撮像を実施し、再度適切性の検討を実施する。
 - (3) 7～9日目：リツキシマブ(遺伝子組換え) 250mg/m²を点滴静注し、点滴終了後4時間以内にイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液を静脈内に10分間かけて1回投与する。
2. インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与48～72時間後の撮像にて、以下のいずれかの所見が認められた場合は、異常な生体内分布とみなす。異常な生体内分布が明らかになった場合にはイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液を投与しないこと。
 - (1) 顕著な骨髄へのびまん性の取り込みが認められる(長管骨及び肋骨の明瞭な描出を特徴とする骨シンチグラムにおけるスーパースキャンに類似した画像)。
 - (2) 網内系への取り込みを示す肝臓及び脾臓及び骨髄への強い局在化が認められる。
 - (3) 以下のような、腫瘍の浸潤がみられない正常臓器への取り込みの増強が認められる。
 - ① 肝臓よりも強い正常肺へのびまん性の取り込み
 - ② 後面像で、肝臓よりも強い腎臓への取り込み
 - ③ 肝臓よりも強い正常腸管への取り込み(経時的変化がみられないもの)
3. 投与前血小板数が100,000/mm³以上150,000/mm³未満の患者には、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与量は11.1MBq/kgに減量すること。
4. 投与前血小板数が100,000/mm³未満の患者におけるイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。]
5. 標識率が95%未満のイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液は使用しないこと。[有効性及び安全性は確立していない。]
6. イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与に際しては、以下の事項に留意すること。
 - (1) イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与量は、適切に校正された放射線測定器にて、投与の直前に確認すること。
 - (2) イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与は0.22ミクロン径の静注フィルター(蛋白低吸着性)を介して10分間かけて静注すること。急速静注はしないこと。その後、10mL以上の生理食塩液を同じ注射筒及び静注ラインを通じて静注すること。

7. イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の再投与の有効性及び安全性は確認されていない。〔重要な基本的注意〕の項参照)

■ 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)
 - (1) 骨髄のリンパ腫浸潤率が25%以上の患者[血液毒性が強くなるおそれがある。]
 - (2) 骨髄機能低下のある患者[血液毒性が強くなるおそれがある。なお、好中球数1,200/mm³未満又は血小板数100,000/mm³未満の患者における投与経験はない。〔臨床成績〕の項参照]
 - (3) 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者[免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。]
 - (4) 骨髄移植や末梢血幹細胞移植などの造血幹細胞移植治療を受けた患者、骨髄の25%以上に外部放射線照射を受けた患者[骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。]
 - (5) 抗凝固剤又は抗血栓剤を投与している患者、出血又は出血傾向のある患者[出血又は出血の増悪があらわれるおそれがある。]
 - (6) マウスタンパク質由来製品の投与歴のある患者[ヒト抗マウス抗体による過敏反応がおこるおそれがある。]
 - (7) 薬物過敏症の既往歴のある患者
 - (8) アレルギー素因のある患者
2. 重要な基本的注意
 - (1) インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液による集積部位の確認において、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の投与が適切と判断された場合であっても、重篤な副作用が発現するおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。
 - (2) 本品投与後に、汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、貧血があらわれることがあるため、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。〔重大な副作用〕の項参照)
 - (3) 妊娠する可能性のある女性患者及びパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に投与する場合には、投与後12ヵ月間は避妊させること。〔本品投与後、精巣で有意に高い放射線量が検出されている。〕
 - (4) イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の再投与の有効性及び安全性は確認されていないので、患者の前治療の内容を十分に確認し、投与経験を有する患者に対して再投与しないこと。

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
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	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。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤	発熱などの感染症（細菌及びウイルスなど）に基づく症状が発現した場合は適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発のおそれがある。

4. 副作用

インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液を投与した国内臨床試験において、副作用は安全性評価症例55例中53例に認められた。主な副作用は、倦怠感13例(23.6%)、頭痛11例(20.0%)、便秘、口内炎、発熱 それぞれ10例(18.2%)、悪心9例(16.4%)、下痢、食欲不振 それぞれ7例(12.7%)、胃不快感、皮下出血、鼻咽頭炎 それぞれ6例(10.9%)などであった。主な臨床検査値異常はリンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少 それぞれ47例(85.5%)、ヘモグロビン減少38例(69.1%)、ヘマトクリット減少37例(67.3%)、赤血球数減少35例(63.6%)、血中乳酸脱水素酵素(LDH)増加15例(27.3%)、血中ビリルビン増加12例(21.8%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加8例(14.5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加、尿中血陽性 それぞれ7例(12.7%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 骨髄抑制(頻度不明)：汎血球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症(発熱性好中球減少症を含む)、リンパ球減少症、赤血球減少症、貧血があらわれる又は増悪することがあるので、治療後は頻回に血液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G-CSF製剤投与や輸血など適切な処置を行うこと。なお、国内試験結果より、血球減少は遅延性であり、約2ヵ月後に最低値となり、1～3週間で軽快する。(「臨床成績」の項参照)
- 重篤な皮膚障害(頻度不明)：紅皮症(剝脱性皮膚炎)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、天疱瘡様症状、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)などの重篤な皮膚粘膜反応が発現することがあるので、紅斑、水疱、痒疹、粘膜疹などがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 感染症(頻度不明)：敗血症、肺炎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適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛、浮動性めまい、不眠症		不安
消化器	便秘、口内炎、悪心、下痢、胃不快感、嘔吐、上腹部痛、消化不良、食欲不振	腹痛、肛門周囲痛	

	5%以上	5%未満	頻度不明
循環器		高血圧	頻脈
呼吸器	咳嗽、上気道の炎症、呼吸困難、咽喉頭疼痛、咽頭不快感、鼻咽頭炎	アレルギー性鼻炎、咽頭炎	鼻炎、肺炎、咽喉刺激感
血液	ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、皮下出血、点状出血	紫斑	出血
泌尿器	膀胱炎		尿路感染
皮膚		帯状疱疹、毛包炎	多汗
肝臓	血中ビリルビン増加、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇		
腎臓	血尿		
過敏症		発疹、蕁麻疹、潮紅	痒疹症
その他	発熱、疲労、倦怠感、鼻出血、低アルブミン血症、LDH上昇	熱感、単純ヘルペス、高カルシウム血症、ほてり、血中アルブミン減少	悪寒、インフルエンザ症候群、疼痛、背部痛、頸部痛、腫瘍痛、関節痛、筋痛、口腔内モニリア症、末梢性浮腫

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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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女性には投与しないこと。[イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)を用いた動物での生殖・催奇形性試験は実施されていないが、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。]
- 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。]

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。]

8. 適用上の注意

(1) 調製時：

- イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液の調製

① 準備

本品は、標識作業を開始する前に常温にもどし、全てのバイアルのゴム栓をアルコール又は適切な消毒液を含む脱脂綿等で拭く。減衰表(「有効成分に関する理化学的知見」の項参照)及び表示された検定

日時における放射能から、塩化イットリウム(⁹⁰Y)溶液の放射能濃度(MBq/mL)を算出し、1,500MBqとなる溶液量を求める。

②ステップ1

適切な容量の注射筒を用い、ステップ2で使用する塩化イットリウム(⁹⁰Y)溶液量の1.2倍量の注射液調製用酢酸ナトリウム溶液を分取し、注射液調製用無菌バイアルのバイアル壁に静かにつたわせ分注する。

③ステップ2

遮蔽された1 mL用注射筒を用い、1,500MBqの塩化イットリウム(⁹⁰Y)溶液を遮蔽された注射液調製用無菌バイアルに分注し、泡立ったり攪拌しないよう静かに混和する。

④ステップ3

2.5mL用注射筒を用い、イブリツモマブ チウキセタン溶液1.3mLを分取し、注射液調製用無菌バイアルに分注し、泡立ったり攪拌しないよう静かに混和した後、5分間放置する。

⑤ステップ4

ステップ1～3で加えた注射液調製用酢酸ナトリウム溶液、塩化イットリウム(⁹⁰Y)溶液及びイブリツモマブ チウキセタン溶液の液量の合計を10mLから引いた値を注射液調製用緩衝液の液量とする。10mL用注射筒を用い、計算された液量の注射液調製用緩衝液を分取し、注射液調製用無菌バイアルに注入し、泡立ったりしないよう静かに転倒混和する。患者に投与するまで2～8℃にて保存する。

2) 標識率の算出(図1 標識率の算出方法 参照)

本品の標識調製後、以下の手順にて標識率を算出し、標識率が95%未満である場合には投与しないこと。

①ステップ1

本品用の薄層板(Biodex Medical Systems社製: Tec-Control)を準備する。展開溶媒(0.9% NaCl溶液)適量を展開用バイアルに分注する。

②ステップ2

室温下、1 mL用注射筒を用いてイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液を少量分取し、1～100倍に適宜希釈する。希釈したイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液約3 μLを3枚の薄層板の原点(薄層板の下端から1 cm)にスポットする。

③ステップ3

スポットが溶媒に接触しないよう注意しながら、展開用バイアルに薄層板を入れ、溶媒先端位置(薄層板の下端から5 cm)まで溶媒を展開する。展開中は薄層板が展開用バイアルの内壁に接触しないよう注意する。

④ステップ4

展開後、薄層板を切断位置(薄層板の下端から3 cm)で切断する。分離された薄層板No.1(下側)と薄層板No.2(上側)を各々測定用チューブに入れ、ガンマカウンターなど適切な放射線測定機器(測定エネルギー範囲:例えば140～1,000keV)により1分間のカウント数を計測する。

⑤ステップ5

得られたカウント数から以下の式を用いて標識率を算出し、3枚の平均値として95%以上の値が得られた場合に適合とする。標識率が95%未満の場合には再度測定を行う。再測定の結果、標識率が95%未満の場合には投与に用いない。

$$\text{標識率}(\%) = \frac{\text{薄層板No.1のカウント数}}{\text{薄層板No.1のカウント数} + \text{薄層板No.2のカウント数}} \times 100$$

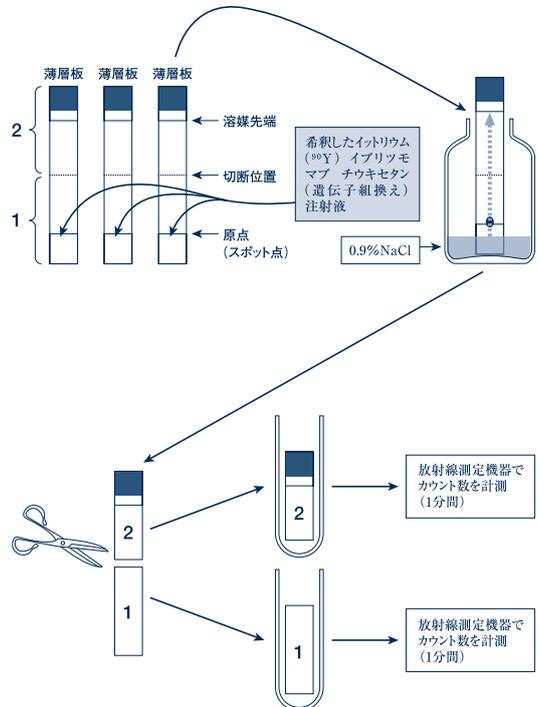


図1 標識率の算出方法

(2)投与時:

- 1) イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液は、標識調製後直ちに使用しない場合には2～8℃にて保存し、8時間以内に使用すること。
- 2) 他剤との混注はしないこと。
- 3) 血管外に漏出させないように注意すること。血管外漏出の症状が見られた場合には、直ちに投与を中止すること。

9. その他の注意

- (1) 本品を投与された再発又は難治性非ホジキンリンパ腫患者に、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群が認められたとの報告がある。また、化学療法に奏効後の濾胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象に観察期間7年間として実施された海外の無作為化比較臨床試験において、悪性腫瘍(急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び固形癌)が、本品を地固め療法として投与された患者では14.7%(30/204例)、比較対照とされた無治療の患者では6.8%(14/205例)に認められたとの報告がある。
- (2) イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)投与後にヒト抗マウス抗体が認められることがあるので、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与後にマウス抗体又はキメラ抗体を使用する場合には、過敏反応に注意すること。
- (3) 本品は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知(患者退出等を含む)等を遵守し、適正に使用すること。

■ 薬物動態

1. 血中動態

非ホジキンリンパ腫患者に、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液129.5MBq~185MBqを投与した場合の¹¹¹Inの放射能の薬物動態パラメーター、並びに¹¹¹Inの放射能の血中濃度推移から推定したイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液を投与したときの⁹⁰Yの放射能の薬物動態パラメーターを以下に示す。

放射性核種	投与量	パラメーター	N	平均±SD	中央値
¹¹¹ In	129.5-185MBq	実効AUC[h]	9	39.3±5.2	40.0
		実効t _{1/2} [h]			
⁹⁰ Y	11.1MBq/kg	実効AUC[h]	4	38.0±4.2	39.4
		実効t _{1/2} [h]			
⁹⁰ Y	14.8MBq/kg	実効AUC[h]	5	38.2±6.0	36.3
		実効t _{1/2} [h]			
⁹⁰ Y	全患者	実効AUC[h]	9	38.1±5.0	38.8
		実効t _{1/2} [h]			

実効AUC及び実効t_{1/2}：生物学的半減期と物理学的半減期の両方で消失する血中放射能濃度のAUC及びt_{1/2}

2. 吸収線量

MIRD法により計算した吸収線量は次のとおりである。

臓器・組織	mGy/MBq					
	イットリウム(⁹⁰ Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)			インジウム(¹¹¹ In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)		
	N	中央値	範囲	N	中央値	範囲
副腎	9	0.5	0.3-0.7	9	0.23	0.2-0.3
脳	9	0.5	0.3-0.7	9	0.10	0.1-0.2
胸部	9	0.5	0.3-0.7	9	0.11	0.1-0.2
胆嚢壁	9	0.5	0.3-0.7	9	0.27	0.2-0.4
下部大腸	9	2.0	1.4-3.6	9	0.34	0.2-0.4
小腸	9	1.7	1.1-3.2	9	0.29	0.2-0.4
胃	9	0.5	0.3-0.7	9	0.19	0.1-0.3
上部小腸	9	2.0	1.2-3.6	9	0.34	0.2-0.5
心臓壁	9	1.8	1.0-3.6	9	0.31	0.2-0.6
腎臓	9	2.3	1.4-4.3	9	0.34	0.2-0.5
肝臓	9	3.3	2.7-6.4	9	0.50	0.4-0.9
肺	9	2.8	1.8-4.6	9	0.30	0.2-0.5
筋肉	9	0.5	0.3-0.7	9	0.14	0.1-0.2
卵巣	5	0.6	0.5-0.7	5	0.26	0.2-0.3
膵臓	9	0.5	0.3-0.7	9	0.23	0.2-0.3
赤色骨髄	9	1.9	1.7-3.2	9	0.24	0.2-0.4
骨表面	9	1.4	1.2-2.1	9	0.27	0.2-0.4
皮膚	9	0.5	0.3-0.7	9	0.08	0.1-0.1
脾臓	9	2.3	1.0-5.3	9	0.35	0.1-0.6
精巣	4	3.6	2.8-5.1	4	0.30	0.2-0.4
胸腺	9	0.5	0.3-0.7	9	0.16	0.1-0.2
甲状腺	9	0.5	0.3-0.7	9	0.12	0.1-0.2
膀胱壁	9	0.7	0.5-0.9	9	0.19	0.1-0.2
子宮	5	0.6	0.5-0.7	5	0.22	0.2-0.3
全身	9	0.8	0.5-1.1	9	0.16	0.1-0.2

** ■ 臨床成績²⁾

CD20陽性の再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫患者を対象とした国内第I相及び第II相臨床試験における有効性及び安全性(血液毒性)は以下のとおりであった。対象は、投与前血小板数100,000/mm³以上及び好中球数1,200/mm³以上の患者とされた。以下の情報は、リツキシマブ(遺伝子組換え)、インジウム(¹¹¹In)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液及びイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与後のものである。

1. 有効性

有効性評価対象例(50例)のうち、43例はリツキシマブ(遺伝子組換え)又はリツキシマブ(遺伝子組換え)と化学療法剤の併用療法による治療歴を有していた。奏効率(部分寛解以上)は80.0%(40例/50例)、完全寛解率(不確定完全寛解以上)は64.0%(32例/50例)であった。有効性評価対象例のうち3例がマントル細胞リンパ腫であり、奏効例は1例(部分寛解)であった。

適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 (90%信頼区間)	完全寛解率 (90%信頼区間)
50例	32例	8例	80.0% (68.4-88.7%)	64.0% (51.4-75.3%)

奏効率：部分寛解以上

2. 安全性(血液毒性)

		白血球数 (×10 ³ /mm ³)	好中球数 (×10 ³ /mm ³)	血小板数 (×10 ³ /mm ³)	ヘモグロビン量 (g/dL)
患者数		50	50	50	50
最低値	中央値 [範囲]	1.35 [0.30-4.50]	0.60 [0.01-3.75]	37 [7-185]	10.3 [5.6-14.0]
		投与前値から 最低値までの 期間	49.0日 [36-132日]	54.0日 [23-174日]	42.0日 [32-60日]
最低値から回 復までの期間	中央値 [範囲]	23.5日 [4-122日]	8.0日 [2-49日]	13.5日 [2-42日]	18.0日 [2-112日]
グレード3以上の血液毒性					
発現率	例(%)	38(76.0%)	37(74.0%)	32(64.0%)	12(24.0%)
持続期間	中央値 [範囲]	17.5日 [4-105日]	15.0日 [4-50日]	28.0日 [12-62日]	8.5日 [4-42日]
グレード4の血液毒性					
発現率	例(%)	15(30.0%)	20(40.0%)	2(4.0%)	2(4.0%)
持続期間	中央値 [範囲]	10.0日 [3-32日]	13.5日 [4-50日]	4.5日 [4-5日]	16.0日 [8-24日]

<最低値から回復までの期間>

白血球数及びヘモグロビン量はグレード2以上の最低値から、グレード1以下(≥3×10³/mm³, ≥10.0g/dL)まで、好中球数及び血小板数はグレード3以上の最低値から、グレード2以下(≥1×10³/mm³, ≥50×10³/mm³)まで回復した期間(日数)

<持続期間>

グレード3以上(又はグレード4)を示した最初の測定日の直前の測定日から、最低値を示した後グレード2以下(又はグレード3以下)に回復した最初の測定日までの期間(日数)、ただし、観察期間内に回復が見られなかった症例は最後の測定日までの期間(日数)

グレード分類はNCI-CTC(National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria, Version 2.0)による

3. ヒト抗マウス抗体の生成

(1)日本人における成績

国内第I相及び第II相試験において55例中、ヒト抗マウス抗体は2例で投与後に検出された。

(2)外国人における成績(参考)

米国臨床試験において211例中、ヒト抗マウス抗体は3例で投与後に検出された。

** ■ 薬効薬理

1. CD20抗原

ヒトCD20抗原は、Pro-B細胞、形質細胞を除くほとんど全ての正常及び腫瘍化したB細胞に発現している分化抗原(リンタンパク質)であり、B細胞以外の細胞には発現していない^{3,4)}。

2. 抗腫瘍効果

Ramos腫瘍細胞を移植したマウス腫瘍モデルにおいてイットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)を投与した場合、殺腫瘍効果が認められた(*in vivo*)。

3. 作用機序

イブリツモマブはB細胞上のCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示す²⁾。キレート剤であるチウキセタン(⁹⁰Yと強力に結合)は、露出したリジンアミノ基及び抗体内のアルギニンと共有結合する。イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)は、リツキシマブ(遺伝子組換え)と同様にCD20抗原に結合し、アポトーシスの誘発及び⁹⁰Yからのベータ線放出により、細胞傷害を誘発する⁶⁾。

■ 有効成分に関する理化学的見聞

一般名：イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)

Ibritumomab Tiuxetan(genetical recombination) [JAN]

本質：マウス抗ヒトCD20モノクローナル抗体であるIgG1の重鎖(γ1鎖)及び軽鎖(κ鎖)をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される213個のアミノ酸残基(C₁₀₁₈H₁₅₆₄N₂₇₆O₃₃₃S₇; 分子量：23,221.42)からなる軽鎖2分子と445個のアミノ酸残基(C₂₁₈₃H₃₃₃₄N₅₆₄O₆₇₁S₂₁; 分子量：48,888.57)からなる重鎖

2分子からなる糖たん白質をN-(2S)-2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]-3-(4-イソチオシアナトフェニル)プロピル-N-[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]プロピル]グリシン(C₂₃H₃₀N₄O₁₀S; 分子量:554.57)に結合させた修飾糖タンパク質(遺伝子組換え)である。

分子量:148kDa(dalton)

放射性核種の特性:

⁹⁰Yとして

物理化学的半減期:64.1時間

ベータ線エネルギー:2.281MeV(99.98%)

減衰表

経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)
-90	265	-60	191	-30	138
-89	262	-59	189	-29	137
-88	259	-58	187	-28	135
-87	256	-57	185	-27	134
-86	253	-56	183	-26	132
-85	251	-55	181	-25	131
-84	248	-54	179	-24	130
-83	245	-53	177	-23	128
-82	243	-52	175	-22	127
-81	240	-51	174	-21	125
-80	238	-50	172	-20	124
-79	235	-49	170	-19	123
-78	232	-48	168	-18	121
-77	230	-47	166	-17	120
-76	227	-46	164	-16	119
-75	225	-45	163	-15	118
-74	223	-44	161	-14	116
-73	220	-43	159	-13	115
-72	218	-42	157	-12	114
-71	215	-41	156	-11	113
-70	213	-40	154	-10	111
-69	211	-39	152	-9	110
-68	209	-38	151	-8	109
-67	206	-37	149	-7	108
-66	204	-36	148	-6	107
-65	202	-35	146	-5	106
-64	200	-34	144	-4	104
-63	198	-33	143	-3	103
-62	196	-32	141	-2	102
-61	193	-31	140	-1	101
				0	100

■ 承認条件

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、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)使用患者の背景情報を把握するとともに、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、イットリウム(⁹⁰Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の適正使用に必要な措置を講じること。

■ 包 装

ゼヴァリン® イットリウム(⁹⁰Y)静注用セット 1セット

** ■ 主要文献

- 1) Watanabe, T. et al. : *Cancer Sci.*, **96**, 903(2005)
- ** 2) Tobinai, K. et al. : *Cancer Sci.*, **100**, 158(2009)
- 3) Anderson, K. C. et al. : *Blood*, **63**, 1424(1984)
- 4) Tedder, T. F. et al. : *J. Immunol.*, **135**, 973(1985)
- 5) Chinn, P. C. et al. : *Int. J. Oncol.*, **15**, 1017(1999)
- 6) Chakrabarti, M. C. et al. : *J. Nucl. Med.*, **37**, 1384(1996)

■ 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ムンディファーマ株式会社 お客様相談室
〒108-6019 東京都港区港南2-15-1
電話 0120-525-272

発 売 元 **富士フイルム 富山化学株式会社**
東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル

** 製造販売元(輸入) **ムンディファーマ株式会社**
東京都港区港南2-15-1

® : ZEVALIN、ゼヴァリンは登録商標です。

**2019年3月改訂（第9版）
*2018年7月改訂

日本標準商品分類番号
874219

貯 法：遮光、室温保存
使用期限：外箱又はラベル表示の使用期限内に使用すること。

劇薬、処方箋医薬品^{注1}

抗悪性腫瘍剤

トレアキシシン[®]点滴静注用25mg

トレアキシシン[®]点滴静注用100mg

TREAKISYM[®] Injection ベンダムスチン塩酸塩

	点滴静注用25mg	点滴静注用100mg
承認番号	22800AMX00700000	22200AMX00964000
薬価収載	2016年11月	2010年12月
販売開始	2017年1月	2010年12月
** 効能追加	2019年3月	
国際誕生	2010年7月	

注1：注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- 本剤は、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症例についてのみ投与すること。また、本剤による治療開始に先立ち、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。
- 骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわ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すること〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕。

なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照。〕

【組成・性状】

販売名	トレアキシシン点滴静注用25mg	トレアキシシン点滴静注用100mg
成分・含量	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 25mg含有	1バイアル中ベンダムスチン塩酸塩 100mg含有
添加物	D-マンニトール 30mg	D-マンニトール 120mg
剤形	凍結乾燥注射剤	
色・形状	白色の結晶性粉末又は塊	
pH	2.5～3.5（本剤1バイアルを注射用水 10mLに溶解したとき）	2.5～3.5（本剤1バイアルを注射用水 40mLに溶解したとき）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.9 〔100mg製剤 1バイアルに注射用水 40mLを加えて内容物を溶かした後、生理食塩液に添加希釈し、250mLとした液（0.4mg/mL）〕	

****【効能又は効果】**

- 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫
- 慢性リンパ性白血病
- 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

《効能又は効果に関連する使用上の注意》

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫並びに慢性リンパ性白血病
〔「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。〕

****【用法及び用量】**

1. 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

- 抗CD20抗体併用の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26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。
- 単独投与の場合（再発又は難治性の場合に限る）
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19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。

2. マントル細胞リンパ腫

- 未治療の場合
リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として90mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26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。
- 再発又は難治性の場合
通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として120mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、19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。

3. 慢性リンパ性白血病

通常、成人には、ベンダムスチン塩酸塩として100mg/m²（体表面積）を1日1回1時間かけて点滴静注する。投与を2日間連日行い、26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。

4. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

***《用法及び用量に関連する使用上の注意》**

- 抗CD20抗体の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。また、併用する抗CD20抗体の添付文書を熟読すること。
- 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫及び慢性リンパ性白血病の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤による治療中に高度の骨髄抑制が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、好中球数及び血小板数が右記の指標に回復するまで休薬すること。	好中球数 1,000/mm ³ 以上 及び 血小板数 75,000/mm ³ 以上

投与間隔又は投与量の調節		指標
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する骨髄抑制が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量 120mg/m ² の場合： 90mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 90mg/m ² の場合： 60mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 60mg/m ² の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	好中球数 500/mm ³ 未満 又は 血小板数 25,000/mm ³ 未満
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量 100mg/m ² の場合： 75mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 75mg/m ² の場合： 50mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 50mg/m ² の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

- (4) 本剤による治療中に非血液毒性が認められた場合には、次のような目安により、適切に休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

投与間隔又は投与量の調節		指標
休薬	次サイクル投与開始にあたり、臨床検査値等が右記の指標に回復するまで休薬すること。	Grade 2 ^{注2} 以下の非血液毒性 総ビリルビン： 2.0mg/dL未満 血清クレアチニン： 2.0mg/dL未満
減量又は中止	治療中に、下記の指標に該当する副作用が認められた場合には、休薬の項の指標に回復したことを確認の上、次サイクルの投与を開始すること。その場合、以下のとおり減量又は投与中止を考慮すること。	
	低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマントル細胞リンパ腫の場合 ・前サイクル投与量 120mg/m ² の場合： 90mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 90mg/m ² の場合： 60mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 60mg/m ² の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	Grade 3 ^{注2} 以上の非血液毒性
	慢性リンパ性白血病の場合 ・前サイクル投与量 100mg/m ² の場合： 75mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 75mg/m ² の場合： 50mg/m ² に減量 ・前サイクル投与量 50mg/m ² の場合： 投与中止 なお、減量を行った場合には、以降投与量を維持し、増量しないこと。	

注2：NCI-CTCAE Version 4.0

- (5) 1日用量の調製方法
100mg製剤の場合には1バイアルあたり 40mL、25mg製剤の場合には1バイアルあたり 10mLの注射用水で溶解する。患者の体表面積から換算した投与量を生理食塩液で希釈し、最終投与液を 250mLに調製すること。

【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）

- 骨髄抑制のある患者
[骨髄抑制が増強されるおそれがある。]
- 感染症を合併している患者
[骨髄抑制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）。]

- 心疾患（心筋梗塞、重度の不整脈等）を合併する又は既往歴のある患者
[心疾患を悪化させるおそれがある。]
- 肝障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 腎障害のある患者
[副作用が強くあらわれるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与により骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわ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〔「警告」、「重大な副作用」の項参照〕。
- 本剤の投与により、リンパ球減少が高頻度にあられ、重症の免疫不全が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の兆候について綿密な検査を行うこと。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とともにカンジダ等の真菌、サイトメガロウイルス等のウイルス、ニューモシステリス等による重症日和見感染に注意すること。また、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎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兆候や症状の発現に注意すること〔「重大な副作用」の項参照〕。
- 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〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕。
- 本剤による治療後、二次発がんが発生したとの報告があるので、本剤の投与終了後も経過を観察するなど十分に注意すること。

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
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	骨髄抑制作用を増強する可能性がある。

4. 副作用

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例78例中78例（100％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状〔30％以上を記載〕は、悪心 85.9％（67例）、食欲不振 65.4％（51例）、便秘 47.4％（37例）、嘔吐 41.0％（32例）、疲労 39.7％（31例）、発疹 37.2％（29例）、発熱 34.6％（27例）、体重減少 33.3％（26例）、静脈炎 30.8％（24例）等であった。また、主な臨床検査値異常〔30％以上を記載〕は、リンパ球数減少 98.7％（77例）、白血球数減少 97.4％（76例）、好中球数減少 87.2％（68例）、血小板数減少 76.9％（60例）、CD4リンパ球減少 69.2％（54例）、ヘモグロビン減少 69.2％（54例）、赤血球数減少 69.2％（54例）、LDH増加 50.0％（39例）、C-反応性蛋白増加 47.4％（37例）、IgM低下 43.6％（34例）、AST（GOT）上昇 38.5％（30例）、ALT（GPT）上昇 35.9％（28例）、IgA低下 30.8％（24例）等であった。

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例69例中69例（100％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な自他覚症状〔30％以上を記載〕は悪心66.7％（46例）、便秘 62.3％（43例）、倦怠感 53.6％（37例）、食欲不振 43.5％（30例）、注入に伴う反応 40.6％（28例）、発疹 39.1％（27例）、貧血 34.8％（24例）、静脈炎 34.8％（24例）等であった。また、主な臨床検査値異常〔30％以上を記載〕は、白血球数減少 100％（69例）、リンパ球数減少 97.1％（67例）、好中球数減少 94.2％（65例）、CD4リンパ球減少 92.8％（64例）、血小板数減少 55.1％（38例）、低γグロブリン血症 52.2％（36例）、AST（GOT）上昇 31.9％（22例）、LDH増加 30.4％（21例）等であった。

再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマントル細胞リンパ腫患者に対する製造販売後の特定使用成績調査（全例調査）の安全性評価対象例583例中565例（96.9％）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。

主な自他覚症状 [10%以上を記載] は、貧血19.7% (115例)、悪心 19.4% (113例)、発熱 11.0% (64例)等であった。また、主な臨床検査値異常 [10%以上を記載] は、リンパ球数減少 73.9% (431例)、好中球数減少61.4% (358例)、白血球数減少 60.0% (350例)、血小板数減少42.7% (249例)、C-反応性蛋白増加12.3% (72例) 等であった。

未治療の慢性リンパ性白血病患者に対する海外臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例161例中137例 (85.1%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な自他覚症状 [10%以上を記載] は、発熱 23.6% (38例)、悪心 19.3% (31例)、貧血 18.6% (30例)、嘔吐 14.9% (24例) 等であった。また、主な臨床検査値異常 [10%以上を記載] は、好中球数減少 27.3% (44例)、血小板数減少 24.2% (39例)、白血球数減少 17.4% (28例) 等であった。

慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験において、本剤の投与を受けた安全性評価対象例10例中10例 (100%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な自他覚症状 [30%以上を記載] は、悪心 80.0% (8例)、便秘 70.0% (7例)、倦怠感 50.0% (5例)、食欲不振 50.0% (5例)、静脈炎 30.0% (3例)、そう痒症 30.0% (3例)、斑状丘疹状皮疹 30.0% (3例) 等であった。また、主な臨床検査値異常 [30%以上を記載] は、CD4リンパ球減少 100% (10例)、好中球数減少 100% (10例)、リンパ球数減少 90.0% (9例)、血小板数減少 90.0% (9例)、白血球数減少 90.0% (9例)、低γグロブリン血症 50.0% (5例)、AST (GOT) 上昇 30.0% (3例) 等であった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、「再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマンデル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例78例」、「未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者及びマンデル細胞リンパ腫患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例69例」及び「慢性リンパ性白血病患者に対する国内臨床試験の安全性評価対象例10例」の計157例の結果に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

1) 骨髄抑制

リンパ球減少 (97.5%)、白血球減少 (98.1%)、好中球減少 (91.1%)、血小板減少 (68.2%)、CD4リンパ球減少 (81.5%)、ヘモグロビン減少 (40.1%)、赤血球減少 (41.4%) 等の骨髄抑制があらわれることがあるので、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減量、休薬等の適切な処置を行うこと [「警告」、「重要な基本的注意」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照]。

2) 感染症

肺炎 (2.5%)、敗血症 (頻度不明^{注3}) 等の重度の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による肝炎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適切な処置を行うこと [「重要な基本的注意」の項参照]。

3) 間質性肺炎 (1.3%)

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、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線検査異常等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。

4) 腫瘍崩壊症候群 (1.9%)

腫瘍崩壊症候群があらわれ、急性腎不全に至るおそれがあるので、体内水分量を適切に維持し、血液生化学検査 (特に尿酸及びカリウム) 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、適切な処置を行うこと。

5) 重篤な皮膚症状 (頻度不明^{注3})

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) ショック、アナフィラキシー (頻度不明^{注3})

ショック、アナフィラキシー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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注3}
血液	貧血、好酸球増加、イムノグロブリン (IgA、IgM、IgG) 低下	CD4/CD8比低下、発熱性好中球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン増加、溶血性貧血、リンパ球数増加、単球数減少、好中球増加、網状赤血球数減少、白血球増加、CD4/CD8比上昇	無顆粒球症、播種性血管内凝固、汎血球減少
心・血管障害	静脈炎、血管障害(血管痛)	不整脈(房室ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮等)、心不全、心電図QT延長、心電図T波振幅減少、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、脈拍異常、静脈血栓症、左室機能不全、心電図ST-T部分異常、ほてり	循環虚脱、心筋梗塞、心嚢液貯留、頻脈、心肺不全、出血
眼		結膜炎、眼瞼紅斑、角膜炎、涙液増加、眼充血、閃輝暗点、強膜出血、眼そう痒症	
消化器	便秘、下痢、悪心、口内炎、嘔吐	胃不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛、口唇炎、口内乾燥、消化不良、おくび、胃炎、胃食道逆流性疾患、舌炎、痔核、口腔内潰瘍形成、食道痛、舌障害、肛門出血、消化管運動過剰、びらん性十二指腸炎、口腔障害	胃腸出血、イレウス、潰瘍性食道炎
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、血中ビリルビン上昇、γ-GTP上昇等の肝機能異常	胆石症、胆嚢ポリープ、血中ビリルビン減少	
感染症	鼻咽頭炎	蜂巣炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、真菌感染、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、インフルエンザ、リンパ節炎、口腔カンジダ症、爪囲炎、副鼻腔炎、皮膚感染、上気道感染、尿路感染、水痘、ウイルス性咽頭炎、外陰部炎、外陰部腫瘍カンジダ症、口腔感染、好中球減少性感染、細菌感染	
代謝・栄養系	LDH上昇、総蛋白低下、ALP上昇、食欲不振	尿中ブドウ糖陽性、クロール上昇、高血糖、カリウム上昇、高トリグリセリド血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、カリウム低下、ナトリウム低下、低リン酸血症、低比重リポ蛋白増加、ALP低下、高アミラーゼ血症	高カルシウム血症
筋骨格系		関節痛、背部痛、筋肉痛、頸部痛、四肢痛、筋骨格硬直	

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注3}
精神神経系	味覚異常、頭痛、不眠症	無感情、浮動性めまい、体位性めまい、知覚過敏、感覚鈍麻、気分変化、末梢性ニューロパチー、錯感覚、嗅覚錯誤、感覚障害、回転性めまい	抗コリン作動性症候群、失声症、運動失調、脳炎、眼気
泌尿器	クレアチニン上昇	β 2ミクログロブリン増加、BUN低下、BUN上昇、高尿酸血症、腎結石症、頻尿、蛋白尿、尿中ウロビリルン陽性	腎機能障害
呼吸器		アレルギー性胞隔炎、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、しゃっくり、胸水、湿性咳嗽、アレルギー性鼻炎、鼻漏、上気道の炎症、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛	原発性異型肺炎、肺線維症、肺機能異常
皮膚 ^{注4}	そう痒症、発疹 (36.3%)	脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、湿疹、紅斑、多形紅斑、多汗症、皮膚疼痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、点状出血、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚乳頭腫、蕁麻疹、乾皮症、色素沈着障害	皮膚炎
注射部位	注射部位反応 (発赤、疼痛、硬結等)	注射部位血管外漏出	
その他	C-反応性蛋白増加、疲労、倦怠感、発熱、体重減少、注入に伴う反応	無力症、胸痛、悪寒、耳管閉塞、熱感、尿潜血、過敏症、血清アルブミン低下、低体温、不規則月経、寝汗、浮腫、疼痛、サルコイドーシス、耳鳴、腫瘍疼痛、体重増加、ラクナ梗塞、節足動物刺傷アレルギー、外耳の炎症	無月経、不妊症、粘膜の炎症、多臓器不全

注3：国内外において報告された頻度を算出できない副作用及び製造販売後調査でのみ発現している副作用等を頻度不明として記載した。

注4：必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

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、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。また、妊娠する可能性のある女性患者には、本剤の投与期間中及び治療終了後3か月間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。本剤を投与されている男性患者には、投与期間中は適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、投与後6か月までは避妊することが望ましい[妊娠動物（マウス及びラット）において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。また、動物（マウス及びラット）において受胎能の低下、精巣毒性及び優性致死試験で陽性結果が認められたとの報告がある]。
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること[使用経験がない]。

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]。

8. 過量投与

国内外の臨床試験において、報告されている最高単回投与量は280mg/m²である。

- 徴候・症状
280mg/m²を投与した患者4例中3例で、投与後7及び21日目に用量制限毒性と考えられる心電図の変化が認められた。こ

の変化は、QT延長（1例）、洞性頻脈（1例）、ST及びT波の偏位（2例）、左脚前枝ブロック（1例）等であった。

(2) 処置

過量投与時の特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

- 調製時
1) 本剤が体部に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の水で十分に洗い、眼は水で洗浄すること。
2) 本剤の溶解に際しては、必ず注射用水を使用し、溶解液の希釈に際しては、必ず生理食塩液を使用すること。
- 投与時
1) 点滴静注に際し、投与液が血管外に漏れると、投与部位に紅斑、腫脹、疼痛、壊死を起こすことがあるので、投与液が血管外に漏れないように投与すること。血管外に漏れた場合は、速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 調製後は、3時間以内に投与を終了すること。

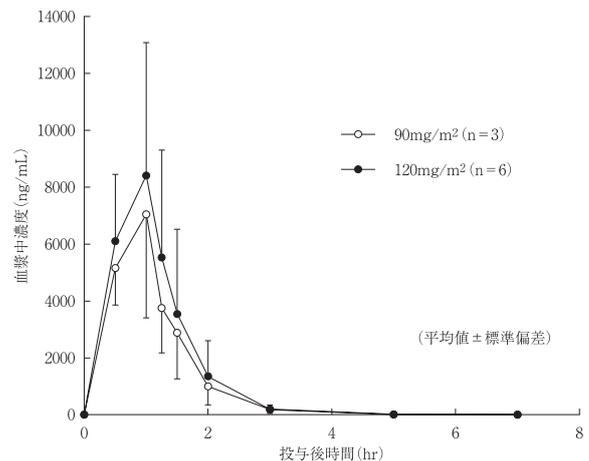
【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

日本人患者に、本剤 90又は 120mg/m²/日を1時間かけて点滴静注したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照]。

Dose (mg/m ²)	例数	t _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	V _z (mL)	CL (mL/hr)
90	3	0.53 ±0.09	0.8 ±0.3	7250 ±3303	8327 ±3626	15075 ±4491	20246 ±8185
120	6	0.47 ±0.05	0.9 ±0.2	8616 ±4488	10212 ±5759	17532 ±10578	25963 ±15531

(平均値±標準偏差)



低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマンツル細胞リンパ腫患者にベンダムスチン塩酸塩 90又は 120mg/m²/日を1時間点滴静注したときの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移

2. 分布²⁾

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro*試験で約 94~96%であり、 α 1酸性糖蛋白 (<6%) よりもアルブミン (80~92%) への結合率が高かった。

3. 代謝

肝ミクロソームによる*in vitro*試験において、本剤はCYP1A2によってgamma-hydroxybendamustine [M3]及びN-des-methylbendamustine [M4]に代謝され、また、非酵素的加水分解を受けることが確認された³⁾。日本人患者に本剤 120mg/m²/日を点滴静注したとき、M3及びM4の平均AUCは、M3で未変化体の 6.3%、M4で 1.2%であった¹⁾。本剤は主としてグルタチオン抱合を受けた後、システイン抱合体そしてメルカプツール酸抱合体の代謝経路を経て代謝されると推定されている^{4,5)}[本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照]。

4. 排泄¹⁾

日本人患者に本剤 120mg/m²/日を点滴静注したとき、未変化体、M3及びM4の24時間尿中排泄率は、それぞれ投与量の 1.6%、0.2%及び 0.1%であった[本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照]。

(参考)

ラットに[¹⁴C]ベンダムスチンを静脈内投与後168時間までの尿・糞中放射性排泄率は尿中 36.5%、糞中 49.0%であり、イヌにおいては尿中 22.2%、糞中 66.4%であった。

5. 肝機能又は腎機能障害者における薬物動態⁶⁾

がん患者において、肝・腎機能正常の場合と肝機能障害（肝への浸潤・転移が 30%~70%）又は腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 60mL/min以下）がある場合を比較するために、本剤 120mg/m²/日を30分点滴静注後の薬物動態を評価した。肝・腎機能正常、肝機能障害及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった（海外データ）[本剤の承認用量は、「用法及び用量」の項参照]。

	例数	T _{max} (min)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (min)	AUC _{0-t} (hr·ng/mL)
肝・腎機能正常	12	29.6 ±7.2	10780 ±7024	28.2 ±15.9	11654 ±10590
肝機能障害 ^{注5}	12	29.6 ±4.0	9893 ±3335	26.9 ±7.6	8868 ±4260
腎機能障害 ^{注6}	12	31.3 ±10.0	9749 ±2542	26.4 ±6.4	8013 ±3404

(平均値±標準偏差)

注5: 総ビリルビン 0.5~2.0mg/dLの患者

注6: 透析患者5例を含む、クレアチニンクリアランスが 9.05~35.73 mL/minの患者

*【臨床成績】

(1) 再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫

<国内臨床試験成績 (2007002試験)⁷⁾>

がん化学療法又は抗体療法の治療歴を有する低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマンツル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤を単独で最大6サイクルまで投与された臨床成績は以下のとおりであった。

国内臨床試験 (2007002試験) の有効性成績の要約

疾患名	例数	奏効率 (完全寛解+ 部分寛解/例数)	完全寛解率 (完全寛解 /例数)	1年無増悪 生存率
低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫	58例	89.7% (52/58例)	65.5% (38/58例)	70.4%
マンツル細胞リンパ腫	11例	100% (11/11例)	72.7% (8/11例)	90.0%

(2) 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫及びマンツル細胞リンパ腫
<国内臨床試験成績 (2011002試験)⁸⁾>

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又は造血幹細胞移植の適応とならないマンツル細胞リンパ腫の患者を対象に、本剤とリツキシマブを併用して (4週間を1サイクルとして、本剤 90mg/m²をDay 1及びDay 2に、リツキシマブ 375mg/m²を第1サイクルはDay 0、第2サイクル以降はDay 1に点滴静脈内投与し、その後少なくとも26日間休薬する)、最大6サイクルまで投与した結果、完全寛解率は、低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫 67.8% (40/59例) 及びマンツル細胞リンパ腫 70.0% (7/10例) であった。

<海外第3相臨床試験成績 (NHL 1-2003試験)⁹⁾>

未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫又はマンツル細胞リンパ腫の患者を対象とした無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤とリツキシマブの併用^{注7}とR-CHOP^{注8}を比較した。主要評価項目とされた治験責任医師判定による無増悪生存期間 (PFS) の最終解析時の成績は、R-CHOP群の31.3カ月 (中央値) に対して、本剤群では61.4カ月 (中央値) であった。ただし、治験実施計画書に事前に規定されていない解析計画に基づくものであるため、R-CHOP群に対する本剤群の優越性は検証されていない。

海外第3相臨床試験 (NHL 1-2003試験) の有効性成績の要約

	本剤群 ^{注7} N=274	R-CHOP群 ^{注8} N=275
PFS (医師判定) ^{注9}	61.4 (45.3-NA)	31.3 (25.4-40.7)
中央値 (月) (95%信頼区間)	0.607 (0.43-0.86)	
ハザード比 (99%信頼区間)	p<0.0001	
P値 ^{注10}		
PFS (独立評価委員会判定) ^{注9}	N=182 ^{注11}	N=171 ^{注11}
中央値 (月) (95%信頼区間)	30.6 (23.6-33.3)	23.3 (16.5-26.0)
ハザード比 (99%信頼区間)	0.735 (0.5-1.08)	
P値 ^{注10}	p=0.0420	
全生存期間	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
中央値 (月) (95%信頼区間)	0.846 (0.61-1.17)	
ハザード比 (95%信頼区間)	p=0.3101	
P値 ^{注10}		

NA: 該当なし

注7: 4週間を1サイクルとして、本剤1回 90mg/m²をDay 1及び2に静脈内投与、並びにリツキシマブ 375mg/m²をDay 1に静脈内投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。

注8: 3週間を1サイクルとして、リツキシマブ 375mg/m²、シクロホスファミド 750mg/m²、ドキシルビシン塩酸塩 50mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩 1.4mg/m² (最大 2mg) をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾン (国内未承認) 100mgをDay 1~5に経口投与。なお、第1サイクルはリツキシマブをDay 0に投与した。

注9: PFSの評価は第3サイクル及び治療終了後、並びに以後、必要時とされ、両群間で評価間隔は異なっていた。

注10: 優越性検定でのP値

注11: 独立評価委員会評価可能対象集団。なお、治験実施計画書に規定されていない独立評価委員会判定を事後的に実施したが、組入れから判定まで長期間が経過していたこと等から、評価に必要なすべての画像情報を入手できなかった。

(3) 未治療の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

<国際共同第3相臨床試験成績 (GALLIUM試験)¹⁰⁾>

未治療のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者1,401例 (日本人129例を含む) を対象とした非盲検無作為化比較試験^{注12}の成績概要は以下のとおりであった。オビヌツズマブ (遺伝子組換え) と化学療法^{注13} (CHOP^{注14}、CVP^{注15}又は本剤^{注16}) との併用^{注17} (オビヌツズマブ/化学療法群) とリツキシマブと化学療法との併用^{注18} (対照群) を比較した。

濾胞性リンパ腫患者^{注19} (1,202例、日本人123例を含む) において、オビヌツズマブ/化学療法群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.66 [0.51~0.85]、[層別Log-rank検定: P=0.0012 (有意水準両側0.012)]、2016年1月31日データカットオフ)、中央値 [95%信頼区間] はオビヌツズマブ/化学療法群では未達 [推定不能]、対照群では未達 [47.1カ月~推定不能] であった。また、本剤が併用された濾胞性リンパ腫患者686例において、本剤/オビヌツズマブ群では、本剤/リツキシマブ群に比べ治験責任医師判定によるPFSのハザード比 [95%信頼区間] は0.61 [0.43~0.86] であった。

注12: 導入療法期 (最大8サイクル) と、導入療法期終了時に部分奏効以上の奏効が認められた患者を対象に、維持療法期が設定された。

注13: CHOP、CVP又は本剤のいずれかとの併用。

注14: 21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m²、ドキシルビシン塩酸塩50mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m² (最大2mg) をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾン/プレドニゾン (国内未承認) /メチルプレドニゾン80又は100mgをDay 1~5に経口投与。

注15: 21日間を1サイクルとして、シクロホスファミド750mg/m²及びビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m² (最大2mg) をDay 1に静脈内投与、並びにプレドニゾン/プレドニゾン (国内未承認) /メチルプレドニゾン80又は100mgをDay 1~5に経口投与。

注16: 28日間を1サイクルとして、本剤90mg/m²をDay 1及びDay 2に静脈内投与、並びに第1サイクルのDay 1にプレドニゾン/プレドニゾン (国内未承認) /メチルプレドニゾン80又は100mgを経口又は静脈内投与。

注17: CHOP、CVP又は本剤との併用で、オビヌツズマブ1日1回1000mgを第1サイクルはDay 1、8及びDay 15、第2サイクル以降はDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1日1回1000mgを2カ月間隔で最長2年間静脈内投与した。

注18: CHOP、CVP又は本剤との併用で、リツキシマブ1回375mg/m²を各サイクルのDay 1に静脈内投与した。維持療法期では、リツキシマブ1回375mg/m²を2カ月間隔で最長2年間静脈内投与した。

注19: オビヌツズマブの承認効能・効果は、CD20陽性の濾胞性リンパ腫である。

(4) 再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫

<海外第3相臨床試験成績 (GADOLIN試験)¹¹⁾>

リツキシマブ治療抵抗性^{注20}のCD20陽性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者413例を対象とした非盲検無作為化比較試験^{注21}の成績概要は以下のとおりであった。本剤とオビヌツズマブとの併用^{注22} (本剤/オビヌツズマブ併用群) と本剤単独投与^{注23} (対照群) を比較した^{注19}。

低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定によるPFSの有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.55 [0.40~0.74]、[層別Log-rank検定: P=0.0001 (有意水準両側0.015)]、2014年9月1日データカットオフ)、中央値 [95%信頼区間] は本剤/オビヌツズマブ併用群では未達 [22.5カ月~推定不能]、対照群では14.9カ月 [12.8~16.6カ月] であった。また、濾胞性リンパ腫患者^{注19} 321例において、本剤/オビヌツズマブ併用群では、対照群に比べ中央判定によるPFSのハザード比 [95%信頼区間] は0.48 [0.34~0.68] であった。

注20: リツキシマブを含む治療法に対して治療抵抗性の患者 (直近のリツキシマブ療法 (単剤療法か化学療法との併用のいずれか) に対して不応、又は治療終了後6カ月以内に病勢の進行が認められた患者) が対象とされた。

注21: 導入療法期 (最大6サイクル) と、導入療法期終了時に病勢進行が認められなかった患者を対象に、維持療法期が設定された。

注22: 導入療法期では、28日間を1サイクルとし、第1サイクルではDay 1、8及び15、第2~6サイクルではDay 1にオビヌツズマブ1回1000mgを静脈内投与、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回90mg/m²を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。また、第1サイクルのDay 1にプレドニゾン/プレドニゾン (国内未承認) /メチルプレドニゾン80又は100mgを経口又は静脈内投与した。維持療法期では、オビヌツズマブ1000mgを2カ月間隔で最長2年間静脈内投与した。

注23: 導入療法期では、28日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m²を静脈内投与し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期では、経過観察とされた。なお、本邦の承認用法・用量は、「[21日間を1サイクルとし、各サイクルのDay 1及びDay 2に本剤1回120mg/m²を静脈内投与する]」である (【用法及び用量】の項参照)。

(5) 慢性リンパ性白血病

<海外第3相臨床試験成績 (O2CLL III試験)¹²⁾>

未治療の慢性リンパ性白血病患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の成績概要は以下のとおりであった。本剤 (100mg/m²を2日間投与し、最大6サイクルまで繰り返す) とクロラムブシル^{注24} (0.8mg/kg、1回/2週間経口投与を最大6サイクルまで繰り返す) を比較した。奏効率はクロラムブシル群の 39.2% (49/125例) に対して、本剤群では 67.6% (94/139例) であった。無増悪生存期間 (PFS) ではクロラムブシル群の9.3カ月 (中央値) に対して、本剤群では21.7カ月 (中央値) であった。

海外第3相臨床試験 (02CLL III試験) の有効性成績の要約

	本剤群 ^{注26} N=139	クロラムブシル群 ^{注27} N=125
最良総合効果	67.6%	39.2%
奏効率 ^{注25} オッズ比 (95%信頼区間) P値 ^{注28}	0.3005 (0.1799-0.5020) p<0.0001	
PFS	21.7カ月 (18.7-25.9)	9.3カ月 (8.6-11.7)
中央値(月) (95%信頼区間) P値 ^{注29}	p<0.0001	

注24：国内未承認

注25：NCI-WGの基準 (CR+PR)

注26：4週間に1サイクルとし、本剤 100mg/m²をDay 1及びDay 2に静脈内投与

注27：4週間に1サイクルとし、クロラムブシル 0.8mg/kgをDay 1及びDay 15に経口投与

注28：優越性検定でのP値

注29：層別因子により調整したLog-rank検定でのP値

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{13), 14)}

ベンダムスチン塩酸塩は、*in vitro*試験において、ヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株 (DOHH-2)、マンテル細胞リンパ腫由来細胞株 (Z-138、REC-1)、慢性リンパ性白血病由来細胞株 (HG-3) 及び前リンパ球性白血病由来細胞株 (JVM-3) に対して、細胞増殖抑制作用を示した。また、ベンダムスチン塩酸塩は、SCID及びSCID-Beigeマウスの皮下に、それぞれDOHH-2及びHG-3細胞株を異種移植した *in vivo*試験において、腫瘍増殖抑制作用を示した。

2. 作用機序

ベンダムスチン塩酸塩は、アルキル化作用によりDNAを損傷し¹⁵⁾、p53依存性^{16), 17)}及び非依存性^{18), 19)}のアポトーシス誘導、並びに有糸分裂期のチェックポイント阻害による分裂期崩壊誘導¹⁶⁾といった複数の機序を介して、殺細胞作用を示す。

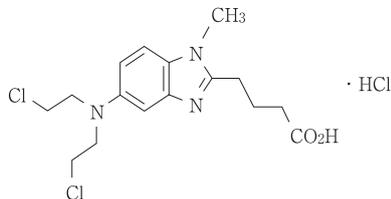
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベンダムスチン塩酸塩

(Bendamustine Hydrochloride) (JAN)

化学名：4-[5-[Bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl] butanoic acid monohydrochloride

構造式：



分子式：C₁₆H₂₁Cl₂N₃O₂ · HCl

分子量：394.72

性状：ベンダムスチン塩酸塩は、白色～灰白色の結晶性の粉末である。

メタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくく、アセトン又はクロロホルムに極めて溶けにくく及び酢酸エチルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
2. 調製時には、手袋を着用することが望ましい。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

25mg：1包装あたり1バイアル

100mg：1包装あたり1バイアル

*【主要文献】

- | | |
|--|----------|
| | 文献請求番号 |
| 1) 社内資料：薬物動態〔国内第1相臨床試験 (2006001試験)〕 | TRA-0100 |
| 2) 社内資料：薬物動態〔海外非臨床試験 (KLG/06試験)〕 | TRA-0002 |
| 3) 社内資料：薬物動態〔海外非臨床試験 (DM-2008-006試験)〕 | TRA-0106 |
| 4) Teichert J. et al. : Drug Metab. Dispos., 33, 984 (2005) | TRA-0058 |
| 5) Teichert J. et al. : Drug Metab. Dispos., 37, 292 (2009) | TRA-0075 |
| 6) 社内資料：薬物動態〔海外臨床試験 (98B03試験)〕 | TRA-0003 |
| 7) Ohmachi K. et al. : Cancer Sci., 101, 2059 (2010) | TRA-0087 |
| 8) Ogura M. et al. : Int. J. Hematol., 105, 470 (2017) | TRA-0843 |
| 9) 社内資料：海外第3相臨床試験 (NHL 1-2003試験) | TRA-0837 |
| 10) Marcus R. et al. : N. Engl. J. Med., 377, 1331 (2017) | TRA-0933 |
| 11) Sehn LH. et al. : Lancet Oncol., 17, 1081 (2016) | TRA-0785 |
| 12) 社内資料：海外第3相臨床試験 (02CLL III試験) | TRA-0793 |
| 13) 社内資料：薬効薬理〔ベンダムスチンのヒト低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫由来細胞株及びマンテル細胞リンパ腫由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用〕 | TRA-0099 |
| 14) 社内資料：薬効薬理〔ベンダムスチンのヒト慢性リンパ性白血病細胞株に対する細胞増殖抑制作用〕 | TRA-0794 |
| 15) Strumberg D. et al. : Anticancer Drugs, 7, 415 (1996) | TRA-0012 |
| 16) Leoni L. M. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 309 (2008) | TRA-0010 |
| 17) Gaul L. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 134, 245 (2008) | TRA-0013 |
| 18) Roue G. et al. : Clin. Cancer Res., 14, 6907 (2008) | TRA-0014 |
| 19) Alonso R. et al. : Blood, 114, 1563 (2009) | TRA-0015 |

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 hhcホットライン

フリーダイヤル：0120-419-497

製造販売元

シンバイオ製薬株式会社
東京都港区虎ノ門3-2-2

販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

貯法：2～8℃保存
有効期間：36箇月

抗悪性腫瘍剤 ヒト化抗CD20モノクローナル抗体 オビヌツズマブ(遺伝子組換え)注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

承認番号	23000AMX00488
販売開始	2018年8月

ガザイバ[®]点滴静注1000mg

GAZYVA[®] for Intravenous Infusion

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ガザイバ点滴静注1000mg		
有効成分	1バイアル(40.0mL)中 オビヌツズマブ(遺伝子組換え) ^{注)} 1000mg		
添加剤	1バイアル(40.0mL)中		
	トレハロース水和物	3632.0mg	
	L-ヒスチジン	57.6mg	
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	89.6mg	
	ポリオキシエチレン(160)		
	ポリオキシプロピレン(30)	8.0mg	
	グリコール		

注)本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ガザイバ点滴静注1000mg
剤形	注射剤(バイアル)
性状	無色～微褐色の液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	0.9～1.2(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

CD20陽性の濾胞性リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

フローサイトメトリー法等により検査を行い、CD20抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

6. 用法及び用量

通常、成人には、オビヌツズマブ(遺伝子組換え)として1日1回1000mgを点滴静注する。導入療法は、以下のサイクル期間及び投与サイクル数とし、1サイクル目は1、8、15日目、2サイクル目以降は1日目に投与する。維持療法では、単独投与により2カ月に1回、最長2年間、投与を繰り返す。

○シクロホスファミド水和物、ドキシソルピシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロン又はメチルブレドニゾロン併用の場合
3週間を1サイクルとし、8サイクル

○シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びブレドニゾロン又はメチルブレドニゾロン併用の場合
3週間を1サイクルとし、8サイクル

○ペンダムスチン塩酸塩併用の場合

4週間を1サイクルとし、6サイクル

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 導入療法中に併用する抗悪性腫瘍剤を中止した場合、本剤単独投与を継続することができる。

7.2 有害事象により本剤を投与できなかった場合には、回復するまで投与を延期すること。

7.3 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。

7.4 50mg/時の投与速度で点滴静注を開始すること。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら投与速度を下表のように変更することができる。

本剤の投与速度

投与時期	投与速度
初回投与	50mg/時で開始し、30分毎に50mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。
2回目以降	前回の投与でGrade 2以上のinfusion reactionが発現しなかった場合は、100mg/時で投与を開始し、30分毎に100mg/時ずつ、最大400mg/時まで上げることができる。

7.5 Infusion reactionが発現した場合、下表のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行うこと。

Infusion reaction発現時の処置及び投与再開時の投与速度

Infusion reactionのGrade*	処置	投与再開時の投与速度
Grade 2以下	投与を中断するか投与速度を下げた適切な処置を行うこと。投与を中断した場合、infusion reactionが回復後、投与を再開できる。	投与中断前の半分の速度とすること。その後、infusion reactionが認められなかった場合は、30分毎に50mg/時ずつ最大400mg/時まで投与速度を上げることができる。
Grade 3	投与を中断して適切な処置を行うこと。Infusion reactionが回復後、投与を再開できる。ただし、Grade 3のinfusion reactionが再発した場合は、投与を直ちに中止し、本剤を再投与しないこと。	-
Grade 4	投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。	-

*: GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.6参照]
- 8.2 好中球減少、発熱性好中球減少、白血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療開始前、治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。[9.1.5、11.1.3参照]
- 8.3 血小板減少があらわれることがあるので、患者の状態を注意深く観察し、また頻回に血液検査を行うこと。[9.1.5、11.1.4参照]
- 8.4 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。[11.1.2参照]
- 8.5 間質性肺疾患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すること。[11.1.10参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している又は再発性感染症の既往歴を有する患者
免疫抑制作用により感染症を悪化させる又は再発させるおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.2 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

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。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、B型肝炎ウイルスの再活性化により肝炎があらわれるおそれがある。[8.1、11.1.6参照]

9.1.3 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、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.8参照]

9.1.4 肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[11.1.1参照]

9.1.5 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少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.2、8.3、11.1.3、11.1.4参照]

9.1.6 腫瘍量の多い患者

Infusion reactionがあらわれ、重篤化させるおそれがある。[11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（カニクイザル）において、出生児でBリンパ球数の枯渇が認められている。また、ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物試験（カニクイザル）において、乳汁への移行が報告されている。ヒトでの乳汁移行を検討したデータはない。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者に重篤な副作用の発現率が高い傾向が認められている。

10. 相互作用

10.2 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
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	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。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
降圧剤	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction (60.2%)

アナフィラキシー、血圧低下、悪心、悪寒、気管支痙攣、咽頭・咽喉刺激感、喘鳴、喉頭浮腫、心房細動、頻脈、過敏症等を含むinfusion reactionがあらわれることがあり、初回投与時の本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多く認められているが、それ以降や、2回目投与以降の本剤投与時にも認められている。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った患者においても重度なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合には投与中断、中止、投与速度の変更等の対応を行い、適切な処置（抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うこと。[9.1.4、9.1.6参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群 (0.9%)

異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、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。[8.4参照]

11.1.3 好中球減少、白血球減少

好中球減少(43.0%)、発熱性好中球減少(6.2%)、白血球減少(8.4%)があらわれることがあり、好中球減少については、遷延する例や本剤の投与終了から4週間以上経過して発現する例も報告されている。[8.2、9.1.5参照]

11.1.4 血小板減少 (10.5%)

血小板減少（本剤投与中又は投与後24時間以内に発現する血小板減少を含む）があらわれることがあり、初回サイクルで多く報告されている。また、出血により死亡に至る可能性がある。異常が認められた場合には血小板輸血や本剤の休薬等の適切な処置を行うとともに、回復するまで定期的に血液検査を実施すること。[8.3、9.1.5参照]

11.1.5 感染症 (35.2%)

細菌、真菌、あるいはウイルスによる感染症（敗血症、肺炎等）があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、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すること。[9.1.1参照]

11.1.6 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）

死亡に至る可能性もある。異常が認められた場合には、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。[8.1、9.1.2参照]

11.1.7 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。またPMLと診断された場合は、以降本剤を再投与しないこと。

11.1.8 心障害（頻度不明）

不整脈（心房細動等）、狭心症、心筋梗塞、心不全等があらわれ、死亡に至った例も報告されている。[9.1.3参照]

11.1.9 消化管穿孔 (0.1%)

11.1.10 間質性肺疾患 (0.4%)

異常が認められた場合には、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の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	2%以上10%未満	2%未満	頻度不明
皮膚	脱毛症	発疹、そう痒症、带状疱疹、潮紅、紅斑、皮膚乾燥	多汗症、蕁麻疹、皮膚炎、湿疹、寝汗	
眼			結膜炎	眼充血
肝臓		ALT上昇	AST上昇	
血液		貧血、静脈炎	血栓性静脈炎、静脈障害	リンパ節痛
消化器	悪心(43.6%)、便秘、嘔吐、下痢	口内炎、腹痛、消化不良、口腔内潰瘍	口内乾燥、歯周炎、痔核	大腸炎
循環器		低血圧、高血圧、頻脈	徐脈、動悸	
呼吸器	呼吸困難	咳嗽、咽頭異常感覚、口腔咽頭痛、低酸素症	鼻閉、鼻漏	
精神神経系	末梢性ニューロパチー、頭痛	味覚異常、錯感覚、不眠症、浮動性めまい、嗜眠	うつ病	
その他	疲労(28.7%)、発熱(24.0%)、悪寒	食欲減退、関節痛、無力症、胸部不快感、粘膜の炎症、四肢痛、倦怠感、筋肉痛、浮腫、腫脹、背部痛	体重減少、胸痛、血中尿酸増加、低カリウム血症、低γグロブリン血症、頻尿、筋痙攣、注射部位疼痛、糖尿病、疼痛、排尿困難、尿失禁	骨痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の投与時にはバイアルから40mLを抜き取り、日局生理食塩液で希釈して計250mLとすること。希釈液として日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.2 調製時は静かに転倒混和すること。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他剤との混注をしないこと。

14.2.2 0.2又は0.22 μ mのインラインフィルターを使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

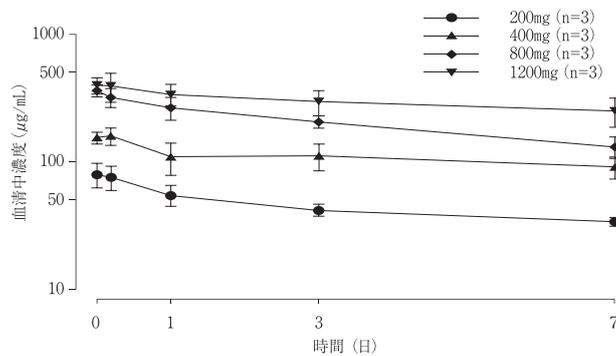
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に本剤200、400、800及び1200mg^(注)を点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。AUC_{last}及びC_{max}は200～1200mgの用量範囲で用量比例性を示した。全身クリアランス(CL)及び消失半減期(t_{1/2})は投与量によらず同程度の値を示した¹⁾。

単回投与後の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)



単回投与時の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	AUC _{last} (μg·day/mL)	C _{max} (μg/mL)	CL (mL/day)	t _{1/2} (day)
200	3	305±39.5	79.0±17.2	257±12.6	9.65±2.00
400	3	768±109	157±24.4	220±49.0	10.9±1.80
800	3	1470±297	358±37.2	347±82.4	6.11±0.617
1200	3	1970±624	415±81.7	248±155	14.5±8.87

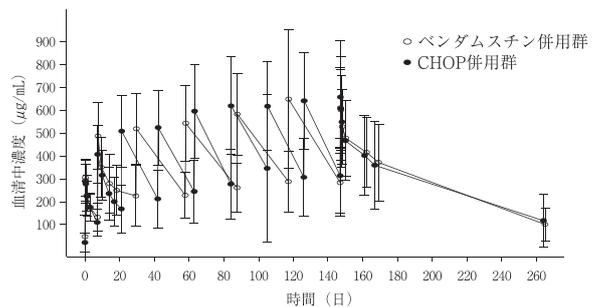
AUC_{last}: 投与後7日までのAUC (平均値±標準偏差)

注) 承認された用量は1000mgである。

16.1.2 反復投与時

未治療CD20陽性濾胞性リンパ腫患者に化学療法 (CHOP又はベンダムスチン) 併用下で本剤を、1サイクル3週間を最大8サイクル又は1サイクル4週間を最大6サイクルにわたって点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。なお、本剤はサイクル1の1日目及び8日目、以降は各サイクルの1日目に1000mgを点滴静注した^(注)(外国人における成績)。

反復投与時の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)



反復投与時の薬物動態パラメータ

併用薬	時期	例数	AUC _{last} (μg·day/mL)	C _{max} (μg/mL)	CL (mL/day)	t _{1/2} (day)
CHOP	サイクル1の1日目	27	1310±380	324±82.7	-*	-*
	サイクル1の8日目	31	3640±1640	406±128	-*	-*
	サイクル8	28	20700±8300	638±223	126±33.6	37.2±11.6
ベンダムスチン	サイクル1の1日目	32	1249±427	314±88.2	-*	-*
	サイクル1の8日目	34	5750±2580	502±151	-*	-*
	サイクル6	30	22700±12700	646±183	97.9±34.3	39.0±12.7

* 算出せず (平均値±標準偏差)

注) 承認された用法及び用量は、導入療法では1サイクル目の1、8、15日目、2サイクル目以降の1日目、維持療法では2カ月に1回の1000mgの点滴静注である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相ランダム化比較試験 (BO21223試験 [GALLIUM試験])

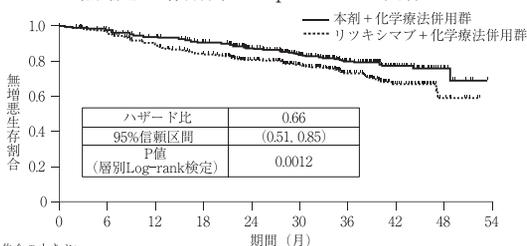
未治療のCD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者1401例 (日本人129例を含む) を対象に、リツキシマブ+化学療法 (CHOP^{注1)}、CVP^{注2)}又はベンダムスチン^{注3)}併用療法を対照群とし、本剤と化学療法を併用したときの有効性を検討した。本剤1000mgを3週間毎 (CHOP又はCVP併用時) 又は4週間毎 (ベンダムスチン併用時) に各サイクルの1日目に投与し、サイクル1のみ8日目、15日目にも本剤1000mgを投与した。リツキシマブは375mg/m²を3週間毎 (CHOP又はCVP併用時) 又は4週間毎 (ベンダムスチン併用時) に各サイクルの1日目に投与した。導入療法期間は3週間毎の場合は8サイクル、4週間毎の場合は6サイクルとした。導入療法終了時に部分奏効以上の奏効が得られた場合は、維持療法として本剤1000mg又はリツキシマブ375mg/m²を2カ月毎に2年間投与した。その結果、濾胞性リンパ腫患者1202例において、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.66 [0.51~0.85]、[層別Log-rank検定: P=0.0012 (有意水準両側0.012)]、2016年1月31日データカットオフ)、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群では未達 [推定不能]、対照群では未達 [47.1カ月~推定不能] であった³⁾。濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象595例 (日本人65例を含む) において、565例 (95.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction (59.0%)、好中球減少 (45.5%)、悪心 (43.0%)、感染症 (37.0%)、疲労 (26.9%)、発熱 (25.5%) であった。

注1) 3週間を1サイクルとし、シクロホスファミド750mg/m²、ドキシソビシン50mg/m²及びビンクリスチン1.4mg/m²を各サイクル1日目に投与し、プレドニゾン (国内未承認) /プレドニゾン100mg又はメチルプレドニゾン80mgを各サイクルの1日目~5日目に投与。

注2) 3週間を1サイクルとし、シクロホスファミド750mg/m²及びビンクリスチン1.4mg/m²を各サイクル1日目に投与し、プレドニゾン (国内未承認) /プレドニゾン100mg又はメチルプレドニゾン80mgを各サイクルの1日目~5日目に投与。

注3) 4週間を1サイクルとし、ベンダムスチン90mg/m²を各サイクルの1日目及び2日目に投与。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

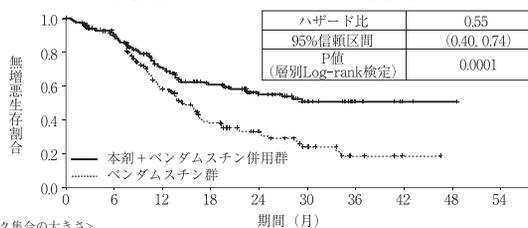
本剤+化学療法	601	570	536	502	405	278	168	75	13
リツキシマブ+化学療法	601	562	505	463	378	266	160	68	10

17.1.2 海外第Ⅲ相ランダム化比較試験 (GAO4753g試験 [GADOLIN試験])

リツキシマブ治療抵抗性のCD20陽性低悪性度非ホジキンリンパ腫患者396例を対象に、ベンダムスチンを対照群とし、本剤とベンダムスチンを併用したときの有効性を検討した。対照群は、ベンダムスチン120mg/m²を4週間毎に各サイクルの1日目及び2日目に投与^{注4)}し、最大6サイクル繰り返した。維持療法期においては経過観察とされた。本剤併用群は、本剤1000mgを4週間毎に各サイクルの1日目に投与し、サイクル1のみ8日目、15日目にも本剤1000mgを投与した。併用するベンダムスチンは90mg/m²を各サイクルの1日目及び2日目に投与した。導入療法期間は6サイク

ルとし、導入療法終了時に病勢の進行が認められない場合は、維持療法として本剤1000mgを2カ月毎に2年間投与した。その結果、低悪性度非ホジキンリンパ腫患者396例において、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間の有意な延長が認められ (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.55 [0.40~0.74]、[層別Log-rank検定: P=0.0001 (有意水準両側0.015)]、2014年9月1日データカットオフ)、中央値 [95%信頼区間] は本剤併用群では未達 [22.5カ月~推定不能]、対照群では14.9カ月 [12.8~16.6カ月] であった。また、濾胞性リンパ腫患者321例における中央判定による無増悪生存期間のハザード比 [95%信頼区間] は0.48 [0.34~0.68] であった⁴⁾。濾胞性リンパ腫患者の安全性評価対象164例において、156例 (95.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction (64.6%)、悪心 (45.7%)、疲労 (35.4%)、好中球減少 (33.5%)、感染症 (28.7%) であった。

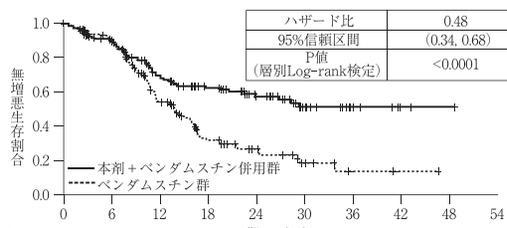
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 (低悪性度非ホジキンリンパ腫患者)



<リスク集合の大きさ>

本剤+ベンダムスチン	194	157	106	75	47	27	7	2	1
ベンダムスチン	202	149	86	42	26	13	4	1	

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 (濾胞性リンパ腫患者)



<リスク集合の大きさ>

本剤+ベンダムスチン	155	120	79	61	38	20	6	2	1
ベンダムスチン	166	122	66	29	17	7	2	1	

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ヒト化抗CD20モノクローナル抗体であり、ヒトCD20に結合し、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性及び抗体依存性細胞貪食 (ADCP) 活性により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている⁵⁾⁻⁷⁾。

18.2 抗腫瘍効果

本剤は、CD20陽性のヒト濾胞性リンパ腫由来RL細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全 (SCID) マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: オビヌツズマブ (遺伝子組換え)

(Obinutuzumab (Genetical Recombination))

(JAN)

本質: オビヌツズマブは、遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトCD20モノクローナル抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。オビヌツズマブは、抗体遺伝子とともにβ-1,4-マンノシル糖タンパク



質4- β -*N*-アセチルグルコサミン転移酵素及びマンノシル-オリゴ糖1,3-1,6- α -マンノシダーゼの遺伝子が導入されたチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。オビスツズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000～150,000）である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

40mL×1バイアル

23. 主要文献

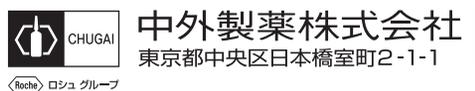
- 1) Ogura M, et al. Cancer Sci. 2013;104:105-10.
- 2) 海外第Ib相試験（BO21000試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要2.7.2.2.6）
- 3) 国際共同第III相比較試験（BO21223試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要2.7.3.2.1）
- 4) 海外第III相比較試験（GAO4753g試験）（2018年7月2日承認、申請資料概要2.7.3.2.2）
- 5) Mössner E, et al. Blood. 2010;115:4393-402.
- 6) Herter S, et al. Mol Cancer Ther. 2013;12:2031-42.
- 7) マクロファージ/単球によるADCC/ADCP活性（2018年7月2日承認、申請資料概要2.6.2.2.2.3（3））

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社 製品情報担当
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル 0120-321-372
電話 075-321-9064
Fax 075-321-9061

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

26.2 販売

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

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.....	13
2.1.	効能・効果の設定根拠	13
2.2.	用法・用量の設定根拠	15
2.2.1.	NHL-007 試験での用法・用量の設定根拠	18
2.2.2.	本一変申請で推奨される用法・用量の設定根拠.....	18
3.	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	20
4.	参考文献	24

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)は審査段階の内容であるため、最新の添付文書を参照ください。

抗造血器悪性腫瘍剤
レナリドミド水和物カプセル

レブラミド®カプセル 2.5mg

レブラミド®カプセル 5mg

Revlimid® Capsules

毒薬
処方箋医薬品^注

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

	レブラミドカプセル 2.5mg	レブラミドカプセル 5mg
承認番号	22700AMX01030000	22200AMX00381000
販売開始	2015年12月	2010年7月

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔1.1、9.5参照〕
- 2.2 適正管理手順を遵守できない患者〔1.2、9.5参照〕
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レブラミドカプセル 2.5mg	レブラミドカプセル 5mg
有効成分 (1カプセル中)	レナリドミド 2.5mg (レナリドミド水和物として 2.587mg)	レナリドミド 5mg (レナリドミド水和物として 5.174mg)

添加剤	カプセル内容物	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	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
	カプセル本体	ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三酸化鉄	ゼラチン、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	レブラミドカプセル 2.5mg	レブラミドカプセル 5mg	
色	ボディ：白色～灰黄白色（不透明） キャップ：青緑色（不透明）	白色～灰黄白色（不透明）	
剤形	硬カプセル剤	硬カプセル剤	
外形			
大きさ	長径	14.3mm	18.0mm
	短径	5.32mm	6.35mm
	カプセル号数	4	2

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈多発性骨髄腫及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉
- 5.1 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉
- 5.2 国際予後判定システム（International prognostic scoring system：IPSS）によるリスク分類の中間～2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。
- 〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉
- 5.3 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、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

〈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25mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈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。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈多発性骨髄腫〉

- 本剤を含むがん化学療法は、「17. 臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。
- 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3参照]

未治療の多発性骨髄腫での血小板減少／好中球減少発現時の
休薬等の目安

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

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

再発又は難治性の多発性骨髄腫での血小板減少／好中球減少発現時の
休薬等の目安

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

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

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

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

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

注) 再開時の用量レベル

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

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

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

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 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 ^(注) 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 ^(注) 下げた用量。 ・ 上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。

注) 再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1 日 1 回 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。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

- 7.10 リツキシマブ（遺伝子組換え）の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で投与すること。
- 7.11 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。〔8.2、9.1.2、11.1.3 参照〕

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。〔16.3参照〕
- 8.2 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等の骨髄抑制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。〔7.6、7.7、7.9、7.11、9.1.2、11.1.3参照〕
- 8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。〔9.1.5、11.1.4参照〕
- 8.4 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。
- 8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、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。〔11.1.8参照〕
- 8.6 甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。〔11.1.12参照〕
- 8.7 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。〔11.1.17参照〕
- 8.8 本剤の投与により、疼痛、発熱、皮疹等を伴うリンパ節の腫大等を特徴とする腫瘍フレアがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 深部静脈血栓症のリスクを有する患者
深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。〔1.6、11.1.1参照〕
- 9.1.2 骨髄抑制のある患者
重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。〔7.6、7.7、7.9、7.11、8.2、11.1.3参照〕
- 9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。
- 9.1.4 サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 9.1.5 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

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

9.2 腎機能障害患者

投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎機能障害が悪化することがある。〔7.1、16.6.1参照〕

9.4 生殖能を有する者

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

避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。[1.4、16.3参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 深部静脈血栓症（6.2%）、肺塞栓症（3.0%）
[1.6、9.1.1参照]

11.1.2 脳梗塞、一過性脳虚血発作（1.5%）

11.1.3 骨髄抑制

汎血球減少症（1.1%）、好中球減少症（40.1%）、血小板減少症（19.2%）、貧血（20.4%）、発熱性好中球減少症（2.2%）等の骨髄抑制があらわれることがある。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。[7.6、7.7、7.9、7.11、8.2、9.1.2参照]

11.1.4 感染症（22.0%）

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。[8.3、9.1.5参照]

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 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%）

11.1.7 過敏症

アナフィラキシー（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）、発疹（14.0%）、蕁麻疹（0.6%）等の過敏症があらわれることがある。

11.1.8 腫瘍崩壊症候群（0.2%）

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。[8.5参照]

11.1.9 間質性肺疾患（0.3%）

11.1.10 心筋梗塞、心不全、不整脈

心筋梗塞（0.4%）、心不全（1.1%）、心房細動等の不整脈（3.1%）が報告されている。

11.1.11 末梢神経障害

錯感覚（7.5%）、末梢性ニューロパチー（5.5%）、感覚鈍麻（3.3%）、筋力低下（2.2%）等の末梢神経障害が報告されている。

11.1.12 甲状腺機能低下症（0.9%）
[8.6参照]

11.1.13 消化管穿孔（0.1%）

11.1.14 起立性低血圧（0.4%）

11.1.15 痙攣（頻度不明）

11.1.16 肝機能障害、黄疸（3.9%）

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

11.1.17 重篤な腎障害（2.2%）

腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.18 催奇形性（頻度不明）

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[9.5参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
胃腸	便秘（21.2%）、下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、口内炎、上腹部痛	腹部不快感、胃腸炎、腸炎
心臓			動悸
血管		低血圧	高血圧、潮紅
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、上気道の炎症、嘔声
筋骨格	筋痙攣	四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛	筋骨格痛、骨痛、ミオパチー、筋骨格硬直、頸部痛
内分泌			甲状腺機能亢進症、クッシング症候群
代謝	食欲不振	低カリウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低リン酸血症	脱水、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、痛風、低蛋白血症、高カリウム血症、高クロール血症、低尿酸血症
血液			好酸球増加症、白血球数増加、好塩基球増加、播種性血管内凝固
精神・神経系	味覚異常	浮動性めまい、振戦、不眠症、頭痛、傾眠、錯乱状態	うつ病、易刺激性、不安、気分動揺、譫妄
皮膚	そう痒症	皮膚乾燥、紅斑、多汗、脱毛症	湿疹
眼		霧視、白内障	
その他	疲労（21.1%）、腫瘍フレア（10.9%） ^甲 、無力症、末梢性浮腫	発熱、体重減少、浮腫、倦怠感	悪寒、CRP増加、ALP増加、挫傷、LDH増加、胸痛、体重増加、転倒、フィブリンDダイマー増加、アミラーゼ増加

注）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相試験並びに再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国際共同第III相試験結果に基づく発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

脱カプセルをしないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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ある。

14.2.2 カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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、本剤投与群と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²⁾。

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、本剤投与群と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²⁾。

未治療の慢性リンパ性白血病（承認外効能・効果）患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与群と対照（クロラムブシル（国内未承認））群と比較して死亡リスクが92%増加したことが報告されている。

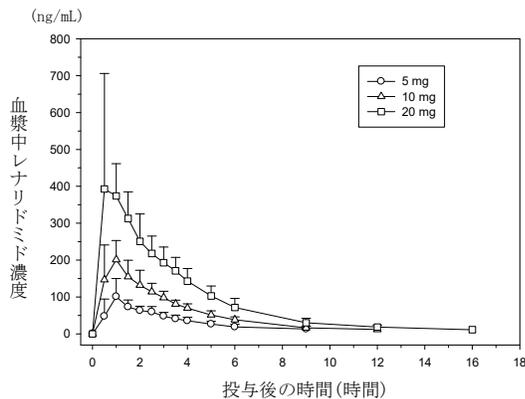
また、本剤投与群と対照群と比較して、心房細動、心筋梗塞、心不全等の重篤な循環器系の副作用の発現割合が高かったことが報告されている³⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤3用量（5mg^{注)}、10mg、20mg^{注)}）を単回経口投与したときの本剤の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与後約0.5～1時間後に最高値に達し、 $t_{1/2}$ は約2～3時間であった^{4)、5)}。



単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ

用量	5mg ^{注)} (7例)	10mg (7例)	20mg ^{注)} (7例)
C_{max} (ng/mL)	113±35	227±46	521±195
AUC_{∞} (ng·h/mL)	345±59	727±115	1462±174
t_{max} (h)	1.0 (0.50, 2.5)	1.0 (0.50, 1.0)	0.50 (0.50, 1.5)
$t_{1/2}$ (h)	2.28±0.48	2.36±0.41	2.24±0.42

平均値±標準偏差

平均値は算術平均値

t_{max} は中央値（最小,最大）

16.1.2 反復投与

〈多発性骨髄腫〉

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤10mg^{注)}及び25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与後約0.5～1時間後に最高値に達し、 $t_{1/2}$ は約2～3時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった^{4)、5)}。

薬物動態パラメータ

用量	10mg ^{注)} (3例)		25mg (6例)	
	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_{τ} (ng·h/mL)	1063±300	1050±300	2835±1059	2892±952
t_{max} (h)	0.93 (0.50, 1.0)	0.5 (0.45, 1.0)	1.0 (0.43, 2.0)	0.97 (0.45, 1.5)
$t_{1/2}$ (h)	2.57±0.65	2.45±0.42	3.20±0.83	3.26±1.02

平均値±標準偏差

平均値は算術平均値

t_{max} は中央値（最小,最大）

〈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骨髄異形成症候群患者に本剤10mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与2.5時間及び2.9時間後にそれぞれ最高値に達し、 $t_{1/2}$ 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⁴⁾。

薬物動態パラメータ

投与方法	単回投与 (6例)	反復投与 (5例)
C_{max} (ng/mL)	145±56.0	155±46.6
AUC_{τ} (ng·h/mL)	925±344 ^{a)}	936±355
t_{max} (h)	2.52 (1.00, 5.95)	2.93 (1.00, 4.00)
$t_{1/2}$ (h)	3.33±0.81 ^{a)}	3.70±1.20

平均値±標準偏差

平均値は算術平均値

t_{max} は中央値（最小,最大）

a: 5例

〈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に本剤25mgを単回経口投与及び反復経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与後約1時間後に最高値に達し、 $t_{1/2}$ 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^{4)、7)}。

薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

平均値は算術平均値

t_{max} は中央値（最小,最大）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（17例）に本剤25mgを高脂肪・高カロリー食の食後に経口投与したときのAUC、 C_{max} は空腹時に経口投与したときと比べてそれぞれ約20%、約50%低下し、 t_{max} は約1.6時間延長した^{8)、9)}（外国人データ）。[7.2参照]

16.3 分布

レナリドミドの平均血漿蛋白結合率は約30%であった（外国人データ）。また、健康成人（24例）に本剤25mgを反復経口投与したとき、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^{10)、11)}（外国人データ）。[1.4、8.1、9.4.2参照]

16.4 代謝

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¹²⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

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経口投与したとき、投与量の約82%の放射能が未変化体として尿中に排泄された¹²⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者に本剤 25mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、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¹³⁾・¹⁴⁾ (外国人データ)。[7.1、9.2 参照]

腎機能障害患者に本剤 25mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

腎機能	正常 (7例)	軽症 (5例)	中等症 (6例)	重症 (透析不要) (6例)	重症 (透析必要) (6例)
C _{max} (ng/mL)	605±246	691±110	592±177	765±81.3	552±140
AUC _∞ (ng·h/mL)	2181±703	2767±1094	6021±847	8191±1317	11121±2133
t _{max} (h)	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} (h)	3.34±0.88	3.67±0.70	10.6±3.33	9.22±2.44	15.6±1.14

平均値±標準偏差

平均値は算術平均値

t_{max} は中央値 (最小, 最大)

腎機能別クレアチニンクリアランス (CL_{Cr}) 実測値

正常: 83～145mL/min、軽症: 57～74mL/min、中等症: 33～46mL/min、重症: 17～29mL/min

腎機能に障害のある患者に本剤を投与する場合は、下表に示す CL_{Cr} 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

用法・用量	腎機能 (CL _{Cr})		
	中等症 30≤CL _{Cr} <60mL/min	重症 (透析不要) CL _{Cr} <30mL/min	重症 (透析必要) CL _{Cr} <30mL/min
多発性骨髄腫	本剤 10mg を 1 日 1 回投与で開始し、2 サイクル終了後忍容可能な場合は 15mg に増量できる。	本剤 15mg を 2 日に 1 回投与	本剤 5mg を 1 日 1 回投与 (透析日は透析後に投与)
5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	本剤 5mg を 1 日 1 回投与	本剤 2.5mg を 1 日 1 回投与 ^{a)}	本剤 2.5mg を 1 日 1 回投与 ^{b)} (透析日は透析後に投与)
再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫	本剤 10mg 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 15mg に増量できる。	本剤 15mg を 2 日に 1 回投与	本剤 5mg を 1 日 1 回投与 (透析日は透析後に投与)
再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	本剤 10mg を 1 日 1 回投与で開始し、2 サイクル終了後忍容可能な場合は 15mg に増量できる。	本剤 5mg を 1 日 1 回投与	本剤 5mg を 1 日 1 回投与 (透析日は透析後に投与)

用法・用量はシミュレーションに基づき算出

a: 本剤 5mg を 2 日に 1 回投与とすることもできる。

b: 本剤 5mg を週 3 回投与とすることもできる。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ジゴキシン

健康成人 (19 例) に本剤 (10mg^{注1)} 1 日 1 回) を反復経口投与後にジゴキシン 0.5mg を単回経口投与したとき、本剤投与下でのジゴキシンの C_{max} 及び AUC_∞ は本剤非投与下と比較して約 14.0% 増加した¹⁵⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.2 その他の薬剤

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 (6 例) に本剤 25mg をデキサメタゾン 40mg 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⁹⁾・¹⁶⁾。

健康成人 (14 例) に P-糖蛋白阻害剤であるキニジン硫酸塩水和物 (600mg 1 日 2 回) を反復経口投与後に本剤 25mg を単回経口投与したとき、本剤の薬物動態への影響は認められなかった¹⁷⁾ (外国人データ)。健康成人 (11 例) に P-糖蛋白阻害剤/基質であるテムシロリムス 25mg と本剤 25mg 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¹⁷⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認用法・用量 (1 日量) は 1 日 1 回 25mg (多発性骨髄腫)、1 日 1 回 10mg (5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群)、1 日 1 回 25mg (再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫)、1 日 1 回 20mg (再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫) である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈多発性骨髄腫〉

17.1.1 国内第 II 相試験

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 II 相試験 (MM-025 試験) を実施し、本剤 25mg^{注1)} + デキサメタゾン 40mg^{注2)} 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¹⁸⁾。安全性評価症例 26 例中 25 例 (96.2%) 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、発疹 12 例 (46.2%)、好中球減少症 7 例 (26.9%)、便秘 6 例 (23.1%)、血小板減少症 6 例 (23.1%)、貧血 5 例 (19.2%)、白血球減少症 5 例 (19.2%)、皮膚乾燥 3 例 (11.5%)、そう痒症 3 例 (11.5%)、斑状丘疹状皮疹 3 例 (11.5%)、口内炎 3 例 (11.5%)、味覚異常 3 例 (11.5%)、倦怠感 3 例 (11.5%) であった¹⁸⁾。

注 1) 本剤の用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、1 日 1 回 25mg を 21 日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。国内臨床試験では、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 2) デキサメタゾンの用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、1 日 1 回 40mg (75 歳を超える患者には 20mg) を 1、8、15、22 日目に経口投与する。

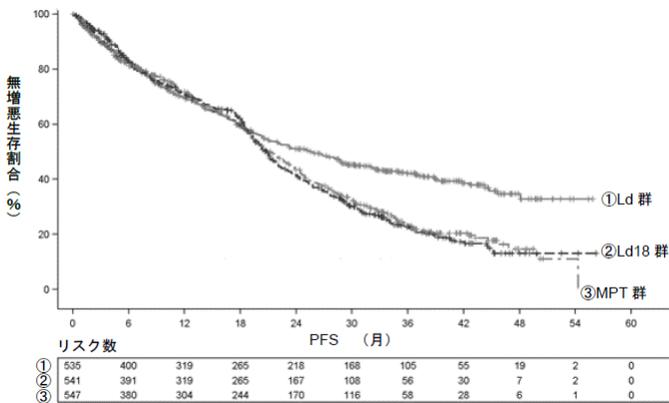
17.1.2 海外第 III 相試験

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 25mg^{注1)} + デキサメタゾン 40mg^{注2)} 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 0.25mg/kg、ブレドニゾン 2mg/kg、サリドマイド 200mg 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¹⁹⁾。

有効性成績の要約 (2013年5月24日データカットオフ)

	Ld 群 (535 例)	Ld18 群 (541 例)	MPT 群 (547 例)
PFS			
イベント発生者数 (%)	278 (52.0)	348 (64.3)	334 (61.1)
中央値 ^a (ヵ月) [95%信頼区間] ^b	25.5 [20.7, 29.4]	20.7 [19.4, 22.0]	21.2 [19.3, 23.2]
ハザード比 ^c [95%信頼区間]	0.72 [0.61, 0.85]		
p 値 (Log-rank 検定)	0.00006		
OS			
死亡患者数 (%)	173 (32.3)	192 (35.5)	209 (38.2)
中央値 ^a (ヵ月) [95%信頼区間] ^b	55.1 [55.1, NE]	53.6 [47.0, NE]	48.2 [44.3, NE]
ハザード比 ^c [95%信頼区間]	0.78 [0.64, 0.96]		
p 値 (Log-rank 検定)	0.01685		

- a : 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値
 b : 中央値の 95%信頼区間
 c : 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)



PFS の Kaplan-Meier 曲線

Ld 群の安全性評価症例において、532 例中 482 例 (90.6%) 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 169 例 (31.8%)、貧血 125 例 (23.5%)、便秘 119 例 (22.4%)、下痢 112 例 (21.1%)、疲労 107 例 (20.1%)、血小板減少症 86 例 (16.2%)、末梢性感覚ニューロパチー 85 例 (16.0%)、発疹 73 例 (13.7%)、無力症 60 例 (11.3%)、筋痙攣 57 例 (10.7%)、白血球減少症 56 例 (10.5%)、錯感覚 56 例 (10.5%) であった。

Ld18 群の安全性評価症例において、540 例中 481 例 (89.1%) 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 165 例 (30.6%)、便秘 127 例 (23.5%)、疲労 126 例 (23.3%)、貧血 118 例 (21.9%)、下痢 84 例 (15.6%)、発疹 81 例 (15.0%)、末梢性感覚ニューロパチー 76 例 (14.1%)、血小板減少症 75 例 (13.9%) であった²⁰⁾。

注 1) 本剤の用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、1 日 1 回 25mg を 21 日間経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。海外臨床試験では、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 2) デキサメタゾンの用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、1 日 1 回 40mg (75 歳を超える患者には 20mg) を 1、8、15、22 日目に経口投与する。

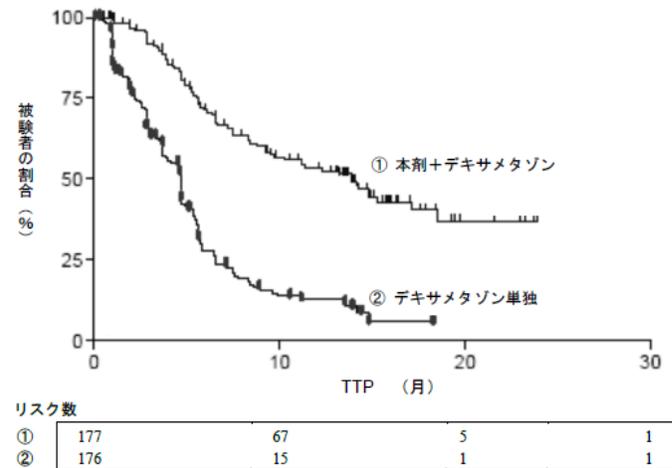
17.1.3 海外第Ⅲ相試験

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 25mg^{注 1)} + デキサメタゾン 40mg^{注 2)} 併用療法の有効性をデキサメタゾン 40mg^{注 2)} 単独療法と比較した。その結果、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^{20)、21)}。

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 (177 例)	デキサメタゾン単独群 (176 例)
TTP		
イベント発生者数 (%)	73 (41.2)	120 (68.2)
中央値 ^a (週) [95%信頼区間] ^b	60.1 [41.1, 80.0]	20.1 [16.1, 21.1]
ハザード比 ^c [95%信頼区間]	0.285 [0.210, 0.386]	
p 値 (Log-rank 検定)	<0.001	
OS		
死亡患者数 (%)	37 (20.9)	60 (34.1)
中央値 ^a (週) [95%信頼区間] ^b	NE [NE]	103.7 [82.6, NE]
ハザード比 ^c [95%信頼区間]	0.499 [0.330, 0.752]	
p 値 (Log-rank 検定)	<0.001	

- a : 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値
 b : 中央値の 95%信頼区間
 c : 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)



TTP の Kaplan-Meier 曲線

本剤 + デキサメタゾン群の安全性評価症例において、177 例中 164 例 (92.7%) 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 72 例 (40.7%)、疲労 57 例 (32.2%)、便秘 38 例 (21.5%)、筋痙攣 34 例 (19.2%)、不眠症 34 例 (19.2%)、血小板減少症 33 例 (18.6%)、貧血 32 例 (18.1%)、下痢 28 例 (15.8%)、悪心 23 例 (13.0%)、発疹 23 例 (13.0%)、浮動性めまい 22 例 (12.4%)、味覚異常 22 例 (12.4%)、末梢性浮腫 22 例 (12.4%)、霧視 22 例 (12.4%)、頭痛 20 例 (11.3%)、深部静脈血栓症 19 例 (10.7%)、振戦 18 例 (10.2%) であった^{20)、21)}。

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

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

〈5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象^{注1)}とした第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2)}を評価した。その結果、プラセボ群の51例中3例 (5.9%)、5mg^{注3)}群の46例中19例 (41.3%)、10mg群の41例中23例 (56.1%) が赤血球輸血依存からの離脱に成功した。5mg^{注3)}群、10mg群で赤血球輸血依存から離脱した患者の割合はプラセボ群での割合と比べて有意に高かった^{注2)}。

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 (51例)	5mg ^{注3)} 群 (46例)	10mg群 (41例)
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%)

10mg群の安全性評価症例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^{注2)}。

注1) MDS-004 試験対象患者の詳細

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

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

注3) 本剤の承認用法・用量は「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。」である。

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

化学療法歴を有する再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象^{注1)}とした第Ⅱ相試験 (ATLL-002 試験) を実施し、本剤25mg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^{注2)}、^{注3)}。

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%]

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、血小板減少症20例 (76.9%)、好中球減少症19例 (73.1%)、リンパ球減少症18例 (69.2%)、貧血14例 (53.8%)、白血球減少症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^{注2)}、^{注3)}。

注) 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、乳酸脱氢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

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

全身化学療法、免疫療法又は化学免疫療法による治療歴を有する再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 [Grade 1、2、3a] 及び辺縁帯リンパ腫患者358例 (日本人36例を含む) を対象とした第Ⅲ相試験 (NHL-007 試験) を実施し、本剤20mg^{注1)} + リツキシマブ^{注2)} 併用療法の有効性をリツキシマブ単独療法と比較した。その結果、本剤+リツキシマブ群は、リツキシマブ単独群に比べて主要評価項目であるPFS^{注3)}の有意な延長が認められた。また、組み入れられた患者の病型の内訳は、濾胞性リンパ腫295例、辺縁帯リンパ腫63例であり、濾胞性リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤+リツキシマブ群で39.4ヵ月、リツキシマブ単独群で13.9ヵ月 (ハザード比 [95%信頼区間]: 0.40 [0.29, 0.56])、辺縁帯リンパ腫におけるPFSの中央値は、本剤+リツキシマブ群で20.2ヵ月、リツキシマブ単独群で25.2ヵ月であった (ハザード比 [95%信頼区間]: 1.00 [0.47, 2.13])^{注5)}。

有効性成績の要約 (2018年6月22日データカットオフ)

	本剤+リツキシマブ群 (178例)	リツキシマブ単独群 (180例)
PFS ^{注3)}		
イベント発生者数 (%)	68 (38.2)	115 (63.9)
中央値 ^{a)} (ヵ月) [95%信頼区間] ^{b)}	39.4 [22.9, NE]	14.1 [11.4, 16.7]
ハザード比 ^{c)} [95%信頼区間]	0.46 [0.34, 0.62]	
p値 (層別Log-rank検定) ^{d)}	<0.0001	

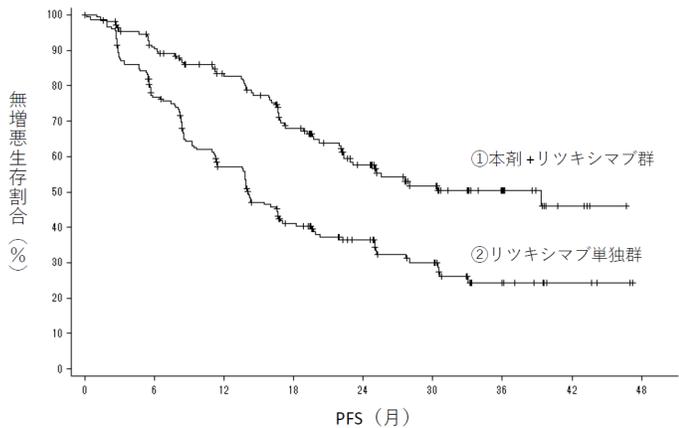
a: 中央値はKaplan-Meier法による推定値

b: 中央値の95%信頼区間

c: 層別因子 (リツキシマブ治療歴の有無、直近のリンパ腫治療からの期間 [≤2年、>2年]、原疾患 [濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫]) で調整したCox比例ハザードモデルに基づくリツキシマブ単独群のハザードに対する本剤+リツキシマブ群のハザードの比

d: 上記の3つの層別因子で調整したCox比例ハザードモデルに基づくp値。有意水準片側2.5%。

NE: Not Estimable (推定不可)



PFSのKaplan-Meier曲線

本剤+リツキシマブ群の安全性評価症例において、176例中159例(90.3%)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98例(55.7%)、白血球減少症34例(19.3%)、下痢34例(19.3%)、便秘28例(15.9%)、疲労26例(14.8%)、血小板減少症24例(13.6%)、貧血22例(12.5%)、腫瘍フレア19例(10.8%)であった²⁵⁾。

注1) 本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回20mgを21日間経口投与する。これを最大12サイクル繰り返す。

注2) リツキシマブの用法・用量は28日を1サイクルとし、375mg/m²をサイクル1では1、8、15、22日目に、サイクル2~5では各サイクルの1日目に静脈内投与する。

注3) 国際ワーキンググループ効果判定規準(IWRC)2007に基づく独立審査委員会判定

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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有すると考えられる。しかし、詳細な作用機序は解明されていない²⁶⁾、²⁷⁾。

18.2 *In vitro*試験

18.2.1 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²⁶⁾、²⁷⁾。

18.2.2 ヒト末梢血単核球におけるTNF- α 、IL-1 β 、IL-6及びIL-12等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²⁶⁾。

18.2.3 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²⁶⁾。

18.2.4 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²⁶⁾。

18.2.5 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²⁶⁾、²⁸⁾。

18.2.6 ヒト濾胞性リンパ腫由来細胞株(DOHH-2及びR1)及びヒト脾辺縁帯リンパ腫由来細胞株(SLVL)に対して増殖抑制作用を示した。また、レナリドミドとリツキシマブとの併用により、レナリドミド単独と比較して、濾胞性リンパ腫(FL)患者由来FL細胞に対する増殖抑制作用が増強した²⁹⁾。

18.3 *In vivo*試験

18.3.1 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²⁶⁾。

18.3.2 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²⁶⁾、²⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

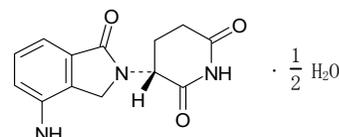
一般的名称: レナリドミド水和物 Lenalidomide Hydrate (JAN)、lenalidomide (INN)

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: C₁₃H₁₃N₃O₃ · 1/2 H₂O

分子量: 268.27

化学構造式:



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°C

分配係数: *P*=0.46 (1-オクタノール/水)

20. 取扱い上の注意

- 20.1 薬剤管理は適正管理手順を厳守し、徹底すること¹⁾。
- 20.2 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「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。
- 21.3 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〉

- 21.4 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。

22. 包装

〈レブラミドカプセル 2.5mg〉

10カプセル [10カプセル (PTP) ×1]

〈レブラミドカプセル 5mg〉

10カプセル [10カプセル (PTP) ×1]、40カプセル [10カプセル (PTP) ×4]

23. 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) Chanan-Khan A, et al.: *Leukemia*. 2017; 31: 1240-1243.
- 4) 社内資料: レナリドミドの薬物動態の検討(健康成人・患者)

- 5) CC-5013-PK-005試験 (承認年月日: 2010年6月25日、CTD2. 7. 6. 6)
- 6) CC-5013-MM-017試験 (承認年月日: 2010年6月25日、CTD2. 7. 6. 11)
- 7) CC-5013-ATLL-001試験 (承認年月日: 2017年3月2日、CTD2. 7. 6. 1)
- 8) 社内資料: レナリドミドの薬物動態の検討 (食事の影響)
- 9) CC-5013-PK-009試験 (承認年月日: 2010年6月25日、CTD2. 7. 6. 1)
- 10) Chen N, et al. : J Clin Pharmacol. 2010; 50: 767-774.
- 11) CC-5013-PK-008試験 (承認年月日: 2010年6月25日、CTD2. 7. 6. 8)
- 12) 社内資料: レナリドミドの薬物動態の検討 (代謝、排泄)
- 13) 社内資料: レナリドミドの薬物動態の検討 (腎機能別)
- 14) CC-5013-PK-001試験 (承認年月日: 2010年6月25日、CTD2. 7. 6. 12)
- 15) CC-5013-PK-004試験 (承認年月日: 2010年6月25日、CTD2. 7. 6. 14)
- 16) Iida S, et al. : Int J Hematol. 2010; 92: 118-126.
- 17) 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
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) CC-5013-MM-009試験 (承認年月日: 2010年6月25日、CTD2. 7. 6. 15)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) CC-5013-ATLL-002試験 (承認年月日: 2017年3月2日、CTD2. 7. 6. 3)
- 25) CC-5013-NHL-007試験 (承認年月: 2020年X月、CTD2. 7. 6. 1)
- 26) 社内資料: レナリドミドの薬理作用の検討
- 27) Gandhi AK, et al. : Curr Cancer Drug Targets. 2010; 10: 155-167.
- 28) 薬理試験の概要文 (承認年月日: 2017年3月2日、CTD2. 6. 2)
- 29) 薬理試験の概要文 (承認年月: 2020年X月、CTD2. 6. 2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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 <https://www.celgene.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 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

4. 効能又は効果（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
- 再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意（下線部変更）

〈多発性骨髄腫及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

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

〈5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群〉

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

〈再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫〉

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

〈再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

- 5.4 臨床試験に組み入れられた患者の病型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

- 5.5 慢性リンパ性白血病に対して、本剤の有効性及び安全性は確立していない。
未治療の慢性リンパ性白血病に本剤を単独にて用いた海外の臨床試験において、本剤の有効性が示されず、かつ、致死的な転帰に至る重篤な副作用の発現等の安全性上の重大な懸念があることが示されている。

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、再発又は難治性の B 細胞性低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）患者を対象とした国際共同第 3 相試験（CC-5013-NHL-007 試験 [以下、NHL-007 試験]）に基づき、「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」とした。

NHL-007 試験は再発又は難治性の B 細胞性 iNHL（濾胞性リンパ腫 [FL、Grade 1～3a] 又は辺縁帯リンパ腫）を対象とした国際共同第 3 相試験であり、多施設共同ランダム化二重盲検比較デザインを用いて、レナリドミド+リツキシマブ併用療法（R²併用療法）の有効性及び安全性をリツキシマブ単独療法（Rit 単独療法）と比較した。当該試験には日本からも参加した。

その結果、R²併用療法は Rit 単独療法と比べて、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）を有意に延長し、極めて良好な有効性を示した。また、全生存期間（OS、中間解析）でもデータカットオフ時点で発生した死亡イベント数は OS を評価する上で十分でなかったものの、Kaplan-Meier 曲線では R²併用療法での OS が Rit 単独療法よりも短くなる傾向はみられなかった。さらに、全奏効割

合、完全寛解 (CR) 割合、奏効持続期間、CR 持続期間、持続的 CR 割合、次のリンパ腫治療までの期間、無イベント生存期間といった評価項目でも、R²併用療法での有効性は Rit 単独療法と比べて良好であった。日本人集団でも、R²併用療法での PFS は Rit 単独療法と比べて良好であり、全体集団との結果の一貫性が確認された。また、その他の評価項目でも日本人集団の R²併用療法での有効性は Rit 単独療法と比べて良好であった。

安全性では、再発又は難治性の B 細胞性 iNHL に対する R²併用療法の安全性はおおむねコントロール可能で、レナリドミド及びブリツキシマブのそれぞれで確立しているプロファイルと一致しており、新たな問題は認められなかった。日本人集団でも当該集団に特有の安全性の問題は認められなかった。R²併用療法で認められた主な臨床上重要な有害事象は「好中球減少症」及び「皮膚反応」であったが、いずれも既知の事象であり、治験薬の休薬、減量又は対症療法によって管理可能、かつ可逆的で、治験薬の投与中止に至った有害事象は稀であった。

以上、NHL-007 試験の成績から、R²併用療法は日本人を含む再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者にとって、臨床的に意義のあるベネフィットをもたらすとともに、安全性も忍容可能な範囲内であり、化学療法を用いない初めての併用免疫療法として新規かつ画期的な治療選択肢となり得ると考えられる。したがって、今回の一変申請では「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を効能・効果とした。

なお、適応患者の選択に際しては、臨床試験成績を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で慎重に判断することが重要と考え、効能又は効果に関連する注意として「臨床試験に組み入れられた患者の病型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。」を記載した。また、未治療の慢性リンパ性白血病患者にレナリドミドを単独で投与した海外臨床試験で、レナリドミドの有効性が示されず、かつ、致命的な転帰に至る重篤な副作用の発現等の安全性上の重大な懸念があることが報告されていることから、効能又は効果に関連する注意として「慢性リンパ性白血病に対して、本剤の有効性及び安全性は確立していない。未治療の慢性リンパ性白血病に本剤を単独にて用いた海外の臨床試験において、本剤の有効性が示されず、かつ、致命的な転帰に至る重篤な副作用の発現等の安全性上の重大な懸念があることが示されている。」を記載し、注意喚起することとした。

なお、審査の過程で「効能又は効果」及び「効能又は効果に関連する注意」は以下の記載となった。

効能又は効果

○再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

効能又は効果に関連する注意

(記載なし)

2.2. 用法・用量の設定根拠

6. 用法及び用量（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。

<再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫>

リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回20 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サイクルとして最大12サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意（下線部変更）

<効能共通>

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

腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安

腎機能（CLcr）	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	再発又は難治性の低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫
中等症腎機能障害 30 ≤ CLcr < 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。	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。
重症腎機能障害 （透析不要） CLcr < 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	—注—
重症腎機能障害 （透析必要） CLcr < 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）	—注—

用法・用量はシミュレーションに基づき算出

注）重症腎機能障害（透析不要）患者及び重症腎機能障害（透析必要）患者でのデータは得られていない。

- 7.2 高脂肪食摂取後の投与によってAUC及びC_{max}の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。[16.2.1 参照]
- 7.3 血小板減少又は好中球減少を除くGrade 3又は4の副作用（GradeはCTCAEに基づく）が発現した場合には、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。

〈多発性骨髄腫〉

- 7.4 本剤を含むがん化学療法は、「17. 臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。
7.5 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
7.6 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。 [7.7、7.9、7.12、8.3、9.1.2、11.1.3 参照]

未治療の多発性骨髄腫での血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/ 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)	本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 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/ 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。 ・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。 ・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〉

- 7.7 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。 [7.6、7.9、7.12、8.3、9.1.2、11.1.3 参照]

5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群での血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

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

※再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1 日 1 回 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〉

- 7.8 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。
7.9 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。 [7.6、7.7、7.12、8.3、9.1.2、11.1.3 参照]

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	本剤を休薬する。 測定値が 1,000/ 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。 ・発熱性好中球減少症 [好中球数 500/ μ L 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。

※※ 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。

〈再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫〉

- 7.10 リツキシマブ (遺伝子組換え) の投与に際して、「17. 臨床成績」の項の内容、特に用法・用量及び適応患者を十分に理解した上で行うこと。また、併用するリツキシマブ (遺伝子組換え) の添付文書を熟読すること。
7.11 リツキシマブ (遺伝子組換え) 以外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。
7.12 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。 [7.6、7.7、7.9、8.3、9.1.2、11.1.3 参照]

再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキン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	50,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与で再開。
	休薬 2 回目以降、再度 50,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5 mg 減量して 1 日 1 回で再開。開始用量が 20 mg の場合は 5 mg 以下に減量しないこと。開始用量が 10 mg の場合は 2.5 mg 以下に減量しないこと。
好中球減少	1,000/ μ L 未満が 7 日以上持続 又は 発熱性好中球減少症 (1,000/ μ L 未満に減少及び体温 38.5 C 以上) 又は 500/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤 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 未満が 7 日以上持続 又は 発熱性好中球減少症 (1,000/ μ L 未満に減少及び体温 38.5 C 以上) 又は 500/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5 mg 減量して 1 日 1 回で再開。開始用量が 20 mg の場合は 5 mg 以下に減量しないこと。開始用量が 10 mg の場合は 2.5 mg 以下に減量しないこと。

「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」に対してレナリドミドをリツキシマブと併用するときのレナリドミドの用法・用量は、国際共同第 3 相 NHL-007 試験に基づき設定した。以下に、当該用法・用量の決定に至った経緯を示す。

2.2.1. NHL-007 試験での用法・用量の設定根拠

NHL-007 試験でレナリドミドはリツキシマブとの併用で投与することとしたが、この用法はレナリドミドの非臨床試験成績、レナリドミドとリツキシマブの薬物動態特性、及び臨床試験成績の報告に基づき設定した。非臨床薬理試験では、NHL 細胞株の Jeko-1 (マントル細胞リンパ腫 [MCL])、Namalwa 及び Raji (ヒトバーキットリンパ腫)、並びに Farage (ヒト B 細胞リンパ腫) に対し、レナリドミドとリツキシマブとの併用は抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を増強した (Wu, 2008)。また、MCL 及び播種性リンパ腫のマウスモデルに対し、レナリドミドとリツキシマブの併用で生存期間が顕著に改善し、循環血中のナチュラルキラー (NK) 細胞数及び腫瘍への NK 細胞浸潤も増加した (Hernandez-Ilizaliturri, 2005 ; Reddy, 2008 ; Zhang, 2009)。レナリドミドとリツキシマブの薬物動態特性としては、レナリドミドは経口投与で高いバイオアベイラビリティを示し、主に未変化体として腎排泄される一方、リツキシマブは静脈内投与され、肝臓やその他の臓器で代謝されることから、両薬剤を併用投与しても互いの全身曝露量に影響を及ぼすような相互作用は認められないと考えられる。また、NHL-007 試験計画当時、再発又は難治性の iNHL に対するレナリドミドとリツキシマブ併用の臨床試験としては、医師主導試験での成績 (Dutia, 2010) や CALGB が実施した CALGB 50401 試験の成績 (Leonard, 2012) が報告されていた。医師主導試験では、小規模の単群試験であったものの、再発又は難治性の FL に対する R²併用療法での奏効割合 (部分寛解 [PR] 以上) は 85% (11/13 名)、CR 割合は 38% (5/13 名) と良好であった。また、CALGB 50401 試験では、R²併用療法をレナリドミド単独療法と比較しており、再発性の FL に対する R²併用療法の奏効割合 (PR 以上) は 75%、CR 割合は 32% であり、レナリドミド単独療法 (奏効割合 : 49%、CR 割合 : 13%) と比べて良好であった。安全性はいずれの試験でも忍容可能と考えられた。これらの試験成績や報告に基づき、本試験でのレナリドミドの用法はリツキシマブとの併用とした。

また、NHL-007 試験でのレナリドミドの用量も上述の医師主導試験 (Dutia, 2010) 及び CALGB 50401 試験 (Leonard, 2012) に基づき設定した。医師主導試験でのリツキシマブとの併用でのレナリドミドの用法・用量は当初、レナリドミド 25 mg を 28 日サイクルの 1~21 日目に経口投与する方法であった。しかし、その後レナリドミド 25 mg が投与された患者 4 名中 2 名に腫瘍崩壊症候群 (TLS) が発現したことから、当該試験のレナリドミドの開始用量を 20 mg に変更 (予防薬としてアロプリノールも投与) し、それ以降 TLS の発現は認められなかった (Dutia, 2010)。また、CALGB 50401 試験では、リツキシマブとの併用でのレナリドミドの用法・用量として、レナリドミドを 28 日サイクルの 1~21 日目にサイクル 1 では 15 mg、サイクル 2~12 では 20 mg を 1 日 1 回経口投与した (計 12 サイクル) (Leonard, 2012)。これらの医師主導試験及び CALGB 50401 試験の結果、高い有効性と忍容可能な安全性が示された。

上記を踏まえ、NHL-007 試験ではリツキシマブとの併用下でのレナリドミドの用法・用量を 20 mg を 28 日サイクルの 1~21 日目に 1 日 1 回、最大 12 サイクルまで経口投与と設定した。

2.2.2. 本一変申請で推奨される用法・用量の設定根拠

上述のレナリドミドの用法・用量を用いて NHL-007 試験を実施した結果、日本人を含む再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に対し、R²併用療法は Rit 単独療法と比べて主要評価項目である PFS を

有意に延長し、OS が短くなる傾向もみられなかった。さらに奏効割合、奏効持続期間などの他の評価項目でも R² 併用療法は Rit 単独療法と比べて良好であった。

また、NHL-007 試験のほか、同じレナリドミドの用法・用量で再発又は難治性の B 細胞性 iNHL 患者に R² 併用療法を投与した CC-5013-NHL-008 試験でも、NHL-007 試験と同様に良好な結果が得られた。さらに、近年の文献報告でも iNHL 患者に対してリツキシマブとの併用下でレナリドミド 20 mg は有効かつ忍容可能であることが裏付けされている（Leonard, 2015 ; Chong, 2015 ; Tuscano, 2014 ; Fowler, 2014 ; Martin, 2014）。

なお、レナリドミドの主要な排泄経路が腎クリアランスであることから、NHL-007 試験ではクレアチニンクリアランスが 30 mL/min ~ < 60 mL/min の腎機能障害患者に対して、レナリドミドの開始用量を 10 mg に調節することとした。また、治療期間中に一定レベルの有害事象が発現した場合に休薬、減量等の用量調節を行う規定を設けており、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の用量を調節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。

以上、これまでに実施した試験の結果及び文献報告を踏まえ、本邦での「再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫」を効能・効果としたレナリドミドの用法・用量は「リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 20 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 サイクルとして最大 12 サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

なお、審査の過程で「用法及び用量に関連する注意」は以下の記載となった。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫〉

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

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

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

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

また、腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安の表を「7. 用法及び用量に関連する注意」の < 効能共通 > から「16.6.1. 腎機能障害患者」に移行した。

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>1. 警告</p> <p>1.1 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないこと。 [2.1、9.5 参照]</p> <p>1.2 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること¹⁾。 [2.2、9.5 参照]</p> <p>1.3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定 4 週間前から投与終了 4 週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。 [9.4.1、9.5 参照]</p> <p>1.4 本剤は精液中へ移行することから、投与終了 4 週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。 [9.4.2、16.3 参照]</p> <p>1.5 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。</p> <p>1.6 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 [9.1.1、11.1.1 参照]</p>	<p>変更なし</p>
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.1、9.5 参照]</p> <p>2.2 適正管理手順を遵守できない患者 [1.2、9.5 参照]</p> <p>2.3 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>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 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。 [16.3参照]</p> <p>8.2 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等の骨髓抑制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。 [7.6、7.7、7.9、<u>7.11</u>、9.1.2、11.1.3参照]</p> <p>8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。 [9.1.5、11.1.4参照]</p> <p>8.4 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>8.5 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、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。 [11.1.8参照]</p> <p>8.6 甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。 [11.1.12参照]</p> <p>8.7 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。 [11.1.17参照]</p> <p>8.8 本剤の投与により、疼痛、発熱、皮疹等を伴うリンパ節の腫大等を特徴とする腫瘍フレアがあらわれることがあるので、<u>患者の状態を十分に観察すること。</u></p>	<p>国際共同第3相試験（NHL-007試験）で腫瘍フレアが認められたため、当該試験結果及びCCDSを参考に腫瘍フレアに対する注意喚起を追記した。</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 深部静脈血栓症のリスクを有する患者 深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。 [1.6、11.1.1 参照]</p> <p>9.1.2 骨髓抑制のある患者 重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。 [7.6、7.7、7.9、<u>7.11</u>、8.2、11.1.3 参照]</p> <p>9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。</p> <p>9.1.4 サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>変更なし</p>

使用上の注意 (案) (下線部変更)	設定根拠						
<p>9.1.5 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性) 本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。 [8.3、11.1.4 参照]</p> <p>9.2 腎機能障害患者 投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。副作用が強くあらわれるおそれがある。また、腎機能障害が悪化することがある。 [7.1、16.6.1 参照]</p> <p>9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底 (男性は必ずコンドームを着用) させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。 [1.3、9.5 参照] 9.4.2 男性には、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底 (男性は必ずコンドームを着用) させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。 [1.4、16.3 参照]</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。 [1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.18 参照]</p> <p>9.6 授乳婦 授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。</p> <p>9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。</p>							
<p>10. 相互作用</p> <p>10.2 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="203 1234 1166 1354"> <thead> <tr> <th data-bbox="203 1234 394 1264">薬剤名等</th> <th data-bbox="394 1234 863 1264">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="863 1234 1166 1264">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="203 1264 394 1354">ジギタリス製剤 (ジゴキシン等) [16.7.1 参照]</td> <td data-bbox="394 1264 863 1354">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 data-bbox="863 1264 1166 1354">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) [16.7.1 参照]	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明	変更なし
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
ジギタリス製剤 (ジゴキシン等) [16.7.1 参照]	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明					
<p>11. 副作用 次の副作用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>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 深部静脈血栓症 (6.2%)、肺塞栓症 (3.0%) [1.6、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.2 脳梗塞、一過性脳虚血発作 (1.5%)</p> <p>11.1.3 骨髄抑制 汎血球減少症 (1.1%)、好中球減少症 (40.1%)、血小板減少症 (19.2%)、貧血 (20.4%)、発熱性好中球減少症 (2.2%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。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。 [7.6、7.7、7.9、7.11、8.2、9.1.2 参照]</p> <p>11.1.4 感染症 (22.0%) 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。 [8.3、9.1.5 参照]</p> <p>11.1.5 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)</p>	<p>11.1：国際共同第3相試験 (NHL-007 試験) の結果及びCCDSを参考に、リツキシマブとの併用投与で注意喚起すべき安全性情報と考えられた重大な副作用の情報を追加・変更した。</p> <p>11.2：その他の副作用として、CCDS及び国際共同第3相試験 (NHL-007 試験) を含めた臨床試験での結果に基づき事象を追加し、頻度を更新した。</p>						

使用上の注意（案）（下線部変更）		設定根拠																																				
<p>本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.6 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%）</p> <p>11.1.7 過敏症 アナフィラキシー（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）、発疹（14.0%）、蕁麻疹（0.6%）等の過敏症があらわれることがある。</p> <p>11.1.8 腫瘍崩壊症候群（0.2%） 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。[8.5 参照]</p> <p>11.1.9 間質性肺疾患（0.3%）</p> <p>11.1.10 心筋梗塞、心不全、不整脈 心筋梗塞（0.4%）、心不全（1.1%）、心房細動等の不整脈（3.1%）が報告されている。</p> <p>11.1.11 末梢神経障害 錯感覚（7.5%）、末梢性ニューロパチー（5.5%）、感覚鈍麻（3.3%）、筋力低下（2.2%）等の末梢神経障害が報告されている。</p> <p>11.1.12 甲状腺機能低下症（0.9%） [8.6 参照]</p> <p>11.1.13 消化管穿孔（0.1%）</p> <p>11.1.14 起立性低血圧（0.4%）</p> <p>11.1.15 痙攣（頻度不明）</p> <p>11.1.16 肝機能障害、黄疸（3.9%） AST、ALT、γ-GTP 上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。</p> <p>11.1.17 重篤な腎障害（2.2%） 腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.7 参照]</p> <p>11.1.18 催奇形性（頻度不明） 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[9.5 参照]</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸</td> <td>便秘（21.2%）、下痢、悪心</td> <td>嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、口内炎、上腹部痛</td> <td>腹部不快感、胃腸炎、腸炎</td> </tr> <tr> <td>心臓</td> <td></td> <td></td> <td>動悸</td> </tr> <tr> <td>血管</td> <td></td> <td>低血圧</td> <td>高血圧、潮紅</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>呼吸困難、咳嗽</td> <td>鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、上気道の炎症、嘔声</td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td>筋痙縮</td> <td>四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛</td> <td>筋骨格痛、骨痛、ミオパチー、筋骨格硬直、頸部痛</td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td></td> <td>甲状腺機能亢進症、クッシング症候群</td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td>食欲不振</td> <td>低カリウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低リン酸血症</td> <td>脱水、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、痛風、低蛋白血症、高カリウム血症、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、白血球数増加、好塩基球増加、播種性血管内凝固</td> </tr> </tbody> </table>			5%以上	1~5%未満	1%未満	胃腸	便秘（21.2%）、下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、口内炎、上腹部痛	腹部不快感、胃腸炎、腸炎	心臓			動悸	血管		低血圧	高血圧、潮紅	呼吸器		呼吸困難、咳嗽	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、上気道の炎症、嘔声	筋骨格	筋痙縮	四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛	筋骨格痛、骨痛、ミオパチー、筋骨格硬直、頸部痛	内分泌			甲状腺機能亢進症、クッシング症候群	代謝	食欲不振	低カリウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低リン酸血症	脱水、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、痛風、低蛋白血症、高カリウム血症、高クロール血症、低尿酸血症	血液			好酸球増加症、白血球数増加、好塩基球増加、播種性血管内凝固	
	5%以上	1~5%未満	1%未満																																			
胃腸	便秘（21.2%）、下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、口内炎、上腹部痛	腹部不快感、胃腸炎、腸炎																																			
心臓			動悸																																			
血管		低血圧	高血圧、潮紅																																			
呼吸器		呼吸困難、咳嗽	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、上気道の炎症、嘔声																																			
筋骨格	筋痙縮	四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛	筋骨格痛、骨痛、ミオパチー、筋骨格硬直、頸部痛																																			
内分泌			甲状腺機能亢進症、クッシング症候群																																			
代謝	食欲不振	低カリウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低リン酸血症	脱水、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、痛風、低蛋白血症、高カリウム血症、高クロール血症、低尿酸血症																																			
血液			好酸球増加症、白血球数増加、好塩基球増加、播種性血管内凝固																																			

使用上の注意 (案) (下線部変更)				設定根拠
精神・神経系	味覚異常	浮動性めまい、振戦、不眠症、頭痛、傾眠、錯乱状態	うつ病、易刺激性、不安、気分動揺、譫妄	
皮膚	そう痒症	皮膚乾燥、紅斑、多汗、脱毛症	湿疹	
眼		霧視、白内障		
その他	疲労 (21.1%)、腫瘍フレア (10.9%) ^{注)} 、無力症、末梢性浮腫	発熱、体重減少、浮腫、倦怠感	悪寒、CRP 増加、ALP 増加、挫傷、LDH 増加、胸痛、体重増加、転倒、フィブリン D ダイマー増加、アミラーゼ増加	
注) 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相試験並びに再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国際共同第III相試験結果に基づく発現頻度				
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調剤時の注意 脱カプセルをしないこと。 14.2 薬剤交付時の注意 14.2.1 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ある。 14.2.2 カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するよう指導すること。				変更なし
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 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 ²⁾ 。 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 ²⁾ 。 未治療の慢性リンパ性白血病 (承認外効能・効果) 患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与群で対照 (クロラムブシル (国内未承認)) 群と比較して死亡リスクが92%増加したことが報告されている。また、本剤投与群で対照群と比較して、心房細動、心筋梗塞、心不全等の重篤な循環器系の副作用の発現割合が高かったことが報告されている ³⁾ 。				本剤の CCDS を参考に、未治療の慢性リンパ性白血病を対象とした海外臨床試験での情報を追加した。

4. 参考文献

- Chong EA, Ahmadi T, Aquino NA, Svoboda J, Nasta SD, Mato AR, et al. Combination of lenalidomide and rituximab overcomes rituximab resistance in patients with indolent B-cell and mantle cell lymphomas. *Clin Cancer Res.* 2015;21(8):1835-42.
- Dutia M, DeRoock I, Chee K, O'Donnell R, Quirch C, Reed-Pease C, et al. Analysis of a phase 2 study of lenalidomide and rituximab in relapsed or refractory non-hodgkin's lymphoma [abstract]. *Haematologica.* 15th Congress of the European Hematology Association Abstract Book. 2010;95(Suppl 2):Abstract 0295.
- Fowler NH, Davis RE, Rawal S, Nastoupil L, Hagemester FB, McLaughlin P, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1311-8.
- Hernandez-Ilizaliturri FJ, Reddy N, Holkova B, Ottman E, Czuczman MS. Immunomodulatory drug CC-5013 or CC-4047 and rituximab enhance antitumor activity in a severe combined immunodeficient mouse lymphoma model. *Clin Cancer Res.* 2005;11(16):5984-92.
- Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3635-40.
- Leonard J, Jung SH, Johnson JL, Bartlett N, Blum KA, Cheson BD, et al. CALGB 50401: A randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma [abstract]. *J Clin Oncol.* 2012;30(15 Suppl May 20):Abstract 8000.
- Martin P, Jung SH, Johnson JL, Pitcher B, Elstrom RL, Bartlett N, et al. CALGB 50803 (ALLIANCE): a phase II trial of lenalidomide plus rituximab in patients with previously untreated follicular lymphoma [abstract]. *J Clin Oncol.* 50th ASCO Annual Meeting Abstracts. 2014;32(15 Suppl May 30):Abstract 8521.
- Reddy N, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Roth M, Vaughn M, Knight J, et al. Immunomodulatory drugs stimulate natural killer-cell function, alter cytokine production by dendritic cells, and inhibit angiogenesis enhancing the anti-tumour activity of rituximab in vivo. *Br J Haematol.* 2008;140(1):36-45.
- Tuscano JM, Dutia M, Chee K, Brunson A, Reed-Pease C, Abedi M, et al. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2014;165(3):375-81.
- Wu L, Adams M, Carter T, Chen R, Muller G, Stirling D, et al. Lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells. *Clin Cancer Res.* 2008;14(14):4650-7.
- Zhang L, Qian Z, Cai Z, Sun L, Wang H, Bartlett JB, et al. Synergistic antitumor effects of lenalidomide and rituximab on mantle cell lymphoma in vitro and in vivo. *Am J Hematol.* 2009;84(9):553-9.

TABLE OF CONTENTS

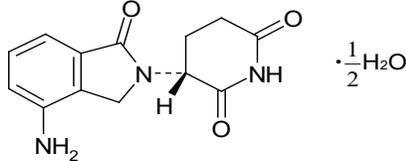
1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....2

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」）の効能又は効果、用法及び用量に「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」を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	<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 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</p> <p>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> <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 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。</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	<p>原体：レナリドミド水和物</p> <p>製剤：</p> <p>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</p> <p>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</p>

	単回投与毒性				
	動物種	投与経路	概略の致死量		
毒性	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		
	反復投与毒性				
		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
		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	<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> <p>① 副作用の種類</p> <table border="0"> <tr><td>好中球減少症</td><td style="text-align: right;">12</td></tr> <tr><td>血小板減少症</td><td style="text-align: right;">12</td></tr> <tr><td>白血球減少症</td><td style="text-align: right;">11</td></tr> <tr><td>リンパ球減少症</td><td style="text-align: right;">9</td></tr> <tr><td>高血糖</td><td style="text-align: right;">7</td></tr> <tr><td>倦怠感</td><td style="text-align: right;">6</td></tr> <tr><td>貧血</td><td style="text-align: right;">6 等</td></tr> </table> <p>② 臨床検査値異常の種類</p> <table border="0"> <tr><td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td><td style="text-align: right;">4</td></tr> <tr><td>ヘモグロビン減少</td><td style="text-align: right;">4</td></tr> <tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td style="text-align: right;">3</td></tr> <tr><td>血中甲状腺刺激ホルモン増加</td><td style="text-align: right;">2</td></tr> <tr><td>活性化部分トロンボプラスチン時間短縮</td><td style="text-align: right;">2 等</td></tr> </table>	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	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		
	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																									
	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																									
	<p>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</p> <p>副作用発現率 11/11=100%</p> <p>① 副作用の種類</p> <table border="0"> <tr><td>血小板減少症</td><td style="text-align: right;">11</td></tr> <tr><td>白血球減少症</td><td style="text-align: right;">10</td></tr> <tr><td>好中球減少症</td><td style="text-align: right;">10</td></tr> <tr><td>リンパ球減少症</td><td style="text-align: right;">7</td></tr> <tr><td>便秘</td><td style="text-align: right;">7 等</td></tr> </table> <p>② 臨床検査値異常の種類</p> <table border="0"> <tr><td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> <tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> <tr><td>血中アルカリホスファターゼ増加</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> <tr><td>血中尿酸増加</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> <tr><td>フィブリン D ダイマー増加</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> <tr><td>フィブリン分解産物増加</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> <tr><td>INR 増加</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> <tr><td>平均赤血球容積異常</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> </table>	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	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
	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																									
	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																										

	<p>3. 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</p> <p>副作用発現率 26/26=100%</p> <p>① 副作用の種類 例数</p> <p>血小板減少症 20</p> <p>好中球減少症 19</p> <p>リンパ球減少症 18</p> <p>貧血 14</p> <p>白血球減少症 13 等</p> <p>② 臨床検査値異常の種類 例数</p> <p>C-反応性蛋白増加 10</p> <p>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6</p> <p>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6</p> <p>血中尿素増加 5 等</p>
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 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫</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 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</p> <p>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> <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 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。</p> <p>再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫</p> <p><u>リツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 20mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして最大 12 サイクルまで投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></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> <p>① 副作用の種類</p> <table border="0"> <tr><td>好中球減少症</td><td style="text-align: right;">12</td></tr> <tr><td>血小板減少症</td><td style="text-align: right;">12</td></tr> <tr><td>白血球減少症</td><td style="text-align: right;">11</td></tr> <tr><td>リンパ球減少症</td><td style="text-align: right;">9</td></tr> <tr><td>高血糖</td><td style="text-align: right;">7</td></tr> <tr><td>倦怠感</td><td style="text-align: right;">6</td></tr> <tr><td>貧血</td><td style="text-align: right;">6 等</td></tr> </table> <p>② 臨床検査値異常の種類</p> <table border="0"> <tr><td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td><td style="text-align: right;">4</td></tr> <tr><td>ヘモグロビン減少</td><td style="text-align: right;">4</td></tr> <tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td style="text-align: right;">3</td></tr> <tr><td>血中甲状腺刺激ホルモン増加</td><td style="text-align: right;">2</td></tr> <tr><td>活性化部分トロンボプラスチン時間短縮</td><td style="text-align: right;">2 等</td></tr> </table>	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	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		
	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																									
	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																									
	<p>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</p> <p>副作用発現率 11/11=100%</p> <p>① 副作用の種類</p> <table border="0"> <tr><td>血小板減少症</td><td style="text-align: right;">11</td></tr> <tr><td>白血球減少症</td><td style="text-align: right;">10</td></tr> <tr><td>好中球減少症</td><td style="text-align: right;">10</td></tr> <tr><td>リンパ球減少症</td><td style="text-align: right;">7</td></tr> <tr><td>便秘</td><td style="text-align: right;">7 等</td></tr> </table> <p>② 臨床検査値異常の種類</p> <table border="0"> <tr><td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> <tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> <tr><td>血中アルカリホスファターゼ増加</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> <tr><td>血中尿酸増加</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> <tr><td>フィブリン D ダイマー増加</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> <tr><td>フィブリン分解産物増加</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> <tr><td>INR 増加</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> <tr><td>平均赤血球容積異常</td><td style="text-align: right;">1</td></tr> </table>	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	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
	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																									
	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																										

	<p>3. 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</p> <p>副作用発現率 26/26=100%</p> <table border="0"> <tr> <td>① 副作用の種類</td> <td>例数</td> </tr> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>好中球減少症</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>リンパ球減少症</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>白血球減少症</td> <td>13 等</td> </tr> <tr> <td>② 臨床検査値異常の種類</td> <td>例数</td> </tr> <tr> <td>C-反応性蛋白増加</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>血中尿素増加</td> <td>5 等</td> </tr> </table> <p>4. 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CC-5013-NHL-007)、中間解析</p> <p>副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現率 159/176=90.3%</p> <table border="0"> <tr> <td>① 副作用の種類</td> <td>例数</td> </tr> <tr> <td><u>好中球減少症</u></td> <td><u>98</u></td> </tr> <tr> <td><u>白血球減少症</u></td> <td><u>34</u></td> </tr> <tr> <td><u>下痢</u></td> <td><u>34</u></td> </tr> <tr> <td><u>便秘</u></td> <td><u>28</u></td> </tr> <tr> <td><u>疲労</u></td> <td><u>26 等</u></td> </tr> </table>	① 副作用の種類	例数	血小板減少症	20	好中球減少症	19	リンパ球減少症	18	貧血	14	白血球減少症	13 等	② 臨床検査値異常の種類	例数	C-反応性蛋白増加	10	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	血中尿素増加	5 等	① 副作用の種類	例数	<u>好中球減少症</u>	<u>98</u>	<u>白血球減少症</u>	<u>34</u>	<u>下痢</u>	<u>34</u>	<u>便秘</u>	<u>28</u>	<u>疲労</u>	<u>26 等</u>
① 副作用の種類	例数																																		
血小板減少症	20																																		
好中球減少症	19																																		
リンパ球減少症	18																																		
貧血	14																																		
白血球減少症	13 等																																		
② 臨床検査値異常の種類	例数																																		
C-反応性蛋白増加	10																																		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6																																		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6																																		
血中尿素増加	5 等																																		
① 副作用の種類	例数																																		
<u>好中球減少症</u>	<u>98</u>																																		
<u>白血球減少症</u>	<u>34</u>																																		
<u>下痢</u>	<u>34</u>																																		
<u>便秘</u>	<u>28</u>																																		
<u>疲労</u>	<u>26 等</u>																																		
会社																																			

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

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	試験番号*	GLP	評価/参考資料の別	申請電子データの有無
4.2.1.1.1	Effect of Single Agent Lenalidomide, Rituximab and Their Combination on T and Natural Killer Cell Lytic Immune Synapses in Follicular Lymphoma Ex Vivo	[Redacted]	[Redacted]	UK	海外	CC-5013-10202017AR	/	参考	無
4.2.1.1.2	Effect of Lenalidomide Treatment as a Single Agent and in Combination with Rituximab in Follicular and Marginal Zone Lymphoma			Celgene Corp Summit, New Jersey, USA	海外	8195-014	/	評価	無
4.2.1.1.3	Effect of Lenalidomide Treatment as a Single Agent or in Combination with Rituximab in a Preclinical Model of Splenic Marginal Zone Lymphoma			Celgene Corp Summit, New Jersey, USA	海外	8195-008	/	評価	無

4.2.2 薬物動態試験

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	試験番号*	GLP	評価/参考資料の別	申請電子データの有無
該当資料なし									

4.2.3 毒性試験

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	試験番号*	GLP	評価/参考資料の別	申請電子データの有無
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	申請電子データの有無
4.3.1	Rate of CRL4 ^{crbn} substrate Ikaros and Aiolos degradation underlies differential activity of lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma cells by regulation of c-Myc and IRF4.	Bjorklund CC	Blood Cancer J. 2015;5:e354.	—	—
4.3.2	Lenalidomide mode of action: linking bench and clinical findings.	Davies F	Blood Rev. 2010;24(suppl 1):S13-S19.	—	—
4.3.3	The emerging role of lenalidomide in the management of mantle cell lymphoma (MCL).	Dawar R	Best Pract Res Clin Haematol. 2012;25(2):185-190.	—	—
4.3.4	Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia.	Ferrajoli A	Blood. 2008;111(11):5291-5297.	—	—
4.3.5	Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: An open-label, phase 2 trial.	Fowler NH	Lancet Oncol. 2014;15(12):1311-1318.	—	—

4.3.6	Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4 ^{crbn} .	Gandhi AK	Br J Haematol. 2014;164(6):811-821.	—	—
4.3.7	Activity of lenalidomide in mantle cell lymphoma can be explained by NK cell-mediated cytotoxicity.	Hagner PR	Br J Haematol. 2017;179(3):399-409.	—	—
4.3.8	CC-122, a pleiotropic pathway modifier, mimics an interferon response and has antitumor activity in DLBCL.	Hagner PR	Blood. 2015;126(6):779-789.	—	—
4.3.9	Pleiotropic mechanisms of action of lenalidomide efficacy in del(5q) myelodysplastic syndromes.	Heise C	Expert Rev Anticancer Ther. 2010;10(10):1663-1672.	—	—
4.3.10	Immunomodulatory drug CC-5013 or CC-4047 and rituximab enhance antitumor activity in a severe combined immunodeficient mouse lymphoma model.	Hernandez-Ilizaliturri FJ	Clin Cancer Res. 2005;11(16):5984-5992.	—	—
4.3.11	Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity.	Ito T	Science. 2010;327(5971):1345-1350.	—	—
4.3.12	Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies.	Kotla V	J Hematol Oncol. 2009;2:36-45.	—	—
4.3.13	Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells.	Krönke J	Science. 2014;343(6168):301-305.	—	—
4.3.14	Human NK cell lytic granules and regulation of their exocytosis.	Krzewski K	Front Immunol. 2012;3:335.	—	—
4.3.15	Lenalidomide—a transforming therapeutic agent in myelodysplastic syndromes.	List A	Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9(suppl 3):S302-S304.	—	—
4.3.16	Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide.	Lopez-Girona A	Leukemia. 2012;26(11):2326-2335.	—	—
4.3.17	The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of ikaros proteins.	Lu G	Science. 2014;343(6168):305-309.	—	—
4.3.18	Biological activity of lenalidomide and its underlying therapeutic effects in multiple myeloma.	Martiniani R	Adv Hematol. 2012;2012:842945	—	—
4.3.19	Follicular lymphoma cells induce T-cell immunological synapse dysfunction that can be repaired with lenalidomide: implications for the tumor microenvironment and immunotherapy.	Ramsay AG	Blood 2009;114(21):4713-4720.	—	—
4.3.20	Chronic lymphocytic leukemia T cells show impaired immunological synapse formation that can be reversed with an immunomodulating drug.	Ramsay AG	J Clin Invest. 2008;118(7):2427-2437.	—	—
4.3.21	Immunomodulatory drugs stimulate natural killer-cell function, alter cytokine production by dendritic cells, and inhibit angiogenesis enhancing the anti-tumour activity of rituximab in vivo.	Reddy N	Br J Haematol. 2008;140(1):36-45.	—	—

4.3.22	Enhancement of cytokine production and AP-1 transcriptional activity in T cells by thalidomide-related immunomodulatory drugs.	Schafer PH	J Pharmacol Exp Ther. 2003;305(3):1222-1232.	—	—
4.3.23	Follicular lymphoma: The role of the tumor microenvironment in prognosis.	Sugimoto T	J Clin Exp Hematop. 2016;56(1):1-19.	—	—
4.3.24	Lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20 ⁺ tumor cells.	Wu L	Clin Cancer Res. 2008;14(14):4650-4657.	—	—
4.3.25	A review of the history, properties, and use of the immunomodulatory compound lenalidomide.	Zeldis JB	Ann N Y Acad Sci. 2011;1222:76-82.	—	—
4.3.26	Immunomodulatory drugs Revlimid [®] (lenalidomide) and CC-4047 induce apoptosis of both hematological and solid tumor cells through NK cell activation.	Zhu D	Cancer Immunol Immunother. 2008;57(12):1849-1859.	—	—
4.3.27	Molecular mechanism of action of the immune-modulatory drugs, thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma.	Zhu YX	Leuk Lymphoma. 2013;54(4):683-687.	—	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

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

該当資料なし

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

該当資料なし

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

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	申請電子データの有無
5.3.5.1.1	A phase 3, double-blind randomized study to compare the efficacy and safety of rituximab plus lenalidomide (CC-5013) versus rituximab plus placebo in subjects with relapsed/refractory indolent lymphoma	Myron S. Czuczman	2013.11 ～2018.06 カットオフ	日本及び 海外96施設	国際 共同	セルジーン社内資料 試験番号:CC-5013- NHL-007	評価資料	無
5.3.5.1.2	A phase 3b randomized study of lenalidomide (CC-5013) plus rituximab maintenance therapy followed by lenalidomide single-agent maintenance versus rituximab maintenance in subjects with relapsed/refractory follicular, marginal zone or mantle cell lymphoma	Myron S. Czuczman, Justin L. Ricker	2014.09 ～2017.05 カットオフ	米国80施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号:CC-5013- NHL-008	参考資料	無
5.3.5.1.3	A phase 3 open-label randomized study to compare the efficacy and safety of rituximab plus lenalidomide (CC-5013) versus rituximab plus chemotherapy followed by rituximab in subjects with previously untreated follicular lymphoma	Florence Broussais, Myron S. Czuczman	2011.12 ～2017.05 カットオフ	日本及び 海外136施設	国際 共同	セルジーン社内資料 試験番号:RV-FOL- GELARC-0683/RV- FOL-GELARC-0683C	参考資料	無

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	申請電子データの有無
5.3.5.2.1	A phase 2, multicenter, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent lenalidomide (Revlimid®, CC-5013) in subjects with relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma	Robert D. Knight	2005.08～ 2008.04	米国及びカナダ 15施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号:CC-5013- NHL-001	参考資料	無

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	申請電子データの有無
5.3.5.3.1	Integrated summary of efficacy	—	—	—	海外	セルジーン社内資料	参考資料	無
5.3.5.3.2	Integrated summary of safety	—	—	—	海外	セルジーン社内資料	参考資料	無
5.3.5.3.3	Integrated summary of safety in Japan	—	—	—	国内	セルジーン社内資料	参考資料	無
5.3.5.3.4	Second primary malignancy document	—	—	—	海外	セルジーン社内資料	参考資料	無

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

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	申請電子データの有無
5.3.6.1	Periodic safety update report	—	2016.12～ 2017.12	—	海外	セルジーン社内資料	評価資料	無

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	申請電子データの有無
5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表								
5.3.7.1	CC-5013-NHL-007 症例一覧表	—	—	—	—	セルジーン社内資料 試験番号:CC-5013-NHL-007	評価資料	無
5.3.7.2 有害事象症例一覧表								
5.3.7.2	CC-5013-NHL-007 有害事象症例一覧表	—	—	—	—	セルジーン社内資料 試験番号:CC-5013-NHL-007	評価資料	無
5.3.7.3 重篤な有害事象症例一覧表								
5.3.7.3	CC-5013-NHL-007 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-NHL-007	評価資料	無
5.3.7.4 臨床検査値異常変動症例一覧表								
5.3.7.4	CC-5013-NHL-007 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-NHL-007	評価資料	無

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	申請電子データの有無
5.4.1	造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版	一般社団法人 日本血液学会 編	金原出版株式会社; 2018.	参考資料	—
5.4.2	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 監修	中外医学社; 2009.	参考資料	—
5.4.3	「リツキサン®点滴静注100 mg/500 mg」 2018年6月改訂 (第23版)	全薬工業株式会社	医療用医薬品添付文書	参考資料	—
5.4.4	Benchmark of progression free survival for multiple lines of therapy in follicular lymphoma treated in the rituximab era [abstract].	Alperovich A	Blood. 58th ASH Annual Meeting Abstracts. 2016;128(22): Abstract 2955.	参考資料	—
5.4.5	Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001-2006.	Aoki R	Pathol Int. 2008;58(3):174-82.	参考資料	—
5.4.6	Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial.	Ardeshtna KM	Lancet Oncol. 2014;15(4):424-35.	参考資料	—

5.4.7	Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study.	Casulo C	J Clin Oncol. 2015;33(23):2516-22.	参考資料	—
5.4.8	Revised response criteria for malignant lymphoma.	Cheson BD	J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.	参考資料	—
5.4.9	Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas.	Cheson BD	J Clin Oncol. 1999;17(4):1244-53. Erratum in: J Clin Oncol. 2000;18(11):2351.	参考資料	—
5.4.10	Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States.	Chihara D	Br J Haematol. 2014;164(4):536-45.	参考資料	—
5.4.11	Combination of lenalidomide and rituximab overcomes rituximab resistance in patients with indolent B-cell and mantle cell lymphomas.	Chong EA	Clin Cancer Res. 2015;21(8):1835-42.	参考資料	—
5.4.12	Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naive or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial.	Coiffier B	Lancet Oncol. 2011;12(8):773-84.	参考資料	—
5.4.13	Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma.	Czuczman MS	J Clin Oncol. 2005;23(4):694-704.	参考資料	—
5.4.14	Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment.	Davis TA	J Clin Oncol. 2000;18(17):3135-43.	参考資料	—
5.4.15	Combined treatment with anti-CD20 (rituximab) and CHOP in relapsed advanced-stage follicular lymphomas.	Domingo-Domènech E	Haematologica. 2002;87(11):1229-30.	参考資料	—
5.4.16	Analysis of a phase 2 study of lenalidomide and rituximab in relapsed or refractory non-hodgkin's lymphoma [abstract].	Dutia M	Haematologica. 15th Congress of the European Hematology Association Abstract Book. 2010;95 (Suppl 2):Abstract 0295.	参考資料	—
5.4.17	Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4): methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1).	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use	Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf .	参考資料	—

5.4.18	Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project.	Federico M	J Clin Oncol. 2009;27(27):4555-62.	参考資料	—
5.4.19	Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics.	Food and Drug Administration	Available from: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf .	参考資料	—
5.4.20	The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group.	Forstpointner R	Blood. 2004;104(10):3064-71.	参考資料	—
5.4.21 (4.3.5)	Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial.	Fowler NH	Lancet Oncol. 2014;15(12):1311-8.	参考資料	—
5.4.22	Lenalidomide and rituximab for untreated indolent lymphoma: final results of a phase II study [abstract].	Fowler NH	Blood. 54th ASH Annual Meeting Abstracts. 2012;120(21): Abstract 901.	参考資料	—
5.4.23	Follicular lymphoma in the United States: first report of the National LymphoCare Study.	Friedberg JW	J Clin Oncol. 2009;27(8):1202-8.	参考資料	—
5.4.24	Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule.	Ghielmini M	Blood. 2004;103(12):4416-23.	参考資料	—
5.4.25	Goldman-Cecil Medicine. 25th ed. volume 1.	Goldman L	Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.	参考資料	—
5.4.26	Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma.	Hainsworth JD	J Clin Oncol. 2002;20(20):4261-7.	参考資料	—
5.4.27	Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection.	Hermine O	N Engl J Med. 2002;347(2):89-94.	参考資料	—
5.4.28 (4.3.10)	Immunomodulatory drug CC-5013 or CC-4047 and rituximab enhance antitumor activity in a severe combined immunodeficient mouse lymphoma model.	Hernandez-Ilizaliturri FJ	Clin Cancer Res. 2005;11(16):5984-92.	参考資料	—

5.4.29	Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center.	Johnson PW	J Clin Oncol. 1995;13(1):140-7.	参考資料	—
5.4.30	Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study.	Junlén HR	Leukemia. 2015;29(3):668-76.	参考資料	—
5.4.31	Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies.	Kahl BS	Blood. 2016;127(17):2055-63.	参考資料	—
5.4.32	Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance).	Leonard JP	J Clin Oncol. 2015;33(31):3635-40.	参考資料	—
5.4.33	CALGB 50401: A randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma [abstract].	Leonard J	J Clin Oncol. 2012;30(15 Suppl May 20):Abstract 8000.	参考資料	—
5.4.34	CALGB 50803 (ALLIANCE): a phase II trial of lenalidomide plus rituximab in patients with previously untreated follicular lymphoma [abstract].	Martin P	J Clin Oncol. 50th ASCO Annual Meeting Abstracts. 2014;32(15 Suppl May 30):Abstract 8521.	参考資料	—
5.4.35	Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program.	McLaughlin P	J Clin Oncol. 1998;16(8):2825-33.	参考資料	—
5.4.36	Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001.	Morton LM	Blood. 2006;107(1):265-76.	参考資料	—
5.4.37	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines [®]): B-cell lymphomas, V.1.2019.	National Comprehensive Cancer Network	Available from: https://www.nccn.org .	参考資料	—
5.4.38	Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database.	Olszewski AJ	Cancer. 2013;119(3):629-38.	参考資料	—
5.4.39	Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma.	Piro LD	Ann Oncol. 1999;10(6):655-61.	参考資料	—
5.4.40 (4.3.21)	Immunomodulatory drugs stimulate natural killer-cell function, alter cytokine production by dendritic cells, and inhibit angiogenesis enhancing the anti-tumour activity of rituximab in vivo.	Reddy N	Br J Haematol. 2008;140(1):36-45.	参考資料	—

5.4.41	Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma.	Robinson KS	J Clin Oncol. 2008;26(27):4473-9.	参考資料	—
5.4.42	Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial.	Rummel M	Lancet Oncol. 2016;17(1):57-66.	参考資料	—
5.4.43	Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma.	Rummel MJ	J Clin Oncol. 2005;23(15):3383-9.	参考資料	—
5.4.44	Cause of death in follicular lymphoma in the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts [abstract].	Sarkozy C	Hematol Oncol. 14th International Conference on Malignant Lymphoma Palazzo dei Congressi. 2017;35(S2): Abstract 16.	参考資料	—
5.4.45	Dissecting follicular lymphoma: high versus low risk.	Smith SM	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:561-7.	参考資料	—
5.4.46	Follicular lymphoma international prognostic index.	Solal-Céligny P	Blood. 2004;104(5):1258-65.	参考資料	—
5.4.47	WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. revised 4th ed.	Swerdlow SH	Lyon: IARC; 2017.	参考資料	—
5.4.48	Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03.	Taverna C	J Clin Oncol. 2016;34(5):495-500.	参考資料	—
5.4.49	A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma.	The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project	Blood. 1997;89(11):3909-18.	参考資料	—
5.4.50	A MALT lymphoma prognostic index.	Thieblemont C	Blood. 2017;130(12):1409-17.	参考資料	—
5.4.51	Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma.	Thieblemont C	Blood. 2016;127(17):2064-71.	参考資料	—
5.4.52	Nodal marginal zone B-cell lymphoma: a diagnostic and therapeutic dilemma.	Traverse-Glehen A	Oncology (Williston Park). 2012;26(1):92-9, 103-4.	参考資料	—
5.4.53	Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma.	Tuscano JM	Br J Haematol. 2014;165(3):375-81.	参考資料	—

5.4.54	Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study.	van Oers MH	J Clin Oncol. 2010;28(17):2853-8.	参考資料	—
5.4.55	Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma.	Witzig TE	J Clin Oncol. 2009;27(32):5404-9.	参考資料	—
5.4.56	Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma.	Witzig TE	J Clin Oncol. 2002;20(10):2453-63.	参考資料	—
5.4.57 (4.3.24)	Lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells.	Wu L	Clin Cancer Res. 2008;14(14):4650-7.	参考資料	—
5.4.58	Synergistic antitumor effects of lenalidomide and rituximab on mantle cell lymphoma in vitro and in vivo.	Zhang L	Am J Hematol. 2009;84(9):553-9.	参考資料	—
5.4.59	The many faces of marginal zone lymphoma.	Zinzani PL	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:426-32.	参考資料	—