

lenalidomide hydrate (JAN)
レナリドミド水和物
免疫調節薬 (IMiDs)

429

【基本電子添文】 レブラミドカプセル2025年2月改訂

【製品】 規制等：(毒) [処方] 《レブラミドカプセル5mg
2010.06.25承認》
レナリドミドカプセル2.5・5mg (沢井 東和薬品 富士製薬
藤本一日本化薬 ブリストル販売ーブリストル)
レブラミド Revlimid カプセル2.5・5mg (ブリストル)

【組成】 [カプセル]：1カプセル中レナリドミドとして
2.5mg, 5mg
レナリドミド水和物2.587mgはレナリドミド2.5mgに相当

【効能・効果】 ①多発性骨髄腫 ②〔藤本製造販売品 (2.5mg)を除く〕5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 ③〔レブラミド〕再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫 ④〔レブラミド〕再発又は難治性のろ胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫

【効能関連注意】 ①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：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 (臨床成績①③④⑤参照) ②5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群：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 ③〔レブラミド〕再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫：臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について, 臨床成績の項の内容を熟知し, 本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で, 適応患者の選択を行う (臨床成績③参照)

【用法・用量】 レナリドミドとして ①多発性骨髄腫 ④〔レブラミド〕他の抗悪性腫瘍剤との併用において, 併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して, 次のA法又はB法で経口投与。なお, 患者の状態により適宜減量。A法：1日1回25mgを21日間連日投与後, 7日間休薬。これを1サイクルとして投与を繰り返す。B法：1日1回25mgを14日間連日投与後, 7日間休薬。これを1サイクルとして投与を繰り返す ⑤〔レブラミドを除く〕デキサメタゾンとの併用において, 1日1回25mgを21日間連日経口投与後, 7日間休薬。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 ②〔藤本製造販売品 (2.5mg)を除く〕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10mgを21日間連日経口投与後, 7日間休薬。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 ③〔レブラミド〕再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫：1日1回25mgを連日経口投与。なお, 患者の状態により適宜減量 ④〔レブラミド〕再発又は難治性のろ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, 1日1回20mgを21日間連日経口投与後, 7日間休薬。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。

す。なお, 患者の状態により適宜減量
【用法関連注意】 ①効能共通 ④腎機能障害患者では, 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 (特定背景関連注意②, 薬物動態⑥, 臨床成績①③参照) ⑥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, 高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい (薬物動態②参照) 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, 休薬か中止を考慮する。投与の再開は, 患者の状態に応じて判断する ②多発性骨髄腫 ③④〔レブラミド〕本剤の投与サイクル, 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について, 臨床成績の項の内容を熟知し, 国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で, 選択する (臨床成績①③④⑤参照) ④〔レブラミドを除く〕本剤を含むがん化学療法は, 臨床成績の項の内容, 特に, 用法・用量を十分に理解した上で行う ⑥本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない ③血小板減少又は好中球減少が発現した場合には, 次表を参照し休薬等を考慮する (重要な基本的注意②, 特定背景関連注意①⑥, 重大な副作用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	休薬する その後50,000/ μ L以上に回復した場合には, 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, 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)	休薬する その後1,000/ μ L以上に回復した場合には, 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, 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) できる。ただし, 開始用量を超えない

《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	休薬する その後30,000/ μ L以上に回復した場合には, 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	休薬する その後30,000/ μ L以上に回復した場合には, 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	休薬する (1)その後1,000/ μ L以上

		に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、25mgを1日1回投与で再開 (2)その後1,000/ μ L以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、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	休薬する その後1,000/ μ L以上に回復した場合には、前回投与量から5mg減量して1日1回で再開

③5番染色体長腕部欠失を伴う骨髓異形成症候群：血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、次表を参照し休薬等を考慮する（重要な基本的注意②、特定背景関連注意①b、重大な副作用c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	休薬する 次のいずれかの場合には、休薬前の用量から1用量レベル※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	休薬する 測定値が500/ μ L以上に回復した場合には、休薬前の用量から1用量レベル※下げた用量で再開

※：再開時の用量レベル

用量レベル	用法・用量
開始用量	1日1回10mgを21日間連日経口投与後、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

④〔レブラミド〕再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫
a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 b血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、次表を参照し休薬等を考慮する（重要な基本的注意②、特定背景関連注意①b、重大な副作用c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	休薬する 測定値が50,000/ μ L以上又は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

		・前記以外の場合には、休薬前の用量と同量
好中球減少	500/ μ L未満に減少	休薬する 測定値が1,000/ μ L以上又は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℃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、休薬前の用量から1用量レベル※下げた用量 ・前記以外の場合には、休薬前の用量と同量

※：再開時の用量レベル

用量レベル	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

⑤〔レブラミド〕再発又は難治性のろ胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫 aリツキシマブ（遺伝子組換え）の投与に際しては、臨床成績の項の内容、特に用法・用量を十分に理解した上で投与する（臨床成績④参照） b血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、次表を参照し休薬等を考慮する（重要な基本的注意②、特定背景関連注意①b、重大な副作用c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	休薬する その後50,000/ μ L以上に回復した場合には、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	休薬する その後50,000/ μ L以上に回復した場合には、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	休薬する その後1,000/ μ L以上に回復した場合には、15mgを1日1回投与で再開
	休薬2回目以降、再度次の事象が発現 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	休薬する その後1,000/ μ L以上に回復した場合には、前回投与量から5mg減量して1日1回で再開

【警告】 ①本剤はサリドマイド誘導体である。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（禁忌①、特定背景関連注意④参照） ②本剤の胎児への曝露を避けるため、使用については、適正管理手順（以降、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（禁忌②、特定背景関連注意④参照） ③妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、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開始する。また、投与開始予定4週間前から終了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。なお、投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに、本剤を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導する（特定背景関連注意③④参照） ④本剤は精液中へ移行することから投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性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。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせない（特定背景関連注意③⑥、薬物動態③参照） ⑤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、本剤が適切と判断される患者のみに行う。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開始する 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。異常が認められた場合には直ちに中止し、適切な処置を行う（特定背景関連注意①③、重大な副作用③参照）

【禁忌】 ①妊婦又は妊娠している可能性のある女性（警告①、特定背景関連注意④参照） ②適正管理手順を遵守できない患者（警告②、特定背景関連注意④参照） ③本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①投与開始から中止4週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせない（薬物動態③参照） ②本剤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。また、投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮する（用法関連注意②③④⑤⑥⑦、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用③参照） ③投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化が現れることがあるので、投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、投与前に適切な処置を行う（特定背景関連注意①③、重大な副作用④参照） 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、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 ⑤腫瘍崩壊症候群が現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（重大な副作用⑥参照） ⑥甲状腺機能低下症が現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（重大な副作用①参照） ⑦重篤な腎障害が現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（重大な副作用⑨参照） ⑧本剤により、疼痛、発熱、皮疹等を伴うリンパ節の腫大等の特徴とする腫瘍フレアが現れることが

あるので、患者の状態を十分に観察する **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ①a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（警告⑥、重大な副作用③参照） ①b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（用法関連注意②③④⑤⑥⑦、重要な基本的注意②、重大な副作用③参照） ①c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 ①dサリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者 ①eB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。本剤によりB型肝炎ウイルスの再活性化が現れることがある（重要な基本的注意③、重大な副作用④参照） 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。副作用が強く現れるおそれがある。また、腎機能障害が悪化することがある（用法関連注意①a、薬物動態⑥、臨床成績①③参照） ③生殖能を有する者 ③a妊娠する可能性のある女性には、投与開始4週間前及び投与開始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。また、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、投与終了の際は本剤投与終了時及び投与終了4週間後に妊娠検査を実施する。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。なお、投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導する（警告③、特定背景関連注意④参照） ③b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。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせない（警告④、薬物動態③参照） ④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。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（警告①～③、禁忌①②、特定背景関連注意③④、重大な副作用①参照） ⑤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 ⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑦高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下している

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴタリス製剤 ・ジゴキシン等 (薬物動態⑦a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	機序不明

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ①a**深部静脈血栓症**（6.2%）、**肺塞栓症**（3.0%）：（警告⑥、特定背景関連注意①a参照） ①b**脳梗塞**、**一過性脳虚血発作**（1.5%） ①c**骨髓抑制**：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%) 等骨髓抑制が現れることがある。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 (用法関連注意 ②③④⑤⑥), 重要な基本的注意 ②, 特定背景関連注意 ①⑥参照) ④**感染症** (22.0%): 肺炎, 敗血症等の重篤な感染症が現れることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化が現れることがある (重要な基本的注意 ③, 特定背景関連注意 ①⑥参照) ⑤**進行性多巣性白質脳症 (PML)** (頻度不明): 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現れた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、中止し、適切な処置を行う 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%) ⑧**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%) 等の過敏症が現れることがある ⑨**腫瘍崩壊症候群** (0.2%): 異常が認められた場合には直ちに中止し、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 (重要な基本的注意 ⑤参照) ⑩**間質性肺疾患** (0.3%) ⑪**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 ⑫**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 ⑬**甲状腺機能低下症** (0.9%): (重要な基本的注意 ⑥参照) ⑭**消化管穿孔** (0.1%) ⑮**起立性低血圧** (0.4%) ⑯**痙攣** (頻度不明) ⑰**肝機能障害, 黄疸** (3.9%): AST, ALT, γ -GTP上昇を伴う肝機能障害, 黄疸が現れることがある ⑱**重篤な腎障害** (2.2%): 腎不全等の重篤な腎障害が現れることがある (重要な基本的注意 ⑦参照) ⑲**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 (特定背景関連注意 ④参照)

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, 嚔声
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, せん妄
皮膚	掻痒症	皮膚乾燥, 紅斑, 多汗, 脱毛症	湿疹
眼		霧視, 白内障	
その他	疲労 (21.2%), 腫瘍フレア (10.9%) ※, 無力症, 末梢性浮腫	発熱, 体重減少, 浮腫, 倦怠感	悪寒, CRP増加, AI-P増加, 挫傷, LDH増加, 胸痛, 体重増加, 転倒, ファイブリンDダイマー増加, アミラーゼ増加

重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度は、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (MM-025試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (MM-020試験), 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (MM-009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とした海外第Ⅲ相試験 (MDS-004試験), 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 (ATLL-002試験) 並びに再発又は難治性のろ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 (NHL-007試験) から集計した。※: 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ろ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

【適用上の注意】 ①薬剤調剤時の注意: 脱カプセルをしない ②薬剤交付時の注意: カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するように患者を指導する 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 ①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 ③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 【取扱い上の注意】 ①薬剤管理は適正管理手順を厳守し、徹底する ②開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存する 【保存等】 室温保存。有効期間: 3年 【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 ②製造販売・管理・使用等に当たっては、「レナリドミド・ボマリドミド適正管理手順」を適正に遵守する。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 ③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

【薬物動態】〔本剤の承認用法用量は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（再発又は難治性のろ胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫）〕 ①血中濃度 ②単回投与：健康成人（7例）に3用量（5，10，20mg）を単回経口投与時の薬物動態パラメータ〔算術平均値 ± SD， t_{max} は中央値（最小，最大）〕は次表のとおり。血漿中濃度推移は電子添文参照

用量 (mg)	5	10	20
C_{max} (ng/mL)	113 ± 35	227 ± 46	521 ± 195
AUC_{∞} (ng · h/mL)	345 ± 59	727 ± 115	1,462 ± 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

③反復投与 ④多発性骨髄腫：再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に10mg（3例）、25mg（6例）を単回経口投与及び反復経口投与時の薬物動態パラメータ〔算術平均値 ± SD， t_{max} は中央値（最小，最大）〕は次表のとおり。また、反復投与による蓄積性は認められなかった

用量 (mg)	10〔単回〕	10〔反復〕	25〔単回〕	25〔反復〕
C_{max} (ng/mL)	330 ± 116	316 ± 69	642 ± 163	721 ± 109
AUC_{τ} (ng · h/mL)	1,063 ± 300	1,050 ± 300	2,835 ± 1,059	2,892 ± 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

⑤5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10mgを単回経口投与（6例）及び反復経口投与（5例）時の薬物動態パラメータ〔算術平均値 ± SD， t_{max} は中央値（最小，最大）〕は次表のとおり。また、反復投与による蓄積性は認められなかった

投与方法	単回	反復
C_{max} (ng/mL)	145 ± 56.0	155 ± 46.6
AUC_{τ} (ng · h/mL)	925 ± 344※	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※	3.70 ± 1.20

※：5例

⑥再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫：再発又は再燃の日本人の成人T細胞白血病リンパ腫患者に25mgを単回経口投与（6例）及び反復経口投与（5例）時の薬物動態パラメータ〔算術平均値 ± SD， t_{max} は中央値（最小，最大）〕は次表のとおり。また、反復投与による蓄積性は認められなかった

投与方法	単回	反復
C_{max} (ng/mL)	503 ± 80.8	498 ± 91.3
AUC_{τ} (ng · h/mL)	2,755 ± 1,078	2,868 ± 1,033
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

⑦吸収 食事による影響：健康成人（17例）に25mgを高脂肪・高カロリー食の食後に経口投与時のAUC， C_{max} は空腹時経口投与時と比べてそれぞれ約20%，約50%低下し， t_{max} は約1.6時間延長（外国人データ）（用法関連注意①⑥参照） ⑧分布：レナリドミドの平均血漿蛋白結合率は約30%（外国人データ）。また、健康成人（24例）に25mgを反復経口投与時、精液中にレナリドミドは、最終投与から24時間後に検出されたが、最終投与から72時間後には精液中に検出されなかった（外国人データ）（警告④，重要な基本的注意①，特定背景関連注意③⑥参照） ⑨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（外国人データ） ⑩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。健康成人に ^{14}C -レナリドミドを単回経口投与時、投与量の約82%が未変化体として尿中に排泄（外国人データ） ⑪特定の背景を有する患者 腎機能障害患者 ⑫腎機能障害患者に25mgを単回経口投与時、AUCは増加〔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。薬物動態パラメータ〔算術平均値 ± SD， t_{max} は中央値（最小，最大）〕は次表のとおり（外国人データ）（用法関連注意①②，特定背景関連注意②，臨床成績①③参照）

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)	2,181 ± 703	2,767 ± 1,094	6,021 ± 847	8,191 ± 1,317	11,121 ± 2,133
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

腎機能別クレアチニンクリアランス（CL_{cr}：mL/min）実測値（正常：83～145，軽症：57～74，中等症：33～46，重症：17～29）

⑬腎機能に障害のある患者に投与する場合は、次表に示すCL_{cr}値を参考値として投与量及び投与間隔の調節を考慮する

《腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安》

	中等症 30≦CL _{cr} <60	重症（透析不要） CL _{cr} <30	重症（透析必要） CL _{cr} <30
多発性骨髄腫	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	15mgを2日に1回投与	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	5mgを1日1回投与	2.5mgを1日1回投与*1	2.5mgを1日1回投与*2（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	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	15mgを2日に1回投与	5mgを1日1回投与（透析日は透析後に投与）
再発又は難治性のろ胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫	10mgを1日1回投与で開始し、2サイクル終了後忍容可能	5mgを1日1回投与	5mgを1日1回投与（透析日は透析後に投与）

	な場合は15mgに増量できる	
--	----------------	--

用法・用量はシミュレーションに基づき算出。^{*1}：5mgを2日に1回投与とすることもできる。^{*2}：5mgを週3回投与とすることもできる

⑦薬物相互作用 ④ジゴキシン：健康成人（19例）に本剤（10mg 1日1回）を反復経口投与後にジゴキシン0.5mgを単回経口投与時、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（外国人データ）（相互作用参照） ⑤その他の薬剤 ⑦再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者（6例）に本剤25mgをデキサメタゾン40mgと反復併用投与時、本剤の薬物動態への影響は認められなかった ④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を単回経口投与時、本剤の薬物動態への影響は認められなかった（外国人データ） ⑤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を単回併用投与時、本剤及びテムシロリムスの薬物動態への影響は認められなかった（外国人データ） 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①多発性骨髄腫〔^{#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。なお、症状に応じ適宜減量。国内及び海外臨床試験では、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。^{#2}：デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、デキサメタゾン40mg（>75歳の患者では20mg）を1日1回、1、8、15、22日目に経口投与〕 ④国内第Ⅱ相試験 ⑦65歳以上又は造血幹細胞移植の適応とならない日本人の未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（MM-025試験）を実施し、本剤25mg^{#1}＋デキサメタゾン40mg^{#2}併用療法（Ld療法）の有効性を検討した結果、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） ④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%）、瘙痒症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%）（効能関連注意①、用法関連注意②a参照） ⑥海外第Ⅲ相試験 ⑦65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^{#1}＋デキサメタゾン40mg^{#2}併用療法（Ld療法）を病勢進行まで投与したLd群（535例）、Ld療法を18サイクル（72週、1サイクル：28日）投与したLd18群（541例）及びメルファラン0.25mg/kg、プレドニゾン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（547例）の3群による有効性を検討した結果、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

《有効性成績の要約（2013年5月24日データカットオフ）》
(1)PFS

	イベント 発生者数（%）	中央値 ^{※1} （ヵ月） [95%信頼区間] ※2	ハザード比 ^{※3} [95%信頼区 間]

Ld群	278（52.0）	25.5〔20.7、29.4〕	0.72〔0.61、0.85〕 p値 ^{※4} ： 0.00006
Ld18群	348（64.3）	20.7〔19.4、22.0〕	
MPT群	334（61.1）	21.2〔19.3、23.2〕	

(2)OS

	死亡患者数（%）	中央値 ^{※1} （ヵ月） [95%信頼区間] ※2	ハザード比 ^{※3} [95%信頼区 間]
Ld群	173（32.3）	55.1〔55.1、NE〕	0.78〔0.64、0.96〕 p値 ^{※4} ： 0.01685
Ld18群	192（35.5）	53.6〔47.0、NE〕	
MPT群	209（38.2）	48.2〔44.3、NE〕	

NE：Not Estimable（推定不可）。^{※1}：中央値はKaplan-Meier法による推定値。^{※2}：中央値の95%信頼区間。^{※3}：MPT群のハザードに対するLd群のハザードの比。^{※4}：Log-rank検定 Kaplan-Meier曲線は電子添文参照、PFS別のリスク数（Ld群、Ld18群、MPT群の順）は、0月（535、541、547）、6月（400、391、380）、12月（319、319、304）、18月（265、265、244）、24月（218、167、170）、30月（168、108、116）、36月（105、56、58）、42月（55、30、28）、48月（19、7、6）、54月（2、2、1）、60月（0、0、0） ④(1)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%）、筋痙縮57例（10.7%）、白血球減少症56例（10.5%）、錯感覚56例（10.5%） (2)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%）（効能関連注意①、用法関連注意②a参照） ④国際共同第Ⅲ相試験：自家造血幹細胞移植が適応とならない^{※1}未治療の多発性骨髄腫患者446例（日本人患者25例を含む）を対象に、本剤^{※2}、ボルテゾミブ^{※3}、デキサメタゾン^{※4}（BLd）併用療法とBLd併用療法にイサクシマブ（Isa）^{※5}を上乗せしたIsaBLd療法を、それぞれ2：3の割合で割付け、比較するランダム化非盲検国際共同第Ⅲ相試験を実施。^{※1}：65歳以上の大量化学療法不適応の患者、又は65歳未満であるが造血幹細胞移植併用大量化学療法の忍容性に悪影響を及ぼす可能性の高い重大な併存疾患を有する患者を選択。^{※2}：本剤の用法・用量は寛解導入期間（1～4サイクル）では42日間を1サイクルとし、1日1回25mg（CL_{cr}が30mL/min以上60mL/min未満の患者は10mg）を、1～14日目及び22～35日目に経口投与。継続投与期間（5サイクル以降）では28日間を1サイクルとし、1日1回25mg（CL_{cr}が30mL/min以上60mL/min未満の患者は10mg）を1～21日目に経口投与。^{※3}：ボルテゾミブの用法・用量は寛解導入期間（1～4サイクル）では42日間を1サイクルとし、1日1回1.3mg/m²を、各サイクルの1、4、8、11、22、25、29、32日目に皮下注。^{※4}：デキサメタゾンの用法・用量は寛解導入期間（1～4サイクル）では42日間を1サイクルとし、1日1回20mgを、1、2、4、5、8、9、11、12、15、22、23、25、26、29、30、32、33日目（75歳以上の

患者は第1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29, 32日目)に静注又は経口投与。継続投与期間(5サイクル以降)では28日間を1サイクルとし、1日1回20mgを1, 8, 15, 22日目に静注又は経口投与。※5: イサツキシマブの用法・用量は寛解導入期間(1~4サイクル)では42日間を1サイクルとし、1日1回10mg/kgを、最初のサイクルは5回(1, 8, 15, 22, 29日目)、2~4サイクルは2週間間隔(1, 15, 29日目)静注。継続投与期間(5サイクル以降)では28日間を1サイクルとし、5~17サイクルは1日1回10mg/kgを2週間間隔(1, 15日目)、18サイクル以降は1日1回10mg/kgを4週間間隔(1日目)で静注 ⑦主要評価項目であるPFSの中央値はIsaBLd群では到達せず、BLd群では54.34ヵ月(95%信頼区間: 45.207~推定不能)で、IsaBLd群で統計学的に有意な延長が示された(ハザード比: 0.596, 98.5154%信頼区間: 0.406~0.876, p=0.0005 [層別log-rank検定], 2023年9月26日データカットオフ)。PFSのKaplan-Meier曲線は電子添文参照, PFS別のリスク数(IsaBLd群, BLd群の順)は、0月(265, 181), 6月(243, 155), 12月(234, 141), 18月(217, 121), 24月(201, 104), 30月(190, 96), 36月(177, 89), 42月(164, 81), 48月(153, 70), 54月(104, 51), 60月(43, 20), 66月(2, 2), 72月(0, 0) ④IsaBLd群263例中257例(97.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー142例(54.0%), 下痢96例(36.5%), 好中球減少症77例(29.3%), 疲労65例(24.7%), 便秘62例(23.6%), 注入に伴う反応61例(23.2%), 白内障55例(20.9%), 不眠症44例(16.7%), 無力症38例(14.4%), 発疹37例(14.1%), 末梢性浮腫36例(13.7%), 血小板減少症35例(13.3%), 上気道感染33例(12.5%), 肺炎31例(11.8%), 筋痙攣27例(10.3%)。BLd群181例中175例(96.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー105例(58.0%), 下痢66例(36.5%), 便秘47例(26.0%), 疲労40例(22.1%), 好中球減少症38例(21.0%), 末梢性浮腫34例(18.8%), 不眠症29例(16.0%), 無力症27例(14.9%), 白内障25例(13.8%), 発疹22例(12.2%), 血小板減少症21例(11.6%), 上気道感染20例(11.0%) (効能関連注意①, 用法関連注意①a②a, 特定背景関連注意②参照) ④海外第Ⅲ相試験 ⑦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^{☆1}+デキサメタゾン40mg^{☆2}併用療法の有効性をデキサメタゾン40mg^{☆2}単独療法と比較した結果、本剤+デキサメタゾン群(併用群; 177例)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(単独群; 176例)と比べて有意に優れた延長効果が認められた〔☆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。症状に応じ適宜減量。☆2: デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、デキサメタゾン40mgを1日1回、1~4日、9~12日、17~20日目に経口投与。これを4サイクル繰り返す。5サイクル目以降は、デキサメタゾンとして40mgを1日1回、各サイクルの1~4日目に経口投与。症状に応じ適宜減量〕

《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)》

(1)TTP

	イベント 発生者数 (%)	中央値※1 (週) [95%信頼区間] ※2	ハザード比 [95%信頼区 間] ※3

併用群	73 (41.2)	60.1 [41.1, 80.0]	0.285 [0.210, 0.386]
単独群	120 (68.2)	20.1 [16.1, 21.1]	p値※4: <0.001

(2)OS

	死亡患者数 (%)	中央値※1 (週) [95%信頼区間] ※2	ハザード比 [95%信頼区 間] ※3
併用群	37 (20.9)	NE [NE]	0.499 [0.330, 0.752]
単独群	60 (34.1)	103.7 [82.6, NE]	p値※4: <0.001

NE: Not Estimable (推定不可)。※1: 中央値はKaplan-Meier法による推定値。※2: 中央値の95%信頼区間。※3: 単独群のハザードに対する併用群のハザードの比。※4: Log-rank検定 Kaplan-Meier曲線は電子添文参照, TTP別のリスク数(併用群, 単独群の順)は、0月(177, 176), 10月(67, 15), 20月(5, 1), 30月(1, 1) ④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%) (効能関連注意①, 用法関連注意②a参照) ②5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群: 海外第Ⅲ相試験 ⑤5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※1とした外国第Ⅲ相試験(MDS-004試験)を実施し、赤血球輸血依存からの離脱※2を評価した結果、プラセボ群の5.9% (3/51例), 5mg※3群の41.3% (19/46例), 10mg群の56.1% (23/41例)が赤血球輸血依存からの離脱に成功。5mg※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。※1: MDS-004試験対象患者の詳細 [(1)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) (2)IPSS分類で低リスク又は中間-1リスク (3)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) (4)骨髄異形成症候群の診断はFAB分類で実施 (5)白血球数12,000/ μ L以上の慢性骨髄単球性白血病患者は対象外]。※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。※3: 承認用法・用量は1日1回10mgを21日間連日経口投与後、7日間休薬。これを1サイクルとして投与を繰り返す ⑥10mg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%), 痒疹18例(26.1%), 下痢13例(18.8%), 便秘9例(13.0%), 疲労7例(10.1%) (効能関連注意①参照) ③再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫: 国内第Ⅱ相試験 ③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※とした第Ⅱ相試験(ATLL-002試験)を実施し、25mgを連日経口投与時の有効性を検討(2014年11月20日データカットオフ)。その結果、有効性解析対象症例26例のうち完全奏効15.4% (4/26例), 不確定完全奏効3.8% (1/26例), 部分奏効23.1% (6/26例), 病勢安定

30.8% (8/26例), 病勢進行26.9% (7/26例)。奏効率 (部分奏効以上の効果を示した患者数) は42.3% (11/26例) [95%信頼区間: 23.4%, 63.1%]。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)。※: ATLL-002試験対象患者の詳細 [(1)急性型, リンパ腫型又は予後不良因子 (血中尿素窒素高値, 乳酸脱水素酵素高値又は血清アルブミン低値のいずれか) を有する慢性型 (2)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] ⑥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%) (効能関連注意③参照) ④再発又は難治性のろ胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫: 国際共同第Ⅲ相試験 ③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ろ胞性リンパ腫 [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^{*1} + リツキシマブ^{*2}併用療法 (併用群; 178例) の有効性をリツキシマブ単独療法 (単独群; 180例) と比較した結果, 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^{*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, ろ胞性リンパ腫295例, 辺縁帯リンパ腫63例であり, ろ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]) ^{*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。これを最大12サイクル繰り返す。^{*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日目に静注。^{*3}: 国際ワーキンググループ効果判定規準 (IWGRC) 2007に基づく独立審査委員会判定 《有効性成績の要約 (2018年6月22日データカットオフ)》

PFS

	イベント 発生者数 (%)	中央値 ^{※1} (ヵ月) [95%信頼区間] ^{※2}	ハザード比 ^{※3} [95%信頼区 間] p値 (層別Log- rank 検定) ^{※4}
併用群	68 (38.2)	39.4 [22.9, NE]	0.46 [0.34, 0.62]
単独群	115 (63.9)	14.1 [11.4, 16.7]	<0.0001

NE: Not Estimable (推定不可)。^{※1}: 中央値はKaplan-Meier法による推定値。^{※2}: 中央値の95%信頼区間。^{※3}: 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

[$\leq$ 2年, >2年], 原疾患 [ろ胞性リンパ腫, 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。^{※4}: 前記の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%

Kaplan-Meier曲線は電子添文参照, PFS別のリスク数 (併用群, 単独群の順) は, 0月 (178, 180), 6月 (148, 132), 12月 (124, 92), 18月 (91, 58), 24月 (59, 40), 30月 (39, 26), 36月 (20, 10), 42月 (7, 4), 48月 (0, 0) ⑤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%) (用法関連注意⑤a参照)

【薬効薬理】 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持つと考えられる。しかし, 詳細な作用機序は解明されてない ②*in vitro*試験 ③a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 ③bヒト末梢血単核球でTNF- α , IL-1 β , IL-6及びIL-12などの炎症性サイトカイン産生を阻害し, 抗炎症性サイトカインIL-10の産生を促進。また, ヒトT細胞でIL-2産生及びIFN- γ 産生を促進 ③c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 ③d5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。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 ③e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 ③fヒトろ胞性リンパ腫由来細胞株 (DOHH-2及びRL) 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, ろ胞性リンパ腫 (FL) 患者由来FL細胞に対する増殖抑制作用が増強 ③*in vivo*試験 ③a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 ③b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

【性状】 レナリドミド水和物は黄白色～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

レナリドミドlenalidomide (JAN) は黄白色～淡黄色の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けにくく, *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けにくく, 水又はメタノールにほとんど溶けない。*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (1→100) は旋光性を示さない

【備考】 再審査期間中 (再発又は難治性の成人T細胞白血病リンパ腫について2017年3月2日から10年。再発又は難治性のろ胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫について2020年2月21日から5年10ヵ月)