

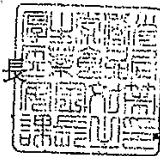
薬食審査発 0625 第 1 号
薬食安発 0625 第 1 号
平成 22 年 6 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



厚生労働省医薬食品局安全対策課長



レナリドミド製剤の使用に当たっての安全確保の徹底について

レナリドミド製剤（販売名：レブラミドカプセル 5 mg）については、本日、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として、承認されたところであるが、その使用に当たっては、胎児曝露等による健康被害を起こさないことを目標に、患者が治療を受ける権利や人権にも配慮し、実効性のある安全管理の徹底を期することが求められている。そのためには、厳格な安全管理方策（具体的には「レブラミド適正管理手順」（RevMate））を患者に必要な治療を確保するために関係者が守るべき事項として位置づけ、製造販売業者、医療関係者、患者及び行政がその役割を認識し、それぞれの責任を果たすことが必要である。

厚生労働省としては、安全管理方策の実施に関して、承認の際の条件とするとともに、当該方策の変更等についても国の了解を得て透明に管理されるものとするなどの取組みを行うこととしている。また、製造販売業者であるセルジーン株式会社に対しても、厳格な安全管理を基盤とした本剤の適正使用を推進するよう指示しているところである。

ついては、本剤の使用に当たって、特に下記の点について留意し、安全確保の徹底がなされるよう、貴管下の医療機関に対して周知・指導をお願いする。



記

1. 本剤の安全確保の徹底及び適正使用の推進のための厚生労働省としての取組みは以下のとおりである。

- (1) 安全管理方策の実施に関しては承認の際の条件とするとともに、当該方策の変更等についても国の了解を得て透明に管理されるものとする。
- (2) 厳格な安全管理方策の実施の適切性をモニターする第三者評価委員会に対して、レナリドミドによる健康被害発生防止の観点から行政が関与及び支援する。
- (3) 先天異常モニタリングについては、関係学会の先天異常サーベイランスや関係学会の専門家の協力の下、国及び医薬品医療機器総合機構における先天異常に関する副作用等の評価体制を充実するとともに、安全管理方策の適正な運用にも資するものとする。
- (4) 万が一、レナリドミド製剤により、服用者や子に健康被害が発生した場合、副作用被害救済制度による救済が可能となるよう対応に努めるとともに、患者の治療を確保しつつ、改善等にかかる措置を速やかに実施する。
- (5) 安全管理方策等の周知及びその実施に係る関係者への協力依頼を行う。

2. 製造販売業者であるセルジーン株式会社に対して、本剤の承認に当たり、附した承認条件は以下のとおりである。

1. 本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「レブラミド適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
2. 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。
3. 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。

なお、本剤の適正使用に必要な措置の一つとして、セルジーン株式会社に対して使用成績調査の結果を定期的に公表するよう指示している。

3. 本剤の使用上の注意の警告、効能・効果並びに用法・用量は以下のとおりであり、また、レブラミド適正管理手順が定められているので、特段の留意を願いたい。その他の使用上の注意については、添付文書を参照願いたい。

なお、レナリドミド製剤の添付文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) に、「レブラミド適正管理手順」はセルジーン株式会社ホームページ (<http://www.celgene.co.jp/>) に掲載予定である。

【警告】

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

いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

【効能・効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

本剤による治療は少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【用法・用量】

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。

レブラミド[®]

【レナリドミド カプセル】

医療関係者向け

| [→ サイトマップ](#) | [→ リンク](#) | [→ お問い合わせ](#) |

[ホーム](#) > [医療関係者向けトップ](#)

医療関係者の皆さまへ

本サイトは、抗造血器悪性腫瘍剤レブラミドについて、医療関係者の皆様に最新の情報を提供します。
レブラミドを適正にご使用いただくために、本サイトをご利用ください。

● 更新情報

● 製品情報

● 特定使用成績調査等の情報

● レブメイト

● 学会情報

● お問い合わせ

おくすり相談室 受付: 9:00~18:00 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

0120-786-702 FAX 0120-786-703

副腎皮質ホルモン製剤

レナデックス

更新情報

[2010.6.25]

レブラミドサイトをオープンしました。

レブメイトとは

レブラミドの胎児への曝露を防止することを主目的に定められた適正管理手順です。レブラミドを服用される患者さん、ご家族の方、医師、薬剤師をはじめとする医療関係者などレブラミド治療にかかわるすべての方が必要です。

[レブメイト](#)



celgene.co.jp

[ご利用規約](#)

[プライバシーポリシー](#)

レブラミド

【レナリドミド カプセル】

患者向け

[→ サイトマップ](#) | [→ リンク](#) | [→ お問い合わせ](#)

[ホーム](#) > 患者向けトップ

レブラミドを服用される患者さんへ

本サイトは、レブラミドで多発性骨髄腫の治療を受けられる方を対象に、レブラミドの治療やレブラミド適正管理手順（レブメイト）について解説しています。
よりよいレブラミド治療にお役立てください。



● レブラミドについて

● 疾患情報

● レブメイト

● よくある質問

● お問い合わせ

更新情報

[2010.6.25]

レブラミドサイトをオープンしました。

レブメイトとは

レブラミドの胎児への曝露を防止することを、主目的に定められた適正管理手順です。レブラミドを服用される患者さん、ご家族の方、医師、薬剤師をはじめとする医療関係者などレブラミド治療にかかわるすべての方が必要です。

[レブメイト](#)

おくすり相談室 受付: 9:00~18:00 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

0120-786-702 FAX 0120-786-703



celgene.co.jp

[ご利用規約](#)

[プライバシーポリシー](#)

レブラミド

【レナリドミド カプセル】

医療関係者向け

[→ リライトマップ](#) |
 [→ リンク](#) |
 [→ お問い合わせ](#)

ホーム > 医療関係者向けトップ > 製品情報 > 基本情報

医療関係者向けトップ

更新情報

製品情報

→ 基本情報

→ 安全性情報

特定使用成績調査等の情報

レブメイト

学会情報

お問い合わせ

おくすり相談室

0120-786-702

FAX 0120-786-703

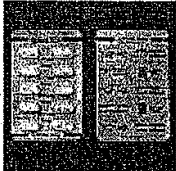
受付: 9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休日を除く)

副腎皮質ホルモン製剤
レナデックス

基本情報

レブラミドカプセル5mg

承認取得のご案内		2010年6月
添付文書		2010年6月
インタビューフォーム		2010年6月作成(第1版)
使用上の注意の解説		2010年6月作成
適正使用ガイド	再発・難治性多発性骨髄腫	2010年6月作成
くすりのしおり		準備中
製剤写真と規格	剤形	外観  画像をクリックすると拡大
	シート	PTP  画像をクリックすると拡大
製剤コード	レセプト電算処理コード	
	薬価収載基準医薬品コード	
	JANコード	4987823000027
	統一商品コード	823000027
	HOTコード	

抗血管新生性腫瘍剤

薬名
処方せん医薬品*

レブラミド® カプセル 5mg

Revlimid® Capsules
レナリドミド水和物カプセル剤

*注意－医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	22200AMX00381000
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2005年12月

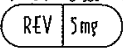
【警 告】

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
2. 適正管理手順を遵守できない患者
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組 成・性 状】

販売名	レブラミドカプセル 5mg
成分・含量 (1カプセル中)	レナリドミド 5mg含有 (レナリドミド水和物として5.174mg)
添加物	無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、酸化チタン
色・剤形	白色（不透明）の硬カプセル剤
外形	カプセル号数：2  長径：18.0mm 短径：6.35mm

【効 能・効 果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤による治療は少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【用 法・用 量】

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。
2. 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. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕
4. 高脂肪食摂取後の投与によってAUC及びC_{max}の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。〔「薬物動態」の項参照〕
5. Grade 3*又は4*の副作用（血小板減少又は好中球減少を除く）が発現した場合には、本剤の休薬が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。
6. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し休薬等を考慮すること。

* CTCAE V 3.0

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。 1) その後1,000/ μ L以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤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、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。

【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) 腎機能障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕〕
 - 2) 深部静脈血栓症のリスクを有する患者〔本剤により症状が発現、増悪することがある。〕

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

服用時

カプセルを噛み砕いたり、又は開けずに服用するように患者を指導すること。

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度

1) 血漿中濃度の推移²⁾

<健康成人：単回投与>

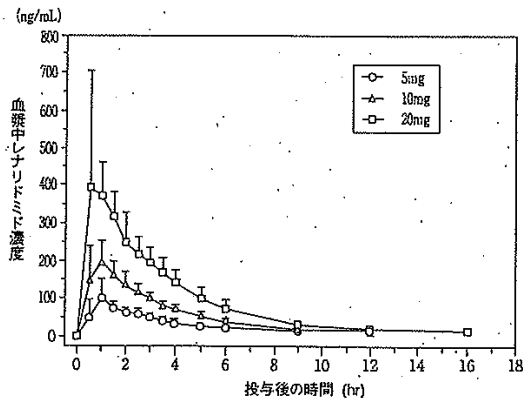
健康成人（日本人、n=7）に本剤3用量（5mg、10mg、20mg）を単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後約0.5～1時間後に最高値に達し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は約2～3時間であった。

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

用量 (mg)	5	10	20
C_{max} (ng/mL)	113±35	227±46	521±195
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	345±59	727±115	1462±174
t_{max} (hr)	1.0 (0.50, 2.5)	1.0 (0.50, 1.0)	0.50 (0.50, 1.5)
$t_{1/2}$ (hr)	2.28±0.48	2.36±0.41	2.24±0.42

平均値は算術平均値

最高濃度到達時間（ t_{max} ）は中央値（最小、最大）として示した。



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

<多発性骨髄腫患者：単回投与及び反復投与>

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者に本剤10mg（n=3）、25mg（n=6）を単回投与及び反復投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後約0.5～1時間後に最高値に達し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は約2～3時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった。

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

用量 (mg)	10 (n=3)		25 (n=6)	
投与方法	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_{∞} (ng·hr/mL)	1063±300	1050±300	2835±1059	2892±952
t_{max} (hr)	0.93 (0.50, 1.0)	0.5 (0.45, 1.0)	1.0 (0.43, 2.0)	0.97 (0.45, 1.5)
$t_{1/2}$ (hr)	2.57±0.65	2.45±0.42	3.20±0.83	3.26±1.02

平均値は算術平均値

最高濃度到達時間（ t_{max} ）は中央値（最小、最大）として示した。

2) 食事による影響³⁾

健康成人（n=17）に本剤25mgを高脂肪・高カロリー食の食後

に投与した時のAUC、 C_{max} は空腹時に投与した時と比べてそれぞれ約20%、約50%低下し、 t_{max} は約1.6時間延長した（外国人の成績）。

2. 分布

1) 血漿蛋白結合率

レナリドミドの平均血漿蛋白結合率は約30%であった（外国人の成績）。

2) 精液移行⁴⁾

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

3. 代謝・排泄⁵⁾

*In vitro*試験ではレナリドミドはヒト肝ミクロソーム及び肝細胞のいずれでも酸化や抱合等の代謝は受けなかった。レナリドミドの代謝は未変化体での排泄がほとんどである。健康成人に [^{14}C] レナリドミドを単回投与した時、投与量のおよそ82%の放射能が未変化体として尿中に排泄された（外国人の成績）。

4. 腎機能障害患者での薬物動態⁶⁾

腎機能障害患者（外国人）に本剤25mgを単回経口投与した時、AUCは増加した〔中等症～重症（透析必要）腎障害で約3～5倍〕。また、腎機能の低下に伴いレナリドミドの経口クリアランス（CL/F）、腎クリアランス（CL_R）は減少した。

腎機能障害患者に本剤を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ（平均値±SD）

腎機能	正常 (n=7)	軽症 (n=5)	中等症 (n=6)	重症 (透析不要) (n=6)	重症 (透析必要) (n=6)
C_{max} (ng/mL)	605±246	691±110	592±177	765±81.3	552±140
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	2181±703	2767±1094	6021±847	8191±1317	11121±2133
t_{max} (hr)	1.0 (0.50, 2.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (0.50, 1.5)	1.5 (0.50, 2.0)	1.3 (1.0, 2.0)
$t_{1/2}$ (hr)	3.34±0.88	3.67±0.70	10.6±3.33	9.22±2.44	15.6±1.14

平均値は算術平均値

最高濃度到達時間（ t_{max} ）は中央値（最小、最大）として示した。

腎機能別クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）実測値 正常：83～145mL/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、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考値として本剤投与量及び投与間隔の調節を考慮すること。

腎機能障害患者に投与する際の開始用量の目安

腎機能（クレアチニンクリアランス：CL _{cr} ）	用法・用量
中等症腎機能障害：30≤CL _{cr} <60mL/min	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。
重症腎機能障害（透析不要）：CL _{cr} <30mL/min	本剤15mgを2日に1回投与
重症腎機能障害（透析必要）：CL _{cr} <30mL/min	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

【臨床成績】

<外国臨床試験成績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[±]4）+デキサメタゾン40mg[±]5）併用療法の有効性をデキサメタゾン40mg[±]5）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）、全生存期間（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優れた延長効果が認められた。

2010年6月28日(月)

【レナリドミド】安全使用の徹底で通知-RevMateの遵守求める



厚生労働省医薬食品局安全対策課は、催奇形性の副作用が疑われる多発性骨髄腫治療薬「レナリドミド製剤」(レブラミドカプセル5mg)が承認されたことを受け、25日付で都道府県に対し、安全使用を徹底するよう求める通知を発出した。

同剤は、胎児への曝露を避けるため、製造販売、管理、使用に当たり、RevMate(レブメイト)と呼ばれる厳格な「レブラミド適正管理手順」を定め、医師や薬剤師などの医療関係者をはじめ、患者、流通に関わる医薬品卸など、全ての関係者に遵守が義務づけられている。

通知では、レブメイトを関係者が守るべき事項として位置づけ、それぞれが役割を認識し、責任を果たすことが必要としている。

同剤の安全確保や適正使用のため、厚労省が取り組む事項として、▽レブメイトの遵守状況をチェックし、適正使用をモニターする第三者評価委員会の支援▽関係学会の先天異常サーベイランスや関係学会の専門家の協力のもと、医薬品医療機器総合機構における先天異常に関する副作用などの評価体制を充実▽服用者や子に健康被害が発生した場合、副作用被害救済制度による救済が可能となるよう努める——などを挙げた。

また、同剤を販売するセルジーンに対しても、全例調査などの承認条件の遵守をはじめ、厳格な安全管理を基盤とした同剤の適正使用を推進するよう求めた。

一方、治療の際にレブラミドと併用する抗悪性腫瘍剤「デキサメタゾン製剤」(レナデックス錠4mg)についても、使用に当たっての安全確保の徹底を指示した。