

レブラミド[®]カプセル 2.5mg、5mg

————— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —————

2020年2月

使用上の注意の改訂のお知らせ

製造販売元：セルジーン株式会社

抗造血器悪性腫瘍剤

レブラミド[®]カプセル 2.5mg

レブラミド[®]カプセル 5mg

レナリドミド水和物カプセル

この度、標記製品の「効能又は効果」及び「用法及び用量」に係る製造販売承認事項一部変更承認取得に伴い、「使用上の注意」を改訂しましたので、お知らせ致します。

今後のご使用に際しましては、以下の改訂内容及び最新の添付文書（2020年2月改訂）をご参照くださいますようお願い申し上げます。

《改訂概要》

改訂項目	改訂内容
4. 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」を追加しました。
6. 用法及び用量	「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」における用法及び用量を追加しました。
7. 用法及び用量に関連する注意	「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫」における用法及び用量に関連する注意を追加しました。
8. 重要な基本的注意	レブラミドの投与により報告された「腫瘍フレア」について追加しました。
11. 副作用	各事象の発現頻度を、レブラミド単独投与、レブラミドとデキサメタゾンとの併用投与及びレブラミドとリツキシマブとの併用投与の併合解析の結果に基づく値に改訂しました。 また、レブラミドの投与により報告された「過敏症」を重大な副作用に追加しました。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報	未治療の慢性リンパ性白血病（承認外効能・効果）患者への使用に基づく情報を追加しました。

今回の改訂内容は医薬品安全対策情報（DSU）No. 288（2020年4月）に掲載されます。

最新の添付文書は医薬品医療機器総合機構のホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）及び弊社製品ホームページ（<https://revlimid-japan.jp/>）に掲載しております。

最新の添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、本改訂の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

《改訂内容》 下線箇所：追加又は変更（添付文書新記載要領に基づく改訂については、下線を省略しました。）

改訂後（2020年2月改訂 第1版、効能変更）	改訂前（2019年1月改訂 第16版）													
<p>4. 効能又は効果</p> <p>○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</p>	<p>【効能・効果】</p> <p>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</p>													
<p>6. 用法及び用量</p> <p>（略）</p> <p><u>《再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫》</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。</p>	<p>【用法・用量】</p> <p>（略）</p>													
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>（略）</p> <p><u>《再発又は難治性の濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫》</u></p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p style="text-align: center;">血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安</p> <table border="1" data-bbox="167 1086 778 1921"> <thead> <tr> <th></th> <th>血小板数／好中球数</th> <th>治療中の処置及び再開時の減量の目安</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">血小板減少</td> <td>50,000/μL未満に減少</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>休薬2回目以降、再度50,000/μL未満に減少</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">好中球減少</td> <td>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</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>		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。	<p>《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <p>（略）</p>
	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。												

<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>(略)</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の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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(略)</p>
<p>11. 副作用</p> <p>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) 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)</p>	<p>4. 副作用</p> <p>(略)</p> <p>1) 重大な副作用^{注1)}</p> <p>(1) 深部静脈血栓症、肺塞栓症：深部静脈血栓症 (0.7%)、静脈血栓症 (0.2%)、静脈塞栓症 (0.2%)、肺塞栓症 (0.2%) が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 脳梗塞、一過性脳虚血発作 (0.4%)：脳梗塞、一過性脳虚血発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 骨髄抑制：汎血球減少症 (0.2%)、好中球減少症 (31.7%)、血小板減少症 (33.7%)、貧血 (8.2%)、発熱性好中球減少症 (1.2%) 等骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。</p> <p>(4) 感染症 (18.5%)：肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 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>(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%)：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 腫瘍崩壊症候群 (0.5%)：腫瘍崩壊症候群が報告されているので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(8) 間質性肺疾患：間質性肺疾患 (1.2%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 心筋梗塞、心不全、不整脈：心筋梗塞 (頻度不明)、心不全 (1.2%)、心房細動 (0.1%) 等の不整脈が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(10) 末梢神経障害：末梢性ニューロパチー (7.3%)、感覚鈍麻 (1.9%)、筋力低下 (0.2%)、錯感覚 (0.1%) 等末梢神経障害が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

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 っくり、口腔咽頭 痛、上気道の炎 症、嗚声
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%) ^{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 ィブリンドダイ 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

- (11) 甲状腺機能低下症：甲状腺機能低下症 (0.2%) が報告さ
れているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行
い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な
処置を行うこと。
- (12) 消化管穿孔 (0.1%)：消化管穿孔が報告されているので、
観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止
し、適切な処置を行うこと。
- (13) 起立性低血圧：起立性低血圧 (0.1%) が報告されてい
るので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投
与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (14) 痙攣 (0.1%)：痙攣が報告されているので、観察を十分
に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な
処置を行うこと。
- (15) 肝機能障害、黄疸 (6.0%)：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -
GTP 上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあ
るので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減
量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (16) 重篤な腎障害 (2.9%)：腎不全等の重篤な腎障害があら
われることがあるので、定期的に検査を実施するなど、観
察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬
又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(略)

3) その他の副作用^{注1)}

本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合
には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	便秘	下痢、悪心	嘔吐、口内 炎、腹痛、 腹部不快 感、腸炎、 消化不良、 胃腸炎	口内乾燥
循環器			高血圧、動 悸、低血 圧、潮紅	
血管			血管浮腫	
呼吸器		上気道の炎 症	嗚声、しゃ っくり、咳 嗽、呼吸困 難、口腔咽 頭痛、鼻出 血	
筋骨格		筋痙縮	筋肉痛、筋 骨格硬直、 背部痛、関 節痛、四肢 痛、筋骨格 痛	ミオパチ ー
内分泌				甲状腺機能 亢進症
代謝		食欲不振	低カリウム 血症、ALP 増加、高血 糖、LDH 増 加、低カル シウム血 症、アミラ ーゼ増加、 脱水、体重 減少、低ナ トリウム血 症、体重増 加、低アル ブミン血	低リン酸血 症、痛風、 高クロール 血症、低尿 酸血症

			症、高カリウム血症、低蛋白血症	
血液			好酸球増加症、フィブリンDダイマー増加、白血球数増加、播種性血管内凝固	好塩基球増加
精神・神経系		味覚異常、不眠症、浮動性めまい	傾眠、振戦、譫妄、頭痛、うつ病、不安、気分動揺	錯乱状態、易刺激性
皮膚	発疹	そう痒症	蕁麻疹、紅斑、脱毛症、湿疹、皮膚乾燥	
眼			霧視、白内障	
その他	腫瘍フレア ^{注2)} 、倦怠感	発熱、CRP増加、浮腫	末梢性浮腫、疲労、胸痛、無力症、骨痛	クッシング症候群、多汗、頸部痛、挫傷、転倒
<p>注1) 第6回安全性定期報告時の国内特定使用成績調査（全例調査）結果に基づき発現頻度を記載した。なお、本調査で認められなかった副作用については頻度不明とした。</p> <p>注2) 再発又は再燃の成人T細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第II相試験結果に基づく発現頻度であり、当該試験での発現頻度は11.5%であった。</p>				
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>(略)</p> <p>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⁾。</p>			<p>10. その他の注意</p> <p>(略)</p>	

《改訂理由》

- ・製造販売承認事項一部変更承認に基づき改訂しました。
- ・国内外の臨床試験及び製造販売後の使用経験において、本剤と関連性が否定できない重篤なアナフィラキシー関連事象が複数報告されていることから、アナフィラキシーを含む過敏症を重大な副作用に新たに追記しました。
- ・「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（2017年6月8日付、薬生発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）に基づき改訂しました。

製造販売元

セルジーン株式会社

〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

———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 ———

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）

REV00798A1