

平成22年7月29日
厚生労働省共用第7会議室
午後4時から

薬事・食品衛生審議会
医薬品第2部
議事第2次第

[審議事項]

- 議題1 医薬品沈降インフルエンザワクチンH5N1「化血研」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品イナビル吸入粉末剤20mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 KW-0761を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

[報告事項]

- 議題1 医薬品イムシスト勝注用81mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品レブラミドカプセル5mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医療用医薬品の再審査結果について

[その他]

平成 22 年 7 月 29 日医薬品第二部会審議品目・報告品目

販売名 (会社名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成分名 (下線:新有効成分)	備考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 沈降インフルエンザワクチンH5N1 「化血研」 (一般財団法人 化学及血清療法研究所)	製販	承認	<u>不活化インフルエンザ ウイルス</u>	新型インフルエンザ (H5N1) の 予防を効能・効果とする新有効 成分含有医薬品 【希少疾病用医薬品】	10年	原体: 劇薬 (予定) 製剤: 劇薬 (予定) 生物由来製品 (予定)
2 イナビル吸入粉末剤20mg (第一三共(株))	製販	承認	<u>ラニナミビルオクタン 酸エステル水和物</u>	A型又はB型インフルエンザ ウイルス感染症の治療を効 能・効果とする新有効成分含有 医薬品	8年	原体: 非該当 (予定) 製剤: 非該当 (予定)
<報告品目>						
3 イムシスト膀胱注用81mg (日本化薬(株))	製販	一変	乾燥 BCG 膀胱内用 (コンノート株)	表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌を 効能・効果とする新用量医薬品	残余 期間 (平成 24年10 月7日 まで)	原体: 劇薬 (済) 製剤: 劇薬 (済) 生物由来製品 (済)
4 レブラミドカプセル5mg (セルジーン(株))	製販	一変	レナリドミド水和物	5番染色体長腕部欠失を伴う骨 髄異形成症候群を効能・効果と する新効能及び新用量医薬品 【希少疾病用医薬品】	残余 期間 (平成 32年6 月24日 まで)	原体: 毒薬 (済) 製剤: 毒薬 (済)

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	KW-0761 (新有効成分)	<p>CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫</p> <p>※ヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-I)が原因ウイルスの疾患で、数十年の潜伏期間を経てキャリアの一部で成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)が発症。国内患者数は約2000人。</p> <p>ATLの標準療法は確立しておらず、予後は極めて不良の疾病である(現時点で最も良好な治療成績で、生存期間中央値は12.7ヵ月)。</p> <p>本剤はATL患者の約90%で過剰発現しているchemokine receptor 4(CCR4)に対する抗体製剤で、国内第I相試験では化学療法の治療歴を有するCCR4陽性のATL患者に対して30.8%(4/13例)の奏効率を示している。</p> <p>本剤は海外でも開発中であり、現在まで承認された国はない。</p>	協和発酵キリン株式会社

平成22年7月29日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	点滴静注用ホスカビル注24mg/mL	アストラゼネカ(株)	ホスカルネットナトリウム水和物	後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎	10年	平成9年3月28日
2	スミフェロン注バイアル300万IU	大日本住友製薬(株)	インターフェロン アルファ (NAMALWA)	亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制	10年	平成11年3月12日
3	IFN β モチダ注射用100万単位	持田製薬(株)	インターフェロン ベータ	亜急性硬化性全脳炎患者におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制	10年	平成11年3月12日
	IFN β モチダ注射用300万単位					
	IFN β モチダ注射用500万単位					

様式 7

(新聞発表用)

1	販 売 名	イムシスト膀胱注用 81mg
2	一 般 名	乾燥 BCG 膀胱内用 (コンノート株)
3	申 請 者 名	日本化薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル中に生きたカルメット・ゲラン菌 (BCG) ・コンノート株を乾燥菌体重量として 81mg 含有する。
5	用 法 ・ 用 量	<p>本品 1 バイアル (81mg) に添付溶解液 3mL を加えて均一な懸濁液とし、これを日局生理食塩液 40mL で更に希釈し、均一な BCG 希釈液を調製する。</p> <p><u>表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌</u> 尿道カテーテルを膀胱に無菌条件下に挿入し、残尿を排出後に BCG 希釈液を緩徐に注入し、可能な限り 2 時間膀胱内に保持するよう努める。これを通常週 1 回 8 週間繰り返す。</p> <p><u>表在性膀胱癌</u> 尿道カテーテルを膀胱に無菌条件下に挿入し、残尿を排出後に BCG 希釈液を緩徐に注入し、可能な限り 2 時間膀胱内に保持するよう努める。これを経尿道的膀胱腫瘍切除術後、少なくとも 14 日間の間隔をあけて、週 1 回 6 週間繰り返す、さらに本剤投与開始日から 3、6、12、18 ヶ月後にそれぞれ週 1 回 3 週間繰り返す。なお、患者の状態に応じて適宜休薬する。</p> <p>(下線部は今回追加・変更)</p>
6	効 能 ・ 効 果	表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌
7	備 考	本剤は、BCG・コンノート株であり、今回、表在性膀胱癌の TURBT 後の補助療法に関する用法追加について申請した。

※※2010年8月改訂9

※2009年12月改訂8

日本標準商品分類番号

876391

その他の生物学的製剤

抗悪性腫瘍剤

イムシスト®膀胱注用81mg

IMMUCYST® Intravesical

乾燥BCG膀胱内用(コンノート株)

〈規制区分〉

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品*

〈貯法〉

遮光、2～8℃で保存

〈有効期間〉

検定合格日から2年

(最終有効年月日はバイアル及び外箱に表示)

※※

承認番号	21900AMX01798
薬価収載	2002年12月
販売開始	2003年10月
用法追加	2010年8月
国際誕生	1988年3月

*注意- 医師等の処方せんにより使用すること

※※【警告】

- (1) 本剤は弱毒化した牛型結核菌生菌であり、感染の可能性がある。米国で実施された本剤の膀胱内投与による臨床試験で、播種性BCG感染による死亡例が報告されている。したがって、経尿道的膀胱腫瘍切除術(TURBT)、生検、又はカテーテル挿入により外傷を生じた場合は回復状況を観察し、少なくとも14日間の間隔をあけて投与すること。また、本剤の投与は緊急時に十分措置できる医療施設及び膀胱癌の治療に十分な経験を持つ医師のもと、本剤の投与が適切と判断される患者にのみ使用すること。
- (2) 海外市販後報告及び類薬でアナフィラキシーショック又はアナフィラキシー様症状に起因したと考えられる死亡例が報告されている。このような症状があらわれた場合は本剤の投与を中止し、直ちに抗ヒスタミン剤又はステロイド剤の投与とともに抗結核剤による治療を行うこと。〔4. 副作用〕の項参照
- (3) 本剤は生菌製剤であり、海外において、院内感染が報告されているため、十分注意し適切に取扱うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び〔8. 適用上の注意〕の項参照

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) AIDS、白血病、悪性リンパ腫等併発疾患又は抗癌療法(例えば細胞傷害性の抗悪性腫瘍剤、放射線療法)により、免疫抑制状態にある患者、先天性又は後天性免疫不全の患者
[免疫応答の低下により本剤の効果を減弱させる可能性があり、さらに播種性BCG感染を招くおそれがある。]
- (2) HIVキャリア及び免疫抑制量のステロイド剤又は他の免疫抑制剤を投与している患者
[免疫応答の低下により本剤の効果を減弱させる可能性があり、さらに播種性BCG感染を招くおそれがある。]
- (3) 活動性の結核症が明らかな患者
[重篤な副作用又は病状の悪化を招くおそれがある。]
- (4) 原因が特定されていない熱性疾患、細菌性尿路感染症、肉眼的血尿のある患者
[重篤な副作用又は上記症状の悪化を招くおそれがある。]
- (5) BCG全身性過敏症反応の既往がある患者
[重篤な副作用を招くおそれがある。]
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
〔6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

【組成・性状】

1. 組成

イムシスト膀胱注用81mgは、1バイアル中に次の成分を含有する。

有効成分・含有量	生きたカルメット・ゲラン菌(BCG)・コンノート株(乾燥菌体重量として) 81mg
添加物	L-グルタミン酸ナトリウム水和物 166mg (無水和物として 150mg)

また、添付溶解液は、1バイアル(3mL)中に次の添加物を含有する。

添加物	塩化ナトリウム リン酸水素二ナトリウム リン酸二水素ナトリウム ポリソルベート80 0.75mg
-----	---

2. 製剤の性状

イムシスト膀胱注用81mgは、白色～微黄白色の凍結乾燥製剤(無菌製剤)である。添付溶解液を加えるとき、白色～淡黄色の混濁した液剤となる。

pH	6.8～7.2
浸透圧比	1.0～1.2

(浸透圧比：日局生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌

※※〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は癌の予防薬ではない。
- (2) 本剤は結核予防ワクチンとしての効能はない。
- (3) 浸潤性膀胱癌(組織学的深達度T2以上)は本剤の適応外であるので、投与前に浸潤性でないことを確認してから使用すること。
- (4) 本剤の用法用量における治療投与によって治療した者に対する維持療法についての有効性・安全性は確立していない。

※※【用法・用量】

本品1バイアル(81mg)に添付溶解液3mLを加えて均一な懸濁液とし、これを日局生理食塩液40mLで更に希釈し、均一なBCG希釈液を調製する。

表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌

尿道カテーテルを膀胱に無菌条件下に挿入し、残尿を排出後にBCG希釈液を緩徐に注入し、可能な限り2時間膀胱内に保持するよう努める。これを通常週1回8週間繰り返す。

表在性膀胱癌

尿道カテーテルを膀胱に無菌条件下に挿入し、残尿を排出後にBCG希釈液を緩徐に注入し、可能な限り2時間膀胱内に保持するよう努める。これを経尿道的膀胱腫瘍切除術後、少なくとも14日間の間隔をあけて、週1回6週間繰り返し、さらに本剤投与開始日から3、6、12、18箇月後にそれぞれ週1回3週間繰り返す。なお、患者の状態に応じて適宜休薬する。

※※〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤を3mLの添付溶解液で懸濁し、細かく均一な懸濁液になるまで、バイアルを静かに10～20回振盪する。泡立っていると正確な用量の吸引ができなくなるため、泡立ちは避けること。菌が均一に分散するよう、本剤の懸濁は必ず添付溶解液で行うこと。バイアルから懸濁液の全量を注射筒に吸引し、日局生理食塩液40mLで更に希釈し、再度静かに振り混ぜ均一なBCG希釈液を調製する。これを1回投与量とする。
- (2) 本剤は膀胱内注入にのみ使用し、経皮接種又はいかなる経路（皮内、皮下、筋肉内、静脈内等）にも投与しないこと。
- (3) 他の疾患のため抗菌剤療法を行っている患者は、その療法が終わるまで本剤の投与を延期すること。
- (4) 投与時：本剤の投与に際しては、尿路粘膜を損傷しないように、また、尿路感染に十分注意すること。
- (5) 投与速度：本剤の注入は急速には行わず、ゆっくりと行うこと。
- (6) 投与直後：薬剤を膀胱全体に接触させるため、最初の15分間は患者に伏臥させること。その後は起き上がりもよい。
- (7) 排尿時：生菌製剤であり、尿の飛散を防ぐため、座位で行うことが望ましい。
- (8) 排尿処理：本剤注入後の最初の排尿は、適当な容器（蓄尿容器等）に採り、BCG感染のおそれがないよう消毒した後、廃棄すること。消毒の方法としては、排尿に半量の10%次亜塩素酸ナトリウム液（ハイポライト等）を加えて15分間置いておく方法などがある。
- (9) BCGの排出を促進するため、投与後は適当な飲水等を指導することが望ましい。

【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) 結核既往歴のある患者又はツベルクリン反応強陽性の患者
[本剤に対する応答が激しくあらわれるおそれがある。]
- (2) 薬剤アレルギーを起こしたことのある患者
- (3) 膀胱容量の少ない患者
[強度の膀胱炎症状、萎縮膀胱があらわれるおそれがある。]
- (4) 動脈瘤等の血管手術既往歴のある患者
[海外においてBCG注入後に動脈瘤や手術既往部位、人工器官（動脈移植片、心臓装置、人工関節等）での異所性BCG感染が報告されている。]
- (5) 膀胱尿管逆流現象（VUR）を有する患者
[全身性副作用や上行性の播種性感染のリスクが高まるおそれがある。]

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、症状、使用方法及び投与期間、予想される副作用の内容並びに問題のある副作用発生時の担当医師への報告の必要性等についてよく説明し、理解を得た後に使用すること。
- (2) 本剤の投与に先立つ尿道カテーテルの挿入は尿路系に損傷を与えないよう、十分に注意して行うこと。もし、誤って損傷が生じた場合、本剤の注入は、少なくとも14日間の間隔をあけて行うこと。肉眼的血尿が認められる場合も投与を延期し、回復を確認してから投与すること。また、尿路感染に十分注意すること。
- (3) 本剤の使用によりツベルクリン反応が陽転又は増強されることがある。ツベルクリン反応は結核症の診断補助となるため、本剤の使用開始に先立ちツベルクリン反応試験を実施しておくことが望ましい。
- (4) 毎回の注入前後に副作用症状の有無と程度を確認すること。

- (5) 患者に対して、発熱（体温とその持続時間）、悪寒、倦怠感、インフルエンザ様症状や関節痛、咳嗽、皮疹などに注意し、もしこれらの症状及び重篤な泌尿器における副作用、例えば強度の排尿痛、頻尿、排尿困難があらわれた場合には直ちに医師に報告するよう指導すること。
- (6) 本剤の繰り返し投与により、頻尿、排尿痛などの膀胱刺激症状や発熱などの全身症状が増強することがあるので、特にTURBT後の補助療法において本剤を長期間投与する際は十分注意すること。また、これらの症状が認められた場合は必要に応じて休薬するなど適切な処置を行うこと。

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
免疫抑制剤 免疫抑制量のステロイド剤 抗癌療法（細胞傷害性の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等）	播種性BCG感染を招くおそれがある。また、本剤の効果が減弱することがある。	免疫抑制的治療によりBCG生菌に対する患者の免疫機能が低下し、播種性BCG感染の危険性が高まるおそれがある。また、免疫応答の低下により効果を減弱させる可能性がある。

(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
抗菌性抗生物質製剤	本剤の効果が減弱するおそれがある。	BCG菌に対し抗菌作用を示す薬剤の併用は、BCGによる免疫作用が発現する以前にBCG菌が排除される可能性がある。

4. 副作用

※※〈概要〉

総投与症例177例中175例（98.9%）に副作用又は臨床検査値異常が認められ、主なものは頻尿81.4%、排尿痛79.7%、血尿72.3%、発熱（ $\geq 37^{\circ}\text{C}$ ）59.3%、倦怠感39.5%、排尿困難33.3%、尿中白血球増加81.9%、尿中赤血球増加61.6%、潜血反応陽性62.7%、尿蛋白陽性38.4%であった。〔用法・用量追加承認時〕

(1) 重大な副作用

- 1) BCG感染（頻度不明）：播種性、局所性及び異所性BCG感染が報告されている。BCG感染が疑われる場合は、本剤の投与を中止し、感染症の診断を行うとともに、イソニアジド、リファンピシン、エタンブール等の抗結核剤療法を行うこと。また、必要に応じてステロイド剤を併用すること。なお、本剤はほとんどの抗結核剤に対して感受性を有しているが、ピラジナミドには感受性がない。
- 播種性BCG感染（頻度不明）：カテーテル挿入等により外傷を生じた後のBCG投与により、播種性BCG感染に起因したと考えられる敗血症（低血圧、播種性血管内凝固、呼吸不全による敗血症ショック）での死亡例、肺炎、肝炎が報告されている。インフルエンザ様症状を伴い48時間以上持続する発熱、 39°C 以上の高熱、反復投与により悪化する全身症状又は持続的な肝機能検査値の異常は播種性BCG感染を示唆するものである。
- 局所性BCG感染（頻度不明）：局所症状として2～3日以上持続する精巣上体炎、精巣炎、前立腺炎は局所性BCG感染による可能性がある。
- 異所性BCG感染（頻度不明）：動脈瘤又は動脈移植片等での異所性BCG感染が報告されている。

- 2) 間質性肺炎 (1%) : 発熱、胸部X線異常、低酸素血症及び肝機能検査異常を伴う間質性肺炎が認められている。このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、播種性BCG感染の診断を行い、速やかにステロイド剤の投与等、適切な処置を行うとともに抗結核剤療法を行うこと。
- 3) 全身性過敏症反応 (頻度不明)^{※1)} : 呼吸困難、チアノーゼ、低血圧を伴うアナフィラキシーショック又は咳嗽及び皮疹を伴ったアナフィラキシー様症状が報告されている。このような症状があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、播種性BCG感染の診断を行うとともに、直ちに抗ヒスタミン剤又はステロイド剤の投与と抗結核剤療法を行うこと。
- 4) 萎縮膀胱 (頻度不明) : 萎縮膀胱があらわれることがあるので、頻尿や膀胱刺激症状、膀胱容量等の観察を十分に行い、萎縮膀胱が疑われる場合には本剤の投与を中止し、抗菌性抗生物質の投与と抗結核剤療法を行うこと。また、必要に応じてステロイド剤の投与を行うこと。
- 5) ライター症候群 (頻度不明) : 関節炎、眼症状 (結膜炎、虹彩炎、角膜炎、ぶどう膜炎、網膜炎等)、尿道炎を伴ったライター症候群が認められている。このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、抗ヒスタミン剤又は非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与すること。また、必要に応じてステロイド剤の投与、抗結核剤療法を行うこと。
- 6) 腎不全 (頻度不明) : 腎不全があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、播種性BCG感染の診断を行い、速やかに適切な処置を行うとともに、抗結核剤療法を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
泌尿器 ^{※2)}	頻尿 排尿痛 血尿 排尿困難 尿中白血球増加 尿中赤血球増加 潜血反応陽性 尿蛋白陽性	残尿感 排尿不快感 尿道痛 混濁尿 切迫尿失禁 尿糖陽性	膀胱炎 膀胱タンポナーデ 尿閉
消化器	食欲不振	下腹部痛 下痢 下腹部圧迫感	
筋・骨格系 ^{※3)}		関節痛 筋肉痛 下肢浮腫	関節炎
呼吸器		低酸素血症	
皮膚・付属器		皮膚癢痒感	発疹 蕁麻疹
血液	白血球增多	好酸球增多 単球增多 好中球減少又は增多 リンパ球增多 又は減少 白血球減少 ヘモグロビン減少 ヘマトクリット値減少 赤血球減少	

	10%以上	10%未満	頻度不明
肝臓 ^{※4)}	ALT(GPT)上昇	γ-GTP上昇 AST(GOT)上昇 ALP上昇 LDH上昇	
腎臓 ^{※5)}		BUN上昇 血中クレアチニン上昇	
その他	発熱 倦怠感	頭痛、悪寒 血清蛋白低下 熱感、発汗	精巣上体炎 前立腺炎

- 注1) 外国での市販後等の報告であり頻度不明
- 注2) 排尿痛等膀胱刺激症状に対しては、ジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン、インドメタシン等の消炎鎮痛剤により対症的に処置を行うこと。
- 注3) 関節痛等については、抗ヒスタミン剤や消炎鎮痛剤で対処できる場合もあるが、播種性BCG感染を示すことも考えられ、症状の改善が見られない場合は本剤の投与を速やかに中止し、抗結核剤療法及びその他適切な処置を行うこと。
- 注4) 肝機能異常に対しては、定期的に検査を行い、播種性BCG感染あるいはアレルギー性肝炎が疑われる場合は本剤の投与を中止し、抗結核剤療法を行うなど適切な処置を行うこと。
- 注5) 腎機能異常に対しては、定期的に検査を行い、播種性BCG感染あるいは腎臓病が疑われる場合は本剤の投与を中止し、抗結核剤療法を行うなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者での副作用については、特に高率に発現する傾向はみられていない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性には本剤による治療中は避妊させること。
[本剤の動物における生殖試験は実施されておらず、妊娠の継続にも問題があり、胎児への影響も不明である。]
- (2) 授乳中の婦人には投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。
[本剤が乳汁中に排泄されるかは不明であるが、多くの薬剤がヒトの乳汁中に排泄される。また本剤は乳児に重大な有害反応を起こす可能性がある。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

8. 適用上の注意

- (1) 海外において医療従事者の針刺し事故等によるBCG感染が報告されている。また、BCGと同じ安全キャビネット内で調製された抗悪性腫瘍注射剤の全身化学療法を受けた免疫抑制状態の患者に対し、院内感染が起こった事例が報告されている。
- (2) 本剤は生菌製剤であるので無菌的技法で使用すべきであり、本剤の取扱い時にはゴム手袋及びマスクをつけること。
- (3) 調製時に誤って手指等の外傷に本剤が接触したときは、受傷後直ちに血液を押し出し、大量の水で洗浄する。接触部を直ちにアルコール又は0.2~1%次亜塩素酸ナトリウム液等で消毒すること。万一、感染を示すような所見が認められた場合は、抗結核剤療法を行うなど適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤と接触したすべての容器、器具等は高压蒸気滅菌又は、煮沸消毒か適切な消毒液等に浸し、消毒した後廃棄すること。
- (5) バイアルからゴム栓を外さないこと。
- (6) 希釈した溶液は速やかに使用すること。なお、調製後保存する必要がある場合は、冷暗所 (2~8℃) に遮光保存し、懸濁から2時間以内に投与すること。

イムシスト膀胱注用81mg

【薬物動態】

本剤を膀胱内に注入した場合、正常な膀胱粘膜にはほとんど付着せず、尿中に排泄される。

※【臨床成績】

国内で行われた臨床成績の概要は次のとおりである。

〈第I-II相試験、後期第II相試験〉

表在性膀胱癌及び膀胱上皮内癌に対する治療投与（81mgを週1回8週投与）の抗腫瘍効果は以下のとおりであった。

	症例数	CR	PR	CR率	CR+PR率
表在性膀胱癌	36	21	8	58.3%	80.6%
膀胱上皮内癌	25	22		88.0%	88.0%
計	61	43	8	70.5%	83.6%

CR：（表在性膀胱癌）腫瘍の完全消失

（膀胱上皮内癌）膀胱鏡所見陰性、尿細胞診3回連続陰性

PR：腫瘍の50%以上の縮小又は60%以上の減少

〈第III相試験〉

腫瘍数が3個以上、再発回数が3回以上又は1年以内に再発した表在性膀胱癌症例に対するTURBT後の補助療法における、本剤の有効性を検討することを目的として、導入投与群42例（本剤81mgを週1回6週投与）、維持投与群41例（導入投与後、導入投与開始から3、6、12、18箇月後に本剤81mgを週1回3週投与）及びエビルピシン塩酸塩群32例（40mg（力価）を週1回2回投与後、2週に1回を7回投与）の無作為化3群比較試験を行った。事前に計画していなかった2回目の中間解析が実施され、その結果に基づき試験が早期有効中止された。無再発生存期間（RFS）*は、エビルピシン塩酸塩群に比べて本剤併合群（導入投与群+維持投与群）で有意に延長し、また導入投与群に比べて維持投与群で有意に延長した（図1、2）。

*：主要評価項目はRFSとし、イベントは「膀胱内再発又は原疾患による死亡」と定義し、「消息不明、無再発例の原疾患以外の死因による死亡及び膀胱外増悪」は打ち切りとした。

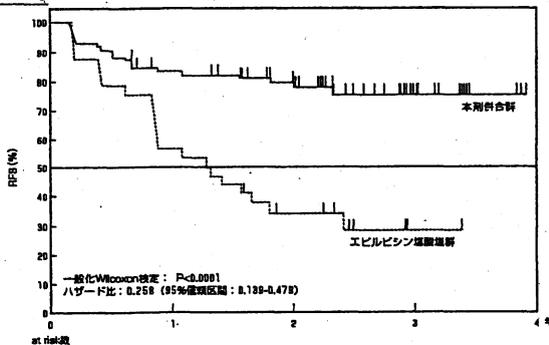


図1 無再発生存曲線（本剤併合群 対 エビルピシン塩酸塩群：2回目の中間解析結果）

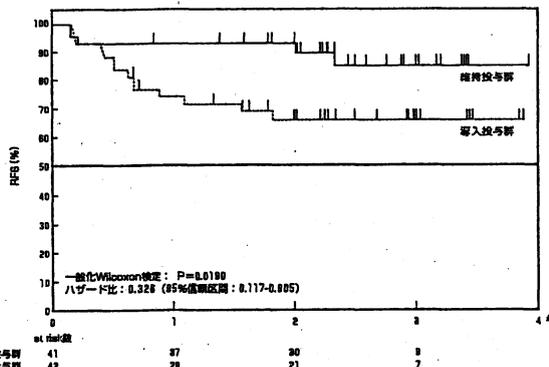


図2 無再発生存曲線（維持投与群 対 導入投与群：2回目の中間解析結果）

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用

- (1) マウス膀胱移行上皮癌細胞株MB49あるいはMBT-2を本剤と混合して皮下移植することにより、腫瘍の増殖及び生着が抑制された。
- (2) マウスの膀胱内壁を塩酸で処理しMB49細胞を膀胱内に注入して作製したマウス膀胱癌モデルにおいて、本剤を癌細胞移植2日後に膀胱内に注入することによって生存期間の有意な延長が認められた。

2. 作用機序

明確な作用機序は解明されていないが、本剤は細胞外基質蛋白質フィブロネクチンとの接着を介して腫瘍細胞やマクロファージなどに取り込まれ、マクロファージやTリンパ球などの免疫担当細胞を活性化する²⁾。これら活性化した免疫担当細胞は直接的に癌細胞を傷害するとともに抗腫瘍性サイトカイン（腫瘍壊死因子、インターフェロン- γ など）を分泌して癌細胞を傷害する。本剤は、ヒト膀胱癌細胞に直接的に殺細胞作用を示さないことから、上記の様な免疫反応の誘導によって、膀胱癌細胞に抗腫瘍効果を示すと推測されている。

【有効成分に関する生物学的知見】

一般名：BCG・コンノート株

Bacillus of Calmette and Guérin (BCG)・

Connaught strain

性状：弱毒化した牛型結核菌生菌であり、抗酸性桿菌で、コード形成を示す。

【承認条件】

本剤の国内における有効性及び安全性の更なる明確化を目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行うこと。

【包装】

1バイアル（添付溶解液付）

※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Hudson, M.A., et al. : Cancer Res. 50, 3843 (1990)
- 2) 藤井秀二他 : Biotherapy, 17, 167 (2003)

〈文献請求先〉

サノフィ・アベンティス株式会社
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
☎ 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

® 登録商標

製造販売元  **日本化薬株式会社**
東京都千代田区富士見一丁目11番2号

※販売元 **サノフィ・アベンティス株式会社**
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

提携 **sanofi pasteur**

B-O-8AH

(新聞発表用)

1	販売名	レブラミドカプセル 5mg
2	一般名	レナリドミド水和物
3	申請者名	セルジーン株式会社
4	成分・分量	1カプセル中にレナリドミド 5mg (レナリドミド水和物として 5.174mg) 含有
5	用法・用量	<p><u>再発又は難治性の多発性骨髄腫</u></p> <p>デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><u>5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群</u></p> <p><u>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。</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	効能・効果	<p>再発又は難治性の多発性骨髄腫</p> <p><u>5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群</u></p> <p>(下線部は今回追加)</p>

貯法:室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)
 使用期限:3年(包装に表示の使用期限内に使用すること)

日本標準商品分類番号
 87429

抗造血器悪性腫瘍剤

レブラミド®カプセル 5mg (案)

毒薬
 処方せん医薬品*

承認番号	22200AMX00381000
薬価収載	年月
販売開始	年月
国際誕生	2005年12月
効能追加	年月

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

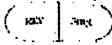
【警告】

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、観察を十分にし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

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

【効能・効果に関連する使用上の注意】

再発又は難治性の多発性骨髄腫
 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。

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

1. 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。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

*International prognostic scoring system(国際予後判定システム)

【用法・用量】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫では、本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。
2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫では、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
3. 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。
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

再発又は難治性の多発性骨髄腫での
 血小板減少/好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数/好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	30,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/μL以上に回復した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度30,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後30,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から5mg減量して1日1回で再開。
好中球減少	1,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 1) その後1,000/μL以上に回復(但し、副作用は好中球減少のみ)した場合には、本剤25mgを1日1回投与で再開。 2) その後1,000/μL以上に回復(但し、好中球減少以外の副作用を認める)した場合には、本剤15mgを1日1回投与で再開。
	休薬2回目以降、再度1,000/μL未満に減少	本剤を休薬する。 その後1,000/μL以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から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。 <ul style="list-style-type: none"> 測定値が50,000/μL以上に回復した場合 7日以上の間隔をあけて測定値が2回以上25,000/μLから50,000/μLであった場合
好中球減少	500/ 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 腎機能障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)]
- 深部静脈血栓症のリスクを有する患者[本剤により症状が発現、増悪することがある。]
- 骨髄抑制のある患者[重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)]
- 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- 本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があることから、妊娠する可能性のある女性患者に本剤を投与する場合は、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、治療中は本剤の毎処方時、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。
- 本剤投与開始から投与中止4週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。
- 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うとともに必要に応じて本剤の減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照]
- 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤(ジゴキシン等)	ジゴキシンの血漿中濃度が増加すると報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明

4. 副作用

治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象とした国内第I相臨床試験の安全性評価症例(15例)及び5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした国内第II相臨床試験の安全性評価症例(11例)において、合計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23例(88.5%)、好中球減少症22例(84.6%)、白血球減少症21例(80.8%)、リンパ球減少症15例(57.7%)、便秘12例(46.2%)、発疹8例(30.8%)、貧血6例(23.1%)、好酸球増加症6例(23.1%)、そう痒症6例(23.1%)であった。

(効能追加承認時)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第III相臨床試験[MM-009試験(二重盲検期間2005年6月7日データカットオフ)及びMM-010試験(二重盲検期間2005年8月3日データカットオフ)の併合]の本剤及びデキサメタゾン併用投与群の安全性評価症例において、353例中323例(91.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、好中球減少症135例(38.2%)、疲労92例(26.1%)、便秘78例(22.1%)、筋痙攣73例(20.7%)、不眠症63例(17.8%)、血小板減少症62例(17.6%)、無力症61例(17.3%)、貧血53例(15.0%)、下痢50例(14.2%)、末梢性ニューロパシー44例(12.5%)、悪心40例(11.3%)、筋脱力40例(11.3%)、振戦40例(11.3%)、発疹40例(11.3%)、末梢性浮腫38例(10.8%)、浮動性めまい36例(10.2%)であった。

5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした外国第III相臨床試験[MDS-004試験(二重盲検期間2008年6月26日データカットオフ)]の安全性評価症例において、10mg群69例中66例(95.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。10mg群での主な副作用は、好中球減少症52例(75.4%)、血小板減少症33例(47.8%)、そう痒症18例(26.1%)、下痢13例(18.8%)、便秘9例(13.0%)、疲労7例(10.1%)であった。骨髄異形成症候群患者では多発性骨髄腫患者より骨髄抑制が高い割合で認められた。

1) 重大な副作用

- 深部静脈血栓症、肺塞栓症: 深部静脈血栓症(6.6%)^{注1)}、肺塞栓症(2.4%)^{注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し、適切な処置を行うこと。
- 骨髄抑制: 好中球減少症(44.3%)^{注1)}、血小板減少症(22.5%)^{注1)}、貧血(13.3%)^{注1)}など骨髄抑制があらわれることがあるため、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。
- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrosis: TEN)(頻度不明)^{注2)}: 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。
- 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)^{注2)}: 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。
- 間質性肺疾患: 間質性肺疾患(0.2%)^{注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。
- 心筋梗塞、心不全、不整脈: 心筋梗塞(0.5%)^{注1)}、心不全(0.7%)^{注1)}及び心房細動(2.4%)^{注1)}など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。
- 末梢神経障害: 末梢性ニューロパシー(10.7%)^{注1)}、筋脱力(9.5%)^{注1)}、錯覚(7.1%)^{注1)}、感覚減退(5.0%)^{注1)}など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。
- 甲状腺機能低下症: 甲状腺機能低下症(0.9%)^{注1)}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。
- 消化管穿孔(頻度不明)^{注2)}: 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。
- 起立性低血圧: 起立性低血圧(0.9%)^{注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。
- 痙攣(頻度不明)^{注2)}: 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。

注1) 外国臨床試験(二重盲検期間)

注2) 外国での自発報告

注3) 外国臨床試験(二重盲検期間を含む全試験期間)

2) 重大な副作用(類薬)(頻度不明)

類薬で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

3) その他の副作用

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。

	10%以上	5~10%未満	5%未満
感染			肺炎、上気道感染、カンジダ症、発熱性好中球減少症
消化器	便秘、下痢、悪心	腹痛、消化不良	嘔吐、口内乾燥、口内炎
循環器			低血圧、高血圧、潮紅
血管			血管浮腫
呼吸器		呼吸困難、咽頭炎	咳嗽、気管支炎、喘鳴
筋骨格系	筋痙攣		筋痛、四肢痛、ミオパシー、背部痛
代謝		高血糖、食欲不振、体重減少	低カリウム血症、体重増加、低カルシウム血症
精神・神経系	不眠症	浮動性めまい、振戦、味覚異常、頭痛	うつ病、傾眠、気分変動、錯乱状態、易刺激性、不安
皮膚	発疹	そう痒症	皮膚乾燥、紅斑
眼		霧視	白内障
その他	疲労、無力症	末梢性浮腫、発熱、浮腫	クッシング症候群、多汗

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。【「慎重投与」の項参照】

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。【カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。】
- 2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。【安全性が確立していない。】

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

外国において、本剤を1日 225mg 服用した症例で汎血球減少症や肺塞栓症等が発現したという報告がある。過量投与したときは、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

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>

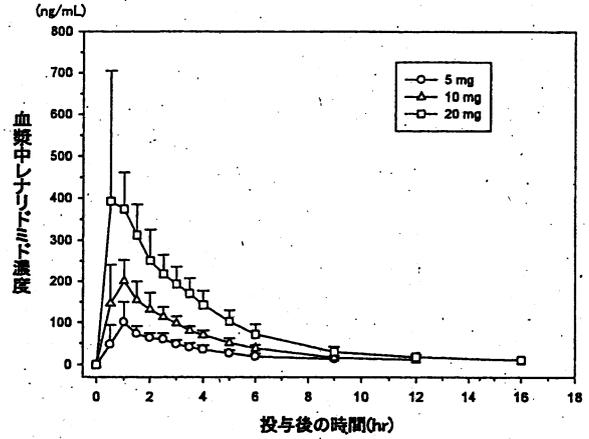
健康成人(日本人、n=7)に本剤 3 用量(5mg、10mg、20mg)を単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与約 0.5~1 時間後に最高値に達し、消失半減期($t_{1/2}$)は約 2~3 時間であった。

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
$AUC_0-\infty$ (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約 0.5~1 時間後に最高値に達し、消失半減期($t_{1/2}$)は約 2~3 時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった。

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

用量(mg)	10 (n=3)		25 (n=6)	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
C_{max} (ng/mL)	330±116	316±69	642±163	721±109
$AUC_0-\infty$ (ng·hr/mL)	1063±300	1050±300	2835±1059	2892±952
t_{max} (hr)	0.93 (0.50, 1.0)	0.5 (0.45, 1.0)	1.0 (0.43, 2.0)	0.97 (0.45, 1.5)
$t_{1/2}$ (hr)	2.57±0.65	2.45±0.42	3.20±0.83	3.26±1.02

平均値は算術平均値

最高濃度到達時間(t_{max})は中央値(最小、最大)として示した。

<骨髄異形成症候群患者：単回投与及び反復投与>

5 番染色体長腕部q31q33 欠失を有し低リスク又は中間-1 リスクの骨髄異形成症候群による貧血症状を伴う日本人骨髄異形成症候群患者に本剤 10mgを単回投与(n=6)及び反復投与(n=5)した時、血漿中未変化体濃度は投与 2.5 時間及び 2.9 時間後にそれぞれ最高値に達し、消失半減期($t_{1/2}$)はそれぞれ 3.3 時間及び 3.7 時間であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった。

日本人骨髄異形成症候群患者に本剤 10mgを単回経口投与及び反復経口投与した時の薬物動態パラメータ(平均値±SD)

投与方法	単回投与 (n=6)	反復投与 (n=5)
C_{max} (ng/mL)	145±56.0	155±46.6
$AUC_0-\infty$ (ng·hr/mL)	925±344†	936±355
t_{max} (hr)	2.52 (1.00, 5.95)	2.93 (1.00, 4.00)
$t_{1/2}$ (hr)	3.33±0.81†	3.70±1.20

平均値は算術平均値

t_{max} は中央値(最小、最大)として示した。

†:n=5

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¹⁴Cレナリドミドを単回投与した時、投与量のおよそ 82%の放射能が未変化体として尿中に排泄された(外国人の成績)。

4. 腎機能障害患者での薬物動態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 _{0-∞} (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:33~48mL/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	
	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
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。	本剤5mgを1日1回投与
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	本剤5mg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)	本剤5mgを週3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】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

<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^{注4)}+デキサメタゾン 40mg^{注5)}併用療法の有効性をデキサメタゾン 40mg^{注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。

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

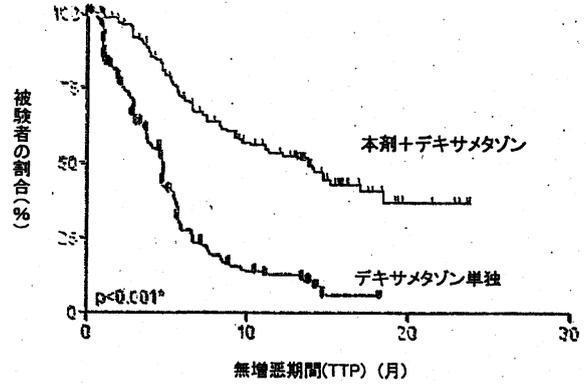
	本剤+デキサメタゾン群 (n=177)	デキサメタゾン単独群 (n=176)
無増悪期間(TTP)		
イベント発生者数(%)	73 (41.2)	120 (68.2)
中央値 [†] (週)	60.1	20.1
[95%信頼区間] [‡]	[41.1, 80.0]	[16.1, 21.1]
ハザード比	0.285	
[95%信頼区間] [‡]	[0.210, 0.386]	
p 値(Log-rank 検定)	< 0.001	
全生存期間(OS)		
死亡患者数(%)	37(20.9)	60(34.1)
中央値 [†] (週)	NE	103.7
[95%信頼区間] [‡]	[NE]	[82.6,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

†:中央値は Kaplan-Meier 法による推定値、‡:中央値の 95%信頼区間

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

NE:Not Estimable(推定不可)

- 注4) 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5) 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 日目に経口投与する。これを 4 サイクル繰り返す。5 サイクル目以降は、デキサメタゾンとして 40mg を 1 日 1 回、各サイクルの 1~4 日目に経口投与する。なお、症状に応じ適宜減量する。



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

5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 <外国臨床試験成績⁸⁾>

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6)}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^{注7)}を評価した。その結果、プラセボ群の 51 例中 3 例(5.9%)、5mg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6) 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 58 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7) 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

赤血球輸血依存から連続 182 日以上離脱した患者の割合

割付け群 (有効性評価症例)	プラセボ群 (n=51)	5mg 群 (n=46)	10mg 群 (n=41)
赤血球輸血依存から連続 182 日以上離脱した患者数(%)	3 例 (5.9%)	19 例 (41.3%)	23 例 (56.1%)

【薬効薬理】

1. 薬理作用^{9,10)}

In vitro 試験

- 種々のヒト多発性骨髄腫細胞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。
- ヒト末梢血単核球における TNF-α、IL-1β、IL-6 及び IL-12 などの炎症性サイトカイン産生を阻害し、抗炎症性サイトカイン IL-10 の産生を促進した。また、ヒト T 細胞における IL-2 産生及び IFN-γ 産生を促進した。
- 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。
- 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。

In vivo 試験

ヒト多発性骨髄腫細胞(NCI-H929)を移植した重症複合免疫不全マウスにおいて、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した。

2. 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いない。