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。

平成 27 年 12 月

効能・効果の一部変更、使用上の注意改訂のお知らせ

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

この度、標記製品について、「効能・効果」を「多発性骨髄腫」とする承認事項一部変更が承認されました。また、これに伴い、「使用上の注意」を改訂いたしました。
ご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】二重下線箇所＿＿＿＿：追記、下線箇所＿＿＿＿：変更、波線箇所〰〰〰〰：削除

改訂前	改訂後
【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）	**【効能・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 **《効能・効果に関連する使用上の注意》** 1. 「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。 2. 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群では、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。 ＊International prognostic scoring system（国際予後判定システム）
【使用上の注意】 2. 重要な基本的注意 4) 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。 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%）、	**【使用上の注意】** 2. 重要な基本的注意 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。 4. 副作用 ＜多発性骨髄腫＞ 未治療の多発性骨髄腫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（26 例）及び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）において、合計 41 例中 40 例（97.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 21 例（51.2%）、発疹 20 例（48.8%）、白血球減少症 18 例（43.9%）、血小板減少症 18 例（43.9%）、貧血 12 例（29.3%）、便秘 11 例（26.8%）であった。（効能追加承認時）

改訂前	改訂後
そう痒症 6 例（23.1%）であった。（効能追加承認時）	未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験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、1,072 例中 963 例（89.8%）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 336 例（31.3%）、便秘 246 例（23.0%）、貧血 243 例（22.7%）、疲労 233 例（21.7%）、末梢性ニューロパチー211 例（19.7%）、下痢 196 例（18.3%）、発疹 190 例（17.7%）、血小板減少症 162 例（15.1%）、無力症 111 例（10.4%）、筋痙縮 108 例（10.1%）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。	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%）、末梢性ニューロパチー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＞ 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相臨床試験において、安全性評価症例 11 例中 11 例（100.0%）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 11 例（100.0%）、好中球減少症 11 例（100.0%）、白血球減少症 10 例（90.9%）、リンパ球減少症 7 例（63.6%）、便秘 7 例（63.6%）、好酸球増加症 5 例（45.5%）、そう痒症 5 例（45.5%）、発疹 4 例（36.4%）であった。（効能追加承認時）
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。	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。
市販後に全症例を対象として実施した特定使用成績調査において、安全性評価対象 2,911 例中 2,198 例（75.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少症 981 例（33.7%）、好中球減少症 923 例（31.7%）、発疹 299 例（10.3%）、白血球減少症 293 例（10.1%）、便秘 250 例（8.6%）、貧血 238 例（8.2%）、末梢性ニューロパシー213 例（7.3%）、肺炎 155 例（5.3%）、倦怠感 152 例（5.2%）等であった。（第 6 回安全性定期報告時）	＜特定使用成績調査＞ 市販後に全症例を対象として実施した特定使用成績調査において、安全性評価対象 2,911 例中 2,198 例（75.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少症 981 例（33.7%）、好中球減少症 923 例（31.7%）、発疹 299 例（10.3%）、白血球減少症 293 例（10.1%）、便秘 250 例（8.6%）、貧血 238 例（8.2%）、末梢性ニューロパチー213 例（7.3%）、肺炎 155 例（5.3%）、倦怠感 152 例（5.2%）等であった。（第 6 回安全性定期報告時）
1) 重大な副作用 注 1)、注 2)	**1) 重大な副作用** 注 1)、注 2)
(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。	**(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。
(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。	**(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。
(3) 骨髄抑制：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。	**(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。
(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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場	**(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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場

改訂前

合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 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）（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。

(6) 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。

(7) 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。

(8) 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。

(9) 末梢神経障害：末梢性ニューロパシー（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。

(10) 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。

(11) 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。

(12) 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。

(13) 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。

(14) 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。

(15) 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。

3) その他の副作用 注1)、注2)

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	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	嗄声、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	ミオパシー

改訂後

合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 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。

(6) 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。

(7) 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。

(8) 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。

(9) 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。

(10) 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。

(11) 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。

(12) 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。

(13) 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。

(14) 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。

(15) 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。

3) その他の副作用 注1)、注2)

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	嗄声、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	ミオパシー
内分泌				甲状腺機能亢進症

改訂前

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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	
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	
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	倦怠感	発熱、CRP 増加、浮腫	末梢性浮腫、疲労、胸痛、無力症	クッシング症候群、多汗

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。

注 2）自発又は外国で報告された副作用のため頻度不明とした。

改訂後

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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	低リン酸血症、痛風
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	
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	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、頚部痛、挫傷、転倒

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。

注 2）自発又は外国で報告された副作用については頻度不明とした。

【改訂理由】

既承認の効能・効果である「再発又は難治性の多発性骨髄腫」に「未治療の多発性骨髄腫」を加えた「多発性骨髄腫」を効能・効果とする承認事項一部変更が承認されました。
また、これに伴い、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国内及び外国の臨床試験の結果に基づいて、重要な基本的注意及び副作用発生状況の概要を変更し、「重大な副作用」の項及び「その他の副作用」の項における副作用及び発現頻度を変更しました。

＜改訂後の「添付文書」全文は、添付文書（2015 年 12 月改訂（第 12 版））をご参照ください＞

問い合わせ先：セルジーン株式会社　おくすり相談室
〒100-7010 東京都千代田丸の内二丁目７番２号
TEL 0120-786702　　FAX 0120-786703