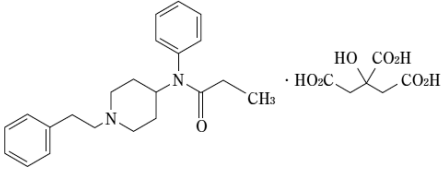


市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	フェントステープ 1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	構造式 
	一般名	フェンタニルクエン酸塩	
製造販売業者名（販売業者）	久光製薬株式会社		
承認年月日（販売開始年月日）	平成 22 年 4 月 16 日 (平成 22 年 6 月 24 日)		
効能又は効果	非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛		
調査実施機関名	独立行政法人国立病院機構東京病院		
	藤枝市立総合病院		
	労働者健康福祉機構関西労災病院		
	社会福祉法人済生会今治病院		
	佐賀大学医学部附属病院		
調査実施期間	平成 22 年 8 月 1 日～平成 23 年 1 月 31 日		
使用状況	すべての調査実施機関において、調査実施期間中に採用され、約 174 名の患者に使用された。		
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施機関において、調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。		
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施機関において、調査実施期間中は、定期的な訪問により、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。		
その他	調査実施機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知する等、適切に活動した旨の報告があった。		

※※2011年 4月改訂(第3版)
 ※2010年 7月改訂

◆貯 法:室温保存

◆使用期限:3年(包装に表示の使用期限内に使用すること)

劇薬
 麻薬
 処方せん医薬品^(注)

経皮吸収型 持続性癌疼痛治療剤

フェントス[®] テープ 1mg
 フェントス[®] テープ 2mg
 フェントス[®] テープ 4mg
 フェントス[®] テープ 6mg
 フェントス[®] テープ 8mg

Fentos[®] Tape
 フェンタニルクエン酸塩
 経皮吸収型製剤

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

日本標準商品分類番号	878219	
承認番号	1mg	22200AMX00301000
	2mg	22200AMX00302000
	4mg	22200AMX00303000
	6mg	22200AMX00304000
	8mg	22200AMX00305000
※ 薬価収載	2010年6月	
※ 販売開始	2010年6月	

【警告】

本剤貼付部位の温度が上昇するとフェンタニルの吸収量が増加し、過量投与になり、死に至るおそれがある。本剤貼付中は、外部熱源への接触、熱い温度での入浴等を避けること。発熱時には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意すること。〔重要な基本的注意〕の項参照

【禁忌】(次の患者には使用しないこと)

本剤の成分に対し過敏症のある患者

【組成・性状】

販売名	フェントス テープ1mg	フェントス テープ2mg	フェントス テープ4mg	フェントス テープ6mg	フェントス テープ8mg
有効成分	フェンタニルクエン酸塩				
有効成分 含量(1枚中)	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg
フェンタニル としての 含量(1枚中)	0.64mg	1.27mg	2.55mg	3.82mg	5.09mg
添加物	合成ケイ酸アルミニウム、脂環族飽和炭化水素樹脂、ジブチルヒドロキシトルエン、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、流動パラフィン、その他2成分を含有する。				
外観 性状	白色の四隅が丸い四角形の粘着テープ剤で、膏体面は、透明のライナーで覆われている。				
外形	断面図 				
大きさ	2.24cm × 2.24cm	3.17cm × 3.17cm	4.48cm × 4.48cm	5.48cm × 5.48cm	6.33cm × 6.33cm
面積	5cm ²	10cm ²	20cm ²	30cm ²	40cm ²
識別 コード	HP3161T	HP3162T	HP3164T	HP3166T	HP3168T

【効能・効果】

非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛(ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合には限る。)

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤は、他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認された患者で、かつオピオイド鎮痛剤の継続的な投与を必要とする癌性疼痛の管理にのみ使用すること。

【用法・用量】

本剤は、オピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する。

通常、成人に対し胸部、腹部、上腕部、大腿部等に貼付し、1日(約24時間)毎に貼り替えて使用する。

初回貼付用量は本剤貼付前に使用していたオピオイド鎮痛剤の用法・用量を勘案して、1mg、2mg、4mg、6mgのいずれかの用量を選択する。

その後の貼付用量は患者の症状や状態により適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 初回貼付用量

※ 初回貼付用量として、フェントステープ8mgは推奨されない(初回貼付用量として6mgを超える使用経験は少ない)。初回貼付用量を選択する換算表は、経口モルヒネ量60mg/日(坐剤の場合30mg/日、注射の場合20mg/日)、経口オキシコドン量40mg/日、フェンタニル経皮吸収型製剤4.2mg(25μg/hr;フェンタニル0.6mg/日)に対して本剤2mgへ切り替えるものとして設定している。

なお、初回貼付用量は換算表に基づく適切な用量を選択し、過量投与にならないよう注意すること。

換算表

(オピオイド鎮痛剤から本剤へ切り替える際の推奨貼付用量)

フェントステープ1日貼付用量	1mg	2mg	4mg	6mg
定常状態における推定平均 吸収量(フェンタニルとして) ^{注)}	0.3 mg/日	0.6 mg/日	1.2 mg/日	1.8 mg/日

本剤 使用前 の 鎮痛 剤	モルヒネ	経口剤 (mg/日)	≤ 29	30~89	90~149	150~209
		坐剤 (mg/日)	≤ 10	20~40	50~70	80~100
		注射剤/静脈内投与 (mg/日)	≤ 9	10~29	30~49	50~69
		オキシコドン経口剤 (mg/日)	≤ 19	20~59	60~99	100~139
		フェンタニル経皮吸収型製剤 (mg/3日)	2.1	4.2	8.4	12.6

※ 注) フェントステープ8mgは、初回貼付用量としては推奨されないが、定常状態における推定平均吸収量は、フェンタニルとして2.4mg/日に相当する。

2. 初回貼付時

本剤初回貼付後少なくとも2日間は増量を行わないこと。他のオピオイド鎮痛剤から本剤に初めて切り替えた場合、フェンタニルの血中濃度が徐々に上昇するため、鎮痛効果が得られるまで時間を要する。そのため、下記の〔使用方法例〕を参考に、切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤の投与を行うことが望ましい。〔薬物動態〕の項参照

※【使用方法例】

使用していたオピオイド鎮痛剤*の投与回数	オピオイド鎮痛剤の使用する方法例
1日1回	投与12時間後に本剤の貼付を開始する。
1日2～3回	本剤の貼付開始と同時に1回量を投与する。
1日4～6回	本剤の貼付開始と同時に及び4～6時間後に1回量を投与する。
持続投与	本剤の貼付開始後6時間まで継続して持続投与する。

*経皮吸収型製剤を除く

患者により上記表の【使用方法例】では、十分な鎮痛効果が得られない場合がある。患者の状態を観察し、本剤の鎮痛効果が得られるまで、適時オピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

3. 用量調整と維持

1) 疼痛増強時における処置

本剤貼付中に痛みが増強した場合や疼痛が管理されている患者で突出痛（一時的にあらわれる強い痛み）が発現した場合には、直ちにオピオイド鎮痛剤の追加投与（レスキュー）により鎮痛をはかること。1回の追加投与量として、本剤の切り替え前に使用していたオピオイド鎮痛剤が経口剤又は坐剤の場合は1日投与量の1/6量を、注射剤の場合は1/12量を目安として投与すること。この場合、速効性のオピオイド鎮痛剤を使用することが望ましい。

※ 2) 増量

本剤初回貼付後及び増量少なくとも2日間は増量を行わないこと。[連日の増量を行うことによって呼吸抑制が発現することがある。]

鎮痛効果が得られるまで患者毎に用量調整を行うこと。鎮痛効果が十分得られない場合は、追加投与（レスキュー）された鎮痛剤の1日投与量及び疼痛程度を考慮し、本剤を1mg (0.3mg/日) 又は2mg (0.6mg/日) ずつ増量する。ただし、1mgから増量する場合は2mgに増量する。なお、本剤の1回の貼付用量が24mg (7.2mg/日) を超える場合は、他の方法を考慮すること。

3) 減量

連用中における急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。副作用等により減量する場合は、十分に観察を行いながら慎重に減量すること。

4. 使用の中止

- 1) 本剤の使用を必要としなくなった場合には、退薬症候の発現を防ぐために徐々に減量すること。
- 2) 本剤の使用を中止し、他のオピオイド鎮痛剤に変更する場合は、本剤剥離後の血中フェンタニル濃度が50%に減少するのに17時間以上 (16.75～45.07時間) かかることから、

他のオピオイド鎮痛剤の投与は低用量から開始し、患者の状態を観察しながら適切な鎮痛効果が得られるまで漸増すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- 1) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者 [呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- 2) 喘息患者 [気管支収縮を起こすおそれがある。]
- 3) 徐脈性不整脈のある患者 [徐脈を助長させるおそれがある。]
- 4) 肝・腎機能障害のある患者 [代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれやすくなるおそれがある。]
- 5) 頭蓋内圧の亢進、意識障害・昏睡、脳腫瘍等の脳に器質的障害のある患者 [呼吸抑制を起こすおそれがある。]
- 6) 40℃以上の発熱が認められる患者 [本剤からのフェンタニル放出量の増加により、薬理作用が増強するおそれがある。]
- 7) 薬物依存の既往歴のある患者 [依存性を生じやすい。]
- 8) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤を中等度から高度の癌性疼痛以外の管理に使用しないこと。
- 2) 本剤の使用開始にあたっては、主な副作用、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法を患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。特に呼吸抑制、意識障害等の症状がみられた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。
- 3) 重篤な呼吸抑制が認められた場合には、本剤を剥離し、呼吸管理を行う。呼吸抑制に対しては麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルフアン等）が有効であるが、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤より短いので、観察を十分に行い麻薬拮抗剤の繰り返し投与を考慮すること。
- 4) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤への切り替え直後に、悪心、嘔吐、傾眠、浮動性めまい等の副作用が多く認められることがあるため、切り替え時には観察を十分に行い、慎重に使用すること。なお、これらの副作用は経時的に減少する傾向がみられる。
- 5) 他のオピオイド鎮痛剤から本剤に切り替えた場合には、患者によっては、悪心、嘔吐、下痢、不安、悪寒等の退薬症候があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら必要に応じ適切な処置を行うこと。
- 6) 本剤を増量する場合には、副作用に十分注意すること。
- 7) 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。
また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分行うこと。
- 8) 連用中における投与量の急激な減量は、退薬症候があらわれることがあるので行わないこと。
- 9) 重篤な副作用が発現した患者については、本剤剥離後のフェンタニルの血中動態を考慮し、本剤剥離から24時間後まで観察を継続すること。

※※ 10) 本剤貼付中に発熱又は激しい運動により体温が上昇した場合、本剤貼付部位の温度が上昇しフェンタニル吸収量が増加するため、過量投与になり、死に至るおそれがあるので、患者の状態に注意すること。また、本剤貼付後、貼付部位が電気パッド、電気毛布、加温ウオーターベッド、赤外線灯、集中的な日光浴、サウナ、湯たんぽ等の熱源に接しないようにすること。本剤を貼付中に入浴する場合は、熱い温度での入浴は避けさせるようにすること。

- 11) CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に使用すること。[「相互作用」の項参照]
- 12) 眠気、めまいが起こることがあるので、本剤使用中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

[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
中枢神経抑制剤 フェンチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧、めまい、口渇及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に使用すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。
リトナビル イトラコナゾール アミオダロン クラリスロマイシン ジルチアゼム フルボキサミン	フェンタニルのAUCの増加、血中半減期の延長が認められたとの報告がある。呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。	肝CYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

4. 副作用

413例中236例(57.1%)に副作用がみられた。主な副作用は傾眠(12.6%)、悪心(11.6%)、嘔吐(10.4%)、便秘(9.9%)等であった(承認時)。

1) 重大な副作用

(1) 呼吸抑制(0.5%)

呼吸抑制があらわれることがあるので、無呼吸、呼吸困難、呼吸異常、呼吸緩慢、不規則な呼吸、換気低下等があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が有効である。

(2) 意識障害(0.2%)

意識レベルの低下、意識消失等の意識障害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使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(3) 依存性(頻度不明^{注)})

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に使用すること。連用中に投与量の急激な減量ないし中止により退薬症候があらわれることがある。

また、乱用や誤用により過量投与や死亡に至る可能性があるため、これらを防止するため観察を十分に行うこと。

(4) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注)})

ショック、アナフィラキシー様症状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使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(5) 痙攣(頻度不明^{注)})

間代性、大発作型等の痙攣があらわれることがあるので、このような場合には使用を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注) 類薬の添付文書において使用上の注意に記載されている副作用。

2) その他の副作用

種類	頻度	5%以上	1~5%	1%未満	頻度不明
精神神経系		傾眠	めまい、頭痛、不眠、譫妄	幻覚、気分変動	健忘
循環器					血圧上昇、動悸、心房細動、上室性期外収縮、徐脈
皮膚		貼付部位の掻痒感	掻痒、貼付部位の紅斑	発疹	紅斑
呼吸器			咽頭痛、呼吸困難		
消化器		悪心、嘔吐、便秘、下痢	食欲不振、胃部不快感	腹部膨満感、腹痛、胃炎、味覚異常	
肝臓			ALT(GPT)、AST(GOT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンの上昇		
腎臓			尿蛋白	BUN上昇	排尿困難
血液			好中球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少	血小板数増加、好酸球増加	
その他			倦怠感、発熱、発汗、血中カリウム減少	しゃっくり	口渇

5. 高齢者への投与

高齢者には副作用の発現に注意し、慎重に使用すること。[高齢者ではフェンタニルのクリアランスが低下し、血中濃度消失半減期の延長がみられ、若年者に比べ感受性が高いことが示唆されている。]¹⁾

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女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。[動物実験(ラット)で胎児死亡が報告されている。]²⁾

- 2) 授乳中の女性には、本剤使用中は授乳を避けさせること。
[ヒトで母乳中へ移行することが報告されている。]³⁾

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

8. 過量投与

1) 症状

フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。

2) 処置

過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

- (1) 換気低下が起きたら、直ちに本剤を剥離し、患者をゆり動かしたり、話しかけたりして目をさまさせておく。
- (2) 麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)の投与を行う。患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間は本剤の作用時間より短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。
- (3) 臨床的に処置可能な状況であれば、患者の気道を確保し、酸素吸入し、呼吸を補助又は管理する。必要があれば咽頭エアウェイ又は気管内チューブを使用する。これらにより、適切な呼吸管理を行う。
- (4) 適切な体温の維持と水分摂取を行う。
- (5) 重度かつ持続的な低血圧が続けば、循環血液量減少の可能性があるので、適切な輸液療法を行う。

9. 適用上の注意

1) 交付時

- (1) オピオイド鎮痛剤が投与されていた患者であることを確認した上で本剤を交付すること。
- (2) 包装袋を開封せず交付すること。
- (3) 本剤の使用開始にあたっては、患者等に対して具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を患者向けの説明書を用いるなどの方法によって十分に説明すること。
- (4) 患者等に対して、本剤を指示された目的以外に使用してはならないことを指導すること。
- (5) 患者等に対して、本剤を他人へ譲渡してはならないことを指導すること。

2) 貼付部位

- (1) 体毛のない部位に貼付することが望ましいが、体毛のある部位に貼付する場合は、創傷しないようにハサミを用いて除毛すること。本剤の吸収に影響を及ぼすため、カミソリや除毛剤等は使用しないこと。
- (2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。清潔にする場合には、本剤の吸収に影響を及ぼすため、石鹸、アルコール、ローション等は使用しないこと。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。
- (3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えることが望ましい。
- (4) 活動性皮膚疾患、創傷面等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。

3) 貼付時

- (1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。

- (2) 包装袋は手で破り開封し、本剤を取り出すこと。手で破ることが困難な場合は、ハサミ等で包装袋の端に切り込みを入れ、そこから手で破り本剤を取り出すこと。
- (3) 本剤をハサミ等で切って使用しないこと。
- (4) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。
- (5) 本剤は1日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。

4) 貼付期間中

- (1) 本剤が皮膚から一部剥離した場合は、再度手で押しつけて剥離部を固定するが、粘着力が弱くなった場合はばんそう膏等で縁を押さえること。完全に剥離した場合は、直ちに同用量の新たな本剤に貼り替えて、剥がれた製剤の貼り替え予定であった時間まで貼付すること。なお、貼り替え後血清中フェンタニル濃度が一過性に上昇する可能性があるため注意すること。
- (2) 使用済み製剤は粘着面を内側にして貼り合わせた後、安全に処分するように指導すること。未使用製剤は病院又は薬局に返却するよう指導すること。

5) 保管方法

本剤を子供の手の届かない、高温にならない所に保管するよう患者等に指導すること。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

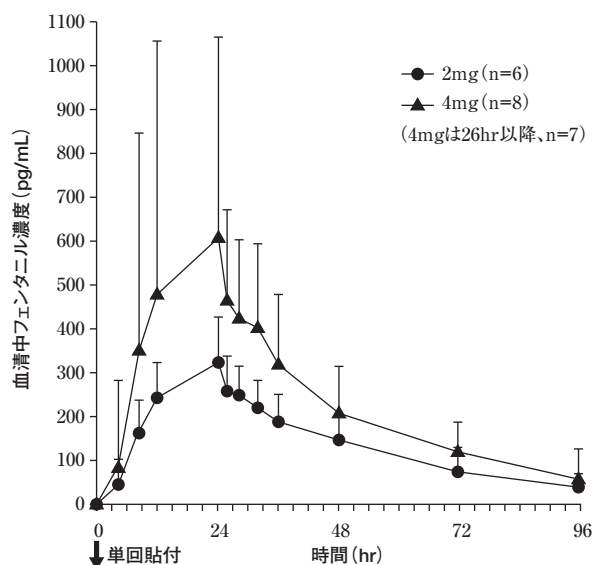
1) 癌性疼痛患者における単回貼付時の薬物動態⁴⁾

本剤(2及び4mg)を24時間単回貼付したときのAUC₀₋₂₄、AUC_{0-∞}及びC_{max}の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。t_{max}及び製剤剥離後のt_{1/2}は貼付用量間で著明な差はなかった。

貼付用量	t _{max} (hr)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL)	本剤剥離後の t _{1/2} (hr)
2mg (n=6)	20.1 ± 6.1	349 ± 96	15614 ± 5959	4763 ± 1100	27.09 ± 14.14
4mg (n=7)	20.6 ± 5.9	724 ± 553	31126 ± 15917	9316 ± 9856*	37.76 ± 46.60

*:n=8

平均値±標準偏差



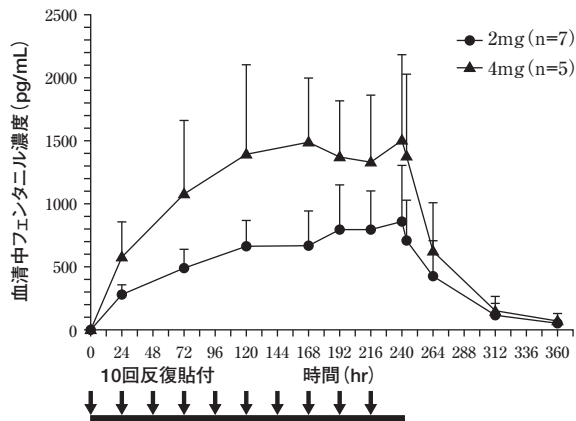
血清中フェンタニル濃度(平均値±標準偏差)推移

2) 癌性疼痛患者における反復貼付時の薬物動態⁵⁾

本剤(2及び4mg)を10回反復貼付(1回24時間)したとき、AUC₂₁₆₋₂₄₀の平均値はほぼ貼付用量に比例して増加した。製剤剥離後のt_{1/2}は貼付用量間で著明な差はなかった。

貼付用量	AUC ₂₁₆₋₂₄₀ (pg·hr/mL)	本剤剥離後の t _{1/2} (hr)
2mg (n=7)	19961 ± 9222	31.31 ± 9.78
4mg (n=5)	34102 ± 14409	25.73 ± 7.00

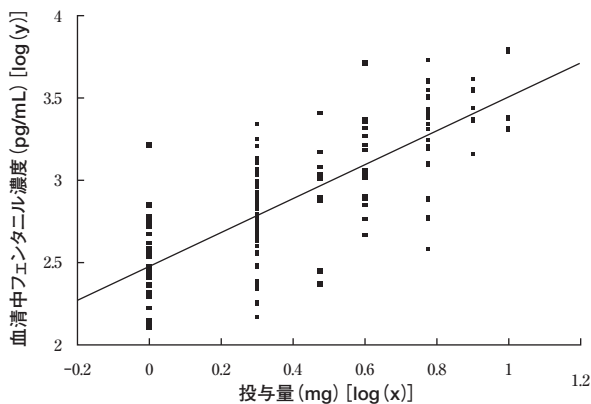
平均値±標準偏差



血清中フェンタニル濃度(平均値±標準偏差)推移

3) 用量と血清中濃度との関係⁶⁾

本剤を3日間以上同一用量(1~10mg)で貼付した癌性疼痛患者において、最終貼付剥離前の血清中フェンタニル濃度は貼付用量に比例して増加することが示唆された(パワーモデル: $\log(y) = 2.46 + 1.03 \cdot \log(x)$)。



本剤貼付用量と血清中フェンタニル濃度

2. 分布

1) 組織への分布(参考:ラット)⁷⁾

[¹⁴C]フェンタニルクエン酸塩を含むテープ剤をラット背部皮膚に単回経皮投与したとき、放射能は全身に広く分布し、放射能濃度は投与部位皮膚が最も高く、小腸、大腸、膀胱、肝臓、ハーダー氏腺、胃、腎臓、顎下腺で高濃度であった。

2) 胎児移行性(参考:ラット)⁸⁾

妊娠ラットに[³H]フェンタニルを単回皮下投与したとき、胎児内放射能濃度は、母動物の血液中放射能濃度の約1.5~2.0倍高く推移したことが報告されている。

3) 乳汁移行性(外国人)³⁾

分娩時にフェンタニルクエン酸塩を静脈内投与したとき、フェンタニルの乳汁移行が確認されたことが報告されている。

4) 血漿蛋白結合率⁷⁾

ヒト血漿蛋白結合率は89.1%(*in vitro*、超遠心法、5ng/mL)であった。

3. 代謝(参考:ラット⁷⁾、*in vitro*⁹⁾)

フェンタニルは肝臓で主に代謝され、その主代謝物はピペリジン環の酸化的N-脱アルキル化により生じるノルフェンタニルである。ヒト肝マイクロゾームを用いた検討により、ノルフェンタニルの代謝にはCYP3A4が関与していることが報告されている。

4. 排泄⁵⁾

癌性疼痛患者に本剤(2及び4mg)を10回反復貼付(1回24時間)したとき、貼付開始後216~240時間(10回目貼付時)の尿中にはフェンタニルが24.88及び60.61 μ g、ノルフェンタニルは292.36及び550.78 μ g排泄された〔排泄量(平均値)はいずれもフェンタニルクエン酸塩の換算量として算出〕。

【臨床成績】

本剤の臨床成績

(1) モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験¹⁰⁾

一定量のモルヒネ製剤(経口モルヒネ換算量として89mg/日以下)又はオキシコドン経口剤(59mg/日以下)が投与され、24時間のVAS値が35mm未満に疼痛がコントロールされている日本人癌性疼痛患者65例を対象とした第Ⅲ相非盲検非対照試験において、本剤へ切り替えて7日間同一用量を貼付したときの最終評価時(7回目剥離時又は中止時)の本剤貼付開始前からのVAS値の変化量とその95%信頼区間は0.6mm [-3.4, 4.6]であり、95%信頼区間の上限及び下限の絶対値は予め設定された同等性の基準値(15mm以下)の範囲内であった。

モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤から切り替えた時のVAS値変化量

前治療オピオイド鎮痛剤	全体	モルヒネ製剤		オキシコドン経口剤	
		1mg	2mg	1mg	2mg
本剤貼付用量	1又は2mg	1mg	2mg	1mg	2mg
評価例数	65	13	16	17	19
本剤貼付開始前VAS値(mm)	13.1 ± 9.9	16.5 ± 11.6	11.9 ± 10.7	11.5 ± 8.8	13.3 ± 9.0
最終評価時のVAS値(mm)	13.8 ± 16.4	19.2 ± 17.5	18.6 ± 25.3	7.5 ± 7.7	11.6 ± 9.3
最終評価時のVAS値変化量(mm)	0.6 ± 16.1	2.7 ± 14.9	6.7 ± 27.4	-4.1 ± 6.6	-1.7 ± 7.3

平均値±標準偏差

(2) フェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付試験¹¹⁾

6日間以上一定量のフェンタニル経皮吸収型製剤が投与されている日本人癌性疼痛患者75例を対象とした第Ⅱ相非盲検非対照試験において、最終評価時(9回目剥離時又は中止時)の有効率及び本剤貼付開始前(フェンタニル経皮吸収型製剤投与期)からの最終評価時のVAS値変化量は下表のとおりであった。

フェンタニル経皮吸収型製剤から切り替えた時の有効率

	全体	a群	b群
評価例数	56	43	13
最終評価時の有効率(有効例数)	83.9% (47)	86.0% (37)	76.9% (10)
本剤貼付開始前(3日間)の平均VAS値(mm)	21.7 ± 19.5	13.8 ± 11.5	49.3 ± 16.6
最終評価時のVAS値(mm)	21.0 ± 20.5	15.0 ± 16.3	40.8 ± 21.3
最終評価時のVAS値変化量(mm)	-0.7 ± 15.1	1.7 ± 13.5	-8.5 ± 17.9

平均値±標準偏差

a群:前観察期のVAS値が35mm未満(疼痛管理良好)

b群:前観察期のVAS値が35mm以上(疼痛管理不良)

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用^{12,13)}

- (1) 本剤の主薬であるフェンタニルクエン酸塩は、ピペリジン系の合成オピオイドであり、フェンタニルの鎮痛作用はモルヒネに比べて約100倍強力である。
- (2) 体性感覚野の誘発電位を指標としたウサギ歯髄刺激試験において、本剤(2mg)は1日1回、3日間の貼付で2~72時間まで持続的な鎮痛効果を示した。

2. 作用機序^{14,15)}

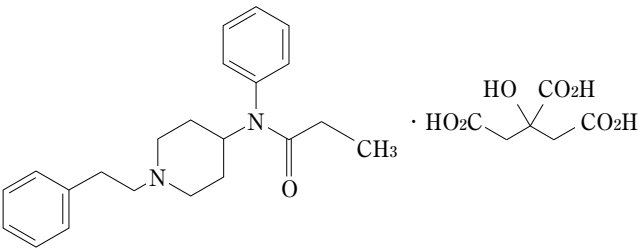
フェンタニルは μ オピオイド受容体に対して選択的に高い親和性を示すことから、 μ オピオイド受容体を介して強力な鎮痛作用を示すものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: フェンタニルクエン酸塩 (JAN)、fentanyl citrate (JAN, INN)

化学名: *N*-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide monocitrate

構造式:



分子式: $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$

分子量: 528.59

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

【包装】

- フェントステープ1mg: 7枚 (1枚×7)
- フェントステープ2mg: 7枚 (1枚×7)
- フェントステープ4mg: 7枚 (1枚×7)
- フェントステープ6mg: 7枚 (1枚×7)
- フェントステープ8mg: 7枚 (1枚×7)

【主要文献】

- 1) Bentley, J. B., et al.: Anesth. Analg., 61, 968-971, 1982
- 2) 久光製薬社内資料(ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験)
- 3) Leuschen, M. P.: Clin. Pharmacy, 9, 336-337, 1990
- 4) 久光製薬社内資料(単回貼付試験)
- 5) 久光製薬社内資料(反復貼付試験)
- 6) 久光製薬社内資料(モルヒネ製剤からの切り替え貼付試験)
- 7) 久光製薬社内資料(ラットにおける薬物動態試験)
- 8) 大塚宏之 他: 薬理と治療, 29, 865-876, 2001
- 9) Feierman, D. E.: Drug Metab. Dispos., 24, 932-939, 1996
- 10) 久光製薬社内資料(モルヒネ製剤又はオキシコドン経口剤からの切り替え貼付試験)
- 11) 久光製薬社内資料(フェンタニル経皮吸収型製剤からの切り替え貼付試験)
- 12) グッドマン・ギルマン薬理書 第11版(廣川書店), 669-728, 2007
- 13) 久光製薬社内資料(ウサギ歯髄刺激モデルを用いた鎮痛作用)
- 14) Maguire, P., et al.: Eur. J. Pharmacol., 213, 219-225, 1992
- 15) Raynor, K., et al.: Mol. Pharmacol., 45, 330-334, 1994

【文献請求先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室

〒100-6221 東京都千代田区丸の内1-11-1

TEL. (03) 5293-1707 フリーダイヤル 0120-381332

FAX. (03) 5293-1723

受付時間 9:00~18:00(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室


〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日を除く)

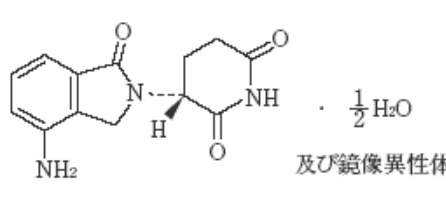
製造販売元

 **久光製薬株式会社**
〒841-0017 鳥栖市田代大官町408

発売元

協和発酵キリン株式会社
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	レブラミドカプセル 5mg	構造式 
	一般名	レナリドミド水和物	
製造販売業者名（販売業者）	セルジーン株式会社		
承認年月日（販売開始年月日）	平成 22 年 6 月 25 日 (平成 22 年 7 月 20 日)		
効能又は効果	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		

調査実施機関名	旭川赤十字病院
	新潟県立がんセンター新潟病院
	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
	社会保険神戸中央病院
	独立行政法人国立病院機構広島西医療センター
	佐世保市立総合病院
調査実施期間	平成 22 年 7 月 20 日～平成 23 年 1 月 19 日
使用状況	すべての調査実施機関において、調査実施期間中に採用され、52 名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施機関からは、重篤な副作用として血小板減少 2 件、好中球減少 2 件、貧血 1 件、皮疹 2 件、薬剤性肝障害 1 件、敗血症 1 件の報告があった。これらについては、製造販売業者から副作用報告がなされていることを確認した。
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施機関において、調査実施期間中は、定期的な訪問により、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	調査実施機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知する等、適切に活動した旨の報告があった。

※※2011年7月改訂（第5版、下線部分）

※2011年3月改訂

貯法：室温保存（「取扱上の注意」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

抗血管悪性腫瘍剤

毒薬
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

*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	2010年7月
販売開始	2010年7月
国際誕生	2005年12月
効能追加	2010年8月

【警告】

1. 本剤はサリドマイド誘導体である。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〕
2. 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〕
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せないこと。
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/ 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。

	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
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。

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。 ・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
		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。
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)また、腎機能障害が悪化することがある。]
- 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、休業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の報告があるので、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%)^(※1)、肺塞栓症(2.4%)^(※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。
- 脳梗塞、一過性脳虚血発作(頻度不明)^(※2): 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。
- 骨髄抑制: 好中球減少症(44.3%)^(※1)、血小板減少症(22.5%)^(※1)、貧血(13.3%)^(※1)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、休業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。
- 感染症(頻度不明)^(※2): 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合には投与を中止し、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)^(※3): 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)^(※3): 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 (0.2%)^(注4) 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 (0.5%)^(注1)、心不全 (0.7%)^(注1)、心房細動 (2.4%)^(注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 (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) 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 (0.9%)^(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。
- (11) 消化管穿孔 (頻度不明)^(注3)：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 (0.9%)^(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。
- (13) 痙攣 (頻度不明)^(注3)：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 (頻度不明)^(注2)：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 (頻度不明)^(注2)：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。

- 注1) 外国臨床試験 (二重盲検期間)
注2) 国内での報告
注3) 外国での報告
注4) 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
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、嗚声
筋骨格	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、気分動揺、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

※ 調剤時

調剤時には脱カプセルをしないこと。

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>

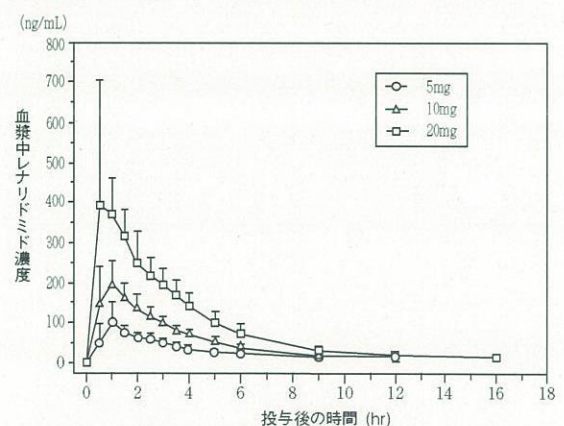
健康成人 (日本人、n = 7) に本剤3用量 (5mg、10mg、20mg) を単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与約0.5~1時間後に最高値に達し、消失半減期 ($t_{1/2}$) は約2~3時間であった。

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_{∞} (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)	
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 _t (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 _t (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 _∞ (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} < 60 mL/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} < 30 mL/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} < 30 mL/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⁽⁵⁵⁾ + デ
キサメタゾン40mg⁽⁵⁶⁾ 併用療法の有効性をデキサメタゾン
40mg⁽⁵⁶⁾ 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	

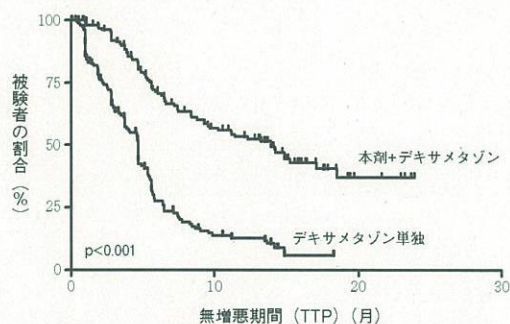
†：中央値はKaplan-Meier法による推定値

‡：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5) 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6) 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²⁾>

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²⁷⁾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²⁸⁾を評価した。その結果、プラセボ群の51例中3例 (5.9%)、5 mg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。5 mg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7) 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56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/ μ L以上の慢性骨髄単球性白血病患者は対象外

注8) 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1 g/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)	5 mg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

- 1) 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。
- 2) ヒト末梢血単核球における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。
- 3) 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。
- 4) 5 番染色体長腕部を欠失している造血管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、造血管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。

【有効成分に関する理化学的知見】

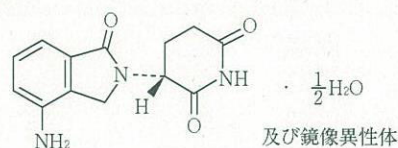
一般名：レナリドミド水和物 Lenalidomide Hydrate (JAN)、lenalidomide (INN)

化学名：(3*RS*)-3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl) piperidine-2,6-dione hemihydrate

分子式：C₁₃H₁₃N₃O₃ · 1/2 H₂O

分子量：268.27

化学構造式：



性状：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℃

分配係数：P=0.46 (1-オクタノール/水)

【取扱い上の注意】

1. 薬剤管理は適正管理手順¹⁾を厳守し、徹底すること。
2. 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

【承認条件】

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。

【包装】

レブラミドカプセル 5 mg：40カプセル（10カプセル×4）

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) セルジーン株式会社：RevMate[®]（レブラミド適正管理手順）
- 2) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（健康成人・患者）
- 3) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（食事の影響）
- 4) Chen N. *et al.* : J Clin Pharmacol, 50 : 767-774, 2010
- 5) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（代謝、排泄）
- 6) 社内資料：レナリドミドの薬物動態の検討（腎機能別）
- 7) 社内資料：レナリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験（多発性骨髄腫）
- 8) 社内資料：レナリドミドの外国臨床試験（骨髄異形成症候群）
- 9) 社内資料：レナリドミドの薬理作用の検討
- 10) Gandhi AK. *et al.* : Curr Cancer Drug Targets, 10 : 155-167, 2010

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

セルジーン株式会社 おくすり相談室

〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番3号

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）

セルジーン株式会社ホームページ <http://www.celgene.co.jp>



製造販売元

セルジーン株式会社

東京都千代田区有楽町一丁目1番3号