

2

レナリドミド水和物の 安全対策について

成分名 販売名（会社名）	成分名 レナリドミド水和物	販売名（会社名） レブラミドカプセル5mg（セルジーン）
薬効分類等	その他の腫瘍用剤	
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	

1. はじめに

レナリドミド水和物はサリドマイド誘導体であり、国内ではデキサメタゾンとの併用において「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の効能・効果で、平成22年6月に承認され、次いで平成22年8月に「5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」の効能・効果が追加承認されている。

多発性骨髄腫とは、貧血、出血、感染、腎機能障害、骨折等の種々の症状を呈する予後不良の血液悪性腫瘍である。多発性骨髄腫に対する治療としては、主に抗悪性腫瘍薬による化学療法が行われるが、完全な治癒は困難であり、ほぼ全ての患者が初回治療後に再発する^{1,2)}。そのため、多発性骨髄腫に対する治療の目的は、生存期間の延長と、症状や合併症の軽減によるQOL維持が中心となる。なお、再発又は治療抵抗性多発性骨髄腫患者の生存期間中央値は6～9ヵ月であると報告されている³⁾。再発又は治療抵抗性の多発性骨髄腫患者に対する治療選択肢としては、本剤とデキサメタゾンとの併用、サリドマイド、ボルテゾミブ、デキサメタゾン等が位置づけられている¹⁾。

骨髄異形成症候群は、白血球、血小板、赤血球の異形成を伴う血液悪性腫瘍であり、貧血や感染、出血などの症状を呈する多様な疾患群である。本剤は「5番染色体長腕部欠失を伴う国際予後判定システム（IPSS）分類の低リスク又は中間-1リスクの骨髄異形成症候群」での血球輸血依存からの離脱を目的とした治療として位置づけられている⁴⁾。

本剤は製造販売後に本剤使用例全症例を対象とした製造販売後調査（全例調査）を実施しており、販売開始半年間で登録された患者数は2,483例であった⁵⁾。この期間において、特に感染症及び肝機能障害については、多くの症例が報告された。また平成23年1月に、欧州添付文書に脳梗塞等の動脈血栓塞栓症が追記された。

国内副作用報告の集積状況及び海外における措置状況等を踏まえて、本剤による感染症、肝機能障害及び脳梗塞に係る安全対策を検討し、更なる安全対策を講じたので、以下にその内容等について紹介する。

2. 国内副作用報告の状況等を踏まえた検討状況について

(1) 感染症

本剤の市販直後調査期間中（平成22年7月20日から平成23年2月19日まで）に、感染症^{注1)}に関する副作用報告が100例（うち、死亡27例）報告された。それらの症例のうち死亡症例の原疾患の内訳を表1に示す。

注) MedDRA ver13.1において、器官別大分類（SOC）の感染症及び寄生虫症に属する基本語（PT）と定義した。

表1 感染症に関する副作用報告（死亡症例）

原疾患（本剤の使用理由）	症例数 ^{注1)}
多発性骨髄腫	24例（9例）
骨髄異形成症候群	2例（0例）
形質細胞性白血病	1例（1例 ^{注2)} ）
合計	27例（10例）

注1) 括弧内は、医薬品医療機器総合機構（機構）が本剤と感染症による死亡との関連性が否定できないと評価した症例数

注2) 適応外使用と評価した症例

感染症による死亡症例の原疾患の内訳は、多発性骨髄腫患者24例、骨髄異形成症候群患者2例、形質細胞性白血病1例であった。本剤使用患者の大半を占める多発性骨髄腫の特徴として、正常免疫グロブリンの低下や好中球減少により感染症リスクが高まることが広く知られており⁶⁾、感染症は多発性骨髄腫患者の主要な死亡原因となっている。多発性骨髄腫患者における敗血症の発症率は0.8～1.4回/人年との報告があるのに加えて、多発性骨髄腫が悪化し、治療が必要な状態となった場合の感染症発現率は、多発性骨髄腫の病勢が安定している時期（プラトー期）と比較して4倍高くなるとの報告がある⁷⁾。そのため、本剤の投与対象となる患者はその原疾患のため既に易感染状態であり、感染により死亡する潜在的なリスクは高いと考える。また、本剤と併用する高用量デキサメタゾンや、高齢・全身状態不良等の患者要因が加わることによって、感染により死亡するリスクは、更に高まると考える。

感染症による死亡症例のうち、本剤と感染症による死亡との関連性が否定できないと評価された10症例についても、本剤以外の要因との関連性も否定できないが、以下の理由から、本剤投与時の感染症の発症状況を医療従事者に情報提供するとともに、添付文書において感染症を追記し注意喚起するとともに、感染症の管理を再度徹底することが適切であると考えられた。

- 本剤投与後に発現した骨髄抑制が誘因となり感染症を発症した症例が認められる一方、骨髄抑制が発現していない場合であっても、骨髄抑制を介さず、本剤が易感染性を増強する可能性も否定できないこと
- 添付文書の「警告」において、本剤の投与は血液悪性腫瘍に十分な知識・経験を有する医師のもとで行うことが注意喚起されており、本剤を使用する専門家は、血液悪性腫瘍患者における感染症の管理が重要であることを十分理解していると考えられるものの、感染症の管理を再度徹底する意義はあると考えること

(2) 肝機能障害

市販直後調査期間中に、肝機能障害^{注)}に関する副作用報告が30例（うち、死亡1例）報告され、そのうち肝障害の重篤度としてグレード3が14例、グレード1又は2が16例であった⁸⁾。グレード3の肝機能障害を発現した症例の原疾患の内訳を表2に示す。

注) MedDRA ver13.1において、器官別大分類 (SOC) の肝胆道系障害、又は臨床検査の高位グループ用語 (HLGT) 肝胆道系検査に属する基本語 (PT) と定義した。

表2 肝機能障害に関する副作用報告 (肝障害の重篤度グレード3)

原疾患 (本剤の使用理由)	症例数 ^{注1)}
多発性骨髄腫	13例 (10例)
骨髄異形成症候群	0例 (0例)
形質細胞性白血病	1例 (1例 ^{注2)})
合計	14例 (11例)

注1) 括弧内は、機構が本剤と肝機能障害との関連性が否定できないと評価した症例数

注2) 適応外使用と評価した症例

肝障害の重篤度がグレード3である副作用報告を評価した結果、抗菌薬や抗真菌薬等の併用薬が多く、本剤と肝機能障害との因果関係を評価することは困難であるが、本剤との関連性が否定できない症例は11例認められた (多発性骨髄腫患者10例、形質細胞性白血病患者1例)。したがって、本剤投与時の肝機能障害の発現状況を医療従事者に情報提供するとともに、添付文書において肝機能障害、黄疸を追記し注意喚起することが適切であると考えられた。

(3) 脳梗塞

平成23年1月、本剤による動脈血栓塞栓症の症例集積を受けて、欧州添付文書に動脈血栓塞栓症が追記された。国内添付文書においては、動脈血栓塞栓症のうち、「心筋梗塞」については既に「重大な副作用」の項に記載されていることから、今般、脳梗塞等の安全対策について検討を行った。

国内においては、本剤の市販直後調査期間中に脳梗塞及び一過性脳虚血発作に関する副作用報告が6例 (死亡例なし) 報告された。脳梗塞等を発現した症例の原疾患の内訳を表3に示す。

表3 脳梗塞等に関する副作用報告

原疾患 (本剤の使用理由)	症例数 ^{注)}
多発性骨髄腫	6例 (4例)
骨髄異形成症候群	0例 (0例)
合計	6例 (4例)

注) 括弧内は、機構が本剤と脳梗塞等との関連性が否定できないと評価した症例数

本剤との関連性が否定できない症例が4例 (いずれも多発性骨髄腫患者) 認められたことから、添付文書において脳梗塞、一過性脳虚血発作を追記し注意喚起することが適切であると考えられた。

3. 安全対策の内容と対応について

以上の検討を踏まえ、添付文書の「重大な副作用」の項に「感染症」, 「肝機能障害, 黄疸」, 「脳梗塞, 一過性脳虚血発作」を追記し、注意喚起することが適切であると判断した。

なお、製造販売業者に対しては、感染症による死亡、並びに肝機能障害発現に関する医療従事者への情報提供を要請し、添付文書の改訂に先立ち平成23年2月25日から情報提供が実施されている⁵⁾。

医療従事者におかれては、これらの事象の発現に十分注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行っていただくとともに、今後も引き続き、本剤の適正な使用をお願いしたい。

使用上の注意の改訂については、以下のとおりである（下線部改訂部分）。

レナリドミド水和物

[副作用
(重大な副作用)]

脳梗塞, 一過性脳虚血発作：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。

感染症：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。

肝機能障害, 黄疸：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。

骨髄抑制：好中球減少症, 血小板減少症, 貧血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. 主な症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用			
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
1	男 70代	多発性骨髄腫 (骨髄腫腎、 末梢神経障 害、高血圧症、 高脂血症、逆 流性食道炎)	10mg 5日間	肺炎 投与約1.5年前 投与開始日 投与5日目 (発現日) 投与6日目 (投与中止日) 中止2日後 中止3日後	多発性骨髄腫を発症。 本剤の投与を開始した。 投与開始時のPS：1。感染症の合併なし。 突然SpO ₂ が低下。X線で心拡大あり。喘鳴音聴取し、心電 図でST変化を認めため心不全と診断した。心筋逸脱酵 素の上昇は認めなかった。 本剤及びデキサメタゾンを中心とした。 発熱が徐々に悪化。X線で両側性の下葉中心に浸潤影及び 間質影を認め、また胸部CTより右中肺野に網状影を認め ため、肺炎と診断した。喀痰培養でNeisseria speciesを 検出。抗生剤による治療を開始。 その後も急速な酸素化不良を認め、人工呼吸器管理となる。 血痰も出現。 利尿薬を投与するも尿量保持が困難と なり、血行動態が不安定になる。 死亡。		
臨床検査値							
			投与4日前	投与5日目 (発現日)	中止1日後	中止2日後	
			白血球数 (/mm ³)	2800	—	—	2200
			好中球数 (%)	43.0	—	—	—
			CRP (mg/dL)	0.06	2.69	—	11.67
			クレアチニン (mg/dL)	1.1	—	3.0	6.0
			BUN (mg/dL)	—	—	40	80
併用薬：デキサメタゾン， エトドラク， オメプラゾール， 酸化マグネシウム， メコバラミン， ガバペンチン， ワルファリンカリウム， イトラコナゾール， スルファメトキサゾール・トリメトプリム， ヘパリンナトリ ウム							

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用			
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
2	女 70代	多発性骨髄腫 (なし)	25mg 21日間	肝機能検査異常 投与約3年前 投与開始日 投与15日目 (発現日) 投与22日目 (投与中止日) 中止14日後	多発性骨髄腫を発症。 本剤の投与を開始した。 肝機能検査異常が発現。 本剤は休薬とした。 肝機能検査異常は回復。		
臨床検査値							
			投与開始日	投与15日目 (発現日)	中止1日後	中止14日後	
			AST (GOT) (IU/L)	19	39	657	29
			ALT (GPT) (IU/L)	14	42	360	25
			Al-P (IU/L)	199	180	815	282
併用薬：デキサメタゾン， ランソプラゾール， ワルファリンカリウム							

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
3	女 70代	多発性骨髄腫 (腎機能障害)	20mg 5日間 ↓ (1日間投与 なし) ↓ 10mg (隔日) 15日間 ↓ (7日間投与 なし) ↓ 15mg (隔日) 19日間 ↓ (21日間投与 なし) ↓ 10mg (隔日) 5日間	脳梗塞 投与約8年前 投与開始日 投与6日目 (投与中止日) 中止1日後 (再投与開始日) 再投与13日目 再投与16日目 (投与中止日) 投与開始日 投与20日目 (投与中止日) 中止3日後 (発現日) 中止21日後 投与開始日 発現31日後	多発性骨髄腫を発症。 本剤の投与を開始した(1サイクル目)。 クレアチニンの軽度上昇のため、本剤は休薬とした。(1日間休薬) 本剤の投与を10mg, 隔日投与で再開した。 四肢及び体幹に紅斑性丘疹が出現。掻痒感あり。好酸球増多症も伴う。メチルプレドニゾロン及びプレドニゾロンを投与。 本剤は休薬とした。(7日間休薬) 本剤の投与を15mg, 隔日投与で再開した(2サイクル目)。 本剤は休薬とした。(21日間休薬) 全身の脱力及び歩行障害あり。MRIにて多発性脳梗塞と診断。ヘパリン及びワルファリンカリウムを投与。 全身性皮疹及び好酸球増多は回復。 本剤の投与を10mg, 隔日投与で再開した(3サイクル目)。 ワルファリンカリウムは継続。 多発性脳梗塞は軽快。
併用薬：デキサメタゾン， ランソプラゾール， レバミピド， バラシクロビル塩酸塩， ゴレドロン酸水和物					

〈参考文献〉

- 1) NCCN Clinical practice guideline version 1. 2011
- 2) Mayo Clinic Proceedings 1994 ; 69 : 781-6
- 3) Hematology 2007 American Society of Hematology Education Program Book
- 4) レナリドミド審査報告書 (平成22年7月6日)
- 5) http://www.revlimid-japan.jp/professional/product/pdf/tks/tks_rev_201102.pdf
- 6) 新臨床腫瘍学 改訂第2版 (2009年, 日本臨床腫瘍学会編)
- 7) WINTROBE'S CLINICAL HEMATOLOGY 12th EDITION
- 8) 平成4年6月29日付薬安第80号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」