

抗造血管腫瘍剤

毒薬
処方箋医薬品*

ポマリスト® カプセル1mg
ポマリスト® カプセル2mg
ポマリスト® カプセル3mg
ポマリスト® カプセル4mg

Pomalyst® Capsules
ポマリドミドカプセル

	1mgカプセル	2mgカプセル	3mgカプセル	4mgカプセル
承認番号	22700AMX00655000	22700AMX00656000	22700AMX00657000	22700AMX00658000
薬価収載	2015年5月			
販売開始	2015年5月			
国際誕生	2013年2月			
用法・用量追加	2019年5月			

*注意 - 医師等の処方箋により使用すること

※※

【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、造血管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、観察を十分に行い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	ポマリストカプセル 1mg	ポマリストカプセル 2mg
成分・含量 (1カプセル中)	ポマリドミド 1mg含有	ポマリドミド 2mg含有
添加物	D-マンニトール、アルファー化デンプン、 フマル酸ステアリルナトリウム	
	(カプセル本体)ゼラチン、 酸化チタン、青色2号、 黄色三二酸化鉄	(カプセル本体)ゼラチン、 酸化チタン、青色2号、 黄色三二酸化鉄、 赤色3号
色	ボディ：黄色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）	ボディ：橙色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）
剤形	硬カプセル剤	
外形	カプセル号数：4  長径：14.3mm 短径：5.32mm	カプセル号数：2  長径：18.0mm 短径：6.35mm
販売名	ポマリストカプセル 3mg	ポマリストカプセル 4mg
成分・含量 (1カプセル中)	ポマリドミド 3mg含有	ポマリドミド 4mg含有
添加物	D-マンニトール、アルファー化デンプン、 フマル酸ステアリルナトリウム	
	(カプセル本体)ゼラチン、 酸化チタン、青色2号、 黄色三二酸化鉄	(カプセル本体)ゼラチン、 酸化チタン、青色2号、 青色1号
色	ボディ：緑色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）	ボディ：青色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）
剤形	硬カプセル剤	
外形	カプセル号数：2  長径：18.0mm 短径：6.35mm	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

《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. 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すること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

【用法・用量】

※※デキサメタゾン併用の場合：

通常、成人にはボマリドミドとして1日1回4mg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。

※※ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：

通常、成人にはボマリドミドとして1日1回4mgを14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. 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. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に本剤の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度	処置
血小板減少	25,000/ μ L未満に減少	50,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。再開した後に再び発現した場合は同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
好中球減少	500/ μ L未満に減少又は発熱性好中球減少症(好中球数が1,000/ μ L未満で、かつ1回でも38.3℃を超える又は1時間を超えて持続する38℃以上の発熱)	1,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。G-CSF製剤を使用していない場合には、使用について考慮すること。再開した後に再び発現した場合は同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
皮疹*	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。再開した後に再び発現した場合は同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
	Grade 4又は水疱形成	本剤の投与を中止すること。
上記以外の副作用*	Grade 3又は4	Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。再開した後に再び発現した場合は同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。

*：GradeはCTCAE V4.0に基づく。

【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) 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。〕
- 2) 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〕
- 3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 4) サリドマイド又はレナリドミドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 5) 腎機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕
- 6) 肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 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、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、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。

- 2) 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。
- 3) 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]
- 4) 外国臨床試験において、傾眠、錯乱、疲労、意識レベルの低下、めまい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。
- 5) 急性腎障害が発現することがあるため、定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN) 等の腎機能検査、尿検査及び血液学的検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

※3. 相互作用

本剤は主にCYP1A2及びCYP3A4によって代謝される。

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
CYP1A2阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン等	本剤とCYP1A2阻害剤及びCYP3A4阻害剤との併用により、また、本剤とCYP1A2阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告があるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	本剤とCYP1A2阻害剤又はCYP3A4阻害剤を併用した場合には、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等	本剤とCYP3A4阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告があるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	本剤とCYP3A4阻害剤を併用した場合には、本剤の代謝が阻害されると考えられる。

4. 副作用

※※＜デキサメタゾン併用投与での成績＞

再発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において、36例中32例（88.9％）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25例（69.4％）、血小板減少12例（33.3％）、発熱8例（22.2％）、白血球減少5例（13.9％）、発熱5例（13.9％）、貧血4例（11.1％）、リンパ球減少4例（11.1％）、便秘4例（11.1％）であった。（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相臨床試験の本剤投与群の安全性評価症例において、300例中247例（82.3％）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141例（47.0％）、貧血74例（24.7％）、血小板減少65例（21.7％）、疲労63例（21.0％）、白血球減少36例（12.0％）であった。（承認時）

※※＜ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与での成績＞

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験の本剤投与群の安全性評価症例において、278例中（日本人12例含む）229例（82.4％）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107例（38.5％）、血小板減少78例（28.1％）、疲労61例（21.9％）、便秘50例（18.0％）、下痢40例（14.4％）、貧血37例（13.3％）、末梢性感覚ニューロパチー 37例（13.3％）であった。（承認時）

※※1) 重大な副作用^{注1)}

- (1) 深部静脈血栓症、肺塞栓症：深部静脈血栓症（2.8％）、肺塞栓症（2.2％）、静脈塞栓症（0.7％）、静脈血栓症（0.5％）等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。
- (2) 脳梗塞：脳梗塞（0.3％）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。
- (3) 骨髄抑制：好中球減少（42.9％）、血小板減少（24.7％）、貧血（19.2％）、発熱性好中球減少症（5.0％）、汎血球減少症（頻度

不明)等の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。

- (4) **感染症**：肺炎 (8.3%)、敗血症 (2.1%)等の重篤な感染症があらわれることがあるので、血液学的検査及び画像検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) **腫瘍崩壊症候群**：腫瘍崩壊症候群 (0.2%)があらわれることがあるので、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。
- (6) **心不全、不整脈**：心不全 (0.7%)、心房細動 (0.9%)、頻脈性不整脈 (0.2%)等があらわれることがあるので、心機能検査(心エコー、心電図等)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。
- (7) **急性腎障害**：急性腎障害 (0.5%)等の腎障害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。
- (8) **過敏症**：血管浮腫 (頻度不明)、発疹 (4.8%)、蕁麻疹 (頻度不明)等の過敏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、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。
- (9) **末梢神経障害**：末梢性感覚ニューロパチー (8.3%)、多発ニューロパチー (0.9%)、末梢性ニューロパチー (0.7%)等の末梢神経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、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。
- (10) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患 (頻度不明)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。
- (11) **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (頻度不明)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。

注1) デキサメタゾン併用投与による外国第Ⅲ相臨床試験及びボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与による国際共同第Ⅲ相臨床試験結果に基づき発現頻度を記載した。当該試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。

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**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。

	10%以上	5~10%未満	5%未満
消化器	便秘、下痢	悪心	口内炎、腹痛、口内乾燥、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、痔出血、胃腸出血 ^{注3)}
循環器			低血圧、高血圧
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、労作性呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、発声障害
筋骨格		筋痙縮	筋力低下、四肢痛、筋肉痛、背部痛、骨痛
代謝			食欲減退、低カリウム血症、低アルブミン血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症
精神・神経系		浮動性めまい	振戦、味覚異常、錯感覚、頭痛、失神、感覚鈍麻、錯乱状態、不眠症、うつ病、意識レベルの低下、傾眠
皮膚			そう痒症、脱毛症、全身性皮疹、皮膚乾燥、寝汗、紅斑、多汗症、点状出血

	10%以上	5~10%未満	5%未満
その他	疲労	発熱、無力症	末梢性浮腫、体重減少、回転性めまい、転倒、悪寒、倦怠感、CRP増加、浮腫、白内障、非心臓性胸痛、尿閉、慢性腎臓病、骨盤痛

注2) デキサメタゾン併用投与による外国第Ⅲ相臨床試験及びボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与による国際共同第Ⅲ相臨床試験での報告

注3) 外国市販後での報告 (頻度不明)

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。[ウサギ及びラットでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にボマリドミドを投与された母動物の胎児に催奇形性が認められた²⁾。ボマ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。[ラットで乳汁中に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していない (使用経験がない)。

8. **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、開けたりせずに服用するように患者を指導すること。

※※9. **その他の注意**

臨床試験において、本剤の投与を受けた多発性骨髄腫の患者で、基底細胞癌、上皮性腫瘍、扁平上皮癌、急性骨髄性白血病等の悪性腫瘍が発現^{4,5)}した。

【薬物動態】

1. **吸収・血漿中濃度**

1) **血漿中濃度の推移**⁶⁾

<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0.5mg (n=6)、2mg (n=6)、4mg (n=6)を単回経口投与及び反復経口投与した^{注4)}時、本剤はいずれの用量でも速やかに吸収され、血漿中未変化体濃度は投与後約2~4時間後に最高値に達し、消失半減期 (t_{1/2})は約6~7時間であった。単回及び反復投与時のAUC及びC_{max}はいずれも用量比例的に増加した。経口クリアランス (CL/F)及びみかけの分布容積 (V_z/F)は、投与量にかかわらず同様であった。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 [変動係数%])

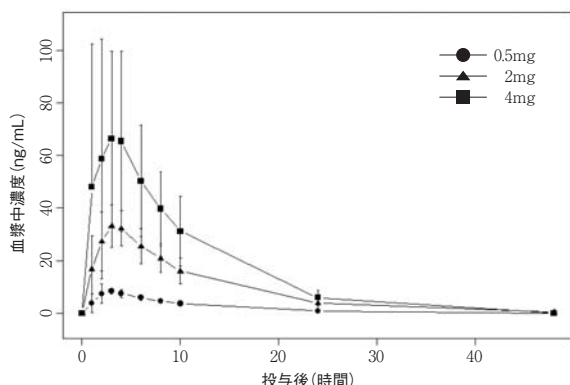
用量 (mg)	0.5mg	2mg	4mg		
測定日	1日目	1日目	10日目*	1日目	10日目*
患者数	6	6	6	6	6
C _{max} (ng/mL)	9.1 [18.8]	35.6 [15.9]	37.6 [20.9]	70.2 [49.7]	71.2 [40.6]
AUC ₂₄ (ng·hr/mL)	84.9 [14.9]	364.4 [20.3]	411.5 [17.7]	685.7 [43.1]	713.8 [40.1]
AUC _∞ (ng·hr/mL)	92.6 [14.6]	411.0 [26.4]	463.6 [19.4]	750.1 [44.8]	764.3 [40.8]
t _{max} (hr)	2.0 (0.9, 4.0)	3.0 (2.0, 6.0)	3.0 (1.0, 4.0)	3.0 (1.0, 5.8)	4.0 (2.0, 4.0)

用量 (mg)	0.5mg		2mg		4mg	
測定日	1日目		1日目		10日目*	
患者数	6		6		6	
t _{1/2} (hr)	6.4	6.9	7.3	6.0	5.5	5.5
	[12.4]	[20.7]	[8.8]	[21.1]	[24.4]	[24.4]
CL/F (L/hr)	5.4	4.9	4.9	5.3	5.6	5.6
	[14.6]	[26.4]	[17.7]	[44.8]	[40.1]	[40.1]
V _z /F (L)	50	48.2	45.6	46	41.6	41.6
	[18.5]	[15.9]	[15.4]	[37.4]	[42.0]	[42.0]

平均値は幾何平均

最高濃度到達時間 (t_{max}) は中央値 (最小、最大) として示した。

*10日目は、1日目に単回投与後、2日目に休薬し、3~10日目に8日間反復投与したデータ



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した時の血漿中濃度の推移 (平均値±SD)

2) 食事による影響⁷⁾

健康成人 (n=27) に本剤4mgを高脂肪・高カロリー食の食後に単回投与した時のC_{max}は27%低下し、AUCは8%低下した (外国人の成績)^{注4)}。

2. 分布

1) 血漿蛋白結合率⁸⁾

ボマリドミドはラセミ体である。In vitroでボマリドミドのヒト血漿蛋白結合率は濃度に関係なくS体エナンチオマー 42.2%、R体エナンチオマー 15.8%であった (外国人の成績)。

2) 精液移行⁹⁾

健康成人 (n=8) に本剤2mgを4日間反復経口投与した投与4時間後の精液中のボマリドミド濃度は、投与5日目の同時刻での血漿中濃度の約67%であった (外国人の成績)^{注4)}。

3. 代謝、排泄¹⁰⁾

[¹⁴C]-ボマリドミド (2mg) を健康成人に単回経口投与したとき、血漿中には主として未変化体が存在し (血漿中総放射活性の約70%)、10%を超える代謝物はなかった。投与後8日目までに尿中には投与量の約73%が、糞便中には約15%が排泄された。また、投与後3日目までの尿中及び投与後4日目までの糞便中において、CYP依存性の代謝物は、排泄された総放射活性の約43%であり、CYP非依存性の加水分解代謝物が約25%、未変化体が約10%であった (外国人の成績)^{注4)}。

**4. 肝機能障害患者での薬物動態¹¹⁾

健康成人、軽度 (Child-Pugh分類A)、中等度 (Child-Pugh分類B) 及び重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害を有する患者 (各n=8) に本剤4mgを単回経口投与した時、健康成人に対する軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者のC_{max}の比はそれぞれ0.942、0.948及び0.758であり、AUCの比はそれぞれ1.512、1.575及び1.715であった (外国人の成績)。

**5. 腎機能障害患者での薬物動態¹²⁾

多発性骨髄腫患者に本剤を反復経口投与した時の血漿中薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、正常腎機能 (クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) ≥ 60mL/min) 患者 (n=8) に対する中等症腎機能障害 (30 ≤ 推算糸球体濾過量 (eGFR) < 45mL/min/1.73m²) 患者 (n=15)、透析が不

要な重症腎機能障害 (CL_{cr} < 30mL/min又はeGFR < 30mL/min/1.73m²) 患者 (n=30) 及び透析が必要な重症腎機能障害 (CL_{cr} < 30mL/min) 患者 (n=10) でのAUCの比はそれぞれ0.98、0.99及び1.38であった (外国人の成績)。

**6. 薬物相互作用^{6, 13)}

本剤4mgをデキサメタゾン (20~40mg) との併用で単回又は反復投与したとき、本剤4mg単回単回又は反復投与時と比べて本剤のAUC及びC_{max}に影響は認められなかった (外国人の成績)^{注4)}。

ケトコナゾール (200mg 1日2回) 反復投与後に本剤4mgを単回投与したときの本剤のAUC及びC_{max}は、本剤4mg単回単回投与時と比べてそれぞれ約19%及び7%増加した (外国人の成績)^{注4)}。フルボキサミンマレイン酸塩 (50mg 1日2回) 反復投与後に本剤4mgを単回投与したときの本剤のAUC及びC_{max}は、本剤4mg単回単回投与時と比べてそれぞれ約125%及び24%増加した (外国人の成績)^{注4)}。また、ケトコナゾール (200mg 1日2回) 併用投与後に本剤4mgを単回投与したときの本剤のAUC及びC_{max}は、本剤4mg単回単回投与時と比べてそれぞれ約146%及び21%増加した (外国人の成績)^{注4)}。カルバマゼピン (100~200mg 1日1~2回) 反復投与後に本剤4mgを単回投与したときの本剤のAUC及びC_{max}は、本剤4mg単回単回投与時と比べてそれぞれ約20%及び25%減少した (外国人の成績)^{注4)}。

注4) 本剤の承認用法・用量は、「ボマリドミドとして1日1回4mg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。」である。

【臨床成績】

**デキサメタゾンとの併用

<国内臨床試験成績>

ボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療が不良で、かつ直近の治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行した再発の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (MM-011試験) を実施し、本剤^{注5)}及び低用量デキサメタゾン^{注6)}併用投与の有効性及び安全性を評価した。その結果、主要評価項目の奏効率は、25.0% [95%信頼区間: 10.9~39.1%] (完全奏効1例、部分奏効8例) であった。

<外国臨床試験成績¹⁴⁾>

ボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療が不良で、かつ直近の治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行し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相試験 (MM-003試験) を実施し、本剤^{注5)}及び低用量デキサメタゾン^{注6)}併用投与と高用量デキサメタゾン単独投与^{注7)}の有効性及び安全性を評価した。その結果、本剤及び低用量デキサメタゾン併用投与群では、主要評価項目の無増悪生存期間 (PFS) 及び副次評価項目の全生存期間 (OS) は、高用量デキサメタゾン単独投与群と比べて有意に延長した。

外国第Ⅲ相臨床試験 (MM-003試験) の有効性成績の要約 [2012年9月7日データカットオフ]

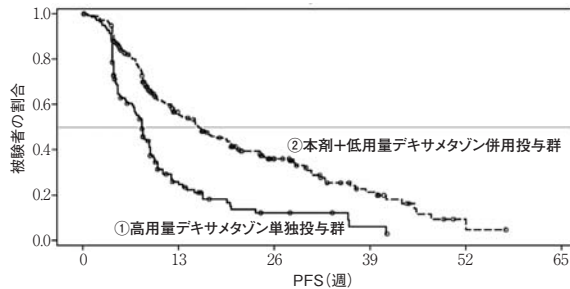
	本剤及び低用量デキサメタゾン併用投与群 (n=302)	高用量デキサメタゾン単独投与群 (n=153)
無増悪生存期間 (PFS)		
イベント発生者数 (%)	164 (54.3)	103 (67.3)
中央値 ^a (週)	15.7	8.0
[95%信頼区間] ^b	[13.0, 20.1]	[7.0, 9.0]
ハザード比 ^c	0.45	
[95%信頼区間] ^b	[0.35, 0.59]	
p値 (Log-rank検定)	< 0.001	
全生存期間 (OS)		
死亡患者数 (%)	76 (25.2)	58 (37.9)
中央値 ^a (週)	NE	34.0
[95%信頼区間] ^b	[48.1, NE]	[23.4, 39.9]
ハザード比 ^c	0.53	
[95%信頼区間] ^b	[0.37, 0.74]	
p値 (Log-rank検定)	< 0.001	

国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) 基準に基づく独立効果判定委員会 (IRAC) による判定

a: 中央値はKaplan-Meier法による推定値

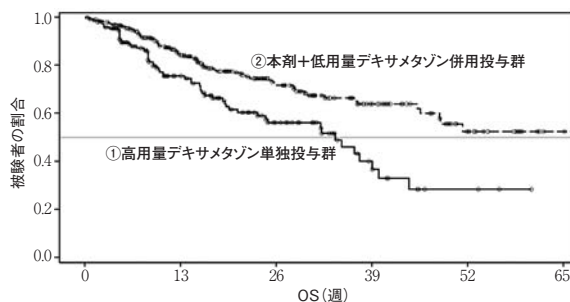
b: 中央値の95%信頼区間

c: Cox比例ハザードモデルに基づく高用量デキサメタゾン単独投与群に対する本剤及び低用量デキサメタゾン併用投与群のハザードの比
NE: Not Estimable (推定不可)



リスク数	0	13	26	39	52	65
①	153	22	6	2	0	0
②	302	109	44	15	2	0

MM-003試験での無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線
(2012年9月7日データカットオフ)



リスク数	0	13	26	39	52	65
①	153	78	35	12	3	0
②	302	184	97	45	16	2

MM-003試験での全生存期間のKaplan-Meier曲線
(2012年9月7日データカットオフ)

注5) 本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、ポマリドミド4mgを1日1回、1～21日目に経口投与する。なお、国内及び外国臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。

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、40mg (75歳を超える患者には20mg) を1日1回、1、8、15、22日目に経口投与する。

注7) デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、40mg (75歳を超える患者には20mg) を1日1回、1～4日、9～12日、17～20日目に経口投与する。

* 本邦で承認されたデキサメタゾン4mg錠の用法・用量は、「通常、成人にはデキサメタゾンとして40mgを1日1回、4日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。」である。

※※ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用
＜国際共同試験成績＞

レナリドミドを含む1～3レジメンの治療歴^{注8)}を有し、かつ直近の治療中又は治療終了後に病勢進行した再発又は難治性の多発性骨髄腫患者559名(日本人患者17名を含む)を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(MM-007試験)を実施し、ボルテゾミブ^{注9)}及びデキサメタゾン^{注10)}併用投与(Bd療法)とBd療法に本剤^{注11)}を上乗せしたP+Bd療法との有効性及び安全性を評価した。その結果、P+Bd療法群では、主要評価項目のPFSがBd療法群と比べて有意に延長した。

国際共同第Ⅲ相臨床試験(MM-007試験)の有効性成績の要約
[2017年10月26日データカットオフ]

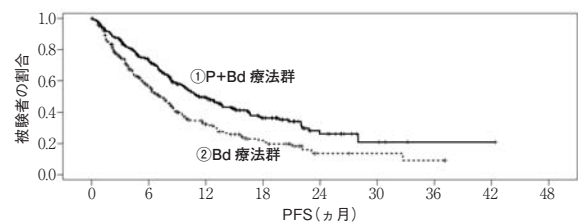
	P+Bd 療法群 (n=281)	Bd療法群 (n=278)
無増悪生存期間 (PFS)		
イベント発生者数(%)	154 (54.8)	162 (58.3)
中央値 ^a (ヵ月)	11.2	7.1
[95%信頼区間] ^b	[9.66, 13.73]	[5.88, 8.48]
ハザード比 ^c	0.61	
[95%信頼区間] ^b	[0.49, 0.77]	
p値 (Log-rank検定)	< 0.0001	

国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) 基準に基づく独立効果判定委員会 (IRAC) による判定

a: 中央値はKaplan-Meier法による推定値

b: 中央値の95%信頼区間

c: Cox比例ハザードモデルに基づくBd療法群に対するP+Bd療法群のハザードの比



リスク数	0	6	12	18	24	30	36	42	48
①	281	182	94	47	13	4	1	1	0
②	278	112	42	20	4	3	2	0	

MM-007試験での無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線
(2017年10月26日データカットオフ)

注8) ボルテゾミブによる前治療歴を有する場合は、当該治療中又は最終投与後60日以内に疾患進行がない患者を対象とした。

注9) ボルテゾミブの用法・用量は21日を1サイクルとし、1.3mg/m²をサイクル1～8の1、4、8、11日目、サイクル9以降には各サイクルの1及び8日目に静脈内又は皮下投与する。

注10) デキサメタゾンの用法・用量は21日を1サイクルとし、20mg (75歳を超える患者には10mg) をサイクル1～8の1、2、4、5、8、9、11、12日目、サイクル9以降には各サイクルの1、2、8、9日目に経口投与する。

注11) 本剤の用法・用量は21日を1サイクルとし、ポマリドミド4mgを1日1回、1～14日目に経口投与する。なお、本国際共同試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。

【薬効薬理】

1. 薬理作用^{15, 16, 17, 18)}

In vitro試験

- 1) ポマリドミドはヒト多発性骨髄腫由来H929、RPMI-8226、OPM-2及びLP-1細胞株、並びにレナリドミド耐性の細胞株(H929-1051、H929-1052、H929-1053及びH929-1054)の細胞増殖を抑制した。
- 2) ポマリドミドはヒト末梢血単核球に対し、リポポリサッカライド(LPS)刺激による炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12等)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、ポマリドミドはヒト末梢血におけるTh1サイトカイン(IL-2、IFN- γ 等)産生を促進した。
- 3) ポマリドミドはヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用いた検討により、血管内皮細胞の遊走又は管腔の形成を抑制した。

In vivo試験¹⁹⁾

ポマリドミドはヒト多発性骨髄腫由来H929及びH929-1051細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

2. 作用機序

ポマ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、血管新生阻害作用等を有すると考えられているが、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】

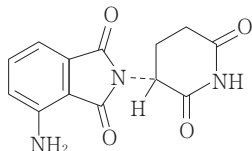
一般名：ポマリドミド Pomalidomide (JAN)

化学名：4-Amino-2-[(3RS)-2,6-dioxopiperidin-3-yl]-2H-isoindole-1,3-dione

分子式：C₁₃H₁₁N₃O₄

分子量：273.24

化学構造式：



及び鏡像異性体

性状：黄色の粉末である。1-メチル-2-ピロリドンに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約319℃

分配係数：P=3.79 (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・使用等にあたっては、「レブラミド・ポマリドミド適正管理手順」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. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
3. 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。
4. 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】

ポマリドミドカプセル 1mg：7カプセル（7カプセル×1）

ポマリドミドカプセル 2mg：7カプセル（7カプセル×1）

ポマリドミドカプセル 3mg：7カプセル（7カプセル×1）

ポマリドミドカプセル 4mg：7カプセル（7カプセル×1）

【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・ポマリドミド適正管理手順）
- 2) 社内資料：ポマリドミドの生殖発生毒性試験
- 3) 社内資料：ポマリドミドの薬物動態の検討（乳汁移行性）
- 4) San Miguel JF. *et al.* : The Lancet Oncology, 14 : 1055-66, 2013
- 5) 社内資料：ポマリドミドの国際共同第Ⅲ相臨床試験（多発性骨髄腫）
- 6) 社内資料：ポマリドミドの薬物動態の検討（患者）
- 7) 社内資料：ポマリドミドの薬物動態の検討（食事の影響）
- 8) 社内資料：ポマリドミドの薬物動態の検討（血漿蛋白結合率）
- 9) 社内資料：ポマリドミドの薬物動態の検討（精液移行性）
- 10) Hoffmann M. *et al.* : Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 71 : 489-501, 2013
- 11) 社内資料：ポマリドミドの薬物動態の検討（肝機能別）
- 12) 社内資料：ポマリドミドの薬物動態の検討（患者、腎機能別）
- 13) 社内資料：ポマリドミドの薬物相互作用（健康成人）
- 14) 社内資料：ポマリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験（多発性骨髄腫）

15) 社内資料：ポマリドミドの各種多発性骨髄腫細胞に対する増殖抑制作用（*in vitro*）

16) Lopez-Girona A. *et al.* : Leukemia, 26 : 2326-35, 2012

17) 社内資料：ポマリドミドの免疫調節作用（*in vitro*）

18) 社内資料：ポマリドミドの血管新生阻害作用（*in vitro*）

19) 社内資料：ポマリドミドの抗腫瘍作用（マウス）

＜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

〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目7番2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 <https://www.celgene.co.jp>



製造販売元

セルジーン株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目7番2号