

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。ご使用前に必ずお読みください。

新医薬品の「使用上の注意」の解説

抗造血器悪性腫瘍剤

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

毒薬

処方箋医薬品*

*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(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

はじめに

ポマリスト®カプセル1mg、2mg、3mg、4mg(一般名：ポマリドミド)(以下、ポマリドミド)は、米国Celgene社が創製した新規の免疫調節薬(IMiDs®)であり、免疫細胞に作用し、サイトカイン産生を制御するなど、免疫応答を調節するとともに、腫瘍細胞に対する直接的な増殖抑制作用や血管内皮細胞に対する血管新生阻害作用も有すると考えられています。さらに、非臨床試験の結果から、レナリドミドに抵抗性を獲得した多発性骨髄腫細胞に対しても、抗腫瘍活性を示しています。

ポマリドミドの臨床開発は、外国において再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第I相臨床試験(MM-001試験)より開始されました。2009年から第I/II相臨床試験(MM-002試験)の第II相期が実施され、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用投与の有効性が認められ、安全性も忍容可能な範囲内でした。この成績に基づき、ポマリドミドは「レナリドミド及びボルテゾミブを含む2種類以上の治療歴があり、直近の治療中又は治療後60日以内に病勢進行した再発難治性の多発性骨髄腫」の効能・効果にて、2013年2月に米国で迅速承認を取得しました。

さらに、2011年3月より有効性の検証試験として、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用投与と高用量デキサメタゾン単独投与の有効性と安全性を比較検討する第III相臨床試験(MM-003試験)が実施されました。その結果、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用投与は、高用量デキサメタゾン単独投与に比べて、無増悪生存期間(PFS)等の改善が認められ、安全性プロファイルも忍容可能であることが確認されました。この成績に基づき、「レナリドミド及びボルテゾミブを含む2種類以上の治療歴があり、直近の治療中に病勢進行した再発又は難治性の多発性骨髄腫」の効能・効果にて、2013年8月に欧州で承認を取得しました。

本邦では、2012年より日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第I相臨床試験(MM-004試験)、続いて2013年より再発の多発性骨髄腫患者を対象とした第II相臨床試験(MM-011試験)が実施されました。これらの結果、日本人でもポマリドミドの有効性が期待できるとともに、安全性プロファイルも忍容可能であることが確認されたことから、再発又は難治性の多発性骨髄腫の効能・効果にて2014年7月に製造販売承認申請を行い、2015年3月に承認を取得しました。

その後、本邦でも日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する、ポマリドミドをボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用する3剤併用療法(P+Bd療法)の開発を進め、2015年より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(MM-007試験)に参加しました。その結果、P+Bd療法は対照のボルテゾミブ+デキサメタゾン併用療法(Bd療法)と比べて、PFSを有意に延長しました。また、P+Bd療法で発現した有害事象は、個々の薬剤で発現する事象と同様で、P+Bd療法の安全性プロファイルは忍容可能な範囲内であることが確認されました。この成績に基づき、既存の再発又は難治性の多発性骨髄腫の効能・効果に対し、本剤の新たな用法・用量(ボルテゾミブ及びデキサメタゾンと3剤併用するときの用法・用量)を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請(以下、一変申請)を行い、2019年5月に承認を取得しました。

なお、本剤は、催奇形性を有する可能性があるため、RevMate®(レブラミド®・ポマリスト®適正管理手順)下での使用が承認条件として定められています。

本解説書では、本剤のご使用に際しての注意事項、使用上の注意について、項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目 次

効能・効果	4
《効能・効果に関連する使用上の注意》	4
用法・用量	5
《用法・用量に関連する使用上の注意》	5
警 告	8
禁 忌（次の患者には投与しないこと）	10
使用上の注意	11
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	11
2. 重要な基本的注意	13
3. 相互作用	15
4. 副作用	17
1) 重大な副作用	18
2) 重大な副作用（類薬）	24
3) その他の副作用	25
5. 高齢者への投与	26
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
7. 小児等への投与	29
8. 適用上の注意	29
9. その他の注意	30

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。

(解説)

▶ 《効能・効果に関連する使用上の注意》

1. ポマリドミドをボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用した3剤併用療法（P+Bd療法）の有効性が認められた国際共同第Ⅲ相臨床試験（MM-007試験）では、少なくとも1つの治療歴がある再発又は難治性の多発性骨髄腫の患者が対象であったことから設定しました。
2. ポマリドミドの使用に際しては、適切な患者を選択するとともに、有効性及び安全性に基づくベネフィットとリスクを十分理解しておく必要があることから、「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。」を付記しました。

用法・用量

デキサメタゾン併用の場合：

通常、成人にはポマリドミドとして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、成人にはポマリドミドとして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も同様とし、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も同様とし、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も同様とし、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も同様とし、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。

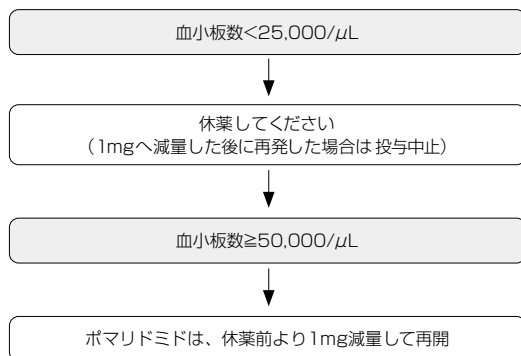
(解説)

《用法・用量に関連する使用上の注意》

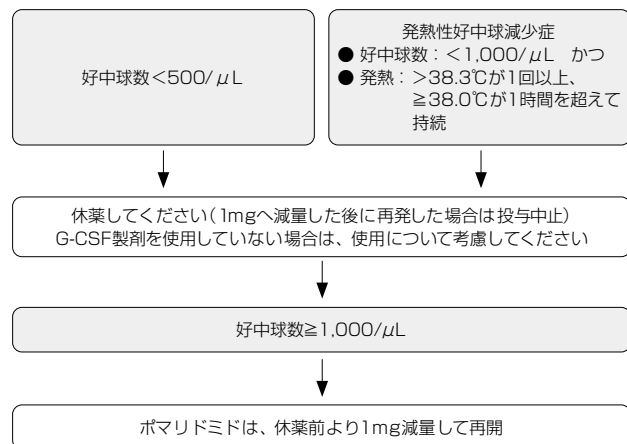
1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者への本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容(国内外の臨床試験の対象患者、用法・用量、成績等)を熟知した上で行うことを注意喚起するため設定しました。
2. 国内外の臨床試験で設定していた用量調節基準を参考に、本剤の休薬、減量又は中止基準の目安を設定しました。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内外の臨床試験で、血小板減少症及び好中球減少症が多く発現していることから、定期的に血液学的検査を実施して血球数のモニタリングを行い、血小板減少及び好中球減少が認められた場合には休薬、減量又は中止基準の目安を参考に本剤を休薬し、G-CSF製剤を投与するなど適切な処置を行うよう注意喚起しました。

血小板減少の休薬、減量又は中止基準の目安



好中球減少の休薬、減量又は中止基準の目安



なお、血液学的検査の実施については、参考として、次のような時期・頻度を考慮してください¹⁾。

<本剤とデキサメタゾン併用投与時>

- ・投与開始時
- ・開始後8週以内(患者の状態に応じて)：1～2週に1回
- ・開始後8週以降：月1回

1)Dimopoulos MA et al.: Leukemia 28: 1573-85, 2014

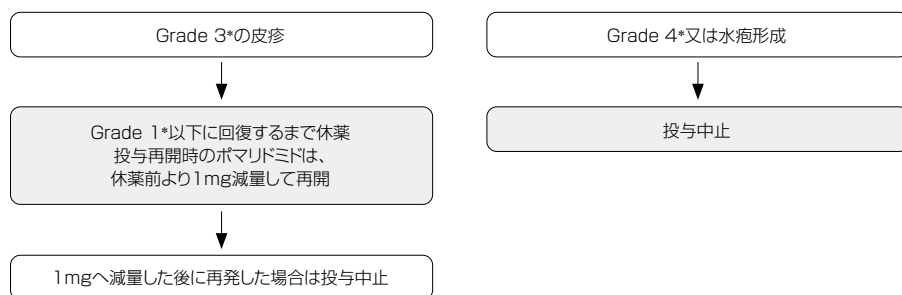
<本剤とボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与時>

国際共同第Ⅲ相臨床試験(MM-007試験)では、以下の時点で血液学的検査を実施していました。

- ・投与開始時
- ・各サイクルの1日目
- ・各サイクルの8日目：ボルテゾミブを中止した場合は不要
- ・1～8サイクルの4日目、11日目：ボルテゾミブを中止した場合は不要

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内外の臨床試験で規定されていた用量調節基準に基づき、
皮疹に対する休薬、減量又は中止基準の目安を設定しました。

皮疹発現時の休薬、減量又は中止基準の目安



* : GradeはCTCAE V4.0に基づく。

警 告

【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（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]

（解説）

1. 本剤は、先天性欠損症を引き起こすことが知られているサリドマイドと類似した化学構造を有すること、また、ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験で、妊娠中に本剤を投与された母動物の胎児に催奇形性が認められていることから、ヒトで催奇形性を有する可能性があります。このため、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よう注意喚起しました。
「使用上の注意 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項（P.28）参照
2. ヒトで催奇形性を有する可能性があることから、本剤の使用に際しては、胎児への曝露を防止する目的で適正管理手順（RevMate[®]）が定められており、すべての関係者が本手順を遵守する必要があるため注意喚起しました。
3. ヒトで催奇形性を有する可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者への投与は禁忌に設定しています。そのため、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よう注意喚起しました。また、投与開始前、投与中、投与中止後一定期間は極めて有効な避妊法を徹底させ、定期的な妊娠検査を行うよう注意喚起しました。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師や薬剤師等に連絡するよう患者を指導する必要があるため、明記しました。
「使用上の注意 2. 重要な基本的注意 1）」の項（P.13）参照

-
4. 本剤は精液中へ移行することから、投与中、投与中止後一定期間は極めて有効な避妊法を徹底させる必要があるため、注意喚起しました。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わせないことも明記しました。
「**使用上の注意 2. 重要な基本的注意 2)**」の項 (P.13) 参照
5. 本剤の重大な副作用として、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、骨髄抑制、感染症、腫瘍崩壊症候群、心不全、不整脈、急性腎障害、過敏症、末梢神経障害、間質性肺疾患、肝機能障害、黄疸が報告されています。これらの副作用に対し適切な処置を講じるためにも、緊急時に十分対応できる医療施設及び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投与を行うよう注意喚起しました。また、治療を行うにあたっては、患者又はその家族等に対して、本剤の有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性や副作用）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始するよう注意喚起しました。
6. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して本剤とデキサメタゾンを併用した外国第Ⅲ相臨床試験 (MM-003 試験) 及び本剤とボルテゾミブ及びデキサメタゾンを併用した国際共同第Ⅲ相臨床試験 (MM-007 試験) で、深部静脈血栓症及び肺塞栓症が報告されていることから、観察を十分に行いながら慎重に投与するよう注意喚起しました。また、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行う必要があることも明記しました。
「**使用上の注意 4. 副作用 1) 重大な副作用 (1) 深部静脈血栓症、肺塞栓症**」の項 (P.18) 参照

禁 忌（次の患者には投与しないこと）

【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

（解説）

- ➡ 1. ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験で、妊娠中に本剤を投与された母動物の胎児に催奇形性が認められていることから、ヒトで催奇形性を有する可能性があります。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者は禁忌としました。
- 「警告 1.」の項（P.8）、「使用上の注意 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項（P.28）参照
2. ヒトで催奇形性を有する可能性があることから、本剤の使用に際しては、胎児への曝露を防止する目的で、適正管理手順（RevMate[®]）が定められており、この手順を遵守することが極めて重要であることから、その徹底を図るため、この手順を遵守できない患者への投与は禁忌としました。
- 「警告 2.」の項（P.8）参照
3. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により過敏症を発現する可能性があることから禁忌としました。
- 本剤には以下の成分が含まれています。

販売名	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
有効成分の含量 （1カプセル中）	ポマリドミド 1mg含有	ポマリドミド 2mg含有	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、黄色三二酸化鉄、 赤色3号	（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

使用上の注意

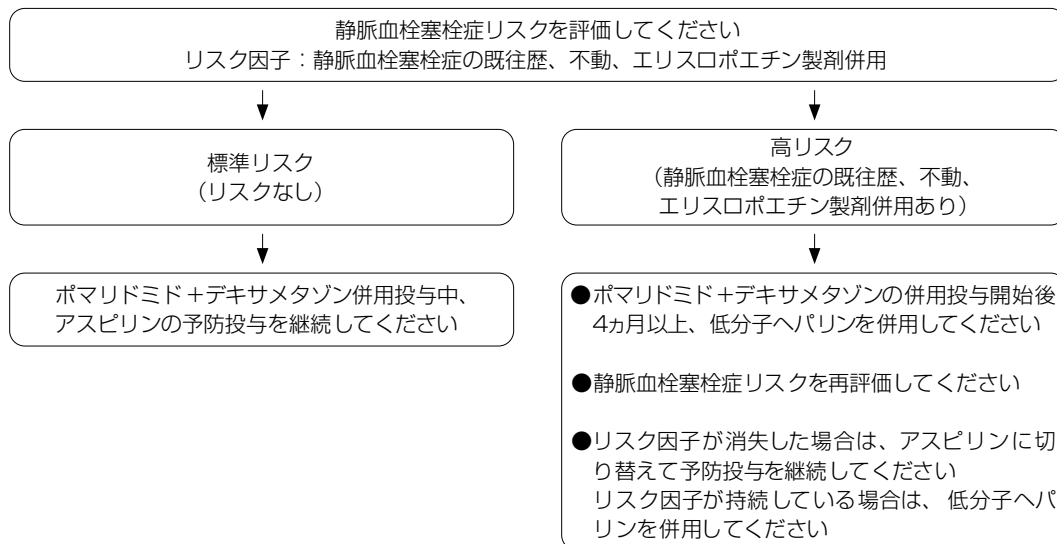
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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。]

（解説）

- ➡ 1) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して本剤とデキサメタゾンを用いた外国第Ⅲ相臨床試験（MM-003 試験）及び本剤とボルテゾミブ及びデキサメタゾンを用いた国際共同第Ⅲ相臨床試験（MM-007 試験）で、深部静脈血栓症及び肺塞栓症が報告されており、深部静脈血栓症のリスクを有する患者では、本剤により症状が発現又は増悪する可能性があることから慎重投与としました。「警告 6.」の項（P.8）、「使用上の注意 4. 副作用 1) 重大な副作用（1）深部静脈血栓症、肺塞栓症」の項（P.18）参照
- なお、Expert panel consensus statement*では、下図のようなリスクに応じた静脈血栓塞栓症予防を推奨しています¹⁾。

静脈血栓塞栓症の予防法



* 欧州の骨髄腫の専門家で構成されたパネリストが制作した、再発又は難治性の多発性骨髄腫治療におけるポマリドミドの位置づけに関する報告書

1) Dimopoulos MA et al.: Leukemia 28: 1573-85, 2014

- 2) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して本剤とデキサメタゾンを用いた国内外の臨床試験及び本剤とボルテゾミブ及びデキサメタゾンを用いた国際共同第Ⅲ相臨床試験（MM-007 試験）で、好中球減少症及び血小板減少症が報告されており、骨髄抑制のある患者では重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現する可能性があることから慎重投与としました。

「使用上の注意 4. 副作用 1) 重大な副作用（3）骨髄抑制」の項（P.19）参照

-
- 3) 一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用が発現しやすいことから、慎重投与としました。
「使用上の注意 5. 高齢者への投与」の項 (P.26) 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では、重篤な過敏症を発現する可能性があることから慎重投与としました。
 - 5) 腎機能障害のある患者に対する安全性が確立していないことから慎重投与としました。
 - 6) 肝機能障害のある患者に対する安全性が確立していないことから慎重投与としました。

使用上の注意

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、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。

(解説)

- ▶ 1) 「警告 3.」の項にあるように、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する必要があり、また、投与中、投与終了後も妊娠検査を行う必要があることから、投与開始前、投与中、投与終了後の妊娠検査の具体的な検査時期を明記しました。
- 2) 本剤は精液中への移行が報告されていることから、投与中止4週間後までは、献血を含め、精子・精液を提供させないよう注意喚起しました。

精液への移行性：外国人のデータ

健康成人男性(n=8)に本剤2mgを4日間反復経口投与した投与4時間後の精液中のポマリドミド濃度は、投与5日目の同時刻での血漿中濃度の約67%でした。

- 3) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して本剤とデキサメタゾンを用いた外国第Ⅲ相臨床試験(MM-003試験)で重篤な好中球減少症及び血小板減少症が、本剤とボルテゾミブ及びデキサメタゾンを用いた国際共同第Ⅲ相臨床試験(MM-007試験)で重篤な好中球減少症が認められていることから、定期的に血液学的検査を実施し、必要に応じて本剤の減量、休薬等適切な処置を行うよう注意喚起しました。その際、「【用法・用量に関連する使用上の注意】」の項(P.5)を参考に、減量、休薬あるいはG-CSF製剤の使用を考慮し、重篤な場合や発熱を伴う場合には一定期間休薬し、抗菌薬の投与など適切な処置を行う必要があります。なお、骨髄抑制のある患者には慎重に投与してください。
- 4) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する外国第Ⅲ相臨床試験(MM-003試験)で、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ことから、本剤投与中は、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必要があることから注意喚起しました。

外国第Ⅲ相臨床試験 (MM-003試験) では、本剤+低用量デキサメタゾン併用投与群 (300例) で傾眠が1例、錯乱状態が2例、疲労が63例、意識レベルの低下が1例、浮動性めまいが20例、回転性めまいが2例、中枢神経系に起因する回転性めまいが1例に認められました。

- 5) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して本剤とデキサメタゾンを併用した外国第Ⅲ相臨床試験 (MM-003試験) 及び本剤とボルテゾミブ及びデキサメタゾンを併用した国際共同第Ⅲ相臨床試験 (MM-007試験) で、急性腎障害が報告されていることから、本剤投与中は定期的に検査を行う必要があることから注意喚起しました。

使用上の注意

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、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		

（解説）

- ➡ CYP1A2 阻害剤（フルボキサミンマレイン酸塩など）及び CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾールなど）と本剤を三剤併用、また、CYP1A2 阻害剤と本剤との二剤併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告があるため、併用注意としました。本剤とこれらの薬剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮し、やむを得ず併用投与する際には、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な注意が必要です。

代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種：in vitro

ポマリドミドの一部はCYP1A2及びCYP3A4によって代謝され、わずかにCYP2C19及びCYP2D6によっても代謝されました。

ポマリドミドの水酸化物（M17）の生成に関与する CYP450 分子種

CYP1A2	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
54%	11%	4%	30%

方法：[¹⁴C]-ポマリドミド1 μMをヒトCYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP3A5)100nMとニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(NADPH)存在下でインキュベートし、ポマリドミド水酸化物(M17)の生成をLC/MS/MS法で分析しました。

本剤＋ケトコナゾール（CYP3A4阻害剤）＋フルボキサミンマレイン酸塩（CYP1A2阻害剤）の薬物相互作用(外国人のデータ)：外国第 I 相臨床試験(健康成人；CP-008試験：Part1)

健康成人男性16例を対象に、本剤にケトコナゾール(CYP3A4かつP糖蛋白阻害剤)を併用した場合と、本剤にケトコナゾール及びフルボキサミンマレイン酸塩(CYP1A2阻害剤)を併用した場合の本剤の薬物動態を本剤単独投与時と比較しました。その結果、本剤単独投与時と比較して、本剤とケトコナゾールを併用した際の本剤のAUC_∞及びC_{max}はそれぞれ約19%及び7%増加し、本剤にケトコナゾールとフルボキサミンマレイン酸塩を併用した際の本剤のAUC_∞及びC_{max}はそれぞれ約146%及び21%増加しました。

ケトコナゾール及びフルボキサミンマレイン酸塩併用時の薬物動態パラメータ

	本剤単独投与 (n=16)	本剤+ ケトコナゾール併用投与 (n=16)	本剤+ケトコナゾール+ フルボキサミンマレイン酸塩併用投与 (n=12)
AUC _∞ (ng・h/mL)	483.8	575.0	1,188.6
幾何平均比(%) [90%信頼区間] vs. 本剤単独 vs. 本剤+ケトコナゾール	— —	118.8[110.4-127.9] —	245.7[226.4-266.6] 206.7[190.5-224.3]
C _{max} (ng/mL)	48.8	52.3	59.2
幾何平均比(%) [90%信頼区間] vs. 本剤単独 vs. 本剤+ケトコナゾール	— —	107.3[101.1-113.9] —	121.3[113.5-129.6] 113.1[105.8-120.8]

AUC_∞、C_{max}は幾何平均

投与スケジュール

- ・本剤単独投与：本剤4mgを単回経口投与
- ・本剤+ケトコナゾール併用投与：ケトコナゾール(200mg、1日2回)を反復投与後、本剤4mgを単回経口投与
- ・本剤+ケトコナゾール+フルボキサミンマレイン酸塩併用投与：ケトコナゾール(200mg、1日2回)+フルボキサミンマレイン酸塩(50mg、1日2回)の併用を反復投与後、本剤4mgを単回経口投与

本剤+フルボキサミンマレイン酸塩(CYP1A2阻害剤)の薬物相互作用(外国人のデータ)： 外国第I相臨床試験(健康成人；CP-012試験)

健康成人男性14例を対象に、本剤にフルボキサミンマレイン酸塩(CYP1A2阻害剤)を併用した場合の本剤の薬物動態を本剤単独投与時と比較しました。その結果、本剤単独投与時と比較して、本剤とフルボキサミンマレイン酸塩を併用した際の本剤のAUC_∞及びC_{max}はそれぞれ約125%及び24%増加しました。

フルボキサミンマレイン酸塩併用時の薬物動態パラメータ

	本剤単独投与 (n=15)	本剤+ フルボキサミンマレイン酸塩併用投与 (n=14)
AUC _∞ (μg・h/L)	526.47	1185.15
幾何平均比(%) [90%信頼区間] vs. 本剤単独 vs. 本剤+フルボキサミンマレイン酸塩	— —	225.11[197.96~256.99] —
C _{max} (μg/L)	49.18	60.82
幾何平均比(%) [90%信頼区間] vs. 本剤単独 vs. 本剤+フルボキサミンマレイン酸塩	— —	123.67[116.49~131.28] —

AUC_∞、C_{max}は幾何平均

投与スケジュール

- ・本剤単独投与：本剤4mgを単回経口投与
- ・本剤+フルボキサミンマレイン酸塩併用投与：フルボキサミンマレイン酸塩(50mg、1日2回)を反復投与後、本剤4mgを単回経口投与

使用上の注意

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%)、発疹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)

(解説)

▶ <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(MM-011試験)及び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-003試験)での本剤とデキサメタゾン併用投与群における副作用発現状況から、主な副作用を記載しています(MM-011試験の発疹は「発疹」、「斑状丘疹状皮疹」を含み、MM-003試験の好中球減少は「好中球減少症」及び「好中球数減少」、血小板減少は「血小板減少症」及び「血小板数減少」、白血球減少は「白血球減少症」及び「白血球数減少」を含みます)。

<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(MM-007試験)での本剤とボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与群における副作用発現状況から、主な副作用を記載しています(好中球減少は「好中球減少症」及び「好中球数減少」、血小板減少は「血小板減少症」及び「血小板数減少」を含みます)。

※ポマリドミドと関連性が否定できない有害事象

使用上の注意

4. 副作用

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。

(解説)

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-003 試験) では深部静脈血栓症が 1.3% (4/300 例)、静脈血栓症が 0.7% (2/300 例)、静脈塞栓症が 0.3% (1/300 例)、肺塞栓症が 1.0% (3/300 例) に認められました*。また、国際共同第Ⅲ相臨床試験 (MM-007 試験) では深部静脈血栓症が 4.3% (12/278 例)、静脈血栓症が 0.4% (1/278 例)、静脈塞栓症が 1.1% (3/278 例)、肺塞栓症が 3.6% (10/278 例) に認められました*。

急激な片側下肢 (まれに上肢) の腫脹・疼痛・しびれ、胸痛、呼吸困難など急激な症状の変化に十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うよう注意喚起しました。

*：外国第Ⅲ相臨床試験 (MM-003 試験) 及び国際共同第Ⅲ相臨床試験 (MM-007 試験) では、本剤投与群には血栓に対する予防投与が行われていました。

(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。

(解説)

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-003 試験) では虚血性脳梗塞が 0.3% (1/300 例) に認められました。また、国際共同第Ⅲ相臨床試験 (MM-007 試験) では虚血性脳梗塞が 0.4% (1/278 例) に認められました。

本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うよう注意喚起しました。

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。

(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。

（解説）

好中球減少*：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-003 試験）では好中球減少が 47.0%（141/300 例）、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（MM-011 試験）では 69.4%（25/36 例）に認められました。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（MM-007 試験）では好中球減少が 38.5%（107/278 例）に認められました。

血小板減少**：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-003 試験）では血小板減少が 21.7%（65/300 例）、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（MM-011 試験）では 33.3%（12/36 例）、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（MM-007 試験）では 28.1%（78/278 例）に認められました。

本剤投与中は定期的に血液学的検査を実施して血球数のモニタリングを行い、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よう注意喚起しました。休薬、再開時の減量等の目安については、「《用法・用量に関連する使用上の注意》」の項（P.5～6）をご参照ください。

*：「好中球減少症」及び「好中球数減少」を含む **：「血小板減少症」及び「血小板数減少」を含む

(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。

（解説）

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-003 試験）では肺炎*が 9.0%（27/300 例）、敗血症**が 3.0%（9/300 例）に認められました。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（MM-011 試験）では、肺炎が 8.3%（3/36 例）に認められました。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（MM-007 試験）では肺炎***が 9.0%（25/278 例）、敗血症****が 1.1%（3/278 例）に認められました。

本剤投与中は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、適切な処置を行うよう注意喚起しました。

*：「気管支肺炎」、「大葉性肺炎」、「肺炎」、「肺炎球菌性肺炎」、「細菌性肺炎」を含む

**：「大腸菌性敗血症」、「敗血症」、「敗血症性ショック」、「尿路性敗血症」、「レンサ球菌性敗血症」、「好中球減少性敗血症」、「細菌性敗血症」、「敗血症症候群」、「クレブシエラ性敗血症」、「サルモネラ性敗血症」を含む

***：「肺炎」、「異形肺炎」、「ブドウ球菌性肺炎」、「ニューモシスチス・イロペチイ肺炎」を含む

****：「好中球減少性敗血症」、「細菌性敗血症」、「敗血症性ショック」を含む

使用上の注意

4. 副作用

1) 重大な副作用^{注1)}

(5) 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明) : 進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明) があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知機能障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

国内外において本剤と関連性が否定できない進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy : PML) が報告されており、死亡に至った例も認められています。なお、報告された症例の多くでは、デキサメタゾンとの併用や免疫抑制化学療法等の治療歴が認められました。進行性多巣性白質脳症の症状及び徴候に注意いただき、進行性多巣性白質脳症が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、鑑別診断を行う必要があります。

(6) 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。

(解説)

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-003 試験) 及び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 (MM-011 試験) では腫瘍崩壊症候群は認められませんでした。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 (MM-007 試験) で、腫瘍崩壊症候群が 0.4% (1/278 例) に認められました。

本剤投与中は、腫瘍崩壊症候群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、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察するよう注意喚起しました。

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。

腫瘍崩壊症候群を発現した外国症例の経過<デキサメタゾンとの併用例>

症例	70歳代、男性	
既往歴・合併症	上室性頻脈、アミオダロン起因性の肺臓炎	
併用薬	ヘパリン、モルヒネ、ドクサート、フロセミド、ポリスチレン、ダルベポエチン、フィルグラスチム、アミオダロン、プロパフェノン、アロプリノール、ソタロール	
経過・処置	投与開始日	尿酸260 μ mol/L、カリウム4.3mmol/L、リン酸1.17mmol/L、カルシウム2.41mmol/L、Cr 123 μ mol/L ボマリドミド20日間投与。
	最終投与後約8日目 (発現日)	腫瘍崩壊症候群が発現。 尿酸694 μ mol/L、カリウム5.2mmol/L、リン酸1.85mmol/L、カルシウム2.00mmol/L、Cr 229 μ mol/L 輸液、モルヒネで処置。
	発現日から2日目	酸素化不良になり、多発性骨髄腫の進行により死亡。

(7) 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。

(解説)

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-003 試験）では心不全が 0.7%（2/300 例）、心房細動が 0.3%（1/300 例）、頻脈性不整脈が 0.3%（1/300 例）に認められました。また、国際共同第Ⅲ相臨床試験（MM-007 試験）では心不全が 0.7%（2/278 例）、心房細動が 1.4%（4/278 例）に認められました。

本剤投与中は心機能検査（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よう注意喚起しました。

(8) 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。

(解説)

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-003 試験）では急性腎障害が 1.3%（4/300 例）に認められました。また、国際共同第Ⅲ相臨床試験（MM-007 試験）では急性腎障害が 0.7%（2/278 例）に認められました。

本剤投与中は定期的に血清クレアチニン、BUN 等の腎機能検査、尿検査及び血液学的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よう注意喚起しました。

使用上の注意

4. 副作用

1) 重大な副作用^{注1)}

(9) 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。

(解説)

▶ 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-003 試験）、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（MM-011 試験）及び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（MM-007 試験）では血管浮腫は認められませんでした。外国で報告されています。また、MM-003 試験で発疹が 5.3% (16/300 例)、MM-011 試験で発疹が 16.7% (6/36 例)、蕁麻疹が 2.8% (1/36 例)、MM-007 試験で、発疹が 4.3% (12/278 例) に認められました。本剤投与中は観察を十分に行い、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よう注意喚起しました。

(10) 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。

(解説)

▶ 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-003 試験）では末梢性感覚ニューロパチーが 3.7% (11/300 例)、多発ニューロパチーが 1.7% (5/300 例)、末梢性ニューロパチーが 1.3% (4/300 例)、末梢性運動ニューロパチーが 0.7% (2/300 例)、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（MM-011 試験）では末梢性感覚ニューロパチーが 5.6% (2/36 例)、末梢性ニューロパチーが 2.8% (1/36 例)、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（MM-007 試験）では末梢性感覚ニューロパチーが 13.3% (37/278 例)、ギラン・バレー症候群、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチーがそれぞれ 0.4% (1/278 例) に認められました。本剤投与中は観察を十分に行い、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よう注意喚起しました。

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。

(11) 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。

(解説)

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-003 試験) 及び国際共同第Ⅲ相臨床試験 (MM-007 試験) では間質性肺疾患は認められませんでした。外国で報告されています。また、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 (MM-011 試験) において、間質性肺疾患が 2.8% (1/36 例) に認められました。

本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うよう注意喚起しました。

間質性肺疾患を発現した外国症例の経過<デキサメタゾンとの併用例>

症例	60歳代、女性	
既往歴・合併症	高血圧症、神経障害、うつ病、心疾患、慢性閉塞性肺疾患、ステロイド誘発性糖尿病、慢性腎臓病、急性腎不全、大動脈瘤、虫垂切除、胆嚢切除等	
併用薬	フルオキセチン、シロスタゾール、インスリン、メゲストロール等	
多発性骨髄腫に対する治療歴	自家造血幹細胞移植、レナリドミド及びボルテゾミブによる治療	
経過・処置	投与開始日	ボマリドミド4mg/日(1~21日)を開始。
	2サイクル目終了後8日目(発現日)	疲労、食欲減退を訴え、精査の結果、尿路感染症(Grade 3)と診断。入院。 3サイクル目の開始を延期。 腹部CTにて両肺底部にスリガラス状陰影、胸部CTにて両肺に肺水腫と考えられる浸潤影を認め、肺炎と判断。セフェピム、バンコマイシン及び利尿剤で処置。 血液培養の結果は陰性、便検査の結果は <i>C. difficile</i> 陰性、便培養検査の結果はバンコマイシン耐性腸球菌陽性であった。弛緩熱は認められなかった。 体温37.0℃、血圧92/60mmHg、脈拍86回/分、呼吸数16回/分、酸素飽和度94%(room air)、白血球14,000/ μ L、Hb 7.9g/dL、ヘマトクリット23.6%、Plt 90,000/ μ L、ナトリウム140mEq/L、カリウム4.3mEq/L、BUN 20mg/dL、Cr 2.07mg/dL(ベースライン0.7mg/dL)
	発現日から4日目	胸部CTにて、中等度の肺水腫と少量の両側性胸水を認め、間質性肺炎と判断。 抗生剤を中止。プレドニゾン(iv)を開始し、その後漸減してプレドニゾン(po)に切り替えた。酸素投与及び輸血も必要とした。
	発現日から9日目	間質性肺疾患が消失。退院。 ボマリドミドは再開せず。

(12) 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。

(解説)

外国の製造販売後において、本剤との関連性の否定できない重篤な肝機能障害、黄疸が報告されました。また、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 (MM-007 試験) では薬物性肝障害、肝毒性、高トランスアミナーゼ血症、肝損傷がそれぞれ 0.4% (1/278 例) に認められました。本剤投与中は、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よう注意喚起しました。

使用上の注意

4. 副作用

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。

（解説）

- ▶ 類薬であるサリドマイドでは、ヒトで催奇形性が報告されています。
- 本剤では、ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験で、妊娠中に本剤を投与された母動物の胎児に催奇形性が認められていることから、ヒトで催奇形性を有する可能性があります。このため、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よう注意喚起しました。
- 「使用上の注意 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項（P.28）参照

使用上の注意

4. 副作用

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
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)

(解説)

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-003 試験) 及び国際共同第Ⅲ相臨床試験 (MM-007 試験) 等の集計結果をもとに記載しました。

使用上の注意

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]

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用が発現しやすいことから注意喚起しました。

<デキサメタゾン併用投与での成績>

年齢別の有害事象発現状況：外国人のデータ

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-003試験)で、65歳又は75歳で層別して有害事象の発現状況を比較したところ、全体、Grade 3/4及び重篤な有害事象の発現割合に大きな差はみられませんでした。

65歳で層別した有害事象の発現状況：外国第Ⅲ相臨床試験(MM-003試験)

	本剤+ 低用量デキサメタゾン併用投与群 (n=300)		高用量デキサメタゾン単独投与群 (n=150)	
	≤65歳 (n=167)	>65歳 (n=133)	≤65歳 (n=79)	>65歳 (n=71)
有害事象	167 (100.0)	130 (97.7)	78 (98.7)	71 (100.0)
Grade 3/4の有害事象	145 (86.8)	114 (85.7)	63 (79.7)	64 (90.1)
重篤な有害事象	100 (59.9)	83 (62.4)	38 (48.1)	42 (59.2)

例数(%)

75歳で層別した有害事象の発現状況：外国第Ⅲ相臨床試験(MM-003試験)

	本剤+ 低用量デキサメタゾン併用投与群 (n=300)		高用量デキサメタゾン単独投与群 (n=150)	
	≤75歳 (n=276)	>75歳 (n=24)	≤75歳 (n=138)	>75歳 (n=12)
有害事象	273 (98.9)	24 (100.0)	137 (99.3)	12 (100.0)
Grade 3/4の有害事象	240 (87.0)	19 (79.2)	116 (84.1)	11 (91.7)
重篤な有害事象	170 (61.6)	13 (54.2)	72 (52.2)	8 (66.7)

例数(%)

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与での成績>

年齢別の有害事象発現状況：日本人及び外国人のデータ

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(MM-007試験)で、65歳又は75歳で層別して有害事象の発現状況を比較しました。65歳で層別した場合、全体、Grade 3/4及び重篤な有害事象の発現割合に大きな差はみられませんでした。また、評価患者数が50名未満のサブグループではあるものの、75歳超では75歳以下と比較して重篤な有害事象の発現割合に10%以上の差が認められました。

65歳で層別した有害事象の発現状況：国際共同第Ⅲ相臨床試験(MM-007試験)

	本剤+ボルテゾミブ+ デキサメタゾン併用投与群 (n=278)		ボルテゾミブ+ デキサメタゾン併用投与群 (n=270)	
	≤65歳 (n=120)	>65歳 (n=158)	≤65歳 (n=115)	>65歳 (n=155)
有害事象	119 (99.2)	158 (100.0)	110 (95.7)	154 (99.4)
Grade 3/4の有害事象	107 (89.2)	144 (91.1)	65 (56.5)	125 (80.6)
重篤な有害事象	63 (52.5)	96 (60.8)	39 (33.9)	75 (48.4)

例数(%)

75歳で層別した有害事象の発現状況：国際共同第Ⅲ相臨床試験(MM-007試験)

	本剤+ボルテゾミブ+ デキサメタゾン併用投与群 (n=278)		ボルテゾミブ+ デキサメタゾン併用投与群 (n=270)	
	≤75歳 (n=232)	>75歳 (n=46)	≤75歳 (n=224)	>75歳 (n=46)
有害事象	231 (99.6)	46 (100.0)	219 (97.8)	45 (97.8)
Grade 3/4の有害事象	206 (88.8)	45 (97.8)	154 (68.8)	36 (78.3)
重篤な有害事象	128 (55.2)	31 (67.4)	88 (39.3)	26 (56.5)

例数(%)

使用上の注意

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、妊娠中にポ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。ポ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。]

(解説)

- ▶ 1) ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験で、妊娠中にポ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ていることから、ヒトで催奇形性を有する可能性があります。このため、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よう注意喚起しました。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギにポマリドミド10、100及び250mg/kg/日を妊娠7～19日目まで経口投与したところ、母体では、すべてのポマリドミド投与群で身づくろいが減少しました。また、100及び250mg/kg/日群で母体に軽度の体重増加抑制が認められ、トリグリセリド値の有意な低下ならびに脾臓重量(絶対値及び対体重相対値)の有意な低下も認められました。250mg/kg/日群では、赤血球数、Hb及びHCTが減少し、カルシウム及びリン酸塩が有意に増加しました。

胚・胎児発生への影響として、すべてのポマリドミド投与群で心臓の形成異常頻度が増加傾向を示し、250mg/kg/日群では有意でした。また、100mg/kg/日群以上で軽度の着床後胚損失率の増加及び軽度の胎児体重低下が認められたほか、100mg/kg/日群の胎児1匹に四肢の回転及び短尾が、250mg/kg/日群で、胎児の四肢異常(前肢又は後肢の屈曲又は回転、指の未結合又は欠損)及びそれに関連する骨格異常(中手骨の未骨化、指骨及び中手骨の異常配列、指の欠損、指骨の未骨化及び脛骨の短縮、未骨化又は弯曲)、中等度の側脳室拡大、右鎖骨下動脈の位置異常、肺中葉欠損、低位腎、肝臓の形態異常、骨盤の骨化遅延又は未骨化、過剰肋及び骨化足根骨の減少が認められました。

母体に対する無毒性量は10mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は10mg/kg/日未満と考えられました。

ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットにポマリドミド25、250及び1,000mg/kg/日を妊娠6～17日目まで経口投与したところ、試験期間中、死亡は認められませんでした。母体の一般状態、妊娠期間中の体重、体重増加、摂餌量及び剖検所見で、投薬に関連する所見は認められませんでした。ポマリドミドに関連すると考えられる主な所見として、着床後胚損失率及び吸収胚数の増加、生存胎児数及び同腹児数の減少、胎児体重(雌雄別及び雌雄合算時)の減少、全投薬群での胎児の内臓異常(膀胱欠損、甲状腺欠損の頻度が増加)及び骨格異常[腰椎及び胸椎(椎体及び椎弓)の癒合及び異常配列の頻度が増加]などが認められました。

母体毒性に関する無毒性量は1,000mg/kg/日でしたが、着床後胚損失率増加、胎児体重の低値ならびに発生異常及び変異が全投薬群で認められたことから、発生毒性に関する無毒性量は25mg/kg/日未満と考えられました。

- 2) ラットを用いた乳汁移行性試験で、乳汁中への移行性が認められていることから、やむを得ず本剤を授乳婦へ投与する場合には授乳を中止するよう注意喚起しました。

ラットにおける乳汁中への移行性

分娩後14日目のラット(雌)にポマリドミド10mg/kgを単回経口投与し、乳汁移行性を検討したところ、投与1、4、8及び24時間後の血漿中濃度は1,390、3,880、2,290及び113ng/mLでした。また、乳汁中濃度はそれぞれ1,640、4,820、3,220及び70.3ng/mLであり、乳汁/血漿中濃度比は0.63～1.5でした。

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)。

(解説)

▶ 本剤は小児等への使用経験がなく、安全性は確立していないことから注意喚起しました。

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。

(解説)

▶ 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、患者以外への曝露を避けるために、調剤時には脱カプセルをしないこと、また、患者に対しては、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指導する必要があることから注意喚起しました。

PTPシートから薬剤を取り出さずに分割したシートのまま飲み込み、緊急処置を要した事象が報告されていることから注意喚起しました。

使用上の注意

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した。

(解説)

▶ 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-003試験)、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 (MM-007試験) 等で、本剤の投与を受けた患者で悪性腫瘍が発現したことから注意喚起しました。

抗造血器悪性腫瘍剤

ポマリスト[®] カプセル 1mg 2mg 3mg 4mg

Pomalyst[®] Capsules

販売名	ポマリスト [®] カプセル 1mg、2mg、3mg、4mg (Pomalyst [®] Capsules)
一般名	ボマリドミド Pomalidomide (JAN)

	1mg カプセル	2mg カプセル	3mg カプセル	4mg カプセル
日本標準商品分類番号	874291			
薬効分類	抗造血器悪性腫瘍剤			
承認年月	2015年3月			
承認番号	22700AMX00656000	22700AMX00656000	22700AMX00657000	22700AMX00658000
薬価基準収載年月	2015年5月			
販売開始年月	2015年5月			
国際誕生年月	2013年2月			
用法・用量追加	2019年5月			
規制区分	毒薬、処方箋医薬品* *注意一医師等の処方箋により使用すること			

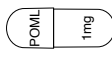
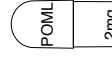
【警告】

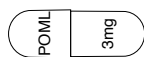
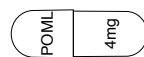
- 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないこと。〔禁忌〕、「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照
- 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順(以下、「本手順」)が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。〔禁忌〕の項参照
- 妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了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
- 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。
- 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。
- 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)】

- 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
- 適正管理手順を遵守できない患者
- 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)	ボマリドミド 1mg 含有	ボマリドミド 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)	ボマリドミド 3mg 含有	ボマリドミド 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》

- 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。
- 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日間休業する。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。

ボルテゾミド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日間休業する。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も同様とし、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も同様とし、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も同様とし、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も同様とし、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、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、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		

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%)、発疹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)

<ボルテゾミド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^(*)

- (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) 進行性多発性白質脳症(PML): 進行性多発性白質脳症(PML)(頻度不明)があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知機能障害、痲痺症状(片痲痺、四肢痲痺)、構音障害、失語等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) 腫瘍崩壊症候群: 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。
- (7) 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。
- (8) 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。
- (9) 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。
- (10) 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。

(11)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。

(12)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		筋痙攣	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、掻汗、紅斑、多汗症、点状出血
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ので、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。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。〕

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膜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した。

取扱い上の注意

1. 薬剤管理は適正管理手順を厳守し、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。

貯法：室温保存

使用期限：4年(包装に表示の使用期限内に使用すること)

承認条件

1. 本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「レプラミド・ボマリド適正管理手順」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

ボマリドカプセル 1mg：7カプセル(7カプセル×1)
ボマリドカプセル 2mg：7カプセル(7カプセル×1)
ボマリドカプセル 3mg：7カプセル(7カプセル×1)
ボマリドカプセル 4mg：7カプセル(7カプセル×1)

●その他の詳細につきましては、製品添付文書をご参照ください。また、添付文書の改訂に十分ご注意ください。

※2021年1月改訂(第7版)

製造販売元

セルジーン株式会社

〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

文献請求先及び問い合わせ先 おくすり相談室

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)



文献請求先及び問い合わせ先 おくすり相談室

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>