

適正使用ガイド



抗造血器悪性腫瘍剤

薬価基準収載

ポマリスト® カプセル 1mg 2mg
3mg 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

本ガイドは、ポマリスト®を適正に使用いただくため、投与患者の選択、投与方法、投与中の注意すべき事項、発現のおそれがある重大な副作用とその対策について解説しています。熟読の上、ポマリスト®を適正使用するためのガイドとしてください。ポマリスト®の特徴的な副作用として、以下が警告に記載されています。

●催奇形性 ●深部静脈血栓症、肺塞栓症

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、RevMate®(レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)が定められていますので、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してください。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ってください。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してください。

1. 警告

- 1.1 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には決して投与しないこと。[2.1、9.5参照]
- 1.2 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。[2.2、9.5参照]
- 1.3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、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。[9.4.1、9.5参照]
- 1.4 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。[9.4.2、16.3参照]
- 1.5 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。
- 1.6 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、観察を十分にを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。[9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.1、9.5参照]
- 2.2 適正管理手順を遵守できない患者 [1.2、9.5参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

ポマリスト及びRevMateは米国Celgene Corporation(Bristol-Myers Squibbの関係会社)の登録商標です。

適正使用のお願い

本ガイドでは、再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療において、ポマリスト®カプセル(一般名:ポマリドミド/以下、ポマリスト®)とデキサメタゾンとの併用療法、並びにポマリスト®とボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法を適正に実施していただくために、投与患者の選択、投与方法、投与中の注意すべき事項、発現のおそれがある重大な副作用とその対策について解説しています。

ポマリスト®の使用については、胎児への曝露を回避するための「RevMate®(レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)」が定められていますので、その手順を遵守いただきますようお願い致します。なお、RevMate®の詳細については、別途作成している「RevMate®ガイダンス」をご参照ください。ポマリスト®の使用に際しては、最新の電子添文、本ガイド、RevMate®ガイダンスを熟読いただきますようお願い致します。

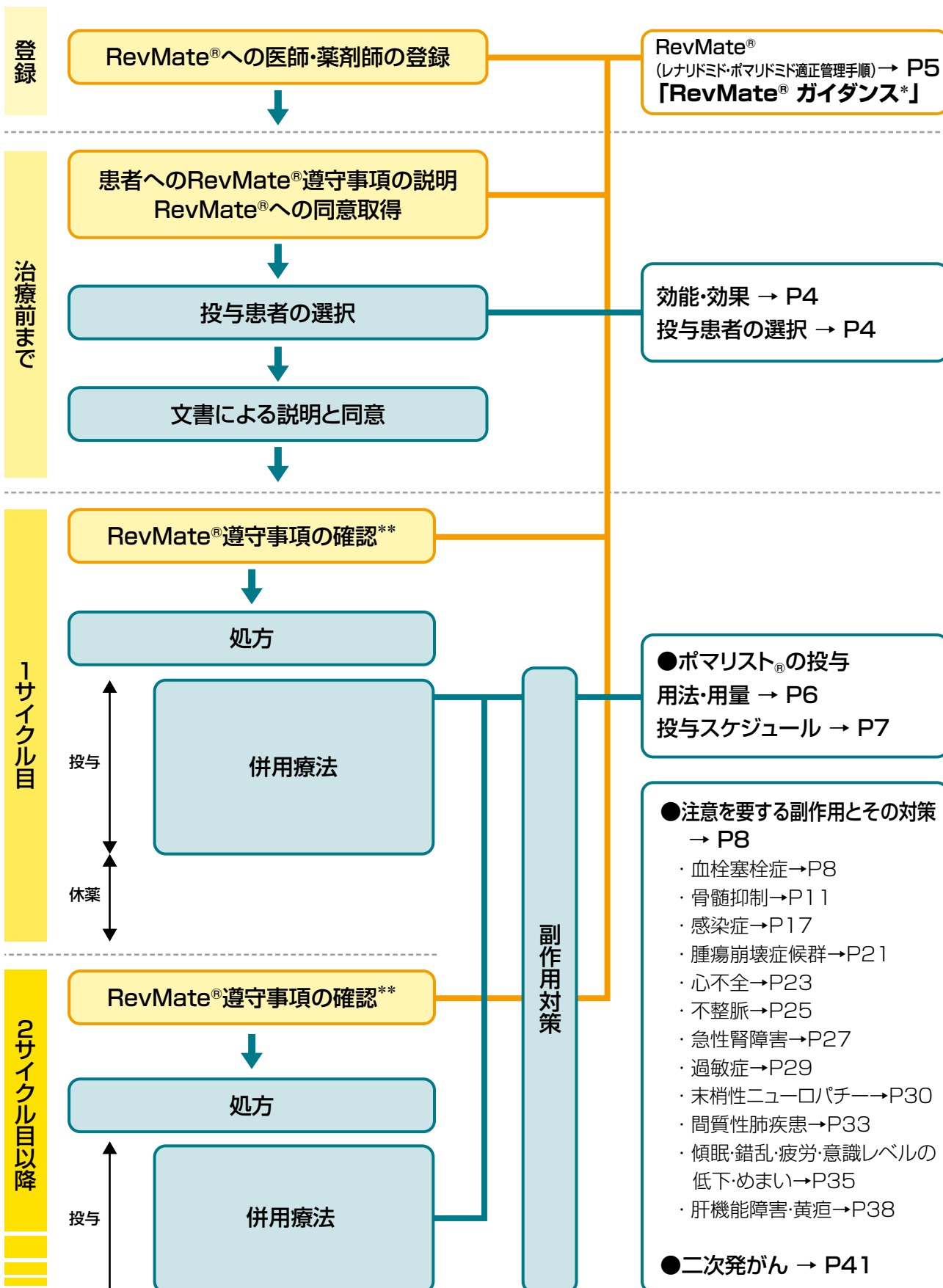
ポマリスト®の適正使用情報については、Pomalystホームページでも提供します。
<https://www.bmshealthcare.jp/medical/basic/phpom/index>

Contents

1.適正使用のためのフロー	3	(4)腫瘍崩壊症候群	21
2.効能・効果	4	(5)心不全	23
3.投与患者の選択	4	(6)不整脈	25
(1)禁忌	4	(7)急性腎障害	27
(2)特定の背景を有する患者に関する注意	4	(8)過敏症	29
(3)相互作用	4	(9)末梢性ニューロパチー	30
(4)文書による説明と同意	4	(10)間質性肺疾患	33
4.催奇形性とRevMate® (レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)	5	(11)傾眠・錯乱・疲労・意識レベルの低下・めまい	35
5.ポマリスト®の投与	6	(12)肝機能障害・黄疸	38
(1)用法・用量	6	7.二次発がん	41
(2)投与スケジュール	7	別添1:試験概要	44
6.注意を要する副作用とその対策	8	別添2:有害事象共通用語規準V4.0日本語訳 JCOG版(抜粋)	48
(1)血栓塞栓症	8	Drug Information	52
(2)骨髄抑制	11		
(3)感染症	17		

1 適正使用のためのフロー

ポマリスト®投与に際しては、治療上の有効性と安全性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。



1. 適正使用のためのフロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性とRevMate®

5. ポマリスト®の投与

6. 注意を要する副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

*:「RevMate® ガイダンス」は、RevMate®について医療関係者を対象に解説した冊子です。
**:RevMate®遵守事項の確認は毎回処方の前に行ってください。

2 効能・効果

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.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。[17.1.1-17.1.5参照]

3 投与患者の選択

(1) 禁忌

以下の患者には、投与しないでください。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者
- RevMate®(レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)を遵守できない患者
- ポマリスト®の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2) 特定の背景を有する患者に関する注意

- 深部静脈血栓症のリスクを有する患者
ポマリスト®により症状が発現、増悪することがあります。→P8
- 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ります。→P11
- 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
ポマリスト®により重篤な過敏症があらわれるおそれがあります。→P29
- 腎機能障害患者
ポマリスト®電子添文16.6.1を参照してください。
- 肝機能障害患者
ポマリスト®電子添文16.6.2を参照してください。
- 生殖能を有する者
ポマリスト®適正使用ガイド「4.催奇形性とRevMate®(レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)」の項を参照してください。
- 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。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ました。ポマリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性があります。
- 授乳婦
授乳中の女性には投与しないことが望ましいですが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるよう指導してください。ラットで乳汁中に移行することが報告されています。
- 小児等
小児等では臨床試験を実施していません。
- 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。一般に生理機能が低下しています。

(3) 相互作用

ポマリスト®とCYP1A2阻害剤及びCYP3A4阻害剤との併用により、また、ポマリスト®とCYP1A2阻害剤との併用により、ポマリスト®の血中濃度が増加したとの報告があります。ポマリスト®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てください。やむを得ず併用投与する場合には、ポマリスト®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してください。

(4) 文書による説明と同意

あらかじめ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してください。

ポマリスト®と併用して投与する各薬剤の最新の電子添文もご確認ください。

4 催奇形性とRevMate® (レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)

- 類薬において催奇形性が報告されています。
- ポマリスト®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でください。
- ポマリスト®の使用にあたっては、胎児への曝露を避けるため、適正管理手順(RevMate®)が定められていますので、本手順を遵守してください。

ポマリスト®は、ウサギ及びラットによる非臨床試験において催奇形性が認められたため、ヒトで催奇形性を有する可能性があります。そのため、ポマリスト®の胎児への曝露防止を目的としたRevMate®(レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)を定めていますので、遵守いただきますようお願い致します。

ポマリスト®の使用にあたっては、以下の遵守事項について処方ごとに説明ください。

遵守事項		A男性	B女性 ^{※1}	C女性 ^{※2}
催奇形性	「ポマリスト®は催奇形性を有する」ことへの理解	●	●	●
	精子・精液の提供の禁止 ・治療中(休業期間を含む)、治療終了4週間後まで	●		
	授乳の禁止 ・治療中(休業期間を含む)、治療終了4週間後まで			●
	献血の禁止 ・治療中(休業期間を含む)、治療終了4週間後まで	●	●	●
妊娠回避	性交渉を控えるか、男女ともに適切な避妊措置を行う			
	男性:必ずコンドームを着用 女性パートナー:避妊法の実施(推奨) ・治療中(休業期間を含む)、治療終了4週間後まで	●		
	女性:1種類以上の避妊法を実施 男性パートナー:必ずコンドームを着用 ・治療開始4週間前から治療終了4週間後まで(休業期間を含む)			●
	妊婦との性交渉は完全に控える ・治療中(休業期間を含む)、治療終了4週間後まで	●		
	妊娠反応検査と適切な避妊措置の確認 ・治療開始4週間前 [†] 、治療開始時(開始3日前から直前)、4週間を超えない間隔、 治療終了時、治療終了4週間後			●
	患者さん又はそのパートナーが、妊娠した、もしくは妊娠した可能性がある場合は処方医師に連絡する 「C女性」の場合は、ただちにポマリスト®の服用を中止する	●		●
保管・管理	ポマリスト®の保管には十分注意し、他人と共有または譲渡してはならない	●	●	●
	処方ごとに、処方医師に残薬数を伝えなければならない	●	●	●
	ポマリスト®治療終了後は残薬を薬剤部(院内薬局)に返却する	●	●	●
	ポマリスト®のカプセルを開けて、薬剤を取り出してはならない	●	●	●

†:治療開始予定日の4週間以上前から性交渉をしていないことが確認できた場合、治療開始4週間前の妊娠反応検査は省略可

※1 B女性:以下、①、②、③のいずれかを満たす女性患者

①自然閉経した女性(45歳以上で、1年以上月経がない)、子宮又は両側卵巣を摘出した女性、あるいは子宮又は両側卵巣が先天的にない女性

②年齢にかかわらず、産婦人科専門医が産婦人科診療ガイドライン(婦人科外来編の早発卵巣不全の項)に準じて、定期的に卵巣機能が停止していることを確認した女性

③処方医師が、患者の申告を踏まえ、全身状態不良等の重篤な身体的理由により妊娠の機会がないと判断した女性

※2 C女性:上記に該当なし(妊娠する可能性のある女性患者)

- RevMate®の詳細につきましては、最新のRevMate®(レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)ならびに別途作成している「RevMate®ガイダンス」をご参照ください。

RevMate®ホームページ <https://www.revmate-japan.jp/>

1. 適正使用のためのフロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性とRevMate®

5. ポマリスト®の投与

6. 注意を要する副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

5 ポマリスト®の投与

(1)用法・用量

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を含むがん化学療法は、「17.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。[17.1.1-17.1.5参照]

7.2 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。[8.2、9.1.2、11.1.3参照]

副作用発現時の本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

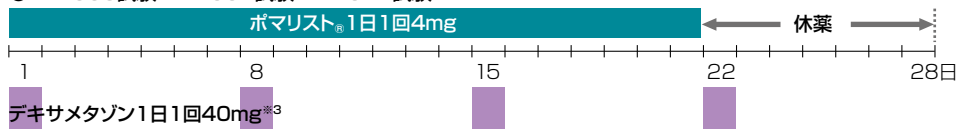
副作用	程度	処置
血小板減少	25,000/ μ L未満に減少	50,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
好中球減少	500/ μ L未満に減少 又は 発熱性好中球減少症(好中球数が1,000/ μ L未満で、かつ1回でも38.3℃を超える又は1時間を超えて持続する38℃以上の発熱)	1,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。G-CSF製剤を使用していない場合には、使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。

* : GradelはCTCAE V4.0に基づく。

(2)投与スケジュール

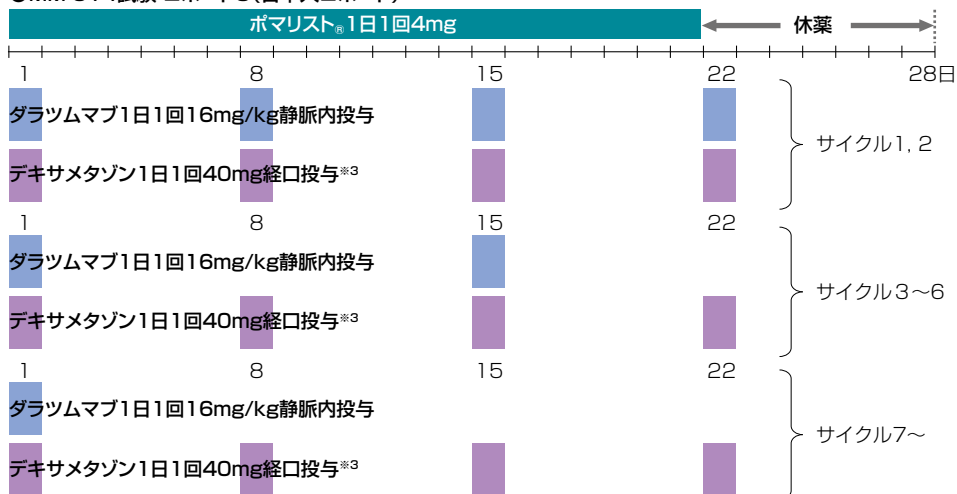
<デキサメタゾン併用の場合>

●MM-003試験/MM-004試験/MM-011試験



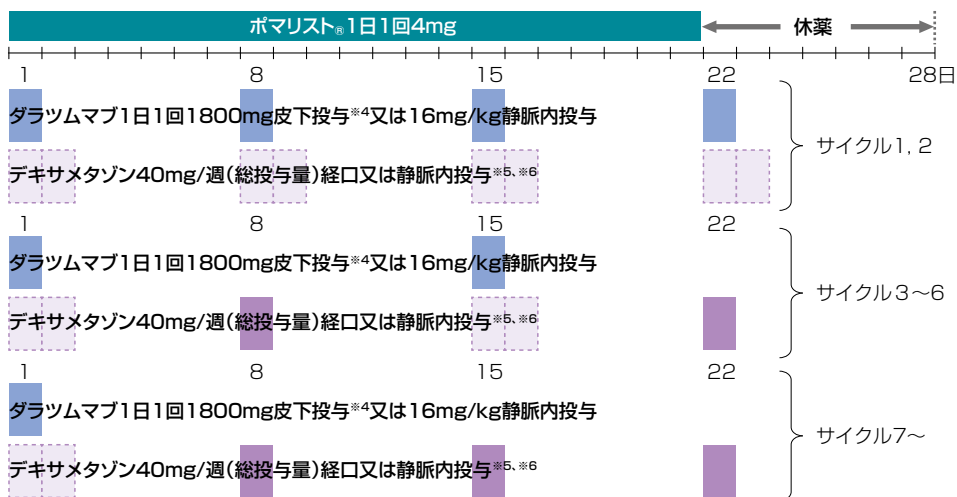
※3: 75歳を超える患者では20mgへ減量を考慮してください。75歳を超えない患者でも合併症や全身状態により減量を考慮してください。

●MM-014試験 コホートC(日本人コホート)



※3: 75歳を超える患者では20mgへ減量を考慮してください。75歳を超えない患者でも合併症や全身状態により減量を考慮してください。

●MMY3013試験



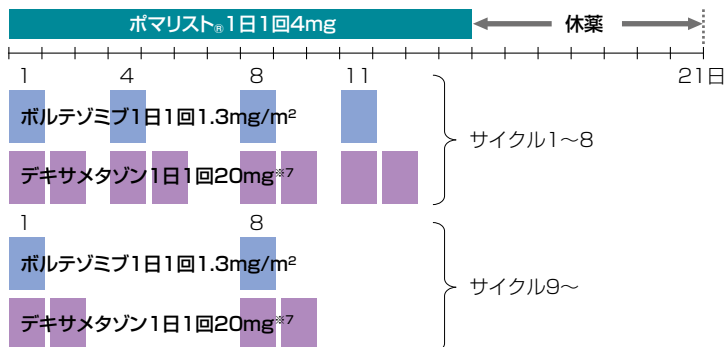
※4: ダラツムマブ・ポリヒアルロンダーゼアルファ配合皮下注射剤をダラツムマブとして1日1回1800mg(ポリヒアルロンダーゼ アルファ30,000単位を含む)皮下投与

※5: 75歳以上の患者では20mgへ減量を考慮してください。75歳未満でも合併症や全身状態により減量を考慮してください。

※6: ダラツムマブ投与時
デキサメタゾン40mg投与の場合:
ダラツムマブ投与日にデキサメタゾン20mgを前投薬(静脈内投与が望ましい、静脈内投与は約1時間前、経口投与は1~3時間前)として投与。ダラツムマブ投与翌日に20mgを経口投与。
デキサメタゾン20mg投与の場合:
ダラツムマブ投与日にデキサメタゾン20mgを前投薬として投与のみ。
なお、前投薬としてのデキサメタゾンは、長時間型の同等量のステロイドによる代替も可。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

●MM-007試験



※7: 75歳を超える患者では10mgへ減量を考慮してください。75歳を超えない患者でも合併症や全身状態により減量を考慮してください。

ポマリスト®と併用して投与する各薬剤の最新の電子添文もご確認ください。

1. 適正使用のためのフロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性とRevamate®

5. ポマリスト®の投与

6. 注意を要する副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

6 注意を要する副作用とその対策

(1) 血栓塞栓症

- 深部静脈血栓症、肺塞栓症などの静脈血栓症及び脳梗塞などの動脈血栓症があらわれることがあります。
- 静脈血栓症は、長期臥床、脱水、心不全、静脈血栓症の既往などを有した患者で発現しやすい可能性があります。
- 動脈血栓症は、糖尿病、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症などを有した患者で発現しやすい可能性があります。
- 患者におけるこれらのリスクの評価を行った上で、必要に応じて、抗血栓薬又は抗凝固薬の予防投与を考慮してください。
- 深部静脈血栓症のリスクを有する患者は慎重投与の対象です。
- 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、適切な処置を行ってください。
- 急激な片側下肢の腫脹・疼痛、胸痛、突然の息切れ、四肢の麻痺などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

1) 発現状況(副作用)

<デキサメタゾン併用の場合>

国内臨床試験(MM-004試験及びMM-011試験)では血栓塞栓症は認められませんでした。

外国臨床試験(MM-003試験)における血栓塞栓症の発現状況(副作用)

	外国臨床試験(MM-003試験) POM+LD-dex群(n=300)	
	全Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症	11(3.7)	4(1.3)
深部静脈血栓症	4(1.3)	2(0.7)
肺塞栓症	3(1.0)	2(0.7)
静脈血栓症	2(0.7)	0
静脈塞栓症	1(0.3)	0
血栓性静脈炎	1(0.3)	0
動脈血栓塞栓症	1(0.3)	1(0.3)
虚血性脳梗塞	1(0.3)	1(0.3)
その他血栓塞栓症	4(1.3)	0
塞栓症	2(0.7)	0
脳血管発作	1(0.3)	0
心房血栓症	1(0.3)	0

例数(%)

国際共同臨床試験(MM-014試験)の日本人コホートにおける血栓塞栓症の発現状況(副作用[†])

	国際共同臨床試験(MM-014試験)日本人コホート POM+Dd群(n=18)	
	全Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症	1 (5.6)	0
四肢静脈血栓症	1 (5.6)	0

例数(%)

†: ポマリドミド、ダラツムマブ及びデキサメタゾンのいずれかと関連性が否定できないと判断された有害事象

外国臨床試験(MMY3013試験)における血栓塞栓症の発現状況(副作用[‡])

	外国臨床試験(MMY3013試験)			
	POM+Dd群 [§] (n=149)		Pd群(n=150)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
肺塞栓症	2 (1.3)	1 (0.7)	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
動脈血栓塞栓症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
心筋梗塞	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
その他血栓塞栓症	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0
血栓症	2 (1.3)	0	0	0
塞栓症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

例数(%)

‡: ポマリドミド、ダラツムマブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Dd群)、又はポマリドミド及びデキサメタゾンのいずれか(Pd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

§: POM+Dd群には、投与経路にかかわらず、ポマリドミド及びデキサメタゾンとともにダラツムマブ又はダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合剤の投与を受けたすべての患者が含まれる。

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
Revmate[®]

5. ポマリドミドの投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

6 注意を要する副作用とその対策

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)における血栓塞栓症の発現状況(副作用*)

	国際共同臨床試験(MM-007試験)			
	POM+Bd群(n=278)		Bd群(n=270)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症	27(9.7)	15(5.4)	5(1.9)	1(0.4)
深部静脈血栓症	12(4.3)	2(0.7)	3(1.1)	1(0.4)
肺塞栓症	11(4.0)	11(4.0)	0	0
静脈塞栓症	3(1.1)	1(0.4)	0	0
血栓性静脈炎	0	0	2(0.7)	0
網膜静脈血栓症	1(0.4)	1(0.4)	0	0
静脈血栓症	1(0.4)	0	0	0
四肢静脈血栓症	1(0.4)	0	0	0
動脈血栓塞栓症	2(0.7)	1(0.4)	0	0
低酸素性虚血性脳症	1(0.4)	1(0.4)	0	0
虚血性脳梗塞	1(0.4)	0	0	0

例数(%)

*: ボマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Bd群)、又はボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(Bd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

2) 発現時期

外国臨床試験(MM-003試験)、外国臨床試験(MMY3013試験)及び国際共同臨床試験(MM-007試験)のPOM+Bd群において、静脈血栓塞栓症の発現時期に特定の傾向はみられず、投与期間を通して認められました。国際共同臨床試験(MM-014試験)の日本人コホートにおいて、四肢静脈血栓症1例は1週目に発現しました。

3) 対処法

静脈血栓症及び動脈血栓症の発現リスクの評価を行った上で、必要に応じて、学会のガイドライン等^{※8}を参考に抗血栓薬又は抗凝固薬の予防投与を考慮してください。

外国臨床試験(MM-003試験)、国内臨床試験(MM-004試験)、国際共同臨床試験(MM-007試験及びMM-014試験)では、本剤を投与されるすべての患者に対して、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した。

また、外国臨床試験(MMY3013試験)においては、抗血栓薬や抗凝固薬による予防がすべての患者に強く推奨され、POM+Bd群で76例(51.0%)、Pd群84例(56.0%)で抗血栓薬が投与されていました。

Expert panel consensus statement^{※9}では、静脈血栓塞栓症のリスク(静脈血栓塞栓症の既往歴、不動、エリスロポエチン製剤併用の有無)の評価に基づく抗血栓薬又は抗凝固薬の予防投与が推奨されています。

観察を十分に行いながら、慎重に投与してください。

異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、すみやかに臨床検査(画像検査を含む)を行い、適切に抗血栓療法を行ってください。

急激な片側下肢の腫脹・疼痛、胸痛、突然の息切れ、四肢の麻痺などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

※8: 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(日本循環器学会等)、造血器腫瘍診療ガイドライン(日本血液学会)等

※9: 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ボマリドミドの位置づけに関する報告書(Dimopoulos MA et al.: Leukemia 28: 1573-85, 2014)

(2) 骨髄抑制

- 骨髄抑制(好中球減少、血小板減少、貧血など)があらわれることがあります。
- 定期的に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、適切な処置を行ってください。
- G-CSF製剤の適切な使用も考慮してください。
- 発熱、咽頭痛、点状出血、鼻出血などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

1) 発現状況(副作用)

<デキサメタゾン併用の場合>

外国臨床試験(MM-003試験)において、出血を発現した67例のうち27例が血小板減少を合併していました。国内臨床試験(MM-004試験)において、出血を発現した3例のうち2例が血小板減少を合併していました。国内臨床試験(MM-011試験)において、出血を発現した10例のうち6例が血小板減少を合併していました。

外国臨床試験(MM-003試験)、国内臨床試験(MM-004試験及びMM-011試験)における骨髄抑制の発現状況(副作用)

	外国臨床試験(MM-003試験) POM+LD-dex群(n=300)		国内臨床試験(MM-004試験) (n=12)		国内臨床試験(MM-011試験) (n=36)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
好中球減少	141(47.0)	133(44.3)	12(100.0)	8(66.7)	25(69.4)	22(61.1)
好中球減少症	129(43.0)	121(40.3)	12(100.0)	8(66.7)	25(69.4)	22(61.1)
好中球数減少	12(4.0)	12(4.0)	0	0	0	0
血小板減少	65(21.7)	46(15.3)	8(66.7)	1(8.3)	12(33.3)	6(16.7)
血小板減少症	58(19.3)	41(13.7)	8(66.7)	1(8.3)	12(33.3)	6(16.7)
血小板数減少	7(2.3)	5(1.7)	0	0	0	0
貧血	74(24.7)	44(14.7)	4(33.3)	1(8.3)	4(11.1)	2(5.6)

例数(%)

国際共同臨床試験(MM-014試験)の日本人コホートにおける骨髄抑制の発現状況(副作用)[†]

	国際共同臨床試験(MM-014試験)日本人コホート POM+Dd群(n=18)	
	全Grade	Grade 3 以上
好中球減少	15(83.3)	15(83.3)
好中球減少症	14(77.8)	14(77.8)
白血球減少症	5(27.8)	5(27.8)
発熱性好中球減少症	1(5.6)	1(5.6)
血小板減少	4(22.2)	1(5.6)
血小板減少症	4(22.2)	1(5.6)
貧血	1(5.6)	1(5.6)
貧血	1(5.6)	1(5.6)

例数(%)

†: ポマリドミド、ダラツムマブ及びデキサメタゾンのいずれかと関連性が否定できないと判断された有害事象

6 注意を要する副作用とその対策

外国臨床試験(MMY3013試験)における骨髄抑制の発現状況(副作用*)

	外国臨床試験(MMY3013試験)			
	POM+Dd群 [§] (n=149)		Pd群(n=150)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
好中球減少	113(75.8)	97(65.1)	78(52.0)	70(46.7)
好中球減少症	97(65.1)	91(61.1)	73(48.7)	68(45.3)
白血球減少症	33(22.1)	21(14.1)	14(9.3)	6(4.0)
発熱性好中球減少症	12(8.1)	12(8.1)	3(2.0)	3(2.0)
血小板減少	35(23.5)	21(14.1)	33(22.0)	16(10.7)
血小板減少症	35(23.5)	21(14.1)	33(22.0)	16(10.7)
貧血	23(15.4)	10(6.7)	22(14.7)	11(7.3)
貧血	23(15.4)	10(6.7)	22(14.7)	11(7.3)

例数(%)

†: ポマリドミド、ダラツムマブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Dd群)、又はポマリドミド及びデキサメタゾンのいずれか(Pd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

§: POM+Dd群には、投与経路にかかわらず、ポマリドミド及びデキサメタゾンとともにダラツムマブ又はダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合剤の投与を受けたすべての患者が含まれる。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)のPOM+Bd群において、出血を発現した48例のうち14例(29.2%)が血小板減少を合併していました。

国際共同臨床試験(MM-007試験)における骨髄抑制の発現状況(副作用*)

	国際共同臨床試験(MM-007試験)			
	POM+Bd群(n=278)		Bd群(n=270)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
好中球減少	116 (41.7)	98 (35.3)	18 (6.7)	15 (5.6)
好中球減少症	106 (38.1)	91 (32.7)	14 (5.2)	12 (4.4)
白血球減少症	23 (8.3)	10 (3.6)	4 (1.5)	3 (1.1)
発熱性好中球減少症	8 (2.9)	8 (2.9)	0	0
好中球数減少	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板減少	83 (29.9)	61 (21.9)	84 (31.1)	63 (23.3)
血小板減少症	83 (29.9)	61 (21.9)	81 (30.0)	62 (23.0)
血小板数減少	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)
貧血	38 (13.7)	13 (4.7)	22 (8.1)	8 (3.0)

例数(%)

*: ポマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Bd群)、又はボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(Bd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

2) 発現時期

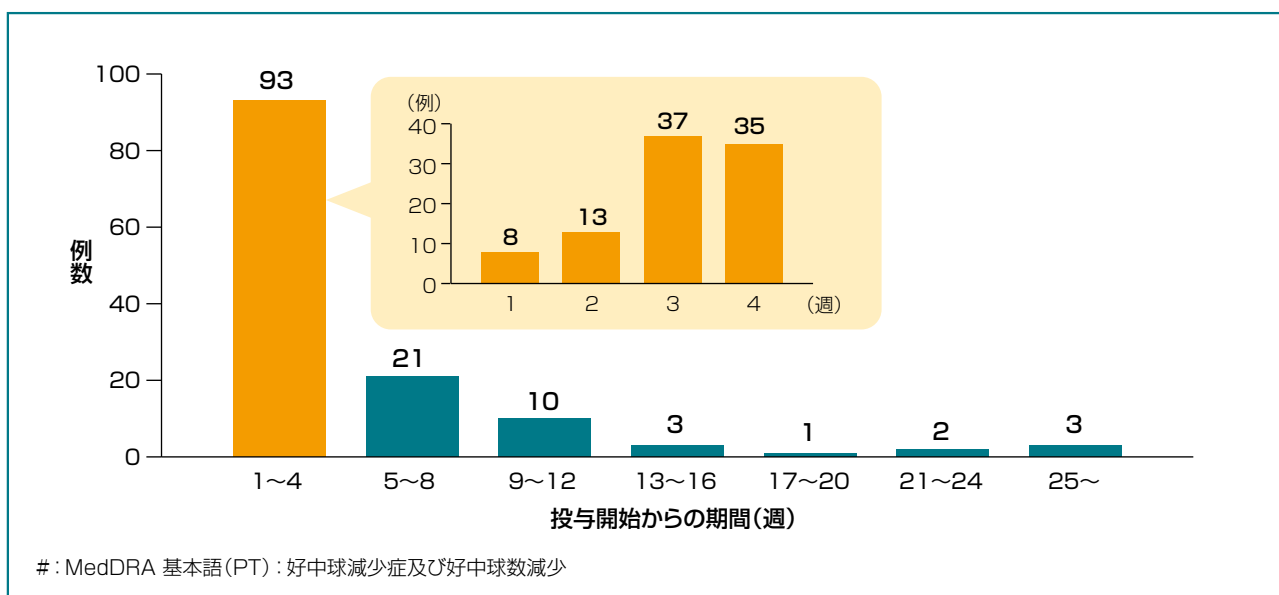
<デキサメタゾン併用の場合>

外国臨床試験(MM-003試験)において、Grade 3以上の好中球減少133例のうち93例(69.9%)、Grade 3以上の血小板減少46例のうち38例(82.6%)が、本剤開始後4週以内に発現しました。

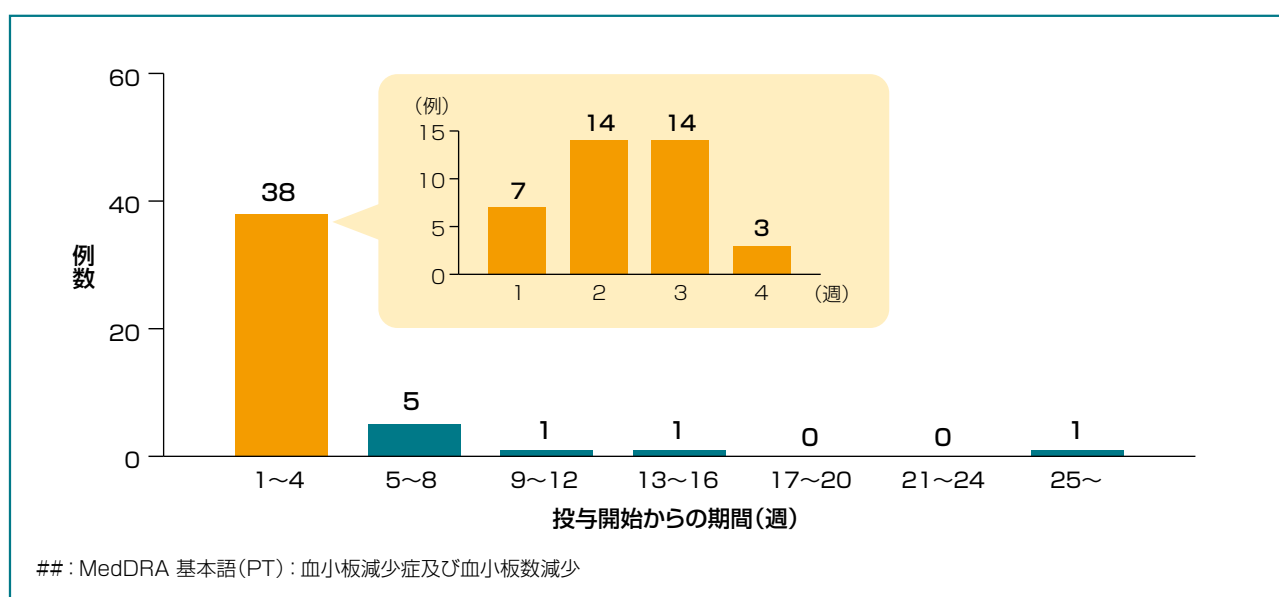
国内臨床試験(MM-004試験)において、Grade 3以上の好中球減少8例のうち7例(87.5%)が本剤開始後4週以内に発現し、Grade 3以上の血小板減少1例は本剤開始後17~20週に発現しました。

国内臨床試験(MM-011試験)において、Grade 3以上の好中球減少22例のうち20例(91.0%)、Grade 3以上の血小板減少6例のうち6例(100%)が、本剤開始後4週以内に発現しました。

外国臨床試験(MM-003試験)で認められたGrade 3以上の好中球減少[#](n=133)の発現時期



外国臨床試験(MM-003試験)で認められたGrade 3以上の血小板減少^{##}(n=46)の発現時期



1. 適正使用のためのフロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性とRevMate[®]

5. ポマリスト[®]の投与

6. 注意を要する副作用とその対策

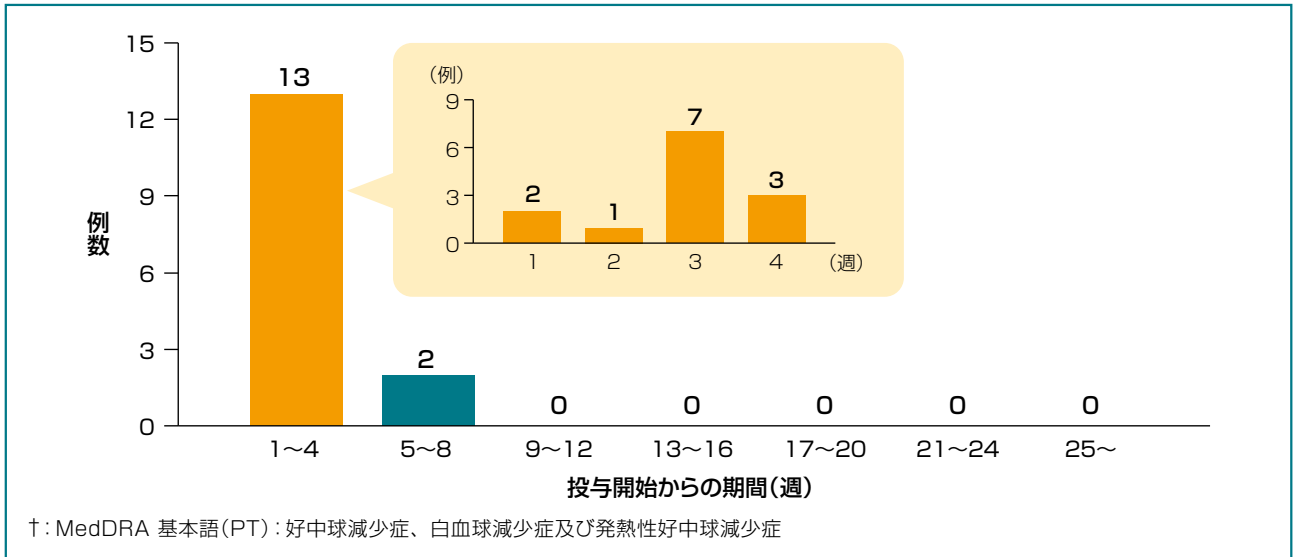
7. 二次発がん

別添

6 注意を要する副作用とその対策

国際共同臨床試験(MM-O14試験)の日本人コホートのPOM+Dd群において、Grade 3以上の好中球減少15例のうち13例が投与開始から4週以内に、2例が5~8週に発現していました。
Grade 3以上の血小板減少1例は投与開始から1週以内に発現していました。

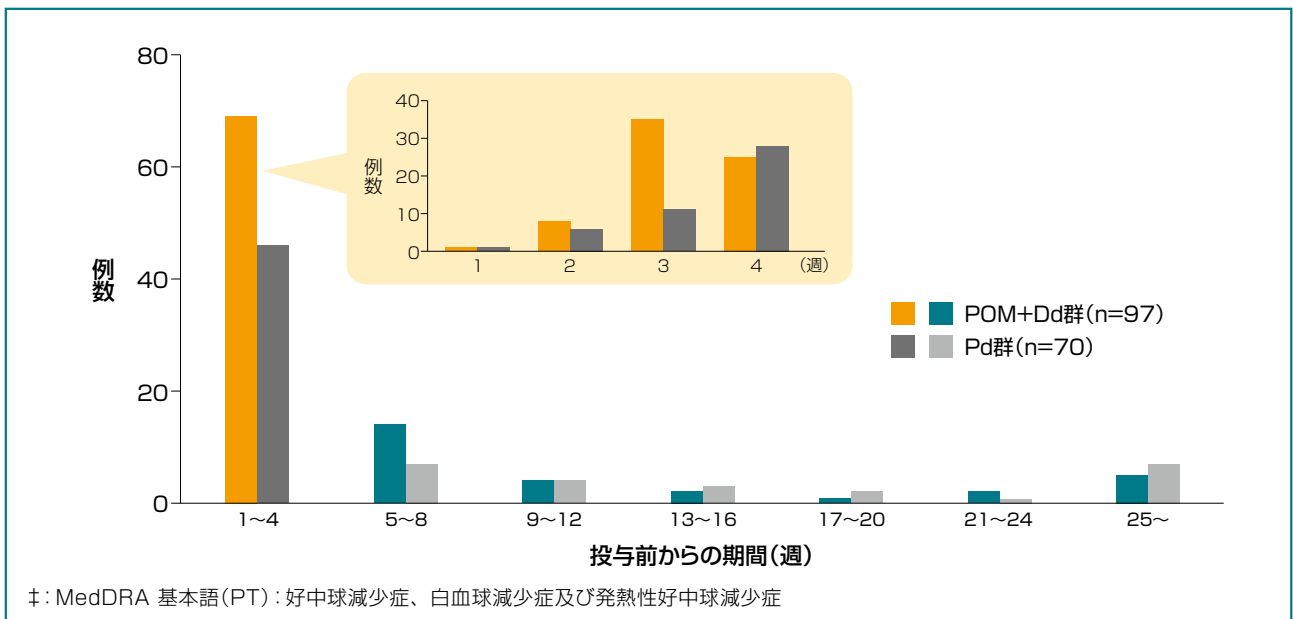
国際共同臨床試験(MM-O14試験)の日本人コホートで認められたGrade 3以上の好中球減少[†](n=15)の発現時期



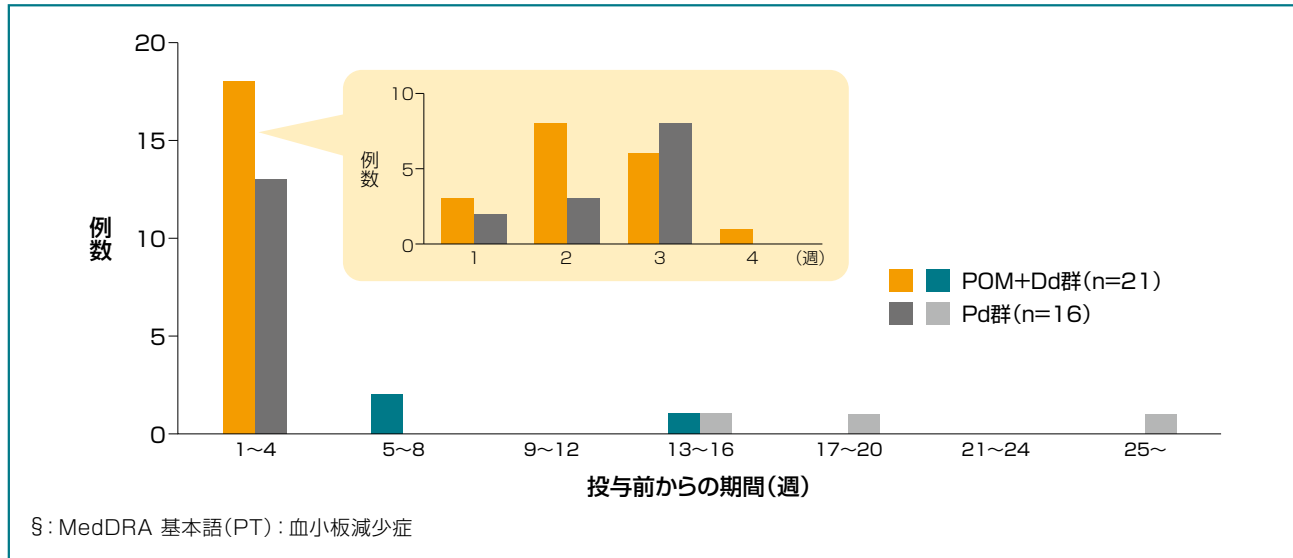
外国臨床試験(MMY3013試験)のPOM+Dd群において、Grade 3以上の好中球減少97例のうち69例が投与開始から4週以内に、14例が5~8週に発現していました。Pd群において、Grade 3以上の好中球減少70例のうち46例が投与開始から4週以内に、7例が5~8週に発現していました。

POM+Dd群において、Grade 3以上の血小板減少21例のうち18例が投与開始から4週以内に発現していました。Pd群において、Grade 3以上の血小板減少16例のうち13例が投与開始から4週以内に発現していました。

外国臨床試験(MMY3013試験)で認められたGrade 3以上の好中球減少[†](POM+Dd群:n=97、Pd群:n=70)の発現時期



外国臨床試験(MMY3013試験)で認められたGrade 3以上の血小板減少^S (POM+Dd群:n=21、Pd群:n=16)の発現時期

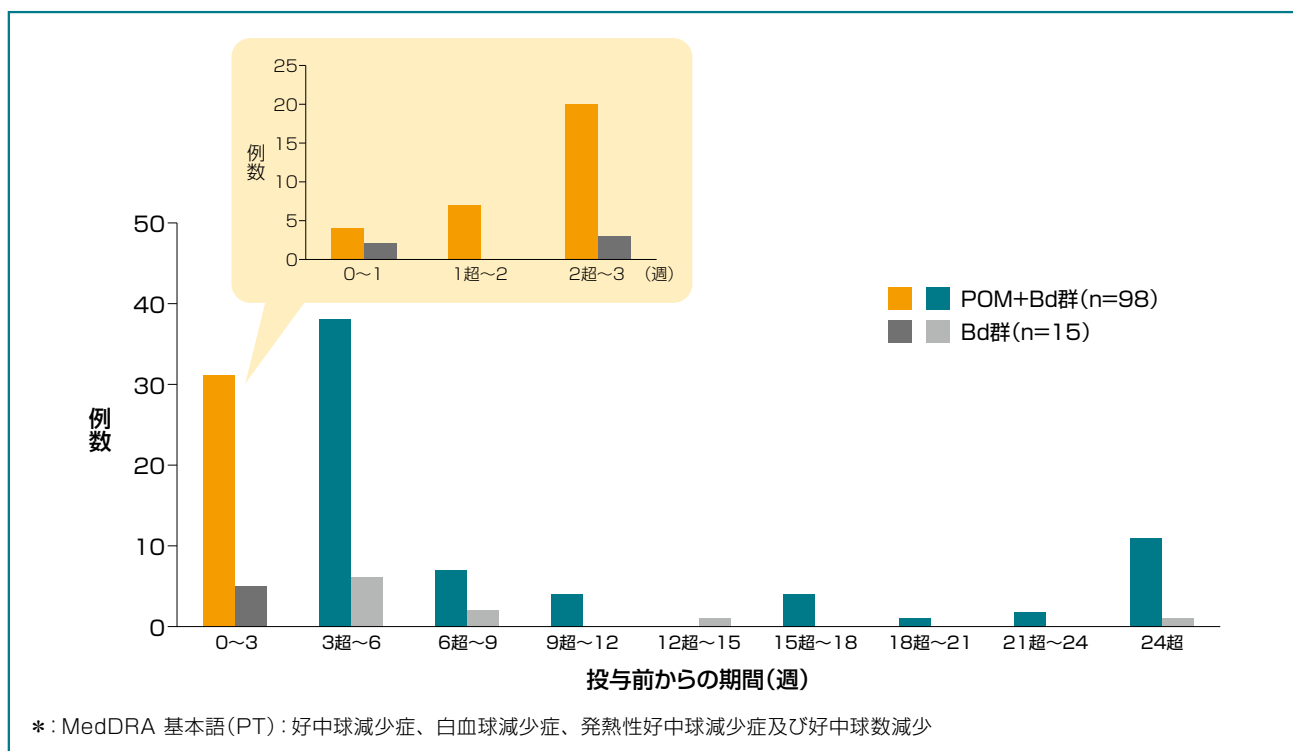


<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)のPOM+Bd群において、Grade 3以上の好中球減少98例のうち31例が投与開始から3週以内に、38例が3~6週に発現していました。

Grade 3以上の血小板減少61例のうち36例が投与開始から3週以内に、11例が3~6週に発現していました。

国際共同臨床試験(MM-007試験)で認められたGrade 3以上の好中球減少^{*}(n=98)の発現時期



1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
Revimate[®]

5. ポマリスト[®]の投与

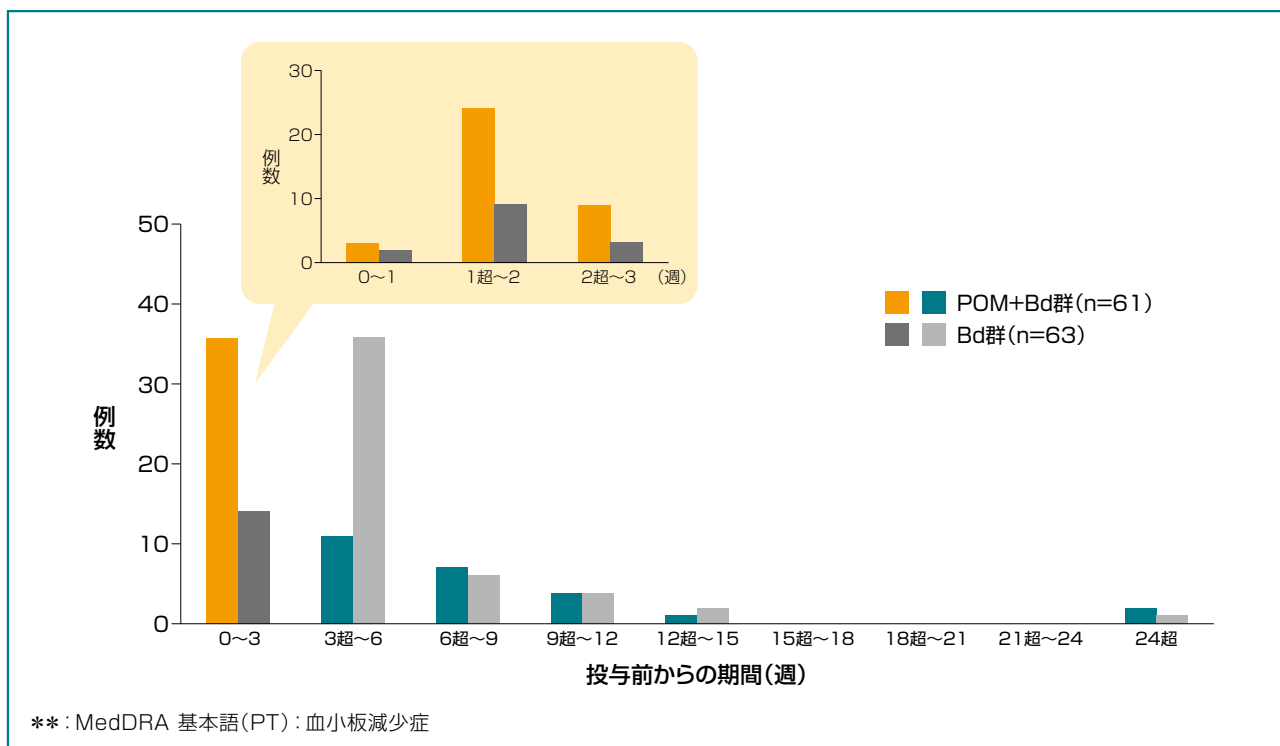
6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

6 注意を要する副作用とその対策

国際共同臨床試験(MM-007試験)で認められたGrade 3以上の血小板減少** (n=61)の発現時期



3) 対処法

定期的に血液学的検査を行うなど、観察を十分に行ってください。

好中球減少や血小板減少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ってください。(休薬、減量、中止基準の目安は、「5. (1)用法・用量」を参照してください。)

本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮してください。

外国臨床試験(MM-003試験)では、主治医判断でG-CSF製剤の投与が行われており、43%(130例)の患者にG-CSF製剤が投与されていました。

国際共同臨床試験(MM-014試験)では、治験責任医師の判断でG-CSF製剤の投与が可能とされており、83.3%(15例)の患者にG-CSF製剤が投与されていました。

外国臨床試験(MMY3013試験)では、治験担当医師の判断で増殖因子の投与が行われており、フィルグラスチム[POM+Dd群: 52.4%(78例)、Pd群: 38.0%(57例)]やG-CSF製剤[POM+Dd群: 18.8%(28例)、Pd群: 12.7%(19例)]を含む増殖因子がPOM+Dd群の69.8%(104例)、Pd群の52.0%(78例)の患者に投与されていました。

国際共同臨床試験(MM-007試験)では、治験責任医師の判断でG-CSF製剤の投与が可能とされており、POM+Bd群の39.2%(109例)、Bd群の8.9%(24例)の患者にG-CSF製剤が投与されていました。

発熱、咽頭痛、点状出血及び紫斑、鼻出血、歯肉出血などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

(3) 感染症

- 重篤な感染症があらわれることがあります。
- 肺炎や敗血症により死亡に至る例も報告されています。
- 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、適切な処置を行ってください。
- 発熱、咳嗽などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。
- 進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあります。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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

1) 発現状況(副作用)

<デキサメタゾン併用の場合>

外国臨床試験(MM-003試験)において、Grade 3以上の感染症のうち8例が肺炎、敗血症などにより死亡しました。国内臨床試験(MM-004試験)において、Grade 3以上の感染症は3例(25.0%)に認められました。国内臨床試験(MM-011試験)において、Grade 3以上の感染症は2例(5.6%)に認められました。

外国臨床試験(MM-003試験)における感染症の発現状況(副作用)(2例以上報告された副作用)

	外国臨床試験(MM-003試験) POM+LD-dex群(n=300)	
	全Grade	Grade 3 以上
感染症全般	79(26.3)	40(13.3)
肺炎	21(7.0)	18(6.0)
上気道感染	15(5.0)	1(0.3)
気道感染	10(3.3)	1(0.3)
気管支炎	6(2.0)	1(0.3)
下気道感染	5(1.7)	4(1.3)
副鼻腔炎	4(1.3)	0
気管支肺炎	3(1.0)	2(0.7)
尿路感染	3(1.0)	0
敗血症	2(0.7)	1(0.3)
肺感染	2(0.7)	1(0.3)
带状疱疹	2(0.7)	1(0.3)
鼻咽頭炎	2(0.7)	0
口腔ヘルペス	2(0.7)	0

	外国臨床試験(MM-003試験) POM+LD-dex群(n=300)	
	全Grade	Grade 3 以上
肺炎	27(9.0)	23(7.7)
肺炎	21(7.0)	18(6.0)
気管支肺炎	3(1.0)	2(0.7)
肺炎球菌性肺炎	1(0.3)	1(0.3)
細菌性肺炎	1(0.3)	1(0.3)
大葉性肺炎	1(0.3)	1(0.3)
敗血症	9(3.0)	8(2.7)
敗血症	2(0.7)	1(0.3)
敗血症性ショック	1(0.3)	1(0.3)
クレブシエラ性敗血症	1(0.3)	1(0.3)
大腸菌性敗血症	1(0.3)	1(0.3)
尿路性敗血症	1(0.3)	1(0.3)
レンサ球菌性敗血症	1(0.3)	1(0.3)
好中球減少性敗血症	1(0.3)	1(0.3)
細菌性敗血症	1(0.3)	1(0.3)
敗血症症候群	1(0.3)	1(0.3)
サルモネラ性敗血症	1(0.3)	1(0.3)

例数(%)

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
Revmate[®]

5. ポマリスト[®]の投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

6 注意を要する副作用とその対策

国際共同臨床試験 (MM-014試験) の日本人コホートにおいて、Grade 3以上の感染症は2例 (11.1%) に認められました。

外国臨床試験 (MMY3013試験) において、Grade 3以上の感染症はPOM+Dd群で25例 (16.8%)、Pd群8例 (5.3%) に認められました。このうち、POM+Dd群で敗血症性ショック、敗血症、カンピロバクター感染、肺炎により各1例が死亡しました。

国際共同臨床試験 (MM-014試験) の日本人コホートにおける感染症の発現状況 (副作用[†])

	国際共同臨床試験 (MM-014試験) 日本人コホート POM+Dd群 (n=18)	
	全Grade	Grade 3 以上
感染症および寄生虫症	2 (11.1)	2 (11.1)
肺炎	1 (5.6)	1 (5.6)
全身性真菌症	1 (5.6)	0
上気道感染	1 (5.6)	1 (5.6)

例数 (%)

†: ポマリドミド、ダラツムマブ及びデキサメタゾンのいずれかと関連性が否定できないと判断された有害事象

外国臨床試験 (MMY3013試験) における感染症の発現状況 (副作用[‡]) (2例以上報告された副作用)

	外国臨床試験 (MMY3013試験)			
	POM+Dd群 [§] (n=149)		Pd群 (n=150)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
感染症および寄生虫症	53 (35.6)	25 (16.8)	27 (18.0)	8 (5.3)
肺炎	18 (12.1)	12 (8.1)	6 (4.0)	2 (1.3)
下気道感染	12 (8.1)	7 (4.7)	4 (2.7)	1 (0.7)
上気道感染	9 (6.0)	0	8 (5.3)	1 (0.7)
気管支炎	7 (4.7)	0	6 (4.0)	2 (1.3)
真菌感染	2 (1.3)	0	0	0
感染	2 (1.3)	0	0	0
上咽頭炎	2 (1.3)	0	0	0
気道感染	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0

例数 (%)

‡: ポマリドミド、ダラツムマブ及びデキサメタゾンのいずれか (POM+Dd群)、又はポマリドミド及びデキサメタゾンのいずれか (Pd群) と関連性が否定できないと判断された有害事象

§: POM+Dd群には、投与経路にかかわらず、ポマリドミド及びデキサメタゾンとともにダラツムマブ又はダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合剤の投与を受けたすべての患者が含まれる。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験 (MM-007試験)において、2例(0.7%)がブドウ球菌性肺炎、1例(0.4%)が肺炎により死亡しました。なお、MM-007試験では、ボルテゾミブによる带状疱疹の発現を考慮し、経口アシクロビル又は他の抗ウイルス薬の予防投与を実施することとしていました。

国際共同臨床試験 (MM-007試験)における感染症の発現状況(副作用*) (いずれかの群で3例以上)

	国際共同臨床試験 (MM-007試験)			
	POM+Bd群 (n=278)		Bd群 (n=270)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
感染症および寄生虫症	92 (33.1)	39 (14.0)	66 (24.4)	22 (8.1)
肺炎	24 (8.6)	16 (5.8)	21 (7.8)	12 (4.4)
上気道感染	15 (5.4)	2 (0.7)	14 (5.2)	0
気管支炎	12 (4.3)	3 (1.1)	6 (2.2)	1 (0.4)
下気道感染	10 (3.6)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
結膜炎	7 (2.5)	0	4 (1.5)	0
带状疱疹	7 (2.5)	0	3 (1.1)	0
口腔カンジダ症	7 (2.5)	0	3 (1.1)	0
インフルエンザ	7 (2.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
気道感染	5 (1.8)	1 (0.4)	3 (1.1)	0
尿路感染	4 (1.4)	0	3 (1.1)	0
肺感染	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	0
ウイルス性上気道感染	3 (1.1)	0	2 (0.7)	0
細気管支炎	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
皮膚真菌感染	3 (1.1)	0	0	0
感染	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
副鼻腔炎	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0

例数 (%)

*: ポマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか (POM+Bd群)、又はボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか (Bd群) と関連性が否定できないと判断された有害事象

なお、海外臨床試験及び国内外の製造販売後において、本剤投与後に進行性多巣性白質脳症 (PML) と診断された又は疑われた症例が23例報告されています (2020年5月19日時点)。

2) 発現時期

<デキサメタゾン併用の場合>

外国臨床試験 (MM-003試験)において、肺炎や敗血症の発現時期に特定の傾向はみられず、投与期間を通して認められました。

国内臨床試験 (MM-004試験)において、肺炎2例は本剤開始後4週、5~8週に各1例ずつ発現しました。

国内臨床試験 (MM-011試験)において、肺炎3例は本剤開始後4週、5~8週、21~24週に各1例ずつ発現しました。

国際共同臨床試験 (MM-014試験)の日本人コホートにおいて、肺炎、全身性真菌症各1例は本剤開始後4週以内、上気道感染1例は9~12週に発現しました。

外国臨床試験 (MMY3013試験)のPOM+Dd群において、肺炎を含む感染症53例のうち13例は本剤開始後4週以内、10例が5~8週に発現し、その他の投与期間を通して認められました。Pd群において、肺炎を含む感染症の発現時期に特定の傾向はみられず、投与期間を通して認められました。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験 (MM-007試験)のPOM+Bd群において、肺炎や敗血症の発現時期に特定の傾向はみられず、投与期間を通して認められました。

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
Revmate®

5. ポマリドミドの投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

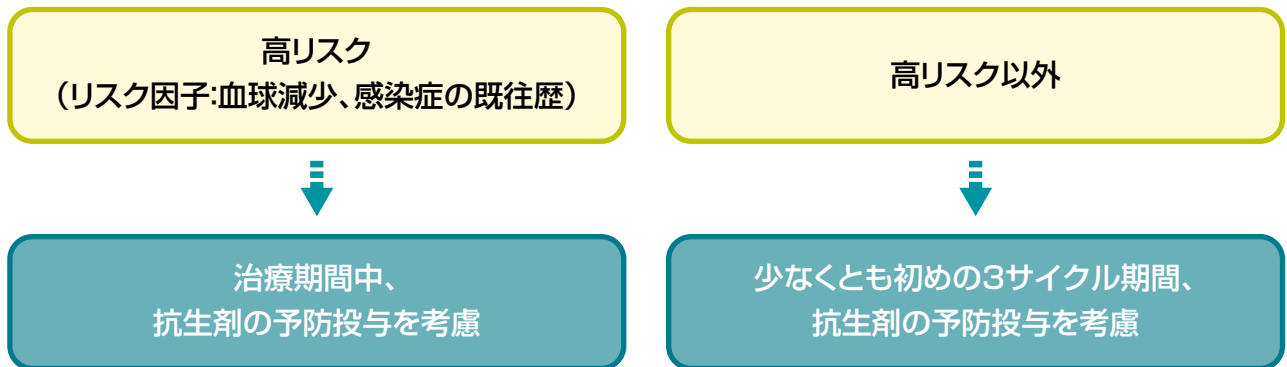
6 注意を要する副作用とその対策

3) 対処法

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、適切な処置を行ってください。

発熱、咳嗽などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

【参考】ポマリドミド+デキサメタゾン併用療法による感染症の予防 (Expert panel consensus statement^{※9} より)



Dimopoulos MA et al.: Leukemia 28: 1573-85, 2014より作成

※9: 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 (Dimopoulos MA et al.: Leukemia 28: 1573-85, 2014)

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
RevMat[®]

5. ポマリドミド[®]の投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

(4) 腫瘍崩壊症候群

- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
- 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してください。
- 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してください。

1) 発現状況(副作用)

<デキサメタゾン併用の場合>

外国臨床試験(MM-002試験^{*10})において、腫瘍崩壊症候群が1例(0.5%)認められました。

外国臨床試験(MM-003試験)及び国内臨床試験(MM-004試験及びMM-011試験)では腫瘍崩壊症候群は認められませんでした。

国際共同臨床試験(MM-014試験)の日本人コホートにおいて、腫瘍崩壊症候群が1例(5.6%)[†]に認められました。

外国臨床試験(MMY3013試験)では腫瘍崩壊症候群は認められませんでした。

※10: 再発難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2相期からなる第1/2相臨床試験。第1相期では、ポマリドミド2、3、4、5mgを1日1回、21日間連日経口投与して最大耐用量を検討し、第2相期では、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法とポマリドミド単独療法を比較検討しました。

†: ポマリドミド、ダラツムマブ及びデキサメタゾンのいずれかに関連性が否定できないと判断された有害事象

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)のPOM+Bd群で、腫瘍崩壊症候群が1例(0.4%)*に認められました。

*: ポマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Bd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

2) 対処法

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してください。

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してください。

尿量の減少がみられた場合などは、直ちに主治医に連絡するよう、患者に指導してください。

【参考】ポマリドミド+デキサメタゾン併用療法による腫瘍崩壊症候群の予防 (Expert TLS panel consensus^{*11}より)

TLS(Tumour Lysis Syndrome) panel consensusでは、多発性骨髄腫は腫瘍崩壊症候群の低リスク疾患に分類され、患者の状態の観察、水分補給、アロプリノール投与が予防処置として推奨されています。

Cairo MS et al.: Br J Haematol. 149: 578-86, 2010

※11: Mitchell S. Cairoら欧米のTLS Expert Panelにより制作された腫瘍崩壊症候群に対する対処法がまとめられた報告書(Cairo MS et al.: Br J Haematol. 149: 578-86, 2010)

1. 適正使用のためのフロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性とRevmate[®]

5. ポマリドミドの投与

6. 注意を要する副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

6 注意を要する副作用とその対策

【症例概要】＜デキサメタゾン併用例(MM-002試験)＞

症例	70歳代、男性(外国)	
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、プロバフェノン、アロプリノール、ソタロール	
経過・処置	投与開始日	尿酸 $260\mu\text{mol/L}$ 、カリウム 4.3mmol/L 、リン酸 1.17mmol/L 、カルシウム 2.41mmol/L 、血中クレアチニン $123\mu\text{mol/L}$ ポマリドミド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 $694\mu\text{mol/L}$ 、カリウム 5.2mmol/L 、リン酸 1.85mmol/L 、カルシウム 2.00mmol/L 、血中クレアチニン $229\mu\text{mol/L}$ 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。

1. 適正使用のためのフロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と RevMate®

5. ポマリドミド®の投与

6. 注意を要する副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

(5)心不全

- 心不全があらわれることがあります。
- 心機能検査(心エコー等)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ってください。
- 労作時の息切れ、下腿浮腫などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

1)発現状況(副作用)

<デキサメタゾン併用の場合>

国内臨床試験(MM-004試験及びMM-011試験)では心不全は認められませんでした。

外国臨床試験(MM-003試験)における心不全の発現状況(副作用)

	外国臨床試験(MM-003試験) POM+LD-dex群(n=300)	
	全Grade	Grade 3 以上
心不全	2(0.7)	1(0.3)
心不全	2(0.7)	1(0.3)

例数(%)

国際共同臨床試験(MM-014試験)の日本人コホート及び外国臨床試験(MMY3013試験)では心不全は認められませんでした。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)における心不全の発現状況(副作用*)

	国際共同臨床試験(MM-007試験)			
	POM+Bd群(n=278)		Bd群(n=270)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
心不全	3(1.1)	3(1.1)	3(1.1)	3(1.1)
心不全	2(0.7)	2(0.7)	1(0.4)	1(0.4)
うつ血性心不全	1(0.4)	1(0.4)	2(0.7)	2(0.7)

例数(%)

*: ポマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Bd群)、又はボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(Bd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
Revmate®

5. ポマリドミド®の投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

6 注意を要する副作用とその対策

2) 発現時期

<デキサメタゾン併用の場合>

外国臨床試験(MM-003試験)において、Grade 3以上の心不全1例は本剤開始後16日目、Grade 3未満の心不全1例は本剤開始後約6カ月目に発現しました。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)のPOM+Bd群において、Grade 3以上の心不全2例はそれぞれ本剤開始後4及び6サイクル目、Grade 3以上のうっ血性心不全1例は10サイクル目に発現しました。

3) 対処法

心機能検査(心エコー等)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ってください。(休薬、減量、中止基準の目安は、「5. (1)用法・用量」を参照してください。)

労作時の息切れ・動悸、夜間呼吸困難、下腿浮腫などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

(6)不整脈

- 不整脈があらわれることがあります。
- 心機能検査(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ってください。
- 動悸、めまいなどがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

1)発現状況(副作用)

<デキサメタゾン併用の場合>

国内臨床試験(MM-004試験及びMM-011試験)ではGrade 3以上の不整脈は認められませんでした。

外国臨床試験(MM-003試験)における不整脈の発現状況(副作用)

	外国臨床試験(MM-003試験) POM+LD-dex群(n=300)	
	全Grade	Grade 3 以上
不整脈	9(3.0)	3(1.0)
心房細動	1(0.3)	0
心電図QT延長	1(0.3)	0
意識消失	1(0.3)	0
動悸	2(0.7)	0
突然死	1(0.3)	1(0.3)
失神	1(0.3)	1(0.3)
頻脈性不整脈	1(0.3)	1(0.3)
頻脈	1(0.3)	0

例数(%)

国際共同臨床試験(MM-014試験)の日本人コホートでは不整脈は認められませんでした。

外国臨床試験(MMY3013試験)における不整脈の発現状況(副作用[†])

	外国臨床試験(MMY3013試験)			
	POM+Dd群 [‡] (n=149)		Pd群(n=150)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
不整脈	1(0.7)	0	2(1.3)	1(0.7)
洞性頻脈	1(0.7)	0	0	0
心房細動	0	0	2(1.3)	1(0.7)

例数(%)

†: ポマリドミド、ダラツムマブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Dd群)、又はポマリドミド及びデキサメタゾンのいずれか(Pd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

‡: POM+Dd群には、投与経路にかかわらず、ポマリドミド及びデキサメタゾンとともにダラツムマブ又はダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合剤の投与を受けたすべての患者が含まれる。

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
Revmate[®]

5. ポマリドミド[®]の投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

6 注意を要する副作用とその対策

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)における不整脈の発現状況(副作用*)

	国際共同臨床試験(MM-007試験)			
	POM+Bd群(n=278)		Bd群(n=270)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
不整脈	11 (4.0)	4 (1.4)	3 (1.1)	0
心房細動	6 (2.2)	2 (0.7)	0	0
心房粗動	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
心電図QT延長	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
洞性頻脈	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
不整脈	1 (0.4)	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.4)	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.4)	0	0	0
心室性頻脈	0	0	1 (0.4)	0

例数(%)

*: ボマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Bd群)、又はボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(Bd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

2) 発現時期

<デキサメタゾン併用の場合>

外国臨床試験(MM-003試験)において、Grade 3以上の不整脈について、突然死1例は本剤開始後4日目、失神1例は本剤開始後7日目、頻脈性不整脈1例は本剤開始後46日目に発現しました。

外国臨床試験(MMY3013試験)のPd群において、Grade 3以上の不整脈について、心房細動1例は25週以降に発現しました。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)のPOM+Bd群において、Grade 3以上の不整脈について、心房細動1例は6サイクル目、もう1例は10、12、19サイクル目に計3回発現し、心房粗動1例は3サイクル目、洞性頻脈1例は22サイクル目に発現しました。

3) 対処法

心機能検査(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ってください。(休薬、減量、中止基準の目安は、「5. (1)用法・用量」を参照してください。) 動悸、めまい、胸部不快感、失神などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

1. 適正使用のためのフロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性とRevmat®

5. ボマリドミド®の投与

6. 注意を要する副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

(7) 急性腎障害

- 急性腎障害などの腎障害があらわれることがあります。
- 定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素(BUN)等の腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 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ってください。
- むくみ、尿量の減少などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

1) 発現状況(副作用)

<デキサメタゾン併用の場合>

国内臨床試験(MM-004試験及びMM-011試験)ではGrade 3以上の急性腎障害は認められませんでした。

外国臨床試験(MM-003試験)における急性腎障害の発現状況(副作用)

	外国臨床試験(MM-003試験) POM+LD-dex群(n=300)	
	全Grade	Grade 3 以上
急性腎障害	6 (2.0)	4 (1.3)
血中クレアチニン増加	2 (0.7)	0
糸球体濾過率減少	1 (0.3)	1 (0.3)
蛋白尿	1 (0.3)	0
腎不全	3 (1.0)	3 (1.0)
急性腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)

例数(%)

国際共同臨床試験 (MM-014試験)の日本人コホートでは急性腎障害は認められませんでした。

外国臨床試験(MMY3013試験)における急性腎障害の発現状況(副作用[‡])

	外国臨床試験(MMY3013試験)			
	POM+Dd群 [§] (n=149)		Pd群(n=150)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
急性腎障害	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
腎機能障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
急性腎不全	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

例数(%)

‡: ポマリドミド、ダラツムマブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Dd群)、又はポマリドミド及びデキサメタゾンのいずれか(Pd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

§: POM+Dd群には、投与経路にかかわらず、ポマリドミド及びデキサメタゾンとともにダラツムマブ又はダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合剤の投与を受けたすべての患者が含まれる。

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
Revmate[®]

5. ポマリドミド[®]の投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

6 注意を要する副作用とその対策

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)における急性腎障害の発現状況(副作用*)

	国際共同臨床試験(MM-007試験)			
	POM+Bd群(n=278)		Bd群(n=270)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
急性腎障害	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
急性腎障害	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
腎機能障害	1 (0.4)	0	0	0

例数(%)

*: ボマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Bd群)、又はボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(Bd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

2) 発現時期

<デキサメタゾン併用の場合>

外国臨床試験(MM-003試験)において、Grade 3以上の急性腎障害について、糸球体濾過率減少1例は本剤開始後29日目、腎不全3例はそれぞれ本剤開始後15日目、35日目及び113日目、急性腎不全1例は本剤開始後31日目に発現しました。

外国臨床試験(MMY3013試験)のPd群において、Grade 3以上の急性腎障害について、急性腎障害1例は5～8週目に発現しました。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)のPOM+Bd群において、Grade 3以上の急性腎障害について、急性腎障害1例は17サイクル目に発現しました。

3) 対処法

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してください。

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ってください。(休薬、減量、中止基準の目安は、「5. (1)用法・用量」を参照してください。)

むくみ、尿量の減少などがみられた場合、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

腎機能障害のある患者には慎重に投与してください。

(8)過敏症

- 血管浮腫、発疹、蕁麻疹等の過敏症があらわれることがあります。
- 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ってください。
- 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は慎重投与の対象です。
- 口唇や眼瞼に浮腫がみられた場合には、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

1)発現状況(副作用)

<デキサメタゾン併用の場合>

国内臨床試験(MM-004試験及びMM-011試験)ではGrade 3以上の過敏症は認められませんでした。

外国臨床試験(MM-003試験)における過敏症^{II}の発現状況(副作用)

	外国臨床試験(MM-003試験) POM+LD-dex群(n=300)	
	全Grade	Grade 3 以上
過敏症	28(9.3)	6(2.0)
発疹	16(5.3)	3(1.0)
アレルギー性皮膚炎	1(0.3)	1(0.3)
顔面腫脹	1(0.3)	0
湿疹	2(0.7)	0
全身性皮疹	6(2.0)	2(0.7)
薬物過敏症	3(1.0)	0

II: MedDRA 標準検索式(SMQ):過敏症(狭域)に該当する基本語(PT)で集計

例数(%)

国際共同臨床試験(MM-014試験)の日本人コホート及び外国臨床試験(MMY3013試験)では過敏症^{III}は認められませんでした。

III: MedDRA 高位語(HLT):アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応、基本語(PT):薬物過敏症、血清病、複合アレルギー、賦形剤に対する反応、賦形剤アレルギー反応、過敏症、1型過敏症、2型過敏症、3型免疫複合体型反応及び4型過敏症を対象に集計

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)では過敏症^{III}は認められませんでした。

III: MedDRA 高位語(HLT):アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応、基本語(PT):薬物過敏症、血清病、複合アレルギー、医薬品賦形剤に対する反応、過敏症、1型過敏症、2型過敏症、3型免疫複合体型反応及び4型過敏症を対象に集計

2)発現時期

<デキサメタゾン併用の場合>

外国臨床試験(MM-003試験)において、Grade 3以上の過敏症について、発疹3例はそれぞれ本剤開始後4日目、6日目及び11日目、アレルギー性皮膚炎1例は本剤開始後293日目、全身性皮疹2例はそれぞれ本剤開始後3日目及び7日目に発現しました。

3)対処法

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ってください。(休薬、減量、中止基準の目安は、「5.(1)用法・用量」を参照してください。)

口唇や眼瞼に浮腫がみられた場合には、直ちに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

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は慎重投与の対象です。

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
Revmate[®]

5. ポマリスト[®]の投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

6 注意を要する副作用とその対策

(9)末梢性ニューロパチー

- 末梢神経障害があらわれることがあります。
- 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ってください。
- 手や足のしびれ感や痛みなどがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

1)発現状況(副作用)

<デキサメタゾン併用の場合>

国内臨床試験(MM-004試験及びMM-011試験)ではGrade 3以上の末梢神経障害は認められませんでした。

外国臨床試験(MM-003試験)における末梢神経障害の発現状況(副作用)

	外国臨床試験(MM-003試験) POM+LD-dex群(n=300)	
	全Grade	Grade 3 以上
末梢神経障害	32(10.7)	5(1.7)
異常感覚	2(0.7)	0
歩行障害	1(0.3)	0
感覚鈍麻	3(1.0)	0
筋力低下	1(0.3)	1(0.3)
末梢性ニューロパチー	4(1.3)	0
錯感覚	3(1.0)	0
末梢性運動ニューロパチー	2(0.7)	1(0.3)
末梢性感覚ニューロパチー	11(3.7)	0
腓骨神経麻痺	1(0.3)	1(0.3)
多発ニューロパチー	5(1.7)	2(0.7)

例数(%)

国際共同臨床試験(MM-014試験)の日本人コホートにおける末梢神経障害の発現状況(副作用[†])

	国際共同臨床試験(MM-014試験)日本人コホート POM+Dd群(n=18)	
	全Grade	Grade 3 以上
末梢神経障害	1(5.6)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1(5.6)	0

例数(%)

†: ポマリドミド、ダラツムマブ及びデキサメタゾンのいずれかと関連性が否定できないと判断された有害事象

外国臨床試験(MMY3013試験)における末梢神経障害の発現状況(副作用[†])

	外国臨床試験(MMY3013試験)			
	POM+Dd群 [§] (n=149)		Pd群(n=150)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
末梢神経障害	12(8.1)	2(1.3)	8(5.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	9(6.0)	2(1.3)	8(5.3)	0
末梢性ニューロパチー	2(1.3)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1(0.7)	0	0	0

例数(%)

†: ポマリドミド、ダラツムマブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Dd群)、又はポマリドミド及びデキサメタゾンのいずれか(Pd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

§: POM+Dd群には、投与経路にかかわらず、ポマリドミド及びデキサメタゾンとともにダラツムマブ又はダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合剤の投与を受けたすべての患者が含まれる。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)における末梢神経障害の発現状況(副作用^{*})

	国際共同臨床試験(MM-007試験)			
	POM+Bd群(n=278)		Bd群(n=270)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
末梢神経障害	147 (52.9)	32 (11.5)	110 (40.7)	14 (5.2)
末梢性感覚ニューロパチー	126 (45.3)	23 (8.3)	92 (34.1)	12 (4.4)
末梢性感覚運動ニューロパチー	15 (5.4)	5 (1.8)	12 (4.4)	1 (0.4)
末梢性運動ニューロパチー	5 (1.8)	1 (0.4)	7 (2.6)	1 (0.4)
末梢性ニューロパチー	7 (2.5)	1 (0.4)	0	0
ギラン・バレー症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
脊髄症	1 (0.4)	0	0	0
神経痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

例数(%)

*: ポマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Bd群)、又はボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(Bd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
Revmate[®]

5. ポマリドミド[®]の投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

6 注意を要する副作用とその対策

2) 発現時期

<デキサメタゾン併用の場合>

外国臨床試験(MM-003試験)において、Grade 3以上の末梢神経障害について、筋力低下1例は本剤開始後240日目、末梢性運動ニューロパチー1例は本剤開始後88日目、腓骨神経麻痺1例は本剤開始後148日目、多発ニューロパチー2例はそれぞれ本剤開始後8日目及び15日目に発現しました。

外国臨床試験(MMY3013試験)のPOM+Dd群において、Grade 3以上の末梢神経障害について、末梢性感覚ニューロパチーの2例はそれぞれ21～24週目及び25週以降に発現しました。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)のPOM+Bd群において、Grade 3以上の末梢神経障害について、32例中15例が1～4サイクル目、12例が5～8サイクル目、1例が9～12サイクル目、1例が13～16サイクル目、3例が17サイクル目以降に発現しました。

3) 対処法

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ってください。(休薬、減量、中止基準の目安は、「5. (1)用法・用量」を参照してください。)

手や足のしびれ感や痛みなどの感覚障害、筋力低下などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

(10) 間質性肺疾患

- 間質性肺疾患があらわれることがあります。
- 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、適切な処置を行ってください。
- 空咳、息切れなどがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

1) 発現状況(副作用)

<デキサメタゾン併用の場合>

国内臨床試験(MM-011試験)において、間質性肺疾患が1例(2.8%)認められました。

外国臨床試験(MM-002試験^{*10})において、間質性肺疾患が1例(0.5%)認められました。

外国臨床試験(MM-003試験)及び国内臨床試験(MM-004試験)では間質性肺疾患は認められませんでした。

国際共同臨床試験(MM-014試験)の日本人コホート及び外国臨床試験(MMY3013試験)では間質性肺疾患は認められませんでした。

※10: 再発難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2相期からなる第1/2相臨床試験。第1相期では、ポマリドミド2、3、4、5mgを1日1回、21日間連日経口投与して最大耐用量を検討し、第2相期では、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法とポマリドミド単独療法を比較検討しました。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)において、POM+Bd群でGrade 3以上の細気管支炎*が2例(0.7%)、Bd群でGrade 3以上の肺臓炎*が1例(0.4%)認められました。

*: ポマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Bd群)、又はボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(Bd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

2) 対処法

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、適切な処置を行ってください。

急速に増悪する場合や重症例では、パルス療法を含めたステロイド投与を考慮してください。

空咳、息切れなどがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

1. 適正使用のためのフロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性とRevmate[®]

5. ポマリドミド[®]の投与

6. 注意を要する副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

6 注意を要する副作用とその対策

【症例概要】＜デキサメタゾン併用例＞

症例	60歳代、女性(外国)	
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	フルオキサチン、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を含む治療	
経過・処置	投与開始日	ポマリドミド4mg/日の投与開始。
	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、肺炎と診断。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/μL、Hb 7.9g/dL、ヘマトクリット23.6%、血小板90,000/μL、ナトリウム140mEq/L、カリウム4.3mEq/L、BUN 20mg/dL、クレアチニン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。 ポマリドミドは再開せず。

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
RevMate®

5. ポマリドミド®の投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

(11) 傾眠・錯乱・疲労・意識レベルの低下・めまい

- 傾眠、錯乱、疲労、意識レベルの低下、めまいが報告されています。
- 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ってください。
- 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、患者に指導してください。

1) 発現状況(副作用)

<デキサメタゾン併用の場合>

国内臨床試験(MM-004試験及びMM-011試験)ではGrade 3以上の傾眠・錯乱・疲労・意識レベルの低下・めまいは認められませんでした。

外国臨床試験(MM-003試験)における傾眠・錯乱・疲労・意識レベルの低下・めまいの発現状況(副作用)

	外国臨床試験(MM-003試験) POM+LD-dex群(n=300)	
	全Grade	Grade 3 以上
疲労	63(21.0)	10(3.3)
浮動性めまい	20(6.7)	3(1.0)
錯乱状態	2(0.7)	2(0.7)
回転性めまい	2(0.7)	0
回転性めまい (中枢神経系に起因する)	1(0.3)	1(0.3)
傾眠	1(0.3)	0
意識レベルの低下	1(0.3)	0

例数(%)

国際共同臨床試験(MM-014試験)の日本人コホートにおける傾眠・錯乱・疲労・意識レベルの低下・めまいの発現状況(副作用†)

	国際共同臨床試験(MM-014試験)日本人コホート POM+Dd群(n=18)	
	全Grade	Grade 3 以上
疲労	3(16.7)	1(5.6)

例数(%)

†: ポマリドミド、ダラツムマブ及びデキサメタゾンのいずれかと関連性が否定できないと判断された有害事象

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
Revmate®

5. ポマリドミド®の投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

6 注意を要する副作用とその対策

外国臨床試験(MMY3013試験)における傾眠・錯乱・疲労・意識レベルの低下・めまいの発現状況(副作用[†])

	外国臨床試験(MMY3013試験)			
	POM+Dd群 [§] (n=149)		Pd群(n=150)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
疲労	24(16.1)	12(8.1)	20(13.3)	6(4.0)
浮動性めまい	2(1.3)	0	3(2.0)	0
錯乱状態	1(0.7)	1(0.7)	0	0
回転性めまい	0	0	1(0.7)	0

例数(%)

†: ポマリドミド、ダラツムマブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Dd群)、又はポマリドミド及びデキサメタゾンのいずれか(Pd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

§: POM+Dd群には、投与経路にかかわらず、ポマリドミド及びデキサメタゾンとともにダラツムマブ又はダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合剤の投与を受けたすべての患者が含まれる。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)における傾眠・錯乱・疲労・意識レベルの低下・めまいの発現状況(副作用*)

	国際共同臨床試験(MM-007試験)			
	POM+Bd群(n=278)		Bd群(n=270)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
疲労	81 (29.1)	20 (7.2)	46 (17.0)	8 (3.0)
浮動性めまい	25 (9.0)	1 (0.4)	11 (4.1)	0
錯乱状態	5 (1.8)	0	2 (0.7)	0
回転性めまい	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.5)	0
傾眠	1 (0.4)	0	0	0

例数(%)

*: ポマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Bd群)、又はボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(Bd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
RevMate[®]

5. ポマリドミドの投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

2) 発現時期

<デキサメタゾン併用の場合>

外国臨床試験 (MM-003試験) において、疲労63例のうち38例、浮動性めまい20例のうち12例が、本剤開始後4週以内に発現しました。また、錯乱状態2例はそれぞれ本剤開始後31日目及び35日目、回転性めまい2例のうち1例は本剤開始後60日目、中枢神経系に起因する回転性めまい1例は本剤開始後54日目、傾眠1例は本剤開始後245日目、意識レベルの低下1例は本剤開始後1日目に発現しました。

国際共同臨床試験 (MM-014試験) の日本人コホートにおいて、疲労3例はそれぞれ3週目、9~12週目、25週以降に発現しました。

外国臨床試験 (MMY3013試験) のPOM+Dd群において、疲労24例のうち6例、浮動性めまい2例のうち1例が、本剤開始後4週以内に発現しました。錯乱状態1例は21~24週目に発現しました。Pd群において、疲労20例のうち5例、浮動性めまい3例のうち1例、回転性めまい1例が、本剤開始後4週以内に発現しました。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験 (MM-007試験) のPOM+Bd群において、Grade 3以上の疲労20例のうち11例が1~4サイクル目、8例が5~8サイクル目、1例が9~12サイクル目に発現し、Grade 3以上の浮動性めまい1例は2サイクル目、Grade 3以上の回転性めまい1例は7サイクル目に発現しました。

3) 対処法

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。(休薬、減量、中止基準の目安は「5. (1)用法・用量」を参照してください。)

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、患者に指導してください。

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
Revmate®

5. ボマリスト®の投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

6 注意を要する副作用とその対策

(12)肝機能障害・黄疸

- AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあります。
- 定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。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、適切な処置を行ってください。
- 黄疸、皮膚そう痒などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

1)発現状況(副作用)

<デキサメタゾン併用の場合>

国内臨床試験(MM-004試験)において、Grade 3以上の肝機能異常が1例(8.3%)に認められました。
国内臨床試験(MM-011試験)において、Grade 3以上のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加がそれぞれ1例(2.8%)に認められました。

外国臨床試験(MM-003試験)における肝機能障害・黄疸の発現状況(副作用)

	外国臨床試験(MM-003試験) POM+LD-dex群(n=300)	
	全Grade	Grade 3 以上
肝毒性	1(0.3)	0
肝病変	1(0.3)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4(1.3)	3(1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.7)	1(0.3)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.3)	1(0.3)
トランスアミナーゼ上昇	1(0.3)	1(0.3)

例数(%)

国際共同臨床試験(MM-014試験)の日本人コホートにおける肝機能障害・黄疸の発現状況(副作用[†])

	国際共同臨床試験(MM-014試験)日本人コホート POM+Dd群(n=18)	
	全Grade	Grade 3 以上
肝機能障害・黄疸	2 (11.1)	1 (5.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.1)	1 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6)	0
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.6)	0

例数(%)

†: ポマリドミド、ダラツムマブ及びデキサメタゾンのいずれかと関連性が否定できないと判断された有害事象

外国臨床試験(MMY3013試験)における肝機能障害・黄疸の発現状況(副作用[†])

	外国臨床試験(MMY3013試験)			
	POM+Dd群 [§] (n=149)		Pd群(n=150)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
肝機能障害・黄疸	3(2.0)	2(1.3)	1(0.7)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3(2.0)	2(1.3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.7)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.7)	0	1(0.7)	0
高ビリルビン血症	1(0.7)	1(0.7)	0	0
肝障害	1(0.7)	1(0.7)	0	0

例数(%)

†: ポマリドミド、ダラツムマブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Dd群)、又はポマリドミド及びデキサメタゾンのいずれか(Pd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

§: POM+Dd群には、投与経路にかかわらず、ポマリドミド及びデキサメタゾンとともにダラツムマブ又はダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合剤の投与を受けたすべての患者が含まれる。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)における肝機能障害・黄疸の発現状況(副作用*)

	国際共同臨床試験(MM-007試験)			
	POM+Bd群(n=278)		Bd群(n=270)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7(2.5)	1(0.4)	2(0.7)	1(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.7)	0	1(0.4)	1(0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.4)	1(0.4)	2(0.7)	1(0.4)
肝毒性	2(0.7)	2(0.7)	0	0
薬物性肝障害	1(0.4)	0	0	0
肝性脳症	0	0	1(0.4)	1(0.4)
高トランスアミナーゼ血症	1(0.4)	0	0	0
肝損傷	1(0.4)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1(0.4)	0	0	0

例数(%)

*: ポマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(POM+Bd群)、又はボルテゾミブ及びデキサメタゾンのいずれか(Bd群)と関連性が否定できないと判断された有害事象

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
Revmate[®]

5. ポマリドミド[®]の投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

6 注意を要する副作用とその対策

2) 発現時期

<デキサメタゾン併用の場合>

外国臨床試験(MM-003試験)において、Grade 3以上のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加3例は、それぞれ本剤開始後7日目、8日目、170日目に発現しました。また、Grade 3以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇各1例は、それぞれ本剤開始後8日目、32日目、34日目に発現しました。

国内臨床試験(MM-004試験)において、Grade 3以上の肝機能異常1例は本剤開始後22日目に発現しました。国内臨床試験(MM-011試験)において、Grade 3以上のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各1例は、それぞれ本剤開始後14日目、14日目、144日目に発現しました。

国際共同臨床試験(MM-014試験)の日本人コホートにおいて、Grade 3以上のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加1例は1週目に発現しました。

外国臨床試験(MMY3013試験)のPOM+Dd群において、Grade 3以上のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加2例は、それぞれ3週目、5～8週に発現しました。Grade 3以上の高ビリルビン血症、肝障害各1例は、3週目に発現しました。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同臨床試験(MM-007試験)のPOM+Bd群において、Grade 3以上のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加1例が1サイクル目、Grade 3以上のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加1例が3サイクル目、Grade 3以上の肝毒性2例はそれぞれ1サイクル目と9サイクル目に発現しました。

3) 対処法

定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。

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、適切な処置を行ってください。また、必要に応じ、肝臓専門医による治療も考慮してください。(休薬、減量、中止基準の目安は、「5. (1)用法・用量」を参照してください。)

黄疸、皮膚そう痒などがみられた場合、すみやかに主治医へ連絡するよう、患者に指導してください。

7 二次発がん

- 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ています。

1) 発現状況(有害事象)

<デキサメタゾン併用の場合>

外国臨床試験 (MM-003 試験及び MM-002 試験)、国際共同臨床試験 (MM-014 試験) の日本人コホート、外国臨床試験 (MMY3013 試験) 及び医師主導治験等における悪性腫瘍の発現状況

試験名		悪性腫瘍	年齢/性別	POM投与開始から発現までの期間(日)	POMとの関連性
MM-003試験	POM+LD-dex群	基底細胞癌	50歳代/男性	60	関連なし
		基底細胞癌	70歳代/男性	105	関連なし
		上皮性腫瘍	60歳代/女性	182	関連あり
		上皮性腫瘍	80歳代/女性	58	関連なし
MM-002試験 ^{*10}	POM単独群	皮膚有棘細胞癌	70歳代/男性	14	関連なし
		扁平上皮癌		163	関連なし
		基底細胞癌	70歳代/男性	92	不明
		基底細胞癌	70歳代/男性	104	関連なし
		皮膚の新生物	50歳代/男性	71	関連なし
	甲状腺新生物	60歳代/女性	42	関連なし	
	POM+LD-dex群	皮膚の新生物	60歳代/男性	126	関連なし
		結腸癌	60歳代/男性	312	関連なし
MM-014試験 日本人コホート	POM+Dd群	肛門癌	60歳代/男性	303	関連なし
MMY3013試験	POM+Dd群*	悪性黒色腫	60歳代/女性	56	関連なし
		胆管細胞癌	70歳代/男性	125	関連なし
		基底細胞癌	70歳代/男性	532	関連あり**
	Pd群	急性骨髄性白血病	70歳代/女性	285	不明
		結腸腺癌	70歳代/男性	577	関連なし
		遠隔転移を伴う腎細胞癌	70歳代/女性	85	関連なし
医師主導治験		急性骨髄性白血病	70歳代/男性	147	関連あり
		急性骨髄性白血病	70歳代/男性	484	不明
その他の臨床試験		急性骨髄性白血病	50歳代/男性	758	関連なし

※10：再発難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2相期からなる第1/2相臨床試験。第1相期では、ポマリドミド2、3、4、5mgを1日1回、21日間連日経口投与して最大耐用量を検討し、第2相期では、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法とポマリドミド単独療法を比較検討しました。

*：POM+Dd群には、投与経路にかかわらず、ポマリドミド及びデキサメタゾンとともにダラツムマブ又はダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合剤の投与を受けたすべての患者が含まれる。

**：おそらく関連ありと判定

1. 適正使用のためのフロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性とRevimate[®]

5. ポマリドミド[®]の投与

6. 注意を要する副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

7 二次発がん

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合> 国際共同臨床試験(MM-007試験)における悪性腫瘍の発現状況

試験名		悪性腫瘍	年齢/性別	POM投与開始から発現までの期間(日)	POMとの関連性
MM-007試験	POM+Bd群	基底細胞癌	60歳代/女性	320	関連なし
		ボーエン病	60歳代/女性	281	関連なし
		基底細胞癌	60歳代/男性	287	関連なし
				294	関連なし
				864	関連あり
				864	関連あり
		基底細胞癌	70歳代/男性	428	関連なし
				陰嚢癌	80歳代/男性
		皮膚有棘細胞癌	70歳代/女性	44	関連なし
				518	関連なし
		皮膚有棘細胞癌	60歳代/男性	546	関連なし
				17	関連なし
		扁平上皮癌	70歳代/男性	261	関連なし
		基底細胞癌		95	関連なし
骨髄異形成症候群	50歳代/女性	512	関連あり		

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能・効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
RevMat[®]

5. ボマリリスト[®]の投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

別添資料

別添1 試験概要

別添2 有害事象共通用語規準V4.0日本語訳JCOG版(抜粋)

別添1 試験概要

<デキサメタゾン併用の場合>

	外国第Ⅲ相臨床試験: MM-003試験 [†]	国内第Ⅰ相臨床試験: MM-004試験 [†]	国内第Ⅱ相臨床試験: MM-011試験 ^{†‡}
試験デザイン	<p>多施設共同ランダム化オープンラベル比較試験</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者455例</p> <p>ランダム化</p> <p>ポマリドミド + 低用量デキサメタゾン (POM+LD-dex) 302例</p> <p>高用量デキサメタゾン (HD-dex) 153例</p> <p>PDまで継続</p>	<p>多施設共同オープンラベル用量漸増試験</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者12例</p> <p><耐量決定期></p> <p>コホート1:6例 ポマリドミド2mg</p> <p>コホート2:6例 ポマリドミド4mg</p> <p>耐量決定期を完了した患者</p> <p><治療期></p> <p>コホート1:6例 ポマリドミド2mg (4mgまで増量可能) + 低用量デキサメタゾン (POM+LD-dex)</p> <p>コホート2:6例 ポマリドミド4mg + 低用量デキサメタゾン (POM+LD-dex)</p> <p>PDまで継続</p>	<p>多施設共同単一群オープンラベル試験</p> <p>再発の多発性骨髄腫患者36例</p> <p>ポマリドミド + 低用量デキサメタゾン (POM+LD-dex) 36例</p> <p>PDまで継続</p>
実施地域	欧州、オーストラリア、カナダ、ロシア、米国	日本	日本
対象	レナリドミド及びボルテゾミブ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455例	レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴があり、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12例	レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴があり、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36例
ポマリドミド投与量	4mg、1～21日目/サイクル ^{*12}	<p><耐量決定期> 2mg/4mg、1、3～21日目/サイクル^{*12}</p> <p><治療期> コホート1:2mg (4mgまで増量可能)、1～21日目/サイクル^{*12}</p> <p>コホート2:4mg、1～21日目/サイクル^{*12}</p>	4mg、1～21日目/サイクル ^{*12}
併用薬	低用量デキサメタゾン:40mg (>75歳:20mg)を1、8、15、22日目/サイクル ^{*12}	<治療期> 低用量デキサメタゾン:40mg (>75歳:20mg)を1、8、15、22日目/サイクル ^{*12}	低用量デキサメタゾン:40mg (>75歳:20mg)を1、8、15、22日目/サイクル ^{*12}
対照薬	高用量デキサメタゾン:40mg (>75歳:20mg)を1～4、9～12、17～20日目/サイクル ^{*12}	—	—

※12: 1サイクル28日間

†: 本剤を投与されるすべての患者に対して、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。

‡: 難治性の多発性骨髄腫患者は組み入れられなかった。

●外国第Ⅲ相臨床試験(MM-003試験)の結果

- ・本剤の奏効が得られるまでの期間の中央値(範囲)は、POM+LD-dex群で8.1週(4.0,48.0週)、HD-dex群で10.5週(4.1,42.1週)でした。
- ・奏効持続期間の中央値(両側95%信頼区間)は、POM+LD-dex群で35.1週(28.4,52.9週)、HD-dex群で28.1週(20.1,37.1週)でした。
- ・重篤な有害事象の発現率は、POM+LD-dex群で61.0%(183/300例)、HD-dex群で53.3%(80/150例)であり、HD-dex群と比較して、POM+LD-dex群で高い傾向が認められました。
- ・減量に至った有害事象の発現率は、POM+LD-dex群で37.7%(113/300例)、HD-dex群で31.3%(47/150例)であり、HD-dex群と比較して、POM+LD-dex群で高い傾向が認められました。
- ・HD-dex群と比較して、POM+LD-dex群で発現率が2倍以上高かった有害事象の主なものは、好中球減少症(51.3%、20.0%)、発熱性好中球減少症(9.3%、0%)、白血球減少症(12.7%、5.3%)でした。

1. 適正使用のための
2. 効果効果
3. 投与患者の選択
4. 安全性と
RevMat®
5. ポマリドミドの投与
6. 注意を要する副作用とその対策
7. 二次発がん

別添

国際共同第II相臨床試験 MM-014試験 [†]	
試験 デザイン	<p>多施設共同マルチコホートオープンラベル試験</p> <p>28日/1サイクル</p> <p>レナリドミドを含む2レジメンの治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者</p> <p>レナリドミドを含む1又は2レジメンの治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者</p> <p>レナリドミドを含む1又は2レジメンの治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者</p>
	<p>コホート A : Pd 群 (56 例)</p> <p>ポマリドミド 4mg(経口投与) : 1~21 日目</p> <p>低用量デキサメタゾン[†] : 40mg(経口投与) : 1, 8, 15, 22 日目</p>
	<p>コホート B : POM+Dd 群 (112 例)</p> <p>ポマリドミド 4mg(経口投与) : 1~21 日目</p> <p>ダラツムマブ 16mg/kg (静脈内投与) 1~2 サイクル : 1, 8, 15, 22 日目</p> <p>3~6 サイクル : 1, 15 日目</p> <p>7 サイクル以上 : 1 日目</p> <p>低用量デキサメタゾン[†] : 40mg(経口投与) : 1, 8, 15, 22 日目</p>
	<p>コホート C : POM+Dd 群 (18 例)</p> <p>ポマリドミド 4mg(経口投与) : 1~21 日目</p> <p>ダラツムマブ 16mg/kg (静脈内投与) 1~2 サイクル : 1, 8, 15, 22 日目</p> <p>3~6 サイクル : 1, 15 日目</p> <p>7 サイクル以上 : 1 日目</p> <p>低用量デキサメタゾン[†] : 40mg(経口投与) : 1, 8, 15, 22 日目</p>
	<p>登録後5年まで、3か月ごとにOS、後続の治療、二次発がんについて追跡調査</p>
	<p>[†] : 75歳を超える患者には20mg/日を経口投与する。 [‡] : 本剤を投与されるすべての患者に対して、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。</p>
実施地域	米国、カナダ、日本
対象 (コホートC)	レナリドミドを含む1又は2レジメンの治療歴を有する日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者
ポマリドミド投与量	4mg、1~21日目/サイクル ^{*12}
併用薬	ダラツムマブ : 1サイクルを28日間とし、1~2サイクルの1, 8, 15, 22日目、3~6サイクルの1, 15日目、7サイクル以降には各サイクルの1日目に1日1回16mg/kg静脈内投与 デキサメタゾン : 1サイクルを28日間とし、各サイクルの1, 8, 15, 22日目にデキサメタゾン40mg(>75歳には20mg)を1日1回経口投与

*12 : 1サイクル28日間

●国際共同第II相臨床試験(MM-014試験:コホートC)の結果

- ・コホートC(日本人におけるPOM+Dd群)の主要評価項目であるORRはITT集団で83.3%でした。
- ・コホートC(日本人におけるPOM+Dd群)の重篤な有害事象は3例(16.7%)で、内訳は肺炎2例及び腫瘍崩壊症候群1例でした。
- ・試験薬最終投与後28日後までに死亡例は認められませんでした。

1. 適正使用のためのフロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と Revimate[®]

5. ポマリドミドの投与

6. 注意を要する副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

別添1 試験概要

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
RevMat®

5. ポマリドミド®の投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

外国第Ⅲ相臨床試験 MMY3013試験	
試験 デザイン	<p>多施設共同ランダム化オープンラベル比較試験</p> <p>前治療数(1, 2~3, 4レジメン以上)、 国際病期分類(ISS)の病期(I, II, III期)による層別化</p> <p>28日/1サイクル</p> <p>追跡期間中央値：16.9ヵ月</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 (304例)</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>POM+Dd 群(151 例)</p> <p>ポマリドミド 4mg(経口投与)：1~21 日目 ダラツムマブ* 16mg/kg(静脈内投与)又は1800mg(皮下投与) 1~2 サイクル：1, 8, 15, 22 日目 3~6 サイクル：1, 15 日目 7 サイクル以上：1 日目 低用量デキサメタゾン†, ‡： 40mg(経口又は静脈内投与)： 1, 8, 15, 22 日目</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>Pd 群(153 例)</p> <p>ポマリドミド 4mg(経口投与)：1~21 日目 低用量デキサメタゾン†： 40mg(経口投与)： 1, 8, 15, 22 日目</p> </div> </div> <p>PD又は許容できない毒性発現まで継続、治療を中止した場合は4週ごとにフォローアップ、PD後又は後続の治療開始後は12週ごとにフォローアップ</p>
	<p>*：本試験開始時点ではダラツムマブ点滴静注の投与が規定されていたが、試験実施中に新規に投与開始する患者はダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合皮下注を投与するよう変更された。 この変更前にダラツムマブ点滴静注を開始していた患者は9週目以降にダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合皮下注の切り替えが許容されていた。 ダラツムマブ点滴静注投与例はPOM+Dd群の151例中7例であり、そのうち4例は投与期間中にダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ配合皮下注に切り替えた。 †：ダラツムマブの投与日にデキサメタソンの投与を医療機関で行い、これをステロイドの投与量及びダラツムマブ投与前に必要な前投薬とする。 ‡：75歳以上の患者には20mg/週を経口投与する。</p>
実施地域	欧州
対象	レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者
ポマリドミド投与量	4mg、1~21日目/サイクル*12
併用薬	<p>ダラツムマブ：1サイクルを28日間とし、1~2サイクルの1, 8, 15, 22日目、3~6サイクルの1, 15日目、7サイクル以降には各サイクルの1日目に1日1回16mg/kgを静脈内投与又は1800mgを皮下投与</p> <p>デキサメタゾン：1サイクルを28日間とし、1, 8, 15, 22日目にデキサメタゾン40mg/週(総投与量)を経口投与。</p> <p>ダラツムマブを投与する際は、ダラツムマブ投与日にデキサメタゾン20mgを前投薬(静脈内投与が望ましい)、静脈内投与は約1時間前、経口投与は1~3時間前)として投与。ダラツムマブ投与翌日に20mgを経口投与。</p> <p>75歳以上の患者にはダラツムマブ投与日に前投薬として20mgの投与のみとした。</p> <p>なお、前投与としてのデキサメタゾンは、長時間型の同等量のステロイドによる代替も可とした。</p>

※12：1サイクル28日間

●外国第Ⅲ相臨床試験(MMY3013試験)の結果

- ・ITT集団における主要評価項目であるPFSはPd群(中央値6.9ヵ月)と比べてPOM+Dd群(中央値12.4ヵ月)で有意に延長しました。(層別log-rank検定、p=0.0018)。
- ・重篤な有害事象の発現は、POM+Dd群75例(50.3%)、Pd群59例(39.3%)でした。主な重篤な有害事象は、POM+Dd群で肺炎23例(15.4%)、下気道感染18例(12.1%)、Pd群で下気道感染14例(9.3%)、肺炎12例(8.0%)でした。
- ・治験薬最終投与30日後までの有害事象による死亡例はPOM+Dd群で16例(10.7%)、Pd群で15例(10.0%)でした。主な死因は有害事象[POM+Dd群11例(7.4%)、Pd群12例(8.0%)]及び病勢進行[POM+Dd群5例(3.4%)、Pd群3例(2.0%)]でした。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

国際共同第Ⅲ相臨床試験: MM-007試験	
試験デザイン	<p>多施設共同ランダム化オープンラベル比較試験</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 559例</p> <p>ランダム化 1:1</p> <p>層別因子: 年齢(≤75 vs >75)、前治療レジメン数(1 vs >1) β2ミクログロブリン値 (<3.5mg/L vs ≥3.5~≤5.5mg/L vs >5.5mg/L)</p> <p>ポマリドミド4mg/日 1~14日目 ボルテゾミブ1.3mg/m² (SC) (1~8サイクル:1,4,8,11日目、≥9サイクル:1,8日目) 低用量デキサメタゾン20mg/日 (ボルテゾミブ皮下投与日及び投与翌日) 281例</p> <p>ボルテゾミブ1.3mg/m² (SC) (1~8サイクル:1,4,8,11日目、≥9サイクル:1,8日目) 低用量デキサメタゾン20mg/日 (ボルテゾミブ皮下投与日及び投与翌日) 278例</p> <p>PDまで継続</p>
実施地域	日本、米国、欧州、カナダ
対象	1~3レジメンの治療歴を有し、直近の骨髄腫治療中又は治療後に病勢進行(PD)した患者で、かつレナリドミドの治療歴があり、過去にボルテゾミブ治療歴がある場合にはボルテゾミブでの治療中又は治療後60日以内に病勢進行しなかった再発又は難治性の多発性骨髄腫患者(日本人患者17例を含む)
ポマリドミド投与量	4mg、1~14日目/サイクル ^{*13}
併用薬	ボルテゾミブ:1サイクルを21日間とし、1~8サイクルの1、4、8、11日、9サイクル以降の1、8日にボルテゾミブ1.3mg/m ² を1日1回静脈内又は皮下投与 デキサメタゾン:1サイクルを21日間とし、デキサメタゾン20mg(>75歳には10mg)を1~8サイクルの1、2、4、5、8、9、11、12日目、9サイクル以降には各サイクルの1、2、8、9日目に経口投与

*13: 1サイクル21日間

●国際共同第Ⅲ相臨床試験(MM-007試験)の結果

- ITT集団全体で、主要評価項目であるPFS(最終解析)はBd群(中央値7.10ヵ月)と比べてPOM+Bd群(中央値11.20ヵ月)で有意に延長しました(層別 log-rank 検定、 $p < 0.0001$)。
- PFSに対して患者背景因子や疾患特性因子等でサブグループ解析を実施した結果、評価患者数が少ないサブグループを除き、いずれのサブグループでもPOM+Bd群のPFSはBd群に比べて良好でした。
- POM+Bd群での重篤な有害事象の発現は159例(57.2%)で、主な重篤な有害事象として肺炎32例(11.5%)、発熱11例(4.0%)、インフルエンザ、下気道感染、肺塞栓症、急性腎障害が各8例(2.9%)、心房細動7例(2.5%)、気道感染、敗血症性ショック、失神が各6例(2.2%)で認められました。
- 治験薬投与期間中で2例以上に認められたPT別の死亡に至った有害事象は、POM+Bd群では、全身健康状態低下4例(1.4%)、死亡3例(1.1%)、敗血症性ショック、心停止各2例(0.7%)であり、Bd群では全身健康状態低下4例(1.5%)でした。

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
Revmate[®]

5. ポマリドミドの投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

別添2 有害事象共通用語規準V4.0日本語訳JCOG版(抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血栓塞栓症	静脈血栓症(例: 表在性血栓症)	静脈血栓症(例: 合併症のない深部静脈血栓症); 内科的治療を要する	血栓症(例: 合併症のない肺塞栓症(静脈)、心内塞栓(動脈)のない血栓症); 内科的治療を要する	生命を脅かす(例: 肺塞栓症、脳血管イベント、動脈系循環不全); 循環動態が不安定または神経学的に不安定; 緊急処置を要する
好中球数減少	<LLN-1,500/mm ³ ; <LLN-1.5×10 ⁹ /L	<1,500-1,000/mm ³ ; <1.5-1.0×10 ⁹ /L	<1,000-500/mm ³ ; <1.0-0.5×10 ⁹ /L	<500/mm ³ ; <0.5×10 ⁹ /L
発熱性好中球減少症	—	—	ANC<1,000/mm ³ で、かつ、1回でも38.3℃(101°F)を超える、または1時間を超えて持続する38℃以上(100.4°F)の発熱	生命を脅かす; 緊急処置を要する
血小板数減少	<LLN-75,000/mm ³ ; <LLN-75.0×10 ⁹ /L	<75,000-50,000/mm ³ ; <75.0-50.0×10 ⁹ /L	<50,000-25,000/mm ³ ; <50.0-25.0×10 ⁹ /L	<25,000/mm ³ ; <25.0×10 ⁹ /L
敗血症	—	—	—	生命を脅かす; 緊急処置を要する
気管支感染 肺感染	—	中等度の症状がある; 内服治療を要する(例: 抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する; IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する
尿道感染 尿路感染	—	限局性; 局所的処置を要する(例: 外用の抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する; IVRによる処置または外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する
腫瘍崩壊症候群	—	—	あり	生命を脅かす; 緊急処置を要する
心不全	症状はないが、検査値(例: BNP[脳性ナトリウム利尿ペプチド])や画像検査にて心臓の異常がある	軽度から中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症; 治療を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する(例: 持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)
心房細動	症状がなく、治療を要さない	内科的治療を要するが緊急性はない	症状があり、内服薬ではコントロール不良、または機器(例: ペースメーカー)やアブレーションによるコントロールが可能	生命を脅かす; 緊急処置を要する
急性腎不全	クレアチニンが>0.3mg/dL増加; ベースラインの1.5-2倍に増加	クレアチニンがベースラインの>2-3倍に増加	クレアチニンがベースラインよりも>3倍または>4.0mg/dL増加; 入院を要する	生命を脅かす; 人工透析を要する

LLN: (施設)基準値下限、ANC: 好中球数(成熟好中球数)、IVR: インターベンショナルラジオロジー
有害事象共通用語規準 V4.0日本語訳JCOG版(CTCAE V4.0 - JCOG)

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 推奇形性と
RevMat®

5. ポマリスタ®の投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
蕁麻疹	体表面積の<10%を占める蕁麻疹; 局所治療を要する	体表面積の10-30%を占める蕁麻疹; 内服治療を要する	体表面積の>30%を占める蕁麻疹; 静注治療を要する	—
ざ瘡様皮疹	体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10-30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない; 社会心理学的な影響を伴う; 身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない; 身の回りの日常生活動作の制限; 経口抗菌薬を要する局所の重複感染	紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず、そう痒や圧痛の有無も問わないが、静注抗菌薬を要する広範囲の局所の二次感染を伴う; 生命を脅かす
斑状丘疹状皮疹	症状(例: そう痒、熱感、ひきつれ)の有無は問わない、体表面積の<10%を占める斑状疹/丘疹	症状(例: そう痒、熱感、ひきつれ)の有無は問わない、体表面積の10-30%を占める斑状疹/丘疹; 身の回り以外の日常生活動作の制限	症状の有無は問わない、体表面積の>30%を占める斑状疹/丘疹; 身の回りの日常生活動作の制限	—
末梢性運動ニューロパチー	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 補助具を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する
末梢性感覚ニューロパチー	症状がない; 深部腱反射の低下または知覚異常	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する
傾眠	普段より傾眠/眠気があるが軽度	中等度の鎮静がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	鈍麻/混迷	生命を脅かす; 緊急処置を要する
錯乱	軽度の見当識障害	中等度の見当識障害; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の見当識障害; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する
疲労	休息により軽快する疲労	休息によって軽快しない疲労; 身の回り以外の日常生活動作の制限	休息によって軽快しない疲労; 身の回りの日常生活動作の制限	—
意識レベルの低下	注意力の低下	鎮静; 刺激に対する反応の低下; 身の回り以外の日常生活動作の制限	覚醒困難	生命を脅かす
回転性めまい	軽度の症状がある	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限	—
浮動性めまい	軽度の浮遊感または身体が動く感覚がある	中等度の浮遊感または身体が動く感覚がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の浮遊感または身体が動く感覚がある; 身の回りの日常生活動作が制限される	—

有害事象共通用語規準 V4.0日本語訳JCOG版(CTCAE V4.0 - JCOG)

1. 適正使用のための
フロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と
Reversible
Mutagenesis[®]

5. ポマリスト[®]の投与

6. 注意を要する
副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

別添2 有害事象共通用語規準V4.0日本語訳JCOG版(抜粋)

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
肝胆道系障害、その他(具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または診断所見のみ; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN
血中ビリルビン増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-10.0×ULN	>10.0×ULN
臨床検査、その他(具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する

ULN : (施設)基準値上限
有害事象共通用語規準 V4.0日本語訳JCOG版(CTCAE V4.0 - JCOG)

1. 適正使用のためのフロー

2. 効能効果

3. 投与患者の選択

4. 催奇形性と RevMate®

5. ボマリスト®の投与

6. 注意を要する副作用とその対策

7. 二次発がん

別添

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—医師等の処方箋により使用すること			

1. 警告

- 1.1** 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には決して投与しないこと。[2.1、9.5参照]
- 1.2** 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。[2.2、9.5参照]
- 1.3** 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、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。[9.4.1、9.5参照]
- 1.4** 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。[9.4.2、16.3参照]
- 1.5** 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。
- 1.6** 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。[9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[1.1、9.5参照]
- 2.2** 適正管理手順を遵守できない患者[1.2、9.5参照]
- 2.3** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ポマリストカプセル 1mg	ポマリストカプセル 2mg
有効成分 (1カプセル中)	ボマリドミド 1mg	ボマリドミド 2mg
添加剤	カプセル内容物	D-マンニトール、部分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

販売名	ポマリストカプセル 3mg	ポマリストカプセル 4mg
有効成分 (1カプセル中)	ボマリドミド 3mg	ボマリドミド 4mg
添加剤	カプセル内容物	D-マンニトール、部分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

3.2 製剤の性状

販売名	ポマリストカプセル 1mg	ポマリストカプセル 2mg	
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	硬カプセル剤	
外形			
* 大きさ	長径	約15.9mm	約19.4mm
	短径	約5.8mm	約6.9mm
	カプセル号数	3	1

販売名	ポマリストカプセル 3mg	ポマリストカプセル 4mg	
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	硬カプセル剤	
外形			
* 大きさ	長径	約19.4mm	約19.4mm
	短径	約6.9mm	約6.9mm
	カプセル号数	1	1

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1** 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。
- 5.2** 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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。[17.1.1-17.1.5参照]

6. 用法及び用量

〈デキサメタゾン併用〉

通常、成人にはボマリドミドとして1日1回4mgを2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〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意		
7.1	本剤を含むがん化学療法は、「17. 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。[17.1.1-17.1.5参照]	
7.2	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。[8.2、9.1.2、11.1.3参照]	
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/μL未満に減少	50,000/μL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。
		1,000/μL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。
好中球減少	500/μL未満に減少又は発熱性好中球減少症(好中球数が1,000/μL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)	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又は水泡形成 本剤の投与を中止すること。
皮疹 ^{注)}	Grade 3	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 3 又は4
上記以外の副作用 ^{注)}	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。

注) GradelはCTCAE V4.0に基づく。

8. 重要な基本的注意	
8.1	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。[16.3参照]
8.2	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等の骨髓抑制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。[7.2、9.1.2、11.1.3参照]
8.3	海外臨床試験において、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。
8.4	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、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。[11.1.8参照]
8.5	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、観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]
8.6	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、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
8.7	心不全、不整脈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、観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]
8.8	肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.12参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1	合併症・既往歴等のある患者
9.1.1	深部静脈血栓症のリスクを有する患者 深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。[1.6、11.1.1参照]
9.1.2	骨髓抑制のある患者 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。

[7.2、8.2、11.1.3参照]
9.1.3 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
9.2 腎機能障害患者 [16.6.1参照]
9.3 肝機能障害患者 [16.6.2参照]
9.4 生殖能を有する者
9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、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。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。[1.3、9.5参照]
9.4.2 男性には、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。本剤は精液中に移行する。[1.4、16.3参照]
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.13参照]
9.6 授乳婦 授乳中の女性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。ラットで乳汁中移行することが報告されている。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は主にCYP1A2及びCYP3A4によって代謝される。

10.2 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 [16.7.1、16.7.3参照]	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 [16.7.2、16.7.3参照]		

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用
11.1.1 深部静脈血栓症、肺塞栓症 深部静脈血栓症(2.0%)、肺塞栓症(1.6%)、静脈塞栓症(0.4%)、静脈血栓症(0.3%)等があらわれることがある。[1.6、9.1.1参照]
11.1.2 脳梗塞(0.2%)
11.1.3 骨髓抑制 好中球減少(48.3%)、血小板減少(23.9%)、貧血(17.5%)、発熱性好中球減少症(4.9%)、汎血球減少症(頻度不明)等の骨髓抑制があらわれることがある。[7.2、8.2、9.1.2参照]
11.1.4 感染症 肺炎(8.9%)、敗血症(1.6%)等の重篤な感染症があらわれることがある。[8.5参照]
11.1.5 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明) 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

<p>な処置を行うこと。</p> <p>11.1.6 腫瘍崩壊症候群(0.2%) 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。[8.6参照]</p> <p>11.1.7 心不全、不整脈 心不全(0.4%)、心房細動(0.8%)、頻脈性不整脈(0.1%)等があらわれることがある。[8.7参照]</p> <p>11.1.8 急性腎障害(0.3%) 急性腎障害等の腎障害があらわれることがある。[8.4参照]</p> <p>11.1.9 過敏症 血管浮腫(頻度不明)、発疹(5.6%)、蕁麻疹(0.2%)等の過敏症があらわれることがある。</p> <p>11.1.10 末梢神経障害 末梢性感覚ニューロパチー(7.2%)、末梢性ニューロパチー(0.7%)、多発ニューロパチー(0.6%)等の末梢神経障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.11 間質性肺疾患(頻度不明)</p> <p>11.1.12 肝機能障害、黄疸(頻度不明) AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.8参照]</p> <p>11.1.13 催奇形性(頻度不明) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[9.5参照]</p> <p>11.2 その他の副作用</p>	<p style="text-align: center;">14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調剤時の注意 脱力アセルをしないこと。</p> <p>14.2 薬剤交付時の注意</p> <p>14.2.1 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ある。</p> <p>14.2.2 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こと。</p>																																													
<table border="1" data-bbox="118 728 778 1406"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>5~10%未満</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘</td> <td>下痢</td> <td>悪心、口内炎、腹痛、口内乾燥、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、痔出血</td> <td>胃腸出血</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>低血圧、高血圧</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>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</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td></td> <td>筋痙攣</td> <td>筋力低下、四肢痛、筋肉痛、背部痛、骨痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td></td> <td></td> <td>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</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神・神経系</td> <td></td> <td></td> <td>浮動性めまい、振戦、味覚不全、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</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td></td> <td>そう痒症、脱毛症、皮膚乾燥、寝汗、紅斑、多汗症、点状出血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労</td> <td>発熱、無力症</td> <td>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</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明	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	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、味覚不全、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、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		<p style="text-align: center;">15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報 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。</p> <p style="text-align: center;">20. 取扱い上の注意</p> <p>20.1 薬剤管理は適正管理手順を厳守し、徹底すること。 20.2 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 有効期間：4年</p> <p style="text-align: center;">21. 承認条件</p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 *21.2 本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「レナリドミド・ボ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。 21.3 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。 21.4 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。</p> <p style="text-align: center;">22. 包装</p> <p>〈ボマリドミドカプセル1mg〉 7カプセル〔7カプセル(PTP)×1〕 〈ボマリドミドカプセル2mg〉 7カプセル〔7カプセル(PTP)×1〕 〈ボマリドミドカプセル3mg〉 7カプセル〔7カプセル(PTP)×1〕 〈ボマリドミドカプセル4mg〉 7カプセル〔7カプセル(PTP)×1〕</p>
	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明																																										
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																																										
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、味覚不全、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、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																																											

●その他の詳細につきましては、電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂に十分ご注意ください。

*:2023年4月改訂(第3版)

製造販売元(輸入)

 プリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求先及び問い合わせ先 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507

販売情報提供活動に関するお問い合わせ窓口 TEL:0120-487-200

製造販売元(輸入)



プリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

文献請求先及び問い合わせ先 メディカル情報グループ TEL:0120-093-507

販売情報提供活動に関するお問い合わせ窓口 TEL:0120-487-200