

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

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、セルジーン株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

セルジーン株式会社

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

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

セルジーン株式会社

目次

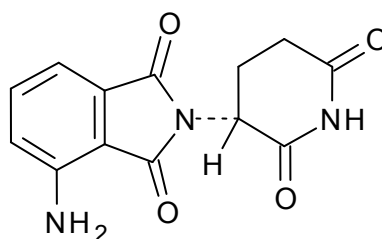
1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1	起原又は発見の経緯	3
1.5.2	多発性骨髄腫の病態及び治療の概要	3
1.5.2.1	国内での多発性骨髄腫患者数	3
1.5.2.2	多発性骨髄腫の病因及び病態	4
1.5.2.3	多発性骨髄腫の治療	4
1.5.3	開発の経緯	5
1.5.3.1	非臨床試験の概略	5
1.5.3.1.1	品質に関する試験	5
1.5.3.1.2	薬理試験	6
1.5.3.1.3	薬物動態試験	6
1.5.3.1.4	毒性試験	6
1.5.3.2	臨床開発の概略	8
1.5.3.2.1	海外での臨床開発の経緯	8
1.5.3.2.2	国内での臨床開発の経緯	9
1.5.3.2.3	規制当局の助言	9
1.5.3.2.4	進行中の試験及び今後予定される開発計画	12
1.5.4	特徴及び有用性	12
1.5.4.1	非臨床試験結果からみた特徴及び有用性	12
1.5.4.2	臨床試験結果からみた特徴及び有用性	12
1.5.4.2.1	ベネフィット	12
1.5.4.2.2	リスク	14
1.5.4.3	本剤の臨床上の位置付け	14
1.5.4.4	本承認申請に用いる臨床データパッケージ	15

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

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抑制作用も有する抗悪性腫瘍剤である。ポマリドミドの構造式を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1 ポマリドミドの構造式



及び鏡像異性体

ポマリドミドを含む IMiDs 化合物は、腫瘍細胞に対する直接作用及び免疫系を制御して間接作用により MM 細胞に対する抗腫瘍効果を発現する。このように、MM 細胞や免疫細胞を含む様々なタイプの細胞に対し作用を有することから、複数の標的分子が存在し、様々な細胞内シグナル伝達経路（特に、腫瘍細胞の細胞周期停止、細胞死誘導及び免疫細胞の活性化に関わる細胞内シグナル伝達経路）に影響することが示唆される。

近年、サリドマイドの催奇形性に関与する因子として、ユビキチン E3 リガーゼ複合体の構成因子であるセレブロン (CRBN, 別名 Cereblon) が同定された¹⁾。ポマリドミドも CRBN への結合を介して、MM 細胞の増殖阻害やサイトカイン産生制御を行っていると考えられる。

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 MM 細胞に対しても、高い抗腫瘍活性が示された。さらに、臨床試験でも、レナリドミド及びボルテゾミブに耐性となった MM に対し良好な結果が認められていることから、再発又は難治性に移行した MM に対して有効であることが期待されている。

1.5.2 多発性骨髄腫の病態及び治療の概要

1.5.2.1 国内での多発性骨髄腫患者数

国内での MM の総患者数は 2011 年 10 月時点で約 14,000 人と報告されている²⁾。総患者数は 2～3 年で 1000 人程度増加していること³⁾及び人口動態調査から、現在の MM の総患者数は約 15,000 人と推測される。2008 年の人口 10 万人あたりの年齢調整罹患率 (10 万人あたり新たに診断される患者数) は 2.3 人で⁴⁾、女性に比べて男性でやや多く、診断時の年齢 (中央値) は 66 歳である²⁾。MM は予後不良の疾患であり、2012 年の国内での MM による死亡患者数は 4607 人に上った⁴⁾。

1.5.2.2 多発性骨髄腫の病因及び病態

MM は、「B リンパ球から分化した形質細胞の腫瘍で、その産物である単クローン性免疫グロブリン（M タンパク）の産生や、貧血を主とする造血障害、易感染性、腎障害、溶骨性変化などの多彩な臨床症状を呈する疾患である」と定義されている⁵⁾。

形質細胞は B リンパ球の最終分化段階の細胞であり、正常な状態では体内に侵入した細菌やウイルスなどの異物を取り除く抗体（免疫グロブリン）を産生する。正常な骨髄細胞内で形質細胞の占める割合は骨髄細胞全体の 1%程度である。

しかし、MM では骨髄中の形質細胞は腫瘍化しており、骨髄細胞全体の 10%から多い場合で 90%を占めることもある⁶⁾。腫瘍化した形質細胞が過剰になると、赤血球、白血球、血小板が産生されなくなる。また、腫瘍化した形質細胞は 1 種類の異常な抗体（単クローン性免疫グロブリン：M タンパク）を多量に産生し、同時に他の種類の正常な抗体を著しく減少させる。さらに、腫瘍化した形質細胞は破骨細胞の前駆細胞を活性化させ、サイトカインやケモカインを産生する。このような形質細胞の腫瘍化とその産物が、各臓器に悪影響を及ぼし、様々な MM の症状を引き起こす原因となる。

1.5.2.3 多発性骨髄腫の治療

MM の治療は、年齢や全身状態等から自家造血幹細胞移植を伴う大量化学療法に適応患者か非適応患者であるかで大別され、さらに段階に応じて大きく初期治療、維持療法、再発又は難治性の治療（サルベージ治療）に分けられる。それぞれの段階での具体的な治療方針は、患者の年齢、全身状態、症状、病期、合併症の有無、前治療などを勘案して決定される。

未治療の MM に対する初期治療としては、従来、MP 療法（メルファラン＋プレドニゾロン療法）や VAD 療法（ビンクリスチン＋ドキシソルビシン＋デキサメタゾン療法）などのアルキル化剤を中心とした多剤併用化学療法や HDD 療法（大量デキサメタゾン療法、以降に記載する臨床試験では HD-dex と表記）などが実施され、移植適応患者では自家造血幹細胞移植を伴う大量化学療法が実施されてきた。

2011 年に国内でボルテゾミブが未治療の MM を含む「多発性骨髄腫」の治療薬として承認されて以降、多剤併用化学療法に代わり、ボルテゾミブを含むレジメンが初期治療として広く用いられるようになった。特に、MPB 療法（MP＋ボルテゾミブ療法）は、MP 療法に比べて、PFS 及び OS を有意に延長することが報告されており⁷⁾、現時点では MM の初期治療として推奨されている。しかし、初期治療として有効性が高いボルテゾミブを含む治療法でも、MM が治癒することはない、いずれ再発に至る。

初期治療後に再発した場合の治療法として、従来は様々な多剤併用療法が使用されていたが、レナリドミド及びサリドマイドが再発又は難治性の MM に対する治療薬として承認されて以降、これらの薬剤が MM のサルベージ治療の標準的治療として用いられるようになった。

このように、MM 治療では、近年開発されてきた新規薬剤（ボルテゾミブ、レナリドミド、サリドマイド）を早期に導入し、順番に使うことで、より長期の疾患コントロールを目指す治療が確立されつつある。しかし、これら新規薬剤のいずれの治療でも MM は治癒することなく再発に至る。再発までの期間が短く、再発前の治療法が有効でない場合は他の治療法を検討する必要がある。また、再発後の治療を繰り返すごとに奏効持続期間が短くなり、遂にはどの治療法も有効

でなくなり、難治性（治療抵抗性）の状態に移行し、最終的に死に至る。しかし、ボルテゾミブ、レナリドミド又はサリドマイドの治療後に病勢進行した MM に対して有効であることが検証された承認薬は国内では存在していない。

したがって、このような治療抵抗性状態に移行した MM の予後を改善し、より長期的に MM をコントロールできる新たな治療薬の開発が強く望まれている。

1.5.3 開発の経緯

米国 Celgene 社により、非臨床試験でポマリドミドが MM 細胞増殖抑制効果を含む多様な薬理作用を有することが確認され、初期臨床試験でポマリドミドの安全性に大きな問題がないことが確認された。加えて、ポマリドミドは、他の免疫調節薬であるレナリドミドやサリドマイドと類似の化学構造を有するが、非臨床試験より、骨髄腫細胞に対する増殖抑制作用及び免疫反応制御作用がサリドマイドよりも強いことが明らかとなった（表 1.5 - 1）。さらに、レナリドミドに対し耐性を獲得した細胞に対しても増殖阻害活性を有する。

これらのことから、ポマリドミドは MM の治療薬としての有用性が期待され、米国で再発又は難治性の MM の治療を目標適応症として開発するに至った。

表 1.5 - 1 ポマリドミド、サリドマイド及びレナリドミドの薬理活性（EC₅₀ (μM)）

	ポマリドミド	サリドマイド	レナリドミド
細胞増殖阻害活性（MM1.S 細胞）	0.01-0.1	> 100	0.1-1
免疫調節作用（T 細胞、IL-2 産生促進）	0.01	> 100	0.15
抗炎症作用（PBMC、TNF-α 産生抑制）	0.01	60	0.03
血管新生阻害作用	0.33	0.17	1.8

IL-2=interleukin-2; TNF-α=tumor necrosis factor alpha

Source: Corral, 1999⁸; Hideshima, 2000⁹; Lu, 2009¹⁰; Celgene Report PD 365¹¹.

1.5.3.1 非臨床試験の概略

非臨床試験では、ポマリドミドの薬理、薬物動態及び毒性試験を実施した。非臨床試験の開発の経緯を図 1.5-2 に示す。

1.5.3.1.1 品質に関する試験

1.5.3.1.1.1 原薬

ポマリドミドは、ラセミ体であり旋光性を示さない。長期保存試験及び加速試験では安定な結果が得られ、リテスト期間を 3 年に設定した。

1.5.3.1.1.2 製剤

ポマリドミド 1 mg 製剤は 4 号カプセル、2 mg 製剤、3 mg 製剤及び 4 mg 製剤は 2 号カプセルを用いた硬カプセル剤であり、1 カプセル中、ポマリドミドとしてそれぞれ 1 mg、2 mg、3 mg 及び 4 mg を含有する。添加物は D-マンニトール、アルファ化デンプン及びフマル酸ステアリルナトリウム。

ムであり、日局又は薬添規収載品である。本剤の長期保存試験及び加速試験の結果、有効期間を3年に設定した。

1.5.3.1.2 薬理試験

薬理試験では、効力を裏付ける試験として *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。*In vitro* 試験では造血器腫瘍細胞及び固形癌細胞に対する増殖阻害作用、細胞死誘導作用、血管新生阻害作用、サイトカイン産生調節作用、造血幹細胞に対する分化誘導作用、シクロオキシゲナーゼ発現阻害作用及び作用機序を検討し、*in vivo* 試験では MM 細胞を移植した重症複合免疫不全マウスを用いて腫瘍増殖抑制作用を検討した。

副次的薬理試験では、中枢神経系疾患を対象としたグリア細胞からのサイトカイン産生に対する作用、内皮前駆細胞分化促進作用に起因する創傷治癒作用及び紫外線 B 波により惹起される TNF- α 産生に対する抑制作用を検討した。

薬力学的薬物相互作用試験では、デキサメタゾン又は化学療法剤等との併用効果を検討した。

安全性薬理試験では中枢神経系に対する作用、心血管系及び呼吸器系に対する作用を「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(GLP) 管理下で実施した。

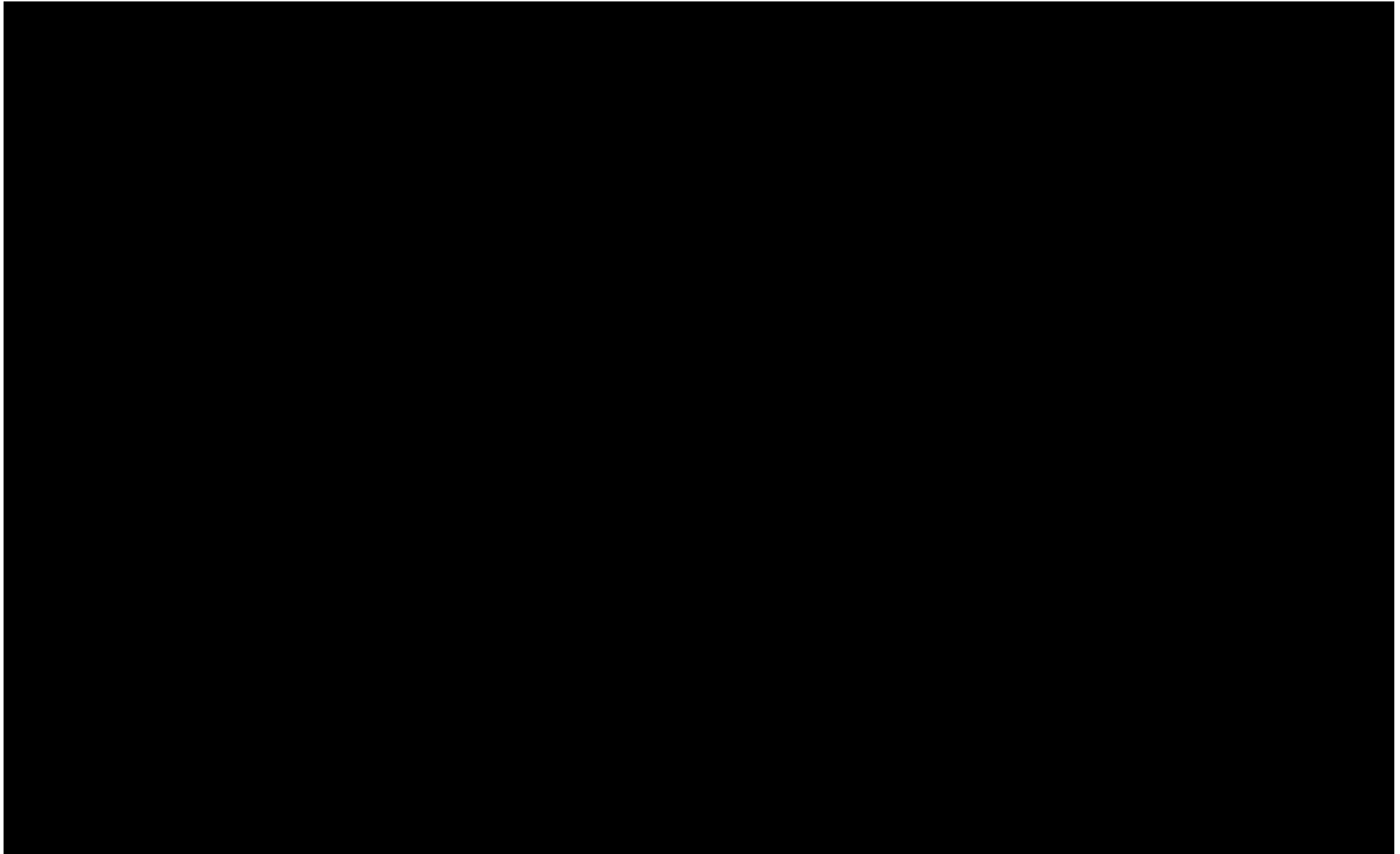
1.5.3.1.3 薬物動態試験

薬物動態試験は、*in vitro* 及び *in vivo* で検討した。ラット及びサルでの単回又は反復投与時の経口吸収試験、ラット及びサルでの組織分布及び排泄試験、ウサギでの胎盤通過性試験、ラットでの乳汁移行性試験、マウスでの中枢移行性試験並びに血漿タンパク結合性試験を実施した。代謝試験では、ラット及びサルでの血漿、尿及び糞中代謝物、並びに肝薬物代謝系酵素に及ぼす影響を検討した。また、その他の薬物動態試験としてポマリドミドの異性体変換を検討した。これらの薬物動態試験は、一部の試験を除き GLP 管理下で実施した。

1.5.3.1.4 毒性試験

毒性試験では、マウス及びラットでの単回投与毒性試験、マウス、ラット及びサルでの反復投与毒性試験、遺伝毒性試験として細菌又は哺乳動物細胞系を用いた *in vitro* 変異原性試験、ヒト末梢血を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験、並びにラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施した。生殖発生毒性試験のうち胚・胎児発生に関する試験では、ラット及びウサギを用い、ウサギ試験ではサリドマイドを陽性対照として設定した。投与経路は臨床投与経路に準じて経口投与としたが、単回投与試験は、静脈内投与でも実施した。なお、がん原性試験は実施しなかった。すべての毒性試験は、ICH ガイドラインに従い、GLP 管理下で実施した。

図 1.5-2 ポマリドミドカプセルの開発の経緯（品質に関する試験，非臨床試験）



1.5.3.2 臨床開発の概略

非臨床試験でポマリドミドが MM 細胞増殖抑制作用、免疫反応制御作用、及び血管新生阻害作用をはじめとする多彩な薬理作用を有することが確認され、また、初期臨床試験でポマリドミドの安全性に大きな問題がないことが確認された。このことから、ポマリドミドは MM の治療薬として有用性が高いことが期待され、海外で臨床試験が実施された。

臨床開発の経緯を図 1.5-3 に示す。

1.5.3.2.1 海外での臨床開発の経緯

海外では、まず、第 I 相試験 CC-4047-MM-001 試験 (MM-001 試験) 及び複数の医師主導型試験が実施され、MM に対するポマリドミドの有効性が示唆された。これらの結果を受けて、2009 年 12 月より第 I/II 相試験として CC-4047-MM-002 試験 (MM-002 試験) の第 II 相期が実施された。

MM-002 試験 (第 II 相期) では、再発難治性の MM 患者のうち、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後 60 日以内に病勢進行した患者を対象に多施設共同ランダム化オープンラベルデザインを用いて、ポマリドミドの単独療法及び低用量デキサメタゾンとの併用療法の有効性及び安全性を評価した。その結果、ポマリドミドの単独療法と比べてポマリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法は有効性が高いことが示され、安全性も忍容可能な範囲と考えられた。

当該成績に基づき、ポマリドミドは、米国で「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多発性骨髄腫」の効能・効果にて、2013 年 2 月に米国食品医薬品局 (FDA) から accelerated approval (迅速承認) を得た。

また、有効性の検証試験として、2011 年 3 月より第 III 相試験 CC-4047-MM-003 試験 (MM-003 試験) が実施され、難治性又は再発難治性の MM 患者のうち、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後 60 日以内に病勢進行した患者を対象に、多施設共同ランダム化オープンラベルデザインを用いて、高用量デキサメタゾン単独療法 (HD-dex 単独群) に対するポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法 (Pom+LD-dex 群) の有効性及び安全性を比較した。その結果、Pom+LD-dex 群での無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、MM の奏効率等が HD+dex 群と比べて改善し、また、安全性プロファイルも忍容可能な範囲内と考えられ、難治性又は再発難治性の MM 患者に対するポマリドミドの有用性が検証された。

当該成績に基づき、ポマリドミドは、欧州で「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難治性の多発性骨髄腫」の効能・効果にて、2013 年 8 月に欧州医薬品庁 (EMA) から販売承認を取得した。

さらに、ポマリドミドは、MM の国際的な標準治療ガイドラインである National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の治療ガイドライン (version 2, 2014) の中で、サルベージ療法の 1 つ (カテゴリー 2A) として推奨されている¹²⁾。

1.5.3.2.2 国内での臨床開発の経緯

国内ではボルテゾミブやレナリドミドといった薬剤が承認され、これらの薬剤による治療が可能となっている。しかし、承認以降、これらの薬剤による治療にもかかわらず、再発・進行した難治性の MM 患者が一定数認められ始めたことから、セルジーン株式会社は、その後の有用な治療法がないことは海外同様に国内に存在する MM 疾患領域の Unmet medical needs と判断し、国内でポマリドミドの開発に着手した。

国内第 I 相試験 CC-4047-MM-004 試験 (MM-004 試験) を 2012 年 4 月より開始し、日本人の難治性又は再発難治性の MM 患者での耐量、薬物動態、安全性、有効性を評価した。その結果、欧米での承認用法・用量 (1 日 1 回 4 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬。これを 1 サイクルとして繰り返す) が日本人 MM 患者でも忍容可能であること、安全性プロファイルに顕著な国内外差はないことが示された。また、外国人 MM 患者での結果と同様に、薬物動態は線形性を示し、薬物動態学的パラメータも類似していた。有効性も、全投与患者 12 名中 3 名で奏効がみられた。

さらに、再発難治性の MM 患者を対象に申請用法・用量でポマリドミドの有効性及び安全性を評価する国内第 II 相試験 CC-4047-MM-011 試験 (MM-011 試験) を 2013 年 12 月より開始し、2014 年 1 月 1 日データカットオフ時点で 6 名中 1 名で奏効がみられた。

これらのことから、日本人 MM 患者に対する一定の有効性が期待できると考えられた。

承認申請に先立ち、本剤は再発又は難治性の MM に対して、2014 年 6 月 11 日に希少疾病用医薬品の指定を受けた [指定番号: (26 薬) 第 342 号]。

なお、上述した海外での承認取得状況や良好な海外臨床試験成績等を踏まえて、日本骨髄腫患者の会からは厚生労働省に対しポマリドミドをはじめとする薬剤の早期開発・承認の要望書が提出された。

1.5.3.2.3 規制当局の助言

国内でポマリドミドの開発を進めていくうえで、2014 年 12 月 1 日に

を相談する目的で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との相談を実施した。すなわち、相談を実施した。相談の結果、PMDA から

相談事項

相談事項は、

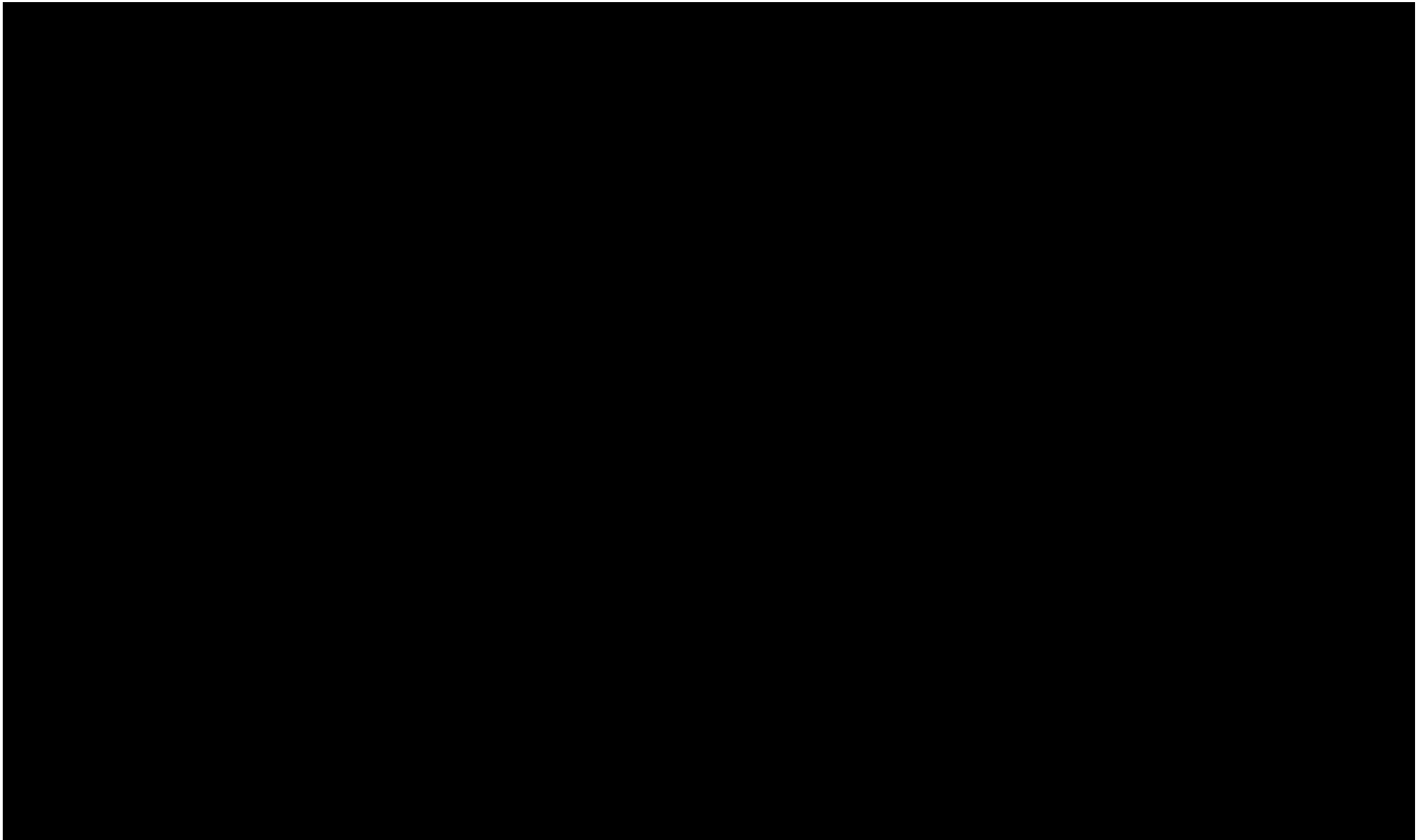
■ [REDACTED] ■ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

PMDA の見解及び相談者の意見

[REDACTED] [REDACTED]
■ [REDACTED] ■ [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] ■ [REDACTED] ■ [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] ■ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] ■ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]

当該見解を踏まえ、 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] ■
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 承認申請を行うものである。

図 1.5-3 ポマリドミドカプセルの開発の経緯（臨床試験）



1.5.3.2.4 進行中の試験及び今後予定される開発計画

本申請パッケージに含まれる MM 患者を対象とした臨床試験は MM-001 試験を除き、進行中である (図 1.5-3)。現段階では、本申請の用法・用量、効能・効果の他に開発計画はない。

1.5.4 特徴及び有用性

1.5.4.1 非臨床試験結果からみた特徴及び有用性

ポマリドミドは以下のような多様な薬理作用を示した。

In vitro 試験

1. レナリドミドに対し耐性を獲得した MM 細胞に対しても、増殖抑制作用を示した。
2. 種々のヒト MM 細胞に対して増殖抑制作用を示し、その作用はデキサメタゾンとの併用で増強した。
3. ヒト末梢血単核球での TNF- α , IL-1 β , IL-6 及び IL-12 などの炎症性サイトカイン産生を阻害し、抗炎症性サイトカイン IL-10 の産生を促進した。また、ヒト T 細胞では IL-2 産生及び IFN- γ 産生を促進した。
4. 血管内皮細胞の遊走や微小血管の形成を抑制することにより血管新生を阻害した。

In vivo 試験

1. ヒト MM 細胞 (NCI-H929) を移植した重症複合免疫不全マウスで、用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示し、その作用はデキサメタゾンとの併用で増強した。

ポマリドミドは、ユビキチン E3 リガーゼ複合体の構成タンパクである CRBN に結合する。ポマリドミドに長期間曝露され、耐性を獲得した MM 細胞亜株では、CRBN の発現が低下しており、また人為的に CRBN の発現量を減少させた細胞では、ポマリドミドに対する感受性が低下していた。ポマリドミドの有する多彩な薬理作用のうち、少なくとも腫瘍細胞増殖抑制作用及びサイトカイン産生制御作用は、CRBN を介していると考えられた。

1.5.4.2 臨床試験結果からみた特徴及び有用性

1.5.4.2.1 ベネフィット

再発又は難治性の MM 患者に対して、ポマリドミドは低用量デキサメタゾンとの併用により以下のベネフィットを有すると考える。

1. ポマリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法の、高用量デキサメタゾン単独療法と比べて無増悪生存期間（PFS）を有意に延長する。

海外第 III 相 MM-003 試験の結果、難治性又は再発難治性の MM 患者にポマリドミドを低用量デキサメタゾンと併用投与したとき、高用量デキサメタゾン単独投与したときと比べて、PFS が有意に延長した。

また、MM-003 試験での PFS に対するサブグループ解析の結果、性別（男性／女性）、年齢層（65 歳以下／65 歳超、75 歳以下／75 歳超）、過去の抗骨髄腫治療レジメン数（2 以下／3 以上）、過去の治療反応別（難治性／再発難治性／不耐容性）、ベースライン時の β_2 -ミクログロブリン濃度（3.5 mg/L 未満／3.5 mg/L 以上かつ 5.5 mg/L 未満／5.5 mg/L 以上）、アルブミン濃度（3.5 g/dL 未満／3.5 g/dL 以上）、ECOG PS（0／1 以上）、細胞遺伝学的異常（高リスク／非高リスク／改変高リスク）、腎機能（クレアチニンクリアランスが 45 mL/min 未満／45 mL/min 以上かつ 60 mL/min 未満／60 mL/min 以上）にかかわらず、いずれのサブグループでも、全体での結果と同様にポマリドミドと低用量デキサメタゾン併用療法の良好な有効性が示された。

2. ポマリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法の、高用量デキサメタゾン単独療法と比べて全生存期間（OS）を有意に延長する。

海外第 III 相 MM-003 試験の結果、難治性又は再発難治性の MM 患者にポマリドミドを低用量デキサメタゾンと併用投与したとき、高用量デキサメタゾン単独療法と比べて、OS が有意に延長した。

3. ポマリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法の奏効率は、高用量デキサメタゾン単独療法と比べて高い。

海外第 III 相 MM-003 試験の結果、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法で部分奏効以上の奏効を示した被験者の割合（奏効率）は、高用量デキサメタゾン単独療法と比べて高かった。

また、国内第 I 相 MM-004 試験及び第 II 相 MM-011 試験でも、ポマリドミドが低用量デキサメタゾンとの併用で投与された被験者で部分奏効以上の奏効が認められており、海外臨床試験と同様に日本人でも良好な有効性が期待できることが示唆された。

4. ポマリドミドは経口カプセル剤であり、MM 患者にとって治療に伴う負担が軽く、利便性が高い。

国内での MM 治療では、ボルテゾミブ療法をはじめ静脈内注射を伴う治療法が少なくなく、患者の苦痛や不便を伴う。一方、ポマリドミドは経口カプセル剤であり、また、ポマリドミドと併用する低用量デキサメタゾンも経口剤であることから、注射に伴う苦痛を回避できること、患者のこれまでのライフスタイルを崩すことなく治療が継続できること、投与が簡便であり医療スタッフの労力軽減が可能になることが想定される。これらは明確な臨床的利益であり、ベネフィットの 1 つに挙げられると考える。

1.5.4.2.2 リスク

再発又は難治性の MM 患者に対して、ポマリドミドと低用量デキサメタゾンとの併用療法は以下のリスクを有すると考える。

1. ポマリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法での主な有害事象は、好中球減少症、血小板減少症などの血液学的事象である。

海外第 III 相 MM-003 試験の結果、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法で最も多く発現した有害事象は好中球減少症や血小板減少症といった血液学的事象であった。特に、好中球減少症のほとんどはポマリドミドとの関連性が否定できないと考えられ、その重症度もほとんどがグレード 3 又は 4 であった。しかし、好中球減少症や血小板減少症によってポマリドミドの投与中止に至ることは少なく、ポマリドミドの減量、休薬又は対症療法により管理可能であった。

また、国内第 I 相 MM-004 試験、国内第 II 相 MM-011 試験でも、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法で多く発現した有害事象は好中球減少症や血小板減少症といった血液学的事象であり、日本人 MM 患者特有の傾向は認められなかった。

2. ポマリドミドと低用量デキサメタゾンの併用療法では、非血液学的事象として疲労、無力症、便秘、下痢などが発現することがある。

海外第 III 相 MM-003 試験の結果、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法では非血液学的事象として疲労、無力症、便秘、下痢が比較的多く認められたが、その重症度は多くがグレード 1 又は 2 であった。なお、肺炎などの感染症を発症することがあるが、このような感染症は MM 患者では一般的に予期される事象である。

3. ポマリドミドは催奇形性を有する可能性が否定できない。

ポマリドミドがヒトに対して催奇形性を有する可能性は明らかでないが、これまでの非臨床試験ではラット及びウサギで催奇形性が認められている。したがって、ポマリドミドはヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できない薬剤として慎重に取り扱う必要がある。

妊婦及び妊娠している可能性のある女性患者へのポマリドミドの投与は禁忌である。また、妊娠する可能性がある女性患者にポマリドミドを投与する場合には妊娠反応検査で陰性であることを確認する必要がある。さらに、男性患者及び妊娠する可能性がある女性患者はポマリドミドの服用期間中は性交時に適切な避妊措置を講じることも必須である。申請者は、リスクマネジメント計画として、ポマリドミド投与による催奇形性のリスクを最小化するための最小化活動を計画している。よって、MM 患者に対して、これらの計画が適正に実施されることにより、催奇形性のリスクを最小化することが可能と考える。

1.5.4.3 本剤の臨床上の位置付け

ポマリドミドは、海外第 III 相比較試験 MM-003 試験で、ボルテゾミブ及びレナリドミドの治療が不良であった難治性又は再発難治性の MM 患者に対して有用であることが検証された。

米国でポマリドミドは、希少疾病用医薬品の指定を受けた中で開発され、「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

た多発性骨髄腫」の効能・効果にて、2013年2月8日にFDAから accelerated approval (迅速承認)を得た。また、欧州でもポマリドミドは、希少疾病用医薬品の指定を受けた中で開発され、「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難治性の多発性骨髄腫」の効能・効果にて、2013年8月5日にEMAから販売承認を取得した。さらに、ポマリドミドは、MMの国際的な標準治療ガイドラインである National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の治療ガイドライン (version 2, 2014) の中でもサルベージ療法の1つとして推奨されている¹²⁾。加えて、上述した海外での販売承認取得状況や良好な海外臨床試験成績等を踏まえて、2013年8月28日付で日本骨髄腫患者の会から厚生労働省に対し、ポマリドミドをはじめとする薬剤の早期開発・承認の要望書が提出された。

このように、ポマリドミドは海外でレナリドミド及びボルテゾミブによる治療後に再発した又は難治性に移行したMMに対して販売承認を取得した画期的な治療薬である。レナリドミドやボルテゾミブといった新規薬剤を基盤とした国内でのMMの治療アルゴリズムが新しく確立しつつある今、これらの新規薬剤による治療にもかかわらず再発・進行した難治性のMMに有効な治療法がない国内での医療現場にとって、ポマリドミドはMMの治療選択肢を充実させ、MMに対する治療効果及び予後を改善、向上させることが期待できる新薬である。

以上、ポマリドミドは、デキサメタゾンとの併用で再発又は難治性の日本人MM患者にとって有用な経口治療薬となることが期待できる。

1.5.4.4 本承認申請に用いる臨床データパッケージ

本承認申請での臨床データパッケージを図1.5-4に示す。

これらの国内臨床試験及び海外臨床試験成績に基づき、以下の内容にて医薬品製造販売承認申請を行う。

【効能・効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

【用法・用量】

デキサメタゾンとの併用において、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。

図 1.5-4 臨床データパッケージの概要

相	国内試験	海外試験
第 I 相	MM-004 試験：12 名 (MM 患者／薬物動態)	CP-005 試験：28 名 (健康人／生物学的同等性, 食事の影響)
		CP-007 試験：72 名 (健康人／生物学的同等性)
		1398/132 試験：30 名 (健康人／単回投与)
		CP-006 試験：33 名 (健康人／反復投与)
		CP-004 試験：8 名 (健康人／マスバランス)
		CP-008 試験：32 名 (健康人／薬物相互作用)
		CP-010 試験：72 名 (健康人／thorough QT)
		MM-001 試験：45 名 (MM 患者／薬物動態)
第 I/II 相		MM-002 試験：38 名/221 名 (MM 患者)
第 II 相	MM-011 試験：9, 36 名 ^a (MM 患者)	IFM2009-02 試験：84 名 (MM 患者)
第 III 相		MM-003 試験：455 名 (MM 患者)
		MF-002 試験：250 名 (骨髄線維症患者)

；評価資料， ；参考資料

a. 20 年 月 日データカットオフ時点では 9 名，20 年 月 日データカットオフ時点では 36 名

¹ Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, Hotta K, Imamura Y, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. Science. 2010;327(5971):1345-50.

² 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 23 年 患者調査報告 (傷病分類編). Available from: URL: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syobyoby/dl/h23syobyoby.pdf>

³ 独立行政法人統計センター. 平成 23 年 患者調査. Available from: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001103075

⁴ がんの統計編集委員会 (編). がんの統計 '13. 公益財団法人がん研究振興財団. P58-61, P70-3. Available from: http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2013/cancer_statistics_2013.pdf

⁵ 日本骨髄腫学会 [編]. 多発性骨髄腫の診療指針. 第 3 版. 文光堂; 2012.

⁶ 大久保幾久美 [編著]. 多発性骨髄腫ハンドブック. 2010 年版. ライフポート; 2010.

⁷ San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008; 359: 906-17.

⁸ Corral LG, Haslett PA, Muller GW, Chen R, Wong LM, Ocampo CJ, et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha. J Immunol. 1999;163(1):380-6.

⁹ Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, Raje N, Davies FE, Tai YT, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. Blood 2000;96(9):2943-50.

- ¹⁰ Lu L, Payvandi F, Wu L, Zhang LH, Hariri RJ, Man HW, et al. The anti-cancer drug lenalidomide inhibits angiogenesis and metastasis via multiple inhibitory effects on endothelial cell function in normoxic and hypoxic conditions. *Microvasc. Res.* 2009; 77(2): 78-86.
- ¹¹ Xu W. Cytokine profiling for five classes of IMiDs in primary human PBMCs and CD4+ T lymphocytes. PD 365. Celgene USA. 2004.2-2004.4
- ¹² National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) . NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 2. 2014. Available from:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

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

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

セルジーン株式会社

目 次

1.6	外国における使用状況等に関する資料.....	3
-----	------------------------	---

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ポマリドミドの外国における承認状況は、表 1.6-1 のとおりである。2014 年 11 月現在、米国、カナダ、欧州（欧州連合各国 28 カ国及び欧州経済領域 2 カ国）スイス、イスラエル、オーストラリア及び韓国を含む 36 カ国で承認されている。

表 1.6-1 外国における承認状況（2014 年 11 月現在）

国名	申請年月日	承認年月日	発売年月日
米国	2012 年 4 月 10 日	2013 年 2 月 8 日	2013 年 2 月 13 日
カナダ	2013 年 6 月 19 日	2014 年 1 月 20 日	2014 年 2 月 21 日
欧州*	2012 年 5 月 30 日	2013 年 8 月 5 日	—
アイルランド*	—	—	—
英国*	—	—	2013 年 8 月 15 日
イタリア*	—	—	2013 年 10 月 4 日
エストニア*	—	—	—
オーストリア*	—	—	2013 年 9 月 11 日
オランダ*	—	—	2013 年 10 月 1 日
キプロス*	—	—	—
ギリシャ*	—	—	—
クロアチア*	—	—	—
スウェーデン*	—	—	2013 年 9 月 26 日
スペイン*	—	—	—
スロバキア*	—	—	—
スロベニア*	—	—	—
チェコ*	—	—	—
デンマーク*	—	—	2013 年 11 月 28 日
ドイツ*	—	—	2013 年 9 月 2 日
ハンガリー*	—	—	—
フィンランド*	—	—	2013 年 9 月 12 日
フランス*	—	—	—
ブルガリア*	—	—	—
ベルギー*	—	—	—
ポーランド*	—	—	—
ポルトガル*	—	—	—
マルタ*	—	—	—
ラトビア*	—	—	—
リトアニア*	—	—	—
ルーマニア*	—	—	—
ルクセンブルク*	—	—	2013 年 10 月 1 日
アイスランド ⁺	—	2013 年 9 月 4 日	—
ノルウェー ⁺	—	2013 年 8 月 15 日	2014 年 2 月 1 日
スイス	2012 年 8 月 31 日	2014 年 6 月 2 日	2014 年 6 月 10 日

国名	申請年月日	承認年月日	発売年月日
イスラエル	2013 年 5 月 27 日	2014 年 6 月 12 日	2014 年 1 月 1 日
オーストラリア	2013 年 5 月 29 日	2014 年 7 月 1 日	2014 年 11 月 1 日
韓国	2014 年 3 月 10 日	2014 年 8 月 4 日	2014 年 12 月 10 日

*：中央審査方式による審査にて承認を取得したため、申請年月日及び承認年月日は同一である。

＋：欧州経済領域加盟国

承認を取得した主要国（米国及び欧州）の添付文書として、米国添付文書（US Prescribing Information：US-PI）の原文及びその和訳を 1.6.1 に、欧州製品概要（EU Summary of Product Characteristics：EU-SPC）の原文及びその和訳を 1.6.2 に、企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の原文を 1.6.3 に示す。

1.6.1 米国添付文書の原文及び和訳

米国添付文書（US Prescribing Information : US-PI）の原文及び和訳について、以下に示す。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use POMALYST safely and effectively. See full prescribing information for POMALYST.

POMALYST® (pomalidomide) capsules, for oral use
Initial US Approval: 2013

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY and VENOUS THROMBOEMBOLISM

See full prescribing information for complete boxed warning

EMBRYO-FETAL TOXICITY

- POMALYST is contraindicated in pregnancy. POMALYST is a thalidomide analogue. Thalidomide is a known human teratogen that causes severe life-threatening birth defects (4, 5.1, 8.1).
- For females of reproductive potential: Exclude pregnancy before start of treatment. Prevent pregnancy during treatment by the use of 2 reliable methods of contraception (5.1, 8.6).

POMALYST is available only through a restricted program called POMALYST REMS™ (5.2).

VENOUS THROMBOEMBOLISM

- Deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) occur in patients with multiple myeloma treated with POMALYST (5.3).

-----**RECENT MAJOR CHANGES**-----

Dosage and Administration (2.3)

03/14

-----**INDICATIONS AND USAGE**-----

POMALYST is a thalidomide analogue indicated for patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and bortezomib and have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy. Approval is based on response rate. Clinical benefit, such as improvement in survival or symptoms, has not been verified.

-----**DOSAGE AND ADMINISTRATION**-----

4 mg per day taken orally on Days 1-21 of repeated 28-day cycles until disease progression

-----**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**-----

Capsules: 1 mg, 2 mg, 3 mg, and 4 mg (3)

-----**CONTRAINDICATIONS**-----

- Pregnancy (4)

-----**WARNINGS AND PRECAUTIONS**-----

- Hematologic Toxicity: Neutropenia was the most frequently reported Grade 3/4 adverse event. Monitor patients for hematologic toxicities, especially neutropenia (5.4).

-----**ADVERSE REACTIONS**-----

Most common adverse reactions (≥30%) included fatigue and asthenia, neutropenia, anemia, constipation, nausea, diarrhea, dyspnea, upper-respiratory tract infections, back pain, and pyrexia (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Celgene Corporation at 1-888-423-5436 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

-----**DRUG INTERACTIONS**-----

- **Strong CYP1A2 Inhibitors:** Avoid the use of strong CYP1A2 inhibitors unless medically necessary (2.3, 7.1, 12.3).

-----**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**-----

- Nursing Mothers: Discontinue drug or nursing taking into consideration importance of drug to mother (8.3).
- Avoid POMALYST in patients with serum creatinine >3.0 mg/dL (8.7).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised 03/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION CONTENTS*

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY AND VENOUS THROMBOEMBOLISM

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Multiple Myeloma

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Multiple Myeloma
2.2 Dose Adjustments for Toxicities
2.3 Dose Adjustment for Strong CYP1A2 Inhibitors in the Presence of Strong CYP3A4 and P-gp Inhibitors

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS**

Pregnancy

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Embryo-Fetal Toxicity
5.2 POMALYST REMS™ Program
5.3 Venous Thromboembolism
5.4 Hematologic Toxicity
5.5 Hypersensitivity Reactions
5.6 Dizziness and Confusional State
5.7 Neuropathy
5.8 Risk of Second Primary Malignancies

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience in Multiple Myeloma

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Drugs that May Increase Pomalidomide Plasma Concentrations
7.2 Drugs that May Decrease Pomalidomide Plasma Concentrations

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Females of Reproductive Potential and Males
8.7 Renal Impairment
8.8 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Multiple Myeloma
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage
16.3 Handling and Disposal
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY and VENOUS THROMBOEMBOLISM

Embryo-Fetal Toxicity

- **POMALYST is contraindicated in pregnancy. POMALYST is a thalidomide analogue. Thalidomide is a known human teratogen that causes severe birth defects or embryo-fetal death. In females of reproductive potential, obtain 2 negative pregnancy tests before starting POMALYST treatment.**
- **Females of reproductive potential must use 2 forms of contraception or continuously abstain from heterosexual sex during and for 4 weeks after stopping POMALYST treatment [see *Contraindications (4)*, *Warnings and Precautions (5.1)*, and *Use in Specific Populations (8.1, 8.6)*].**

POMALYST is only available through a restricted distribution program called POMALYST REMS™ [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Venous Thromboembolism

- **Deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) occur in patients with multiple myeloma treated with POMALYST. Prophylactic anti-thrombotic measures were employed in the clinical trial. Consider prophylactic measures after assessing an individual patient's underlying risk factors [see *Warnings and Precautions (5.3)*].**

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Multiple Myeloma

POMALYST is indicated for patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and bortezomib and have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy. Approval is based on response rate [see *Clinical Studies (14.1)*]. Clinical benefit, such as improvement in survival or symptoms, has not been verified.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Multiple Myeloma

Females of reproductive potential must have negative pregnancy testing and use contraception methods before initiating POMALYST [see *Warnings and Precautions (5.1)* and *Use in Specific Populations (8.6)*].

The recommended starting dose of POMALYST is 4 mg once daily orally on Days 1-21 of repeated 28-day cycles until disease progression. POMALYST may be given in combination with dexamethasone [see *Clinical Studies (14.1)*].

POMALYST may be taken with water. Inform patients not to break, chew, or open the capsules. POMALYST should be taken without food (at least 2 hours before or 2 hours after a meal).

2.2 Dose Adjustments for Toxicities

Table 1: Dose Modification Instructions for POMALYST for Hematologic Toxicities

Toxicity	Dose Modification
<u>Neutropenia</u> - ANC <500 per mcL or febrile neutropenia (fever more than or equal to 38.5°C and ANC <1,000 per mcL) - ANC return to more than or equal to 500 per mcL	- Interrupt POMALYST treatment, follow CBC weekly - Resume POMALYST treatment at 3 mg daily
- For each subsequent drop <500 per mcL - Return to more than or equal to 500 per mcL	- Interrupt POMALYST treatment - Resume POMALYST treatment at 1 mg less than the previous dose
<u>Thrombocytopenia</u> - Platelets <25,000 per mcL - Platelets return to >50,000 per mcL	- Interrupt POMALYST treatment, follow CBC weekly - Resume POMALYST treatment at 3 mg daily
- For each subsequent drop <25,000 per mcL - Return to more than or equal to 50,000 per mcL	- Interrupt POMALYST treatment - Resume POMALYST treatment at 1 mg less than previous dose

ANC, absolute neutrophil count.

For other Grade 3 or 4 toxicities, hold treatment and restart treatment at 1 mg less than the previous dose when toxicity has resolved to less than or equal to Grade 2 at the physician's discretion.

To initiate a new cycle of POMALYST, the neutrophil count must be at least 500 per mcL and the platelet count must be at least 50,000 per mcL. If toxicities occur after dose reductions to 1 mg, then discontinue POMALYST.

2.3 Dose Adjustment for Strong CYP1A2 Inhibitors in the Presence of Strong CYP3A4 and P-gp Inhibitors

Avoid co-administration of strong inhibitors of CYP1A2. If necessary to co-administer strong inhibitors of CYP1A2 in the presence of strong inhibitors of CYP3A4 and P-gp, reduce POMALYST dose by 50%. No clinical efficacy or safety data exist [see *Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

POMALYST is available in the following capsule strengths:

1 mg: Dark blue opaque cap and yellow opaque body, imprinted “POML” on the cap in white ink and “1 mg” on the body in black ink
2 mg: Dark blue opaque cap and orange opaque body, imprinted “POML” on the cap and “2 mg” on the body in white ink
3 mg: Dark blue opaque cap and green opaque body, imprinted “POML” on the cap and “3 mg” on the body in white ink
4 mg: Dark blue opaque cap and blue opaque body, imprinted “POML” on the cap and “4 mg” on the body in white ink

4 CONTRAINDICATIONS

Pregnancy

POMALYST can cause fetal harm when administered to a pregnant female [see *Warnings and Precautions (5.1)* and *Use in Specific Populations (8.1)*]. POMALYST is contraindicated in females who are pregnant. Pomalidomide is a thalidomide analogue and is teratogenic in both rats and rabbits when administered during the period of organogenesis. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Embryo-Fetal Toxicity

POMALYST is a thalidomide analogue and is contraindicated for use during pregnancy. Thalidomide is a known human teratogen that causes severe birth defects or embryo-fetal death [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. POMALYST is only available through the POMALYST REMS program [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Females of Reproductive Potential

Females of reproductive potential must avoid pregnancy while taking POMALYST and for at least 4 weeks after completing therapy.

Females must commit either to abstain continuously from heterosexual sexual intercourse or to use 2 methods of reliable birth control, beginning 4 weeks prior to initiating treatment with POMALYST, during therapy, during dose interruptions, and continuing for 4 weeks following discontinuation of POMALYST therapy.

Two negative pregnancy tests must be obtained prior to initiating therapy. The first test should be performed within 10-14 days and the second test within 24 hours prior to prescribing POMALYST therapy and then weekly during the first month, then monthly thereafter in women with regular menstrual cycles, or every 2 weeks in women with irregular menstrual cycles [see *Use in Specific Populations (8.6)*].

Males

Pomalidomide is present in the semen of patients receiving the drug. Therefore, males must always use a latex or synthetic condom during any sexual contact with females of reproductive potential while taking POMALYST and for up to 28 days after discontinuing POMALYST, even if they have undergone a successful vasectomy. Male patients taking POMALYST must not donate sperm [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

Blood Donation

Patients must not donate blood during treatment with POMALYST and for 1 month following discontinuation of the drug because the blood might be given to a pregnant female patient whose fetus must not be exposed to POMALYST.

5.2 POMALYST REMS™ Program

Because of the embryo-fetal risk [see *Warnings and Precautions* (5.1)], POMALYST is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called “**POMALYST REMS**.”

Required components of the **POMALYST REMS** program include the following:

- Prescribers must be certified with the **POMALYST REMS** program by enrolling and complying with the REMS requirements.
- Patients must sign a Patient-Prescriber agreement form and comply with the REMS requirements. In particular, female patients of reproductive potential who are not pregnant must comply with the pregnancy testing and contraception requirements [see *Use in Specific Populations* (8.6)] and males must comply with contraception requirements [see *Use in Specific Populations* (8.6)].
- Pharmacies must be certified with the **POMALYST REMS** program, must only dispense to patients who are authorized to receive POMALYST, and comply with REMS requirements.

Further information about the **POMALYST REMS** program is available www.CelgeneRiskManagement.com or by telephone at 1-888-423-5436.

5.3 Venous Thromboembolism

Patients receiving POMALYST have developed venous thromboembolic events (VTEs) (venous thromboembolism) reported as serious adverse reactions. In the trial, all patients were required to receive prophylaxis or anti-thrombotic treatment; 81% used aspirin, 16% warfarin, 21% heparin, and 3% clopidogrel. The rate of deep vein thrombosis or pulmonary embolism was 3%. Consider anti-coagulation prophylaxis after an assessment of each patient’s underlying risk factors.

5.4 Hematologic Toxicity

Neutropenia was the most frequently reported Grade 3/4 adverse reaction, followed by anemia and thrombocytopenia. Neutropenia of any grade was reported in 50% of patients in the trial. The rate of Grade 3/4 neutropenia was 43%. The rate of febrile neutropenia was 3%.

Monitor patients for hematologic toxicities, especially neutropenia. Monitor complete blood counts weekly for the first 8 weeks and monthly thereafter. Patients may require dose interruption and/or modification [see *Dosage and Administration* (2.2)].

5.5 Hypersensitivity Reactions

Patients with a prior history of serious hypersensitivity associated with thalidomide or lenalidomide were excluded from studies and may be at higher risk of hypersensitivity.

5.6 Dizziness and Confusional State

In the trial, 18% of patients experienced dizziness and 12% of patients experienced a confusional state; 1% of patients experienced Grade 3/4 dizziness, and 3% of patients experienced Grade 3/4 confusional state. Instruct patients to avoid situations where dizziness or confusional state may be a problem and to not take other medications that may cause dizziness or confusional state without adequate medical advice.

5.7 Neuropathy

In the trial, 18% of patients experienced neuropathy, with approximately 9% of the patients experiencing peripheral neuropathy. There were no cases of Grade 3 or higher neuropathy adverse reactions reported.

5.8 Risk of Second Primary Malignancies

Cases of acute myelogenous leukemia have been reported in patients receiving POMALYST as an investigational therapy outside of multiple myeloma.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described in detail in other labeling sections:

- Fetal Risk [see *Boxed Warnings, Warnings and Precautions (5.1, 5.2)*]
- Venous Thromboembolism [see *Boxed Warnings, Warnings and Precautions (5.3)*]
- Hematologic Toxicity [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Hypersensitivity Reactions [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- Dizziness and Confusional State [see *Warnings and Precautions (5.6)*]
- Neuropathy [see *Warnings and Precautions (5.7)*]
- Risk of Second Primary Malignancies [see *Warnings and Precautions (5.8)*]

6.1 Clinical Trials Experience in Multiple Myeloma

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In Clinical Trial 1, data were evaluated from 219 patients (safety population) who received treatment with POMALYST + Low-dose Dexamethasone (Low-dose Dex) (112 patients) or POMALYST alone (107 patients). Median number of treatment cycles was 5. Sixty-three percent of patients in the study had a dose interruption of either drug due to adverse reactions. Thirty-seven percent of patients in the study had a dose reduction of either drug due to adverse reactions. The discontinuation rate due to treatment-related adverse reaction was 3%.

Tables 2, 3, and 4 summarize all treatment-emergent adverse reactions reported for the POMALYST + Low-dose Dex and POMALYST alone groups regardless of attribution of

relatedness to pomalidomide. In the absence of a randomized comparator arm, it is often not possible to distinguish adverse events that are drug related and those that reflect the patient's underlying disease.

Table 2: Adverse Reactions Reported in $\geq 10\%$ of Patients in Any Treatment Arm

	Trial 1	
	POMALYST^a (n=107) n (%)	POMALYST + Low-dose Dex (n=112) n (%)
System Organ Class/Preferred Term		
Patients With at Least One Treatment-Emergent Adverse Reaction	107 (100)	112 (100)
General disorders and administration site conditions		
Fatigue and asthenia	59 (55)	70 (63)
Pyrexia	20 (19)	34 (30)
Edema peripheral	25 (23)	18 (16)
Chills	10 (9)	12 (11)
Pain	6 (6)	5 (5)
Blood and lymphatic system disorders		
Neutropenia	56 (52)	53 (47)
Anemia	41 (38)	44 (39)
Thrombocytopenia	27 (25)	26 (23)
Leukopenia	12 (11)	20 (18)
Lymphopenia	4 (4)	17 (15)
Gastrointestinal disorders		
Constipation	38 (36)	39 (35)
Diarrhea	36 (34)	37 (33)
Nausea	38 (36)	25 (22)
Vomiting	15 (14)	15 (13)
Infections and infestations		
Pneumonia	25 (23)	32 (29)
Upper respiratory tract infection	34 (32)	28 (25)
Urinary tract infection	8 (8)	18 (16)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	34 (32)	34 (30)
Musculoskeletal chest pain	23 (22)	22 (20)
Muscle spasms	20 (19)	21 (19)
Arthralgia	17 (16)	17 (15)
Musculoskeletal pain	12 (11)	17 (15)
Pain in extremity	5 (5)	16 (14)
Muscular weakness	13 (12)	13 (12)
Bone pain	13 (12)	5 (5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Dyspnea	36 (34)	50 (45)
Cough	15 (14)	23 (21)
Epistaxis	16 (15)	12 (11)
Metabolism and nutritional disorders		
Decreased appetite	23 (22)	20 (18)
Hyperglycemia	13 (12)	17 (15)
Hyponatremia	11 (10)	14 (13)

	Trial 1	
	POMALYST^a (n=107)	POMALYST + Low-dose Dex (n=112)
System Organ Class/Preferred Term	n (%)	n (%)
Hypercalcemia	22 (21)	13 (12)
Hypocalcemia	6 (6)	13 (12)
Hypokalemia	11 (10)	12 (11)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Hyperhidrosis	6 (6)	18 (16)
Rash	23 (22)	18 (16)
Night sweats	5 (5)	14 (13)
Dry skin	10 (9)	12 (11)
Pruritus	16 (15)	12 (11)
Nervous system disorders		
Dizziness	21 (20)	19 (17)
Tremor	10 (9)	14 (13)
Headache	14 (13)	9 (8)
Neuropathy peripheral	11 (10)	8 (7)
Investigations		
Blood creatinine increased	16 (15)	12 (11)
Weight increased	1 (1)	12 (11)
Weight decreased	15 (14)	9 (8)
Psychiatric disorders		
Insomnia	7 (7)	16 (14)
Confusional state	11 (10)	15 (13)
Anxiety	12 (11)	8 (7)
Renal and urinary disorders		
Renal failure	16 (15)	11 (10)

^a POMALYST alone arm includes all patients randomized to the pomalidomide alone arm who took study drug; 61 of the 107 patients had dexamethasone added during the treatment period.

Table 3: Grade 3/4 Adverse Reactions Reported in $\geq 5\%$ of Patients in Any Treatment Arm

	Trial 1	
	POMALYST ^a (n=107)	POMALYST + Low-dose Dex (n=112)
System Organ Class/Preferred Term	n (%)	n (%)
Patients With at Least One Treatment-Emergent NCI CTC Grade 3 or 4 Adverse Reaction	96 (90)	99 (88)
Blood and lymphatic system disorders		
Neutropenia	50 (47)	43 (38)
Anemia	24 (22)	23 (21)
Thrombocytopenia	24 (22)	21 (19)
Leukopenia	6 (6)	11 (10)
Lymphopenia	2 (2)	8 (7)
Infections and infestations		
Pneumonia	17 (16)	26 (23)
Urinary tract infection	2 (2)	9 (8)
Sepsis	6 (6)	3 (3)
Metabolism and nutritional disorders		
Hypercalcemia	10 (9)	1 (1)
General disorders and administration site conditions		
Fatigue and asthenia	12 (11)	14 (13)
Investigations		
Blood creatinine increased	6 (6)	3 (3)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Dyspnea	7 (7)	14 (13)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	13 (12)	10 (9)
Muscular weakness	6 (6)	4 (4)
Renal and urinary disorders		
Renal failure	10 (9)	7 (6)

^a POMALYST alone arm includes all patients randomized to the pomalidomide alone arm who took study drug; 61 of the 107 patients had dexamethasone added during the treatment period.

Table 4: Serious Adverse Reactions Reported in ≥ 2 Patients

	Trial 1	
	POMALYST ^a (n=107)	POMALYST + Low-dose Dex (n=112)
System Organ Class/Preferred Term	n (%)	n (%)
Patients With at Least One Treatment-Emergent Serious Adverse Reaction	72 (67)	69 (62)
Infections and infestations		
Pneumonia	15 (14)	21 (19)
Urinary tract infection	0 (0)	6 (5)
Sepsis	6 (6)	3 (3)

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Dyspnea	5 (5)	7 (6)
General disorders and administration site conditions		
Pyrexia	3 (3)	5 (5)
General physical health deterioration	0 (0)	2 (2)
Cardiac disorders		
Atrial fibrillation	2 (2)	3 (3)
Cardiac failure congestive	0 (0)	3 (3)
Renal and urinary disorders		
Renal failure	9 (8)	7 (6)
Gastrointestinal disorders		
Constipation	1 (1)	3 (3)
Blood and lymphatic system disorders		
Febrile neutropenia	5 (5)	1 (1)
Metabolism and nutrition disorders		
Dehydration	5 (5)	3 (3)
Hypercalcemia	5 (5)	2 (2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	4 (4)	2 (2)

^a POMALYST alone arm includes all patients randomized to the POMALYST alone arm who took study drug; 61 of the 107 patients had dexamethasone added during the treatment period.

Other Adverse Reactions

Other adverse reactions of POMALYST in patients with multiple myeloma, not described above, and considered important:

Ear and labyrinth disorders: Vertigo

Hepatobiliary disorders: Hyperbilirubinemia

Infections and infestations: Pneumocystis jiroveci pneumonia, Respiratory syncytial virus infection, Neutropenic sepsis

Investigations: Alanine aminotransferase increased

Metabolism and nutritional disorders: Hyperkalemia

Renal and urinary disorders: Urinary retention

Reproductive system and breast disorders: Pelvic pain

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: Interstitial lung disease

7 DRUG INTERACTIONS

Pomalidomide is primarily metabolized by CYP1A2 and CYP3A. Pomalidomide is also a substrate for P-glycoprotein (P-gp).

7.1 Drugs That May Increase Pomalidomide Plasma Concentrations

CYP1A2 inhibitors: Pomalidomide exposure is increased when POMALYST is co-administered with a strong CYP1A2 inhibitor (fluvoxamine) in the presence of a strong CYP3A4/5 and P-gp inhibitor (ketoconazole). Ketoconazole in the absence of a CYP1A2 inhibitor does not increase pomalidomide exposure. Avoid co-administration of strong CYP1A2 inhibitors (e.g.

ciprofloxacin and fluvoxamine) [See *Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)*]. If it is medically necessary to co-administer strong inhibitors of CYP1A2 in the presence of strong inhibitors of CYP3A4 and P-gp, POMALYST dose should be reduced by 50%.

The effect of a CYP1A2 inhibitor in the absence of a co-administered CYP3A4 and P-gp inhibitor has not been studied. Monitor for toxicities if CYP1A2 inhibitors are to be co-administered in the absence of a co-administered CYP3A4 and P-gp inhibitor, and reduce dose if needed.

7.2 Drugs That May Decrease Pomalidomide Plasma Concentrations

Smoking: Cigarette smoking may reduce pomalidomide exposure due to CYP1A2 induction. Patients should be advised that smoking may reduce the efficacy of pomalidomide.

CYP1A2 inducers: Co-administration of POMALYST with drugs that are CYP1A2 inducers has not been studied and may reduce pomalidomide exposure.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category X [see *Boxed Warnings and Contraindications (4)*]

Risk Summary

POMALYST can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant female and is contraindicated during pregnancy. POMALYST is a thalidomide analogue.

Thalidomide is a human teratogen, inducing a high frequency of severe and life-threatening birth defects such as amelia (absence of limbs), phocomelia (short limbs), hypoplasticity of the bones, absence of bones, external ear abnormalities (including anotia, micropinna, small or absent external auditory canals), facial palsy, eye abnormalities (anophthalmos, microphthalmos), and congenital heart defects. Alimentary tract, urinary tract, and genital malformations have also been documented, and mortality at or shortly after birth has been reported in about 40% of infants.

Pomalidomide was teratogenic in both rats and rabbits when administered during the period of organogenesis. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus.

If pregnancy does occur during treatment, immediately discontinue the drug. Under these conditions, refer patient to an obstetrician/gynecologist experienced in reproductive toxicity for further evaluation and counseling. Report any suspected fetal exposure to POMALYST to the FDA via the MedWatch program at 1-800-FDA-1088 and also to Celgene Corporation at 1-888-423-5436.

Animal Data

Pomalidomide was teratogenic in both rats and rabbits in the embryo-fetal developmental studies when administered during the period of organogenesis.

In rats, pomalidomide was administered orally to pregnant animals at doses of 25 to 1000 mg/kg/day. Malformations or absence of urinary bladder, absence of thyroid gland, and fusion and misalignment of lumbar and thoracic vertebral elements (vertebral, central, and/or neural arches) were observed at all dose levels. There was no maternal toxicity observed in this study. The lowest dose in rats resulted in an exposure (AUC) approximately 85-fold of the human exposure at the recommended dose of 4 mg/day. Other embryo-fetal toxicities included increased resorptions leading to decreased number of viable fetuses.

In rabbits, pomalidomide was administered orally to pregnant animals at doses of 10 to 250 mg/kg/day. Increased cardiac malformations such as interventricular septal defect were seen at all doses with significant increases at 250 mg/kg/day. Additional malformations observed at 250 mg/kg/day included anomalies in limbs (flexed and/or rotated fore- and/or hindlimbs, unattached or absent digit) and associated skeletal malformations (not ossified metacarpal, misaligned phalanx and metacarpal, absent digit, not ossified phalanx, and short not ossified or bent tibia), moderate dilation of the lateral ventricle in the brain, abnormal placement of the right subclavian artery, absent intermediate lobe in the lungs, low-set kidney, altered liver morphology, incompletely or not ossified pelvis, an increased average for supernumerary thoracic ribs, and a reduced average for ossified tarsals. No maternal toxicity was observed at the low dose (10 mg/kg/day) that resulted in cardiac anomalies in fetuses; this dose resulted in an exposure (AUC) approximately equal to that reported in humans at the recommended dose of 4 mg/day. Additional embryo-fetal toxicity included increased resorption.

8.3 Nursing Mothers

It is not known if pomalidomide is excreted in human milk. Pomalidomide was excreted in the milk of lactating rats. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for adverse reactions in nursing infants from POMALYST, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of POMALYST in patients below the age of 18 years have not been established.

8.5 Geriatric Use

No dosage adjustment is required for POMALYST based on age.

Of the total number of patients in clinical studies of POMALYST, 41% were aged 65 years and older, while 12% were aged 75 years and older. No overall differences in effectiveness were

observed between these patients and younger patients. In this study, patients aged greater than or equal to 65 years were more likely to experience pneumonia than patients aged less than or equal to 65 years.

8.6 Females of Reproductive Potential and Males

POMALYST can cause fetal harm when administered during pregnancy [see *Use in Specific Populations* (8.1)]. Females of reproductive potential must avoid pregnancy while taking POMALYST and for at least 4 weeks after completing therapy.

Females

Females of reproductive potential must commit either to abstain continuously from heterosexual sexual intercourse or to use 2 methods of reliable birth control simultaneously: one highly effective form of contraception – tubal ligation, IUD, hormonal (birth control pills, injections, hormonal patches, vaginal rings, or implants), or partner's vasectomy, and 1 additional effective contraceptive method – male latex or synthetic condom, diaphragm, or cervical cap.

Contraception must begin 4 weeks prior to initiating treatment with POMALYST, during therapy, during dose interruptions, and continuing for 4 weeks following discontinuation of POMALYST therapy. Reliable contraception is indicated even where there has been a history of infertility, unless due to hysterectomy. Females of reproductive potential should be referred to a qualified provider of contraceptive methods, if needed.

Females of reproductive potential must have 2 negative pregnancy tests before initiating POMALYST. The first test should be performed within 10-14 days, and the second test within 24 hours prior to prescribing POMALYST. Once treatment has started and during dose interruptions, pregnancy testing for females of reproductive potential should occur weekly during the first 4 weeks of use, then pregnancy testing should be repeated every 4 weeks in females with regular menstrual cycles. If menstrual cycles are irregular, the pregnancy testing should occur every 2 weeks. Pregnancy testing and counseling should be performed if a patient misses her period or if there is any abnormality in her menstrual bleeding. POMALYST treatment must be discontinued during this evaluation.

Males

Pomalidomide is present in the semen of males who take POMALYST. Therefore, males must always use a latex or synthetic condom during any sexual contact with females of reproductive potential while taking POMALYST and for up to 28 days after discontinuing POMALYST, even if they have undergone a successful vasectomy. Male patients taking POMALYST must not donate sperm.

8.7 Renal Impairment

Pomalidomide and its metabolites are primarily excreted by the kidneys [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. The influence of renal impairment on the safety, efficacy, and pharmacokinetics of pomalidomide has not been evaluated. Patients with serum creatinine greater than 3.0 mg/dL were excluded in clinical studies. Avoid POMALYST in patients with a serum creatinine greater than 3.0 mg/dL.

8.8 Hepatic Impairment

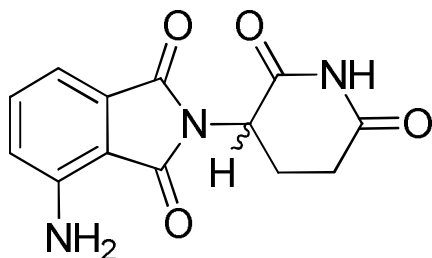
Pomalidomide is metabolized in the liver [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. The influence of hepatic impairment on the safety, efficacy, and pharmacokinetics of pomalidomide has not been evaluated. Patients with serum bilirubin greater than 2.0 mg/dL and AST/ALT greater than 3.0 x upper limit normal (ULN) were excluded in clinical studies. Avoid POMALYST in patients with serum bilirubin greater than 2.0 mg/dL and AST/ALT greater than 3.0 x ULN.

10 OVERDOSAGE

No specific information is available on the treatment of overdose with pomalidomide, and it is unknown whether pomalidomide or its metabolites are dialyzable.

11 DESCRIPTION

POMALYST is an immunomodulatory antineoplastic agent. The chemical name is (RS)-4-Amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-isoindoline-1,3-dione and it has the following chemical structure:



The empirical formula for pomalidomide is $C_{13}H_{11}N_3O_4$ and the gram molecular weight is 273.24.

Pomalidomide is a yellow solid powder. It has limited to low solubility into organic solvents and it has low solubility in all pH solutions (about 0.01 mg/mL). Pomalidomide has a chiral carbon atom which exists as a racemic mixture of the R(+) and S(-) enantiomers.

POMALYST is available in 1-mg, 2-mg, 3-mg, and 4-mg capsules for oral administration. Each capsule contains pomalidomide as the active ingredient and the following inactive ingredients: mannitol, pregelatinized starch, and sodium stearyl fumarate. The 1-mg capsule shell contains gelatin, titanium dioxide, FD&C blue 2, yellow iron oxide, white ink, and black ink. The 2-mg capsule shell contains gelatin, titanium dioxide, FD&C blue 2, yellow iron oxide, FD&C red 3, and white ink. The 3-mg capsule shell contains gelatin, titanium dioxide, FD&C blue 2, yellow iron oxide, and white ink. The 4-mg capsule shell contains gelatin, titanium dioxide, FD&C blue 1, FD&C blue 2, and white ink.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Pomalidomide, an analogue of thalidomide, is an immunomodulatory agent with antineoplastic activity. In in vitro cellular assays, pomalidomide inhibited proliferation and induced apoptosis of hematopoietic tumor cells. Additionally, pomalidomide inhibited the proliferation of lenalidomide-resistant multiple myeloma cell lines and synergized with dexamethasone in both lenalidomide-sensitive and lenalidomide-resistant cell lines to induce tumor cell apoptosis. Pomalidomide enhanced T cell- and natural killer (NK) cell-mediated immunity and inhibited production of pro-inflammatory cytokines (eg, TNF- α and IL-6) by monocytes. Pomalidomide demonstrated anti-angiogenic activity in a mouse tumor model and in the in vitro umbilical cord model.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following administration of single oral doses of POMALYST, the maximum plasma concentration ($C_{\max}$) for pomalidomide occurs at 2 and 3 hours postdose. The systemic exposure (AUC) of pomalidomide increases in an approximately dose proportional manner.

In patients with multiple myeloma who received POMALYST 4 mg daily alone or in combination with dexamethasone, pomalidomide steady-state drug exposure was characterized by AUC(T) of 400 ng·h/mL and $C_{\max}$ of 75 ng/mL. Following multiple doses, pomalidomide has an accumulation ratio of 27% to 31%.

Distribution

Pomalidomide has a mean apparent volume of distribution (V_d/F) between 62 and 138 L at steady state. Pomalidomide is distributed in semen of healthy subjects at a concentration of approximately 67% of plasma level at 4 hours postdose ($\sim T_{\max}$) after 4 days of once-daily dosing at 2 mg. Human plasma protein binding ranges from 12% to 44% and is not concentration dependent. Pomalidomide is a substrate for P-glycoprotein (P-gp).

Metabolism

Pomalidomide is primarily metabolized in the liver by CYP1A2 and CYP3A4. *In vitro*, CYP1A2 and CYP3A4 were identified as the primary enzymes involved in the CYP-mediated hydroxylation of pomalidomide, with additional minor contributions from CYP2C19 and CYP2D6.

Elimination

Pomalidomide is eliminated with a median plasma half-life of approximately 9.5 hours in healthy subjects and approximately 7.5 hours in patients with multiple myeloma. Pomalidomide has a mean total body clearance (CL/F) of 7-10 L/h.

Following a single oral administration of [^{14}C]-pomalidomide (2 mg) to healthy subjects, approximately 73% and 15% of the radioactive dose was eliminated in urine and feces,

respectively, with approximately 2% and 8% of the radiolabeled dose eliminated unchanged as pomalidomide in urine and feces.

Drug Interactions

Drugs that Inhibit Pomalidomide Metabolism

CYP1A2 Inhibitors: The effect of CYP1A2 inhibitors, in the absence of a co-administered CYP3A4 and P-gp inhibitor, is unknown. However, co-administration of fluvoxamine (a strong CYP1A2 inhibitor) in the presence of ketoconazole (a strong CYP3A4 and P-gp inhibitor) to 12 healthy male subjects increased exposure (geometric mean AUC_{INF}) to pomalidomide by 146% compared to pomalidomide administered alone [*See Dosage and Administration (2.2) and Drug Interactions (7.1)*].

Strong CYP3A4 and P-glycoprotein (P-gp) Inhibitors: Co-administration of ketoconazole (a strong CYP3A4 and P-gp inhibitor) in 16 healthy male subjects resulted in an increased exposure (geometric mean AUC_{INF}) to pomalidomide of 19% compared to pomalidomide administered alone.

Drugs that Induce Pomalidomide Metabolism

Strong CYP1A2 Inducers: Co-administration of POMALYST with drugs that are CYP1A2 inducers has not been studied and may reduce pomalidomide exposure.

Strong CYP3A4 Inducers: Co-administration of carbamazepine to 16 healthy male subjects decreased exposure (geometric mean AUC_{INF}) to pomalidomide by 21% compared to pomalidomide administered alone.

Dexamethasone: Co-administration of multiple doses of 4 mg POMALYST with 20 mg to 40 mg dexamethasone (a weak to moderate inducer of CYP3A4) to patients with multiple myeloma had no effect on the pharmacokinetics of pomalidomide compared with pomalidomide administered alone.

In Vitro Inhibition of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters by Pomalidomide

Pomalidomide does not inhibit or induce CYP450 enzymes or transporters *in vitro*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Studies examining the carcinogenic potential of pomalidomide have not been conducted. One of 12 monkeys dosed with 1 mg/kg of pomalidomide (an exposure approximately 15-fold of the exposure in patients at the recommended dose of 4 mg/day) developed acute myeloid leukemia in a 9-month repeat-dose toxicology study.

Pomalidomide was not mutagenic or clastogenic in a battery of tests, including the bacteria reverse mutation assay (Ames test), the in vitro assay using human peripheral blood lymphocytes, and the micronucleus test in orally treated rats administered doses up to 2000 mg/kg/day.

In a fertility and early embryonic development study in rats, drug-treated males were mated with untreated or treated females. Pomalidomide was administered to males and females at doses of 25 to 1000 mg/kg/day. When treated males were mated with treated females, there was an increase in post-implantation loss and a decrease in mean number of viable embryos at all dose levels. There were no other effects on reproductive functions or the number of pregnancies. The lowest dose tested in animals resulted in an exposure (AUC) approximately 100-fold of the exposure in patients at the recommended dose of 4 mg/day. When treated males in this study were mated with untreated females, all uterine parameters were comparable to the controls. Based on these results, the observed effects were attributed to the treatment of females.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Multiple Myeloma

Trial 1 was a phase 2, multicenter, randomized open-label study in patients with relapsed multiple myeloma who were refractory to their last myeloma therapy and had received lenalidomide and bortezomib. Patients were considered relapsed if they had achieved at least stable disease for at least 1 cycle of treatment to at least 1 prior regimen and then developed progressive disease. Patients were considered refractory if they experienced disease progression on or within 60 days of their last therapy. A total of 221 patients were randomized to receive POMALYST alone or POMALYST with Low-dose Dex. In Trial 1, the safety and efficacy of POMALYST 4 mg, once daily for 21 of 28 days, until disease progression, were evaluated alone and in combination with Low-dose Dex (40 mg/day given only on Days 1, 8, 15, and 22 of each 28-day cycle for patients aged 75 years or younger, or 20 mg/day given only on Days 1, 8, 15, and 22 of each 28-day cycle for patients aged greater than 75 years). Patients in the POMALYST alone arm were allowed to add Low-dose Dex upon disease progression.

Table 5 summarizes the baseline patient and disease characteristics in Trial 1. The baseline demographics and disease characteristics were balanced and comparable between the study arms.

Table 5: Baseline Demographic and Disease-Related Characteristics – Trial 1

	POMALYST (n=108)	POMALYST + Low-dose Dex (n=113)
Patient Characteristics		
Median age, years (range)	61 (37-88)	64 (34-88)
Age distribution, n (%)	65 (60.2)	60 (53.1)

<65 years	43 (39.8)	53 (46.9)
≥65 years		
Sex, n (%)		
Male	57 (52.8)	62 (54.9)
Female	51 (47.2)	51 (45.1)
Race/ethnicity, n (%)		
White	86 (79.6)	92 (81.4)
Black or African American	16 (14.8)	17 (15)
All other race	6 (5.6)	4 (3.6)
ECOG Performance, n (%)		
Status 0-1	95 (87.9)	100 (88.5)
Disease Characteristics		
Number of prior therapies		
Median (min, max)	5 (2, 12)	5 (2, 13)
Prior transplant, n (%)	82 (75.9)	84 (74.3)
Refractory to bortezomib and lenalidomide, n (%)	64 (59.3)	69 (61.1)

Table 6 summarizes the analysis results of overall response rate (ORR) and duration of response (DOR), based on assessments by the Independent Review Adjudication Committee for the treatment arms in Study 1. ORR did not differ based on type of prior anti-myeloma therapy.

Table 6: Trial 1 Results

	POMALYST^a (n=108)	POMALYST + Low-dose Dex (n=113)
Response		
Overall Response Rate (ORR), ^b n (%)	8 (7.4)	33 (29.2)
95% CI for ORR (%)	(3.3, 14.1)	(21.0, 38.5)
Complete Response (CR), n (%)	0 (0.0)	1 (0.9)
Partial Response (PR), n (%)	8 (7.4)	32 (28.3)
Duration of Response (DOR)		
Median, months	NE	7.4
95% CI for DOR (months)	NE	(5.1, 9.2)

^a Results are prior to the addition of dexamethasone.

^b ORR = PR + CR per EBMT criteria.

CI, confidence interval; NE, not established (the median has not yet been reached).

15 REFERENCES

1. OSHA Hazardous Drugs. *OSHA*. [Accessed on 29 January 2013, from <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>]

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Dark blue opaque cap and yellow opaque body, imprinted “POML” on the cap in white ink and “1 mg” on the body in black ink

1 mg bottles of 21

1 mg bottles of 100

Dark blue opaque cap and orange opaque body, imprinted “POML” on the cap and “2 mg” on the body in white ink

2 mg bottles of 21

2 mg bottles of 100

Dark blue opaque cap and green opaque body, imprinted “POML” on the cap and “3 mg” on the body in white ink

3 mg bottles of 21

3 mg bottles of 100

Dark blue opaque cap and blue opaque body, imprinted “POML” on the cap and “4 mg” on the body in white ink

4 mg bottles of 21

4 mg bottles of 100

16.2 Storage

Store at 20°C-25°C (68°F-77°F); excursions permitted to 15°C-30°C (59°F-86°F). [See USP Controlled Room Temperature].

16.3 Handling and Disposal

Care should be exercised in handling of POMALYST. POMALYST capsules should not be opened or crushed. If powder from POMALYST contacts the skin, wash the skin immediately and thoroughly with soap and water. If POMALYST contacts the mucous membranes, flush thoroughly with water.

Follow procedures for proper handling and disposal of anticancer drugs. ¹

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved Patient Labeling (*Medication Guide*)

Embryo-Fetal Toxicity

Advise patients that POMALYST is contraindicated in pregnancy [see *Contraindications* (4)]. POMALYST is a thalidomide analog and may cause serious birth defects or death to a developing baby [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Use in Specific Populations* (8.1)].

- Advise females of reproductive potential that they must avoid pregnancy while taking POMALYST and for at least 4 weeks after completing therapy.
- Initiate POMALYST treatment in females of reproductive potential only following a negative pregnancy test.
- Advise females of reproductive potential of the importance of monthly pregnancy tests and the need to use 2 different forms of contraception, including at least 1 highly effective form, simultaneously during POMALYST therapy, during therapy interruption, and for 4 weeks after she has completely finished taking POMALYST. Highly effective forms of contraception other than tubal ligation include IUD and hormonal (birth control pills, injections, patch, or implants) and a partner's vasectomy. Additional effective contraceptive methods include latex or synthetic condom, diaphragm, and cervical cap.
- Instruct patient to immediately stop taking POMALYST and contact her doctor if she becomes pregnant while taking this drug, if she misses her menstrual period or experiences unusual menstrual bleeding, if she stops taking birth control, or if she thinks FOR ANY REASON that she may be pregnant.
- Advise patient that if her doctor is not available, she can call 1-888-668-2528 for information on emergency contraception [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Use in Specific Populations* (8.6)].
- Advise males to always use a latex or synthetic condom during any sexual contact with females of reproductive potential while taking POMALYST and for up to 28 days after discontinuing POMALYST, even if they have undergone a successful vasectomy.
- Advise male patients taking POMALYST that they must not donate sperm [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Use in Specific Populations* (8.6)].
- All patients must be instructed to not donate blood while taking POMALYST and for 1 month following discontinuation of POMALYST [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Use in Specific Populations* (8.6)].

POMALYST REMS Program

Because of the risk of embryo-fetal toxicity, POMALYST is only available through a restricted program call POMALYST REMS [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

- Patients must sign a Patient-Prescriber agreement form and comply with the requirements to receive POMALYST. In particular, females of reproductive potential must comply with the pregnancy testing, contraception requirements, and participate in monthly telephone surveys. Males must comply with the contraception requirements [see *Use in Specific Populations* (8.6)].
- POMALYST is available only from pharmacies that are certified in POMALYST REMS. Provide patients with the telephone number and Web site for information on how to obtain the product.

Venous Thromboembolism

Inform patients of the potential risk of developing venous thromboembolic events and discuss the need for appropriate prophylactic treatment [see *Venous Thromboembolism (5.3)*].

Hematologic Toxicities

Inform patients on the risks of developing neutropenia, thrombocytopenia, and anemia and the need to report signs and symptoms associated with these events to their healthcare provider for further evaluation [see *Hematologic Toxicities (5.4)*].

Hypersensitivity

Inform patients of the potential for a severe hypersensitivity reaction to POMALYST if they have had such a reaction in the past to either THALOMID[®] or REVLIMID[®] [see *Hypersensitivity Reaction (5.5)*].

Dizziness and Confusional State

Inform patients of the potential risk of dizziness and confusional state with the drug, to avoid situations where dizziness or confusional state may be a problem, and not to take other medications that may cause dizziness or confusional state without adequate medical advice [see *Dizziness and Confusional State (5.6)*].

Neuropathy

Inform patients of the risk of neuropathy and report the signs and symptoms associated with these events to their healthcare provider for further evaluation [see *Neuropathy (5.7)*].

Second Primary Malignancies

Inform the patient that the potential risk of developing acute myelogenous leukemia during treatment with POMALYST is unknown [see *Risk of Second Primary Malignancies (5.8)*].

Dosing Instructions

Inform patients on how to take POMALYST [see *Dosage and Administration (2.1)*]

- POMALYST should be taken once daily at about the same time each day.
- POMALYST should be taken without food (at least 2 hours before or 2 hours after a meal).
- The capsules should not be opened, broken, or chewed. POMALYST should be swallowed whole with water.
- Instruct patients that if they miss a dose of POMALYST, they may still take it up to 12 hours after the time they would normally take it. If more than 12 hours have elapsed, they should be instructed to skip the dose for that day. The next day, they should take POMALYST at the usual time. Warn patients not to take 2 doses to make up for the one that they missed.

Other Information

Advise patients who smoke to stop because smoking may reduce the efficacy of pomalidomide [see *Drug Interactions (7.2)*].

Manufactured for: Celgene Corporation

Summit, NJ 07901

POMALYST[®], REVLIMID[®], and THALOMID[®] are registered trademarks of Celgene Corporation.

POMALYST REMS[™] is a trademark of Celgene Corporation.

Pat. <http://www.celgene.com/products.aspx>

© 2005-2013 Celgene Corporation All rights reserved.

POMPI.002/MG.002 03/2014

処方情報の重要事項

これらの重要事項は、POMALYST を安全かつ有効に使用する上で必要な情報のすべてを含んでいるものではない。POMALYST のすべての処方情報を参照すること。

経口用 POMALYST®（ポマリドミド）カプセル

米国における初回承認：2013 年

警告：胚・胎児毒性及び静脈血栓塞栓症

枠囲み警告の全容には、すべての処方情報を参照のこと。

胚・胎児毒性

- 妊婦への POMALYST 投与は禁忌である。POMALYST はサリドマイド誘導体である。サリドマイドには、ヒトにおいて生命を脅かす重度の先天性欠損症を引き起こす催奇形性が認められている（4、5.1、8.1）。
- 妊娠可能な女性：投与開始前に妊娠していないことを確認すること。投与期間中は 2 種類の確実な避妊法を使用して妊娠を予防すること（5.1、8.6）。

POMALYST は POMALYST REMS™ と呼ばれる制限的プログラムを通じてのみ入手可能である（5.2）。

静脈血栓塞栓症

- POMALYST 投与を受けた多発性骨髄腫の患者に深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）が発現する（5.3）。

最近の主要な変更

用法・用量（2.3） 2014 年 3 月

効能・効果

サリドマイド誘導体である POMALYST は、レナリドミド及びボルテゾミブを含む 2 種類以上の前治療を受け、最後の治療中又は最後の治療完了後 60 日以内に疾患進行が確認された多発性骨髄腫の患者の治療を適応とする。承認は奏効率に基づく。生存率又は症状の改善といった臨床的有益性は実証されていない。

用法・用量

28 日を 1 サイクルとして各サイクルの第 1～21 日に 1 日 4 mg を経口で服用し、疾患進行までこのサイクルを繰り返す。

剤形及び含量

カプセル剤：1 mg、2 mg、3 mg、及び 4 mg (3)

禁忌

- 妊婦 (4)

警告及び使用上の注意

- 血液毒性：好中球減少症が最も報告頻度の高いグレード 3/4 の有害事象であった。血液毒性、特に好中球減少に関して患者をモニタリングすること (5.4)。

副作用

最も一般的な副作用（30%以上）は、疲労及び無力症、好中球減少症、貧血、便秘、悪心、下痢、呼吸困難、上気道感染、背部痛並びに発熱であった (6.1)。

副作用が疑われる場合には、Celgene Corporation（電話：1-888-423-5436）又は FDA（電話：1-800-FDA-1088、又は URL：www.fda.gov/medwatch）に連絡のこと。

相互作用

- 強力な CYP1A2 阻害剤：治療上必要がなければ、強力な CYP1A2 阻害剤を使用しないこと (2.3、7.1、12.3)。

特殊な集団への投与

- 授乳婦：母親に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳又は投与の中止を決定すること (8.3)。
- 血清クレアチニンが 3.0 mg/dL を超える患者には POMALYST を投与しないこと (8.7)。

患者カウンセリング情報及び服薬ガイドは 17 参照。

2014 年 3 月改訂

注釈以外の目次略

*処方情報にない項目は記載していない。

全処方情報

警告：胚・胎児毒性及び静脈血栓塞栓症**胚・胎児毒性**

- 妊婦への POMALYST 投与は禁忌である。POMALYST はサリドマイド誘導体である。サリドマイドはヒトにおいて重度の先天性欠損症又は胚・胎児死亡を引き起こす催奇形性が認められている。妊娠可能な女性は、POMALYST 投与開始前に 2 回の妊娠検査陰性を得ること。
- 妊娠可能な女性は、POMALYST 投与期間中及び投与中止後 4 週にわたり 2 種類の避妊法を使用するか、異性との性交渉を継続的に控えなければならない [禁忌 (4)、警告及び使用上の注意 (5.1) 及び特殊な集団への投与 (8.1、8.6) 参照]。

POMALYST は POMALYST REMS™ と呼ばれる制限配布プログラムを通じてのみ入手可能である [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

静脈血栓塞栓症

- POMALYST 投与を受けた多発性骨髄腫の患者に深部静脈血栓症 (DVT) 及び肺塞栓症 (PE) が発現する。治験において数種類の予防的抗血栓療法が使用された。各患者の基礎にあるリスクファクターの評価後に予防法を考慮する [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

1. 効能・効果**1.1. 多発性骨髄腫**

POMALYST 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多発性骨髄腫の患者の治療を適応とする。承認は奏効率に基づく [臨床試験 (14.1) 参照]。生存率又は症状の改善といった臨床的有益性は検証されていない。

2. 用法・用量**2.1. 多発性骨髄腫**

妊娠可能な女性は、POMALYST 投与開始前の妊娠検査で陰性であり、複数の避妊法を使用しなければならない [警告及び使用上の注意 (5.1) 及び特殊な集団への投与 (8.6) 参照]。

POMALYST の推奨開始用量は 1 日 1 回 4 mg で、28 日を 1 サイクルとして各サイクルの 1～21 日間における経口服用を疾患進行まで繰り返す。POMALYST をデキサメタゾンと併用することができる [臨床試験 (14.1) 参照]。

POMALYST は水と共に服用することができる。カプセルを割ったり、噛んだり、開けたりしないよう患者に伝えること。POMALYST を食物と一緒に服用しないこと（食事の前後 2 時間以内を避ける）。

2.2. 副作用による用量調節

表 1：血液毒性発現時の POMALYST の用量調節

毒性	用量調節
好中球減少症 - ANC が 500/mcL 未満又は発熱性好中球減少症（38.5℃ 以上かつ ANC 1,000/mcL 未満） - ANC が 500/mcL 以上に回復	- POMALYST 投与を休業し、CBC を週 1 回実施 3 mg/日で POMALYST 投与を再開
- その後 500/mcL 未満に減少すること 500/mcL 以上に回復	- POMALYST 投与を休業 - 前回投与より 1 mg 減量して POMALYST 投与を再開
血小板減少症 - 血小板数が 25,000/mcL 未満 - 血小板数が 50,000/mcL 超に回復	- POMALYST 投与を休業し、CBC を週 1 回実施 3 mg/日で POMALYST 投与を再開
- その後 25,000/mcL 未満に減少すること 50,000/mcL 以上に回復	- POMALYST 投与を休業 - 前回投与より 1 mg 減量して POMALYST 投与を再開

ANC = 好中球絶対数

その他のグレード 3 又は 4 の毒性が発現した場合は、休業し、毒性がグレード 2 以下まで回復するまで休業し、再開は医師の判断で休業前の投与量から 1 mg 減量して行う。

POMALYST の投与サイクルを新たに開始するには、好中球数が 500/mcL 以上、血小板数が 50,000/mcL 以上でなければならない。1 mg への減量後に毒性が発現した場合は POMALYST 投与を中止する。

2.3. CYP3A4 阻害作用が強い薬剤及び P 糖タンパク阻害作用がある薬剤の存在下での CYP1A2 阻害作用が強い薬剤の用量調節

CYP1A2 阻害作用が強い薬剤と併用しないこと。CYP3A4 阻害作用が強い薬剤と P 糖タンパク阻害作用がある薬剤の存在下で、CYP1A2 阻害作用が強い薬剤と POMALYST を併用する必要がある場合、POMALYST の用量を 50%減量すること。有効性と安全性の臨床データは存在しない [相互作用 (7.1) 及び臨床薬理] (12.3) 参照]。

3. 剤形及び含量

以下の含量の POMALYST カプセルが利用可能である。

1 mg：白く「POML」と印字されている暗青色の不透明なキャップ及び黒く「1 mg」と印字されている黄色の不透明なボディ。

2 mg：白く「POML」と印字されている暗青色の不透明なキャップ及び白く「2 mg」と印字されている橙色の不透明なボディ。

3 mg：白く「POML」と印字されている暗青色の不透明なキャップ及び白く「3 mg」と印字されている緑色の不透明なボディ。

4 mg：白く「POML」と印字されている暗青色の不透明なキャップ及び白く「4 mg」と印字されている青色の不透明なボディ。

4. 禁忌

妊婦

妊婦に POMALYST を投与すると胎児に害を及ぼすおそれがある〔警告及び使用上の注意 (5.1) 及び特殊な集団への投与 (8.1) 参照〕。妊婦への POMALYST 投与は禁忌である。ポマリドミドはサリドマイド類似体であり、器官形成期に投与すると、ラット及びウサギにおいて催奇形作用を発揮する。妊娠中に本剤を使用した場合又は本剤服用中に妊娠した場合には、胎児への害を及ぼす可能性があることを患者に知らせるべきである。

5. 警告及び使用上の注意

5.1. 胚・胎児毒性

POMALYST はサリドマイド誘導体であり、妊婦への投与は禁忌である。サリドマイドはヒトで重度の先天性欠損症又は胚・胎児死亡を引き起こす催奇形性が認められている〔特殊な集団への投与 (8.1) 参照〕。POMALYST は POMALYST REMS プログラムを通じてのみ入手可能である〔警告及び使用上の注意 (5.2) 参照〕。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は、POMALYST 療法中及びその完了から少なくとも 4 週間妊娠を避けるなければならない。

女性は POMALYST 療法開始の 4 週前からその中止後 4 週にわたり、服用中断の時期を含めて継続的に異性との性交渉を控えるか 2 種類の確実な避妊法の実施を確約しなければならない。

POMALYST 療法開始前に 2 回の妊娠検査陰性を得なければならない。POMALYST 処方
の 10～14 日前に最初の検査を行い、処方前 24 時間以内に 2 回目の検査を実施すべきで
ある。POMALYST 療法開始後 1 ヶ月間は 1 週に 1 回、その後は 1 ヶ月に 1 回（月経が
定期的な女性）又は 2 週ごと（月経不順の女性）に検査を実施する [特殊な集団への投
与 (8.6) 参照]。

男性

本剤投与を受けた患者の精液にはポマリドミドが存在する。したがって、POMALYST
療法開始からその中止後 28 日が経過するまで、男性は精管切除に成功していても、妊
娠可能な女性との性的な接触中にラテックス製又は合成ゴム製のコンドームを必ず使
用しなければならない。POMALYST 服用中の男性患者は、精子を提供してはならない
[特殊な集団への投与 (8.6) 参照]。

血液提供

提供された血液が妊婦に使用され、胎児が POMALYST に曝露されることのないよう、
患者は POMALYST 療法開始からその中止後 1 ヶ月にわたって血液を提供してはならな
い。

5.2. POMALYST REMS™ プログラム

胚・胎児へのリスクがあるため [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]、POMALYST は
リスク評価・軽減戦略 (REMS) に基づいた「POMALYST REMS」と呼ばれる制限的プ
ログラムを通じてのみ入手可能である。

POMALYST REMS プログラムで要求される要素は以下のとおりである。

- 処方医は POMALYST REMS プログラムの認定登録を受け、REMS 要求事項を遵守
しなければならない。
- 患者は患者-医師間の同意書に署名し、REMS 要求事項を遵守しなければならない。
具体的には、妊娠していない妊娠可能な女性患者は妊娠検査及び避妊の要求事項を
[特殊な集団への投与 (8.6) 参照]、男性は避妊の要求事項を遵守しなければならない [特殊な集団への投与 (8.6) 参照]。
- 薬剤師は POMALYST REMS プログラムの認定を受け、POMALYST 投与の正当性
が認められた患者だけに本剤を交付すると共に、REMS 要求事項を遵守しなければ
ならない。

POMALYST REMS プログラムの詳細な情報は、URL (www.CelgeneRiskManagement.com)
又は電話 (1-888-423-5436) で入手可能である。

5.3. 静脈血栓塞栓症

POMALYST 服用中の複数の患者に静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism、VTE）が発現し、重篤な副作用として報告された。治験では、患者全員に予防的抗血栓療法が義務づけられ、81%にアスピリン、16%にワルファリン、21%にヘパリン、3%にクロピドグレルが投与された。深部静脈血栓症又は肺塞栓症の発現率は 3%であった。各患者の基礎にあるリスクファクターの評価後に予防的抗凝固療法を考慮する。

5.4. 血液毒性

好中球減少症が最も報告頻度の高いグレード 3/4 の副作用で、これに貧血及び血小板減少症が続いた。治験では、グレードを問わない好中球減少症が患者の 50%で報告された。グレード 3/4 の好中球減少症の発現率は 43%であった。発熱性好中球減少症の発現率は 3%であった。

血液毒性、特に好中球減少に関して患者をモニタリングすること。最初の 8 週間は 1 週に 1 回、その後は 1 ヶ月に 1 回全血算を行うこと。休薬及び／又は用量調節が必要になる場合がある [用法・用量 (2.2) 参照]。

5.5. 過敏症反応

サリドマイド又はレナリドミドに関係する重篤な過敏症の既往を有する患者は試験から除外されており、過敏症リスクが高い可能性がある。

5.6. 浮動性めまい及び錯乱状態

治験で、患者の 18%に浮動性めまいが、12%に錯乱状態が、1%にグレード 3/4 の浮動性めまいが、3%にグレード 3/4 の錯乱状態が発現した。浮動性めまい又は錯乱状態が問題となりかねない事態を避け、十分な医学的助言なしに浮動性めまい又は錯乱状態を引き起こすおそれのある他の薬剤を服用しないよう、患者を指導する。

5.7. ニューロパチー

治験で、患者の 18%にニューロパチーが発現し、約 9%は末梢性ニューロパチーであった。グレード 3 以上のニューロパチーの副作用例は報告されなかった。

5.8. 二次発がんのリスク

治験薬として POMALYST の投与を受けた多発性骨髄腫以外の患者で、急性骨髄性白血病が複数例報告されている。

6. 副作用

以下の副作用は表示の他の項で詳述している。

- 胎児リスク [枠囲み警告、警告及び使用上の注意 (5.1、5.2) 参照]
- 静脈血栓塞栓症 [枠囲み警告、警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- 血液毒性 [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]
- 過敏症反応 [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]
- 浮動性めまい及び錯乱状態 [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]
- ニューロパチー [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]
- 二次発がんのリスク [警告及び使用上の注意 (5.8) 参照]

6.1. 多発性骨髄腫における臨床試験

臨床試験は様々な条件下で行われるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率と別の薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率とを直接比較することはできず、臨床試験における副作用発現率が臨床現場における副作用発現率を反映しない場合もある。

治験 1 で、POMALYST + 低用量デキサメタゾン（低用量 Dex）投与（112 名）又は POMALYST 単独投与（107 名）を受けた患者 219 名（安全性解析対象集団）のデータが評価された。投与サイクル数の中央値は 5 サイクルであった。この治験では患者の 63%が副作用を理由にどちらかの投与を中断した。この治験の患者の 37%が副作用を理由にどちらかの投与で用量を減量した。副作用を理由とする投与中止率は 3%であった。

ポマリドミドとの因果関係を問わず、POMALYST + 低用量 Dex 群及び POMALYST 単独投与群で報告された試験治療下で発現したすべての副作用を表 2、3、及び 4 に要約する。無作為割付けに基づく対照薬群がない場合、薬剤関連の有害事象と患者の基礎疾患を反映する有害事象との識別は不可能な場合が多い。

表 2 : いずれかの投与群の患者 10%以上に報告された副作用

	治験 1	
	POMALYST ^a (n= 107)	POMALYST + 低用量 Dex (n=112)
器官別大分類／基本語	n (%)	n (%)
試験治療下で副作用が 1 つ以上発現した患者	107 (100)	112 (100)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労および無力症	59 (55)	70 (63)
発熱	20 (19)	34 (30)
末梢性浮腫	25 (23)	18 (16)
悪寒	10 (9)	12 (11)
疼痛	6 (6)	5 (5)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	56 (52)	53 (47)
貧血	41 (38)	44 (39)
血小板減少症	27 (25)	26 (23)
白血球減少症	12 (11)	20 (18)
リンパ球減少症	4 (4)	17 (15)
胃腸障害		
便秘	38 (36)	39 (35)
下痢	36 (34)	37 (33)
悪心	38 (36)	25 (22)
嘔吐	15 (14)	15 (13)
感染症および寄生虫症		
肺炎	25 (23)	32 (29)
上気道感染	34 (32)	28 (25)
尿路感染	8 (8)	18 (16)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	34 (32)	34 (30)
筋骨格系胸痛	23 (22)	22 (20)
筋痙縮	20 (19)	21 (19)
関節痛	17 (16)	17 (15)
筋骨格痛	12 (11)	17 (15)
四肢痛	5 (5)	16 (14)
筋力低下	13 (12)	13 (12)
骨痛	13 (12)	5 (5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	36 (34)	50 (45)
咳嗽	15 (14)	23 (21)
鼻出血	16 (15)	12 (11)
代謝および栄養障害		
食欲減退	23 (22)	20 (18)
高血糖	13 (12)	17 (15)
低ナトリウム血症	11 (10)	14 (13)

	治験 1	
	POMALYST ^a (n= 107)	POMALYST + 低用量 Dex (n=112)
器官別大分類／基本語	n (%)	n (%)
高カルシウム血症	22 (21)	13 (12)
低カルシウム血症	6 (6)	13 (12)
低カリウム血症	11 (10)	12 (11)
皮膚および皮下組織障害		
多汗症	6 (6)	18 (16)
発疹	23 (22)	18 (16)
寝汗	5 (5)	14 (13)
皮膚乾燥	10 (9)	12 (11)
そう痒症	16 (15)	12 (11)
神経系障害		
浮動性めまい	21 (20)	19 (17)
振戦	10 (9)	14 (13)
頭痛	14 (13)	9 (8)
末梢性ニューロパチー	11 (10)	8 (7)
臨床検査		
血中クレアチニン増加	16 (15)	12 (11)
体重増加	1 (1)	12 (11)
体重減少	15 (14)	9 (8)
精神障害		
不眠症	7 (7)	16 (14)
錯乱状態	11 (10)	15 (13)
不安	12 (11)	8 (7)
腎および尿路障害		
腎不全	16 (15)	11 (10)

^a POMALYST 単独投与群は同群に無作為に割り付けられて治験薬を服用した患者全員を含む。その 107 名中 61 名で、投与期間中にデキサメタゾンが追加された。

表 3：いずれかの投与群の患者 5%以上に報告されたグレード 3/4 の副作用

	治験 1	
	POMALYST ^a (n= 107)	POMALYST + 低 用量 Dex (n=112)
器官別大分類／基本語	n (%)	n (%)
試験治療下で NCI CTC グレード 3 又は 4 の副作用 が 1 つ以上発現した患者	96 (90)	99 (88)
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	50 (47)	43 (38)
貧血	24 (22)	23 (21)
血小板減少症	24 (22)	21 (19)
白血球減少症	6 (6)	11 (10)
リンパ球減少症	2 (2)	8 (7)
感染症および寄生虫症		
肺炎	17 (16)	26 (23)
尿路感染	2 (2)	9 (8)
敗血症	6 (6)	3 (3)
代謝および栄養障害		
高カルシウム血症	10 (9)	1 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労および無力症	12 (11)	14 (13)
臨床検査		
血中クレアチニン増加	6 (6)	3 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	7 (7)	14 (13)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	13 (12)	10 (9)
筋力低下	6 (6)	4 (4)
腎および尿路障害		
腎不全	10 (9)	7 (6)

^a POMALYST 単独投与群は同群に無作為に割り付けられて治験薬を服用した患者全員を含む。その 107 名中 61 名で、投与期間中にデキサメタゾンが追加された。

表 4：患者 2 名以上に報告された重篤な副作用

	治験 1	
	POMALYST ^a (n= 107)	POMALYST+ 低用量 Dex (n=112)
器官別大分類／基本語	n (%)	n (%)
試験治療下で重篤な副作用が 1 つ以上発現した患者	72 (67)	69 (62)
感染症および寄生虫症		
肺炎	15 (14)	21 (19)
尿路感染	0 (0)	6 (5)
敗血症	6 (6)	3 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	5 (5)	7 (6)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	3 (3)	5 (5)
全身健康状態低下	0 (0)	2 (2)
心臓障害		
心房細動	2 (2)	3 (3)
うっ血性心不全	0 (0)	3 (3)
腎および尿路障害		
腎不全	9 (8)	7 (6)
胃腸障害		
便秘	1 (1)	3 (3)
血液およびリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	5 (5)	1 (1)
代謝および栄養障害		
脱水	5 (5)	3 (3)
高カルシウム血症	5 (5)	2 (2)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	4 (4)	2 (2)

^a POMALYST 単独投与群は同群に無作為に割り付けられて治験薬を服用した患者全員を含む。その 107 名中 61 名で、投与期間中にデキサメタゾンが追加された。

その他の副作用

多発性骨髄腫患者における POMALYST の上記以外の副作用のうち重要と考えられるものの。

耳および迷路障害：回転性めまい

肝胆道系障害：高ビリルビン血症

感染症および寄生虫症：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、RS ウイルス感染、好中球減少性敗血症

臨床検査：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

代謝および栄養障害：高カリウム血症

腎および尿路障害：尿閉

生殖系および乳房障害：骨盤痛

呼吸器、胸郭および縦隔障害：間質性肺疾患

7. 相互作用

ポマリドミドは主に CYP1A2 及び CYP3A によって代謝される。ポマリドミドは P 糖タンパク (P-gp) の基質でもある。

7.1. ポマリドミド血漿中濃度を上昇させるおそれのある薬剤

CYP1A2 阻害剤：CYP3A4/5 の阻害作用が強く、P-gp の阻害作用がある薬剤（ケトコナゾール）の存在下で、CYP1A2 の阻害作用が強い薬剤（フルボキサミン）と POMALYST との併用によりポマリドミドの曝露量が増加する。CYP1A2 の阻害作用がある薬剤と併用しなければ、ケトコナゾールはポマリドミドの曝露量を増加させない。CYP1A2 の阻害作用が強い薬剤（シプロフロキサシン、フルボキサミン等）と併用しないこと [用法・用量 (2.3) 及び、臨床薬理] (12.3) 参照]。治療上必要があり、CYP3A4 阻害作用が強い薬剤と P 糖タンパク阻害作用がある薬剤の存在下で、CYP1A2 阻害作用が強い薬剤と POMALYST を併用する場合、POMALYST の用量を 50%減量すること。

CYP3A4 阻害作用がある薬剤と P 糖タンパク阻害作用がある薬剤が存在しない場合、CYP1A2 の阻害作用の効果は検討されていない。CYP3A4 阻害作用がある薬剤と P 糖タンパク阻害作用がある薬剤が存在しない場合、ポマリドミドと CYP1A2 の阻害作用がある薬剤を併用する場合には毒性をモニタリングし、必要に応じて用量を減量すること。

7.2. ポマリドミド血漿中濃度を低下させるおそれのある薬剤

喫煙：喫煙は CYP1A2 を誘導し、ポマリドミドの曝露量を減少させるおそれがある。喫煙によってポマリドミドの効果が低下する可能性のあることを患者に注意喚起すべきである。

CYP1A2 誘導剤：POMALYST と CYP1A2 の誘導作用がある薬剤との併用試験は行われていないので、ポマリドミドの曝露量を減少させる可能性がある。

8. 特殊な集団への投与

8.1. 妊婦への投与

妊娠カテゴリー X：[枠囲み警告及び禁忌 (4) 参照]

リスクの要約

POMALYST を妊婦に投与すると胚・胎児に害を及ぼす可能性があり、妊婦への投与は禁忌である。POMALYST はサリドマイド誘導体である。

サリドマイドはヒト催奇形物質で、無肢症（四肢欠損症）、あざらし肢症（短肢症）、骨形成不全、骨欠損、外耳異常（無耳症、小耳症、外耳道の狭小化又は欠損を含む）、顔面神経麻痺、眼異常（無眼球症、小眼球症）及び先天性心臓欠損といった生命を脅かす重度の先天性欠損症を高頻度に引き起こす。消化管、尿路、及び性器の奇形も報告されており、乳児の約 40% で分娩時又は分娩後間もなくの死亡が報告されている。

ポマリドミドを器官形成期に投与すると、ラット及びウサギで催奇形作用を発現した。妊娠中に本剤を使用した場合又は本剤服用中に妊娠した場合には、胎児への害を及ぼす可能性があることを患者に知らせるべきである。

本剤投与中に妊娠した場合には、ただちに投与を中止する。そのような場合は、詳しい評価とカウンセリングのために生殖毒性に関する経験が豊富な産科医／婦人科医に患者を紹介する。胎児の POMALYST 曝露が疑われる場合は、MedWatch プログラム（電話：1-800-FDA-1088）を通じて FDA に報告し、Celgene Corporation（電話：1-888-423-5436）にも報告すること。

動物データ

ラット及びウサギの胚・胎児発生試験で、器官形成期にポマリドミドを投与したところ、両動物種で催奇形性が認められた。

妊娠ラットに 25～1000 mg/kg/日の用量でポマリドミドが経口投与された。膀胱の奇形又は欠損、甲状腺欠損並びに腰椎や胸椎の癒合及び配列異常（椎弓、椎孔及び／又は神経弓）がすべての用量で認められた。この試験では母体毒性は認められなかった。ラットへの最低用量の投与に伴う曝露（AUC）は、推奨用量 4 mg/日の投与に伴うヒト曝露の約 85 倍であった。胚・胎児毒性にはほかに、生存胎児数の減少につながる吸収胚の増加が認められた。

妊娠ウサギに 10～250 mg/kg/日の用量でポマリドミドが経口投与された。すべての用量で心室中隔欠損等の心臓奇形増加がみられ、250 mg/kg/日における増加が有意であった。250 mg/kg/日投与ではほかに、四肢の異常（前肢及び／又は後肢の屈曲及び／又は回転、指の未結合又は欠損）及び付随する骨格奇形（中手骨の未骨化、指骨及び中手骨の配列異常、指欠損、指骨未形成、脛骨の短縮、未骨化又は湾曲）、側脳室の中等度拡大、右鎖骨下動脈の位置異常、肺中葉欠損、低位腎、肝臓形態異常、骨盤の形成不全又は未骨化、過剰肋骨平均数の増加及び骨化足根骨平均数の減少があった。胎児に心臓奇形を引

き起こした低用量（10 mg/kg/日）で母体毒性は認められなかった。この用量の投与に伴う曝露（AUC）は、推奨用量 4 mg/日の投与で報告されたヒト曝露とほぼ同等であった。胚・胎児毒性にはほかに、吸収胚の増加が認められた。

8.3. 授乳婦への投与

ポマリドミドがヒト乳汁中に移行するかは不明である。ポマリドミドは授乳中のラットの乳汁に移行した。ヒト乳汁中に移行する薬剤は多く、乳児に POMALYST の副作用が現れるおそれがあることから、母体に対する本剤の重要性を考慮した上で、授乳又は投与の中止を決定すること。

8.4. 小児等への投与

18 歳未満の患者における POMALYST の安全性及び有効性は確認されていない。

8.5. 高齢者への投与

年齢による POMALYST の用量調節は不要である。

POMALYST の臨床試験に参加した患者全体の 41%が 65 歳以上、12%が 75 歳以上であった。これらの患者とより若い患者との間に有効性の総合的な差はみられなかった。この治験では、65 歳以上の患者における肺炎発現率が 65 歳以下の患者に比して高いようであった。

8.6. 妊娠可能な女性及び男性

妊婦に POMALYST を投与すると胎児に害を及ぼすおそれがある〔特殊な集団への投与 (8.1) 参照〕。妊娠可能な女性は、POMALYST 療法中及びその完了から少なくとも 4 週間妊娠を避けなければならない。

女性

妊娠可能な女性は異性との性交渉を継続的に控えるか、2 種類の確実な避妊法〔高度に有効な 1 種類の避妊法（卵管結紮、避妊リング、ホルモン避妊（経口用、注射用又は経皮用避妊薬、膣リング、膣インプラント）、パートナーの精管切除）及び有効な 1 種類の追加的避妊法（ラテックス製又は合成ゴム製のコンドーム、ペッサリーあるいは子宮頸管キャップ）〕を併用することを確約しなければならない。避妊は POMALYST 療法開始の 4 週前からその中止後 4 週にわたり、服用中断の時期を含めて継続しなければならない。不妊の既往があっても、それが子宮摘出によるものでない限り、確実な避妊の適応になる。必要に応じ、正規の避妊法提供者に妊娠可能な女性を紹介すべきである。

POMALYST 療法開始前に 2 回の妊娠検査陰性を得なければならない。POMALYST 処方 10～14 日前に最初の検査を処方前 24 時間以内に 2 回目の検査を実施すべきである。POMALYST 療法開始後は投与中断中も含めて最初の 4 週は 1 週に 1 回、その後は月経が定期的にある妊娠可能な女性の場合 4 週に 1 回、妊娠検査を実施する。月経不順の女性は 2 週ごとに妊娠検査を実施する。月経がない場合や月経出血に何らかの異常がある

場合は、妊娠検査及びカウンセリングを実施する。この評価中は、POMALYST 投与を中止しなければならない。

男性

POMALYST 投与を受けた患者の精液にはポマリドミドが存在する。したがって、POMALYST 療法開始からその中止後 28 日が経過するまで、男性は精管切除に成功していても、妊娠可能な女性との性的な接触中にラテックス製又は合成ゴム製のコンドームを必ず使用しなければならない。POMALYST 服用中の男性患者は、精子を提供してはならない。

8.7. 腎機能障害

ポマリドミド及びその代謝物は主に腎臓から排泄される [臨床薬理 (12.3) 参照]。腎機能障害がポマリドミドの安全性、有効性及び薬物動態に及ぼす影響は評価されていない。血清クレアチニンが 3.0 mg/dL を超える患者は臨床試験から除外された。血清クレアチニンが 3.0 mg/dL を超える患者には POMALYST を投与しない。

8.8. 肝機能障害

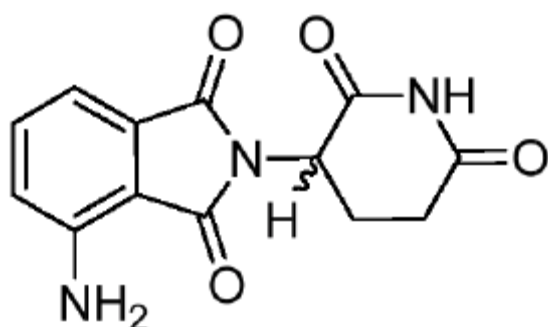
ポマリドミドは肝臓で代謝される [臨床薬理 (12.3) 参照]。肝機能障害がポマリドミドの安全性、有効性及び薬物動態に及ぼす影響は評価されていない。血清ビリルビンが 2.0 mg/dL を超える患者及び AST/ALT が正常値上限 (ULN) の 3 倍を超える患者は臨床試験から除外された。血清ビリルビンが 2.0 mg/dL を超える患者及び AST/ALT が ULN の 3 倍を超える患者には POMALYST を投与しない。

10. 過量投与

ポマリドミド過量投与の治療に関する特異的な情報はなく、ポマリドミド又はその代謝物が透析で除去できるかは不明である。

11. 性状

POMALYST は腫瘍抑制作用を有する免疫調整薬である。化学名は (RS)-4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-isoindoline-1,3-dione であり、化学構造式は以下のとおりである。



ポマリドミドの分子式は $C_{13}H_{11}N_3O_4$ であり、分子量は 273.24 である。

ポマリドミドは黄色の粉末である。有機溶媒への溶解度は極めて低いか低く、pH に関わりなくすべての溶液で溶解度が低い（約 0.01 mg/mL）。ポマリドミドは不斉炭素原子を 1 個有し、R（+）体と S（-）体のラセミ体として存在する。

POMALYST には、経口薬として 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg カプセルがある。各カプセルは、有効成分ポマリドミドのほかに、添加物としてマンニトール、アルファ化デンプン、フマル酸ステアリルナトリウムを含有する。1 mg のカプセル殻はゼラチン、二酸化チタン、食用青色 2 号、黄色三二酸化鉄、白インク及び黒インクを含有する。2 mg のカプセル殻はゼラチン、二酸化チタン、食用青色 2 号、黄色三二酸化鉄、食用赤色 3 号及び白インクを含有する。3 mg のカプセル殻はゼラチン、二酸化チタン、食用青色 2 号、黄色三二酸化鉄及び白インクを含有する。4 mg のカプセル殻はゼラチン、二酸化チタン、食用青色 1 号、食用青色 2 号及び白インクを含有する。

12. 臨床薬理

12.1. 作用機序

サリドマイド類似体であるポマリドミドは、腫瘍抑制作用を有する免疫調節薬である。ポマリドミドは *in vitro* 試験で造血器腫瘍細胞の増殖を阻害し、そのアポトーシスを誘発した。さらにレナリドミド抵抗性の多発性骨髄腫細胞株の増殖を阻害し、レナリドミド

ド感受性細胞株及びレナリドミド抵抗性細胞株に対してデキサメタゾンとの相乗作用を発揮し、腫瘍細胞のアポトーシスを引き起こした。ポマリドミドはT細胞又はナチュラルキラー(NK)細胞が介在する免疫を強化し、単球による炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-6等)の産生を阻害した。ポマリドミドはマウス腫瘍モデル及び*in vitro* 臍帯標本を用いた試験で、血管新生抑制作用を示した。

12.3. 薬物動態

吸収

POMALYST を単回経口投与すると、2～3 時間後にポマリドミドが最高血漿中濃度 ($C_{\max}$) に到達する。ポマリドミドの全身曝露 (AUC) は用量にほぼ比例して増加する。

多発性骨髄腫患者への POMALYST 4 mg/日の単独投与後又はデキサメタゾン併用後の定常状態におけるポマリドミドの曝露は AUC(T) 400 ng・hr/mL、 $C_{\max}$ 75 ng/mL であった。ポマリドミド反復投与後の蓄積率は 27%～31%である。

分布

ポマリドミドの定常状態における見かけの分布容積 (V_d/F) は平均 62～138 L である。健康被験者に 2 mg を 1 日 1 回 4 日間投与すると、投与 4 時間後 (ほぼ $T_{\max}$) の精液中に血漿中濃度の約 67%の濃度でポマリドミドが分布する。ヒト血漿蛋白結合率は 12～44%で、濃度依存性ではない。ポマリドミドは P 糖タンパク (P-gp) の基質である。

代謝

ポマリドミドは主に CYP1A2 及び CYP3A4 により肝臓で代謝される。CYP1A2 及び CYP3A4 は *in vitro* でポマリドミドの CYP 介在ヒドロキシル化に関与する主な酵素と特定されており、ほかに CYP2C19 及び CYP2D6 もわずかに関与する。

排泄

ポマリドミドの健康被験者及び多発性骨髄腫患者における血漿中半減期中央値はそれぞれ約 9.5 時間及び約 7.5 時間である。全身クリアランス (CL/F) は平均 7～10 L/h である。

健康被験者に [^{14}C]-ポマリドミド (2 mg) を単回経口投与したところ、投与量の約 73% 及び 15%がそれぞれ尿中及び便中に排泄され、放射活性は投与量の約 2%及び 8%がそれぞれ尿中及び便中に未変化体として排泄された。

相互作用

ポマリドミドの代謝を阻害する薬物

CYP1A2 阻害剤： CYP3A4 阻害作用がある薬剤と P 糖タンパク阻害作用がある薬剤が存在しない場合、CYP1A2 の阻害作用の効果は不明である。しかし、12 名の健康成人男性被験者を対象に、ケトコナゾール (CYP3A4 阻害作用が強くかつ P 糖タンパク阻害作用がある) の存在下でフルボキサミン (強力な CYP1A2 阻害剤) とポマリドミドを併用すると、ポマリドミド単独投与と比較してポマリドミドの曝露量 (AUC_{INF} の幾何平均) が 146%増加した [用法・用量 (2.2) 及び相互作用 (7.1) 参照]。

強力な CYP3A4 阻害剤と P 糖タンパク (P-gp) 阻害剤：16 名の健康成人男性被験者を対象に、ケトコナゾール (CYP3A4 阻害作用が強くかつ P 糖タンパク阻害作用がある) とポマリドミドを併用すると、ポマリドミド単独投与と比較してポマリドミドの曝露量 (AUC_{INF} の幾何平均) が 19%増加した。

ポマリドミドの代謝を誘導する薬物

強力な CYP1A2 誘導剤：POMALYST と CYP1A2 の誘導作用がある薬剤との併用試験は行われていないので、ポマリドミドの曝露量を減少させる可能性がある。

強力な CYP3A4 誘導剤：16 名の健康成人男性被験者を対象に、カルバマゼピンとポマリドミドを併用すると、ポマリドミド単独投与と比較してポマリドミドの曝露量 (AUC_{INF} の幾何平均) が 21%減少した。

デキサメタゾン：多発性骨髄腫患者に対してデキサメタゾン (CYP3A4 の弱～中等度の誘導剤) 20～40 mg と POMALYST 4 mg とを反復投与しても、ポマリドミド単独投与と比較してポマリドミドの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ポマリドミドによる薬物代謝酵素及びトランスポーターの *in vitro* における阻害

ポマリドミドは *in vitro* で CYP450 酵素及びトランスポーターの阻害も誘導もしない。

13. 非臨床毒性試験

13.1. がん原性、変異原性、生殖機能障害

ポマリドミドのがん原性を調べる試験は実施されていない。サルを用いた 9 ヶ月間反復投与毒性試験で、ポマリドミド 1 mg/kg (推奨用量 4 mg/日投与を受けた患者における曝露の約 15 倍の曝露に相当) 投与群の 12 匹中 1 匹に急性骨髄性白血病が発現した。

細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 試験及び 2000 mg/kg/日まで経口投与したラットを用いる小核試験を含む一連の試験で、ポマリドミドは変異原性も染色体異常も誘発しなかった。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で、ポマリドミド投与群雄が無投与群雌又は投与群雌と交配された。25～1000 mg/kg/日の用量でポマリドミドが雌雄に投与された。投与群雄と投与群雌の交配に伴い、すべての用量で着床後胚損失率が上昇し、平均生存胚数が減少した。これ以外に生殖機能や妊娠指数への影響は認められなかった。動物で試験された最低用量の投与に伴う曝露 (AUC) は、推奨用量 4 mg/日投与を受けた患者における曝露の約 100 倍であった。投与群雄と無投与群雌の交配で

は、すべての子宮検査項目の結果が対照群と同等であった。これらの結果に基づき、観察された影響は雌への投与によるものであった。

14. 臨床試験

14.1. 多発性骨髄腫

治験 1 は、レナリドミド及びボルテゾミブによる前治療を受け、直近の骨髄腫治療が奏効しなかった再発・難治性多発性骨髄腫患者を対象にした第 II 相多施設共同無作為化非盲検試験であった。1 種類以上のレジメンで 1 サイクル以上にわたって少なくとも病態が安定したのちに進行した患者が再発とみなされた。直近の治療中又は治療終了後 60 日以内に疾患が進行した患者が難治性とみなされた。患者計 221 名が POMALYST 単独投与又は低用量 Dex 併用 POMALYST 投与に無作為に割り付けられた。治験 1 では、28 日のうち 21 日にわたり POMALYST 4 mg を 1 日 1 回投与するサイクルを疾患進行まで繰り返したときの安全性及び有効性が、単独投与の場合と低用量 Dex 併用（75 歳以下：各 28 日サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に 40 mg/日を投与、75 歳超：各 28 日サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に 20 mg/日を投与）の場合とで比較評価された。POMALYST 単独投与群の患者には、疾患進行時の低用量 Dex 追加が認められた。

治験 1 における投与開始前の患者背景及び疾患特性を表 5 に要約する。投与開始前の患者背景及び疾患特性に偏りはなく、試験群間で同等であった。

表 5：投与開始前の患者背景及び疾患特性 – 治験 1

	POMALYST (n=108)	POMALYST+低用量 Dex (n=113)
患者背景		
年齢中央値、歳（範囲）	61 (37-88)	64 (34-88)
年齢分布 n (%)		
65 歳未満	65 (60.2)	60 (53.1)
65 歳以上	43 (39.8)	53 (46.9)
性別 n (%)		
男性	57 (52.8)	62 (54.9)
女性	51 (47.2)	51 (45.1)
人種／民族 n (%)		
白人	86 (79.6)	92 (81.4)
黒人又はアフリカ系米国人	16 (14.8)	17 (15)
その他すべての人種	6 (5.6)	4 (3.6)
ECOG パフォーマンス n (%) ステータス 0～1	95 (87.9)	100 (88.5)
疾患特性		
前治療数中央値（最小、最大）	5 (2, 12)	5 (2, 13)
移植歴あり n (%)	82 (75.9)	84 (74.3)
ボルテゾミブ及びレナリドミドに抵抗性 n (%)	64 (59.3)	69 (61.1)

独立審査裁定委員会の評価に基づいた治験 1 の両群における奏効率（ORR）及び奏効期間（DOR）の解析結果を表 6 に要約する。奏効率に骨髄腫前治療の種類による差はなかった。

表 6 : 治験 1 の結果

	POMALYST ^a (n=108)	POMALYST+低用量 Dex (n= 113)
奏効率		
奏効率 (ORR) ^b , n (%)	8 (7.4)	33 (29.2)
ORR の 95% CI (%)	(3.3, 14.1)	(21.0, 38.5)
完全奏効 (CR) n (%)	0 (0.0)	1 (0.9)
部分奏効 (PR) n (%)	8 (7.4)	32 (28.3)
奏効期間 (DOR)		
中央値 (月)	NE	7.4
DOR の 95% CI (月)	NE	(5.1, 9.2)

a デキサメタゾン追加前の結果。

b ORR = EBMT 基準に基づく PR+CR

CI : 信頼区間 NE = 未確定 (中央値は得られていない)

15. 参考文献

1. OSHA Hazardous Drugs. OSHA. (<http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html> より、2013 年 1 月 29 日アクセス)

16. 包装／貯法及び取扱い

16.1. 包装

白く「POML」と印字されている暗青色の不透明なキャップ及び黒く「1 mg」と印字されている黄色の不透明なボディ。

1 mg カプセル 21 個入りボトル

1 mg カプセル 100 個入りボトル

白く「POML」と印字されている暗青色の不透明なキャップ及び白く「2 mg」と印字されている橙色の不透明なボディ。

2 mg カプセル 21 個入りボトル

2 mg カプセル 100 個入りボトル

白く「POML」と印字されている暗青色の不透明なキャップ及び白く「3 mg」と印字されている緑色の不透明なボディ。

3 mg カプセル 21 個入りボトル

3 mg カプセル 100 個入りボトル

白く「POML」と印字されている暗青色の不透明なキャップ及び白く「4 mg」と印字されている青色の不透明なボディ。

4 mg カプセル 21 個入りボトル

4 mg カプセル 100 個入りボトル

16.2. 貯法

20～25℃（68～77℉）で保存する。15～30℃（59～86℉）の範囲内の逸脱は許容される。

[USP の管理室温（Controlled Room Temperature）参照]。

16.3. 取扱い及び廃棄

POMALYST の取扱いには注意のこと。POMALYST カプセルを開けたりつぶしたりしないこと。POMALYST カプセル内の粉末が皮膚に触れた場合、その部分を石鹸と水でただちに十分洗うこと。POMALYST が粘膜に触れた場合、水で十分に洗い流すこと。

抗がん剤の適正な取扱い及び廃棄に関する手順¹に従うこと。

17. 患者カウンセリング情報

FDA の承認を受けた患者向け文書（服薬ガイド）を参照のこと。

胚・胎児毒性

妊婦への POMALYST 投与は禁忌であることを患者に知らせること。[禁忌 (4) 参照]。

POMALYST はサリドマイド類似体で、胎児に重篤な先天性欠損症又は胎児死亡を引き起こすおそれがある [警告及び使用上の注意 (5.1) 及び特殊な集団への投与 (8.1) 参照]。

- 妊娠可能な女性に対し、POMALYST 療法中及びその完了から少なくとも 4 週間妊娠を避けなければならないことを知らせる。
- 妊娠可能な女性は妊娠検査陰性後に POMALYST 投与を開始する。
- 妊娠可能な女性に対し、毎月の妊娠検査の重要性を伝え、POMALYST の投与開始の 4 週前から投与終了後 4 週にわたり、服用中断の時期を含めて少なくとも 1 種類は極めて有効である 2 種類の避妊法を同時に実施することの必要性を知らせる。卵管結紮以外の高度に有効な避妊法には、避妊リング、ホルモン避妊（経口用、注射用又は経皮用避妊薬、膣インプラント）及びパートナーの精管切除が含まれる。有効な追加的避妊法にはラテックス製又は合成ゴム製のコンドーム、ペッサリー及び子宮頸管キャップが含まれる。
- 本剤服用中に妊娠した場合、月経がない又は月経出血が通常とは異なる場合、避妊をやめた場合、何らかの理由で自分が妊娠した可能性があると思った場合には、た

だちに POMALYST の服用を中止し、主治医に連絡するよう患者を指導する。

- 主治医との連絡が取れない場合、1-888-668-2528 に電話して緊急避妊に関する情報を問い合わせることができることを患者に知らせる [警告及び使用上の注意 (5.1) 及び特殊な集団への投与 (8.6) 参照]。
- 男性に対し、POMALYST 療法開始からその中止後 28 日が経過するまで、精管切除に成功していても、妊娠可能な女性との性的な接触中はラテックス製又は合成ゴム製のコンドームを必ず使用しなければならないことを知らせる。
- POMALYST 服用中の男性患者に対し、精子を提供してはならないことを知らせる [警告及び使用上の注意 (5.1) 及び特殊な集団への投与 (8.6) 参照]。
- 患者全員に対し、POMALYST 療法開始からその中止後 1 ヶ月にわたって血液を提供してはならないと指導しなければならない [警告及び使用上の注意 (5.1) 及び特殊な集団への投与 (8.6) 参照]。

POMALYST REMS プログラム

胚・胎児毒性リスクがあるため、POMALYST は POMALYST REMS と呼ばれる制限的プログラムを通じてのみ入手可能である [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

- 患者は患者-医師間の同意書に署名し、POMALYST 投与を受けるために要求事項を遵守しなければならない。具体的には、妊娠可能な女性患者は妊娠検査及び避妊に関する要求事項を遵守し、毎月の電話調査に参加しなければならない。男性は避妊に関する要求事項を遵守しなければならない [特殊な集団への投与 (8.6) 参照]。
- POMALYST は POMALYST REMS 認定の薬剤師からのみ入手可能である。本剤の入手方法を知ることができる電話番号及びウェブサイトを患者に知らせる。

静脈血栓塞栓症

静脈血栓塞栓症が発現する潜在的リスクを患者に説明し、適切な予防療法の必要性を話し合う [静脈血栓塞栓症 (5.3) 参照]。

血液毒性

好中球減少症、血小板減少症及び貧血のリスクを患者に説明し、これらの事象に関係する徴候及び症状を主治医に報告して詳しい評価を受けることの必要性を伝える [血液毒性 (5.4) 参照]。

過敏症

THAROMID®又は REVLIMID®のどちらかに対して重度過敏症反応を起こしたことがある場合、POMALYST でこのような反応が現れる可能性のあることを患者に説明する [過

敏症反応 (5.5) 参照。

浮動性めまい及び錯乱状態

本剤使用に伴って浮動性めまい及び錯乱状態が発現する潜在的风险を患者に説明し、浮動性めまい又は錯乱状態が問題となりかねない事態を避け、十分な医学的助言なしに浮動性めまい又は錯乱状態を引き起こすおそれのある他の薬剤を服用しないよう伝える [浮動性めまい及び錯乱状態 (5.6) 参照]。

ニューロパチー

ニューロパチーのリスクを患者に説明し、これらの事象に係る徴候及び症状を主治医に報告して詳しい評価を受けるよう伝える [ニューロパチー (5.7) 参照]。

二次発がん

POMALYST 療法中に急性骨髄性白血病が発現する潜在的风险は不明であることを患者に説明する [二次発がんのリスク (5.8) 参照]。

服薬指示

患者に POMALYST 服用法を説明する [用法・用量 (2.1) 参照]。

- POMALYST は 1 日 1 回ほぼ同時刻に服用すること。
- POMALYST を食物と一緒に服用しないこと（食事の前後 2 時間以内を避ける）。
- カプセルを開けたり、割ったり、噛んだりしないこと。POMALYST は水と共に丸ごと飲み込むこと。
- POMALYST を 1 回服用し忘れた場合、通常の服用予定時刻から 12 時間以内であればその 1 回分を服用することができる。12 時間超経過した場合はその日の服用を抜かすよう患者を指導する。翌日、通常の時刻に POMALYST を服用するものとする。服用し忘れた分を補うために 2 回分を服用しないよう患者に警告する。

その他の情報

喫煙によってポマリドミドの有効性が低下する可能性があるため、患者に禁煙を助言する [相互作用 (7.2) 参照]。

製造販売元：Celgene Corporation

Summit, NJ 07901

POMALYST[®]、REVLIMID[®]、及び THALOMID[®]は Celgene Corporation の登録商標である。

POMALYST REMS[™]は Celgene Corporation の登録商標である。

Pat. <http://www.celgene.com/products.aspx>

©2005-2013 Celgene Corporation All Rights Reserved.

POMPI.002/MG.002 2014 年 3 月

1.6.2 欧州製品概要の原文及び和訳

欧州製品概要（EU Summary of Product Characteristics : EU-SPC）は、承認販売されている 4 製剤のうち 4mg 製剤の原文及び和訳について、以下に示す。

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Imnovid 4 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 4 mg of pomalidomide.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

Imnovid 4 mg hard capsule: Dark blue opaque cap and blue opaque body, imprinted “POML 4 mg” in white ink, size 2, hard gelatin capsule.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Imnovid in combination with dexamethasone is indicated in the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least two prior treatment regimens, including both lenalidomide and bortezomib, and have demonstrated disease progression on the last therapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment must be initiated and monitored under the supervision of physicians experienced in the management of multiple myeloma.

Posology

The recommended starting dose of Innovid is 4 mg once daily taken orally on Days 1 to 21 of repeated 28-day cycles. The recommended dose of dexamethasone is 40 mg orally once daily on Days 1, 8, 15 and 22 of each 28-day treatment cycle.

Dosing is continued or modified based upon clinical and laboratory findings.

Treatment should be discontinued upon progression of disease.

Pomalidomide dose modification or interruption

Instructions for dose interruptions and reductions for pomalidomide related to haematologic adverse reactions are outlined in the table below:

- *Pomalidomide dose modification instructions*

Toxicity	Dose modification
<u>Neutropenia</u>	
• ANC* < $0.5 \times 10^9/l$ or Febrile neutropenia (fever $\geq 38.5^\circ C$ and ANC < $1 \times 10^9/l$)	Interrupt pomalidomide treatment, follow CBC** weekly.
• ANC return to $\geq 1 \times 10^9/l$	Resume pomalidomide treatment at 3 mg daily.
• For each subsequent drop < $0.5 \times 10^9/l$	Interrupt pomalidomide treatment
• ANC return to $\geq 1 \times 10^9/l$	Resume pomalidomide treatment at 1 mg less than the previous dose.
<u>Thrombocytopenia</u>	
• Platelet count < $25 \times 10^9/l$	Interrupt pomalidomide treatment, follow CBC** weekly
• Platelet count return to $\geq 50 \times 10^9/l$	Resume pomalidomide treatment at 3 mg daily
• For each subsequent drop < $25 \times 10^9/l$	Interrupt pomalidomide treatment
• Platelet count return to $\geq 50 \times 10^9/l$	Resume pomalidomide treatment at 1 mg less than the previous dose

*ANC – Absolute Neutrophil Count; **CBC – Complete Blood Count;

To initiate a new cycle of pomalidomide, the neutrophil count must be $\geq 1 \times 10^9/l$ and the platelet count must be $\geq 50 \times 10^9/l$.

In case of neutropaenia, the physician should consider the use of growth factors.

For other Grade 3 or 4 adverse reactions judged to be related to pomalidomide, stop treatment and restart treatment at 1 mg less than the previous dose when an adverse reaction has resolved to $\leq$ Grade 2 at the physician's discretion.

If adverse reactions occur after dose reductions to 1 mg, then the medicinal product should be discontinued.

- *Dexamethasone dose modification instructions*

Toxicity	Dose Modification
Dyspepsia = Grade 1-2	Maintain dose and treat with histamine (H2) blockers or equivalent. Decrease by one dose level if symptoms persist.
Dyspepsia $\geq$ Grade 3	Interrupt dose until symptoms are controlled. Add H2 blocker or equivalent and decrease one dose level when dose restarted.
Oedema $\geq$ Grade 3	Use diuretics as needed and decrease dose by one dose level.

Toxicity	Dose Modification
Confusion or mood alteration $\geq$ Grade 2	Interrupt dose until symptoms resolve. When dose restarted decrease dose by one dose level.
Muscle weakness $\geq$ Grade 2	Interrupt dose until muscle weakness $\leq$ Grade 1. Restart with dose decreased by one level.
Hyperglycaemia $\geq$ Grade 3	Decrease dose by one dose level. Treat with insulin or oral hypoglycaemic agents as needed
Acute pancreatitis	Discontinue patient from dexamethasone treatment regimen.
Other $\geq$ Grade 3 dexamethasone-related adverse events	Stop dexamethasone dosing until adverse event resolves to $\leq$ Grade 2. Resume with dose reduced by one level.

Dexamethasone dose reduction levels:

Dose reduction levels ($\leq$ 75 years of age): Starting dose 40 mg; dose level -1 20 mg; dose level-2 10 mg on Days 1, 8, 15 and 22 of each 28-day treatment cycle.

Dose reduction levels ($>$ 75 years of age): Starting dose 20 mg; dose level -1 12 mg; dose level-2 8 mg on Days 1, 8, 15 and 22 of each 28-day treatment cycle.

If recovery from toxicities is prolonged beyond 14 days, then the dose of dexamethasone will be decreased by one dose level.

Special populations

Paediatric population

There is no relevant use of Imnovid in children aged 0-17 years in the indication of multiple myeloma.

Older people

No dose adjustment is required for pomalidomide. For patients $>$ 75 years of age, the starting dose of dexamethasone is 20 mg once daily on Days 1, 8, 15 and 22 of each 28-day treatment cycle.

Renal impairment

A study in subjects with renal impairment has not been conducted with pomalidomide. Patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance $<$ 45 mL/min) were excluded from clinical studies. Patients with renal impairment should be carefully monitored for adverse reactions.

Hepatic impairment

A study in subjects with hepatic impairment has not been conducted with pomalidomide. Patients with serum total bilirubin $>$ 2.0 mg/dL were excluded from clinical studies. Patients with hepatic impairment should be carefully monitored for adverse reactions.

Method of administration

Oral use.

Imnovid should be taken at the same time each day. The capsules should not be opened, broken or chewed (see section 6.6). This medicinal product should be swallowed whole, preferably with water, with or without food. If the patient forgets to take a dose of Imnovid on one day, then the patient should take the normal prescribed dose as scheduled on the next day. Patients should not adjust the dose to make up for a missing dose on previous days.

4.3 Contraindications

- Pregnancy.
- Women of childbearing potential, unless all the conditions of the pregnancy prevention programme are met (see sections 4.4 and 4.6).
- Male patients unable to follow or comply with the required contraceptive measures (see section 4.4).
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Teratogenicity

Pomalidomide must not be taken during pregnancy, since a teratogenic effect is expected. Pomalidomide is structurally related to thalidomide. Thalidomide is a known human teratogen that causes severe life-threatening birth defects. Pomalidomide was found to be teratogenic in both rats and rabbits when administered during the period of major organogenesis (see section 5.3).

The conditions of the Pregnancy Prevention Programme must be fulfilled for all patients unless there is reliable evidence that the patient does not have childbearing potential.

Criteria for women of non-childbearing potential

A female patient or a female partner of a male patient is considered of non-childbearing potential if she meets at least one of the following criteria:

- Age ≥ 50 years and naturally amenorrhoeic for ≥ 1 year*
- Premature ovarian failure confirmed by a specialist gynaecologist
- Previous bilateral salpingo-oophorectomy, or hysterectomy
- XY genotype, Turner syndrome, uterine agenesis.

*Amenorrhoea following cancer therapy or during breast-feeding does not rule out childbearing potential.

Counselling

For women of childbearing potential, pomalidomide is contraindicated unless all of the following are met:

- She understands the expected teratogenic risk to the unborn child
- She understands the need for effective contraception, without interruption, 4 weeks before starting treatment, throughout the entire duration of treatment, and 4 weeks after the end of treatment
- Even if a woman of childbearing potential has amenorrhoea she must follow all the advice on effective contraception
- She should be capable of complying with effective contraceptive measures
- She is informed and understands the potential consequences of pregnancy and the need to rapidly consult if there is a risk of pregnancy
- She understands the need to commence contraceptive measures as soon as pomalidomide is dispensed following a negative pregnancy test
- She understands the need and accepts to undergo pregnancy testing every 4 weeks except in case of confirmed tubal sterilisation

- She acknowledges that she understands the hazards and necessary precautions associated with the use of pomalidomide.

The prescriber must ensure that for women of childbearing potential:

- The patient complies with the conditions of the Pregnancy Prevention Programme, including confirmation that she has an adequate level of understanding
- The patient has acknowledged the aforementioned conditions.

For male patients taking pomalidomide, pharmacokinetic data has demonstrated that pomalidomide is present in human semen. As a precaution, all male patients taking pomalidomide must meet the following conditions:

- He understands the expected teratogenic risk if engaged in sexual activity with a pregnant woman or a woman of childbearing potential
- He understands the need for the use of a condom if engaged in sexual activity with a pregnant woman or a woman of childbearing potential not using effective contraception, during treatment and for 7 days after dose interruptions and/or cessation of treatment. Vasectomised males should wear a condom if engaged in sexual activity with a pregnant woman as seminal fluid may still contain pomalidomide in the absence of spermatozoa.
- He understands that if his female partner becomes pregnant whilst he is taking pomalidomide or 7 days after he has stopped taking pomalidomide, he should inform his treating physician immediately and that it is recommended to refer the female partner to a physician specialised or experienced in teratology for evaluation and advice.

Contraception

Women of childbearing potential must use one effective method of contraception for 4 weeks before therapy, during therapy, and until 4 weeks after pomalidomide therapy and even in case of dose interruption unless the patient commits to absolute and continuous abstinence confirmed on a monthly basis. If not established on effective contraception, the patient must be referred to an appropriately trained health care professional for contraceptive advice in order that contraception can be initiated.

The following can be considered to be examples of suitable methods of contraception:

- Implant
- Levonorgestrel-releasing intrauterine system
- Medroxyprogesterone acetate depot
- Tubal sterilisation
- Sexual intercourse with a vasectomised male partner only; vasectomy must be confirmed by two negative semen analyses
- Ovulation inhibitory progesterone-only pills (i.e. desogestrel)

Because of the increased risk of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma taking pomalidomide and dexamethasone, combined oral contraceptive pills are not recommended (see also section 4.5). If a patient is currently using combined oral contraception the patient should switch to one of the effective method listed above. The risk of venous thromboembolism continues for 4–6 weeks after discontinuing combined oral contraception. The efficacy of contraceptive steroids may be reduced during cotreatment with dexamethasone (see section 4.5).

Implants and levonorgestrel-releasing intrauterine systems are associated with an increased risk of infection at the time of insertion and irregular vaginal bleeding. Prophylactic antibiotics should be considered particularly in patients with neutropenia.

Insertion of copper-releasing intrauterine devices is not recommended due to the potential risks of infection at the time of insertion and menstrual blood loss which may compromise patients with severe neutropenia or severe thrombocytopenia.

Pregnancy testing

According to local practice, medically supervised pregnancy tests with a minimum sensitivity of 25 mIU/mL must be performed for women of childbearing potential as outlined below. This requirement includes women of childbearing potential who practice absolute and continuous abstinence. Ideally, pregnancy testing, issuing a prescription and dispensing should occur on the same day. Dispensing of pomalidomide to women of childbearing potential should occur within 7 days of the prescription.

Prior to starting treatment

A medically supervised pregnancy test should be performed during the consultation, when pomalidomide is prescribed, or in the 3 days prior to the visit to the prescriber once the patient had been using effective contraception for at least 4 weeks. The test should ensure the patient is not pregnant when she starts treatment with pomalidomide.

Follow-up and end of treatment

A medically supervised pregnancy test should be repeated every 4 weeks, including 4 weeks after the end of treatment, except in the case of confirmed tubal sterilisation. These pregnancy tests should be performed on the day of the prescribing visit or in the 3 days prior to the visit to the prescriber.

Men

Pomalidomide is present in human semen during treatment. As a precaution, and taking into account special populations with potentially prolonged elimination time such as renal impairment, all male patients taking pomalidomide, including those who have had a vasectomy, should use condoms throughout treatment duration, during dose interruption and for 7 days after cessation of treatment if their partner is pregnant or of childbearing potential and has no contraception.

Male patients should not donate semen or sperm during treatment (including during dose interruptions) and for 7 days following discontinuation of pomalidomide.

Additional precautions

Patients should be instructed never to give this medicinal product to another person and to return any unused capsules to their pharmacist at the end of treatment.

Patients should not donate blood, semen or sperm during treatment (including during dose interruptions) and for 7 days following discontinuation of pomalidomide.

Educational materials, prescribing and dispensing restrictions

In order to assist patients in avoiding foetal exposure to pomalidomide, the Marketing Authorisation Holder will provide educational material to health care professionals to reinforce the warnings about the expected teratogenicity of pomalidomide, to provide advice on contraception before therapy is started, and to provide guidance on the need for pregnancy testing. The prescriber must inform the patient about the expected teratogenic risk and the strict pregnancy prevention measures as specified in the Pregnancy

Prevention Programme and provide patients with appropriate patient educational brochure, patient card and/or equivalent tool in accordance with the national implemented patient card system. A national controlled distribution system has been implemented in collaboration with each National Competent Authority. The controlled distribution system includes the use of a patient card and/or equivalent tool for prescribing and/or dispensing controls, and the collection of detailed data relating to the indication in order to monitor the off-label use within the national territory. Ideally, pregnancy testing, issuing a prescription and dispensing should occur on the same day. Dispensing of pomalidomide to women of childbearing potential should occur within 7 days of the prescription and following a medically supervised negative pregnancy test result. Prescriptions for women of childbearing potential can be for a maximum duration of 4 weeks, and prescriptions for all other patients can be for a maximum duration of 12 weeks.

Haematological events

Neutropenia was the most frequently reported Grade 3 or 4 haematological adverse reaction in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, followed by anaemia and thrombocytopenia. Patients should be monitored for haematological adverse reactions, especially neutropenia. Patients should be advised to report febrile episodes promptly. Physicians should observe patients for signs of bleeding including epistaxes, especially with use of concomitant medicinal products known to increase the risk of bleeding. Complete blood counts should be monitored at baseline, weekly for the first 8 weeks and monthly thereafter. A dose modification may be required (see section 4.2). Patients may require use of blood product support and/or growth factors.

Thromboembolic events

Patients receiving pomalidomide in combination with dexamethasone have developed venous thromboembolic events (predominantly deep vein thrombosis and pulmonary embolism) and arterial thrombotic events. Patients with known risk factors for thromboembolism – including prior thrombosis – should be closely monitored. Action should be taken to try to minimise all modifiable risk factors (e.g. smoking, hypertension, and hyperlipidaemia). Patients and physicians are advised to be observant for the signs and symptoms of thromboembolism. Patients should be instructed to seek medical care if they develop symptoms such as shortness of breath, chest pain, arm or leg swelling. Anti-coagulation therapy (unless contraindicated) is recommended, (such as acetylsalicylic acid, warfarin, heparin or clopidogrel), especially in patients with additional thrombotic risk factors. A decision to take prophylactic measures should be made after a careful assessment of the individual patient's underlying risk factors. In clinical studies, patients received prophylactic acetylsalicylic acid or alternative anti-thrombotic therapy. The use of erythropoietic agents carries a risk of thrombotic events including thromboembolism. Therefore, erythropoietic agents, as well as other agents that may increase the risk of thromboembolic events, should be used with caution.

Peripheral neuropathy

Patients with ongoing $\geq$ Grade 2 peripheral neuropathy were excluded from clinical studies with pomalidomide. Appropriate caution should be exercised when considering the treatment of such patients with pomalidomide.

Significant cardiac dysfunction

Patients with significant cardiac dysfunction (congestive heart failure [NY Heart Association Class III or IV]; myocardial infarction within 12 months of starting study; unstable or poorly controlled angina pectoris) were excluded from clinical studies with pomalidomide. Appropriate caution should be exercised when considering the treatment of such patients with pomalidomide.

Tumour lysis syndrome

Tumour lysis syndrome may occur. The patients at greatest risk of tumour lysis syndrome are those with high tumour burden prior to treatment. These patients should be monitored closely and appropriate precautions taken.

Second Primary Malignancies

Second primary malignancies have been reported in patients receiving pomalidomide. Physicians should carefully evaluate patients before and during treatment using standard cancer screening for occurrence of second primary malignancies and institute treatment as indicated.

Allergic reaction

Patients with a prior history of serious allergic reactions associated with thalidomide or lenalidomide were excluded from clinical studies. Such patients may be at higher risk of hypersensitivity reactions and should not receive pomalidomide.

Dizziness and confusion

Dizziness and confusional state have been reported with pomalidomide. Patients must avoid situations where dizziness or confusion may be a problem and not to take other medicinal products that may cause dizziness or confusion without first seeking medical advice.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of Imnovid on other medicinal products

Pomalidomide is not anticipated to cause clinically relevant pharmacokinetic drug-drug interactions due to P450 isoenzyme inhibition or induction or transporter inhibition when co-administered with substrates of these enzymes or transporters. The potential for such drug-drug interactions, including the potential impact of pomalidomide on the pharmacokinetics of combined oral contraceptives, has not been evaluated clinically (see section 4.4 Teratogenicity).

Effect of other medicinal products on Imnovid

Pomalidomide is partly metabolised by CYP1A2 and CYP3A4/5. It is also a substrate for P-glycoprotein. Co-administration of pomalidomide with the strong CYP3A4/5 and P-gp inhibitor ketoconazole, or the strong CYP3A4/5 inducer carbamazepine, had no clinically relevant effect on exposure to pomalidomide. Co-administration of the strong CYP1A2 inhibitor fluvoxamine with pomalidomide in the presence of ketoconazole, increased exposure to pomalidomide by 104% with a 90 % confidence interval [88% to 122%] compared to pomalidomide plus ketoconazole. If strong inhibitors of CYP1A2 (e.g. ciprofloxacin, enoxacin and fluvoxamine) are co-administered with pomalidomide, patients should be closely monitored for the occurrence of adverse reactions.

Dexamethasone

Co-administration of multiple doses of up to 4 mg pomalidomide with 20 mg to 40 mg dexamethasone (a weak to moderate inducer of several CYP enzymes including CYP3A) to patients with multiple myeloma had no effect on the pharmacokinetics of pomalidomide compared with pomalidomide administered alone.

The effect of dexamethasone on warfarin is unknown. Close monitoring of warfarin concentration is advised during treatment.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / Contraception in males and females

Women of childbearing potential should use effective method of contraception. If pregnancy occurs in a woman treated with pomalidomide, treatment must be stopped and the patient should be referred to a physician specialised or experienced in teratology for evaluation and advice. If pregnancy occurs in a partner of a male patient taking pomalidomide, it is recommended to refer the female partner to a physician specialised or experienced in teratology for evaluation and advice. Pomalidomide is present in human semen. As a precaution, all male patients taking pomalidomide should use condoms throughout treatment duration, during dose interruption and for 7 days after cessation of treatment if their partner is pregnant or of childbearing potential and has no contraception (see sections 4.3 and 4.4).

Pregnancy

A teratogenic effect of pomalidomide in humans is expected. Pomalidomide is contraindicated during pregnancy and in women of childbearing potential, except when all the conditions for pregnancy prevention have been met, see section 4.3 and section 4.4.

Breast-feeding

It is not known if pomalidomide is excreted in human milk. Pomalidomide was detected in milk of lactating rats following administration to the mother. Because of the potential for adverse reactions in nursing infants from pomalidomide, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the medicinal product, taking into account the importance of the medicinal product to the mother.

Fertility

Pomalidomide was found to impact negatively on fertility and be teratogenic in animals. Pomalidomide crossed the placenta and was detected in foetal blood following administration to pregnant rabbits. See section 5.3.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Imnovid has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines.

Fatigue, depressed level of consciousness, confusion, and dizziness have been reported with the use of pomalidomide. If affected, patients should be instructed not to drive cars, use machines or perform hazardous tasks while being treated with pomalidomide.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions in clinical studies have been blood and lymphatic system disorders including anaemia (45.7%), neutropenia (45.3%) and thrombocytopenia (27%); in general disorders and administration site conditions including fatigue (28.3%), pyrexia (21%) and oedema peripheral (13%); and in infections and infestations including pneumonia (10.7%). Peripheral neuropathy adverse reactions were reported in 12.3% of patients and venous embolic or thrombotic (VTE) adverse reactions were reported in 3.3% of patients. The most commonly reported Grade 3 or 4 adverse reactions were in the blood and lymphatic system disorders including neutropenia (41.7%), anaemia (27%) and thrombocytopenia (20.7%); in infections and infestations including pneumonia (9%); and in general disorders and administration site conditions including fatigue (4.7%), pyrexia (3%) and oedema peripheral (1.3%). The most commonly reported serious adverse reaction was pneumonia (9.3%). Other serious adverse reactions reported included febrile neutropenia (4.0%), neutropenia (2.0%), thrombocytopenia (1.7%) and VTE adverse reactions (1.7%).

Adverse reactions tended to occur more frequently within the first 2 cycles of treatment with pomalidomide.

Tabulated list of adverse reactions

In randomised study CC-4047-MM-003, 302 patients with relapsed and refractory multiple myeloma were exposed to 4 mg pomalidomide administered once daily for 21 days of each 28 day cycle in combination with a weekly low dose of dexamethasone.

The adverse reactions observed in patients treated with pomalidomide plus dexamethasone are listed below by system organ class (SOC) and frequency for all adverse reactions and for Grade 3 or 4 adverse reactions.

The frequencies of adverse reactions are those reported in the pomalidomide plus dexamethasone arm of study CC-4047-MM-003 (n = 302). Within each SOC and frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined in accordance with current guidance, as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); and uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$).

System Organ Class/ Preferred Term	All Adverse Reactions /Frequency	Grade 3–4 Adverse Reactions /Frequency
Infections and infestations	<u>Very Common</u> Pneumonia <u>Common</u> Neutropenic sepsis Bronchopneumonia Bronchitis Respiratory tract infection Upper respiratory tract infection Nasopharyngitis	<u>Common</u> Neutropenic sepsis Pneumonia Bronchopneumonia Respiratory tract infection Upper respiratory tract infection <u>Uncommon</u> Bronchitis
Blood and lymphatic system disorders	<u>Very Common</u> Neutropenia Thrombocytopenia Leucopenia Anaemia <u>Common</u> Febrile neutropenia	<u>Very Common</u> Neutropenia Thrombocytopenia Anaemia <u>Common</u> Febrile neutropenia Leucopenia

System Organ Class/ Preferred Term	All Adverse Reactions /Frequency	Grade 3–4 Adverse Reactions /Frequency
Metabolism and nutrition disorders	<u>Very Common</u> Decreased appetite <u>Common</u> Hyperkalaemia Hyponatraemia	<u>Common</u> Hyperkalaemia Hyponatraemia <u>Uncommon</u> Decreased appetite
Psychiatric disorders	<u>Common</u> Confusional state	<u>Common</u> Confusional state
Nervous system disorders	<u>Common</u> Depressed level of consciousness Peripheral sensory neuropathy Dizziness Tremor	<u>Common</u> Depressed level of consciousness <u>Uncommon</u> Peripheral sensory neuropathy Dizziness Tremor
Ear and labyrinth disorders	<u>Common</u> Vertigo	<u>Common</u> Vertigo
Vascular disorders	<u>Common</u> Deep vein thrombosis	<u>Uncommon</u> Deep vein thrombosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	<u>Very Common</u> Dyspnoea Cough <u>Common</u> Pulmonary embolism	<u>Common</u> Dyspnoea <u>Uncommon</u> Pulmonary embolism Cough

System Organ Class/ Preferred Term	All Adverse Reactions /Frequency	Grade 3–4 Adverse Reactions /Frequency
Gastrointestinal disorders	<u>Very Common</u> Diarrhoea Nausea Constipation <u>Common</u> Vomiting	<u>Common</u> Diarrhoea Vomiting Constipation <u>Uncommon</u> Nausea
Hepatobiliary disorders	<u>Uncommon</u> Hyperbilirubinaemia	<u>Uncommon</u> Hyperbilirubinaemia
Skin and subcutaneous tissue disorders	<u>Common</u> Rash Pruritus	<u>Common</u> Rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<u>Very Common</u> Bone pain Muscle spasms	<u>Common</u> Bone pain <u>Uncommon</u> Muscle spasms
Renal and urinary disorders	<u>Common</u> Renal failure Urinary retention	<u>Common</u> Renal failure <u>Uncommon</u> Urinary retention
Reproductive system and breast disorders	<u>Common</u> Pelvic pain	<u>Common</u> Pelvic pain

System Organ Class/ Preferred Term	All Adverse Reactions /Frequency	Grade 3–4 Adverse Reactions /Frequency
General disorders and administration site conditions	<u>Very Common</u> Fatigue Pyrexia Oedema peripheral	<u>Common</u> Fatigue Pyrexia Oedema peripheral
Investigations	<u>Common</u> Neutrophil count decreased White blood cell count decreased Platelet count decreased Alanine aminotransferase increased	<u>Common</u> Neutrophil count decreased White blood cell count decreased Platelet count decreased Alanine aminotransferase increased

Description of selected adverse reactions

Teratogenicity

Pomalidomide is structurally related to thalidomide. Thalidomide is a known human teratogenic active substance that causes severe life-threatening birth defects. Pomalidomide was found to be teratogenic in both rats and rabbits when administered during the period of major organogenesis (see sections 4.6 and 5.3). If pomalidomide is taken during pregnancy, a teratogenic effect of pomalidomide in humans is expected (see section 4.4).

Neutropenia and thrombocytopenia

Neutropenia occurred in 45.3% of patients who received pomalidomide plus low dose dexamethasone (Pom + LD-Dex), and in 19.5% of patients who received high dose dexamethasone (HD-Dex). Neutropenia was Grade 3 or 4 in 41.7% of patients who received Pom + LD-Dex, compared with 14.8% who received HD-Dex. In Pom + LD-Dex treated patients neutropenia was infrequently serious (2.0% of patients), did not lead to treatment discontinuation, and was associated with treatment interruption in 21.0% of patients, and with dose reduction in 7.7% of patients.

Febrile neutropenia (FN) was experienced in 6.7% of patients who received Pom + LD-Dex, and in no patients who received HD-Dex. All were reported to be Grade 3 or 4. FN was reported to be serious in 4.0% of patients. FN was associated with dose interruption in 3.7% of patients, and with dose reduction in 1.3% of patients, and with no treatment discontinuations.

Thrombocytopenia occurred in 27.0% of patients who received Pom + LD-Dex, and 26.8% of patients who received HD-Dex. Thrombocytopenia was Grade 3 or 4 in 20.7% of patients who received Pom + LD-Dex and in 24.2% who received HD-Dex. In Pom + LD-Dex treated patients, thrombocytopenia was serious in 1.7% of patients, led to dose reduction in 6.3% of patients, to dose interruption in 8% of patients and to treatment discontinuation in 0.7% of patients. (see sections 4.2 and 4.4)

Infection

Infection was the most common non haematological toxicity; it occurred in 55.0% of patients who received Pom + LD-Dex, and 48.3% of patients who received HD-Dex. Approximately half of those infections were Grade 3 or 4; 24.0% in Pom + LD-Dex-treated patients and 22.8% in patients who received HD-Dex.

In Pom + LD-Dex treated patients pneumonia and upper respiratory tract infections were the most commonly reported infections (in 10.7% and 9.3% of patients, respectively); with 24.3% of reported infections being serious and fatal infections (Grade 5) occurring in 2.7% of treated patients. In Pom + LD-Dex treated patients infections led to dose discontinuation in 2.0% of patients, to treatment interruption in 14.3% of patients, and to a dose reduction in 1.3% of patients.

Thromboembolic events

Venous embolic or thrombotic events (VTE) occurred in 3.3% of patients who received Pom + LD-Dex, and 2.0% of patients who received HD-Dex. Grade 3 or 4 reactions occurred in 1.3 % of patients who received Pom + LD-Dex, and no patients who received HD-Dex. In Pom + LD-Dex treated patients, VTE was reported as serious in 1.7% of patients, no fatal reactions were reported in clinical studies, and VTE was not associated with dose discontinuation.

Prophylaxis with acetylsalicylic acid (and other anticoagulants in high risk subjects) was mandatory for all patients in clinical studies. Anticoagulation therapy (unless contraindicated) is recommended (see section 4.4).

Peripheral neuropathy

Patients with ongoing peripheral neuropathy $\geq$ Grade 2 were excluded from clinical studies. Peripheral neuropathy, mostly Grade 1 or 2 occurred in 12.3% patients who received Pom + LD-Dex, and 10.7% of patients who received HD-Dex. Grade 3 or 4 reactions occurred in 1.0 % of patients who received Pom + LD-Dex and in 1.3% of patients who received HD-Dex. In patients treated with Pom + LD-Dex, no peripheral neuropathy reactions were reported to have been serious in clinical trials and peripheral neuropathy led to dose discontinuation in 0.3% of patients (see section 4.4).

Median time to onset of neuropathy was 2.1 weeks, varying from 0.1 to 48.3 weeks. Median time to onset was earlier in patients who received HD-Dex compared with Pom + LD-Dex (1.3 weeks versus 2.1 weeks).

Median time to resolution was 22.4 weeks in patients who received Pom + LD-Dex and 13.6 weeks in patients who received HD-Dex. The lower limit of the 95% CI was 5.3 week in the Pom +LD-Dex-treated patients and 2.0 weeks in patients who received HD-Dex.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Imnovid doses as high as 50 mg as a single dose in healthy volunteers, and 10 mg as once-daily multiple doses in patients suffering from multiple myeloma have been studied without reported serious adverse events related to overdose.

No specific information is available on the treatment of overdose with pomalidomide, and it is unknown whether pomalidomide or its metabolites are dialysable. In the event of overdose, supportive care is advised.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunomodulating agent, ATC code: L04AX06

Mechanism of action

Pomalidomide has direct anti-myeloma tumoricidal activity, immunomodulatory activities and inhibits stromal cell support for multiple myeloma tumour cell growth. Specifically, pomalidomide inhibits proliferation and induces apoptosis of haematopoietic tumour cells. Additionally, pomalidomide inhibits the proliferation of lenalidomide-resistant multiple myeloma cell lines and synergises with dexamethasone in both lenalidomide-sensitive and lenalidomide-resistant cell lines to induce tumour cell apoptosis. Pomalidomide enhances T cell- and natural killer (NK) cell-mediated immunity and inhibits production of pro-inflammatory cytokines (e.g., TNF- α and IL-6) by monocytes. Pomalidomide also inhibits angiogenesis by blocking the migration and adhesion of endothelial cells.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of pomalidomide in combination with dexamethasone were evaluated in a Phase III multi-centre, randomised, open-label study (CC-4047-MM-003), where pomalidomide plus low-dose dexamethasone therapy (Pom+LD-Dex) was compared to high-dose dexamethasone alone (HD-Dex) in previously treated adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least two prior treatment regimens, including both lenalidomide and bortezomib, and have demonstrated disease progression on the last therapy. A total of 455 patients were enrolled in the study: 302 in the Pom+LD-Dex arm and 153 in the HD-Dex arm. The majority of patients were male (59%) and white (79%); the median age for the overall population was 64 years (min, max: 35, 87 years).

Patients in the Pom+LD-Dex arm were administered 4 mg pomalidomide orally on Days 1 to 21 of each 28-day cycle. LD-Dex (40 mg) was administered once per day on Days 1, 8, 15 and 22 of a 28-day cycle. For the HD-Dex arm, dexamethasone (40 mg) was administered once per day on Days 1 through 4, 9 through 12, and 17 through 20 of a 28-day cycle. Patients > 75 years of age started treatment with 20 mg dexamethasone. Treatment continued until patients had disease progression.

The primary efficacy endpoint was progression free survival (PFS) by International Myeloma Working Group (IMWG criteria). For the ITT population, median PFS time by Independent Review Adjudication Committee (IRAC) review based on IMWG criteria was 15.7 weeks (95% CI: 13.0, 20.1) in the Pom + LD-Dex arm; the estimated 26-week event-free survival rate was 35.99% ($\pm$ 3.46%). In the HD-Dex arm, median PFS time was 8.0 weeks (95% CI: 7.0, 9.0); the estimated 26-week event-free survival rate was 12.15% ($\pm$ 3.63%).

Progression-free survival was evaluated in several relevant subgroups: gender, race, ECOG performance status, stratification factors (age, disease population, prior anti-myeloma therapies [2, > 2]), selected parameters of prognostic significance (baseline beta-2 microglobulin level, baseline albumin levels, baseline renal impairment, and cytogenetic risk), and exposure and refractoriness to prior anti-myeloma therapies. Regardless of the subgroup evaluated, PFS was generally consistent with that observed in the ITT population for both treatment groups.

Progression Free Survival is summarised in Table 1 for the ITT population. Kaplan-Meier curve for PFS for the ITT population is provided in Figure 1.

Table 1: Progression Free Survival Time by IRAC Review Based on IMWG Criteria (Stratified Log Rank Test) (ITT Population)

	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
Progression free survival (PFS), N	302 (100.0)	153 (100.0)
Censored, n (%)	138 (45.7)	50 (32.7)
Progressed/Died, n (%)	164 (54.3)	103 (67.3)
Progression Free Survival Time(weeks)		
Median ^a	15.7	8.0
Two sided 95% CI ^b	[13.0, 20.1]	[7.0, 9.0]
Hazard Ratio (Pom+LD-Dex:HD-Dex) 2-Sided 95% CI ^c	0.45 [0.35,0.59]	
Log-Rank Test Two sided P-Value ^d	<0.001	

Note: CI=Confidence interval; IRAC=Independent Review Adjudication Committee; NE = Not Estimable.

^a The median is based on Kaplan-Meier estimate.

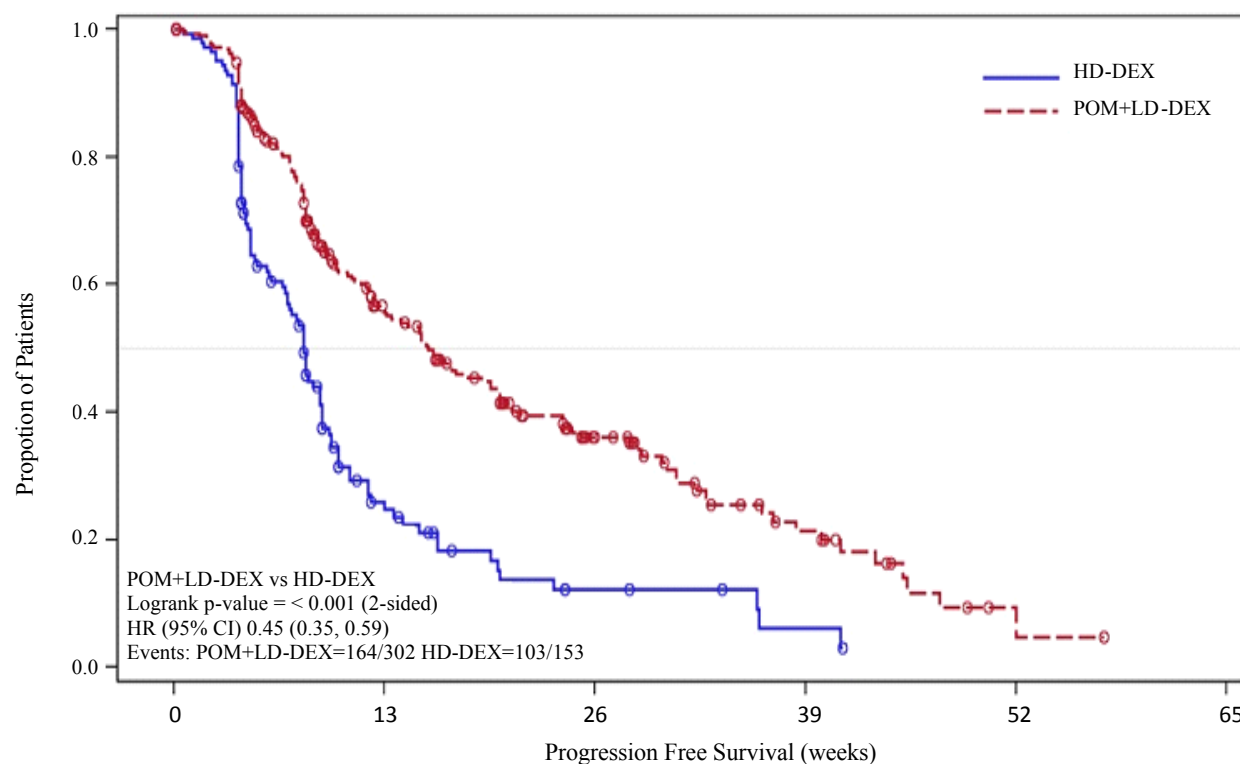
^b 95% confidence interval about the median progression free survival time.

^c Based on Cox proportional hazards model comparing the hazard functions associated with treatment groups, stratified by age (≤ 75 vs >75), diseases population (refractory to both Lenalidomide and Bortezomib vs not refractory to both drugs), and prior number of anti myeloma therapy ($=2$ vs >2).

^d The p-value is based on a stratified log-rank test with the same stratification factors as the above Cox model.

Data cutoff: 07 Sep 2012

Figure 1: Progression Free Survival Based on IRAC Review of Response by IMWG Criteria (Stratified Log Rank Test) (ITT Population)



Data cutoff: 07 Sep 2012

Overall Survival was the key secondary study endpoint. A total of 226 (74.8%) of the Pom + LD-Dex patients and 95 (62.1%) of the HD-Dex patients were alive as of the cutoff date (07 Sep 2012). Median OS time from Kaplan-Meier estimates has not been reached for the Pom + LD-Dex, but would be expected to be at least 48 weeks, which is the lower boundary of the 95% CI. Median OS time for the HD-Dex arm was 34 weeks (95% CI: 23.4, 39.9). The 1-year event free rate was 52.6% ($\pm$ 5.72%) for the Pom + LD-Dex arm and 28.4% ($\pm$ 7.51%) for the HD-Dex arm. The difference in OS between the two treatment arms was statistically significant ($p < 0.001$).

Overall survival is summarised in [Table 2](#) for the ITT population. Kaplan-Meier curve for OS for the ITT population is provided in Figure 2.

Based on the results of both PFS and OS endpoints, the Data Monitoring Committee established for this study recommended that the study be completed and patients in the HD-Dex arm be crossed over to the Pom + LD-Dex arm.

Table 2: Overall Survival: ITT Population

	Statistics	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100.0)	153 (100.0)
Censored	n (%)	226 (74.8)	95 (62.1)
Died	n (%)	76 (25.2)	58 (37.9)
Survival Time (weeks)	Median ^a	NE	34.0
	Two sided 95% CI ^b	[48.1, NE]	[23.4, 39.9]
Hazard Ratio (Pom+LD-Dex:HD-Dex) [Two sided 95% CI ^c]		0.53[0.37, 0.74]	
Log-Rank Test Two sided P-Value ^d		<0.001	

Note: CI=Confidence interval. NE = Not Estimable.

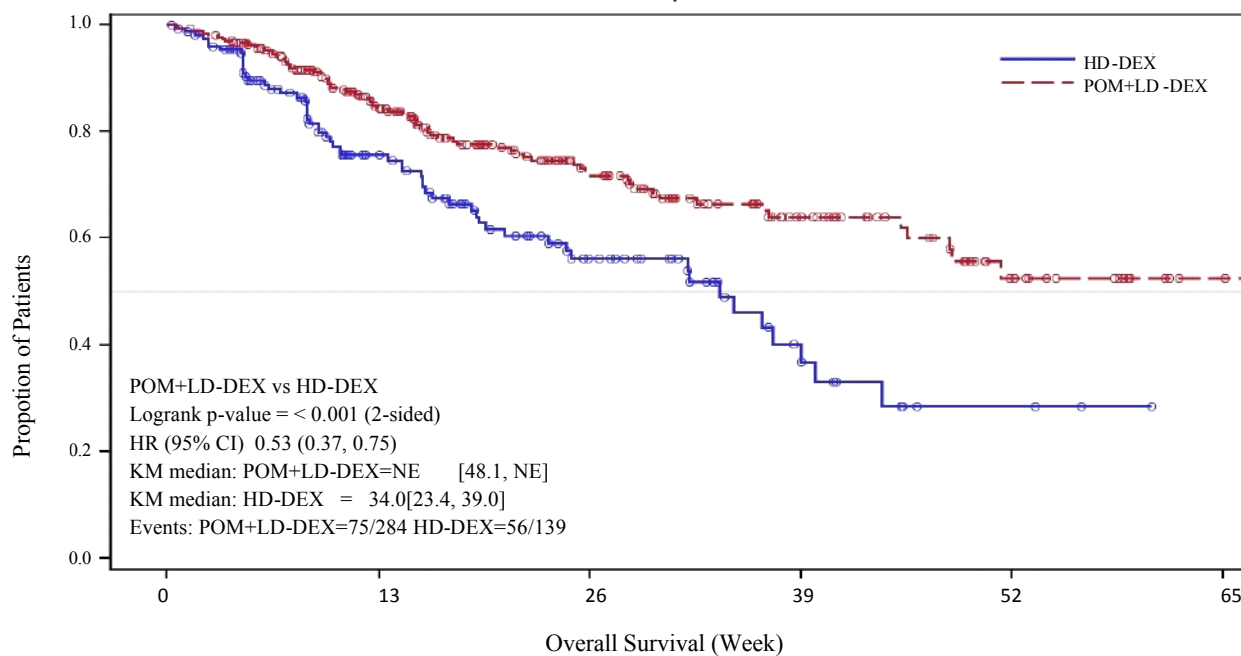
^a The median is based on Kaplan-Meier estimate.

^b 95% confidence interval about the median overall survival time.

^c Based on Cox proportional hazards model comparing the hazard functions associated with treatment groups.

^d The p-value is based on an unstratified log-rank test.

Data cutoff: 07 Sep 2012

Figure 2: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (ITT Population)

cutoff: 07 Sep 2012

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Imnovid in all subsets of the paediatric population in multiple myeloma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Pomalidomide is absorbed with a maximum plasma concentration ($C_{\max}$) occurring between 2 and 3 hours and is at least 73% absorbed following administration of single oral dose. The systemic exposure (AUC) of pomalidomide increases in an approximately linear and dose proportional manner. Following multiple doses, pomalidomide has an accumulation ratio of 27 to 31% on AUC.

Coadministration with a high-fat and high-calorie meal slows the rate of absorption, decreasing plasma $C_{\max}$ by approximately 25%, but has minimal effect on the overall extent of absorption with an 8% decrease in AUC. Therefore pomalidomide can be administered without regard to food intake.

Distribution

Pomalidomide has a mean apparent volume of distribution (V_d/F) between 62 and 138 L at steady state. Pomalidomide is distributed in semen of healthy subjects at a concentration of approximately 67% of plasma level at 4 hours post-dose (approximately $T_{\max}$) after 4 days of once daily dosing at 2 mg. *In vitro* binding of pomalidomide enantiomers to proteins in human plasma ranges from 12% to 44% and is not concentration dependent.

Biotransformation

Pomalidomide is the major circulating component (approximately 70% of plasma radioactivity) *in vivo* in healthy subjects who received a single oral dose of [^{14}C]-pomalidomide (2 mg). No metabolites were present at >10% relative to parent or total radioactivity in plasma.

The predominant metabolic pathways of excreted radioactivity are hydroxylation with subsequent glucuronidation, or hydrolysis. *In vitro*, CYP1A2 and CYP3A4 were identified as the primary enzymes involved in the CYP-mediated hydroxylation of pomalidomide, with additional minor contributions from CYP2C19 and CYP2D6. Pomalidomide is also a substrate of P-glycoprotein *in vitro*. Co-administration of pomalidomide with the strong CYP3A4/5 and P-gp inhibitor ketoconazole, or the strong CYP3A4/5 inducer carbamazepine, had no clinically relevant effect on exposure to pomalidomide. Co-administration of the strong CYP1A2 inhibitor fluvoxamine with pomalidomide in the presence of ketoconazole, increased exposure to pomalidomide by 104% with a 90 % confidence interval [88% to 122%] compared to pomalidomide plus ketoconazole. If strong inhibitors of CYP1A2 (e.g. ciprofloxacin, enoxacin and fluvoxamine) are co-administered with pomalidomide, patients should be closely monitored for the occurrence of side-effects.

Based on *in vitro* data, pomalidomide is not an inhibitor or inducer of cytochrome P-450 isoenzymes, and does not inhibit any drug transporters that were studied. Clinically relevant drug-drug interactions are not anticipated when pomalidomide is coadministered with substrates of these pathways.

Elimination

Pomalidomide is eliminated with a median plasma half-life of approximately 9.5 hours in healthy subjects and approximately 7.5 hours in patients with multiple myeloma. Pomalidomide has a mean total body clearance (CL/F) of approximately 7-10 L/hr.

Following a single oral administration of [^{14}C]-pomalidomide (2 mg) to healthy subjects, approximately 73% and 15% of the radioactive dose was eliminated in urine and faeces, respectively, with approximately 2% and 8% of the dosed radiocarbon eliminated as pomalidomide in urine and faeces.

Pomalidomide is extensively metabolised prior to excretion, with the resulting metabolites eliminated primarily in the urine. The 3 predominant metabolites in urine (formed via hydrolysis or hydroxylation with subsequent glucuronidation) account for approximately 23%, 17%, and 12%, respectively, of the dose in the urine.

CYP dependent metabolites account for approximately 43% of the total excreted radioactivity, while non-CYP dependent hydrolytic metabolites account for 25%, and excretion of unchanged pomalidomide accounted for 10% (2% in urine and 8% in faeces).

Paediatric population

No data are available on administration of pomalidomide to paediatric or adolescent subjects (< 18 years of age).

Older people

No pharmacokinetic data is available in the elderly. In clinical studies, no dosage adjustment was required in elderly (> 65 years) patients exposed to pomalidomide. Please see section 4.2.

Renal impairment

A study in subjects with renal impairment has not been conducted with pomalidomide.

Hepatic impairment

A study in subjects with hepatic impairment has not been conducted with pomalidomide.

5.3 Preclinical safety data

Repeat-dose toxicology studies

In rats, chronic administration of pomalidomide at doses of 50, 250, and 1000 mg/kg/day for 6 months was well tolerated. No adverse findings were noted up to 1000 mg/kg/day (175-fold exposure ratio relative to a 4 mg clinical dose).

In monkeys, pomalidomide was evaluated in repeat-dose studies of up to 9 months in duration. In these studies, monkeys exhibited greater sensitivity to pomalidomide effects than rats. The primary toxicities observed in monkeys were associated with the haematopoietic/lymphoreticular systems. In the 9-month study in monkeys with doses of 0.05, 0.1, and 1 mg/kg/day, morbidity and early euthanasia of 6 animals were observed at the dose of 1 mg/kg/day and were attributed to immunosuppressive effects (staphylococcal infection, decreased peripheral blood lymphocytes, chronic inflammation of the large intestine, histologic lymphoid depletion, and hypocellularity of bone marrow) at high exposures of pomalidomide (15-fold exposure ratio relative to a 4 mg clinical dose). These immunosuppressive effects resulted in early euthanasia of 4 monkeys due to poor health condition (watery stool, inappetence, reduced food intake, and weight loss); histopathologic evaluation of these animals showed chronic inflammation of the large intestine and villous atrophy of the small intestine. Staphylococcal infection was observed in 4 monkeys; 3 of these animals responded to antibiotic treatment and 1 died without treatment. In addition, findings consistent with acute myelogenous leukemia led to euthanasia of 1 monkey; clinical observations and clinical pathology and/or bone marrow alterations observed in this animal were consistent with immunosuppression. Minimal or mild bile duct proliferation with associated increases in ALP and GGT were also observed at 1 mg/kg/day. Evaluation of recovery animals indicated that all treatment-related findings were reversible after 8 weeks of dosing cessation, except for

proliferation of intrahepatic bile ducts observed in 1 animal in the 1 mg/kg/day group. The NOAEL was 0.1 mg/kg/day (0.5-fold exposure ratio relative to a 4 mg clinical dose).

Genotoxicity/carcinogenicity

Pomalidomide was not mutagenic in bacterial and mammalian mutation assays, and did not induce chromosomal aberrations in human peripheral blood lymphocytes or micronuclei formation in polychromatic erythrocytes in bone marrow of rats administered doses up to 2000 mg/kg/day. Carcinogenicity studies have not been conducted.

Fertility and early embryonic development

In a fertility and early embryonic development study in rats, pomalidomide was administered to males and females at dosages of 25, 250, and 1000 mg/kg/day. Uterine examination on Gestation Day 13 showed a decrease in mean number of viable embryos and an increase in postimplantation loss at all dosage levels. Therefore, the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) for these observed effects was <25 mg/kg/day (AUC_{24h} was 39960 ng•h/mL (nanogram.hour/millilitres) at this lowest dose tested, and the exposure ratio was 99-fold relative to a 4 mg clinical dose). When treated males on this study were mated with untreated females, all uterine parameters were comparable to the controls. Based on these results, the observed effects were attributed to the treatment of females.

Embryo-foetal development

Pomalidomide was found to be teratogenic in both rats and rabbits when administered during the period of major organogenesis. In the rat embryofoetal developmental toxicity study, malformations of absence of urinary bladder, absence of thyroid gland, and fusion and misalignment of lumbar and thoracic vertebral elements (central and/or neural arches) were observed at all dosage levels (25, 250, and 1000 mg/kg/day).

There was no maternal toxicity observed in this study. Therefore, the maternal NOAEL was 1000 mg/kg/day, and the NOAEL for developmental toxicity was <25 mg/kg/day (AUC_{24h} was 34340 ng•h/mL on Gestation Day 17 at this lowest dose tested, and the exposure ratio was 85-fold relative to a 4 mg clinical dose). In rabbits, pomalidomide at dosages ranging from 10 to 250 mg/kg produced embryo-foetal developmental malformations. Increased cardiac anomalies were seen at all doses with significant increases at 250 mg/kg/day. At 100 and 250 mg/kg/day, there were slight increases in post-implantation loss and slight decreases in fetal body weights. At 250 mg/kg/day, fetal malformations included limb anomalies (flexed and/or rotated fore- and/or hindlimbs, unattached or absent digit) and associated skeletal malformations (not ossified metacarpal, misaligned phalanx and metacarpal, absent digit, not ossified phalanx, and short not ossified or bent tibia); moderate dilation of the lateral ventricle in the brain; abnormal placement of the right subclavian artery; absent intermediate lobe in the lungs; low-set kidney; altered liver morphology; incompletely or not ossified pelvis; an increased average for supernumerary thoracic ribs and a reduced average for ossified tarsals. Slight reduction in maternal body weight gain, significant reduction in triglycerides, and significant decrease in absolute and relative spleen weights were observed at 100 and 250 mg/kg/day. The maternal NOAEL was 10 mg/kg/day, and the developmental NOAEL was <10 mg/kg/day (AUC_{24h} was 418 ng•h/mL on Gestation Day 19 at this lowest dose tested, which was similar to that obtained from a 4 mg clinical dose).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content:

Mannitol
Pregelatinised starch
Sodium stearyl fumarate

Capsule shell:

4 mg capsule shell contains gelatin, titanium dioxide (E171), indigotine (E132), brilliant blue FCF (E133) and white ink.

Printing ink:

4 mg capsule shell contains: white ink – shellac, titanium dioxide (E171), simethicone, propylene glycol (E1520) and ammonium hydroxide (E527)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

30 months.

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from light.
This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

The capsules are packaged in Polyvinyl chloride (PVC)/ polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) blisters with push through aluminium foil.

Pack size of 21 capsules.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Capsules should not be opened or crushed. If powder from pomalidomide makes contact with the skin, the skin should be washed immediately and thoroughly with soap and water. If pomalidomide makes contact with the mucous membranes, they should be thoroughly flushed with water.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. Unused medicinal product should be returned to the pharmacist at the end of treatment.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/850/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 05 August 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

27/08/2013

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

▼この医薬品は特別な監視の対象となります。特別な監視は新たな安全性情報を迅速に確認できるようにするものです。医療専門家には、副作用の疑いがあれば報告することが求められます。副作用の報告方法については 4.8 項を参照してください。

1. 製品名

Imnovid 4 mg 硬カプセル剤

2. 成分及び含量

1 カプセル中、ポマリドミドを 4 mg 含有する。
すべての添加物一覧については、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

硬カプセル剤

Imnovid 4 mg 硬カプセル：暗青色の不透明なキャップ，青色の不透明なボディからなり，白色インクで「POML 4 mg」と印字された 2 号硬ゼラチンカプセル剤。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

Imnovid とデキサメタゾンの併用療法は，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，直近の治療中に病勢進行した再発難治性の多発性骨髄腫の成人患者の治療を適応とする。

4.2 用法・用量

多発性骨髄腫の治療経験のある医師の監督下で投与を開始し，監視すること。

用量

Imnovid の推奨開始用量は 4 mg/日であり，28 日間のサイクルの 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与する。デキサメタゾンの推奨用量は 40 mg/日であり，28 日間の各治療サイクルの 1 日目，8 日目，15 日目及び 22 日目に 1 日 1 回経口投与する。

投与は臨床所見及び臨床検査所見に基づいて継続又は変更する。

疾患進行がみられた場合は投与を中止すること。

ポマリドミドの用量調節又は休薬

下記の表に、血液学的副作用発現時のポマリドミドの減量及び休薬に関する要約を示す。

● ポマリドミドの用量調節

毒性	推奨される用量調節
好中球減少症	
ANC*が $0.5 \times 10^9/L$ 未満又は発熱性好中球減少症 ($38.5^\circ C$ 以上かつ ANC $1 \times 10^9/L$ 未満)	ポマリドミドの投与を休止し、週 1 回 CBC**を実施
ANC が $1 \times 10^9/L$ 以上に回復	ポマリドミドの投与を 3 mg/日で再開
その後 $0.5 \times 10^9/L$ 未満に低下するごとに	ポマリドミドの投与を休止
ANC が $1 \times 10^9/L$ 以上に回復	ポマリドミドの投与を前回の用量から 1 mg 減量して再開
血小板減少症	
血小板数が $25 \times 10^9/L$ 未満	ポマリドミドの投与を休止し、週 1 回 CBC**を観察
血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上に回復	ポマリドミドの投与を 3 mg/日で再開
その後 $25 \times 10^9/L$ 未満に低下するごとに	ポマリドミドの投与を休止
血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上に回復	ポマリドミドの投与を前回の用量から 1 mg 減量して再開

*ANC—好中球絶対数, **CBC—全血球数

ポマリドミドの新たなサイクルを開始するには、好中球数が $1 \times 10^9/L$ 以上、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上でなければならない。

好中球減少症がある場合、医師は増殖因子の使用を考慮すること。

ポマリドミド関連と判断されたグレード 3 又は 4 の他の副作用については、投与を中断し、医師の裁量で副作用がグレード 2 以下になった場合に、前回の用量から 1 mg 減量して投与を再開すること。

1 mg に減量しても副作用が発現する場合は、本剤を中止すること。

● デキサメタゾンの推奨される用量調節

毒性	推奨される用量調節
グレード 1～2 の消化不良	用量を維持し、ヒスタミン (H2) 遮断薬又は同等の薬剤で治療。症状が持続する場合は用量を 1 段階下げる
グレード 3 以上の消化不良	症状がコントロールされるまで休薬。再開する場合は H2 遮断薬又は同等の薬剤を追加

毒性	推奨される用量調節
	し、用量を1段階下げる
グレード3以上の浮腫	必要に応じて利尿剤を使用し、用量を1段階下げる
グレード2以上の錯乱又は気分変化	症状が消失するまで休薬。再開する場合は用量を1段階下げる
グレード2以上の筋力低下	筋力低下がグレード1以下になるまで休薬。用量を1段階下げて再開
グレード3以上の高血糖	用量を1段階下げる。必要に応じてインスリン又は経口血糖降下薬で治療
急性膵炎	デキサメタゾン投与を中止
その他のグレード3以上のデキサメタゾン関連有害事象	有害事象がグレード2以下になるまでデキサメタゾン投与を中断。用量を1段階下げて再開

デキサメタゾン減量レベル

減量レベル（75歳以下）：開始用量40 mg又は用量-1 20 mg，用量-2 10 mgで，28日間を1サイクルとし，各治療サイクルの1日目，8日目，15日目及び22日目に投与

減量レベル（75歳超）：開始用量20 mg又は用量-1 12 mg，用量-2 8 mgで，28日間を1サイクルとし，各治療サイクルの1日目，8日目，15日目及び22日目に投与

14日を過ぎても毒性から回復しない場合は，デキサメタゾンの用量を1段階下げる。

特別な集団

小児

0～17歳の小児の多発性骨髄腫を適応とした適切な使用経験はない。

高齢者

ポマリドミドの用量調節は不要である。75歳を超える患者におけるデキサメタゾンの開始用量は20 mg/日であり，28日間の各治療サイクルの1日目，8日目，15日目及び22日目に1日1回投与する。

腎障害

腎障害を有する被験者を対象としたポマリドミドの試験は実施されていない。中等度又は重度の腎障害（クレアチニン・クリアランス45 mL/min未満）患者は臨床試験から除外された。腎障害患者については副作用を注意深く監視すること。

肝障害

肝障害を有する被験者を対象としたポマリドミドの試験は実施されていない。血清総ビリルビンが2.0 mg/dLを上回る患者は臨床試験から除外された。肝障害患者については副作用を注意深く監視すること。

投与方法

経口投与。

Imnovid は各日、同じ時間に服用すること。カプセルは開けたり、割ったり、噛んだりしないこと（6.6 項参照）。本剤は食事の摂取に関係なく、なるべく水とともに服用すること。Imnovid の服用を忘れた場合は、翌日に予定どおり、処方された通常の用量を服用すること。前日に飲み忘れた分を埋め合わせるために用量を調節してはならない。

4.3 禁忌

- － 妊婦
- － 妊娠可能な女性。ただし、妊娠防止プログラムの条件をすべて満たす場合を除く（4.4 項及び 4.6 項を参照）。
- － 必要な避妊法を守ることができない男性患者（4.4 項参照）
- － 本剤の有効成分、又は 6.1 項に記載の添加物のいずれかに対する過敏症

4.4 特別な警告及び使用上の注意

催奇形性

催奇形性を引き起こす可能性があるため、妊娠中はポマリドミドを服用してはならない。ポマリドミドはサリドマイドと構造が類似している。サリドマイドは、生命を脅かす重度の先天性欠損を引き起こすことが知られているヒト催奇形物質である。ポマリドミドは主要な器官形成期に投与するとラット及びウサギの両方で、催奇形性を示すことが確認されている（5.3 項参照）。

患者が妊娠可能ではないことを裏づける確実な根拠がないかぎり、いかなる患者でも妊娠防止プログラムの諸条件を満たす必要がある。

妊娠可能ではない女性の定義

女性患者又は男性患者の女性パートナーは、次の基準のうち少なくともひとつに該当する場合に妊娠可能ではないとみなされる。

- ・ 50 歳以上で自然に無月経の状態が 1 年以上続いている場合*
- ・ 婦人科専門医により早期卵巣機能不全が確認された場合
- ・ 両側卵管卵巣摘除又は子宮摘出の既往歴がある場合
- ・ XY 遺伝子型、ターナー症候群、子宮無形成

*癌治療後又は授乳中の無月経の場合、妊娠可能性は否定されない。

カウンセリング

妊娠可能な女性にポマリドミドは禁忌である。ただし、次の項目の全部を満たす場合を除く。

- ・胎児に予想される催奇形リスクを理解している
- ・投与開始前 4 週間、投与期間全体及び投与終了後 4 週間は効果的な避妊法を中断なく実施する必要性を理解している
- ・妊娠可能な女性が無月経であっても、効果的な避妊法に関するあらゆる助言に従う必要がある
- ・効果的な避妊法を遵守することができること
- ・妊娠した場合に考えられる結果のほか、妊娠のリスクがある場合に速やかに相談する必要性を説明され、理解している
- ・妊娠反応陰性となってポマリドミドが処方されればただちに避妊法を開始する必要性を理解している
- ・卵管不妊手術の実施が確認されている場合を除き、4 週間に 1 回、妊娠検査を受ける必要性を理解し、同意している
- ・ポマリドミドの使用にかかわる危険性及び使用上の注意を理解していることを示している

処方医は妊娠可能な女性には次の事項を確認すること。

- ・十分に理解しているかどうか確認することを含め、患者が妊娠防止プログラムの諸条件を遵守するようにする
- ・患者が前述の条件に同意している

ポマリドミドを服用している男性患者については、薬物動態データにより、精液中にポマリドミドが存在することが明らかにされている。予防措置として、ポマリドミドを服用している男性患者は必ず以下の条件を満たす必要がある。

- ・妊婦又は妊娠可能な女性との性行為には催奇形リスクが予想されることを理解している
- ・投与期間中のほか、休薬後又は投与中止後（又はその両者）の 7 日間は、効果的な避妊法を用いていない妊婦又は妊娠可能な女性との性行為の際にコンドームを使用する必要性を理解している。精管切除を受けた男性の場合、精子がなくても精液中にポマリドミドが含まれている可能性があるため、妊婦との性行為ではコンドームを使用すること
- ・ポマリドミド服用期間中又はポマリドミド服用中止後 7 日間に女性パートナーが妊娠した場合、ただちに治療担当医師にその旨を知らせる必要があるほか、女性パートナーに催奇形性を専門としている、又はその経験が豊富な医師を受診させ、評価及び助言を求めることが推奨されることを理解している

避妊

妊娠可能な女性は、投与開始前 4 週間、投与期間中及びポマリドミド投与終了後 4 週間は、休薬した場合でも効果的な避妊法 1 種類を用いる必要がある。ただし、患者が絶対的かつ継続的に性行為を控えることを約束し、毎月の確認に同意する場合はその限りではない。効果的な避妊が確立されていない場合、患者は適切な訓練を受けた医療専門家を受診し、避妊を開始することができるよう助言を受ける必要がある。

以下の方法は適切な避妊法の例とみなすことができる。

- ・インプラント
- ・レボノルゲストレル放出型子宮内システム
- ・メドロキシプロゲステロン酢酸エステルデポ剤
- ・卵管不妊手術
- ・精管切除を受けた男性パートナーのみとの性交。精液検査で陰性の結果が 2 回得られれば精管切除が確認されたものとする
- ・排卵抑制プロゲステロンのみ含有するピル（例：デソゲストレル）

ポマリドミド及びデキサメタゾンを服用している多発性骨髄腫患者では静脈血栓塞栓症のリスクが増大するため、混合型経口避妊薬は推奨されない（4.5 項も参照）。混合型経口避妊薬を使用している場合、患者は上に挙げた効果的な避妊法のうち 1 種類に切り替える必要がある。静脈血栓塞栓症のリスクは混合型経口避妊薬の中止後も 4～6 週間残る。デキサメタゾンとの併用投与の間は避妊ステロイドの効果が減少することがある（4.5 項参照）。

インプラント及びレボノルゲストレル放出型子宮内システムは挿入時の感染症のほか、不正膣出血のリスクが増大する。特に、好中球減少症のある患者には予防的抗生剤投与を考慮すること。

銅放出型子宮内器具の挿入は、挿入時の感染症のリスクのほか、重度の好中球減少症又は血小板減少症のある患者を危険にさらすおそれのある月経出血のリスクが考えられるため、推奨されない。

妊娠検査

以下に概説するとおり、各施設の方法に従って、妊娠可能な女性に対して医学的に管理された最低感度 25 mIU/mL の妊娠検査を実施しなければならない。この要件は妊娠可能で絶対的かつ継続的に性行為を控えている女性にも適用される。妊娠検査、処方箋の発行、調剤は同じ日に実施するのが望ましい。妊娠可能な女性に対するポマリドミドの調剤は処方から 7 日以内に実施するものとする。

投与開始前

患者が効果的な避妊法を 4 週間以上実施していれば、診察時やポマリドミド処方時、処方医の受診前 3 日間に医学的に管理された妊娠検査を実施すること。検査により、ポマリドミドによる投与の開始時に患者が妊娠していないことを確認する。

追跡調査及び投与終了

投与終了後の 4 週間を含めて 4 週間に 1 回、医学的に管理された妊娠検査を実施すること。ただし、卵管不妊手術の実施が確認されている場合を除く。この妊娠検査は、処方のため来院日、又は処方医を受診する前 3 日間に実施すること。

男性

投与中はヒト精液中にポマリドミドが存在する。予防措置として、また腎障害患者など、排泄時間が延長する可能性がある特別な集団を考慮に入れて、精管切除を受けている人を含めポマリドミドを服用している男性患者はいずれも、パートナーが妊娠している、又は妊娠可能で避妊措置を取っていない場合は、投与期間中、休薬中及び投与中止後 7 日間はコンドームを使用すること。

男性患者は投与期間中（休薬期間を含む）及びポマリドミド中止後 7 日間、精液又は精子を提供してはならない。

追加の注意事項

本剤を他の人に決して渡さない、また投与終了時に未使用のカプセルがあれば薬剤師に返却するよう患者に指示すること。

患者は投与期間中（休薬期間を含む）及びポマリドミド中止後 7 日間、血液や精液、精子を提供してはならない。

適正使用の資材、処方及び調剤の制限

製造販売業者は、患者が胎児のポマリドミド曝露を避けるために、ポマリドミドに予想される催奇形性に関する警告を強化し、投与開始前に避妊に関して助言するほか、妊娠検査の必要性に関するガイダンスを実施するため、医療専門家に教育用資料を提供する予定である。処方医は予想される催奇形リスクのほか、妊娠防止プログラムに明記されている厳格な妊娠防止措置に関して患者に情報を提供するほか、国内で施行されている患者カードシステムに従って、適切な患者向け教育用冊子や患者カード、それに相当するツールを患者に提供しなければならない。国内関係当局の各々と協力して、国内の流通管理システムが施行されている。流通管理システムには、処方や調剤の管理用の患者カードやそれに相当するツールの使用のほか、各国管轄内で適応外使用を監視するための適応症関連の詳細なデータの収集が組み込まれる。妊娠検査、処方箋の発行及び調剤は同じ日に実施するのが望ましい。妊娠可能な女性に対するポマリドミドの調剤は、医学的に管理された妊娠検

査の結果が陰性であることを確認したうえで、処方から 7 日以内に実施するものとする。妊娠可能な女性に対する処方であれば最大期間 4 週間、その他の患者に対する処方の場合はいずれも最大期間 12 週間とすることができる。

血液学的毒性

再発・難治性の多発性骨髄腫の患者に最も頻繁に報告されているグレード 3 又は 4 の血液学的副作用は好中球減少症であり、貧血、血小板減少症がこれに次ぐ。血液学的副作用、特に好中球減少症に関して患者を監視すること。発熱があればただちに報告するよう患者に助言する必要がある。医師は、出血のリスクが高まることが確認されている併用薬を使用する場合は特に、患者を観察して、鼻出血をはじめとする出血の徴候がないかどうか確認すること。投与開始前のほか、最初の 8 週間は週 1 回、その後は月 1 回の頻度で全血球数を監視する。用量調節が必要となる場合もある（4.2 項参照）。血液製剤による補助や増殖因子の使用が必要となることもある。

血栓塞栓症

ポマリドミドをデキサメタゾンと併用している患者では、静脈血栓塞栓症（主に深部静脈血栓症及び肺塞栓症）及び動脈血栓症が発現している。血栓塞栓症の既知の危険因子（血栓症の既往など）のある患者は注意深く監視する必要がある。軽減可能なすべての危険因子（喫煙、高血圧、高脂血症など）を極力抑える措置を取る必要がある。患者及び医師は、血栓塞栓症の徴候及び症状に注意すること。息切れ、胸痛、腕や下肢の腫脹などの症状が発現した場合は医師の診察を受けるよう、患者に指導すること。ほかに血栓の危険因子がある患者には特に、抗血栓薬（禁忌でなければ）が推奨される（アセチルサリチル酸、ワルファリン、ヘパリン、クロピドグレルなど）。個々の患者の潜在的な危険因子を注意深く評価したのちに予防措置を取る判断を下す必要がある。臨床試験では、患者に予防的アセチルサリチル酸の投与又は代替抗血栓療法を実施している。赤血球生成剤の使用には血栓塞栓症をはじめとする血栓事象のリスクがある。そのため、赤血球生成剤及び血栓塞栓症のリスクが増大するおそれがあるその他の薬剤は慎重に使用する必要がある。

末梢性ニューロパチー

グレード 2 以上の末梢性ニューロパチーが継続している患者はポマリドミドの臨床試験から除外された。このような患者にポマリドミドの投与を考慮する場合はしかるべき注意が必要である。

重大な心機能不全

重大な心機能不全（うっ血性心不全 [ニューヨーク心臓協会クラス III 又は IV]、試験開始前 12 ヶ月以内の心筋梗塞、不安定又はコントロール不良な狭心症）のある患者はポマリドミドの臨床試験から除外された。このような患者にポマリドミドの投与を考慮する場合は

しかるべき注意が必要である。

腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群が発現するおそれがある。腫瘍崩壊症候群のリスクが最も大きい患者は投与開始前に腫瘍負荷が高かった患者である。このような患者は注意深く監視し、適切な予防措置を取る必要がある。

二次発がん

ポマリドミドを投与されている患者に二次発がんが報告されている。医師は投与開始前及び投与期間中に、標準がん検診によって患者を注意深く評価して二次発がんの発症の有無を確認し、適応があれば治療を開始する必要がある。

過敏症

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がある患者は臨床試験から除外された。このような患者は過敏症反応のリスクが高くなる可能性があることから、ポマリドミドを投与してはならない。

浮動性めまい及び錯乱

ポマリドミドで浮動性めまい及び錯乱状態が報告されている。患者は浮動性めまい又は錯乱が問題となりうる状況を避ける必要があるほか、先に医学的助言を得ることなく、ほかに浮動性めまい又は錯乱を引き起こすおそれのある医薬品を服用しないようにしなければならない。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

他の医薬品に対する Imnovid の影響

ポマリドミドは、P450 イソ酵素又はトランスポーターの基質と併用しても、同酵素の阻害、誘導、又はトランスポーターの阻害による臨床的に問題となる薬物動態学的薬物－薬物相互作用を引き起こすことは予想されない。混合型経口避妊薬の薬物動態に考えられるポマリドミドの影響を含め、このような薬物－薬物相互作用の可能性は臨床的に評価されていない（4.4 項「催奇形性」参照）。

Innovid に対する他の医薬品の影響

ポマリドミドは CYP1A2 及び CYP3A4/5 によって部分的に代謝される。ポマリドミドは P-糖タンパクの基質でもある。ポマリドミドを強力な CYP3A4/5 及び P-糖タンパクの阻害剤であるケトコナゾール、又は強力な CYP3A4/5 誘導剤であるカルバマゼピンと併用しても、ポマリドミドの曝露量に対して臨床的に問題となる影響は認められていない。ケトコナゾ

ールの存在下で強力な CYP1A2 阻害剤であるフルボキサミンをポマリドミドと併用するとポマリドミドの曝露量がポマリドミド+ケトコナゾールに比して 104%増大した (90%信頼区間 88%~122%)。強力な CYP1A2 阻害剤 (シプロフロキサシン, エノキサシン, フルボキサミンなど) をポマリドミドと併用する場合は, 患者を注意深く監視し, 副作用の発現の有無を確認すること。

デキサメタゾン

最大 4 mg のポマリドミドの反復投与をデキサメタゾン (CYP3A をはじめとする数種類の CYP 酵素の弱~中程度の誘導剤) 20 mg~40 mg と併用して多発性骨髄腫患者に投与しても, ポマリドミド単独投与に比して, ポマリドミドの薬物動態に影響は認められていない。

ワルファリンに対するデキサメタゾンの影響は明らかにされていない。投与期間中はワルファリン濃度を注意深く監視すること。

4.6 受胎能, 妊娠及び授乳

妊娠可能な女性/男性及び女性の避妊

妊娠可能な女性は効果的な避妊法を用いなければならない。ポマリドミドを投与している女性が妊娠した場合は投与を中止し, 催奇形性を専門とする, 又はその経験が豊富な医師に受診させ, 評価及び助言を求める必要がある。ポマリドミドを服用している男性患者のパートナーが妊娠した場合は, 女性パートナーに催奇形性を専門とする, 又はその経験が豊富な医師に受診させ, 評価及び助言を求めることが推奨される。ヒト精液中にポマリドミドが存在する。予防措置として, ポマリドミドを服用している男性患者はいずれも, パートナーが妊娠している, 又は妊娠可能で避妊措置を取っていない場合は, 投与期間中, 休薬中及び投与中止後 7 日間はコンドームを使用すること (4.3 項及び 4.4 項を参照)。

妊娠

ヒトでポマリドミドの催奇形性の可能性がある。ポマリドミドは妊婦及び妊娠可能な女性には禁忌である。ただし, 妊娠防止の条件がすべて満たされている場合を除く。4.3 項及び 4.4 項を参照のこと。

授乳

ヒトの母乳中にポマリドミドが移行するかどうかは明らかにされていない。授乳中のラットにポマリドミドを投与すると, その母乳から同剤が検出されている。乳児でポマリドミドによる副作用の可能性が考えられるため, 母親にとっての同剤の重要性を考慮したうえで, 授乳を中止するか, ポマリドミドを中止するか判断を下す必要がある。

受胎能

実験動物ではポマリドミドが受胎能に負の影響を及ぼすほか、催奇形性があることが確認された。妊娠しているウサギにポマリドミドを投与したところ胎盤を通過し、胎児血中にポマリドミドが検出された。5.3 項を参照。

4.7 運転及び機械操作の能力への影響

Imnovid は自動車の運転及び機械操作の能力に軽度から中等度の影響を及ぼす。

ポマリドミドの使用により、疲労、意識レベルの低下、錯乱及び浮動性めまいが報告されている。影響がある場合、ポマリドミドの投与を受けている間は自動車を運転したり、機械を操作したり、危険な作業を実施したりしないよう患者に指示する必要がある。

4.8 好ましくない効果

安全性プロファイルの要約

臨床試験で最も頻繁に報告されている副作用は貧血（45.7%）、好中球減少症（45.3%）、血小板減少症（27%）など、血液及びリンパ系障害である。一般・全身障害および投与部位の状態では疲労（28.3%）、発熱（21%）、末梢性浮腫（13%）が挙げられる。感染症および寄生虫症では肺炎（10.7%）が挙げられる。患者の 12.3%に末梢性ニューロパチーが報告されており、3.3%には静脈の塞栓性又は血栓性（VTE）の副作用が報告されている。最も頻繁に報告されているグレード 3 又は 4 の副作用は好中球減少症（41.7%）、貧血（27%）、血小板減少症（20.7%）など、血液およびリンパ系障害である。感染症および寄生虫症では肺炎（9%）、一般・全身障害および投与部位の状態では疲労（4.7%）、発熱（3%）、末梢性浮腫（1.3%）が挙げられる。最も頻繁に報告されている重篤な副作用は肺炎（9.3%）である。ほかに報告されている重篤な副作用に発熱性好中球減少症（4.0%）、好中球減少症（2.0%）、血小板減少症（1.7%）、静脈血栓塞栓症（1.7%）がある。

副作用は、ポマリドミド投与の最初の 2 サイクルで頻繁に発現する傾向にあった。

副作用一覧表

ランダム化試験 CC-4047-MM-003 では、再発・難治性の多発性骨髄腫の患者 302 例に、28 日を 1 サイクルとし、ポマリドミド 4 mg を 1 日 1 回 21 日間投与し、低用量デキサメタゾンの週 1 回投与を併用した。

ポマリドミド+デキサメタゾンを投与した患者で観察された副作用を全部の副作用とグレード 3 又は 4 の副作用に関して器官別大分類(SOC)別、発現頻度別に以下の表に列挙する。

副作用の発現頻度は試験 CC-4047-MM-003 (n = 302) のポマリドミド+デキサメタゾン群で

報告されたものである。ひとつひとつの SOC 及び発現頻度のグループ分けのなかで、副作用を重篤度が大きい順に記載している。発現頻度は最新のガイダンスに従い、非常に多い（1/10 以上）、多い（1/100 以上 1/10 未満）、少ない（1/1,000 以上 1/100 未満）に区分している。

器官別大分類／基本語	全ての副作用／発現頻度	グレード 3～4 の副作用／発現頻度
感染症および寄生虫症	<u>非常に多い</u> 肺炎 <u>多い</u> 好中球減少性敗血症 気管支肺炎 気管支炎 気道感染 上気道感染 鼻咽頭炎	<u>多い</u> 好中球減少性敗血症 肺炎 気管支肺炎 気道感染 上気道感染 <u>少ない</u> 気管支炎
血液およびリンパ系障害	<u>非常に多い</u> 好中球減少性 血小板減少症 白血球減少症 貧血 <u>多い</u> 発熱性好中球減少症	<u>非常に多い</u> 好中球減少性 血小板減少症 貧血 <u>多い</u> 発熱性好中球減少症 白血球減少症
代謝および栄養障害	<u>非常に多い</u> 食欲減退 <u>多い</u> 高カリウム血症 低ナトリウム血症	<u>多い</u> 高カリウム血症 低ナトリウム血症 少ない 食欲減退
精神障害	<u>多い</u> 錯乱状態	<u>多い</u> 錯乱状態
神経系障害	<u>多い</u> 意識レベルの低下 末梢性感覚ニューロパチー 浮動性めまい 振戦	<u>多い</u> 意識レベルの低下

器官別大分類／基本語	全ての副作用／発現頻度	グレード3～4の副作用／発現頻度
		<u>少ない</u> 末梢性感覚ニューロパチー 浮動性めまい 振戦
耳および迷路障害	<u>多い</u> 回転性めまい	<u>多い</u> 回転性めまい
血管障害	<u>多い</u> 深部静脈血栓症	<u>少ない</u> 深部静脈血栓症
呼吸器，胸郭および縦隔障害	<u>非常に多い</u> 呼吸困難 咳嗽 <u>多い</u> 肺塞栓症	<u>多い</u> 呼吸困難 <u>少ない</u> 肺塞栓症 咳嗽
胃腸障害	<u>非常に多い</u> 下痢 悪心 便秘 <u>多い</u> 嘔吐	<u>多い</u> 下痢 嘔吐 便秘 <u>少ない</u> 悪心
肝胆道系障害	<u>少ない</u> 高ビリルビン血症	<u>少ない</u> 高ビリルビン血症
皮膚および皮下組織障害	<u>多い</u> 発疹 そう痒症	<u>多い</u> 発疹
筋骨格系および結合組織障害	<u>非常に多い</u> 骨痛 筋痙縮	<u>多い</u> 骨痛 <u>少ない</u> 筋痙縮
腎および尿路障害	<u>多い</u>	<u>多い</u>

器官別大分類／基本語	全ての副作用／発現頻度	グレード3～4の副作用／発現頻度
	腎不全 尿閉	腎不全 <u>少ない</u> 尿閉
生殖系および乳房障害	<u>多い</u> 骨盤痛	<u>多い</u> 骨盤痛
一般・全身障害および 投与部位の状態	<u>非常に多い</u> 疲労 発熱 末梢性浮腫	<u>多い</u> 疲労 発熱 末梢性浮腫
臨床検査	<u>多い</u> 好中球数減少 白血球数減少 血小板数減少 アラニンアミノトランスフェ ラーゼ増加	<u>多い</u> 好中球数減少 白血球数減少 血小板数減少 アラニンアミノトランスフェ ラーゼ増加

特定の副作用の説明

催奇形性

ポマリドミドはサリドマイドと構造が類似している。サリドマイドは、生命を脅かす重度の先天性欠損を引き起こすことが知られているヒト催奇形物質である。ポマリドミドは主要な器官形成期に投与するとラット及びウサギの両方で催奇形性を示すことが確認されている（4.6 項及び 5.3 項を参照）。妊娠中にポマリドミドを服用すると、ヒトに対して催奇形性の可能性がある（4.4 項参照）。

好中球減少症および血小板減少症

ポマリドミド+低用量デキサメタゾン（Pom+LD-Dex）を投与された患者の 45.3%，高用量デキサメタゾン（HD-Dex）を投与された患者の 19.5%に好中球減少症が発現した。Pom+LD-Dex を投与された患者の 41.7%，HD-Dex を投与された患者の 14.8%はグレード 3 又は 4 の好中球減少症であった。Pom+LD-Dex を投与された患者では、好中球減少症が重篤なものになることはまれであり（患者の 2.0%），投与中止に至ることはなかったが，患者の 21.0%は休薬，7.7%は減量となった。

Pom+LD-Dex を投与された患者の 6.7%に発熱性好中球減少症（FN）が発現したが，HD-Dex

を投与された患者には確認されなかった。いずれもグレード 3 又は 4 と報告されている。患者の 4.0%は重篤な FN であると報告された。FN により、患者の 3.7%が休薬、患者の 1.3%が減量となった。投与中止に至ることはなかった。

Pom+LD-Dex を投与された患者の 27.0%, HD-Dex を投与された患者の 26.8%に血小板減少症が発現した。Pom+LD-Dex を投与された患者の 20.7%, HD-Dex を投与された患者の 24.2%はグレード 3 又は 4 の血小板減少症であった。Pom+LD-Dex を投与された患者では、患者の 1.7%が重篤な血小板減少症であり、患者の 6.3%が減量、8%が休薬、0.7%が投与中止に至っている（4.2 項及び 4.4 項を参照）。

感染症

感染症は最も多い非血液学的毒性であり、Pom+LD-Dex を投与された患者の 55.0%, HD-Dex を投与された患者の 48.3%に発現している。このような感染症の約半数がグレード 3 又は 4 であり、Pom+LD-Dex を投与された患者の 24.0%, HD-Dex を投与された患者の 22.8%に発現している。

Pom+LD-Dex を投与された患者では、肺炎及び上気道感染が最も頻繁に報告された感染症である（それぞれ患者の 10.7%, 9.3%）。報告された感染症のうち 24.3%が重篤又は致死的な感染症（グレード 5）であり、投与された患者の 2.7%に発現している。Pom+LD-Dex を投与された患者では、感染症によって患者の 2.0%が投与中止、14.3%が休薬、1.3%が減量に至っている。

血栓塞栓事象

Pom+LD-Dex を投与された患者の 3.3%, HD-Dex を投与された患者の 2.0%に静脈の塞栓又は血栓の事象（VTE）が発現した。グレード 3 又は 4 の副作用は Pom+LD-Dex を投与された患者の 1.3%に発現したが、HD-Dex を投与された患者には認められなかった。Pom+LD-Dex を投与された患者では、患者の 1.7%が重篤な VTE と報告されたが、臨床試験では致死的な副作用は報告されていない。VTE によって投与中止に至ることはなかった。

臨床試験では全患者にアセチルサリチル酸（高リスクの被験者には他の抗凝固薬）による予防が義務づけられた。抗凝固療法（禁忌でない場合）が推奨される（4.4 項参照）。

末梢性ニューロパチー

グレード 2 以上の末梢性ニューロパチーが継続している患者は臨床試験から除外された。Pom+LD-Dex を投与された患者の 12.3%, HD-Dex を投与された患者の 10.7%に末梢性ニューロパチー（ほとんどがグレード 1 又は 2）が発現している。Pom+LD-Dex を投与された患者の 1.0%, HD-Dex を投与された患者の 1.3%にグレード 3 又は 4 の反応が発現している。

Pom+LD-Dex を投与された患者では、臨床試験で重篤であったと報告されている末梢性ニューロパチーはないが、患者の 0.3%は末梢性ニューロパチーによって投与中止に至っている（4.4 項参照）。

ニューロパチー発現までの期間の中央値は 2.1 週間であり、範囲は 0.1～48.3 週間であった。発現までの期間の中央値は HD-Dex を投与された患者の方が Pom+LD-Dex を投与された患者よりも短かった（1.3 週間と 2.1 週間）。

回復までの期間の中央値は Pom+LD-Dex を投与された患者が 22.4 週間、HD-Dex を投与された患者が 13.6 週間であった。95% CI の下限は Pom+LD-Dex を投与された患者が 5.3 週間、HD-Dex を投与された患者が 2.0 週間であった。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することが重要である。それにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスの監視を継続することができる。医療専門家には、副作用の疑いがあれば、補遺 V に挙げられている国内報告システムによって報告することが求められる。

4.9 過量投与

健康成人では Imnovid 50 mg までの単回投与、多発性骨髄腫患者では Imnovid 10 mg 1 日 1 回の反復投与で試験が実施されているが、過量投与に関連する重篤な有害事象は報告されていない。

ポマリドミドの過量投与に関する具体的な情報は得られておらず、ポマリドミド又はその代謝産物が透析可能であるかどうかは明らかではない。過量投与があった場合には、対症療法が勧められる。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：免疫調節薬，ATC コード：L04AX06

作用機序

ポマリドミドには骨髄腫細胞に対する直接的な抗腫瘍活性及び免疫調節活性があり、間質細胞が多発性骨髄腫の腫瘍細胞の増殖を促進させるのを阻害する。具体的には、ポマリドミドは造血器腫瘍細胞の増殖を阻害し、アポトーシスを誘発する。ポマリドミドはさらに、

レナリドミド耐性の多発性骨髄腫細胞株の増殖を阻害し、レナリドミド感受性細胞株及びレナリドミド耐性細胞株の双方に対し、デキサメタゾンとの相乗作用で腫瘍細胞アポトーシスを誘発する。ポマリドミドは、T 細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞を介した免疫を増強して、単球による炎症性サイトカイン（TNF- α , IL-6 など）の産生を阻害する。また、ポマリドミドは内皮細胞の遊走及び接着を遮断することによって血管新生も阻害する。

臨床的な有効性及び安全性

デキサメタゾンと併用したポマリドミドの有効性及び安全性は第 III 相多施設共同ランダム化非盲検試験（CC-4047-MM-003）で評価されている。同試験では、レナリドミド及びボルテゾミブの両者を含む前治療を 2 回以上受けており、最後に実施された治療で疾患進行が明らかになった再発・難治性の多発性骨髄腫の成人患者を対象に、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン療法（Pom+LD-Dex）を高用量デキサメタゾン単独療法（HD-Dex）と比較している。試験には計 455 例の患者が登録され、302 例が Pom+LD-Dex 群、153 例が HD-Dex 群に割り付けられた。患者の大部分は男性（59%）、白人（79%）であった。集団全体の年齢の中央値は 64 歳であった（最年少 35 歳、最年長 87 歳）。

Pom+LD-Dex 群の患者には、28 日間から成る各サイクルの 1～21 日目にポマリドミド 4 mg を経口投与した。28 日間サイクルの 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目に LD-Dex（40 mg）を 1 日 1 回投与した。HD-Dex 群については、28 日間サイクルの 1～4 日目、9～12 日目、17～20 日目にデキサメタゾン（40 mg）を 1 日 1 回投与した。75 歳を超える患者はデキサメタゾン 20 mg で投与を開始した。患者に疾患進行がみられるまで投与を継続した。

主要有効性評価項目は International Myeloma Working Group（IMWG 基準）による無増悪生存（PFS）とした。ITT 集団については、Pom+LD-Dex 群では、IMWG 基準に基づく Independent Review Adjudication Committee（IRAC）の評価による PFS 期間中央値が 15.7 週間であった（95% CI 13.0～20.1）。推定 26 週間無事象生存率は 35.99%（ $\pm 3.46\%$ ）であった。HD-Dex 群では、PFS 期間中央値が 8.0 週間（95% CI 7.0～9.0）、推定 26 週間無事象生存率が 12.15%（ $\pm 3.63\%$ ）であった。

いくつかの重要なサブグループで無増悪生存を評価した。性別、人種、ECOG パフォーマンスステータス、層別因子（年齢、疾患集団、骨髄腫に対する前治療歴 [2 回、3 回以上]）、予後に重要な特定のパラメータ（ベースラインの $\beta 2$ ミクログロブリン値、ベースラインのアルブミン値、ベースラインの腎障害、細胞遺伝学的リスク）、骨髄腫に対する前治療での曝露量及び治療抵抗性に基づいたサブグループで評価を行った。評価したサブグループに関係なく、両群とも PFS は ITT 集団で観察された数字におおむね一致していた。

表 1 に ITT 集団の無増悪生存期間をまとめた。ITT 集団の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 1

に示した。

**表 1 IMWG 基準に基づく IRAC の評価による無増悪生存期間 (Stratified Log Rank 検定)
(ITT 集団)**

	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
無増悪生存 (PFS) N	302 (100.0)	153 (100.0)
打ち切り n (%)	138 (45.7)	50 (32.7)
増悪／死亡 n (%)	164 (54.3)	103 (67.3)
無増悪生存期間 (週)		
中央値 ^a	15.7	8.0
両側 95% CI ^b	[13.0, 20.1]	[7.0, 9.0]
ハザード比 (Pom+LD-Dex : HD-Dex) 両側 95% CI ^c	0.45 [0.35, 0.59]	
ログランク検定両側 P 値 ^d	<0.001	

注 CI=信頼区間, IRAC=Independent Review Adjudication Committee,
NE = 推定不能

^a 中央値は Kaplan-Meier 推定値に基づく。

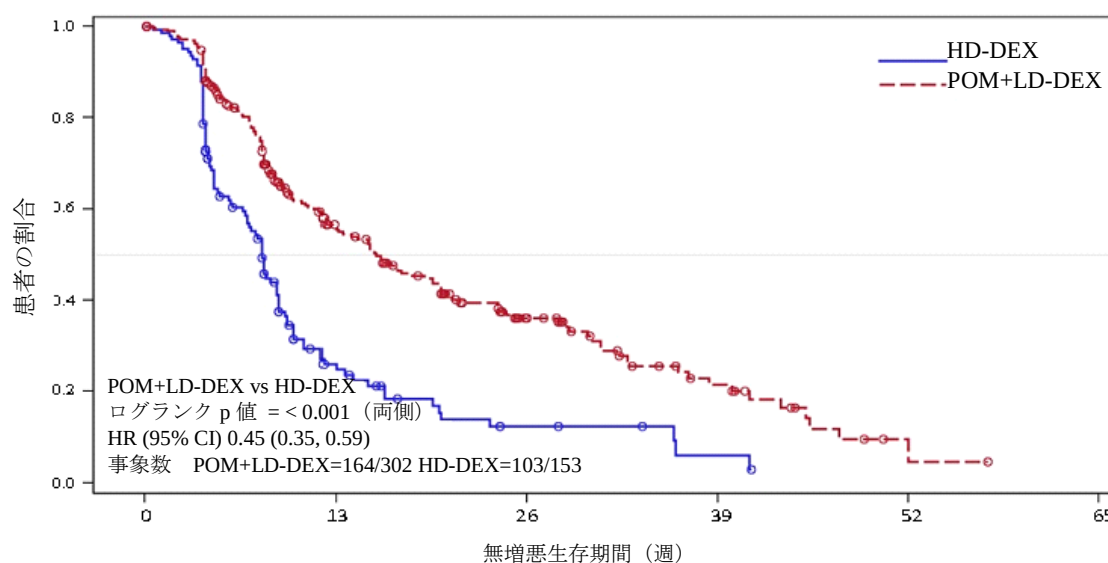
^b 無増悪生存期間中央値に関する 95%信頼区間

^c 年齢 (75 歳以下と 75 歳超), 疾患集団 (レナリドミド, ボルテゾミブの両剤に抵抗性の集団 vs 抵抗性ではない集団), 抗骨髄腫治療薬に対する前治療の回数 (2 回 vs 3 回以上) によって層別した投与群にかかわるハザード関数を比較する Cox 比例ハザードモデルに基づく。

^d p 値は上述の Cox モデルと同じ層別因子による層別ログランク検定に基づく。

データカットオフ日 2012 年 9 月 7 日

**図 1 IMWG 基準を用いた IRAC の効果判定に基づく無増悪生存期間
(層別ログランク検定) (ITT 集団)**



データカットオフ日 2012 年 9 月 7 日

全生存を主な副次的評価項目とした。カットオフ日(2012 年 9 月 7 日)の時点で Pom+LD-Dex 投与患者のうち計 226 例 (74.8%), HD-Dex 投与患者のうち 95 例 (62.1%) が生存していた。Pom+LD-Dex 群では, Kaplan-Meier 推定値による OS 期間中央値に達していないが, 少なくとも 95%信頼区間下限の 48 週間にはなると見込まれる。HD-Dex 群の OS 期間中央値は 34 週間であった (95% CI 23.4~39.9)。1 年無事象生存率は Pom+LD-Dex 群 52.6% (±5.72%), HD-Dex 群 28.4% (±7.51%) であった。OS の群間差は統計学的に有意であった ($p < 0.001$)。

表 2 に ITT 集団の全生存期間をまとめた。ITT 集団の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示した。

同試験のために設置されたデータモニタリング委員会は, PFS 及び OS の両評価項目の結果に基づき, 試験を終了し, HD-Dex 群の患者を Pom+LD-Dex 群にクロスオーバーさせることを勧告した。

表 2 全生存期間 (ITT 集団)

	統計量	Pom+LD-Dex (N=302)	HD-Dex (N=153)
	N	302 (100.0)	153 (100.0)
打切り	n (%)	226 (74.8)	95 (62.1)
死亡	n (%)	76 (25.2)	58 (37.9)
生存期間 (週)	中央値 ^a	NE	34.0
	両側 95% CI ^b	[48.1, NE]	[23.4, 39.9]
ハザード比 (Pom+LD-Dex : HD-Dex) [両側 95% CI ^c]		0.53[0.37, 0.74]	
ログランク検定両側 P 値 ^d		<0.001	

注 CI=信頼区間, NE = 推定不能

^a 中央値は Kaplan-Meier 推定値に基づく。

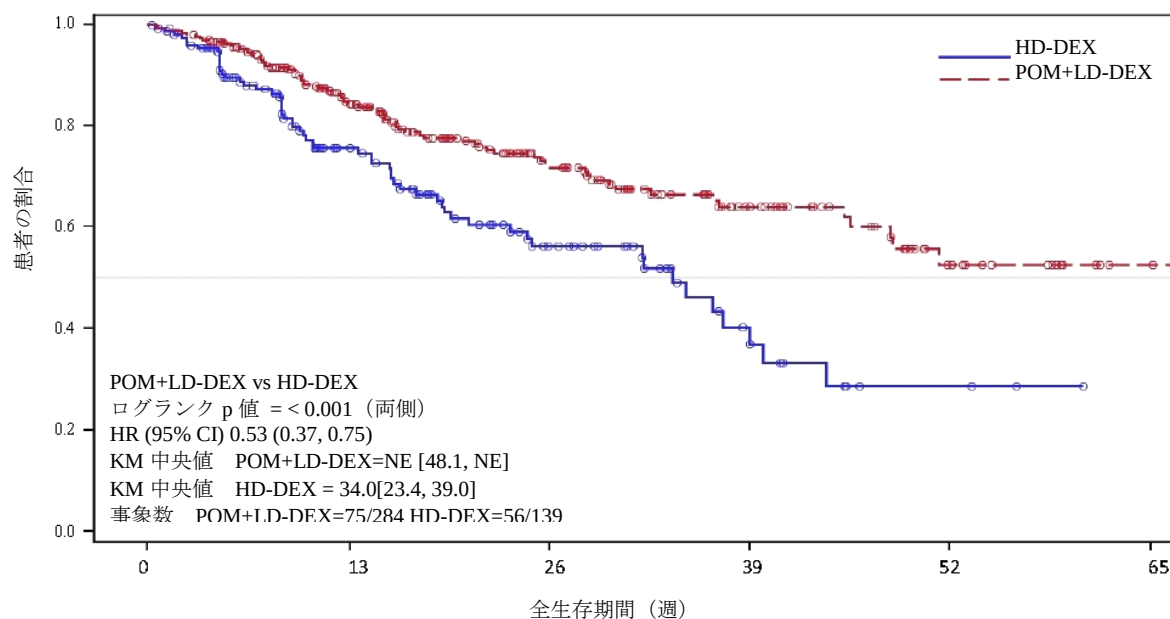
^b 全生存期間中央値に関する 95%信頼区間

^c 投与群にかかわるハザード関数を比較する Cox 比例ハザードモデルに基づく。

^d p 値は非層別ログランク検定に基づく。

データカットオフ日 2012 年 9 月 7 日

図 2 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



カットオフ日 2012 年 9 月 7 日

小児

欧州医薬品庁は、多発性骨髄腫の小児集団のサブセット全部を対象とする Imnovid 試験の結果の提出を義務づけることを見送っている（小児への投与に関する情報については 4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

ポマリドミドは単回経口投与ののち吸収されて 2～3 時間で最高血漿中濃度 (C_{max}) に達し、少なくとも 73% が吸収される。ポマリドミドの全身曝露量 (AUC) は、ほぼ線形を示し、用量比例的に増大する。反復投与後の AUC に基づいたポマリドミドの蓄積率は 27～31% である。

高脂肪・高カロリー食とともに投与すると吸収速度が低下し、血漿中 C_{max} が約 25% 減少するものの、AUC の減少率が 8% と、総吸収率への影響はわずかである。このことから、ポマリドミドは食事の有無に関係なく投与することができる。

分布

ポマリドミドの定常状態における見かけの分布容積 (V_d/F) の平均値が 62～138 L である。健康被験者にポマリドミド 2 mg を 1 日 1 回 4 日間投与すると、投与 4 時間後（ほぼ T_{max} ）の血漿中濃度の約 67% の濃度で精液中に分布する。ポマリドミドのエナンチオマーの *in vitro*

ヒト血漿蛋白結合率は 12～44%であり，濃度依存的ではない。

生体内変化

ポマリドミドは， $[^{14}\text{C}]$ -ポマリドミド（2 mg）を単回経口投与された健康被験者では *in vivo* で主要な循環成分となる（血漿中放射能の約 70%）。血漿中に親化合物又は総放射能の 10% を上回る割合で存在する代謝物はなかった。

排泄された放射能の主な代謝経路は水酸化であり，その後，グルクロン酸抱合又は加水分解される。*In vitro* では，CYP1A2 及び CYP3A4 が，ポマリドミドの CYP を介した水酸化に関与する主要な酵素であることが確認されているほか，CYP2C19 及び CYP2D6 もわずかに関与していた。ポマリドミドは *in vitro* では P-糖タンパク質の基質でもある。ポマリドミドを強力な CYP3A4/5 阻害及び P-糖タンパク阻害剤であるケトコナゾール，又は強力な CYP3A4/5 誘導剤であるカルバマゼピンと併用しても，ポマリドミドの曝露量に対して臨床的に問題となる影響は認められていない。ケトコナゾールの存在下で強力な CYP1A2 阻害剤であるフルボキサミンをポマリドミドと併用すると，ポマリドミドの曝露量がポマリドミド+ケトコナゾールに比して 104%増大した（90%信頼区間 88%～122%）。強力な CYP1A2 阻害剤（シプロフロキサシン，エノキサシン，フルボキサミンなど）をポマリドミドと併用する場合は，患者を注意深く監視し，副作用の発現の有無を確認すること。

In vitro データによれば，ポマリドミドはチトクローム P-450 イソ酵素の阻害剤でも誘導剤でもなく，検討された薬物トランスポーターを阻害することはない。ポマリドミドをこのような経路の基質と併用しても，臨床的に問題となる薬物－薬物相互作用は予想されない。

排泄

ポマリドミドの血漿中半減期の中央値は，健康被験者では約 9.5 時間，多発性骨髄腫患者では約 7.5 時間である。平均全身クリアランス（CL/F）は約 7～10 L/hr である。

$[^{14}\text{C}]$ -ポマリドミド（2 mg）を健康被験者に単回経口投与すると，尿中及び糞便中への放射能の排泄率は，それぞれ投与量の約 73%及び約 15%であり，投与した放射性炭素の約 2%及び約 8%がポマリドミドとして排泄された。

ポマリドミドは排泄前に広範に代謝され，生成した代謝物は主に尿中に排泄される。尿中には 3 種類の主要代謝物（加水分解物又は水酸化物及びその後のグルクロン酸抱合体）がみられ，尿中排泄率はそれぞれ投与量の約 23%，17%及び 12%である。

排泄された総放射能の約 43%が CYP 依存性代謝物であり，非 CYP 依存性加水分解代謝物は 25%，未変化体（ポマリドミド）は 10%（尿中 2%，糞便中 8%）であった。

小児

小児又は青年（18 歳未満）へのポマリドミド投与に関するデータは得られていない。

高齢者

高齢者では薬物動態データが得られていない。臨床試験では、ポマリドミドを投与した高齢患者（65 歳を超える）に用量調節は不要であった。4.2 項を参照。

腎障害

腎障害を有する被験者を対象としたポマリドミドの試験は実施されていない。

肝障害

肝障害を有する被験者を対象としたポマリドミドの試験は実施されていない。

5.3 非臨床安全性

反復投与毒性試験

ラットにポマリドミドを用量 50 mg/kg/日、250 mg/kg/日及び 1000 mg/kg/日で 6 ヶ月間長期投与したところ、良好な忍容性を示した。1000 mg/kg/日（臨床用量 4 mg の 175 倍の曝露量比）でも毒性所見は認められなかった。

サルでは、最長 9 ヶ月間の反復投与試験によってポマリドミドが評価されている。これらの試験では、サルがポマリドミドの作用に対してラットよりも高い感受性を示している。サルで観察された主な毒性は造血／リンパ細網系にかかわるものであった。サルを用いた 9 ヶ月間試験で 0.05 mg/kg/日、0.1 mg/kg/日及び 1 mg/kg/日を投与したところ、用量 1 mg/kg/日で 6 匹の死亡又は早期安楽死が確認され、ポマリドミド大量曝露時（臨床用量 4 mg の 15 倍の曝露量比）の免疫抑制作用（ブドウ球菌感染、末梢血リンパ球減少、大腸の慢性炎症、組織学的リンパ球減少、骨髄の低細胞性）と関連していた。このような免疫抑制作用の結果、健康状態不良（水様便、食欲不振、摂餌量減少及び体重減少）により、サル 4 匹を早期に安楽死させることとなった。このようなサルの病理組織学的評価の結果、大腸の慢性炎症及び小腸の絨毛萎縮が明らかになった。サル 4 匹にブドウ球菌感染が観察された。そのうち 3 匹は抗生剤治療が奏効し、1 匹は未治療で死亡した。このほか、急性骨髄性白血病とみられる所見により、サル 1 匹を安楽死させることとなった。このサルでみられた一般状態所見や病理所見、骨髄変化は免疫抑制によるものであった。1 mg/kg/日ではさらに、ALP 及び GGT の増加を伴う軽微又は軽度の胆管増殖が観察されている。回復したサルの評価では、1 mg/kg/日群の 1 匹に観察された肝内胆管の増殖を除くと、投与関連の所見がいずれも 8 週間の投与中断ののちに可逆的であったことが示されている。NOAEL は 0.1 mg/kg/日とさ

れた（臨床用量 4 mg の 0.5 倍の曝露量比）。

遺伝毒性／がん原性

ポマリドミドは細菌及び哺乳類培養細胞を用いた復帰突然変異試験では変異原性を示さず、ヒト末梢血リンパ球における染色体異常や、最大 2000 mg/kg/日を投与したラットの骨髄中における多染色赤血球の小核形成を誘導しなかった。がん原性試験は実施されていない。

受胎能及び初期胚発生

ラットを用いた受胎能・初期胚発生試験では、ポマリドミドを用量 25 mg/kg/日、250 mg/kg/日及び 1000 mg/kg/日として雌雄に投与した。妊娠 13 日目に実施した子宮検査では、いずれの用量でも平均生存胚数の減少及び着床後胚損失率の増加がみられた。このことから、これらの観察された影響に関する無毒性量（NOAEL）を 25 mg/kg/日未満とした（この検討した最低用量における AUC_{24h} は 39960 ng・h/mL [ナノグラム・時/ミリリットル] であり、曝露量比は臨床用量 4 mg の 99 倍であった）。この試験で投与した雄ラットを未投与の雌ラットと交配したところ、全部の子宮パラメータが対照と同程度であった。このような結果に基づくと、観察された影響は雌ラットへの投与によるものであった。

胚・胎児発生

ポマリドミドを主要な器官形成期に投与するとラット及びウサギの両方で催奇形性を示すことが確認されている。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験では、いずれの用量でも（25 mg/kg/日、250 mg/kg/日及び 1000 mg/kg/日）、膀胱欠損、甲状腺欠損、腰椎及び胸椎の構成要素（中心弓や神経弓）の癒合及び異常配列という奇形が観察されている。

この試験では母動物に対する毒性は観察されていない。このことから、母動物の NOAEL を 1000 mg/kg/日、発生毒性に関する NOAEL を 25 mg/kg/日未満とした（この検討した最低用量における妊娠 17 日目の AUC_{24h} は 34340 ng・h/mL となり、曝露量比は臨床用量 4 mg の 85 倍であった）。ウサギでは、用量 10～250 mg/kg のポマリドミドによって胚・胎児発生奇形が認められた。いずれの用量でも心奇形の増加が認められ、250 mg/kg/日では顕著な増加が確認された。100 mg/kg/日及び 250 mg/kg/日では、着床後損失の微増及び胎児体重の微減が認められた。250 mg/kg/日でみられた胎児奇形として、四肢奇形（前肢や後肢の屈曲や捻転、指の不接合又は欠損）及びそれに伴う骨格奇形（中手骨の未骨化、指節骨及び中手骨の異常配列、指の欠損、指節骨の未骨化、脛骨の短縮、未骨化、湾曲）のほか、側脳室の中等度の拡張、右鎖骨下動脈の位置異常、肺中葉の欠損、腎臓の下垂、肝臓の形態変化、骨盤の不完全骨化又は未骨化、過剰肋骨の平均値の増加、骨化した足根骨の平均値の減少が挙げられる。100 mg/kg/日及び 250 mg/kg/日では、母動物で軽微な体重増加抑制、顕著なトリグリセリド減少、脾臓の絶対重量及び相対重量の顕著な減少が観察された。母動物の NOAEL を 10 mg/kg/日、発生に関する NOAEL を 10 mg/kg/日未満とした（この検討した最

低用量では妊娠 19 日目の AUC_{24h} が 418 ng·h/mL となり、臨床用量 4 mg の場合と同程度であった)。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

カプセル内容物

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

4 mg カプセル本体にはゼラチン、酸化チタン (E171)、インジゴカルミン (E132)、ブリリアントブルーFCF (E133) 及び白色インクが含有されている。

印字インク

4 mg カプセル本体には白色インク (セラック、酸化チタン (E171)、シメチコン、プロピレングリコール (E1520) 及び水酸化アンモニウム (E527)) が含有されている。

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

30 ヶ月

6.4 保存に関する特別な注意事項

光が当たらないよう、元のパッケージに入れて保存すること。
本剤に特別な保存温度条件はない。

6.5 容器の性質及び内容物

カプセルはプッシュスルーアルミニウムホイルを用いたポリ塩化ビニル (PVC) /ポリクロロトリフルオロエチレン (PCTFE) ブリスターに包装されている。

1 箱に 21 個のカプセルが入っている。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意事項

カプセルを開けたり，砕いたりしないこと。ポマリドミドの粉末が皮膚に接触した場合はただちに石鹼と水で十分に洗うこと。ポマリドミドが粘膜に接触した場合は水で十分に洗い流すこと。

未使用の薬剤や廃棄物は各地の要件に従って処分すること。未使用の薬剤は投与終了時に薬剤師に返却すること。

7. 製造販売業者

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
United Kingdom

8. 製造販売承認番号

EU/1/13/850/004

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日 2013 年 8 月 5 日

10. 文書改訂日

2013 年 8 月 27 日

本剤に関する詳細な情報は欧州医薬品庁ウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) に掲載されている。

1.6.3 企業中核データシート

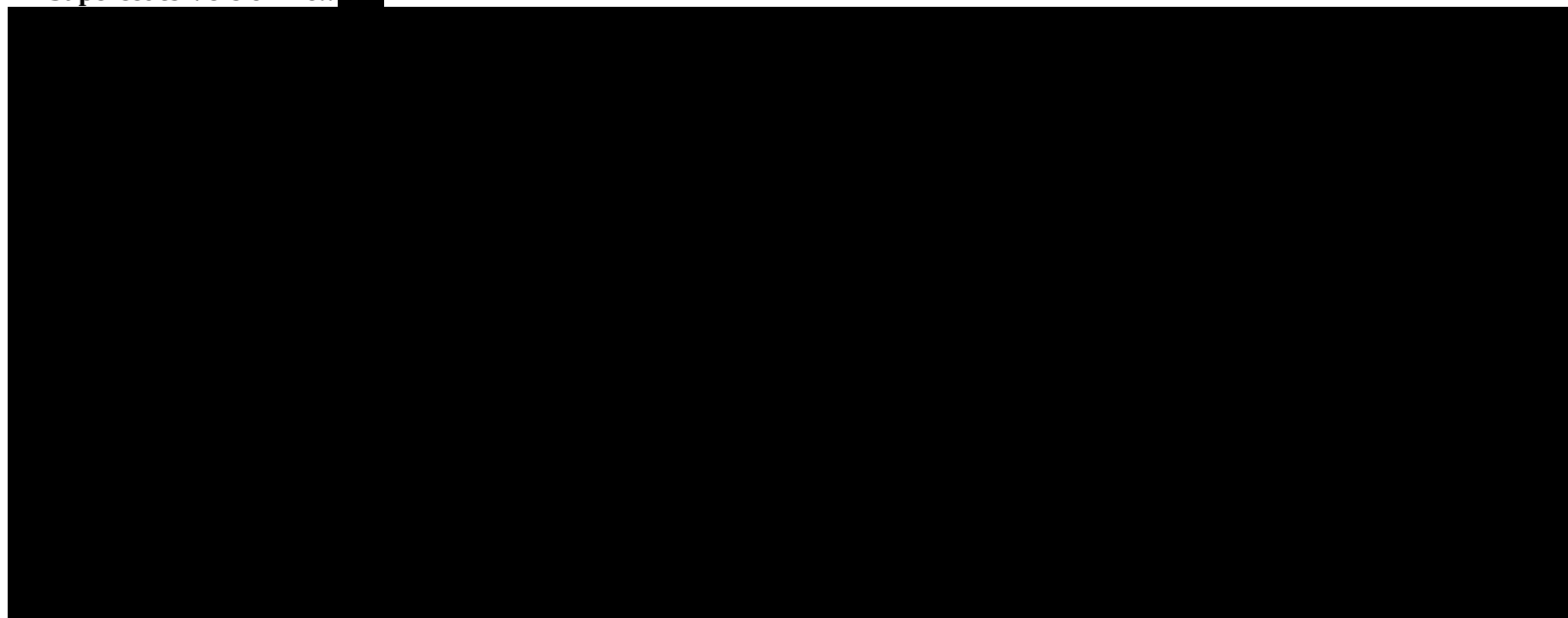
企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）の原文について、以下に示す。

Company Core Data Sheet

Pomalidomide

Celgene Corporation

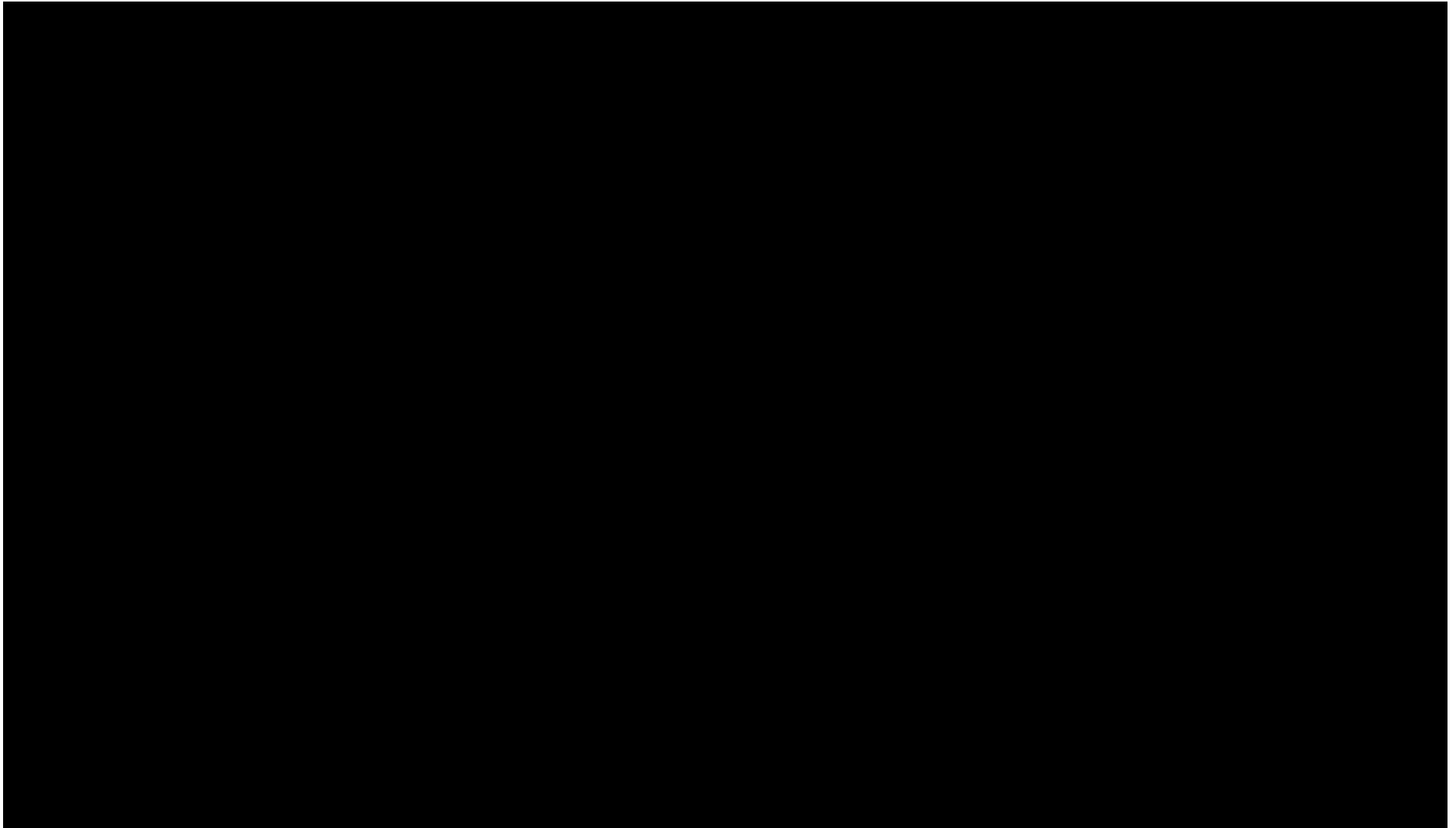
COMPANY CORE DATA SHEET

Generic Name: Pomalidomide**Trade name(s):** Pomalyst**Document Date:** [REDACTED] 20[REDACTED]**Version No.:** [REDACTED]**Supersedes Version No.:** [REDACTED]

Company Core Data Sheet

Pomalidomide

Celgene Corporation



Confidential and Proprietary

2 ~ 39

Version Number:



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

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

セルジーン株式会社

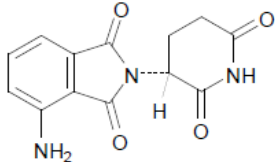
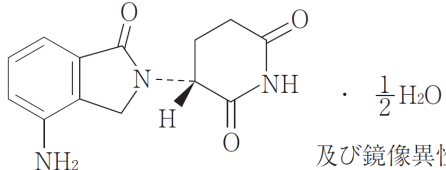
目 次

1.7	同種同効品一覧表	3
-----	----------------	---

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、ポマリドミドと同様の「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の効能・効果を有する化学合成製剤であるレナリドミド、サリドマイド及びボルテゾミブの3品目について、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を表 1.7-1 及び表 1.7-2 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般の名称	ポマリドミド	レナリドミド水和物
販売名	ポマリスト [®] カプセル 1 mg ポマリスト [®] カプセル 2 mg ポマリスト [®] カプセル 3 mg ポマリスト [®] カプセル 4 mg	レブラミド [®] カプセル 5 mg
会社名	セルジーン株式会社	セルジーン株式会社
承認年月日	—	2010 年 6 月 25 日
再評価年月日 再審査年月日	—	—
規制区分	—	毒薬、処方せん医薬品
化学構造式又は 本質	構造式  及び鏡像異性体 分子式 $C_{13}H_{11}N_3O_4$ 分子量 273.24	構造式  及び鏡像異性体 分子式 $C_{13}H_{13}N_3O_3 \cdot 1/2 H_2O$ 分子量 268.27
剤形	カプセル剤	カプセル剤
含量／容量	1 カプセル中 ポマリドミド 1 mg 含有 ポマリドミド 2 mg 含有 ポマリドミド 3 mg 含有 ポマリドミド 4 mg 含有	1 カプセル中レナリドミド 5 mg 含有
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫	再発又は難治性の多発性骨髄腫 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

一般的名称	ボマリドミド	レナリドミド水和物
効能・効果に関連する使用上の注意	本剤による治療は、レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴がある患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。	再発又は難治性の多発性骨髄腫 本剤による治療は少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 1. IPSS* によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。 2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 *International prognostic scoring system（国際予後判定システム）
用法・用量	デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはボマリドミドとして1日1回4 mg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。	再発又は難治性の多発性骨髄腫 デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25 mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10 mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 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. Grade *3 又は 4 の副作用（血小板減少又は好中球減少を除く）が発現した場合には、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1 mg 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。1 mg 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。 3. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し休薬等を考慮すること。 * CTCAE V 4.0	1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫では、本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。 2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫では、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 3. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。 4. 高脂肪食摂取後の投与によって AUC 及び C_{max} の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。 5. Grade3*又は4*の副作用（血小板減少又は好中球減少を除く）が発現した場合には、本剤の休薬が中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。 6. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し休薬等を考慮すること。 * CTCAE V 3.0

一般的名称	ポマリドミド			レナリドミド水和物		
用法・用量に関連する使用上の注意 (つづき)	血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安			再発又は難治性の多発性骨髄腫での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安		
		血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安		血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
	血小板減少	25,000/ μ L 未満に減少	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。	血小板減少	30,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与で再開。
	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。		休薬 2 回目以降、再度 30,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。
				好中球減少	1,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 1) その後 1,000/ μ L 以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤 25 mg を 1 日 1 回投与で再開。 2) その後 1,000/ μ L 以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本 15 mg を 1 日 1 回投与で再開。
					休薬 2 回目以降、再度 1,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5 mg 減量して 1 日 1 回で再開。

一般的名称	ポマリドミド	レナリドミド水和物																			
用法・用量に関連する使用上の注意 (つづき)		5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髓異形成症候群での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安 <table><tr><td></td><td>血小板数／好中球数</td><td>治療中の処置及び再開時の減量の目安</td></tr><tr><td>血小板減少</td><td>25,000/μL 未満に減少</td><td>本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。 ・測定値が 50,000/μL 以上に回復した場合 ・7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回 25,000/μL から 50,000/μL であった場合</td></tr><tr><td>好中球減少</td><td>500/μL 未満に減少</td><td>本剤を休薬する。 測定値が 500/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。</td></tr></table> **再開時の用量レベル <table><tr><td>用量レベル</td><td>本剤の用法・用量</td></tr><tr><td>開始用量</td><td>1 日 1 回 10 mg 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。</td></tr><tr><td>用量レベル 1</td><td>1 日 1 回 5 mg を連日経口投与する。</td></tr><tr><td>用量レベル 2</td><td>2 日に 1 回 5 mg を経口投与する。</td></tr><tr><td>用量レベル 3</td><td>1 週間に 2 回 5 mg を経口投与する。</td></tr></table>		血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安	血小板減少	25,000/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。 ・測定値が 50,000/μL 以上に回復した場合 ・7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回 25,000/μL から 50,000/μL であった場合	好中球減少	500/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 500/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。	用量レベル	本剤の用法・用量	開始用量	1 日 1 回 10 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。	用量レベル 1	1 日 1 回 5 mg を連日経口投与する。	用量レベル 2	2 日に 1 回 5 mg を経口投与する。	用量レベル 3	1 週間に 2 回 5 mg を経口投与する。
	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安																			
血小板減少	25,000/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。 ・測定値が 50,000/μL 以上に回復した場合 ・7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回 25,000/μL から 50,000/μL であった場合																			
好中球減少	500/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 500/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。																			
用量レベル	本剤の用法・用量																				
開始用量	1 日 1 回 10 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。																				
用量レベル 1	1 日 1 回 5 mg を連日経口投与する。																				
用量レベル 2	2 日に 1 回 5 mg を経口投与する。																				
用量レベル 3	1 週間に 2 回 5 mg を経口投与する。																				
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]	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]																			

一般的名称	ポマリドミド	レナリドミド水和物
警告 (つづき)	3. 妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 4. 本剤は精液中へ移行することから投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性患者は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。 5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管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〕	3. 妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 4. 本剤は精液中へ移行することから投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性患者は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。 5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管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	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	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
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。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 腎機能障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）また、腎機能障害が悪化することがある。〕 2) 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。〕 3) 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） 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 5) サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

一般的名称	ポマリドミド	レナリドミド水和物													
使用上の注意 (つづき)	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) 急性腎不全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) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤 フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン、エノキサシン等</td><td rowspan="2">本剤と CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬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</td><td rowspan="2">本剤は CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されと考えられる。</td></tr> <tr> <td>CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤 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</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤 フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン、エノキサシン等	本剤と CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬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	本剤は CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されと考えられる。	CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤 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	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) 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。 3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジギタリス製剤 (ジゴキシン等)</td><td>ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。</td><td>機序不明</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジギタリス製剤 (ジゴキシン等)	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤 フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン、エノキサシン等	本剤と CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬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	本剤は CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されと考えられる。													
CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤 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															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
ジギタリス製剤 (ジゴキシン等)	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明													

一般的名称		ポマリドミド		レナリドミド水和物	
			象の発現に十分注意すること。		

一般的名称	ボマリドミド	レナリドミド水和物
使用上の注意 (つづき)	4. 副作用 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、好中球減少症 25 例 (69.4%)、血小板減少症 12 例 (33.3%)、発疹 8 例 (22.2%)、白血球減少症 5 例 (13.9%)、発熱 5 例 (13.9%)、貧血 4 例 (11.1%)、リンパ球減少症 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、好中球減少症 141 例 (47.0%)、貧血 74 例 (24.7%)、血小板減少症 65 例 (21.7%)、疲労 63 例 (21.0%)、白血球減少症 36 例 (12.0%) 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 (1.3%)^{注1)}、静脈血栓症 (0.7%)^{注1)}、静脈塞栓症 (0.3%)^{注1)}、肺塞栓症 (1.0%)^{注1)} 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%)^{注1)} 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。	4. 副作用 治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験の安全性評価症例 (15 例) 及び 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験の安全性評価症例 (11 例) において、合計 26 例中 26 例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、血小板減少症 23 例 (88.5%)、好中球減少症 22 例 (84.6%)、白血球減少症 21 例 (80.8%)、リンパ球減少症 15 例 (57.7%)、便秘 12 例 (46.2%)、発疹 8 例 (30.8%)、貧血 6 例 (23.1%)、好酸球増加症 6 例 (23.1%)、そう痒症 6 例 (23.1%) であった。(効能追加承認時) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験 [MM-009 試験 (二重盲検期間 2005 年 6 月 7 日データカットオフ) 及び MM-010 試験 (二重盲検期間 2005 年 8 月 3 日データカットオフ) の併合] の本剤及びデキサメタゾン併用投与群の安全性評価症例において、353 例中 323 例 (91.5%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、好中球減少症 135 例 (38.2%)、疲労 92 例 (26.1%)、便秘 78 例 (22.1%)、筋痙攣 73 例 (20.7%)、不眠症 63 例 (17.8%)、血小板減少症 62 例 (17.6%)、無力症 61 例 (17.3%)、貧血 53 例 (15.0%)、下痢 50 例 (14.2%)、末梢性ニューロパシー 44 例 (12.5%)、悪心 40 例 (11.3%)、筋脱力 40 例 (11.3%)、振戦 40 例 (11.3%)、発疹 40 例 (11.3%)、末梢性浮腫 38 例 (10.8%)、浮動性めまい 36 例 (10.2%) であった。 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験 [MDS-004 試験 (二重盲検期間 2008 年 6 月 26 日データカットオフ)] の安全性評価症例において、10 mg 群 69 例中 66 例 (95.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。10 mg 群での主な副作用は、好中球減少症 52 例 (75.4%)、血小板減少症 33 例 (47.8%)、そう痒症 18 例 (26.1%)、下痢 13 例 (18.8%)、便秘 9 例 (13.0%)、疲労 7 例 (10.1%) であった。 骨髄異形成症候群患者では多発性骨髄腫患者より骨髄抑制が高い割合で認められた。 1) 重大な副作用 (1) 深部静脈血栓症、肺塞栓症：深部静脈血栓症 (6.6%)^{注1)}、肺塞栓症 (2.4%)^{注1)} が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 脳梗塞、一過性脳虚血発作 (頻度不明)^{注2)}：脳梗塞、一過性脳虚血発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

一般的名称	ボマリドミド	レナリドミド水和物
使用上の注意 (つづき)	(3) 骨髄抑制：汎血球減少症（頻度不明）^{注2)}、好中球減少症（47.0%）^{注1)}、貧血（24.7%）^{注1)}、血小板減少症（21.7%）^{注1)}、発熱性好中球減少症（7.0%）^{注1)}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（9.0%）^{注1)}、敗血症（3.0%）^{注1)}等の重篤な感染症があらわれることがあるので、血液学的検査及び画像検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (5) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群（頻度不明）^{注2)}があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 (6) 心不全、不整脈：心不全（0.7%）^{注1)}、心房細動（0.3%）^{注1)}、頻脈性不整脈（0.3%）^{注1)}等があらわれることがあるので、心機能検査（心エコー、心電図等）を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (7) 急性腎不全：急性腎不全（1.3%）^{注1)}等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (8) 過敏症：血管浮腫（頻度不明）^{注2)}、発疹（5.3%）^{注1)}、蕁麻疹（頻度不明）^{注2)}等の過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (9) 末梢神経障害：末梢性ニューロパチー（7.3%）^{注1)}等の末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (10) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（頻度不明）^{注2)}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。 ^{注1)} 外国臨床試験 ^{注2)} 外国での報告	(3) 骨髄抑制：好中球減少症（44.3%）^{注1)}、血小板減少症（22.5%）^{注1)}、貧血（13.3%）^{注1)}等骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。 (4) 感染症（頻度不明）^{注2)}：肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (5) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrosis: TEN）（頻度不明）^{注3)}：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (6) 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）^{注3)}：腫瘍崩壊症候群が報告されているので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 (7) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（0.2%）^{注4)}があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (8) 心筋梗塞、心不全、不整脈：心筋梗塞（0.5%）^{注1)}、心不全（0.7%）^{注1)}、心房細動（2.4%）^{注1)}等の不整脈が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (9) 末梢神経障害：末梢性ニューロパチー（10.7%）^{注1)}、筋脱力（9.5%）^{注1)}、錯感覚（7.1%）^{注1)}、感覚減退（5.0%）^{注1)}等末梢神経障害が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (10) 甲状腺機能低下症：甲状腺機能低下症（0.9%）^{注1)}が報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (11) 消化管穿孔（頻度不明）^{注3)}：消化管穿孔が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

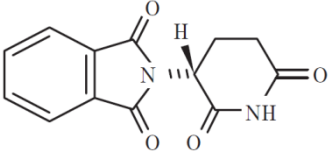
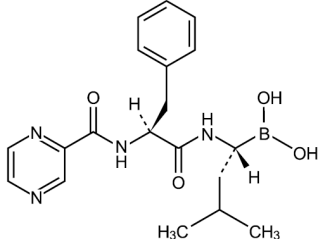
一般的名称	ポマリドミド	レナリドミド水和物
使用上の注意 (つづき)	2) 重大な副作用（類薬）（頻度不明） 類薬で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。	(12) 起立性低血圧：起立性低血圧（0.9%）^{注1)}が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (13) 痙攣（頻度不明）^{注3)}：痙攣が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (14) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）^{注2)}：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (15) 重篤な腎障害（頻度不明）^{注2)}：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 ^{注1)} 外国臨床試験（二重盲検期間） ^{注2)} 国内での報告 ^{注3)} 外国での報告 ^{注4)} 外国臨床試験（二重盲検期間を含む全試験期間） 2) 重大な副作用（類薬）（頻度不明） 類薬で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

一般的名称	ポマリドミド				レナリドミド水和物			
使用上の注意 (つづき)	3) その他の副作用 本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				3) その他の副作用 本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
		10%以上	5～10%未満	5%未満		10%以上	5～10%未満	5%未満
	消化器		便秘、下痢	悪心、腹痛、口内乾燥、嘔吐、痔出血	消化器	便秘、下痢、悪心	腹痛、消化不良	嘔吐、口内乾燥、口内炎
	循環器			低血圧	循環器			低血圧、高血圧、潮紅
	呼吸器		呼吸困難	咳嗽、発声障害、鼻出血、口腔咽頭痛	血管			血管浮腫
	泌尿器			尿閉	呼吸器		呼吸困難、咽頭炎	咳嗽、気管支炎、嘎声
	肝			肝機能検査値異常（AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP 上昇）、高ビリルビン血症 ^{注3)}	筋骨格	筋痙攣		筋痛、四肢痛、ミオパシー、背部痛
	筋骨格		筋痙攣	筋肉痛、四肢痛	代謝		高血糖、食欲不振、体重減少	低カリウム血症、体重増加、低カルシウム血症
	代謝			食欲減退、低カリウム血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症 ^{注3)}	精神・神経系	不眠症	浮動性めまい、振戦、味覚異常、頭痛	うつ病、傾眠、気分動揺、錯乱状態、易刺激性、不安
	精神・神経系		浮動性めまい	振戦、味覚異常、感覚鈍麻、錯感覚、錯乱状態、回転性めまい、意識レベルの低下、傾眠	皮膚	発疹	そう痒症	皮膚乾燥、紅斑
	皮膚		発疹	そう痒症、脱毛症、紅斑、点状出血	眼		霧視	白内障
	その他	疲労	発熱、無力症	末梢性浮腫、寝汗、悪寒、CRP 上昇、多汗症、倦怠感、骨盤痛 ^{注3)} 、骨痛 ^{注3)}	その他	疲労、無力症	末梢性浮腫、発熱、浮腫	クッシング症候群、多汗
^{注3)} 外国での報告（頻度不明）								

一般的名称	ポマリドミド	レナリドミド水和物
使用上の注意 (つづき)	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。] 7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8. 適用上の注意 調剤時 調剤時には脱カプセルをしないこと。 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] 服用時 カプセルを噛み砕いたり、又は開けずに服用するように患者を指導すること。	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。[カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。] 2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[安全性が確立していない。] 7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8. 過量投与 外国において、本剤を1日 225 mg 服用した症例で汎血球減少症や肺塞栓症等が発現したという報告がある。過量投与したときは、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 9. 適用上の注意 調剤時 調剤時には脱カプセルをしないこと。 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されてる。] 服用時 カプセルを噛み砕いたり、又は開けずに服用するように患者を指導すること。

一般的名称	ポマリドミド	レナリドミド水和物
使用上の注意 (つづき)	9. その他の注意 海外臨床試験において、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。	10.その他の注意 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした3つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。 また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした2つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。
添付文書 作成年月日	—	2013年7月改訂（第8版）

表 1.7-2 同種同効品一覧表

一般的名称	サリドマイド	ボルテゾミブ
販売名	サレド [®] カプセル 25 サレド [®] カプセル 50 サレド [®] カプセル 100	ベルケイド [®] 注射用 3 mg
会社名	藤本製薬株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日	2008 年 10 月 16 日 (サレドカプセル 100)	2006 年 10 月 20 日
再評価年月日 再審査年月日	—	—
規制区分	毒薬、処方せん医薬品	毒薬、処方せん医薬品
化学構造式又は 本質	構造式  及び鏡像異性体 分子式 $C_{13}H_{10}N_2O_4$ 分子量 258.23	構造式  分子式 $C_{19}H_{25}BN_4O_4$ 分子量 384.24
剤形	カプセル剤	凍結乾燥注射剤
含量／容量	1 カプセル中 サリドマイド 25 mg 含有 サリドマイド 50 mg 含有 サリドマイド 100 mg 含有	1 バイアル中 ボルテゾミブ 3 mg 含有
効能・効果	1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 2. らい性結節性紅斑	多発性骨髄腫

一般的名称	サリドマイド	ボルテゾミブ
効能・効果に関連する使用上の注意	(1) 本剤による再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療は少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。 (2) 非ステロイド系消炎鎮痛薬等が十分奏効するような軽症のらい性結節性紅斑に対しては、本剤の使用の前に他剤の使用を考慮すること。 (3) 皮膚症状以外のらい性結節性紅斑の症状に対するサリドマイドの有効性については明確なエビデンスが得られていない。 (4) 本剤はらい菌に対する抗菌薬ではないため、らい菌感染に対する治療には適切な抗菌薬を使用すること。	「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	1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人にはサリドマイドとして1日1回100 mgを就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日400 mgを超えないこと。 2. らい性結節性紅斑 通常、本剤を1日1回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして50～100 mgより投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1日400 mgを超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。	1. 未治療の多発性骨髄腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m²（体表面積）を1、4、8、11、22、25、29、32日目に静脈内投与又は皮下投与し、10日間休薬（33～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、4サイクルまで投与を繰り返す。5サイクル以降は、1日1回、1、8、22、29日目に静脈内投与又は皮下投与し、13日間休薬（30～42日目）する。この6週間を1サイクルとし、9サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。 2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m²（体表面積）を週2回、2週間（1、4、8、11日目）静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。 8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間（1、8、15、22日目）静脈内投与又は皮下投与した後、13日間休薬（23～35日目）する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。
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に対する本剤の投与は1日1回100 mgより開始し、効果不十分な場合には4週間間隔で100 mgずつ漸増すること。 (2) 再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して本剤を16週間を超えて投与した場合の有効性・安全性についてのデータは限られている。16週間を超えて本剤の投与を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断すること。 (3) 再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の用量を調整する場合には、治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした国内臨床試験で使用された下記の減量・休薬、中止基準を考慮すること。	1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。 2. 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 3. 未治療の多発性骨髄腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 4. 本剤の投与については、以下の表に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。

一般的名称	サリドマイド	ボルテゾミブ																										
用法・用量に関連する使用上の注意 (つづき)		1) Grade 3/4*の副作用の場合（末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛を除く） Grade 3 以上の非血液毒性（末梢性ニューロパシー・神経障害性疼痛を除く）又は Grade 4 の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量（0.7 mg/m ² ）でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。 Grade 3/4 の副作用（末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛を除く）に対する減量の目安																										
	<table><tr><th>投与量</th><th>休薬・減量</th><th>中止</th></tr><tr><td>100 mg</td><td>休薬：Grade 2 の非血液毒性または Grade 3 の血液毒性が認められた場合</td><td rowspan="2">深部静脈血栓症、Grade 4 の血液毒性または Grade 3 以上の非血液毒性</td></tr><tr><td>200 mg 以上</td><td>減量：Grade 2 の非血液毒性または Grade 3 の血液毒性が認められた場合、100 mg 減量する。減量後 1 週間で症状の回復または軽快がみられない場合、さらに 100 mg 減量する。</td></tr></table> （Grade は、有害事象共通用語規準 v 3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じ、血液毒性、非血液毒性は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を示す。）	投与量	休薬・減量	中止	100 mg	休薬：Grade 2 の非血液毒性または Grade 3 の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade 4 の血液毒性または Grade 3 以上の非血液毒性	200 mg 以上	減量：Grade 2 の非血液毒性または Grade 3 の血液毒性が認められた場合、100 mg 減量する。減量後 1 週間で症状の回復または軽快がみられない場合、さらに 100 mg 減量する。	<table><tr><th>副作用発現時の投与量</th><th>減量の目安</th></tr><tr><td>1.3 m/m²</td><td>1.0 mg/m²</td></tr><tr><td>1.0 mg/m²</td><td>0.7 mg/m²</td></tr><tr><td>0.7 mg/m²</td><td>投与中止</td></tr></table> *NCI-CTCAE v4.0 2) 末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛について本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。 末梢性ニューロパシー又は神経障害性疼痛に対する用法・用量変更の目安 <table><tr><th>NCI-CTCAE Grade*（症状）</th><th>用法・用量変更の目安</th></tr><tr><td>疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1 (症状がない；深部腱反射の低下又は知覚異常)</td><td>なし</td></tr><tr><td>疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2 (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)</td><td>1.3 mg/m² の場合 1.0 mg/m² へ減量又は 1.0 mg/m² の場合 0.7 mg/m² へ減量</td></tr><tr><td>疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3 (高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限)</td><td>回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7 mg/m² に減量した上で週 1 回投与に変更</td></tr><tr><td>Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する）</td><td>投与中止</td></tr></table> *CI-CTCAE v4.0	副作用発現時の投与量	減量の目安	1.3 m/m ²	1.0 mg/m ²	1.0 mg/m ²	0.7 mg/m ²	0.7 mg/m ²	投与中止	NCI-CTCAE Grade*（症状）	用法・用量変更の目安	疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1 (症状がない；深部腱反射の低下又は知覚異常)	なし	疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2 (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)	1.3 mg/m ² の場合 1.0 mg/m ² へ減量又は 1.0 mg/m ² の場合 0.7 mg/m ² へ減量	疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3 (高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限)	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7 mg/m ² に減量した上で週 1 回投与に変更	Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する）	投与中止
投与量	休薬・減量	中止																										
100 mg	休薬：Grade 2 の非血液毒性または Grade 3 の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade 4 の血液毒性または Grade 3 以上の非血液毒性																										
200 mg 以上	減量：Grade 2 の非血液毒性または Grade 3 の血液毒性が認められた場合、100 mg 減量する。減量後 1 週間で症状の回復または軽快がみられない場合、さらに 100 mg 減量する。																											
副作用発現時の投与量	減量の目安																											
1.3 m/m ²	1.0 mg/m ²																											
1.0 mg/m ²	0.7 mg/m ²																											
0.7 mg/m ²	投与中止																											
NCI-CTCAE Grade*（症状）	用法・用量変更の目安																											
疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1 (症状がない；深部腱反射の低下又は知覚異常)	なし																											
疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2 (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)	1.3 mg/m ² の場合 1.0 mg/m ² へ減量又は 1.0 mg/m ² の場合 0.7 mg/m ² へ減量																											
疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3 (高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限)	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7 mg/m ² に減量した上で週 1 回投与に変更																											
Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する）	投与中止																											

一般的名称	サリドマイド	ボルテゾミブ
警告	- 本剤はヒトにおいて催奇形性（サリドマイド胎芽病：無肢症、海豹肢症、奇肢症等の四肢奇形、心臓疾患、消化器系の閉塞等の内臓障害等）が確認されており、妊娠期間中の投与は重篤な胎児奇形又は流産・死産を起こす可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には決して投与しないこと。（「禁忌」及び「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、安全管理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婦人に投与する際は、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うえ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。（「重要な基本的注意（1）」の項参照） 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、医師等に連絡するよう患者を指導すること。 - 本剤は精液中へ移行することから、男性患者に投与する際は、投与開始から投与終了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を行わないこと。 - 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、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。 - らい性結節性紅斑では、ハンセン病の診断及び治療に関する十分な知識を有する医師のもとで、本剤を使用すること。 - 深部静脈血栓症及び肺塞栓症を引き起こすおそれがあるので、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。	- 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症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 - 国内における本剤の使用経験が限られていることから、治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。 - 国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等）がより高頻度に発生する可能性があるため（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）、特に以下の事項に十分注意すること。 - 本剤による治療を開始するにあたり、胸部 X 線検査、胸部 CT 検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。 - 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照] - 本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること。
禁忌	- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） - 安全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	ボルテゾミブ、マンニトール又はハウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

一般的名称	サリドマイド	ボルテゾミブ
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) HIV に感染している患者〔本剤により HIV ウイルスが増加することがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤には催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）があるので、妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、少なくとも投与開始予定の4週間前、2週間前及び投与直前に妊娠検査を実施し、検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。また、妊娠していないことを定期的に確認するために、間隔が4週間を超えないよう妊娠検査を実施する。 (2) 本剤の安全管理を確実に実施するため、1回の最大処方量は12週間分を超えないものとする。 (3) 本剤投与開始から投与終了4週間後までは、精子・精液の提供をさせないこと。 (4) 本剤の抗血管新生作用が創傷の治癒を阻害する可能性があることから、外科手術等を実施した場合、適切な期間本剤の投与を中止すること。 (5) 傾眠、眠気、めまい、徐脈、起立性低血圧が起こることがあるので、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に従事させないように注意すること。 (6) 本剤のらい性結節性紅斑に対する使用にあたっては、国内のガイドラインを参照の上治療を行うこと。	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者〔投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている（「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）〕。ただし、肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある。 2) 肝障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下し、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 1) 肺障害 (1) 国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められており、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。 (2) 急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルビシン塩酸塩及び高用量シタラビンの24時間持続点滴（2000 mg/m²/日）を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。 2) 心障害（心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック）による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第Ⅲ相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ14%及び12%であった。そのうち心不全等（急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫）の発現頻度はそれぞれ5%及び4%であった。〔「重大な副作用」の項参照〕 3) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性ないしHBs抗体陽性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

一般的名称	サリドマイド	ボルテゾミブ
使用上の注意 (つづき)		4) 本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパシーが主に認められるが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパシーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパシーの症状（足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感）や徴候のある患者では、本剤の投与期間中に症状が増悪（Grade 3 以上を含む）するおそれがある。灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパシーの症状について観察すること。本剤の投与期間中に末梢性ニューロパシーの発現又は増悪が認められた患者では、本剤の用法・用量の変更が必要となることがある〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕。また、末梢性ニューロパシーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること〔「重大な副作用」の項参照〕末梢性ニューロパシーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパシーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない。 5) 本剤の投与により好中球減少症、血小板減少症が発現した結果、感染症（敗血症性ショック等）や出血等の重篤な副作用が発現することがある。国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症（好中球数減少）及び貧血（ヘモグロビン減少）が認められているため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 6) 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。血小板数が 25,000/μL 未満の場合は、本剤の投与を休止し、減量した上で投与を再開すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第Ⅲ相試験における重症の出血（Grade 3 以上）の発現率は本剤群で 4%、デキサメタゾン群で 5%であった。本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。血小板数は各サイクルの 11 日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週 2 回投与の 8 サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。血小板数の最低値の平均は、投与開始前の約 40%であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。〔「重大な副作用」の項参照〕

一般的名称	サリドマイド	ボルテゾミブ																
使用上の注意 (つづき)		外国第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係 <table><tr><th>投与開始前の 血小板数^{注1)}</th><th>患者数 (n=331)^{注2)}</th><th>10,000/μL 未満 の患者数 (%)</th><th>10,000～25,000/μL の患者数 (%)</th></tr><tr><td>75,000/μL 以上</td><td>309</td><td>8 (3%)</td><td>36 (12%)</td></tr><tr><td>50,000/μL 以上 75,000/μL 未満</td><td>14</td><td>2 (14%)</td><td>11 (79%)</td></tr><tr><td>10,000/μL 以上 50,000/μL 未満</td><td>7</td><td>1 (14%)</td><td>5 (71%)</td></tr></table> ^{注1)} 投与開始前の血小板数として 50,000/μL 以上を臨床試験の選択基準とした。 ^{注2)} 投与開始前のデータが 1 例で不明 7) 本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。 また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。 8) AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、Al-P 及び血中ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、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。 [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照] 9) 低血圧（起立性低血圧を含む）が投与期間を通じ報告されている。失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者では、患者の状態を十分に観察すること。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパシーが関与している可能性がある。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパシー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。低血圧（起立性低血圧を含む）の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]	投与開始前の 血小板数 ^{注1)}	患者数 (n=331) ^{注2)}	10,000/μL 未満 の患者数 (%)	10,000～25,000/μL の患者数 (%)	75,000/μL 以上	309	8 (3%)	36 (12%)	50,000/μL 以上 75,000/μL 未満	14	2 (14%)	11 (79%)	10,000/μL 以上 50,000/μL 未満	7	1 (14%)	5 (71%)
投与開始前の 血小板数 ^{注1)}	患者数 (n=331) ^{注2)}	10,000/μL 未満 の患者数 (%)	10,000～25,000/μL の患者数 (%)															
75,000/μL 以上	309	8 (3%)	36 (12%)															
50,000/μL 以上 75,000/μL 未満	14	2 (14%)	11 (79%)															
10,000/μL 以上 50,000/μL 未満	7	1 (14%)	5 (71%)															

一般的名称	サリドマイド	ボルテゾミブ																											
使用上の注意 (つづき)	3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること) <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 バルビツール酸塩等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 モルヒネ誘導体 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 抗不安剤 催眠剤 アルコール 抗うつ薬 交感神経遮断薬 レセルピン等 ヒスタミン H1 受容体遮断薬 パクロフェン</td><td>他の薬物の鎮静作用を増強する。</td><td>相互に作用を増強するおそれがある。</td></tr> <tr> <td>ザルシタビン ピンクリスチン硫酸塩 ジダノシン</td><td>末梢神経障害のリスクを高める危険性がある。</td><td>相互に作用を増強するおそれがある。</td></tr> <tr> <td>ドキシソルピシン塩酸塩 デキサメタゾン 経口避妊薬</td><td>血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。</td><td>相互に作用を増強するおそれがある。</td></tr> <tr> <td>デキサメタゾン デキサメタゾンリン酸エステル ナトリウム</td><td>海外において、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) が発現したとの報告がある。</td><td>機序は不明である。</td></tr> <tr> <td>ゾレドロン酸水和物</td><td>海外において腎機能不全が発現したとの報告がある。</td><td>相互に作用を増強する。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 バルビツール酸塩等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 モルヒネ誘導体 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 抗不安剤 催眠剤 アルコール 抗うつ薬 交感神経遮断薬 レセルピン等 ヒスタミン H1 受容体遮断薬 パクロフェン	他の薬物の鎮静作用を増強する。	相互に作用を増強するおそれがある。	ザルシタビン ピンクリスチン硫酸塩 ジダノシン	末梢神経障害のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。	ドキシソルピシン塩酸塩 デキサメタゾン 経口避妊薬	血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。	デキサメタゾン デキサメタゾンリン酸エステル ナトリウム	海外において、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) が発現したとの報告がある。	機序は不明である。	ゾレドロン酸水和物	海外において腎機能不全が発現したとの報告がある。	相互に作用を増強する。	10) 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、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に従事させないよう注意すること。 3.相互作用 ヒト肝ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 試験より、ボルテゾミブがチトクローム P450 3A4、2C19 及び 1A2 の基質であることが示されている。本剤と CYP3A4 の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副作用又は効果の減弱について注意深く観察すること。外国臨床試験において、経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者で低血糖及び高血糖が報告されている。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者に本剤を投与する場合には、血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。 併用注意 (併用に注意すること) <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール^{注)} 等</td><td>ケトコナゾール (400 mg/日を 4 日間反復経口投与) と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 35%増加した。</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr> <tr> <td>CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等</td><td>リファンピシン (600 mg/日を 7 日間反復経口投与) と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 45%低下した。</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール ^{注)} 等	ケトコナゾール (400 mg/日を 4 日間反復経口投与) と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 35%増加した。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	リファンピシン (600 mg/日を 7 日間反復経口投与) と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 45%低下した。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 バルビツール酸塩等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 モルヒネ誘導体 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 抗不安剤 催眠剤 アルコール 抗うつ薬 交感神経遮断薬 レセルピン等 ヒスタミン H1 受容体遮断薬 パクロフェン	他の薬物の鎮静作用を増強する。	相互に作用を増強するおそれがある。																											
ザルシタビン ピンクリスチン硫酸塩 ジダノシン	末梢神経障害のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。																											
ドキシソルピシン塩酸塩 デキサメタゾン 経口避妊薬	血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。																											
デキサメタゾン デキサメタゾンリン酸エステル ナトリウム	海外において、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) が発現したとの報告がある。	機序は不明である。																											
ゾレドロン酸水和物	海外において腎機能不全が発現したとの報告がある。	相互に作用を増強する。																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール ^{注)} 等	ケトコナゾール (400 mg/日を 4 日間反復経口投与) と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 35%増加した。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																											
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	リファンピシン (600 mg/日を 7 日間反復経口投与) と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 45%低下した。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。																											

^{注)} 国内では外用剤のみ発売

一般的名称	サリドマイド	ボルテゾミブ
使用上の注意 (つづき)	4. 副作用 国内で実施された治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験において、総症例 37 例中、37 例に副作用が認められた。主な副作用は、眠気、便秘、口内乾燥等であった。臨床検査値の異常変動は、35 例（94.6%）に認められた。 (1) 重大な副作用 1) 催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）（頻度不明）本剤には催奇形性があるので、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。 2) 深部静脈血栓症、肺塞栓症（5%未満）深部静脈血栓症、肺塞栓症が発現又は増悪することがあるので、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。	4. 副作用 再発又は難治性の多発性骨髄腫及び未治療の多発性骨髄腫を対象に本剤を静脈内投与した国内臨床試験の安全性評価症例において、133 例中 133 例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用 [30%以上を記載] は、リンパ球減少 [131 例 98.5%]、白血球減少 [128 例 96.2%]、好中球減少 [127 例 95.5%]、血小板減少 [126 例 94.7%]、貧血 [88 例 66.2%]、食欲不振 [75 例 56.4%]、下痢 [75 例 56.4%]、発疹 [75 例 56.4%]、便秘 [69 例 51.9%]、悪心 [67 例 50.4%]、LDH 増加 [67 例 50.4%]、CRP 増加 [66 例 49.6%]、発熱 [52 例 39.1%]、体重減少 [52 例 39.1%]、末梢性ニューロパシー [52 例 39.1%]、低ナトリウム血症 [51 例 38.3%]、Al-P 増加 [51 例 38.3%]、倦怠感 [50 例 37.6%]、嘔吐 [47 例 35.3%]、肝機能異常 [47 例 35.3%]、高血糖 [44 例 33.1%]、高カリウム血症 [41 例 30.8%] であった。（効能追加承認時） 静脈内投与患者を対象とした特定使用成績調査 1010 例中 966 例（95.6%）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 [10%以上を記載]、血小板減少 [689 例 68.2%]、白血球減少 [328 例 32.5%]、発熱 [287 例 28.4%]、貧血 [222 例 22.0%]、感覚減退 [200 例 19.8%]、下痢 [180 例 17.8%]、便秘 [179 例 17.7%]、好中球減少 [178 例 17.6%]、末梢性ニューロパシー [175 例 17.3%]、LDH 増加 [140 例 13.9%]、CRP 増加 [132 例 13.1%]、帯状疱疹 [129 例 12.8%]、発疹 [116 例 11.5%]、悪心 [113 例 11.2%]、リンパ球減少 [107 例 10.6%] であった。（第 7 回安全性定期報告時）前治療歴がある多発性骨髄腫患者を対象に本剤を皮下投与した海外第Ⅲ相臨床試験において、147 例中 124 例 84%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 [10%以上を記載] は、末梢性感覚ニューロパシー [51 例 35%]、血小板減少 [44 例 30%]、好中球減少 [34 例 23%]、神経痛 [34 例 23%]、貧血 [28 例 19%]、下痢 [28 例 19%]、白血球減少 [26 例 18%]、悪心 [24 例 16%]、発熱 [18 例 12%] であった。なお、皮下投与による局所注射部位反応は 85 例 58%に認められた。（用法追加承認時） 1) 重大な副作用^{注)} (1) 肺障害：間質性肺炎（3.2%）、胸水（1.9%）、急性肺水腫（0.4%）、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害と診断された場合には、適切な処置を行うこと。

一般的名称	サリドマイド	ボルテゾミブ
使用上の注意 (つづき)	3) 脳梗塞 (5%未満) 脳梗塞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。 4) 末梢神経障害 (頻度不明) 不可逆性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、手足のしびれ、うずき、痛み、灼熱感等の症状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) 骨髄機能抑制 (頻度不明) 好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等があらわれることがあるため、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。 6) 感染症 (5%未満) 肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) 間質性肺炎 (5%未満) 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 8) 消化管穿孔 (5%未満) 致死的な消化管穿孔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。 9) 虚血性心疾患 (5%未満) 虚血性心疾患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。 10) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 嗜眠状態、傾眠、鎮静 (頻度不明) 嗜眠状態、傾眠、鎮静があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、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。 12) 痙攣 (頻度不明) 間代性痙攣、緊張性痙攣等の発作があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	(2) 心障害：うっ血性心不全 (2.5%)、心嚢液貯留 (0.5%)、心肺停止、心停止、心原性ショック (いずれも頻度不明) があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されているので、患者の状態を観察し、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。外国臨床試験において QT 間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。 (3) 末梢神経障害：末梢性ニューロパシー (19.9%)、感覚減退 (18.6%)、末梢性感覚ニューロパシー (2.7%)、神経障害性疼痛 (1.5%)、末梢性運動ニューロパシー (1.1%)、錯感覚 (0.5%)、灼熱感 (0.5%) があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパシーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第Ⅲ相試験において Grade 2 以上の末梢性ニューロパシーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が 51%で認められた。また、外国第Ⅱ相試験において Grade 3 以上の末梢性ニューロパシーを発現した患者又は Grade 2 のニューロパシーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパシーの改善あるいは回復が 73%で認められた。 (4) 骨髄抑制：血小板減少 (71.3%)、白血球減少 (39.9%)、貧血 (27.1%)、好中球減少 (26.7%)、リンパ球減少 (20.8%)、発熱性好中球減少症 (1.5%)、汎血球減少 (0.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。骨髄機能が抑制された結果、感染症 (敗血症性ショック等) があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。 (5) イレウス (3.2%)：イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 (6) 肝機能障害：AST (GOT) の増加 (10.4%)、ALT (GPT) の増加 (11.1%)、γ-GTP の増加 (0.8%)、Al-P の増加 (12.9%) 及び血中ビリルビンの増加 (1.8%) 等を伴う肝機能障害 (B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む) 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。 (7) 低血圧：低血圧 (3.8%)、起立性低血圧 (2.5%) があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。

一般的名称	サリドマイド	ボルテゾミブ
使用上の注意 (つづき)	13) 起立性低血圧（頻度不明）起立性低血圧があらわれることがあるので、めまい等の症状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。 14) 心不全、不整脈（5%未満）心不全（うっ血性心不全等）、不整脈、徐脈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。 15) 甲状腺機能低下症（頻度不明）甲状腺機能低下症があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 16) 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度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投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 17) 肝機能障害（5%以上）AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能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。	(8) 腫瘍崩壊症候群（5.3%）：腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれることがあるため、予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。急激に腫瘍量が減少した患者においては血清中電解質濃度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。 (9) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）があらわれることがあるので、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。 (10) 発熱（29.7%）：本剤の投与日から翌日にかけて高頻度に Grade 1～2 の薬剤性の発熱があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、必要に応じて解熱剤等による処置を考慮すること。また発熱が持続する場合や呼吸器症状を伴う場合には、肺障害の可能性について注意すること。 (11) 可逆性後白質脳症症候群（0.1%）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (12) 進行性多巣性白質脳症（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害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。

一般的名称	サリドマイド			ボルテゾミブ				
使用上の注意 (つづき)	(2) その他の副作用			2) その他の副作用 ^(注)				
		5%以上	5%未満		10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
	皮膚	発疹、皮膚瘙痒感	蕁麻疹、血管浮腫	感染症	帯状疱疹、感染	肺炎	鼻咽頭炎、単純ヘルペス、敗血症、感染性腸炎、気管支肺炎、毛包炎、口腔カンジダ症、膀胱炎、麦粒腫、白癬感染、蜂巣炎、中耳炎、外耳炎	
	筋、骨格	関節痛	骨痛、肩痛、頸部痛、背部違和感					
	精神神経系	眠気、不安、しびれ、ふるえ、頭重、頭痛、ふらつき、神経痛	不眠、こむら返り、運動障害、嘔声					
	眼	眼のかすみ						
	消化器	便秘、口内乾燥、嘔気、腹部膨満感、胸やけ、腹痛、食欲不振、下痢	残便感、胃重感、心窩部不快感、胃痛、軟便、消化不良、歯肉出血、嘔吐	血液			出血、白血球数増加、単球数増加、好中球数増加	
	肝臓	γ -GTP 低下	総ビリルビン減少					
	代謝・栄養系	総コレステロール上昇、総コレステロール低下、総蛋白低下、CK 低下、ALP 上昇、LDH 上昇、LDH 低下、カルシウム低下、ナトリウム低下、カリウム上昇、カリウム低下、クロール低下、 $\alpha 1$ -グロブリン上昇、 $\alpha 2$ -グロブリン上昇、 β -グロブリン上昇、アルブミン低下、尿糖陽性	総蛋白上昇、CK 上昇、ALP 低下、HDL-C 増加、クロール上昇、耐糖能異常、 $\alpha 2$ -グロブリン異常					
	循環器	血圧上昇、血圧低下、四肢冷感、洞性徐脈、不整脈	鼻出血、動悸、心室性期外収縮					
	呼吸器		咽頭炎、咽頭痛、息苦しさ、気管支炎、咳、鼻汁、喀痰	免疫系障害	食欲不振	高血糖、低アルブミン血症	高アミラーゼ血症、高尿酸血症、脱水、低血糖症、高コレステロール血症、体重減少	
	泌尿器	尿蛋白陽性・BUN 上昇・クレアチニン上昇等の腎機能障害、クレアチニン低下	BUN 低下					
	血液	好中球増多、好酸球増多、好酸球減少、好塩基球増多、単球数異常、リンパ球増多、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、D-ダイマー上昇、FDP 上昇	好塩基球減少、MCV 上昇、MCHC 減少					
	その他	味覚異常、疲労、浮腫、体重減少、脱力感、胸痛、熱感、倦怠感、CRP 上昇	脱毛、のぼせ、眼瞼腫脹、発熱					
				代謝・栄養		高血糖、低アルブミン血症	高アミラーゼ血症、高尿酸血症、脱水、低血糖症、高コレステロール血症、体重減少	
				電解質		低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症	高カルシウム血症、高ナトリウム血症	
				精神神経系			不眠症、うつ病、不安、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、神経痛、失神、体位性めまい、傾眠、嗅覚錯誤、嗜眠	痙攣
				眼			結膜炎、眼部腫脹、霧視、ドライアイ、角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎	

一般的名称	サリドマイド	ボルテゾミブ				
使用上の注意 (つづき)		2) その他の副作用 ^(注) (つづき)				
			10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
		循環器			期外収縮、頻脈、 心電図 QT 延 長、動悸、不整 脈、心房細動、 徐脈、高血圧	心房粗動
		呼吸器			上気道の炎症、 咳嗽、呼吸困難、 咽喉頭疼痛、鼻 出血、咽頭不快 感、鼻漏、無気 肺、胸膜炎、気 胸	肺高血圧症、 喀血
		消化器	下痢、便秘、悪 心	嘔吐、腹痛	口内炎、腹部膨 満、胃炎、消化 不良、胃腸出血、 腸炎、胃食道逆 流、歯肉炎、齦 歯、歯周炎、口 唇炎、耳下腺腫 大、過敏性腸症 候群、鼓腸、お くび	嚥下障害、舌潰 瘍、レッチング
		肝臓		肝機能異常	肝障害	
		皮膚	発疹		紅斑、そう痒症、 多形紅斑、蕁麻 疹、紫斑、脱毛 症、薬疹、多汗 症、紅色汗疹、 丘疹、顔面腫脹、 水疱性皮膚炎、 点状出血、皮膚 出血	好中球浸潤・有 痛性紅斑・発熱 を伴う皮膚障害 (Sweet 症候群)

一般的名称	サリドマイド	ボルテゾミブ				
使用上の注意 (つづき)		2) その他の副作用 ^{注)} (つづき)				
			10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
		筋骨格		筋骨格痛	筋力低下、筋痛、骨痛、筋骨格硬直、関節炎、筋痙縮	
		腎臓・泌尿器	腎機能障害		排尿障害(尿閉、神経因性膀胱等)、蛋白尿、 β_2 ミクログロブリン増加、尿中血陽性、尿沈渣異常	
		全身	倦怠感	浮腫	疲労、胸痛、疼痛、顔面浮腫、悪寒、無力症、口渇	
		その他	LDH 増加、CRP 増加	血中クレアチニン増加	腫瘍熱、注射部位反応、総蛋白減少、PO ₂ 低下、PO ₂ 上昇、血中尿酸減少、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩減少、血中重炭酸塩増加、ほてり、潮紅、末梢冷感、静脈炎	

一般的名称	サリドマイド	ボルテゾミブ
使用上の注意 (つづき)	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投与すること。 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。[本剤にはヒトで催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）が認められている。] (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。なお、投与終了4週間後までは授乳を避けること。[乳汁中への移行が報告されている。] 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8. 過量投与 本邦においては、400 mg/日を超える用量での臨床試験を実施しておらず、400 mg/日を超える用量での安全性は確立されていない。	5. 高齢者への投与 外国臨床試験において、65歳以上と65歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかったが、高齢者では一般に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。 なお、年齢別でのGrade 3以上の有害事象の発現頻度は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした外国第Ⅲ相試験（039試験）の本剤群においては50歳以下で64%（27/42例）、51～64歳で78%（128/165例）、65歳以上で75%（93/124例）であった。また、外国第Ⅱ相試験（024試験及び025試験）においては50歳以下で74%（29/39例）、51～65歳で80%（104/130例）、66歳以上で85%（74/87例）であった。 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、原則として投与しないこと。妊娠中の患者に本剤が投与された場合、若しくは患者が本剤投与中に妊娠した場合は、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを0.05 mg/kg（0.6 mg/m²）投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。 2) 授乳中の婦人に投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[安全性が確立していない。] 3) 妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。 7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8. 過量投与 徴候、症状： 推奨用量の2倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されている。 処置： 本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が起きた場合は、患者のバイタルサインを観察し、血圧（輸液、昇圧薬又は強心薬などにより）及び体温を維持するために、適切な支持療法を行うことが推奨される。

一般的名称	サリドマイド	ボルテゾミブ
使用上の注意 (つづき)	9. 適用上の注意 服用時にはカプセルは開けずに服用するよう患者を指導すること。また、やむを得ず本剤を脱カプセル調剤する場合には、医療関係者の曝露を防止するために安全キャビネット内で調製を行うこと。 10. その他の注意 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした海外臨床試験において、サリドマイドとメルファラン及びプレドニゾン併用群で対照群（レナリドミド及びデキサメタゾン併用群）と比較して急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の発現割合が高かったとの報告がある。	9. 適用上の注意 1) 投与経路 静脈内又は皮下にのみ投与すること。 2) 調製時 本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。 3) 投与時 本剤のバイアルは1回使い切りである。溶解後は8時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。 (1) 静脈内投与 他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを留置して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。また、延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。 (2) 皮下投与 繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。 10. その他の注意 1) 動物（サル及びイヌ）を用いた試験において、ボルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約2～3倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤投与に対する反応は認められた。イヌの試験において、致死用量ではQTc間隔の軽度な延長が認められた。 2) 動物実験（ラット）において、0.20 及び 0.15 mg/kg（1.20 及び 0.90 mg/m²）群で精巣-精上皮の変性/萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた。 3) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常試験で、評価を行った最低用量である 3.125 µg/mL 以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した。
添付文書 作成年月日	2014 年 6 月改訂（第 9 版）	2013 年 9 月改訂（第 8 版）

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

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

セルジーン株式会社

目 次

1.8	添付文書（案）	3
1.8.1	添付文書（案）	3
1.8.2	効能・効果及び用法・用量の設定根拠	9
1.8.2.1	効能・効果の設定根拠	9
1.8.2.2	用法・用量の設定根拠	10
1.8.2.2.1	海外臨床試験での用法・用量検討	10
1.8.2.2.2	国内臨床試験での用法・用量検討	12
1.8.2.3	まとめ	13
1.8.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠	13
1.8.4	参考文献	17

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）について、以下に示す。

最新の添付文書を参照すること。

2015 年●月作成（第 1 版）

貯 法: 室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）
使用期限: 3 年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

日本標準商品分類番号
874291

毒薬
処方箋医薬品*

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

*注意－医師等の処方箋により使用すること

	1mg カプセル	2mg カプセル	3mg カプセル	4mg カプセル
承認番号	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
薬価収載	薬価基準未収載			
販売開始				
国際誕生	2013 年 2 月			

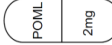
【警 告】

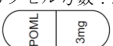
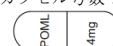
- 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないこと。〔禁忌〕、「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照
- 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順¹⁾（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。〔禁忌〕の項参照
- 妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定 4 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)	ポマリドミド 1mg 含有	ポマリドミド 2mg 含有
添加物	D-マンニトール、アルファー化デンプン、フマル酸ステアaryl ナトリウム (カプセル本体) ゼラチン、 酸化チタン、青色 2 号、黄色 三二酸化鉄	(カプセル本体) ゼラチン、 酸化チタン、青色 2 号、黄色 三二酸化鉄、赤色 3 号
色	ボディ：黄色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）	ボディ：橙色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）
剤形	硬カプセル剤	
外形	カプセル号数：4  長径：14.3mm 短径：5.32mm	カプセル号数：2  長径：18.0mm 短径：6.35mm

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

【効 能・効 果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤による治療は、レナリドミド及びボルテゾミドの治療歴がある患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【用 法・用 量】

デキサメタゾンとの併用において、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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 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。
- Grade* 3 又は 4 の副作用（血小板減少又は好中球減少を除く）が発現した場合には、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。
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。
- 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し休薬等を考慮すること。

* CTCAE V 4.0

血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安		
	血小板数／ 好中球数	治療中の処置及び再開時の 減量の目安
血小板 減少	25,000/ μ L未満 に減少	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。

【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) 急性腎不全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 酵素阻害作用を有する薬剤 フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン、エノキサシン等	本剤とCYP1A2酵素阻害作用を有する薬剤及びCYP3A4 酵素阻害作用を有する薬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ため、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	本剤はCYP1A2及びCYP3A4で代謝されるため、本剤とCYP1A2阻害剤及び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 酵素阻害作用を有する薬剤 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		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	し、有害事象の発現に十分注意すること。	

4. 副作用

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、好中球減少症25例(69.4%)、血小板減少症12例(33.3%)、発疹8例(22.2%)、白血球減少症5例(13.9%)、発熱5例(13.9%)、貧血4例(11.1%)、リンパ球減少症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、好中球減少症141例(47.0%)、貧血74例(24.7%)、血小板減少症65例(21.7%)、疲労63例(21.0%)、白血球減少症36例(12.0%)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(1.3%)^{注1)}、静脈血栓症(0.7%)^{注1)}、静脈塞栓症(0.3%)^{注1)}、肺塞栓症(1.0%)^{注1)}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%)^{注1)}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**: 汎血球減少症(頻度不明)^{注2)}、好中球減少症(47.0%)^{注1)}、貧血(24.7%)^{注1)}、血小板減少症(21.7%)^{注1)}、発熱性好中球減少症(7.0%)^{注1)}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(9.0%)^{注1)}、敗血症(3.0%)^{注1)}等の重篤な感染症があらわれることがあるので、血液学的検査及び画像検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) **腫瘍崩壊症候群**: 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)^{注2)}があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- (6) **心不全、不整脈**: 心不全(0.7%)^{注1)}、心房細動(0.3%)^{注1)}、頻脈性不整脈(0.3%)^{注1)}等があらわれることがあるので、心機能検査(心エコー、心電図等)を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (7) **急性腎不全**: 急性腎不全(1.3%)^{注1)}等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (8) **過敏症**: 血管浮腫(頻度不明)^{注2)}、発疹(5.3%)^{注1)}、蕁麻疹(頻度不明)^{注2)}等の過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (9) **末梢神経障害**: 末梢性ニューロパチー(7.3%)^{注1)}等の末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (10) **間質性肺疾患**: 間質性肺疾患(頻度不明)^{注2)}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。

注1) 外国臨床試験

注2) 外国での報告

2) 重大な副作用(類薬)(頻度不明)

類薬で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

3) その他の副作用

本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	10%以上	5～10%未満	5%未満
消化器		便秘、下痢	悪心、腹痛、口内乾燥、嘔吐、痔出血
循環器			低血圧
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、発声障害、鼻出血、口腔咽頭痛
泌尿器			尿閉
肝			肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP上昇）、高ビリルビン血症 ^{注3)}
筋骨格		筋痙攣	筋肉痛、四肢痛
代謝			食欲減退、低カリウム血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症 ^{注3)}
精神・神経系		浮動性めまい	振戦、味覚異常、感覚鈍麻、錯感覚、錯乱状態、回転性めまい、意識レベルの低下、傾眠
皮膚		発疹	そう痒症、脱毛症、紅斑、点状出血
その他	疲労	発熱、無力症	末梢性浮腫、寝汗、悪寒、CRP上昇、多汗症、倦怠感、骨髄痛 ^{注3)} 、骨痛 ^{注3)}

注 3) 外国での報告（頻度不明）

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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²⁾。ボマリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。]
- 2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ラットで乳汁中に移行することが報告されている。³⁾]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

調剤時

調剤時には脱カプセルをしないこと。

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

服用時

カプセルを噛み砕いたり、又は開け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

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

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度

1) 血漿中濃度の推移⁵⁾

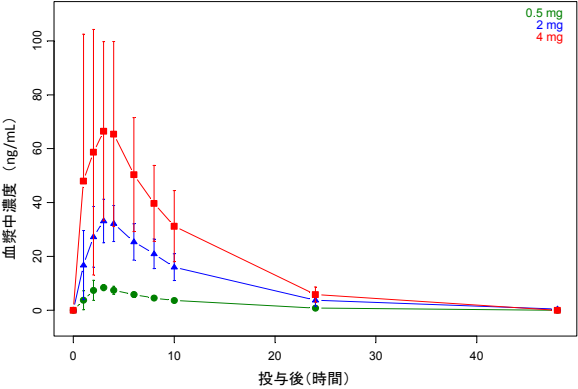
< 多発性骨髄腫患者：単回投与及び反復投与 >

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者に本剤 0.5mg (n=6)、2mg (n=6)、4mg (n=6) を単回経口投与及び反復経口投与した^{注4)} 時、本剤はいずれの用量でも速やかに吸収され、血漿中未変化体濃度は投与約2～4時間後に最高値に達し、消失半減期($t_{1/2}$)は約 6～7 時間であった。単回及び反復投与時の AUC 及び C_{max} はいずれも用量比例的に増加した。経口クリアランス (CL/F) 及びみかけの分布容積 (V_z/F) は、投与量にかかわらず同様であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった。

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者に本剤を単回経口投与及び反復経口投与した時の薬物動態/パラメータ(平均値[変動係数%])

用量 (mg)	0.5mg	2mg	4mg
測定日	1 日目	1 日目	10 日目*
患者数	6	6	6
C_{max} (ng/mL)	9.1 [18.8]	35.6 [15.9]	37.6 [20.9]
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	84.9 [14.9]	364.4 [20.3]	411.5 [17.7]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	92.6 [14.6]	411.0 [26.4]	463.6 [19.4]
t_{max} (hr)	2.0 (0.9, 4.0)	3.0 (2.0, 6.0)	3.0 (1.0, 5.8)
$t_{1/2}$ (hr)	6.4 [12.4]	6.9 [20.7]	7.3 [8.8]
CL/F (L/hr)	5.4 [14.6]	4.9 [26.4]	4.9 [17.7]
V_z/F (L)	50 [18.5]	48.2 [15.9]	45.6 [15.4]

平均値は幾何平均
最高濃度到達時間 (t_{max}) は中央値 (最小、最大) として示した。
*10 日目とは、1 日目に単回投与後、2 日目に休薬し、3～10 日目に 8 日間反復投与したデータ



再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者に本剤を単回経口投与した時の血漿中濃度の推移(平均値±SD)

2) 食事による影響⁶⁾

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

2. 分布

1) 血漿蛋白結合率⁷⁾

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

2) 精液移行⁸⁾

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

3. 代謝、排泄⁹⁾

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

4. 薬物相互作用

本剤 4mg をデキサメタゾン (20～40mg) との併用で単回又は反復投与したとき、本剤 4mg 単回単回又は反復投与時と比べて本剤の AUC 及び C_{max} に影響は認められなかった (外国人の成績)^{注4)}。
ケトコナゾール (200mg 1 日 2 回) 反復投与後に本剤 4mg を単回投与したときの本剤の AUC 及び C_{max} は、本剤 4mg 単回単回投与時と比べてそれぞれ約 19%及び 7%増加した (外国人の成績)^{注4)}。また、ケトコナゾール (200mg 1 日 2 回) 及びフルボキサミンマレイン酸塩 (50mg

1日2回)併用投与後に本剤4mgを単回投与したときの本剤のAUC及びC_{max}は、本剤4mg単回単回投与時と比べてそれぞれ約143%及び21%増加した(外国人の成績)^{注4)}。カルバマゼピン(100~200mg 1日1~2回)反復投与後に本剤4mgを単回投与したときの本剤のAUC及びC_{max}は、本剤4mg単回単回投与時と比べてそれぞれ約20%及び25%減少した(外国人の成績)^{注4)}。

注4) 本剤の承認用法・用量は、「ボマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。」である。

【臨床成績】

＜国内臨床試験成績＞

ボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療が不良で、かつ直近の治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行した再発又は多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(MM-011試験)を実施し、本剤^{注5)}及び低用量デキサメタゾン^{注6)}併用投与の有効性及び安全性を評価した。その結果、主要評価項目の奏効率^{注7)}は、25.0%[95%信頼区間:10.9~39.1%](完全奏効1例、部分奏効8例)であった。

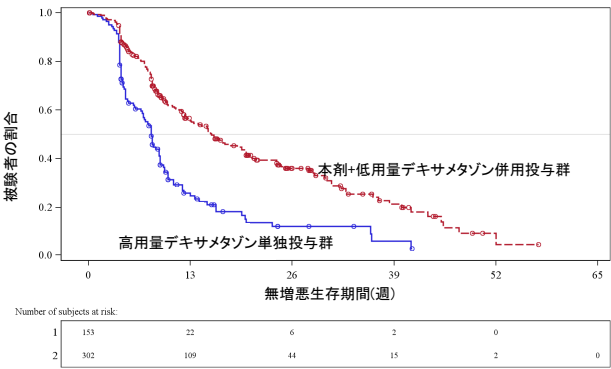
＜外国臨床試験成績¹⁰⁾＞

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

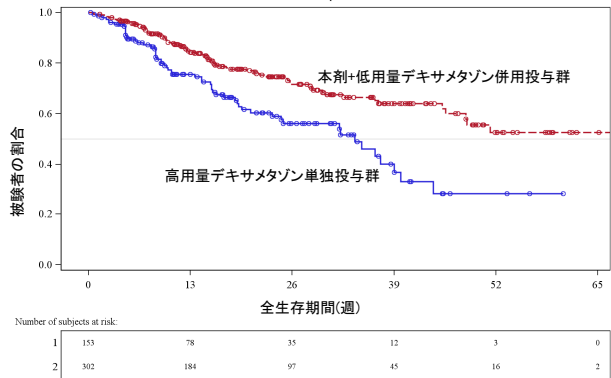
外国第Ⅲ相臨床試験(MM-003試験)の有効性成績の要約
(2012年9月7日データカットオフ)

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

国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)基準に基づく独立効果判定委員会(IRAC)による判定
a: 中央値はKaplan-Meier法による推定値
b: 中央値の95%信頼区間
c: Cox比例ハザードモデルに基づく高用量デキサメタゾン単独投与群に対する本剤及び低用量デキサメタゾン併用投与群のハザードの比
NE: Not Estimable(推定不可)



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



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

注5) 本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、ボマリドミド4mgを1日1回、1~21日目に経口投与する。なお、国内及び外国臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。
注6) デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、40mg(75歳を超える患者には20mg)を1日1回、1、8、15、22日目に経口投与する。
注7) デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、40mg(75歳を超える患者には20mg)を1日1回、1~4日、9~12日、17~20日目に経口投与する。
※ 本邦で承認されたデキサメタゾン4mg錠の用法・用量は、「通常、成人にはデキサメタゾンとして40mgを1日1回、4日間経口投与する。なお、投与量及び投与日数は、患者の状態及び併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。」である。

【薬効薬理】

1. 薬理作用^{11、12、13、14)}

In vitro試験

- 1) ボマリドミドはヒト多発性骨髄腫由来H929、RPMI-8226、OPM-2及びLP-1細胞株、並びにレナリドミド耐性の細胞株(H929-1051、H929-1052、H929-1053及びH929-1054)の細胞増殖を抑制した。
- 2) ボマリドミドはヒト末梢血単核球に対し、リポポリサッカライド(LPS)刺激による炎症性サイトカイン(TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-12等)産生を阻害し、抗炎症性サイトカイン(IL-10)の産生を促進した。また、ボマリドミドはヒト末梢血におけるTh1サイトカイン(IL-2、IFN-γ等)産生を促進した。
- 3) ボマリドミドはヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を用いた検討により、血管内皮細胞の遊走又は管腔の形成を抑制した。

In vivo試験¹⁵⁾

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

2. 作用機序

ボマリドミドはサイトカイン産生調節作用、造血管腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用等を有すると考えられているが、詳細な作用機序は解明されていない。

【有効成分に関する理化学的知見】

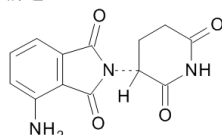
一般名：ボマリドミド Pomalidomide (JAN)

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

分子式：C₁₃H₁₁N₃O₄

分子量：273.24

化学構造式：



及び鏡像異性体

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

融点：約 319℃

分配係数：P = 3.79（1-オクタノール/水）

【取扱い上の注意】

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

【包 装】

ボマリストカプセル 1mg	：	7 カプセル（7 カプセル×1）
ボマリストカプセル 2mg	：	7 カプセル（7 カプセル×1）
ボマリストカプセル 3mg	：	7 カプセル（7 カプセル×1）
ボマリストカプセル 4mg	：	7 カプセル（7 カプセル×1）

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) セルジーン株式会社：RevMate®（レプラミド・ボマリスト適正管理手順）
- 2) 社内資料：ボマリドミドの生殖発生毒性試験
- 3) 社内資料：ボマリドミドの薬物動態の検討（乳汁移行性）
- 4) San Miguel JF. *et al.* : The Lancet Oncology, 14:1055-66, 2013
- 5) 社内資料：ボマリドミドの薬物動態の検討（患者）
- 6) 社内資料：ボマリドミドの薬物動態の検討（食事の影響）
- 7) 社内資料：ボマリドミドの薬物動態の検討（血漿蛋白結合率）
- 8) 社内資料：ボマリドミドの薬物動態の検討（精液移行性）
- 9) Hoffmann M. *et al.* : Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 71:489-501, 2013
- 10) 社内資料：ボマリドミドの外国第Ⅲ相臨床試験（多発性骨髄腫）
- 11) 社内資料：ボマリドミドの各種多発性骨髄腫細胞に対する増殖抑制作用（*in vitro*）
- 12) Lopez-Girona A. *et al.* : Leukemia, 26:2326-35, 2012
- 13) Corral LG. *et al.* : Journal of Immunology, 163:380-6, 1999
- 14) 社内資料：ボマリドミドの血管新生阻害作用（*in vitro*）
- 15) 社内資料：ボマリドミドの抗腫瘍作用（マウス）

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

セルジーン株式会社 おくすり相談室

〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

TEL ☎ 0120-786702

FAX ☎ 0120-786703

受付時間 9:00～18:00（土・日・祝日・弊社休日を除く）

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



製造販売元

Celgeneセルジーン株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果の設定根拠

【効能・効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

ポマリドミドの効能・効果は、レナリドミド及びボルテゾミブを含む過去の治療に難治性又は再発難治性の MM 患者を対象として海外で実施した第 III 相試験 [CC-4047-MM-003 試験（以下、MM-003 試験）] 及び第 I/II 相試験 [CC-4047-MM-002 試験（以下、MM-002 試験）]、並びに国内で実施した第 I 相試験 [CC-4047-MM-004 試験（以下、MM-004 試験）] 及び第 II 相試験 [CC-4047-MM-011 試験（以下、MM-011 試験）] の計 4 試験の成績を中心に設定した。

有効性

海外第 III 相 MM-003 試験の結果、難治性又は再発難治性の MM 患者にポマリドミドを低用量デキサメタゾンと併用投与（Pom+LD-dex 群）したとき、対照群である高用量デキサメタゾン単独投与（HD-dex 単独群）したときと比べて、無増悪生存期間（PFS）が有意に延長した。

また、MM-003 試験での PFS に対するサブグループ解析の結果、性別（男性／女性）、年齢層（65 歳以下／65 歳超、75 歳以下／75 歳超）、過去の抗骨髄腫治療レジメン数（2 以下／3 以上）、過去の治療反応別（難治性／再発難治性／不耐容性）、ベースライン時の β_2 -ミクログロブリン濃度（3.5 mg/L 未満／3.5 mg/L 以上かつ 5.5 mg/L 未満／5.5 mg/L 以上）、アルブミン濃度（3.5 g/dL 未満／3.5 g/dL 以上）、ECOG PS（0／1 以上）、細胞遺伝学的異常（高リスク／非高リスク／改変高リスク）、腎機能（クレアチニンクリアランスが 45 mL/min 未満／45 mL/min 以上かつ 60 mL/min 未満／60 mL/min 以上）にかかわらず、いずれのサブグループでも、全体での結果と同様に Pom+LD-dex 療法の良好な有効性が示された。

同様に、Pom-LD-dex 群では、HD-dex 単独群と比べて、全生存期間（OS）が有意に延長した。

さらに、Pom-LD-dex 群で部分奏効以上の奏効を示した被験者の割合（奏効率）は、HD-dex 単独群と比べて高かった。

また、国内第 I 相 MM-004 試験及び第 II 相 MM-011 試験でも、ポマリドミドが低用量デキサメタゾンとの併用で投与された MM 患者で部分奏効以上の奏効が認められており、海外臨床試験と同様に日本人 MM 患者にも良好な有効性が期待できることが示された。

以上のように、レナリドミド及びボルテゾミブを含む過去の治療に難治性又は再発難治性であった治療抵抗性の患者にとって、国内外を問わず、ポマリドミドが有効であると考えられた。

安全性

MM-003 試験では、難治性又は再発難治性 MM 患者 300 名に Pom-LD-dex 併用投与したときの安全性を HD-dex 単独投与（150 名）したときと比較した。血液学的事象の発現割合は、Pom-LD-dex 群で高かったが、これらの毒性は休薬や減量により管理可能であった。また、治験薬中止に至った有害事象も少ないことから、Pom-LD-dex 併用投与したときの安全性は忍容可能であり、ベネフィット／リスク比は良好であると考えられた。この安全性は、Pom-LD-dex 併用投与した海外

MM-002 試験及び IFM2009-02 試験の結果とも一致した。また、日本人 MM 患者に Pom-LD-dex 併用投与した MM-004 試験及び MM-011 試験の結果から、日本人 MM 患者に特有の有害事象は認められず、新しい安全性上の問題は認められなかった。

以上、海外・国内臨床試験の結果から、ポマリドミドはレナリドミド及びボルテゾミブを含む過去の治療に難治性又は再発難治性であった MM 患者にとって有用であり、再発又は難治性の MM に対する治療薬の 1 つとして位置づけられる。これらの検討結果を踏まえ、ポマリドミドの効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定した。

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

【用法・用量】

デキサメタゾンとの併用において、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。

ポマリドミドの用法・用量は、主に MM 患者を対象とした海外第 I 相試験（MM-001 試験）、海外第 I/II 相試験（MM-002 試験）の第 I 相期及び第 II 相期、海外第 III 相試験（MM-003 試験）、国内第 I 相試験（MM-004 試験）、国内第 II 相試験（MM-011 試験）の成績に基づき設定した。外国人 MM 患者に対して MM-001 試験及び MM-002 試験の第 I 相期でポマリドミドの MTD、安全性、有効性又は薬物動態を評価し、MM-002 試験の第 II 相期及び MM-003 試験で有効性及び安全性を評価した。また、日本人 MM 患者に対して MM-004 試験で耐量、安全性、有効性及び薬物動態を評価し、MM-011 試験で有効性及び安全性を評価した。以下に用法・用量の設定根拠を示す。

1.8.2.2.1 海外臨床試験での用法・用量検討

1.8.2.2.1.1 海外第 I 相試験（MM-001 試験）での用法・用量検討

MM-001 試験は、外国人の再発又は難治性の MM 患者を対象とした第 I 相試験であり、単施設オープンラベル用量漸増デザインを用いて、ポマリドミドの MTD、安全性、有効性、薬物動態を評価した。本試験には 45 名（コホート 1：24 名、コホート 2：21 名）が登録され、コホート 1 ではポマリドミド（1, 2, 5, 10 mg）が 1 日 1 回 4 週間連日経口投与され、コホート 2 ではポマリドミド（1, 2, 5, 10 mg）が 2 日に 1 回 4 週間隔日経口投与された。

その結果、1 日 1 回 4 週間連日経口投与での MTD は 2 mg/日、2 日に 1 回 4 週間隔日経口投与での MTD は 5 mg/日と判断された。また、コホート 2 で有効性評価可能であった 19 名のうち、7 名（37%）に M タンパクの 25%以上の減少が認められ、そのうち 4 名（21%）に M タンパクの 50%以上の減少が認められた。

1.8.2.2.1.2 海外第 I/II 相試験（MM-002 試験）の第 I 相期での用法・用量検討

MM-001 試験に続き、MM-002 試験の第 I 相期で、ポマリドミドの骨髄抑制の軽減を目的とした「1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1～21 日目に投与する用法」での MTD を評価した。

MM-002 試験の第 I 相期では、外国人の再発難治性の MM 患者を対象に、多施設共同ランダム化オープンラベル用量漸増デザインを用いて、ポマリドミドの MTD、安全性、有効性を評価した。本試験には計 38 名が登録され、ポマリドミドの 2, 3, 4 又は 5 mg が 1 日 1 回 21 日間連日経口投与された。

その結果、用量制限毒性が 2 mg 群の 6 名中 1 名（16.7%：グレード 3 の疲労）、3 mg 群の 8 名中 1 名（12.5%：グレード 4 の好中球減少症）、4 mg 群の 14 名中 2 名（14.3%：いずれもグレード 4 の好中球減少症）、5 mg 群の 10 名中 4 名（40.0%：いずれもグレード 4 の好中球減少症）に発現した。また、40 週以上投与を継続できた被験者の割合は 2 mg 群で 16.7%（1/6 名）、3 mg 群で 25.0%（2/8 名）、4 mg 群で 42.9%（6/14 名）、5 mg 群で 40%（4/10 名）であった。減量に至った有害事象の発現割合は、2 mg 群で 16.7%（1/6 名）、3 mg 群で 87.5%（7/8 名）、4 mg 群で 64.3%（9/14 名）、5 mg 群で 100%（10/10 名）と 5 mg 群で最も高かった。ポマリドミド単独療法で PR 以上を示した患者の割合は全体で 13.2%（5/38 名）であり、1 名で CR、3 名で VGPR が認められた。

これらの成績を総合的に勘案し、「1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの 1～21 日目に投与する用法」での臨床用量として 4 mg/日が最も適切であると判断された。

1.8.2.2.1.3 海外第 I/II 相試験（MM-002 試験）の第 II 相期での用法・用量検討

MM-002 試験の第 I 相期の成績を踏まえ、MM-002 試験の第 II 相期では外国人の再発難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、1 サイクルを 28 日間としてポマリドミド 4 mg を各サイクルの 1～21 日目に投与したときの有効性、安全性、薬物動態を評価した。

第 II 相期では、ポマリドミドの単独療法（Pom 単独群）及び Pom+LD-dex 群を評価した。用法用量としては、両群ともに 1 サイクルを 28 日間として、各サイクルでポマリドミド 4 mg を 1～21 日目に 1 日 1 回経口投与した。Pom+LD-dex 群ではさらに各サイクルでデキサメタゾン 40 mg（75 歳を超える被験者には 20 mg）を 1, 8, 15, 22 日目に 1 日 1 回経口投与した。ポマリドミドとデキサメタゾンとの併用療法を設定した理由は、ポマリドミドの類薬であるサリドマイドやレナリドミドがデキサメタゾンとの併用によって相乗効果を示すこと^{1,2,3)}及び非臨床試験でポマリドミドをデキサメタゾンと併用したときの抗腫瘍活性がポマリドミド単独よりも高かった⁴⁾ことが挙げられる。また、ポマリドミドと併用するデキサメタゾンの用量は、レナリドミドの臨床試験を参考に設定した。すなわち、ECOG が未治療の MM 患者を対象に実施したレナリドミドの臨床試験（E4A03 試験）で、レナリドミド+高用量デキサメタゾン併用療法（1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルでデキサメタゾン 40 mg を 1～4 日目、9～12 日目、17～20 日目に 1 日 1 回投与する）と、レナリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法（1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルでデキサメタゾンの 40 mg を 1, 8, 15, 22 日目に 1 日 1 回投与する）による有効性、安全性を比較した。その結果、レナリドミド+低用量デキサメタゾン併用療法は、レナリドミド+高用量デキサメタゾン併用療法と比べて、良好な安全性を示し、全生存期間は有意に延長した⁵⁾。当該試験成績を参考に、ポマリドミドと併用するデキサメタゾンの用法・用量も「1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルでデキサメタゾンの 40 mg を 1, 8, 15, 22 日目に 1 日 1 回投与する」と設定

した。また、高齢患者では老化に伴う生理機能の低下や多臓器疾患を伴う場合が多く、薬剤による有害事象（副作用）が多く発現する可能性があることから、75歳を超える被験者でのデキサメタゾンの用量を20 mgに設定した。

MM-002試験の第II相期では、EBMT基準に基づく奏効率は、Pom+LD-dex群で30.1%（34/113名）、Pom単独群で9.3%（10/108名）とPom+LD-dex群で高かったことから、臨床でもポマリドミドの有効性は低用量デキサメタゾンと併用することによって増強されることが示された。また、Pom+LD-dex群の安全性も忍容可能な範囲内と考えられた。

1.8.2.2.1.4 海外第III相試験（MM-003試験）での有効性の検証

MM-002試験の第II相期の成績を踏まえ、MM-003試験では外国人の難治性又は再発難治性のMM患者を対象にHD-dex単独療法に対するPom+LD-dex併用療法による有効性及び安全性を比較した。1.8.2.1項で述べたように、Pom+LD-dex併用療法はHD-dex単独療法と比べてPFS及びOSを有意に延長し、安全性も忍容可能な範囲であった。

1.8.2.2.2 国内臨床試験での用法・用量検討

1.8.2.2.2.1 国内第I相試験（MM-004試験）での用法・用量検討

海外での臨床試験成績を踏まえ、日本人の難治性又は再発難治性のMM患者を対象とした国内第I相試験（MM-004試験）を実施し、日本人MM患者でのポマリドミドの耐量、安全性、有効性、薬物動態を評価した。

本試験の耐量決定期でポマリドミド2又は4 mgを1～21日目に連日投与した結果、1サイクル（28日間）での用量制限毒性の発現被験者数は2 mg群で6名中1名（17%：グレード4の好中球減少症）、4 mg群で6名中0名であった。したがって、日本人MM患者に対して、海外承認用量であるポマリドミドの4 mg（1サイクル28日間の1～21日目に投与）は忍容であると判断された。

また、日本人MM患者にポマリドミド0.5, 2, 4 mgを単回投与したとき、薬物動態は線形性を示し、さらに外国人MM患者での薬物動態との類似性も確認された。

有効性では、ポマリドミドの4 mgで投与を開始し、デキサメタゾンと併用投与（サイクル2以降）された日本人MM患者6名中2名（33.3%）に奏効（PR）が認められており、外国人MM患者同様の有効性が期待できることが示された。

安全性では、ポマリドミドの4 mgで投与を開始し、デキサメタゾンと併用投与された日本人MM患者は6名と少数であり、安全性情報は限定的ではあるものの、これまでに発現した有害事象の種類は外国人MM患者で報告されているものと同様であり、日本人MM患者特有の有害事象は認められず、国内外で明らかな差はないと考えられた。

1.8.2.2.2.2 国内第II相試験（MM-011試験）での用法・用量の検討

MM-004試験の成績を踏まえ、日本人の再発難治性のMM患者を対象とした国内第II相MM-011試験を実施し、日本人MM患者でのさらなるPom+LD-dex併用療法の有効性及び安全性のデータを収集している。20■■年■■月■■日カットオフ時点で、有効性評価集団6名中1名に奏効が認め

られた。20 年 月 日データカットオフ時点で、有効性評価集団 36 名中 9 名に奏効が認められた。また、安全性では、20 年 月 日データカットオフ時点までに日本人 MM 患者特有の安全性データは得られていない。

1.8.2.3 まとめ

以上、これまでに国内外で実施した臨床試験の結果を総合的に判断し、国内での「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果としたボマリドミドの用法・用量は、「デキサメタゾンと併用において、通常、成人にボマリドミドとして 1 日 1 回 4 mg 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。」とした。当該用法用量は、米国及び欧州で承認されているボマリドミドの用法・用量と同様である。なお、「好中球減少」や「血小板減少」などが発現した場合には、その程度に応じてボマリドミドの用量を調節し症状をコントロールすることで、治療継続が可能であると考えられることから、用法・用量は「患者の状態により適宜減量する」とした。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の国内及び海外の臨床試験の結果、本剤の非臨床試験の結果、本剤の米国 Celgene Corporation の企業中核データシート (Company Core Data Sheet: CCDS)、米国添付文書 (United States Package Inserts : USPI) 及び欧州製品概要 (Summary of Product Characteristics : SmPC) を参考に設定した。

以下に使用上の注意（案）とその設定根拠を示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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	1, 2: 本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者への投与を禁忌とし、胎児への曝露を避けなければならない。したがって、本剤が適正に使用されるよう、適正管理手順を構築し、全ての関係者が本手順を遵守することが最も重要と考え設定した。 3, 4: 本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないため、妊娠検査で陰性であることを確認し、本剤の胎児への曝露を避けなければならない。また、本剤での治療期間中及び治療中止後一定期間は、女性患者の妊娠、及び男性患者の女性パートナーの妊娠を避けるため、避妊を徹底する必要があると考え設定した。 5: 適正管理手順の遵守を徹底するためには、適切な医療施設、医師に限定すること、及び患者又はその家族等が十分理解することも必要と考え設定した。 6: 本剤の海外臨床試験で、本剤との関連性が否定できない深部静脈血栓症

使用上の注意（案）	設定根拠									
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]	及び肺塞栓症が報告されていることから、本剤の CCDS を参考に設定した。									
【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	1：本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないため設定した。 2：本剤は適正管理手順下で使用する必要があるため設定した。 3：本剤の SmPC を参考に設定した。									
《効能・効果に関連する使用上の注意》 本剤による治療は、レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴がある患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。	本剤の対象患者をより明確にするとともに、本剤の使用に際してはベネフィットとリスクを十分検討する必要があると考え設定した。									
《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. Grade* 3又は4の副作用（血小板減少又は好中球減少を除く）が発現した場合には、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。 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。 3. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し休薬等を考慮すること。 * CTCAE V 4.0	1：本剤はデキサメタゾンとの併用で投与することから、注意喚起のため設定した。 2: 患者の安全性を考慮し、本剤の CCDS を参考に設定した。 3：本剤の国内及び海外臨床試験で、血小板減少及び好中球減少が多く発現した。血小板減少及び好中球減少が発現した場合には特に注意が必要であるため設定した。									
血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安 <table><tr><th></th><th>血小板数／ 好中球数</th><th>治療中の処置及び再開時の 減量の目安</th></tr><tr><td>血小板減少</td><td>25,000/μL未満に減少</td><td>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。</td></tr><tr><td>好中球減少</td><td>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）</td><td>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。</td></tr></table>			血小板数／ 好中球数	治療中の処置及び再開時の 減量の目安	血小板減少	25,000/ μ L未満に減少	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。
	血小板数／ 好中球数	治療中の処置及び再開時の 減量の目安								
血小板減少	25,000/ μ L未満に減少	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。								
【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。]	1): 本剤の海外臨床試験で、本剤との関連性が否定できない深部静脈血栓症が報告されていることから、本剤の CCDS を参考に設定した。 2): 本剤の国内及び海外臨床試験で、本剤との関連性が否定できない重篤な好中球減少及び血小板減少が報告されていることから、本剤の CCDS を参考に設定した。 3): 「高齢者への投与」の項参照 4): 本剤の SmPC を参考に設定した。 5): 腎機能障害のある患者での本剤の安全性は確立していないことから、慎重な投与が必要と考え設定した。 6): 肝機能障害のある患者での本剤の安全性は確立していないことから、慎重な投与が必要と考え設定した。									

使用上の注意（案）			設定根拠							
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) 急性腎不全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。			1): 本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないため、本剤の胎児への曝露を避けなければならない。したがって、本剤の CCDS や USPI を参考に、胎児への曝露を最小限にすることを目的として定める適正管理手順に基づき妊娠検査実施等を具体的に記載した。 2): 本剤はヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないため、注意が必要な事項として記載した。 3): 本剤の国内及び海外臨床試験で、本剤との関連性が否定できない重篤な好中球減少症及び血小板減少症が報告されていることから、注意喚起のため記載した。 4): 本剤の海外臨床試験で、本剤と関連性が否定できない傾眠、錯乱、疲労、意識レベルの低下、めまいが報告されていることから、本剤の CCDS を参考に、注意喚起のため記載した。 5): 本剤の海外臨床試験で、本剤との関連性が否定できない急性腎不全が報告されていることから、注意喚起のため記載した。							
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） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤 フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン、エノキサシン等</td><td rowspan="2">本剤と CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬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。</td><td rowspan="2">本剤は CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合には、本剤の代謝が阻害されると考えられる。</td></tr><tr><td>CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤 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</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤 フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン、エノキサシン等	本剤と CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬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。	本剤は CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合には、本剤の代謝が阻害されると考えられる。	CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等	本剤の海外臨床試験で、本剤と CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤を併用投与したとき、本剤の AUC が増加したとの報告があることから、併用時は注意が必要であると考え、本剤の CCDS 及び SmPC を参考に設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤 フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン、エノキサシン等	本剤と CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬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。	本剤は CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合には、本剤の代謝が阻害されると考えられる。								
CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤 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 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、好中球減少症 25 例（69.4%）、血小板減少症 12 例（33.3%）、発疹 8 例（22.2%）、白血球減少症 5 例（13.9%）、発熱 5 例（13.9%）、貧血 4 例（11.1%）、リンパ球減少症 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、好中球減少症 141 例（47.0%）、貧血 74 例（24.7%）、血小板減少症 65 例（21.7%）、疲労 63 例（21.0%）、白血球減少症 36 例（12.0%）であった。（承認時）			本剤の国内及び海外臨床試験で発現した主な副作用を記載した。							
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（1.3%） ^{注1)} 、静脈血栓症（0.7%） ^{注1)} 、静脈塞栓症（0.3%） ^{注1)} 、肺塞栓症（1.0%） ^{注1)} 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。			(1): 本剤の海外臨床試験で、本剤との関連性が否定できない深部静脈血栓症及び肺塞栓症等が報告されていることから、本剤の CCDS を参考に設定した。							

使用上の注意（案）	設定根拠																																
(2) 脳梗塞:脳梗塞（0.3%）^{注1)} 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:汎血球減少症（頻度不明）^{注2)}、好中球減少症（47.0%）^{注1)}、貧血（24.7%）^{注1)}、血小板減少症（21.7%）^{注1)}、発熱性好中球減少症（7.0%）^{注1)}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（9.0%）^{注1)}、敗血症（3.0%）^{注1)}等の重篤な感染症があらわれることがあるので、血液学的検査及び画像検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (5) 腫瘍崩壊症候群:腫瘍崩壊症候群（頻度不明）^{注2)} があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 (6) 心不全、不整脈:心不全（0.7%）^{注1)}、心房細動（0.3%）^{注1)}、頻脈性不整脈（0.3%）^{注1)}等があらわれることがあるので、心機能検査（心エコー、心電図等）を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (7) 急性腎不全:急性腎不全（1.3%）^{注1)}等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (8) 過敏症:血管浮腫（頻度不明）^{注2)}、発疹（5.3%）^{注1)}、蕁麻疹（頻度不明）^{注2)}等の過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (9) 末梢神経障害:末梢性ニューロパチー（7.3%）^{注1)}等の末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (10) 間質性肺疾患:間質性肺疾患（頻度不明）^{注2)} 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。 注1) 外国臨床試験 注2) 外国での報告	(2): 本剤の海外臨床試験で、本剤との関連性の否定できない虚血性脳梗塞が報告されていることから、本剤の SmPC を参考に設定した。 (3), (4): 本剤の国内及び海外臨床試験並びに本剤の外国での市販後で、重篤な骨髄抑制及び感染症が報告されていることから、本剤の CCDS を参考に設定した。 (5): 本剤の外国での市販後で、腫瘍崩壊症候群が報告されていることから、本剤の CCDS を参考に設定した。 (6): 本剤の海外臨床試験で、本剤との関連性の否定できない重篤な心不全及び不整脈が報告されていることから、注意喚起のため設定した。 (7): 本剤の海外臨床試験で、本剤との関連性の否定できない急性腎不全等の腎障害が報告されていることから、本剤の CCDS を参考に設定した。 (8): 本剤の国内及び海外臨床試験並びに本剤の外国での市販後で、血管浮腫、発疹、蕁麻疹等が報告されていることから、注意喚起のため設定した。 (9): 本剤の海外臨床試験で、末梢神経障害が報告されていることから、注意喚起のため記載した。 (10): 本剤の外国での市販後で、間質性肺疾患が報告されていることから、注意喚起のため記載した。																																
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。	類薬であるサリドマイドを参考に設定した。																																
3) その他の副作用 本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>5～10%未満</th><th>5%未満</th></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>便秘、下痢</td><td>悪心、腹痛、口内乾燥、嘔吐、痔出血</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>低血圧</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難</td><td>咳嗽、発声障害、鼻出血、口腔咽頭痛</td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td></td><td>尿閉</td></tr><tr><td>肝</td><td></td><td></td><td>肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP上昇）、高ビリルビン血症^{注3)}</td></tr><tr><td>筋骨格</td><td></td><td>筋痙縮</td><td>筋肉痛、四肢痛</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、低ナトリウム血症、高カリウム血症^{注3)}</td></tr></table>		10%以上	5～10%未満	5%未満	消化器		便秘、下痢	悪心、腹痛、口内乾燥、嘔吐、痔出血	循環器			低血圧	呼吸器		呼吸困難	咳嗽、発声障害、鼻出血、口腔咽頭痛	泌尿器			尿閉	肝			肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP上昇）、高ビリルビン血症 ^{注3)}	筋骨格		筋痙縮	筋肉痛、四肢痛	代謝			食欲減退、低カリウム血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症 ^{注3)}	本剤の海外臨床試験の結果及び CCDS を参考に設定した。
	10%以上	5～10%未満	5%未満																														
消化器		便秘、下痢	悪心、腹痛、口内乾燥、嘔吐、痔出血																														
循環器			低血圧																														
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、発声障害、鼻出血、口腔咽頭痛																														
泌尿器			尿閉																														
肝			肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP上昇）、高ビリルビン血症 ^{注3)}																														
筋骨格		筋痙縮	筋肉痛、四肢痛																														
代謝			食欲減退、低カリウム血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症 ^{注3)}																														

使用上の注意（案）				設定根拠
精神・神経系		浮動性めまい	振戦、味覚異常、感覚鈍麻、錯感覚、錯乱状態、回転性めまい、意識レベルの低下、傾眠	
皮膚		発疹	そう痒症、脱毛症、紅斑、点状出血	
その他	疲労	発熱、無力症	末梢性浮腫、寝汗、悪寒、CRP上昇、多汗症、倦怠感、骨盤痛 ^{注3)} 、骨痛 ^{注3)}	
注3) 外国での報告（頻度不明）				
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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]				多発性骨髄腫は高齢者に発症することが多く、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、注意喚起のため設定した。
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。]				1): ウサギ及びラットでの生殖発生毒性試験で、催奇形性が認められており、ヒトでの催奇形性を有する可能性が否定できないことから、注意喚起のため設定した。 2): ラットで本剤が乳汁中に移行することが認められていることから、注意喚起のため設定した。
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）。				本剤の小児等への使用経験はなく、安全性は確立していないことから、注意喚起のため設定した。
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、又は開けずに服用するように患者を指導すること。				本剤が適切に服用されるよう、本剤を包装している PTP シートの使用方法、及びカプセル剤の服用方法を明記した。
9. その他の注意 海外臨床試験において、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。				本剤の投与を受けた患者で悪性腫瘍が報告されていることから、本剤の CCDS を参考に設定した。

1.8.4 参考文献

- ¹ Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatses G, Galani E, Grigoraki V, Kiamouris Ch, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Annals of Oncology* 2001; 12: 991-5.
- ² Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, Raje N, Davies FE, Tai YT, et al. Thalidomide and its analogues overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96: 2943-50.
- ³ Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K and Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21 (1): 16-9.
- ⁴ Rychak E, Mendy D, Miller K, Schafer P, Chopra R, Daniel TO, et al. Overcoming resistance; the use of pomalidomide (POM) and dexamethasone (DEX) in re-sensitizing lenalidomide (LEN)-resistant multiple myeloma (MM) cells. *International Myeloma Workshop XIII Biennial*, May 3-6, 2011, Paris, France Abstracts P328.
- ⁵ Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (1): 29-37.

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

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

セルジーン株式会社

目 次

1.9	一般的名称に係る文書	3
-----	------------------	---

1.9 一般的名称に係る文書

1. JAN

平成 年 月 日の医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成 25 年 4 月 1 日付薬食審査発 0401 第 1 号により通知された。

JAN :

(日本名) ポマリドミド

(英 名) Pomalidomide

化学名 :

(日本名) 4-アミノ-2-[(3*RS*)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2*H*-イソインドール-1,3-ジオン

(英 名) 4-Amino-2-[(3*RS*)-2,6-dioxopiperidin-3-yl]-2*H*-isoindole-1,3-dione

2. INN

INN : pomalidomide

[r-INN List 59, WHO Drug Information, Vol.22, No.1, 2008]

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

薬食審査発 0401 第 1 号
平成 25 年 4 月 1 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の情報は、最新の情報に基づいて随時変更される可能性がある。）

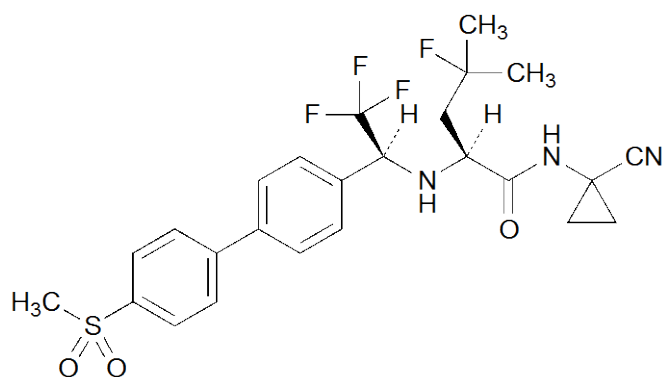
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 24-1-B2

JAN (日本名): Odanacatib

JAN (英名): オダナカチブ



$C_{25}H_{27}F_4N_3O_3S$

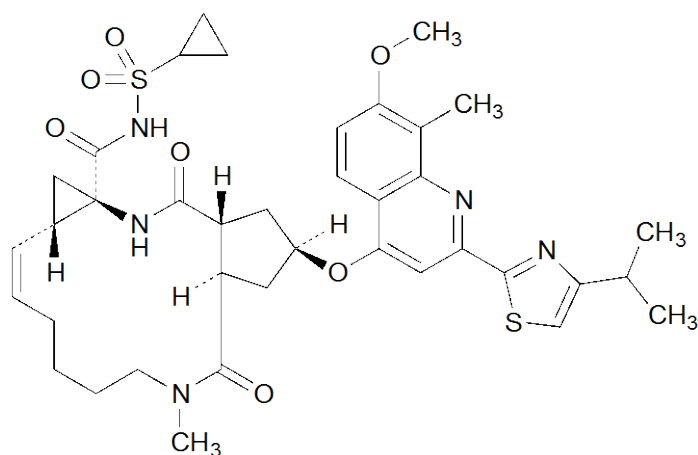
(2*S*)-*N*-(1-シアノシクロプロピル)-4-フルオロ-4-メチル-2-((1*S*)-2,2,2-トリフルオロ-1-[4'-(メチルスルホニル)ビフェニル-4-イル]エチル}アミノ)ペンタンアミド

(2*S*)-*N*-(1-Cyanocyclopropyl)-4-fluoro-4-methyl-2-((1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl]ethyl}amino)pentanamide

登録番号 24-1-B3

JAN (日本名) : シメプレビル

JAN (英名) : Simeprevir

 $C_{38}H_{47}N_5O_7S_2$

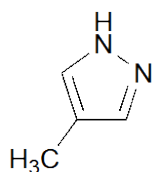
(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-*N*-(シクロプロピルスルホニル)-2-({7-メトキシ-8-メチル-2-[4-(1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]キノリン-4-イル}オキシ)-5-メチル-4,14-ジオキソ-2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,13,14,14*a*-テトラデカヒドロシクロペンタ[*d*]シクロプロパ[*g*][1,6]ジアザシクロテトラデシン-12*a*(1*H*)-カルボキサミド

(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-*N*-(Cyclopropylsulfonyl)-2-({7-methoxy-8-methyl-2-[4-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-2-yl]quinolin-4-yl}oxy)-5-methyl-4,14-dioxo-2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,13,14,14*a*-tetradecahydrocyclopenta[*d*]cyclopropa[*g*][1,6]diazacyclotetradecine-12*a*(1*H*)-carboxamide

登録番号 24-1-B5

JAN (日本名): ホメピゾール

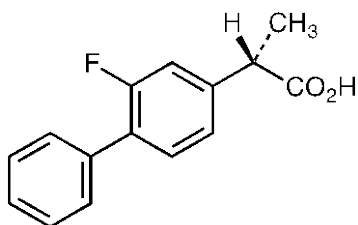
JAN (英名): Fomepizole

 $C_4H_6N_2$ 4-メチル-1*H*ピラゾール4-Methyl-1*H*pyrazole

登録番号 24-1-B6

JAN (日本名): エスフルルビプロフェン

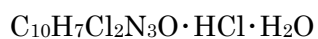
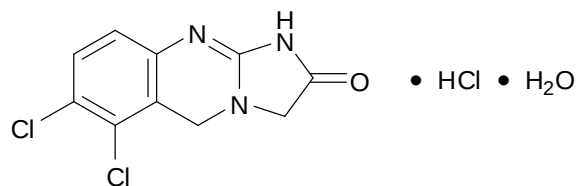
JAN (英名): Esflurbiprofen

 $C_{15}H_{13}FO_2$ (2*S*)-2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸(2*S*)-2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)propanoic acid

登録番号 24-1-B7

JAN（日本名）：アナグレリド塩酸塩水和物

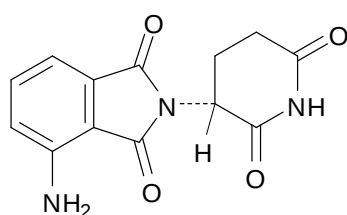
JAN（英名）： Anagrelide Hydrochloride Hydrate

6,7-ジクロロ-1,5-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]キナゾリン-2(3*H*)-オン 一塩酸塩一水和物6,7-Dichloro-1,5-dihydroimidazo[2,1-*b*]quinazolin-2(3*H*)-one monohydrochloride monohydrate

登録番号 24-1-B9

JAN（日本名）：ポマリドミド

JAN（英名）： Pomalidomide



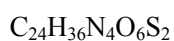
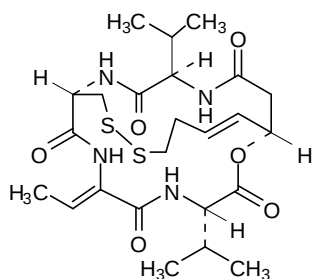
及び鏡像異性体

4-アミノ-2-[(3*RS*)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2*H*-イソインドール-1,3-ジオン4-Amino-2-[(3*RS*)-2,6-dioxopiperidin-3-yl]-2*H*-isoindole-1,3-dione

登録番号 24-1-B10

JAN (日本名) : ロミデプシン

JAN (英名) : Romidepsin



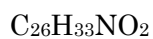
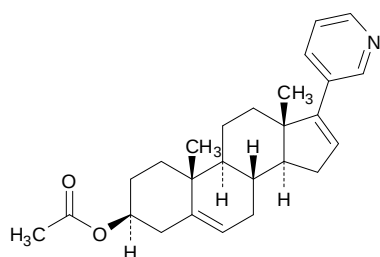
(1*S*,4*S*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-[(2*Z*)-エチリデン]-4,21-ビス(1-メチルエチル)-2-オキサ-12,13-ジチア-5,8,20,23-テトラアザビシクロ[8.7.6]トリコス-16-エン-3,6,9,19,22-ペンタオン

(1*S*,4*S*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-[(2*Z*)-Ethylidene]-4,21-bis(1-methylethyl)-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tetraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ene-3,6,9,19,22-pentone

登録番号 24-1-B11

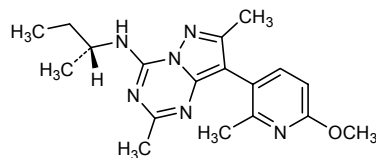
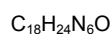
JAN (日本名) : アビラテロン酢酸エステル

JAN (英名) : Abiraterone Acetate



酢酸 17-(ピリジン-3-イル)アンドロスタ-5,16-ジエン-3β-イル

17-(Pyridin-3-yl)androsta-5,16-dien-3β-yl acetate



pimavanserinum
pimavanserine

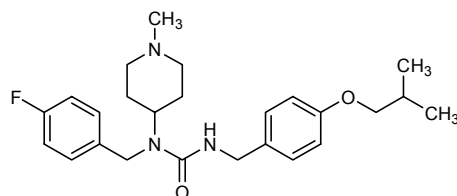
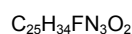
1-[(4-fluorophenyl)methyl]-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-
3-[[4-(2-methylpropoxy)phenyl]methyl]urea

pimavansérine

1-[(4-fluorophényl)méthyl]-1-(1-méthylpipéridin-4-yl)-
3-[[4-(2-méthylpropoxy)phényl]méthyl]urée

pimavanserina

1-[(4-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-[[4-(2-metilpropoxi)=
fenil]metil]urea



piragliatinum
piragliatin

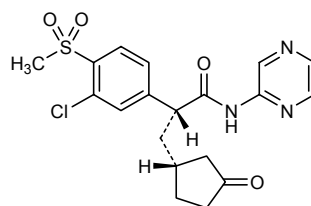
(2*R*)-2-[3-chloro-4-(methanesulfonyl)phenyl]-
3-[(1*R*)-3-oxocyclopentyl]-*N*-(pyrazin-2-yl)propanamide

piragliatine

(2*R*)-2-[3-chloro-4-(méthanesulfonyl)phényl]-
3-[(1*R*)-3-oxocyclopentyl]-*N*-(pyrazin-2-yl)propanamide

piragliatina

(2*R*)-2-[3-cloro-4-(metanosulfonyl)fenil]-3-[(1*R*)-3-oxociclopentil]-
N-(pirazin-2-il)propanamida



pomalidomidum
pomalidomide

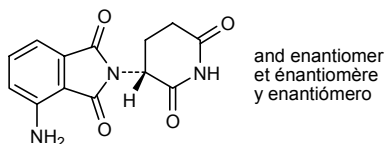
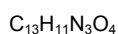
4-amino-2-[(3*RS*)-2,6-dioxopiperidin-3-yl]-2*H*-isoindole-1,3-dione

pomalidomide

4-amino-2-[(3*RS*)-2,6-dioxopipéridin-3-yl]-2*H*-isoindole-1,3-dione

pomalidomida

4-amino-2-[(3*RS*)-2,6-dioxopiperidin-3-il]-2*H*-isoindol-1,3-diona

**posaraprostum**

posaraprost

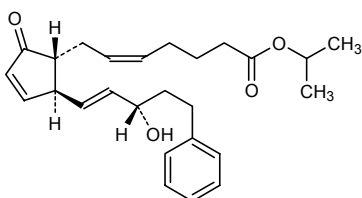
propan-2-yl (5Z)-7-[(1R,2S)-2-[(1E,3S)-3-hydroxy-5-phenylpent-1-en-1-yl]-5-oxocyclopent-3-en-1-yl]hept-5-enoate

posaraprost

(5Z)-7-[(1R,2S)-2-[(1E,3S)-3-hydroxy-5-phénylpent-1-én-1-yl]-5-oxocyclopent-3-én-1-yl]hept-5-énoate de propan-2-yle

posaraprost

(5Z)-7-[(1R,2S)-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]-5-oxociclopent-3-en-1-ilo]-hept-5-enoato de propan-2-ilo

**pyronaridinum**

pyronaridine

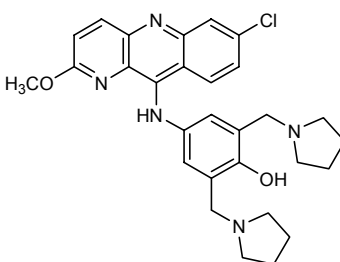
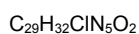
4-[(7-chloro-2-methoxybenzo[b][1,5]naphthyridin-10-yl)amino]-2,6-bis[(pyrrolidin-1-yl)methyl]phenol

pyronaridine

4-[(7-chloro-2-méthoxybenzo[b][1,5]naphthyridin-10-yl)amino]-2,6-bis[(pyrrolidin-1-yl)méthyl]phénol

pironaridina

4-[(7-cloro-2-metoxibenzo[b][1,5]naftiridin-10-il)amino]-2,6-bis[(pirrolidin-1-il)metil]fenol



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

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

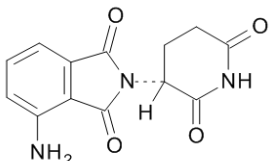
セルジーン株式会社

目 次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	3
-----------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめを次頁に示す。

化学名・別名	4-アミノ-2-[(3 <i>RS</i>)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-2 <i>H</i> -イソインドール-1,3-ジオン 別名　ポマリドミド及びその製剤			
構造式	 及び鏡像異性体			
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫			
用法・用量	デキサメタゾンとの併用において、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。			
劇薬等の指定				
市販名及び有効成分・分量	原薬：ポマリドミド 製剤：ポマリストカプセル 1mg（1カプセル中　ポマリドミド 1mg 含有） ポマリストカプセル 2mg（1カプセル中　ポマリドミド 2mg 含有） ポマリストカプセル 3mg（1カプセル中　ポマリドミド 3mg 含有） ポマリストカプセル 4mg（1カプセル中　ポマリドミド 4mg 含有）			
毒　性	単回投与毒性			
	動物種	投与経路	概略の致死量	
	マウス	経口	>2000 mg/kg	
		静脈内	>80 mg/kg	
	ラット	経口	>2000 mg/kg	
		静脈内	>50 mg/kg	
	カニクイザル	経口	>1200 mg/kg	
	反復投与毒性			
	動物種	投与経路・期間 投与量(mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見
	マウス	経口・13週間 0, 2.5, 25, 250	250	明らかな毒性所見なし
ラット	経口・90日間 0, 100, 500, 1500	1500	明らかな毒性所見なし	
ラット	経口・6ヵ月間 0, 50, 250, 1000	1000	明らかな毒性所見なし	
カニクイザル	経口・28日間 0, 30, 100, 300	<30	死亡（切迫屠殺を含む）・一般状態不良・体重減小・体重増加抑制・摂餌量低下・肝/脾重量増加・造血器/リンパ系における病理学的異常所見（投与18日で投与を中止）	
カニクイザル	経口・13週間 0, 0.05, 0.2, 2, 10	0.2	死亡（切迫屠殺を含む）・下痢・Bリンパ球/NK細胞/単球減少・造血器/リンパ系における病理学的異常所見（10 mg/kg/day 投与群は、投与5週で投与を中止）	
カニクイザル	経口・9ヵ月間 0, 0.05, 0.1, 1	0.1	死亡（切迫屠殺を含む）・下痢・末梢リンパ球減少・胸腺委縮	

副作用	1. デキサメタゾンとの併用による国内第Ⅰ相試験（CC-4047-MM-004）
	副作用発現率 12/12＝100%
	① 副作用の種類 例数
	好中球減少症 12
	血小板減少症 8
	白血球減少症 6
	末梢性浮腫 6
	貧血 4
	リンパ球減少症 4 等
	② 臨床検査値異常の種類 例数
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1	
血中クレアチニン増加 1	
血中甲状腺刺激ホルモン増加 1 等	
2. デキサメタゾンとの併用による外国第Ⅲ相試験（CC-4047-MM-003）	
副作用発現率 247/300＝82.3%	
① 副作用の種類 例数	
好中球減少症 129	
貧血 74	
疲労 63	
血小板減少症 58	
白血球減少症 32 等	
② 臨床検査値異常の種類 例数	
好中球数減少 12	
血小板数減少 7	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 4	
C-反応性蛋白増加 4	
白血球数減少 4	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 等	
会 社	セルジーン株式会社 製剤：輸入

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

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

セルジーン株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（ポマリドミド, [REDACTED]）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.1 一般情報（ポマリドミド, [REDACTED]）							
3.2.S.1.1	NOMENCLATURE	—	—	[REDACTED]	■	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	STRUCTURE	—	—	[REDACTED]	■	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	GENERAL PROPERTIES	—	—	[REDACTED]	■	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.2 製造（ポマリドミド, [REDACTED]）							
3.2.S.2.1	MANUFACTURER(S)	—	—	[REDACTED]	■	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	■	セルジーン社内資料	評価資料
	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	■	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	CONTROL OF MATERIALS	—	—	[REDACTED]	■	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	—	—	[REDACTED]	■	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	■	セルジーン社内資料	評価資料
	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	■	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	—	—	[REDACTED]	■	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.3 特性（ポマリドミド, [REDACTED]）							
3.2.S.3.1	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	IMPURITIES	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理（ポマリドミド, [REDACTED]）							
3.2.S.4.1	SPECIFICATION	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	ANALYTICAL PROCEDURES [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
	ANALYTICAL PROCEDURES [REDACTED]	—	—	[REDACTED]			
	ANALYTICAL PROCEDURES [REDACTED]	—	—	[REDACTED]			
	ANALYTICAL PROCEDURES [REDACTED]	—	—	[REDACTED]			
	ANALYTICAL PROCEDURES [REDACTED]	—	—	[REDACTED]			
3.2.S.4.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [REDACTED]	—	—	[REDACTED]			

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.4.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [REDACTED]	—	—	[REDACTED]			
3.2.S.4.4	BATCH ANALYSES [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
	BATCH ANALYSES [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質（ポマリドミド, [REDACTED]）							
3.2.S.5	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系（ポマリドミド, [REDACTED]）							
3.2.S.6	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性（ポマリドミド, [REDACTED]）							
3.2.S.7.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.S.7.3	STABILITY DATA [REDACTED]	—	20[REDACTED]～	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA [REDACTED]	—	20[REDACTED]～	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料

3.2.P 製剤（ポマリストカプセル，カプセル剤）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.1 製剤及び処方（ポマリストカプセル，カプセル剤）							
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯（ポマリストカプセル，カプセル剤）							
3.2.P.2.1	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	DRUG PRODUCT	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考 資料の別
3.2.P.2.4	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	COMPATIBILITY	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.3 製造（ポマリストカプセル、カプセル剤）							
3.2.P.3.1	MANUFACTURERS	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	BATCH FORMULA [REDACTED] [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
	BATCH FORMULA [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.3.4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	—	—			セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION []	—	—			セルジーン社内資料	評価資料
	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION []	—	—			セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理（ポマリストカプセル、カプセル剤）							
3.2.P.4.1	SPECIFICATIONS	—	—			セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	ANALYTICAL PROCEDURES	—	—			セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	—	—			セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	—	—			セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN	—	—			セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	NOVEL EXCIPIENTS	—	—			セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.5.4	BATCH ANALYSES [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
	BATCH ANALYSES [REDACTED]	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	CHARACTERISATION OF IMPURITIES	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質（ポマリストカプセル、カプセル剤）							
3.2.P.6	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系（ポマリストカプセル、カプセル剤）							
3.2.P.7	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性（ポマリストカプセル、カプセル剤）							
3.2.P.8.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION	—	—	[REDACTED]	[REDACTED]	セルジーン社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.P.8.2	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT	—	—			セルジーン社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	STABILITY DATA [REDACTED]	—	20[REDACTED]～	[REDACTED]		セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA [REDACTED]	—	20[REDACTED]～	[REDACTED]		セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA [REDACTED]	—	20[REDACTED]～	[REDACTED]		セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA [REDACTED]	—	20[REDACTED]～	[REDACTED]		セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA [REDACTED]	—	20[REDACTED]～	[REDACTED]		セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA [REDACTED]	—	20[REDACTED]～	[REDACTED]		セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA [REDACTED]	—	20[REDACTED]～	[REDACTED]		セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA [REDACTED]	—	20[REDACTED]～	[REDACTED]		セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA [REDACTED]	—	20[REDACTED]～	[REDACTED]		セルジーン社内資料	評価資料
	STABILITY DATA [REDACTED]	—	20[REDACTED]～ 20[REDACTED]	[REDACTED]		セルジーン社内資料	評価資料

3.2.A その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
3.2.A.1	FACILITIES AND EQUIPMENT	—	—	—	■	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.A.2	MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING OR USING IN THE MANUFACTURING PROCESS MATERIALS OF ANIMAL AND/OR HUMAN ORIGIN	—	—	—	■	セルジーン社内資料	評価資料
3.2.A.3	EXCIPIENTS	—	—	—	■	セルジーン社内資料	評価資料

3.2.R 各極の要求資料

該当なし

3.3 参考文献

該当なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	Cereblon is Required for Anti-Proliferative and Immunomodulatory Effects of Lenalidomide and Pomalidomide and Decreased Cereblon Expression Correlates with Acquisition of Lenalidomide Resistance in Myeloma Cells		20  ～ 20 	Celgene Corporation (米国)	海外	DM2528	評価資料
4.2.1.1.2	Combination Studies of CC-5013 with Chemotherapeutic Agents on FGFR3 ⁺ and FGFR3 ⁻ Multiple Myeloma Cell Proliferation		20  ～ 20 	Celgene Corporation (米国)	海外	5286-186*	評価資料
4.2.1.1.3	The Effect of IMiDs on Multiple Myeloma Cell Lines		20  ～ 20 	Signal Pharmaceuticals, LLC (米国)	海外	1110-038	評価資料
4.2.1.1.4	Effect of Duration of Exposure of Lenalidomide and Pomalidomide on Multiple Myeloma Cell Proliferation		20  ～ 20 	Celgene Corporation (米国)	海外	5710-048	評価資料
4.2.1.1.5	Evaluation of Anti-Proliferative Effect of CC-4047 in Cellular Models of Multiple Myeloma		20  ～ 20 	Celgene Corporation (米国)	海外	1785-4047	評価資料
4.2.1.1.6	Effects of Lenalidomide, Pomalidomide, and CC-122 on Multiple Myeloma Cell Lines that have been Made Resistant to Lenalidomide or Pomalidomide		20  ～ 20 	Celgene Corporation (米国)	海外	7596-01	評価資料
4.2.1.1.7	Effects of CC-5013 and CC-4047 on the Viability of AML and MDS Cell Lines Expressing Different Levels of Cereblon		20  ～ 20 	Celgene Corporation (米国)	海外	SF-ALM-0012	評価資料

*：レナリドミド水和物の製造販売承認申請時の添付資料として使用した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.1.1.8	Anti-Proliferative Activity and Mechanism of Action of Thalidomide, CC-4047, CC-5013 and CC-11006 in Chromosome 5 deleted cells Namalwa and KG-1 and Control Cell Lines MUTZ-5 and UT-7 <i>in vitro</i>	■■■■■	20■■■ ～ 20■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	5232-59-76*	評価資料
4.2.1.1.9	Cytokine Profiling for Five Classes of IMiDs in Primary Human PBMCs and CD4 ⁺ T Lymphocytes	■■■■■	20■■■ ～ 20■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	PD365*	評価資料
4.2.1.1.10	Inhibition of TNF- α Production by PBMC and Elevation of IL-2 and MIP-3 α Production by T cells by CC-4047, CC-5013 and CC-11006 <i>in vitro</i>	■■■■■	20■■■ ～ 20■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	5043-152-5119-172*	評価資料
4.2.1.1.11	Effect of IMiDs CC-4047, CC-10015, CC-11006 and CC-5013 on PBMC and T Cell Proliferation <i>in vitro</i>	■■■■■	20■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	5304-79	評価資料
4.2.1.1.12	Elevation of IL-2 Production by CC-4047, CC-5013, and CC-11006 from Human and Rat Whole Blood Stimulated with Concanavalin A	■■■■■	20■■■ ～ 20■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	5197-189-5226-016*	評価資料
4.2.1.1.13	Testing of Pomalidomide in the Whole Blood CD3 TruCulture Assay	■■■■■	20■■■ ～ 20■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	7596-09	評価資料
4.2.1.1.14	IMiD Increases T-Bet Expression Mediated by TCR Signaling in CD4 ⁺ T Cells	■■■■■	20■■■ ～ 20■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	PD522	評価資料

*：レナリドミド水和物の製造販売承認申請時の添付資料として使用した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.1.1.15	Evaluation of NSCLC/PBMC Co-Culture Models for their Sensitivities to IMiDs	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	PD465*	評価資料
4.2.1.1.16	Effects of IMiDs on Prostate Tumor Cell Apoptosis in Co-Culture Models	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	PD466*	評価資料
4.2.1.1.17	Development and Validation of K562/PBMC Co-Culture Model	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	PD467*	評価資料
4.2.1.1.18	Effects of IMiDs on Raji Cell Apoptosis in Co-Culture Model	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	PD468*	評価資料
4.2.1.1.19	Effects of ImiDs on Ovarian Cancer Cell Apoptosis in Co-Culture Models	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	PD469*	評価資料
4.2.1.1.20	CC-4047 in Combination with the Therapeutic Antibodies, Trastuzumab, Cetuximab and Rituximab, Enhances <i>in vitro</i> Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) in Breast Cancer, Colorectal Cancer and NHL Cell Lines, Respectively	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	5422-8-CC-4047	評価資料
4.2.1.1.21	Lenalidomide Inhibits Angiogenesis <i>in vitro</i> and Reduces Lung Metastasis of Mouse Melanoma Cells in an Animal Model	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	5071-180*	評価資料

*：レナリドミド水和物の製造販売承認申請時の添付資料として使用した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.1.1.22	Screening of IMiDs [®] and PDE4 Inhibitor Compounds for Anti-Angiogenic Activity in the Human Umbilical Cord Vessel Ring Assay		2011.11.1 ～ 2012.11.1	Celgene Corporation (米国)	海外	5127-132*	評価資料
4.2.1.1.23	Inhibition of Endothelial Cell Migration by Thalidomide, CC-4047, and CC-5013 (Summary of Experiments 5239-92 ~ 5239-188)		2011.11.1 (総括報告日)	Celgene Corporation (米国)	海外	5239-92-5239-188*	評価資料
4.2.1.1.24	Effect of Test Compounds on Human Myeloid, Erythroid and Megakaryocytic Progenitors		2011.11.1 ～ 2012.11.1		海外	CGN-04	評価資料
4.2.1.1.25	Effect of Test Compounds on Human Megakaryocytic Progenitors from Three Distinct Normal Bone Marrow Donor Cells as Assessed in the Colony Forming Cell Assay		2011.11.1 ～ 2012.11.1		海外	CLG-10	評価資料
4.2.1.1.26	Effects of CC-4047 on CD34 ⁺ Hematopoietic Progenitor Differentiation and Maturation to Dendritic Cells (DC)		2011.11.1 ～ 2012.11.1	Celgene Corporation (米国)	海外	1110-028	評価資料
4.2.1.1.27	Multiple Cytokine and Chemokine Profiling for IMiDs CC-5013, CC-4047, CC-2001, CC-11006 and CC-10015 in LPS-Stimulated Human PBMC		2011.11.1 ～ 2012.11.1	Celgene Corporation (米国)	海外	5374-10	評価資料
4.2.1.1.28	Inhibition of Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) Production by CC-4047, CC-5013, and CC-11006 from Human and Rat Whole Blood Stimulated with Lipopolysaccharide		2011.11.1 ～ 2012.11.1	Celgene Corporation (米国)	海外	5196-175*	評価資料

*: レナリドミド水和物の製造販売承認申請時の添付資料として使用した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.1.1.29	Anti-Inflammatory Effects of CC-4047, CC-5013 and CC-11006 on G-CSF, IL-10, and COX-2 Expression by LPS-Stimulated PBMC (REVISED)	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	5127-53*	評価資料
4.2.1.1.30	Effect of IMiDs, PDE4 inhibitors, and Tubulin Inhibitors on COX-2 Expression and PGE ₂ Production by Human PBMC	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	5197-130	評価資料
4.2.1.1.31	Immunomodulatory Drugs (IMiDs TM) Inhibit Expression of Cyclooxygenase-2 from TNF- α , IL-1 β and LPS Stimulated Human PBMC in a Partially IL-10-Dependent Manner	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	5116-86*	評価資料
4.2.1.1.32	Role of IMiDs in B Cell Signaling	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	PD408	評価資料
4.2.1.1.33	Pomalidomide Metabolite Pharmacological Effects in Multiple Myeloma Cells, T Cells, and Peripheral Blood Mononuclear Cells	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	7600-025	評価資料
4.2.1.1.34	Antitumor Activity of CC-4047 in the Parental and Lenalidomide-Refractory NCI-H929 Human Plasma Cell Myeloma Xenograft Model	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	AP3975/4416/4462/ 4479/4524	評価資料
4.2.1.1.35	Evaluation of Lenalidomide and Pomalidomide Using SCID-hu Models of Multiple Myeloma	■■■■	20■■■■ (報告日)	■■■■ (米国)	海外	IMBCR-03162010	評価資料

*: レナリドミド水和物の製造販売承認申請時の添付資料として使用した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.1.1.36	Evaluation of PB13, PB14, PB15, PB19, and PB20, in Combination with Rituximab, against Raji B Human Lymphoma in a Survival Study with C.B-17 SCID Mice	■■■■	20■■■■ (報告日)	Piedmont Research Center, LLC (米国)	海外	CLG-4-Raji-B-e200	評価資料
4.2.1.1.37	Evaluation of Celgene Compounds Using <i>in vivo</i> Angiogenesis Matrigel Plug Assay	■■■■	20■■■■ (報告日)	Southern Research Institute (米国)	海外	SRI-P10.0101	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2.1	Effects of IMiDs on Proliferation of Breast Cancer, NSCLC, CML and NHL Cell Lines <i>in vitro</i>	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	PD385*	評価資料
4.2.1.2.2	Anti-Proliferative Activity of IMiDs in 5q-solid tumor cell lines PC-3, HN, LCLC103H, SW480, and SK-MES-1	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	5286-14*	評価資料
4.2.1.2.3	CC-4047 Increases the Expression of Fetal Hemoglobin in Myeloid and Erythroid Differentiation Models	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	1200-066	評価資料
4.2.1.2.4	Effects of Pomalidomide on Prevention and Treatment of Bleomycin-Induced Dermal Fibrosis	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■ (ドイツ)	海外	UEN11162010JD	評価資料
4.2.1.2.5	Effects of Pomalidomide, CC-220, and CC-122 on the Treatment of Dermal Fibrosis in the Tsk-1 Tight Skin Mouse	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■ (ドイツ)	海外	UEN07052012JD	評価資料

*: レナリドミド水和物の製造販売承認申請時の添付資料として使用した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.1.2.6	CC-10015 Activity in the Endothelial Progenitor Cells Assay	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	2231-24	評価資料
4.2.1.2.7	Effects of CC-2001, CC-4047, CC-5013, CC-11006, CC-10004, CC-11050, CC-401, and CC-145715 on Carrageenan-Induced Hyperalgesia in Rats	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■ (米国)	海外	1270RC 35.001	評価資料
4.2.1.2.8	Effects of IMiDs on Cytokine Expression in Primary Human Microglia and Astrocytes	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	PD444*	評価資料
4.2.1.2.9	Effect of CC-11006, CC-5013, CC-2001, CC-4047, CC-10015 and CC-16057 on Cytokine/Chemokine Production by BV-2 Mouse Microglial Cells and Primary Human Astrocytes	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	5572-001*	評価資料
4.2.1.2.10	Inhibition of Ultraviolet Light B Induced TNF-alpha Production by Thalidomide (CC-2001), Pomalidomide (CC-4047), Lenalidomide (CC-5013), Apremilast (CC-10004), CC-10015, CC-11006, CC-11050, CC-13097, CC-15965, CC-16016, CC-16057, CC-16122, CC-16123, and/or CC-16125 in Primary Human Neonatal Epidermal Keratinocytes and Primary Mouse Epidermal Keratinocytes	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	Celgene Corporation (米国)	海外	5448-74*	評価資料
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3.1	Acute Oral (Gavage) Central Nervous System (CNS) Safety Pharmacology Study of CC-4047 in Rats	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-TOX-011	評価資料

*：レナリドミド水和物の製造販売承認申請時の添付資料として使用した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.1.3.2	CC-4047: Effect on Cloned hERG Channels Expressed in Human Embryonic Kidney (HEK293) Cells		2011.11.1 ～ 2012.11.1	(米国)	海外	CC-4047-TOX-009	評価資料
4.2.1.3.3	CC-4047: Cardiovascular and Respiratory Effects in the Anaesthetised Dog Following Intravenous Infusion		1999.11.1 (報告日)	(英国)	海外	1398/110-D6146	評価資料
4.2.1.3.4	Cardiovascular Safety Pharmacology Evaluation of CC-4047 Administered by Oral Gavage to Telemetry-Instrumented Conscious Cynomolgus Monkeys		2011.11.1 ～ 2012.11.1	(米国)	海外	CC-4047-TOX-012	評価資料
4.2.1.3.5	Respiratory Assessment Following Oral Gavage Administration of CC-4047 to Plethysmograph-Restrained Male Sprague Dawley Rats		2011.11.1 ～ 2012.11.1	(米国)	海外	CC-4047-TOX-014	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
4.2.1.4.1	Effects of Lenalidomide, Pomalidomide and Thalidomide Alone or in Combination with Dexamethasone on Cell Proliferation and Signaling Pathways in Multiple Myeloma Cell Lines		2011.11.1 ～ 2012.11.1	Celgene Corporation (米国)	海外	7609-111	評価資料
4.2.1.4.2	Evaluation of the Effects of CC-4047 in Combination with Dexamethasone in Cellular Models of Lenalidomide Refractory Multiple Myeloma - A Gene Expression Study		2011.11.1 ～ 2012.11.1	Celgene Corporation (米国)	海外	DM2775-49	評価資料
4.2.1.4.3	Efficacy of Lenalidomide and Pomalidomide in Combination with Dexamethasone and Bortezomib in the MM.1S Xenograft Mouse Model of Multiple Myeloma		2011.11.1 ～ 2012.11.1	(スペイン)	海外	SALA-151008*	評価資料

*: レナリドミド水和物の製造販売承認申請時の添付資料として使用した試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	Validation for the Determination of CC 4047 in Primate Plasma (Heparin Anticoagulant) using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	■	19■■■ ~ 19■■■	■ (英国)	海外	1398/78-D0142	評価資料
4.2.2.1.2	Validation for the Determination of CC 4047 in Rat Plasma (Heparin Anticoagulant) using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	■	19■■■ ~ 19■■■	■ (英国)	海外	1398/80-D0142	評価資料
4.2.2.1.3	Partial Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of CC-4047 in K ₃ EDTA Monkey Plasma	■	20■■■ ~ 20■■■	■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-001	評価資料
4.2.2.1.4	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of CC-4047 in K ₃ EDTA Rat Plasma	■	20■■■ ~ 20■■■	■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-013	評価資料
4.2.2.1.5	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of CC-4047 Enantiomers CC-6016 and CC-5083 in Monkey Plasma	■	20■■■ ~ 20■■■	■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-018	評価資料
4.2.2.1.6	Partial Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of CC-4047 in K ₃ EDTA Rabbit Plasma	■	20■■■ ~ 20■■■	■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-027	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.2.1.7	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of CC-4047 Enantiomers CC-6016 and CC-5083 in Rat Plasma	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-032	評価資料
4.2.2.1.8	LC-MS/MS Achiral Method Validation of CC-4047 in K ₃ EDTA Mouse Plasma	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-040	評価資料
4.2.2.1.9	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of CC-4047 in K ₃ EDTA Human Plasma	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-014	参考資料
4.2.2.1.10	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of CC-4047 Enantiomers CC-6016 and CC-5083 in Human Plasma	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-029	参考資料
4.2.2.1.11	Achiral Method Partial Validation for CC-4047 in K ₃ EDTA Human Plasma	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-036	参考資料
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2.1	A Study to Determine the Oral Bioavailability of CC-4013 and CC-4047 in the Rat	■■■■	19■■■■ ～ 20■■■■	■■■■ (英国)	海外	1398/72-D1140	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.2.2.2	A Study to Determine the Oral Bioavailability of CC-4013 and CC-4047 in the Cynomolgus Monkey	■■■■	19■■■ ～ 20■■■	■■■■ (英国)	海外	1398/73-D1140	評価資料
4.2.2.2.3	Single Dose Intravenous and Oral Pharmacokinetics of CC-4047 and Two Enantiomers in Monkeys	■■■■	20■■■ ～ 20■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-021	評価資料
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3.1	CC-4047: Quantitative Tissue Distribution of Compound-Related Material Using Whole-Body Autoradiography Following a Single Oral Dose of [¹⁴ C]CC-4047 (100 mg/kg) to Male Long-Evans Rats	■■■■	20■■■ ～ 20■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-005	評価資料
4.2.2.3.2	CC-4047: <i>In vitro</i> Protein Binding Study in Rat, Mouse, Monkey, Rabbit, and Human Plasma	■■■■	20■■■ ～ 20■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-015	評価資料
4.2.2.3.3	Determination of the Lacteal Transfer of CC-4047 Following a Single 10 mg/kg Oral Administration in Rats	■■■■	20■■■ ～ 20■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-038	評価資料
4.2.2.3.4	[¹⁴ C]CC-4047: Pharmacokinetics and Mass Balance Following Intravenous or Oral Administration to Cynomolgus Monkeys	■■■■	20■■■ ～ 20■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-009	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.2.3.5	<i>In Vivo</i> Microdialysis of CC-4047 in Male CD-IGS Rats, and Brain and Spinal Cord Availability of CC-4047 in Male CD-1 Mice		2011.11.1 ～ 2012.11.1	Signal Pharmaceuticals, LLC (米国)	海外	AP1505/AP1506	評価資料
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4.1	Metabolism of [¹⁴ C]CC-4047 and Excretion, Mass Balance and Pharmacokinetics of Radioactivity After a Single Oral or Intravenous Administration of [¹⁴ C]CC-4047 to Male and Female Sprague-Dawley Rats		2011.11.1 ～ 2012.11.1	(米国)	海外	CC-4047-DMPK-007	評価資料
4.2.2.4.2	[¹⁴ C]CC-4047: Biotransformation Following Intravenous or Oral Administration to Cynomolgus Monkeys		2011.11.1 ～ 2012.11.1	(米国)	海外	CC-4047-DMPK-010	評価資料
4.2.2.4.3	Determination of Relative Plasma Exposures of CC-4047 Metabolites in Rat and Monkey Plasma to Human Plasma		2011.11.1 ～ 2012.11.1	(米国)	海外	CC-4047-DMPK-042	評価資料
4.2.2.4.4	CC-4047/[¹⁴ C]CC-4047: Comparative Biotransformation in Rabbit and Human Cryopreserved Hepatocytes		2011.11.1 ～ 2012.11.1	(米国)	海外	CC-4047-DMPK-004	評価資料
4.2.2.4.5	[¹⁴ C]CC-4047: P450 Reaction Phenotyping		2011.11.1 ～ 2012.11.1	(米国)	海外	CC-4047-DMPK-022	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.2.5 排泄							
該当なし							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6.1	<i>In Vitro</i> Evaluation of CC-4047 as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes	■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-024	評価資料
4.2.2.6.2	<i>In Vitro</i> Evaluation of CC-4047 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-023	評価資料
4.2.2.6.3	<i>In Vitro</i> Assessment of CC-4047 as a Substrate or Inhibitor of P-Glycoprotein	■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-037	評価資料
4.2.2.6.4	<i>In Vitro</i> Assessment of Pomalidomide as an Inhibitor of P-Glycoprotein Using Caco-2 Cells	■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-1586	参考資料
4.2.2.6.5	CC-4047: Inhibition Potential for BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3	■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	■■■■ ■■■■	国内	CC-4047-DMPK-043	評価資料
4.2.2.6.6	CC-4047: Substrate Potential in OATP1B1 and OATP1B3 Expressing HEK293 Cells	■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	■■■■ ■■■■	国内	CC-4047-DMPK-1653	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.2.7 その他薬物動態試験							
4.2.2.7.1	<i>In Vitro</i> Stability and Interconversion of CC-4047 Enantiomers in PBS and Monkey/Human Plasma	■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-DMPK-030	評価資料

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	CC-4047: Single Dose Oral Toxicity Study in the Mouse (Approximation of the Minimum Lethal Dose Level)	■■■■	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■ (英国)	海外	1398/50-1032	評価資料
4.2.3.1.2	CC-4047: Single Dose Intravenous Toxicity Study in the Mouse (Approximation of the Minimum Lethal Dose Level)	■■■■	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■ (英国)	海外	1398/52-1032	評価資料
4.2.3.1.3	CC-4047: Single Dose Oral Toxicity Study in the Rat (Approximation of the Minimum Lethal Dose Level)	■■■■	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■ (英国)	海外	1398/49-1032	評価資料
4.2.3.1.4	CC-4047: Single Dose Intravenous Toxicity Study in the Rat (Approximation of the Minimum Lethal Dose Level)	■■■■	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■ (英国)	海外	1398/51-1032	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	Pomalidomide (CC-4047): A 13-Week Oral Toxicity Study in Mice	■■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	■■■■■ (米国)	海外	CC-4047-TOX-1167	評価資料
4.2.3.2.2	CC-4047: 7 Day Oral (Gavage) Range-finding Toxicity Study in the Rat	■■■■■	19■■■■ ~ 19■■■■	■■■■■ (英国)	海外	1398/114-D6154	参考資料
4.2.3.2.3	CC-4047: 28 Day Oral (Gavage Administration) Toxicity Study in the Rat	■■■■■	19■■■■ ~ 20■■■■	■■■■■ (英国)	海外	1398/115-D6154	評価資料
4.2.3.2.4	CC-4047: A 90-Day Oral Toxicity and Toxicokinetics Study in Sprague-Dawley Rats	■■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	■■■■■ (米国)	海外	CC-4047-TOX-001	評価資料
4.2.3.2.5	A 6-Month Toxicity Study of CC-4047 Administered by Oral Gavage to Rats with a 1-Month Recovery Period	■■■■■	20■■■■ ~ 20■■■■	■■■■■ (米国)	海外	CC-4047-TOX-013	評価資料
4.2.3.2.6	CC-4047: Maximum Tolerated Dose (MTD) Followed by a Fixed Dose Oral (Gavage) Toxicity Study in the Monkey	■■■■■	19■■■■ ~ 20■■■■	■■■■■ (英国)	海外	1398/116-D6154	参考資料
4.2.3.2.7	CC-4047: 28 Day Oral (Gavage Administration) Toxicity Study in the Monkey	■■■■■	19■■■■ ~ 20■■■■	■■■■■ (英国)	海外	1398/117-D6154	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.3.2.8	CC-4047 & CC-5013: 28 Day Oral (Gavage Administration) Toxicity Study in the Monkey	■■■■	19■■■ ~ 20■■■	■■■■ (英国)	海外	1398/126-D6154*	参考資料
4.2.3.2.9	CC-4047: A 13-Week Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	■■■■	20■■■ ~ 20■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-TOX-002	評価資料
4.2.3.2.10	A 9-Month Oral Toxicity Study of CC-4047 Administered by Nasogastric Gavage to Cynomolgus Monkeys, with an 8-Week Recovery Period	■■■■	20■■■ ~ 20■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-TOX-006	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In vitro 試験							
4.2.3.3.1.1	CC-4047: Reverse Mutation in Four Histidine-Requiring strains of <i>Salmonella typhimurium</i> and two Tryptophan-Requiring Strains of <i>Escherichia coli</i>	■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■ (英国)	海外	1398/20-D5140	参考資料
4.2.3.3.1.2	Evaluation of Pomalidomide (CC-4047) in the Bacterial Reverse Mutation with a Confirmatory Assay	■■■■	20■■■ ~ 20■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-TOX-015	評価資料
4.2.3.3.1.3	CC-4047: Mutation at the Thymidine Kinase (<i>tk</i>) Locus of Mouse Lymphoma L5178Y Cells (MLA) using the Microtitre ^R Fluctuation Technique	■■■■	19■■■ ~ 19■■■	■■■■ (英国)	海外	1398/82-1052	評価資料

*: レナリドミド水和物の製造販売承認申請時の添付資料として使用した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.3.3.1.4	CC-4047: Induction of Chromosome Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes	■■■■	19■■■■ ～ 19■■■■	■■■■ (英国)	海外	1398/68-1052	参考資料
4.2.3.3.1.5	Evaluation of Pomalidomide (CC-4047) in the Chromosomal Aberrations Assay in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-TOX-016	評価資料
4.2.3.3.2 In vivo 試験							
4.2.3.3.2.1	CC-4047: Induction of Micronuclei in the Bone Marrow of Treated Rats	■■■■	19■■■■ ～ 19■■■■	■■■■ (英国)	海外	1398/86-1052	参考資料
4.2.3.3.2.2	Evaluation of Pomalidomide (CC-4047) in the <i>In Vivo</i> Rat Bone Marrow Micronucleus Assay	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-TOX-017	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1.1	A Fertility and Early Embryonic Development Study in Rats Administered Pomalidomide (CC-4047) Orally	■■■■	20■■■■ ～ 20■■■■	■■■■ (米国)	海外	CC-4047-TOX-020	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考資料の別
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	An Embryo-Fetal Development Study in Rats Administered Pomalidomide (CC-4047) Orally		20 20	(米国)	海外	CC-4047-TOX-021	評価資料
4.2.3.5.2.2	Oral (Stomach Tube) Dosage-Range Developmental Toxicity Study of CC-4047 in Rabbits		20 20	(米国)	海外	CC-4047-TOX-007	評価資料
4.2.3.5.2.3	Oral (Stomach Tube) Developmental Toxicity Study of CC-4047 in Rabbits		20 20	(米国)	海外	CC-4047-TOX-008	評価資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
4.2.3.7.2.1	A 28-Day Immunotoxicity Study of CC-4047 Administered by Nasogastric Gavage to Cynomolgus Monkeys Followed by a 30-Day Recovery Period		20 20	(米国)	海外	CC-4047-TOX-019	評価資料
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号	評価／参考 資料の別
4.2.3.7.4	依存毒性試験						
	該当なし						
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験						
	該当なし						
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験						
	該当なし						
4.2.3.7.7	その他の試験						
	該当なし						

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	参考資料
4.3.1	The Evolution of Thalidomide and its IMiD Derivatives as Anticancer Agents	Bartlett JB, Dredge K and Dalglish AG	Nat Rev Cancer. 2004 4: 314-322.	—
4.3.2	Evidence of a Role for Activation of Wnt/ β -Catenin Signaling in the Resistance of Plasma Cells to Lenalidomide	Bjorklund CC, Ma W, Wang Z-Q, Davis RE, Kuhn DJ, Kornblau SM, et al.	J Biol Chem. 2011 286: 11009-11020.	—
4.3.3	Thalidomide and Immunomodulatory Derivatives Augment Natural Killer Cell Cytotoxicity in Multiple Myeloma.	Davies FE, Raje N, Hideshima T, Lentzsch S, Young G, Tai Y-T, et al.	Blood. 2001 98: 210-216.	—
4.3.4	Novel Thalidomide Analogues Display Anti-Angiogenic Activity Independently of Immunomodulatory Effects	Dredge K, Marriott JB, Macdonald CD, Man HW, Chen R, Muller GW, et al.	Br J Cancer. 2002 87: 1166-1172.	参考資料
4.3.5	Pomalidomide and Lenalidomide Induce p21 ^{WAF-1} Expression in Both Lymphoma and Multiple Myeloma through a LSD1-Mediated Epigenetic Mechanism	Escoubet-Lozach L, Lin IL, Jensen-Pergakes K, Brady HA, Gandhi AK, Schafer PH, et al.	Cancer Res. 2009 69: 7347-7356.	—
4.3.6	Determination of Mean Valproic Acid Serum Level by Assay of a Single Pooled Sample	Hamilton RA, Garnett WR and Kline BJ	Clin Pharmacol Ther. 1981 29: 408-413.	—
4.3.7	Immunomodulatory Drug CC-5013 or CC-4047 and Rituximab Enhance Antitumor Activity in a Severe Combined Immunodeficient Mouse Lymphoma Model	Hernandez-Ilizaliturri FJ, Reddy N, Holkova B, Ottman E and Czuczman MS	Clin Cancer Res. 2005 11: 5984-5992.	参考資料
4.3.8	Thalidomide and its Analogs Overcome Drug Resistance of Human Multiple Myeloma Cells to Conventional Therapy	Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, Raje N, Davies FE, Tai Y-T, et al.	Blood. 2000 96: 2943-2950.	参考資料
4.3.9	Identification of a Primary Target of Thalidomide Teratogenicity	Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, Hotta K, Imamura Y, et al.	Science. 2010 327: 1345-1350.	—

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	参考資料
4.3.10	Immunomodulatory Analogs of Thalidomide Inhibit Growth of Hs Sultan Cells and Angiogenesis <i>in vivo</i>	Lentzsch S, LeBlanc R, Podar K, Davies F, Lin B, Hideshima T, et al.	Leukemia. 2003 17: 41-44.	参考資料
4.3.11	IMiD Immunomodulatory Compounds Block C/EBP β Translation through eIF4E Down-Regulation Resulting in Inhibition of MM	Li S, Pal R, Monaghan SA, Schafer P, Ouyang H, Mapara M, et al.	Blood. 2011 117: 5157-5165.	—
4.3.12	Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion	List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al.	N Engl J Med. 2006 355: 1456-1465.	—
4.3.13	Efficacy of Lenalidomide in Myelodysplastic Syndromes	List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, et al.	N Engl J Med. 2005a 352: 549-557.	—
4.3.14	Emerging Data on IMiDs in the Treatment of Myelodysplastic Syndromes (MDS)	List AF	Semin Oncol. 2005b 32 (Suppl 5):S31-S35.	—
4.3.15	Immunomodulatory Drugs Inhibit Expression of Cyclooxygenase-2 from TNF- α , IL-1 β , and LPS-Stimulated Human PBMC in a Partially IL-10-Dependent Manner	Payvandi F, Wu L, Haley M, Schafer PH, Zhang L-H, Chen RS, et al.	Cell Immunol. 2004 230: 81-88.	—
4.3.16	Immunomodulatory Drugs (IMiDs) Increase the Production of IL-2 from Stimulated T cells by Increasing PKC- θ Activation and Enhancing the DNA-Binding Activity of AP-1 but not NF- κ B, OCT-1, or NF-AT	Payvandi F, Wu L, Naziruddin SD, Haley M, Parton A, Schafer PH, et al.	J Interferon Cytokine Res. 2005 25: 604-616.	—
4.3.17	Enhancement of Cytokine Production and AP-1 Transcriptional Activity in T Cells by Thalidomide-Related Immunomodulatory Drugs	Schafer PH, Gandhi AK, Loveland MA, Chen RS, Man HW, Schnetkamp PPM, et al.	J Pharmacol Exp Ther. 2003 305: 1222-1232.	参考資料
4.3.18	The Thalidomide Analogue, CC-4047, Induces Apoptosis Signaling and Growth Arrest in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Cells <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	Shalapour S, Zelmer A, Pfau M, Moderegger E, Costa-Blechsmidt C, van Landeghem FKH, et al.	Clin Cancer Res. 2006 12: 5526-5532.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	参考資料
4.3.19	Effect of Hydroxyurea on Mortality and Morbidity in Adult Sickle Cell Anemia: Risks and Benefits up to 9 Years of Treatment	Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al.	JAMA. 2003 289: 1645-1651.	—
4.3.20	Properties of Thalidomide and its Analogues: Implications for Anticancer Therapy	Teo SK	AAPS J. 2005 7: E14-E19.	—
4.3.21	Inherited Haemoglobin Disorders: An Increasing Global Health Problem	Weatherall DJ and Clegg JB	Bull World Health Organ. 2001 79: 704-712.	—
4.3.22	Immunomodulatory Drugs Reorganize Cytoskeleton by Modulating Rho GTPases	Xu Y, Li J, Ferguson GD, Mercurio F, Khambatta G, Morrison L, et al.	Blood 2009 114: 338-345.	—
4.3.23	Cereblon Expression is Required for the Antimyeloma Activity of Lenalidomide and Pomalidomide	Zhu YX, Braggio E, Shi C-X, Bruins LA, Schmidt JE, van Wier S, et al.	Blood 2011 118: 4771-4779.	—

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書							
5.3.1.1.1	A phase I, open-label, randomized, three-period, two-way crossover study to evaluate the bioequivalence of a pomalidomide (CC-4047) test formulation relative to the reference formulation in healthy male subjects		2011.11 ～2012.11	(米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-CP-005	評価資料
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
5.3.1.2.1	A phase I, open-label, randomized, 2-period, 2-way crossover study to evaluate the bioequivalence of pomalidomide (CC-4047) capsules in healthy male subjects		2011.11 ～2012.11	(米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-CP-007	評価資料
5.3.1.3 <i>In vitro</i> – <i>In vivo</i> の関連を検討した試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	Validation of an analytical procedure for the determination of CC 4047 in human plasma (heparin) using solid phase extraction and liquid chromatography with mass spectrometric detection		1999.11 ～2000.11	(英国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-1398/130	評価資料
5.3.1.4.2	Validation of an analytical procedure for the determination of CC 4047 in human urine using solid phase extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection		2001.11 ～2002.11	(英国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-1398/176	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.1.4.3	Achiral method partial validation for CC-4047 in human plasma		2011.11 ～2012.03	(米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-DMPK-033	評価資料
5.3.1.4.4 (4.2.2.1.11と同じ)	Achiral method partial validation for CC-4047 in K ₃ EDTA human plasma		2011.11 ～2012.03	(米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-DMPK-036	評価資料
5.3.1.4.5	LC-MS/MS achiral method validation of CC-4047 in human semen		2011.11 ～2012.03	(米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-DMPK-1217	評価資料
5.3.1.4.6	Method validation of an LC-MS/MS assay for the determination of fluvoxamine in K ₃ EDTA human plasma		2011.11 ～2012.03	(米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：RPT02899	評価資料
5.3.1.4.7	Method validation of an LC-MS/MS assay for the determination of ketoconazole in K ₃ EDTA human plasma		2011.11 ～2012.03	(米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：RPT02932	評価資料
5.3.1.4.8	Method validation of an LC-MS/MS assay for the determination of carbamazepine and its metabolite carbamazepine-10,11-epoxide in K ₃ EDTA human plasma		2011.11 ～2012.03	(米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：RPT02903	評価資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1.1 (4.2.2.3.2と同じ)	CC-4047: <i>In vitro</i> protein binding study in rat, mouse, monkey, rabbit, and human plasma		2011.11 ～2012.03	(米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-DMPK-015	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2.1 (4.2.2.4.4と同じ)	CC-4047/[¹⁴ C]CC-4047: Comparative biotransformation in rabbit and human cryopreserved hepatocytes	██████	20██ ～20██	██████ (米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047- DMPK-004	評価資料
5.3.2.2.2 (4.2.2.4.5と同じ)	[¹⁴ C]CC-4047: P450 reaction phenotyping	██████	20██ ～20██	██████ (米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047- DMPK-022	評価資料
5.3.2.2.3 (4.2.2.6.2と同じ)	<i>In vitro</i> evaluation of CC-4047 as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes	██████	20██ ～20██	██████ (米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047- DMPK-023	評価資料
5.3.2.2.4 (4.2.2.6.1と同じ)	<i>In vitro</i> evaluation of CC-4047 as an inhibitor of human cytochrome P450 enzymes	██████	20██ ～20██	██████ (米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047- DMPK-024	評価資料
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3.1 (4.2.2.7.1と同じ)	<i>In-vitro</i> stability and interconversion of CC-4047 enantiomers in PBS and monkey/human plasma	██████	20██ ～20██	██████ (米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047- DMPK-030	評価資料
5.3.2.3.2 (4.2.2.6.3と同じ)	<i>In vitro</i> assessment of CC-4047 as a substrate or inhibitor of P-glycoprotein	██████	20██ ～20██	██████ (米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047- DMPK-037	評価資料
5.3.2.3.3 (4.2.2.6.5と同じ)	CC-4047: Inhibition potential for BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3	██████	20██ ～20██	██████ (日本)	国内	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047- DMPK-043	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	CC-4047-A phase 1, single-blind, placebo-controlled, ascending single oral dose, safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic study in healthy male subjects		19[] ～19[]	[] (英国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-1398/132	評価資料
5.3.3.1.2	A phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of pomalidomide (CC-4047) following multiple daily doses in healthy male subjects		2011.09 ～2011.11	[] (米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-CP-006	評価資料
5.3.3.1.3	A phase 1, open-label study to evaluate the absorption, metabolism, and excretion of pomalidomide following a single 2 mg oral dose of pomalidomide containing approximately 100μCi [¹⁴ C] - pomalidomide in healthy male subjects		20[] ～20[]	[] (米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-CP-004	評価資料
5.3.3.1.4	A phase 1 open-label study to evaluate the effect of CYP450 and P-gp inhibition and induction on the pharmacokinetics of pomalidomide (CC-4047) in healthy male subjects		2012.09 ～2012.11	[] (米国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-CP-008	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	An open label study of the safety and efficacy of CC-4047 treatment for patients with relapsed multiple myeloma	■■■■■	20■■■～ 20■■■	■■■■■ (英国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-MM-001-PK	評価資料
5.3.3.2.2	An openlabel study of the safety and efficacy of CC-4047 treatment for patients with relapsed multiple myeloma	■■■■■	20■■■～ 20■■■	■■■■■ (英国)	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-MM-001 (CDC-407-00-001)	評価資料
5.3.3.2.3	A phase 1/2 multi-center, randomized, open label, dose-escalation study to determine the maximum tolerated dose, safety, and efficacy of CC-4047 alone or in combination with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior treatment that includes lenalidomide and bortezomib	■■■■■	2008.06～ 進行中	米国 3施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-MM-002-Phase 1	評価資料
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	Population pharmacokinetics and exposure reponse of pomalidomide	■■■■■	—	—	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-MPK-001	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1.1	A phase 1, double-blind, four-period, crossover study to investigate the effects of pomalidomide (CC-4047) on the QT interval in healthy male subjects		2013.09 ～2013.12	(インド)	海外	セルジーン社内資料 試験番号:CC-4047-CP-010	評価資料
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in subjects with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma		2011.03～ 進行中	欧州, オーストラリア, カナダ, ロシア, 米国 93施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号: CC-4047-MM-003	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	A phase 2, multicenter, single-arm, open-label study in Japan to evaluate the efficacy and safety of pomalidomide (CC-4047) in combination with dexamethasone in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma	■■■■■	2013.12 ～進行中	日本 13施設	国内	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-MM-011	評価資料
5.3.5.2.2	A phase 1, multicenter, open-label, dose-escalation study in Japan to determine the tolerated dose and to evaluate the safety, efficacy, and pharmacokinetics of pomalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma	■■■■■	2012.04～ 進行中	日本 8施設	国内	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-MM-004	評価資料
5.3.5.2.3	A phase 1/2 multi-center, randomized, open label, dose-escalation study to determine the maximum tolerated dose, safety, and efficacy of CC-4047 alone or in combination with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior treatment that includes lenalidomide and bortezomib	■■■■■	2009.12～ 進行中	米国，カナダ 18施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-4047-MM-002-Phase 2	評価資料
5.3.5.2.4	A multicenter randomized open label phase II study of pomalidomide and dexamethasone in relapse and refractory multiple myeloma patients who are progressive and did not achieve at least a partial response to bortezomib and lenalidomide	■■■■■	2009.01 ～進行中	フランス 22施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号：IFM 2009-02	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
該当資料なし							
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to compare efficacy and safety of pomalidomide in subjects with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis and red blood cell-transfusion-dependence		2010.09 ～2013.01	欧州, オーストラリア, カナダ, ロシア, 米国, 中国, 日本 86施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号: CC-4047-MF-002	参考資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	Periodic Safety Update Report	—	2013.02 ～2014.02	—	海外	セルジーン社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表							
5.3.7.1	CC-4047-MM-003 症例一覧表 CC-4047-MM-004 症例一覧表 CC-4047-MM-011 症例一覧表 CC-4047-MM-002 症例一覧表	—	—	—	—	セルジーン社内資料 試験番号： CC-4047-MM-003, CC-4047-MM-004, CC-4047-MM-011, CC-4047-MM-002	評価資料
5.3.7.2 有害事象症例一覧表							
5.3.7.2	CC-4047-MM-003 有害事象症例一覧表 CC-4047-MM-004 有害事象症例一覧表 CC-4047-MM-011 有害事象症例一覧表 CC-4047-MM-002 有害事象症例一覧表	—	—	—	—	セルジーン社内資料 試験番号： CC-4047-MM-003, CC-4047-MM-004, CC-4047-MM-011, CC-4047-MM-002	評価資料
5.3.7.3 重篤な有害事象症例一覧表							
5.3.7.3	CC-4047-MM-003 重篤な有害事象症例一覧表 CC-4047-MM-004 重篤な有害事象症例一覧表 CC-4047-MM-011 重篤な有害事象症例一覧表 CC-4047-MM-002 重篤な有害事象症例一覧表	—	—	—	—	セルジーン社内資料 試験番号： CC-4047-MM-003, CC-4047-MM-004, CC-4047-MM-011, CC-4047-MM-002	評価資料
5.3.7.4 臨床検査値異常変動症例一覧表							
5.3.7.4	CC-4047-MM-003 臨床検査値異常変動症例一覧表 CC-4047-MM-004 臨床検査値異常変動症例一覧表 CC-4047-MM-011 臨床検査値異常変動症例一覧表 CC-4047-MM-002 臨床検査値異常変動症例一覧表	—	—	—	—	セルジーン社内資料 試験番号： CC-4047-MM-003, CC-4047-MM-004, CC-4047-MM-011, CC-4047-MM-002	評価資料

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.4.1	多発性骨髄腫の診療指針. 第3版	日本骨髄腫研究会	—	—	—	多発性骨髄腫の診療指針. 第3版. 文光堂; 2012.	参考資料
5.4.2	International staging system for multiple myeloma.	Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al.	—	—	—	J Clin Oncol 2005;23(15):3412-20.	参考資料
5.4.3	A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival.	Durie BG and Salmon SE.	—	—	—	Cancer 1975;36(3):842-54.	参考資料
5.4.4	Lenalidomide/dexamethasone improves response and prolongs time to progression, even in patients with IgA multiple myeloma: A sub-analysis of the MM-009/010 studies.	Foa R, Weber D, Dimopoulos M, Olesnyckyj M, Yu Z, Zeldis J, et al.	—	—	—	ASH Annual Meeting Abstracts 2007;110:4839.	参考資料
5.4.5	Current status of new drugs for the treatment of patients with multiple myeloma.	Kenealy M, Prince HM.	—	—	—	Intern Med J 2006;36(12):781-9.	参考資料
5.4.6	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 2. 2014.	National Comprehensive Cancer Network® (NCCN).	—	—	—	Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf	参考資料
5.4.7	Multiple myeloma: diagnosis and treatment.	Rajkumar SV, Kyle RA.	—	—	—	Mayo Clin Proc. 2005; 80(10): 1371-82.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.4.8	An update of the management of multiple myeloma: the changing landscape.	Reece DE.	—	—	—	Hematology Am.Soc.Hematol.Educ.P rogram 2005; 353-9.	参考資料
5.4.9	平成23年 患者調査報告(傷病分類編)	厚生労働省大臣 官房統計情報部	—	—	—	Available from: URL: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syobyu/dl/h23syobyu.pdf	参考資料
5.4.10	がんの統計 '13	がんの統計編集 委員会(編)	—	—	—	がんの統計 '13. 公益 財団法人がん研究振興 財団. P58-61, P70-3. Available from: http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2013/cancer_statistics_2013.pdf	参考資料
5.4.11	Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma.	San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al.	—	—	—	N Engl J Med 2008; 359: 906-17.	参考資料
5.4.12	Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha.	Corral LG, Haslett PA, Muller GW, Chen R, Wong LM, Ocampo CJ, et al.	—	—	—	J Immunol. 1999;163(1):380-6.	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別
5.4.13	Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy.	Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, Raje N, Davies FE, Tai YT, et al.	—	—	—	Blood 2000;96(9):2943-50.	参考資料
5.4.14	The anti-cancer drug lenalidomide inhibits angiogenesis and metastasis via multiple inhibitory effects on endothelial cell function in normoxic and hypoxic conditions.	Lu L, Payvandi F, Wu L, Zhang LH, Hariri RJ, Man HW, et al.	—	—	—	Microvasc. Res. 2009; 77(2): 78-86.	参考資料
5.4.15	Cytokine profiling for five classes of IMiDs in primary human PBMCs and CD4+ T lymphocytes.	Xu W.	—	—	—	PD365. Celgene USA. 2004.2-2004.4	参考資料
5.4.16	SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007.	Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al.	—	—	—	National Cancer Institute 2010a; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/results_merged/sect_18_myeloma.pdf	参考資料