

再審査報告書

令和 8 年 4 月 24 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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
有効成分名	ポマリドミド
申請者名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 <sup>※1</sup>
承認の 効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫
承認の 用法・用量	①デキサメタゾン併用の場合： 通常、成人にはポマリドミドとして 1 日 1 回 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。 ②ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合： 通常、成人にはポマリドミドとして 1 日 1 回 4 mg を 14 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
承認年月日	①平成 27 年 3 月 26 日 ②令和元年 5 月 22 日
再審査期間	①10 年（平成 27 年 3 月 26 日～令和 7 年 3 月 25 日） ②①の残余期間（令和元年 5 月 22 日～平成 7 年 3 月 25 日）
承認条件	(1) 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順」を適正に遵守すること。また本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。 (2) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 (3) 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。 (4) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 <sup>※2</sup>
備 考	※1 令和 3 年 7 月 1 日にセルジーン株式会社より医薬品製造販売承認を承継 ※2 承認の用法・用量①のみ承認条件として付された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

承認条件（1）については、「レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順（RevMate）」は適正に遵守されていること、RevMate の変更は厚生労働省の了解を受けていることを確認した。承認条

件（2）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。承認条件（3）については、RevMate に則り、厳格かつ適正に実施されているものと判断した。承認条件（4）については、製造販売後に適切に実施され、本剤の安全性・有効性に関して検討されたことから、満たされたものと判断した。ただし、承認条件（1）、（2）及び（3）については、本品目の安全性の確保、適正使用の推進に鑑み、引き続き継続する必要があると考える。

[承認条件]

- (1) 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順」を適正に遵守すること。また本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
- (2) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- (3) 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ポマリストカプセル 1 mg、同カプセル 2 mg、同カプセル 3 mg 及び同カプセル 4 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書（以下、「RMP」）において、再審査申請時点で表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクとして、平成 27 年 8 月に「肝機能障害・黄疸」が追加され、令和元年 5 月に「急性腎不全」が「急性腎障害」に変更された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・催奇形性</li> <li>・骨髄抑制</li> <li>・血栓塞栓症</li> <li>・末梢性ニューロパチー</li> <li>・感染症</li> <li>・腫瘍崩壊症候群</li> <li>・傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまい</li> <li>・急性腎障害</li> <li>・心不全</li> <li>・不整脈</li> <li>・間質性肺疾患</li> <li>・過敏症</li> <li>・肝機能障害・黄疸</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・二次発がん</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝機能障害患者における使用</li> <li>・腎機能障害患者における使用</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における再発又は難治性の多発骨髄腫患者に対する有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査（全例調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬剤配布プログラム：RevMate（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）の実施</li> <li>・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>・患者向け資材の作成と提供</li> <li>・企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（全例調査）	
目的	本剤を投与された全ての患者を対象に安全性及び有効性を把握することを目的とする。
安全性検討事項	催奇形性、骨髄抑制、血栓塞栓症、末梢性ニューロパチー、感染症、腫瘍崩壊症候群、傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまい、急性腎障害、心不全、不整脈、間質性肺疾患、過敏症、肝機能障害・黄疸
有効性に関する検討事項	抗腫瘍効果判定、有効性に影響を与えられ得る要因
調査方法	中央登録方式による全例調査

対象患者	本剤が投与された全ての患者
実施期間	平成 27 年 5 月～令和 3 年 4 月
目標症例数	400 例
観察期間	6 サイクル
実施施設数	409 施設
収集症例数	794 例
安全性解析対象症例数	788 例
有効性解析対象症例数	750 例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 から表 7 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 薬剤配布プログラムの概要

薬剤配布プログラム：RevMate（レナリドミド・ボマリドミド適正管理手順）の実施	
目的	本剤による胎児への薬剤曝露の防止を目的とし、本剤が投与された全患者を登録、状況の確認をし、妊娠状況を含めた患者情報を把握できるようにするため。
安全性検討事項	催奇形性
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤を使用できる医療機関を制限する。</li> <li>・流通管理（教育を実施した特約店のみに限定）を行う。</li> <li>・処方医師、責任薬剤師への教育を実施し、RevMateセンターへ登録、状況の確認を行う。</li> <li>・本剤を使用する全患者へ投与前教育を実施し、RevMateセンターへ登録、状況の確認を行う。</li> <li>・本剤を使用中の全患者へ定期的な教育を実施し、遵守状況の確認を行う。</li> <li>・妊娠可能な女性における定期的な妊娠反応検査を実施する。</li> <li>・薬剤の管理（処方数量の確認、不要な薬剤の返却・廃棄、薬剤紛失の連絡等）を行う。</li> <li>・以下のRevMateに関する資料を作成し、処方医師・薬剤師及び患者に適切に提供することにより、RevMateに関する十分な理解と重要性の徹底を図る。</li> </ul> RevMateガイダンス（RevMate総合説明資料）、RevMate患者説明用動画、レブメイトのご案内（患者説明用資料 [医療従事者向け]）、レブメイトのご案内（患者向け小冊子）、患者さんのご家族の方へ（家族等患者関係者用説明資料）、レブメイトカード（患者用IDカード）
実施期間	本剤の販売開始日（平成 27 年 5 月 21 日）から継続中
備考	

表 5 医療従事者向け資料の概要

医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	本剤の安全性に係る包括的な情報、有害事象の早期検出と適切な診断や治療、適正使用のための情報を提供するため。
安全性検討事項	催奇形性、骨髄抑制、血栓塞栓症、末梢性ニューロパチー、感染症、腫瘍崩壊症候群、傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまい、急性腎障害、心不全、不整脈、間質性肺疾患、過敏症、肝機能障害・黄疸、二次発がん
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・納入前に医薬情報担当者が医療関係者に安全性に関する資料を提供、説明する。</li> <li>・企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	本剤の販売開始日（平成 27 年 5 月 21 日）から継続中
備考	

表 6 患者向け資料の概要

患者向け資料の作成と提供	
目的	本剤の安全性に関する適正使用のための情報を提供するため。
安全性検討事項	傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまい
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・納入前に医薬情報担当者が医療関係者に安全性に関する資料を提供、説明し、資料の活用を依頼する。</li> <li>・企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載する。</li> </ul>

実施期間	本剤の販売開始日（平成 27 年 5 月 21 日）から継続中
備考	

表 7 企業ホームページにおける公表の概要

企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	
目的	製造販売後における副作用発現状況の最新情報を提供するため。
安全性検討事項	催奇形性、骨髄抑制、血栓塞栓症、末梢性ニューロパチー、感染症、腫瘍崩壊症候群、傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまい、急性腎障害、心不全、不整脈、間質性肺疾患、過敏症、肝機能障害・黄疸、二次発がん
具体的な方法	再審査期間に実施し、1カ月に1回更新する。
実施期間	本剤の販売開始日（平成 27 年 5 月 21 日）から継続中
備考	

#### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

##### 4.1 安全性検討事項

特定使用成績調査（以下、「本調査」）における副作用の発現割合は 79.7%（628/788 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ相試験：MM-011 試験、国際共同第Ⅲ相試験：MM-007 試験）における副作用発現割合 88.9%（32/36 例）、82.4%（229/278 例）を上回るものではなかった。

安全性検討事項（各リスクの定義は別添を参照）のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用等について、本調査における発現状況は表 5 のとおりであった。患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの臨床試験の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤性について臨床上の懸念となる事項はなかった。症例の集積状況や現行の注意喚起から、現時点では新たな安全対策は不要と考える。

表 5 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	785	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
催奇形性	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄抑制	271 (34.4)	367 (46.6)
血栓塞栓症	7 (0.9)	5 (0.6)
末梢性ニューロパチー	2 (0.3)	23 (2.9)
感染症	91 (11.6)	54 (6.9)
腫瘍崩壊症候群	5 (0.6)	3 (0.4)
傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまい	4 (0.5)	30 (3.8)
急性腎不全	10 (1.3)	14 (1.8)
心不全	2 (0.3)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.1)	6 (0.8)
間質性肺疾患	3 (0.4)	0 (0.0)
過敏症	9 (1.2)	68 (8.6)
肝機能異常・黄疸	13 (1.7)	42 (5.3)

MedDRA/J version (25.1)

重要な潜在的リスクである「二次発がん」に関連する副作用は、再審査期間中に収集した副作用を踏まえ検討したが、臨床試験と比較して発現傾向に著しい変化は認められず、本剤との因果

関係を示唆する症例はなかった。

重要な不足情報である「肝機能障害患者における使用」と「腎機能障害患者における使用」に関する副作用発現割合は、肝機能障害ありの集団で 90.9% (50/55 例)、肝機能障害なしの集団で 78.9% (578/733 例)、腎疾患（合併症）ありの集団で 83.7% (118/141 例)、腎疾患（合併症）なしの集団で 78.8% (510/647 例)、臨床検査値による腎機能障害ありの集団で 79.2% (225/284 例)、腎機能障害なしの集団で 73.1% (114/156 例) であった。副作用発現割合は肝機能障害、腎疾患（合併症）、腎機能障害のいずれにおいても、「なし」の集団と比較して「あり」の集団で僅かに高かったものの顕著な差ではなく、予想外の重篤なリスクや予測できない副作用は認められていない。本調査において一定の安全性情報が得られたことから、重要な不足情報である「肝機能障害患者における使用」と「腎機能障害患者における使用」を RMP から削除し、追加の安全対策は不要と考える。

## 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 1,404 例 1,666 件（重篤 868 例 998 件、非重篤 593 例 668 件）であり、予測できる重篤な副作用は 1,528 例 2,921 件であった。また、感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数 10 件以上）は表 6 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、合併症等の患者要因、併用薬の影響等の本剤以外の要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点では添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

なお、「肝機能障害・黄疸」及び「進行性多巣性白質脳症」については海外症例の集積等を踏まえ、重大な副作用に追加し「使用上の注意」の改訂を行った（それぞれ平成 27 年 8 月及び令和 3 年 1 月）。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,404	1,666	868	998	593	668
感染症および寄生虫症	113	121	100	108	13	13
肺炎	22	22	22	22	0	0
敗血症	11	11	11	11	0	0
敗血症性ショック	16	16	16	16	0	0
COVID-19	20	20	9	9	11	11
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	575	603	334	340	243	263
形質細胞性骨髄腫	467	486	240	240	227	246
悪性新生物進行	29	29	29	29	0	0
再発形質細胞性骨髄腫	35	35	25	25	10	10
精神障害	18	19	14	15	4	4
譫妄	10	10	10	10	0	0
神経系障害	65	66	39	40	26	26
認知障害	10	10	1	1	9	9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	53	60	32	34	22	26
上気道の炎症	9	11	0	0	9	11
胃腸障害	55	57	28	29	28	28
嚥下障害	13	13	0	0	13	13
皮膚および皮下組織障害	39	43	14	15	26	28

湿疹	13	13	0	0	13	13
一般・全身障害および投与部位の状態	319	324	229	229	94	95
状態悪化	18	18	7	7	11	11
死亡	199	199	199	199	0	0
全身健康状態悪化	15	15	3	3	12	12
体調不良	42	42	5	5	37	37
疾患進行	10	10	2	2	8	8

MedDRA/J version (27.1)

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 特定使用成績調査

担当医師が「厳密な完全奏効 (sCR)」、「完全奏効 (CR)」、「非常に良い部分奏効 (VGPR)」、「部分奏効 (PR)」、「安定 (SD)」、「病勢進行 (PD)」、「判定不能」の7区分で評価し、治療期間中の最良効果が「sCR」、「CR」、「VGPR」、「PR」と評価された症例を有効例として奏効率を算出した。本調査における奏効率は27.6% (186/674例)であり、患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの臨床試験 (国内第II相試験: MM-011試験) の奏効率25.0% (9/36例)を下回ることはなかった。また、本調査及び海外第III相試験 (MM-003試験)における無増悪生存期間の中央値 [95%信頼区間] は、それぞれ6.0カ月 [5.5, 7.6] 及び15.7週 [13.0, 20.1]であり、本調査の方が上回った。全生存期間はいずれも算出できなかった。なお、有効性に影響を与えると考えられる要因を検討した結果、既往歴等で有意差がみられたものの本剤以外の他の要因が考えられ、特記すべき事項は認められなかった。

以上から、使用実態下における一定の有効性が確認されたものと判断し、有効性に関する検討事項である「使用実態下における再発又は難治性の多発整骨髄腫患者に対する有効性」をRMPから削除し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

## 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国の措置報告は9件、研究報告はなく、その概要は表9のとおりであった。措置報告のうち、① (肝炎) 及び② (肝毒性) 並びに⑨を踏まえ添付文書の改訂 (4.2.参照) を行った。その他については、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>①「高尿酸血症、心不全、心房細動、血管浮腫、蕁麻疹、間質性肺疾患、肝炎、血中尿酸濃度の上昇」について、欧州製品概要 (SmPC) への追記に関する報告 (平成27年4月)</li> <li>②「心筋梗塞、脳卒中、肝毒性、過敏症反応」について、米国添付文書 (USPI) への追記に関する報告 (平成27年5月)</li> <li>③「デキサメタゾンとの併用時に動脈血栓症及び脳血管イベントが発現する可能性」について、SmPCへの追記に関する報告 (平成27年10月)</li> <li>④「CYP1A2阻害剤との併用時における本剤投与量の50%減量」について、企業中核データシート (CCDS) への追記に関する報告 (平成27年12月)</li> <li>⑤「腎機能患者における薬物動態」についてCCDSへの追記、「B型肝炎ウィ</li> </ul>
------	---

	ルスの再活性化」について CCDS、SmPC への追記、「帯状疱疹、胃腸出血、基底細胞癌、皮膚有棘細胞癌」について CCDS、SmPC、USPI への追記に関する報告（平成 28 年 3 月） ⑥「B 型肝炎ウイルスの再活性化」について、カナダの製品概要への追記に関する報告（平成 28 年 11 月） ⑦海外臨床試験（ペムプロリズマブとポマリドミド及びレナリドミドの併用）の FDA による差し止め、「当該併用時における死亡率の上昇」について USPI への追記に関する報告（平成 29 年 7 月） ⑧「スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）」について、CCDS への追記に関する報告（平成 29 年 8 月） ⑨「進行性多巣性白質脳症（PML）」について、CCDS、SmPC への追記に関する報告（令和 2 年 6 月）
研究報告	該当なし
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、申請者の説明のとおり RMP を改訂し、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

承認条件（1）については、「レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順（RevMate）」は適正に遵守されていること、RevMate の変更は厚生労働省の了解を受けていることを確認した。承認条件（2）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。承認条件（3）については、RevMate に則り、厳格かつ適正に実施されているものと判断した。承認条件（4）については、製造販売後に適切に実施され、本剤の安全性・有効性に関して検討されたことから、満たされたものと判断した。ただし、承認条件（1）、（2）及び（3）については、本品目の安全性の確保、適正使用の推進に鑑み、引き続き継続する必要があると判断した。

以上

(別添)

## 特定使用成績調査における安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRAの標準検索式をSMQ、器官別大分類をSOC、高位語をHLT、基本語をPTと略す。)
重要な特定されたリスク	
催奇形性	PT：妊娠、パートナーの妊娠、妊娠反応陽性、流産、人口流産、自然流産、先天異常、ヒト絨毛性ゴナドトロピン陽性
骨髄抑制	SMQ：「造血障害による2種以上の赤血球減少症（広域）」、「造血障害による赤血球減少症（広域）」、「造血障害による白血球減少症（広域）」、「造血障害による血小板減少症（広域）」に包含されるPT HLT：骨髄抑制および低形成性貧血
血栓塞栓症	SMQ：「静脈の塞栓および血栓（狭域）」、「動脈の塞栓および血栓（狭域）」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（狭域）」に包含されるPT
末梢性ニューロパチー	SMQ：「末梢性ニューロパチー（広域）」に包含されるPT
感染症	SOC：感染症および寄生虫症
腫瘍崩壊症候群	PT：腫瘍崩壊症候群
傾眠・意識レベル低下・錯乱・疲労・めまい	PT：傾眠、鎮静、意識レベルの低下、錯乱状態、疲労、浮動性めまい、回転性めまい、中枢神経系に起因する回転性めまい、頭位性回転性めまい、迷路性回転性めまい、体位性めまい、労作性めまい
急性腎不全	SMQ：「急性腎不全（広域）」に包含されるPT
心不全	SMQ：「心不全（狭域）」に包含されるPT
不整脈	SMQ：「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状（広域）」、「非特異的徐脈性不整脈用語（狭域）」、「伝導障害（狭域）」、「洞結節機能障害（狭域）」、「非特異的不整脈用語（狭域）」、「上室性頻脈性不整脈（広域）」、「非特異的頻脈性不整脈用語（狭域）」、「心室性頻脈性不整脈（狭域）」、「先天性および新生児不整脈（広域）」に包含されるPT
間質性肺疾患	PT：間質性肺疾患
過敏症	SMQ：「過敏症（狭域）」に包含されるPT
肝機能異常・黄疸	SMQ：「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（広域）」、「肝不全、肝繊維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（広域）」、「非感染性肝炎（広域）」、「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）（狭域）」、「悪性および詳細不明の肝新生物（広域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域）」、「肝臓に関連する凝固および出血障害（広域）」に包含されるPT

MedDRA/J 25.1