2023年4月改訂（第11版）

使用の制限あり
日本標準商品分類番号
874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

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

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	毒薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	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
一般名	和名：ポマリドミド（JAN） 洋名：Pomalidomide（JAN）、pomalidomide（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年3月26日 製造販売一部変更承認年月日：2019年5月22日（用法・用量一部変更） 薬価基準収載年月日：2015年5月20日 販売開始年月日：2015年5月21日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ TEL 0120-093-507 医療関係者向けホームページ URL https://www.bmshealthcare.jp

本IFは2023年4月改訂の電子化された添付文書（第3版）の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページhttps://www.pmda.go.jp/にてご確認ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「ⅩⅡ. 参考資料」、「ⅩⅢ.

備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020年4月改訂）

目　次

用語一覧……8

Ⅰ. 概要に関する項目 …… 10
1. 開発の経緯 …… 10
2. 製品の治療学的特性 …… 10
3. 製品の製剤学的特性 …… 11
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 11
(1) 承認条件 …… 11
(2) 流通・使用上の制限事項 …… 12
6. RMPの概要 …… 12

Ⅱ. 名称に関する項目 …… 13
1. 販売名 …… 13
(1) 和名 …… 13
(2) 洋名 …… 13
(3) 名称の由来 …… 13
2. 一般名 …… 13
(1) 和名(命名法) …… 13
(2) 洋名(命名法) …… 13
(3) ステム …… 13
3. 構造式又は示性式 …… 13
4. 分子式及び分子量 …… 13
5. 化学名(命名法)又は本質 …… 13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 13

Ⅲ. 有効成分に関する項目 …… 14
1. 物理化学的性質 …… 14
(1) 外観・性状 …… 14
(2) 溶解性 …… 14
(3) 吸湿性 …… 15
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 …… 15
(5) 酸塩基解離定数 …… 15
(6) 分配係数 …… 15
(7) その他の主な示性値 …… 15
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 15
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 15

Ⅳ. 製剤に関する項目 …… 16
1. 剤形 …… 16
(1) 剤形の区別 …… 16
(2) 製剤の外観及び性状 …… 16
(3) 識別コード …… 16
(4) 製剤の物性 …… 16
(5) その他 …… 16
2. 製剤の組成 …… 17
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 … 17
(2) 電解質等の濃度 …… 17
(3) 熱量 …… 17
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 17
4. 力価 …… 17
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 17
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 17
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 18
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 18
9. 溶出性 …… 18
10. 容器・包装 …… 18
11. 別途提供される資材類 …… 19
12. その他 …… 19

Ⅴ. 治療に関する項目 …… 20
1. 効能又は効果 …… 20
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 20
3. 用法及び用量 …… 20
(1) 用法及び用量の解説 …… 20
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 20
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 21
5. 臨床成績 …… 23
(1) 臨床データパッケージ …… 23
(2) 臨床薬理試験 …… 24
(3) 用量反応探索試験 …… 25
(4) 検証的試験 …… 33
1) 有効性検証試験 …… 33
2) 安全性試験 …… 44
(5) 患者・病態別試験 …… 44

(6) 治療的使用 …… 44
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 …… 44
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 …… 44
(7) その他 …… 44

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 …… 45
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 … 45
2. 薬理作用 …… 45
(1) 作用部位・作用機序 …… 45
(2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 45
(3) 作用発現時間・持続時間 …… 54

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 …… 55
1. 血中濃度の推移 …… 55
(1) 治療上有効な血中濃度 …… 55
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 55
(3) 中毒域 …… 59
(4) 食事・併用薬の影響 …… 59
2. 薬物速度論的パラメータ …… 60
(1) 解析方法 …… 60
(2) 吸収速度定数 …… 60
(3) 消失速度定数 …… 60
(4) クリアランス …… 60
(5) 分布容積 …… 60
(6) その他 …… 61
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 61
(1) 解析方法 …… 61
(2) パラメータ変動要因 …… 61
4. 吸収 …… 61
5. 分布 …… 62
(1) 血液－脳関門通過性 …… 63
(2) 血液－胎盤関門通過性 …… 63
(3) 乳汁への移行性 …… 63
(4) 髄液への移行性 …… 63
(5) その他の組織への移行性 …… 63
(6) 血漿蛋白結合率 …… 64
6. 代謝 …… 64
(1) 代謝部位及び代謝経路 …… 64
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率 …… 65
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 …… 65
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 …… 65
7. 排泄 …… 66
8. トランスポーターに関する情報 …… 66
9. 透析等による除去率 …… 66
10. 特定の背景を有する患者 …… 67
11. その他 …… 67

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 68
1. 警告内容とその理由 …… 68
2. 禁忌内容とその理由 …… 69
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 … 69
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 … 69
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 70
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 72
(1) 合併症・既往歴等のある患者 …… 72
(2) 腎機能障害患者 …… 72
(3) 肝機能障害患者 …… 72
(4) 生殖能を有する者 …… 73
(5) 妊婦 …… 73
(6) 授乳婦 …… 73
(7) 小児等 …… 73
(8) 高齢者 …… 74
7. 相互作用 …… 75
(1) 併用禁忌とその理由 …… 75
(2) 併用注意とその理由 …… 75
8. 副作用 …… 77
(1) 重大な副作用と初期症状 …… 77
(2) その他の副作用 …… 79

9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 96
10. 過量投与 …… 96
11. 適用上の注意 …… 96
12. その他の注意 …… 96
(1) 臨床使用に基づく情報 …… 96
(2) 非臨床試験に基づく情報 …… 96

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 …… 97
1. 薬理試験 …… 97
(1) 薬効薬理試験 …… 97
(2) 安全性薬理試験 …… 97
(3) その他の薬理試験 …… 98
2. 毒性試験 …… 98
(1) 単回投与毒性試験 …… 98
(2) 反復投与毒性試験 …… 98
(3) 遺伝毒性試験 …… 99
(4) がん原性試験 …… 99
(5) 生殖発生毒性試験 …… 100
(6) 局所刺激性試験 …… 101
(7) その他の特殊毒性 …… 101

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 …… 102
1. 規制区分 …… 102
2. 有効期間 …… 102
3. 包装状態での貯法 …… 102
4. 取扱い上の注意 …… 102
5. 患者向け資材 …… 102
6. 同一成分・同効薬 …… 102
7. 国際誕生年月日 …… 102
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 … 103
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容 …… 103
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 …… 103
11. 再審査期間 …… 103
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 103
13. 各種コード …… 103
14. 保険給付上の注意 …… 103

Ⅺ. 文献 …… 104
1. 引用文献 …… 104
2. その他の参考文献 …… 105

Ⅻ. 参考資料 …… 106
1. 主な外国での発売状況 …… 106
2. 海外における臨床支援情報 …… 107

ⅩⅢ. 備考 …… 110

用語一覧

略語	英語表記	日本語表記
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity	抗体依存性細胞障害
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine Triphosphate	アデノシン3リン酸
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the Plasma Concentration-Time Curve from 0 to Last Quantifiable Hour	血漿中薬物濃度時間曲線下面積[時間0から最終測定時点まで]
$AUC_{0\text{-}\tau}$	Area under the Plasma Concentration-Time Curve for the Dosing Interval	血漿中薬物濃度時間曲線下面積[時間0から投与間隔時間τまで]
AUC_{24}	Area under the Plasma Concentration-Time Curve from 0 to 24 Hour	血漿中薬物濃度時間曲線下面積[時間0から24時まで]
AUC_{∞}	Area under the Plasma Concentration-Time Curve from 0 Extrapolated to Infinity	血漿中薬物濃度時間曲線下面積[時間0から無限時間まで外挿]
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性蛋白
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor	塩基性線維芽細胞増殖因子
CL/F	Apparent Total Body Clearance	経口クリアランス
C_{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
CR	Complete Response	完全奏効
CRP	C-Reactive Protein	C反応性蛋白
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of Variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
DMSO	Dimethyl Sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation	欧州血液骨髄移植グループ
EC_{50}	50% Effective Concentration	50%有効濃度
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床研究グループ
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FLC	Free Light Chain	血清遊離軽鎖
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor	顆粒球コロニー刺激因子
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
γ-GTP	Gamma-Glutamyl Transpeptidase	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HCT	Hematocrit	ヘマトクリット
hERG	Human Ether-a-go-go-Related Gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HUVEC	Human Umbilical Vein Endothelial Cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC_{50}	50% Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
IL	Interleukin	インターロイキン
IMiDs	Immunomodulatory Drugs	免疫調節薬
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
IRAC	Independent Response Adjudication Committee	独立効果判定委員会
LC/MS	Liquid Chromatography/Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・質量分析
LC/MS/MS	Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析

略語	英語表記	日本語表記
LPS	Lipopolysaccharide	リポポリサッカライド
LSC	Liquid Scintillation Counter	液体シンチレーションカウンター
MCP	Monocyte Chemoattractant Protein	単球走化性蛋白
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese	日米EU医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集日本語版
MIP	Macrophage Inflammatory Protein	マクロファージ炎症性蛋白
MR	Minimal Response	最小奏効
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐用量
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NE	Not Estimable	推定不可
NK	Natural Killer	ナチュラルキラー
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオントランスポーター蛋白
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
OS	Overall Survival	全生存期間
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell	末梢血単核球
PD	Progressive Disease	病勢進行
PFS	Progression-Free Survival	無増悪生存期間
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status	全身状態
Q/F	Apparent Intercompartmental Clearance	みかけのコンパートメント間クリアランス
QD	Once Daily(Quaque Die)	1日1回投与
QOD	Every other Day(Quaque otra Die)	2日に1回投与
QoL	Quality of Life	生活の質
QWBA	Quantitative Whole-Body Autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
RANTES	Regulated on Activation Normal T Cell Expressed and Secreted	ランテス
RH	Relative Humidity	相対湿度
SCID	Severe Combined Immunodeficiency	重症複合免疫不全
sCR	Stringent Complete Response	厳密な完全奏効
SD	Stable Disease	病勢安定
$t_{1/2}$	Terminal Half Life	消失半減期
Th1	T Helper Cell Type 1	1型ヘルパーT細胞
Th2	T Helper Cell Type 2	2型ヘルパーT細胞
t_{max}	Time to Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
TTP	Time to Progression	無増悪期間
V_2/F	Apparent Central Volume of Distribution	みかけの中央コンパートメント分布容積
V_3/F	Apparent Peripheral Volume of Distribution	みかけの末梢コンパートメント分布容積
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮細胞増殖因子
VGPR	Very Good Partial Response	非常に良い部分奏効
Vz/F	Apparent Volume of Distribution	みかけの分布容積

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

本邦では、2012年より日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験（MM-004試験）、続いて2013年より再発の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（MM-011試験）が実施された。これらの結果、日本人でもポマリドミドの有効性が期待できるとともに、安全性が審査され、2014年6月11日、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して希少疾病用医薬品の指定を受けた後、再発又は難治性の多発性骨髄腫の効能・効果にて2014年7月に製造販売承認申請を行い、2015年3月に承認を取得した。

その後、既存の効能・効果に対し、新たな用法・用量としてポマリドミド+ボルテゾミブ＋低用量デキサメタゾンを併用する療法を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2019年5月に承認を取得した。

なお、本剤は、催奇形性を有する可能性があるため、RevMate®（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）下での使用が承認条件として定められている。

2. 製品の治療学的特性

（1）ポマリドミドは、再発又は難治性の多発性骨髄腫*に対する経口投与可能な治療薬である。（「**Ⅴ. 治療に関する項目**」20ページ参照）

（2）ポマリドミドは免疫調節薬（IMiDs）であり、サイトカイン産生制御などの免疫調節作用、腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用などを併せ持つとともに、レナリドミドに対し耐性を獲得した多発性骨髄腫細胞に対しても増殖抑制作用を示した（*in vivo*、*in vitro*）。（「**Ⅵ. 薬効薬理に関する項目**」45～54ページ参照）

（3）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相臨床試験で、ポマリドミド＋低用量デキサメタゾン併用投与は、高用量デキサメタゾン単独投与に比べて無増悪生存期間（PFS）を有意に延長させた。（「**Ⅴ-5-(4)検証的試験**」34～37ページ参照）

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

(4) 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相臨床試験で、ポマリドミド+ダラツムマブ+デキサメタゾン併用投与は、ポマリドミド+デキサメタゾン併用投与に比べて無増悪生存期間(PFS)を有意に延長させた。(「**V-5-(4)検証的試験**」40～41ページ参照)

(5) 日本人を含む再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験で、ポマリドミド+ボルテゾミブ+デキサメタゾン併用投与は、ボルテゾミブ+デキサメタゾン併用投与に比べて無増悪生存期間(PFS)を有意に延長させた。(「**V-5-(4)検証的試験**」42～43ページ参照)

(6) 重大な副作用として、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳梗塞、骨髄抑制、感染症、進行性多巣性白質脳症(PML)、腫瘍崩壊症候群、心不全、不整脈、急性腎障害、過敏症、末梢神経障害、間質性肺疾患、肝機能障害、黄疸、また類薬で催奇形性が報告されている。(「**Ⅷ-8. 副作用**」77～79ページ参照)

＊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

3. 製品の製剤学的特性

ポマリドミドは催奇形性を有する可能性があることから、胎児への曝露を避けるため、RevMate®(レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)が定められている。(「**Ⅰ-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項**」11～12、「**Ⅸ-2-(5) 生殖発生毒性試験**」100～101、「**Ⅻ. 備考**」110ページ参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. -6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療関係者向け資材：適正使用ガイド(https://www.bmshealthcare.jp/) 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)[1)]の実施(「XIII. 備考」の項参照) 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 (「I. -6. RMPの概要」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2021年7月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。「Ⅰ.-6. RMPの概要」の項参照

21.2 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。

21.3 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

21.4 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2)流通・使用上の制限事項

胎児への薬剤曝露の防止を目的として、本剤を投与する全患者の避妊や薬剤保管等の状況を含む患者情報を把握するため、本剤に関わる関係者は、例外なくRevMate®(レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)[1)]を遵守すること。

具体的な方法

- 本剤を使用できる医療機関を制限する。
- 流通管理(教育を実施した特約店のみに限定)を行う。
- RevMate®(レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)に従い、以下の手順を実施する。
  - ・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、状況の確認をする。
  - ・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、状況の確認をする。
  - ・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。
  - ・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。
  - ・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。
  - ・RevMate®に関する資材を作成し処方医師・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。

6. RMPの概要

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】**
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	肝機能障害患者における使用、腎機能障害患者における使用
有効性に関する検討事項		
使用実態下における再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等による安全性情報の収集、評価
追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査(全例調査)、製造販売後臨床試験(MM-007試験の継続試験)、製造販売後臨床試験(MM-014試験コホートCの継続試験)
有効性に関する調査・試験の計画
特定使用成績調査(全例調査)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起
追加のリスク最小化活動 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、医療関係者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供、患者向け資材の作成と提供、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

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

Pomalyst® Capsules

(3) 名称の由来

Pom(一般名の一部)+Catalyst(触媒、促進するもの)

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ポマリドミド(JAN)

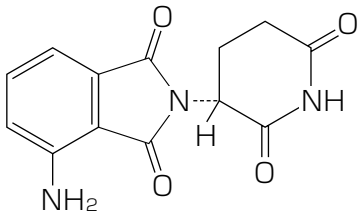
(2) 洋名(命名法)

Pomalidomide (JAN)
pomalidomide (INN)

(3) ステム

抗悪性腫瘍薬、サリドマイド誘導体：-domide

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{13}H_{11}N_3O_4$
分子量：273.24

5. 化学名(命名法)又は本質

(英名)4-Amino-2-[(3*RS*)-2,6-dioxopiperidin-3-yl]-2*H*-isoindole-1,3-dione(JAN)
(和名)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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CC-4047

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

各種溶媒における溶解性(25℃)

溶媒名	溶解性(mg/mL)	日局による表現
1-メチル-2-ピロリドン	134.75	溶けやすい
テトラヒドロフラン	5.26	溶けにくい
アセトン	1.99	溶けにくい
ジクロロメタン	1.45	溶けにくい
アセトニトリル	1.27	溶けにくい
2-ブタノン	1.26	溶けにくい
Tert-ブチルメチルエーテル	1.03	溶けにくい
酢酸エチル	0.63	極めて溶けにくい
水/エタノール混液(1：1)	0.54	極めて溶けにくい
メタノール	0.41	極めて溶けにくい
ヘプタン	0.36	極めて溶けにくい
トルエン	0.36	極めて溶けにくい
2-プロパノール	0.32	極めて溶けにくい
エタノール(99.5)	0.14	極めて溶けにくい
酢酸ブチル	0.10	ほとんど溶けない
1-ブタノール	0.08	ほとんど溶けない
水	0.01	ほとんど溶けない

各種pH溶液に対する溶解性(37℃)

緩衝液	溶解性(μg/mL)	日局による表現
pH 1.2	15.04	ほとんど溶けない
pH 4.5	14.64	ほとんど溶けない
pH 6.8	13.15	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

相対湿度0～95%で吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約319℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：11.7(理論式に基づく数値)

(6) 分配係数

P=3.79(1－オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

ポマリドミドはラセミ体であり、旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	二重低密度ポリエチレンバッグ＋高密度ポリエチレン容器	48ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	二重低密度ポリエチレンバッグ＋高密度ポリエチレン容器	6ヵ月	変化なし
光安定性試験	白色蛍光灯及び近紫外蛍光ランプ	ガラス皿(透明、開放)	総照度：240万lux・hr 総近紫外放射エネルギー：420W・h/m^2	変化なし

測定項目(長期保存試験及び加速試験)：性状、類縁物質、含量
測定項目(光安定性試験)：分解物、回収率

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法
紫外可視吸光度測定法
定量法：液体クロマトグラフィー

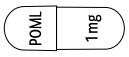
Ⅳ. 製剤に関する項目

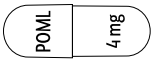
1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ポマリスト®カプセル1mg	ポマリスト®カプセル2mg
色	ボディ：黄色(不透明) キャップ：暗青色(不透明)	ボディ：橙色(不透明) キャップ：暗青色(不透明)
外　形	カプセル号数：3	カプセル号数：1
		
	長径：約15.9mm　短径：約5.8mm	長径：約19.4mm　短径：約6.9mm

販売名	ポマリスト®カプセル3mg	ポマリスト®カプセル4mg
色	ボディ：緑色(不透明) キャップ：暗青色(不透明)	ボディ：青色(不透明) キャップ：暗青色(不透明)
外　形	カプセル号数：1	カプセル号数：1
		
	長径：約19.4mm　短径：約6.9mm	長径：約19.4mm　短径：約6.9mm

(3) 識別コード

販売名	ポマリスト® カプセル1mg	ポマリスト® カプセル2mg	ポマリスト® カプセル3mg	ポマリスト® カプセル4mg
識別コード	POML 1mg	POML 2mg	POML 3mg	POML 4mg

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ポマリスト® カプセル1mg	ポマリスト® カプセル2mg	ポマリスト® カプセル3mg	ポマリスト® カプセル4mg
有効成分	1カプセル中 ポマリドミド 1mg含有	1カプセル中 ポマリドミド 2mg含有	1カプセル中 ポマリドミド 3mg含有	1カプセル中 ポマリドミド 4mg含有
添加剤	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、フマル酸ステアリルナトリウム			
	(カプセル本体)ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄	(カプセル本体)ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄、赤色3号	(カプセル本体)ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄	(カプセル本体)ゼラチン、酸化チタン、青色2号、青色1号

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

混在する可能性のある夾雑物(有効成分由来の原料、中間体、分解生成物)は、検出限界以下あるいは極めて低レベルである。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTPシート	48ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	PTPシート	6ヵ月	変化なし
光安定性試験	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	PTPシート	総照度: 120万lux・hr以上 総近紫外放射 エネルギー: 200W・h/m^{2}以上	変化なし

測定項目:性状、類縁物質、溶出性、定量

Ⅳ. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

米国薬局方「溶出試験法 パドル法」により試験を行う。

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

PTPシートへの注意事項記載

販売名	ポマリスト®カプセル1mg	ポマリスト®カプセル2mg
PTPシート		
注意事項	妊婦・妊娠の可能性のある方は服薬禁止 この薬は特別な管理が必要です	妊婦・妊娠の可能性のある方は服薬禁止 この薬は特別な管理が必要です
販売名	**ポマリスト®カプセル3mg**	**ポマリスト®カプセル4mg**
PTPシート		
注意事項	妊婦・妊娠の可能性のある方は服薬禁止 この薬は特別な管理が必要です	妊婦・妊娠の可能性のある方は服薬禁止 この薬は特別な管理が必要です

（2）包装

ポマリスト®カプセル1mg：7カプセル（7カプセル×1）PTPシート
ポマリスト®カプセル2mg：7カプセル（7カプセル×1）PTPシート
ポマリスト®カプセル3mg：7カプセル（7カプセル×1）PTPシート
ポマリスト®カプセル4mg：7カプセル（7カプセル×1）PTPシート

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

PTP包装（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンラミネートフィルム/アルミニウム箔）

11. 別途提供される資材類

「X. -5. 患者向け資材」の項参照

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

2. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.5参照]

(解説)

5.1 ポマリドミドをボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用した3剤併用療法の有効性が認められた国際共同第Ⅲ相臨床試験(MM-007試験)では、少なくとも1つの治療歴がある再発又は難治性の多発性骨髄腫の患者が対象であったことから設定した。

5.2 ポマリドミドの使用に際しては、適切な患者を選択するとともに、有効性及び安全性に基づくベネフィットとリスクを十分理解しておく必要があることから、「臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。」を付記した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

デキサメタゾン併用の場合:
通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合:
通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<デキサメタゾン併用>

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対してデキサメタゾンを併用するときのポマリドミドの用法・用量は、外国第Ⅰ相試験(MM-001試験)、外国第Ⅰ/Ⅱ相試験(MM-002試験)の第Ⅰ相期及び第Ⅱ相期、外国第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。当該用法・用量での良好な有効性、忍容可能な安全性は、MM-002試験の第Ⅱ相期、MM-003試験、及びMM-011試験において確認された(「**Ⅴ. -5. -(3) 用量反応探索試験**」の項参照)。

<ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用>

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対してボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用するときのポマリドミドの用法・用量は、外国第Ⅰ相試験(MM-005試験)及び国際共同第Ⅲ相試験(MM-007試験)に基づき設定した。当該用法・用量での良好な有効性、忍容可能な安全性は、MM-007試験において確認された(「**Ⅴ. -5. -(3) 用量反応探索試験**」の項参照)。

4. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を含むがん化学療法は、「17.臨床成績」の項の内容、特に、用法･用量を十分に理解した上で行うこと。[17.1.1-17.1.5参照]

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3参照]

副作用発現時の本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

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

＊：GradeはCTCAE V4.0に基づく。

（解説）

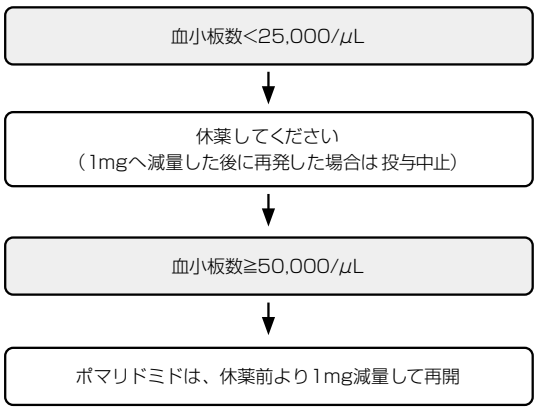
7.1 本剤の国内外の臨床試験の対象患者、用法・用量、成績等を熟知した上で、本剤を含むがん化学療法を行うよう注意喚起した。

7.2 国内外の臨床試験で設定していた用量調節基準を参考に、本剤の休薬、減量又は中止基準の目安を設定した。

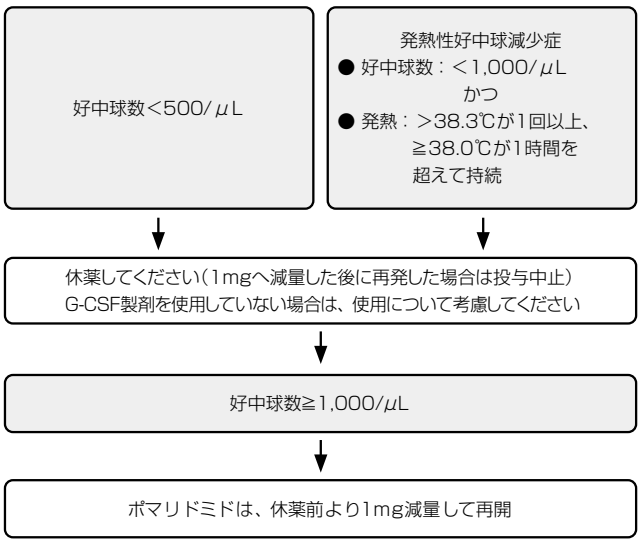
Ⅴ. 治療に関する項目

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

血小板減少の休薬、減量又は中止基準の目安



好中球減少の休薬、減量又は中止基準の目安



なお、血液学的検査の実施については、参考として、次のような時期・頻度を考慮してください[2)]。

＜本剤とデキサメタゾン併用投与時＞

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

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

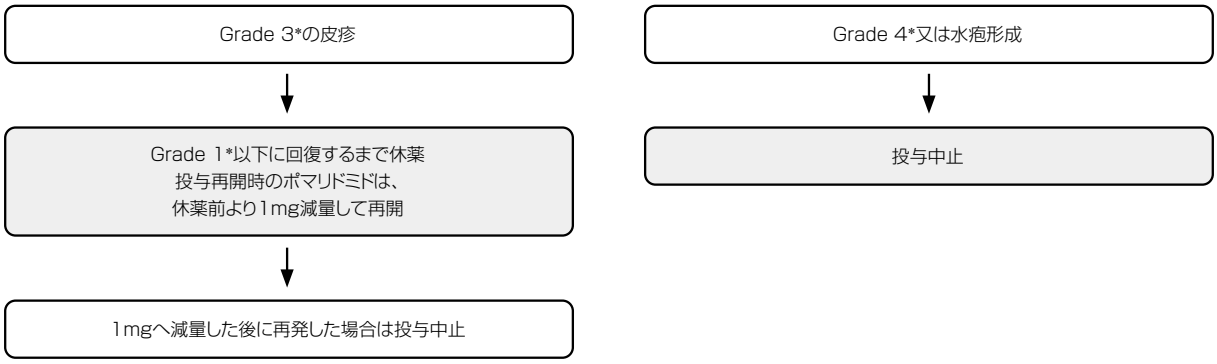
＜本剤とボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与時＞

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

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

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

皮疹発現時の休薬、減量又は中止基準の目安



＊：GradeはCTCAE V4.0に基づく。

5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

相	国内試験	外国試験
第Ⅰ相		CP-005試験：28例 （健康人／生物学的同等性、食事の影響）
		CP-007試験：72例 （健康人／生物学的同等性）
		1398/132試験：30例 （健康人／単回投与）
		CP-006試験：33例 （健康人／反復投与）
		CP-004試験：8例 （健康人／マスバランス）
		CP-008試験：32例 （健康人／薬物相互作用）
		CP-009試験：32例 （肝機能障害患者／薬物動態）
		CP-010試験：72例 （健康人／thorough QT）
		MM-001試験：45例 （多発性骨髄腫患者／薬物動態）
	MM-004試験：12例 （多発性骨髄腫患者／MTD、薬物動態）	MM-005試験：34例 （多発性骨髄腫患者／MTD、薬物動態）
第Ⅰ/Ⅱ相		MM-002試験：38例/221例 （多発性骨髄腫患者）
第Ⅱ相	MM-011試験：36例 （多発性骨髄腫患者）	IFM2009-02試験：84例 （多発性骨髄腫患者）
第Ⅲ相		MM-003試験：455例 （多発性骨髄腫患者）
		MF-002試験：250例 （骨髄線維症患者）
	MM-007 試験：559例 （多発性骨髄腫患者）	

［　　］：評価資料、［　　］：参考資料

MM ＝ 多発性骨髄腫；MTD ＝ 最大耐量

注意：本剤の効能・効果は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性

<外国第Ⅰ相単回投与試験(1398/132試験)>[3)]

健康成人男性30例を対象とした第Ⅰ相プラセボ対照単盲検用量漸増試験で、5コホートに各6例を割り当て、各コホートの6例中4例にポマリドミド1、5、10、25及び50mg、残りの2例にプラセボを単回投与した。その結果、重篤な有害事象は認められず、50mg群の2例に有害事象として皮膚障害が発現した。発現した有害事象の程度は、その多くが軽度で対症療法なしに回復した。

<外国第Ⅰ相反復投与試験(CP-006試験)>[4)]

健康成人男性33例を対象とした第Ⅰ相ランダム化プラセボ対照二重盲検試験で、ポマリドミド0.5、1及び2mgを各8例、プラセボを9例に1日1回5日間反復投与した。その結果、有害事象として、0.5mg群で鼻閉2例、鼻咽頭炎、鼻炎及びそう痒症を各1例、2.0mg群でインフルエンザ様疾患を1例に認めたが、いずれも軽度で、ポマリドミドとの関連性なしと判断された。

2) QT間隔への影響

<外国第Ⅰ相臨床試験(CP-010試験)>[5)]

健康成人男性72例を対象に、絶食条件下でプラセボ、ポマリドミド4mg、20mg及び陽性対照であるモキシフロキサシン400mgの4レジメンを投与順を変えてそれぞれ単回投与する4グループにランダムに割り付け、QT間隔への影響を検討した。ポマリドミド4mg投与時及び20mg投与時のプラセボで調整したQTcF*のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、全ての測定時点(0.5～23時間)で5ms未満であり、その両側90%信頼区間の上限も全て10ms未満であった。

＊：Fridericia式を用いてベースラインの心電図で補正したQT間隔

注意：本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(3) 用量反応探索試験

デキサメタゾンとの併用

＜外国第Ⅰ相臨床試験(MM-001試験)＞[6)]

試験デザイン	単施設、用量漸増デザイン、オープンラベル試験
対　　象	2サイクル以上の治療に難治性、又はその治療後に再発した多発性骨髄腫患者
主な登録基準	・2サイクル以上の治療に難治性を示し、又はその治療後に再発し、その内容がSWOGの病勢進行(PD)又は再発基準に該当する患者(血清／尿中にパラプロテインを有する患者) ・治験薬投与開始前30日以内に副腎皮質ステロイド(治験薬投与開始7日前までのデキサメタゾンは除く)、その他の化学療法(多発性骨溶解に対するパミドロネート又はクロドロネート治療を除く)、他の治験薬(サリドマイドを含む)を使用していない患者(部位特異的放射線治療は除く) ・ECOG PSスコア≦2の患者
主な除外基準	・腎不全を有する患者(血清クレアチニン＞1.5mg/dL) ・抗骨髄腫作用を有する副腎皮質ステロイドやその他の化学療法が併用されている患者(ビスフォスフォネート及び部位特異放射線治療は組入れ可) ・Grade 3以上の末梢性ニューロパチーの患者 ・粘膜出血、内出血がみられる、又は血小板不応(血小板数≧20,000 cells/mm^{3}に維持できない)患者 ・好中球絶対数が1000cells/mm^{3}未満である患者 ・以下の既往を有する患者 活動性の感染症 重篤な合併症 (過去6ヵ月以内の心筋梗塞、不安定狭心症、コントロール不能なうっ血性心不全や高血圧や不整脈、慢性閉塞性肺疾患、慢性拘束性肺疾患、肝硬変等) 3年以内に悪性腫瘍の既往を有する患者(ただし、皮膚の基底細胞癌、扁平上皮癌、子宮頚部上皮内癌、その他無病期間3年以上のがんの患者は組入れ可) ・妊娠又は授乳中の患者
試 験 方 法	用量漸増デザインを用いて、コホート1(24例が登録され、ポマリドミド1、2、5、10 mgがそれぞれ6例、9例、6例、3例)では1日1回、コホート2(21例が登録され、ポマリドミド1、2、5、10mgがそれぞれ4例、4例、10例、3例)では2日に1回ポマリドミド1、2、5、10mgを4週間投与した。ポマリドミドは投与日の朝のおよそ同時刻に投与し、投与前後2時間は絶食とした。 コホート1では、ポマリドミド1mgを3例に1日1回4週間投与した。用量制限毒性(dose-limiting toxicity、DLT)が認められない場合に、新たな3例に加えて1レベル高い用量(2mg)に移行し、1日1回4週間投与した。3例のうち1例にDLTがみられた場合はその群に新たに3例を追加して計6例で評価した。検討用量群で3例中2例又は6例中2例にDLTが発現した場合には、1レベル低い前用量群に戻り、検討用量群が計6例になるようにしてDLTを評価した。 コホート2も基本的にコホート1と同様の手順で2日に1回4週間投与時のMTDを評価した。コホート2では、1mgと2mgの評価は並行して実施し、DLTの発現状況に応じて5mg、さらには10mgに用量を漸増した。
評 価 項 目	主要評価項目：ポマリドミドを1日1回又は2日に1回投与したときの最大耐量(maximum tolerated dose、MTD)及び安全性 副次評価項目：血清M蛋白量のベースライン値からの変化に基づくポマリドミドの活性、サイトカイン産生に対するポマリドミドの作用、ポマリドミド連続投与時の薬物動態

Ⅴ. 治療に関する項目

結　　果	MTD：両コホートともに主なDLTは「好中球減少症」（グレード4）であり、「好中球減少症」（グレード4）の発現状況を考慮し、以下と判断された。 コホート1（ポマリドミド1日1回投与）：2mg コホート2（ポマリドミド2日1回投与）：5mg 安全性 コホート1におけるDLTは1mg群で6例中1例（17%）、2mg群で9例中2例（22%）、5mg群で6例中1例（17%）、10mg群で3例中2例（67%）に発現し、主なDLTは「好中球減少症」（グレード4）であった。 コホート2におけるDLTは1mg群で4例中0例（0%）、2mg群で4例中1例（25%）、5mg群で10例中1例（10%）、10mg群で3例中3例（100%）に発現し、主なDLTは「好中球減少症」（グレード4）であった。 コホート1、コホート2で最も多く認められた有害事象は「好中球減少症」であった。当該「好中球減少症」は、主な重篤な有害事象、主な治験薬の投与中止に至った有害事象にも該当した。 臨床検査、バイタルサイン、心電図検査で、ポマリドミドによる明らかな影響や用量増加に伴う顕著な傾向は認められなかった。

＜外国第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(MM-002試験/第Ⅰ相期)＞[7、8)]

試験デザイン	第Ⅰ/第Ⅱ相多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験
対　　象	レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴があり、かつ直近の治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行(PD)した再発難治性の多発性骨髄腫患者
主な登録基準	・血清中M蛋白量≧0.5g/dL又は尿中M蛋白量≧0.2g/24hrの患者 ・レナリドミド(2サイクル以上)及びボルテゾミブ(2サイクル以上)を含む2レジメン以上の骨髄腫治療歴がある患者 ・過去の骨髄腫治療に対し、SD以上の治療効果が1サイクル以上持続したが、その後再発し、直近の骨髄腫治療中又は治療終了後60日以内にPDとなった患者 ・ECOG PSスコア≦2の患者
主な除外基準	・妊娠又は授乳中の患者 ・以下の臨床検査値異常のいずれかに該当する患者 好中球絶対数：＜1,000/μL 血小板数：形質細胞の割合が骨髄有核細胞の＜50%の場合 ＜75,000/μL 形質細胞の割合が骨髄有核細胞の≧50%の場合 ＜30,000/μL 血清クレアチニン：＞3.0mg/dL AST又はALT：＞正常値上限の3倍 総ビリルビン：＞2.0mg/dL ・3年以内に多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍[皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮細胞癌、子宮頚部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の偶発的所見(TNM分類でT1a又はT1b)を除く]の既往歴がある患者 ・サリドマイド、レナリドミド、デキサメタゾンに対して過敏症の既往歴がある患者 ・Grade 2以上の末梢性ニューロパチーの患者
試 験 方 法	＜第Ⅰ相期＞ ・ポマリドミド2、3、4、5mgを1日1回、21日間連日経口投与 ・MTDの評価は1サイクルで実施し、1サイクル完了後も割り付けられた用量で治療継続可能とした ・PD又は4サイクル終了後に血清M蛋白25%以上、尿中M蛋白50%以上低下しなかった患者は、各サイクルの1、8、15、22日目にデキサメタゾン40mgを併用可能とした
評 価 項 目	主要評価項目：MTDの決定 副次評価項目：奏効率、OS、奏効持続期間、奏効までの期間、安全性
結　　果	MTD：4mg 1サイクル(28日間)において、用量制限毒性は、2mg群では6例中1例(Grade3の疲労)、3mg群では8例中1例(Grade4の好中球減少症)、4mg群では14例中2例(いずれもGrade4の好中球減少症)、5mg群では10例中4例(いずれもGrade4の好中球減少症)であった。 安全性：有害事象は、38例中38例(100.0%)に認められた。主な有害事象(25%以上)は、疲労25例(65.8%)、好中球減少症23例(60.5%)、貧血17例(44.7%)、呼吸困難14例(36.8%)、筋痙縮11例(28.9%)、悪心11例(28.9%)、咳嗽、発熱、血小板減少症各10例(26.3%)であった。 重篤な有害事象は全体で38例中19例に発現し、用量群別には2、3、4、5mg群のそれぞれ3例、4例、8例、4例に認められた。主な重篤な有害事象(全体)は敗血症4例、肺炎3例、背部痛2例などであった。ポマリドミドの投与中止に至った有害事象は全体で7例に発現し、用量群別では2、3、4mg群でそれぞれ1例、1例、5例に認められた。5mg群については本試験においては認められなかった。投与中止に至った有害事象はいずれも各1例で、貧血、好中球減少症、血小板減少症、胃腸出血、嘔吐、悪寒、疲労、発熱、細菌性髄膜炎、骨髄転移、腎不全であった。死亡に至った有害事象は21例に認められた。主なものは多発性骨髄腫9例、疾患進行4例、細菌性髄膜炎、肺炎、シュードモナス感染、胃腸出血、呼吸窮迫各1例であった。

Ⅴ. 治療に関する項目

＜国内第Ⅰ相臨床試験(MM-004試験)＞[9)]

試験デザイン	多施設共同、2期(耐量決定期、治療期)、オープンラベル試験
対　　象	レナリドミド及びボルテゾミブを含む2レジメン以上の骨髄腫治療歴があり、かつ直近の治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行(PD)した日本人の難治性又は再発難治性の多発性骨髄腫患者12例
主な登録基準	・血清中M蛋白量≧0.5g/dL以上又は尿中M蛋白量≧200mg/24hr以上の患者 ・レナリドミド(2サイクル以上)及びボルテゾミブ(2サイクル以上)を含む2レジメン以上の骨髄腫治療歴がある患者 ・直近の骨髄腫治療に対する治療中又は治療終了後60日以内にPDが認められた難治性又は再発難治性の患者 難治性：過去に受けたMMに対する治療で、PDを上回る効果が認められなかった患者 再発難治性：過去に受けた1レジメン以上のMMに対する治療で病勢安定(SD)以上の効果が得られたが、後に再発し、かつ直近の治療で治療中又は治療後60日以内にPDが認められた患者 ・ECOG PSが≦2の患者
主な除外基準	・妊娠又は授乳中の患者 ・以下の臨床検査値異常のいずれかに該当する患者 好中球絶対数：<1,000/μL 血小板数：形質細胞の割合が骨髄有核細胞の<50%の場合 <75,000/μL 形質細胞の割合が骨髄有核細胞の≧50%の場合 <30,000/μL クレアチニンクリアランス：<45mL/min 補正カルシウム値：>14 mg/dL ヘモグロビン値：<8g/dL AST/SGOT又はALT/SGPT：>正常値上限の3倍 総ビリルビン：>2.0mg/dL(遺伝性高ビリルビン血症の患者では>正常値上限の3倍) ・多発性骨髄腫を除いた他の悪性腫瘍[皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、子宮頚部上皮内癌、胸部の上皮内癌、前立腺癌の偶発的所見(TNM病期分類T1a又はT1b)を除く]の既往歴のある患者 ・サリドマイド、レナリドミド、又はデキサメタゾンに対し過敏症の既往歴がある患者 ・Grade2以上の末梢性ニューロパチーの患者 ・幹細胞移植予定の患者又は幹細胞移植適応の患者 ・以下の心疾患の合併又は既往を有する患者 NYHA分類でClass Ⅲ又はⅣのうっ血性心不全 開始前12ヵ月以内の心筋梗塞 プリンツメタル型狭心症を含む不安定狭心症 ・全身性の副腎皮質ステロイドの使用又は免疫抑制薬の併用が必要な患者 ・予防的な抗血栓治療が行えない、又は受けることを希望しない患者
試 験 方 法	＜耐量決定期＞ ・コホート1：試験開始7日前：ポマリドミド0.5mgを単回投与 1サイクル目：1サイクルを28日間とし、1、3～21日目にポマリドミド2mgを1日1回経口投与 ・コホート2：1サイクル目：1サイクルを28日間とし、1、3～21日目にポマリドミド4mgを1日1回経口投与 ＜治療期＞ ポマリドミド： ・コホート1：1サイクルを28日間とし、各サイクルの1～21日目にポマリドミド2mgを1日1回経口投与(ポマリドミドは4mg/日まで増量可能) ・コホート2：1サイクルを28日間とし、各サイクルの1～21日目にポマリドミド4mgを1日1回経口投与 デキサメタゾン： 1サイクルを28日間とし、各サイクルの1、8、15、22日目にデキサメタゾン40mg(>75歳には20mg)を1日1回経口投与
評 価 項 目	主要評価項目：耐量(MTD)の決定 副次評価項目：奏効率(ORR:IMWG基準/EBMT基準)、奏効持続期間、奏効までの期間、PFS、薬物動態、安全性

結　　果	MTD：4mg 1サイクルにおいて、用量制限毒性は、コホート1（2mg群）で6例中1例に認められたが、コホート2（4mg群）の6例ではみられなかったことから、ポマリドミド4mg（1サイクル28日間として、1～21日目に投与）は忍容性が確認された。 安全性：有害事象は、安全性解析対象症例12例中12例（100%）で発現した。主な有害事象（5例以上）は、好中球減少症12例（100%）、血小板減少症8例（66.7%）、貧血、白血球減少症、末梢性浮腫各7例（58.3%）、リンパ球減少症6例（50.0%）であった。 重篤な有害事象は、肺炎2例、肺感染、鼡径ヘルニア、腸骨骨折、背部痛各1例の5例であった。 本試験において、投与中止に至った有害事象及び治験薬の最終投与後30日以内で死亡に至った有害事象はみられなかった。

注意：本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用

＜外国第Ⅰ相臨床試験（MM-005試験）＞[10、11)]

試験デザイン	多施設共同、用量漸増、オープンラベル試験
対　　象	レナリドミドの治療歴がある再発又は難治性の多発性骨髄腫患者
主な登録基準	・血清中M蛋白量≧0.5g/dL又は尿中M蛋白量≧0.2g/24hrの患者 ・過去の抗骨髄腫治療歴が1レジメン以上4レジメン以下の患者（レジメン数は病勢進行（PD）に基づく） ・過去にレナリドミドを含むレジメンの投与を連続2サイクル以上受けたことがあり、かつ、レナリドミドによる最後の治療（単独か併用かは問わない）に対して難治性であった患者（難治性の定義：レナリドミドの投与中又は最終投与後60日以内にPD［単独か併用かは問わない］） ・過去にプロテアソーム阻害薬を含む治療を連続2サイクル以上受けた患者。ただし、ボルテゾミブ（単独か併用かは問わない）に難治性を示した患者は登録不可（難治性の定義：ボルテゾミブの治療中又は最終投与後60日以内にPD［単独か併用かは問わない］） ・ECOG PSスコア≦2の患者 ・直近の抗骨髄腫治療中又は治療後にPDを示した患者
主な除外基準	・過去にボルテゾミブを含むレジメンの治療中又は治療後60日以内にPDを示した患者 ・ランダム化前14日以内にGrade 3又は4、あるいは疼痛を伴うGrade 2の末梢性ニューロパチーが認められた患者 ・以下の臨床検査値異常のいずれかに該当する患者 - 好中球絶対数：＜ 1,000/μL - ヘモグロビン値：＜ 8g/dL - 血小板数：形質細胞の割合が骨髄有核細胞中の＜ 50%の場合 ＜ 75,000/μL 形質細胞の割合が骨髄有核細胞中の≧50%の場合 ＜ 30,000/μL - 補正血清カルシウム値：＞ 13.5 mg/dL - AST又はALT：＞正常値上限の3倍 - 血清総ビリルビン：＞正常値上限の1.5倍 ・5年以内に多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍［皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮細胞癌、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の偶発的所見（TNM分類でT1a又はT1b）を除く］の既往歴がある患者 ・サリドマイド、レナリドミド、ボルテゾミブ、ホウ素、マンニトール、デキサメタゾンに対するアナフィラキシー又は過敏症の既往歴を有する患者 ・サリドマイド又はレナリドミドの投与中にGrade 3以上の発疹を発現した患者 ・以下のいずれかに該当する患者 - スクリーニング時の臨床的に重要な異常心電図所見 - NYHA分類でクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全 - 開始前12ヵ月以内の心筋梗塞 - Prinzmetal 型狭心症を含む不安定狭心症又はコントロール不良な狭心症 ・全身性の副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の併用が必要な患者。また試験登録前3週間以内に副腎皮質ステロイド（prednisoneの投与量が ＞10mg/日又はそれと同等量）が投与された患者 ・予防的な抗血栓治療が行えない、又は受けることを希望しない患者

試験方法

＜MTD決定期＞
3 + 3デザインを用いて、下表に示すコホート1からコホート5の用量でポマリドミド、ボルテゾミブ(静脈内投与：IV)及びデキサメタゾンを併用投与し、サイクル1でのP+B (IV)d療法のMTDを決定した。

コホート	ポマリドミド	ボルテゾミブ(IV)	デキサメタゾン
1	1mg	1mg/m^2	20mg(≦75歳)、10mg(>75歳)
2	2mg	1mg/m^2	20mg(≦75歳)、10mg(>75歳)
3	3mg	1mg/m^2	20mg(≦75歳)、10mg(>75歳)
4	4mg	1mg/m^2	20mg(≦75歳)、10mg(>75歳)
5	4mg	1.3mg/m^2	20mg(≦75歳)、10mg(>75歳)

各薬剤の用法はいずれのコホートも同一で、下記のとおりであった。
・ポマリドミド：1サイクルを21日間とし、各サイクルの1～14日目に1、2、3又は4mg(割り付けられたコホートの用量)を1日1回経口投与
・ボルテゾミブ：1サイクルを21日間とし、サイクル1～8では各サイクルの1、4、8、11日目、サイクル9以降では各サイクルの1、8日目に1又は1.3mg/m^2(割り付けられたコホートの用量)を静脈内投与
・デキサメタゾン：1サイクルを21日間とし、サイクル1～8では各サイクルの1、2、4、5、8、9、11、12日目、サイクル9以降では各サイクルの1、2、8、9日目に20mg(≦ 75歳)又は10mg(>75歳)を1日1回経口投与

＜MTD確認期＞
ポマリドミド、ボルテゾミブ(IV)及びデキサメタゾンのMTD(MTDが最大検討用量を超えている場合は最大検討用量)を投与した。サイクル1で用量制限毒性を評価し、3サイクル経過後に安全性及び予備的な有効性を評価した。

＜投与経路検討期＞
ポマリドミド、ボルテゾミブ(IV)及びデキサメタゾンのMTD又は最大検討用量を用いて、ポマリドミド、ボルテゾミブ(皮下投与)及びデキサメタゾンを併用投与した。投与経路検討期ではサイクル1で用量制限毒性を評価し、3サイクル経過後に安全性を評価した。

評価項目

主要評価項目：MTD
副次評価項目：安全性、奏効率、OS、奏効までの期間、奏効持続期間
IMWG基準に基づくIRAC判定を主評価とした

注意：本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

結　　果

MTD：4mg　ポマリドミド（4mg）+ボルテゾミブ（1.3mg/m^2）+デキサメタゾン20mg（＞75歳は10mg）

有効性評価（2015年4月2日データカットオフ）

	ポマリドミド+ボルテゾミブ+デキサメタゾン併用投与群 (n=34)
抗腫瘍効果	
奏効率 %（IMWG基準）	64.7(22/34例)
奏効までの期間中央値（週） [範囲]	4.2 [3.0, 22.1]
奏効持続期間中央値[a]（週） [両側95%信頼区間][b]	32.3 [19.3, 41.7]

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間

安全性：
副作用の発現率は94.1%（32例）で、主な副作用（発現割合≧10%）は、「疲労」44.1%（15例）、「好中球減少症」29.4%（10例）、「血小板減少症」20.6%（7例）、「貧血」、「悪心」、「下痢」、「白血球数減少」各17.6%（各6例）、「末梢性感覚ニューロパチー」、「筋痙縮」各14.7%（各5例）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「低カリウム血症」各11.8%（各4例）であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

デキサメタゾンとの併用

＜国内第Ⅱ相臨床試験（MM-011試験）＞[12)]

試験デザイン	多施設共同、単一群、オープンラベル試験
対　　象	レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴があり、かつ直近の治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行した日本人の再発の多発性骨髄腫患者
主な登録基準	・血清中M蛋白量≧0.5g/dL又は尿中M蛋白量≧0.2g/24hrの患者 ・レナリドミド（2サイクル以上）及びボルテゾミブ（2サイクル以上）を含む2レジメン以上の骨髄腫治療歴がある患者 ・過去の骨髄腫治療に対し、病勢安定（SD）以上の治療効果が1サイクル以上持続したが、その後再発し、直近の骨髄腫治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行（PD）となった患者 ・ECOG PSスコア≦2の患者
主な除外基準	・妊娠又は授乳中の患者 ・以下の臨床検査値異常のいずれかに該当する患者 好中球絶対数：＜1,000/μL 血小板数：形質細胞の割合が骨髄有核細胞の＜50%の場合 ＜75,000/μL 形質細胞の割合が骨髄有核細胞の≧50%の場合 ＜30,000/μL クレアチニンクリアランス：＜45mL/min 補正カルシウム値：＞14mg/dL ヘモグロビン値：＜8g/dL AST又はALT：＞正常値上限の3倍 総ビリルビン：＞2.0mg/dL(遺伝性の高ビリルビン血症の患者では＞正常値上限の3倍) ・5年以内に多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍［皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮細胞癌、子宮頚部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の偶発的所見（TNM分類でT1a又はT1b）を除く］の既往歴がある患者 ・サリドマイド、レナリドミド、デキサメタゾンに対して過敏症の既往歴がある患者 ・Grade 2以上の末梢性ニューロパチーの患者 ・幹細胞移植適応の患者又は幹細胞移植予定の患者 ・以下の心疾患の合併又は既往を有する患者 ・NYHA分類でクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全 ・開始前12ヵ月以内の心筋梗塞 ・不安定又はコントロール不良の狭心症 ・全身性の副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の併用が必要な患者 ・予防的な抗血栓治療が行えない、又は受けることを希望しない患者
試 験 方 法	1サイクルを28日間とし、ポマリドミド4mgを各サイクルの1～21日目に、デキサメタゾン40mg（＞75歳には20mg）を各サイクルの1、8、15、22日目に1日1回経口投与 なお、すべての患者に対し抗血栓薬又は抗凝固薬の投与を規定した。
評 価 項 目	主要評価項目：奏効率（IMWG基準） 副次評価項目：奏効率（EBMT基準）、奏効持続期間、奏効までの期間、PFS、安全性

結　　果

有効性評価

	ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用投与群 (n=36)
抗腫瘍効果	
奏効率 n(%)	9(25.0)
奏効までの期間中央値(週) **[範囲]**	4.1 [4.1～24.1]
PFS	
中央値[a](週) **[両側95%信頼区間][b]**	19.0 [8.1～NE]

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
NE：Not Estimable(推定不可)

安全性：
安全性評価症例36例中32例(88.9%)に副作用が認められた。主な副作用(発現割合≧10%)は、「好中球減少症」69.4%(25例)、「血小板減少症」33.3%(12例)、「発疹」22.2%(8例)、「白血球減少症」13.9%(5例)、「発熱」13.9%(5例)、「貧血」11.1%(4例)、「リンパ球減少症」11.1%(4例)、「便秘」11.1%(4例)であった。(承認時)
「**Ⅷ-8 副作用**」の項参照

＜外国第Ⅲ相臨床試験(MM-003試験)＞[13,14]

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、実薬対照、オープンラベル、並行群間比較試験
対　　象	レナリドミド及びボルテゾミブによる治療が不良で、かつ直近の治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行した再発又は難治性の多発性骨髄腫患者
主な登録基準	・血清中M蛋白量≧0.5g/dL又は尿中M蛋白量≧0.2g/24hrの患者 ・レナリドミド(2サイクル以上)及びボルテゾミブ(2サイクル以上)を含む2レジメン以上の骨髄腫治療歴がある患者 ・過去のいずれの骨髄腫治療に対してもPD以外の治療成果が得られなかった患者(難治性)、もしくは過去の骨髄腫治療に対し、SD以上の治療効果が2サイクル以上持続したが、その後再発し、直近の骨髄腫治療中又は治療終了後60日以内にPDとなった患者(再発又は難治性) ・過去のレナリドミド及びボルテゾミブによる治療が不良で以下の条件を満たす患者 　・直近のレナリドミドを含む治療中又は治療終了後60日以内にPDを認めるか、PR以上の奏効が得られたものの治療終了後6ヵ月以内に再発した患者 　・直近のボルテゾミブを含む治療中又は治療終了後60日以内にPDを認めるか、PR以上の奏効が得られたものの治療終了後6ヵ月以内に再発した患者、もしくは2サイクル以上の治療に対してMR以上の効果が得られず、かつ、忍容できない毒性が発現した患者 ・アルキル化薬による治療歴(造血幹細胞移植に伴う前処置、6サイクル以上の治療、2サイクル以上の治療中にPDのいずれかに該当)がある患者 ・ECOG PSスコア≦2の患者

主な除外基準	・妊娠又は授乳中の患者 ・以下の臨床検査値異常のいずれかに該当する患者 好中球絶対数：＜1,000/μL 血小板数：形質細胞の割合が骨髄有核細胞の＜50%の場合 ＜75,000/μL 形質細胞の割合が骨髄有核細胞の≧50%の場合 ＜30,000/μL クレアチニンクリアランス：＜45mL/min 補正カルシウム値：＞14mg/dL ヘモグロビン値：＜8g/dL AST又はALT：＞正常値上限の3倍 総ビリルビン：＞2.0mg/dL（遺伝性の高ビリルビン血症の患者では＞正常値上限の3倍） ・5年以内に多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍［皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮細胞癌、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の偶発的所見（TNM分類でT1a又はT1b）を除く］の既往歴がある患者 ・サリドマイド、レナリドミド、デキサメタゾンに対して過敏症の既往歴がある患者 ・Grade 2以上の末梢性ニューロパチーの患者 ・幹細胞移植適応の患者又は幹細胞移植予定の患者 ・以下の心疾患の合併又は既往を有する患者 ・NYHA分類でクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全 ・開始前12ヵ月以内の心筋梗塞 ・不安定又はコントロール不良の狭心症 ・全身性の副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の併用が必要な患者 ・予防的な抗血栓治療が行えない、又は受けることを希望しない患者 ・直近の治療で使用された高用量デキサメタゾンに不応（単独又は併用を問わず、直前の治療で高用量デキサメタゾンの投与中又は最終投与後60日以内にPD）であった患者
試験方法	・ポマリドミド＋低用量デキサメタゾン併用投与群： 1サイクルを28日間とし、ポマリドミド4mgを各サイクルの1～21日目に、デキサメタゾン40mg（＞75歳には20mg）を各サイクルの1、8、15、22日目に1日1回経口投与 ・高用量デキサメタゾン単独投与群： 1サイクルを28日間とし、デキサメタゾン40mg（＞75歳には20mg）を各サイクルの1～4、9～12、17～20日目に1日1回経口投与 なお、ポマリドミドが投与されるすべての患者に対し抗血栓薬又は抗凝固薬の投与を規定した。
評価項目	主要評価項目：PFS 副次評価項目：OS、TTP、奏効率、奏効までの期間、奏効持続期間、臨床的有益性評価、QoL評価、安全性 IMWG基準に基づくIRAC判定を主評価とした

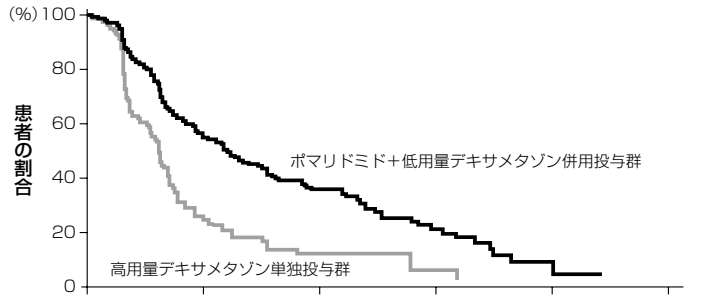
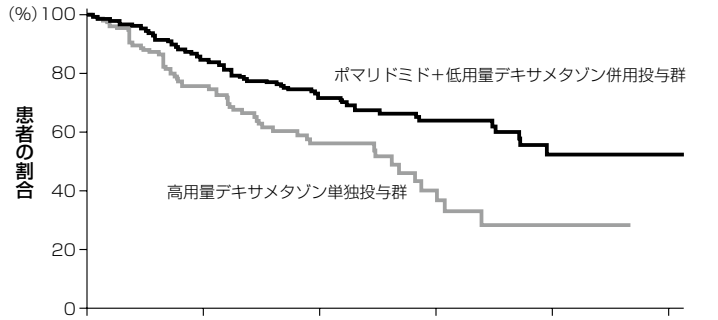
注意：本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

結　　果

有効性評価(2012年9月7日データカットオフ)

	ポマリドミド+ 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)
PFS		
中央値[a](週) [両側95%信頼区間][b]	15.7 [13.0～20.1]	8.0 [7.0～9.0]
ハザード比[c] [両側95%信頼区間]	0.45 [0.35～0.59]	
p値(log-rank検定)	<0.001	
OS		
中央値[a](週) [両側95%信頼区間][b]	NE [48.1～NE]	34.0 [23.4～ 39.9]
ハザード比[c] [両側95%信頼区間]	0.53 [0.37～0.74]	
p値(log-rank検定)	<0.001	
抗腫瘍効果		
奏効率 %	16.6(50/302例)	3.9(6/153例)
p値(Fisherの正確検定)	<0.001	
奏効までの期間中央値(週) [範囲]	8.1 [4.0～24.4]	7.9 [4.1～24.1]
奏効持続期間中央値[a](週) [両側95%信頼区間][b]	32.0 [24.1～NE]	28.6 [20.1～37.1]

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ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用投与群のハザード比
NE：Not Estimable(推定不可)

結　　果	PFS：MM-003試験(2012年9月7日データカットオフ)  リスク数 高用量デキサメタゾン単独投与群 153 22 6 2 0 ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用投与群 302 109 44 15 2 0 OS：MM-003試験(2012年9月7日データカットオフ)  リスク数 高用量デキサメタゾン単独投与群 153 78 35 12 3 0 ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用投与群 302 184 97 45 16 2 安全性：「**Ⅷ-8 副作用**」の項参照

＜外国第Ⅰ / Ⅱ相臨床試験（MM-002試験 / 第Ⅱ相期）＞[15,16]

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験
対　　象	レナリドミド及びボルテゾミブの治療歴があり、かつ直近の治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行した再発難治性の多発性骨髄腫患者
主な登録基準	・血清中M蛋白量≧0.5g/dL又は尿中M蛋白量≧0.2g/24hrの患者 ・レナリドミド（2サイクル以上）及びボルテゾミブ（2サイクル以上）を含む2レジメン以上の骨髄腫治療歴がある患者 ・過去の骨髄腫治療に対し、SD以上の治療効果が1サイクル以上持続したが、その後再発し、直近の骨髄腫治療中又は治療終了後60日以内にPDとなった患者 ・ECOG PSスコア≦2の患者
主な除外基準	・妊娠又は授乳中の患者 ・以下の臨床検査値異常のいずれかに該当する患者 好中球絶対数：＜1,000/μL 血小板数：形質細胞の割合が骨髄有核細胞の＜50%の場合 ＜75,000/μL 形質細胞の割合が骨髄有核細胞の≧50%の場合 ＜30,000/μL 血清クレアチニン：＞3.0mg/dL AST又はALT：＞正常値上限の3倍 総ビリルビン：＞2.0mg/dL ・3年以内に多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍［皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮細胞癌、子宮頚部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の偶発的所見（TNM分類でT1a又はT1b）を除く］の既往歴がある患者 ・サリドマイド、レナリドミド、デキサメタゾンに対して過敏症の既往歴がある患者 ・Grade 2以上の末梢性ニューロパチーの患者

試験方法

＜第Ⅱ相期＞
・ポマリドミド単独投与群：
1サイクルを28日間とし、ポマリドミド4mgを各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与
・ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用投与群：
1サイクルを28日間とし、ポマリドミド4mgを各サイクルの1～21日目に1日1回経口投与、デキサメタゾン40mg(＞75歳には20mg)を各サイクルの1、8、15、22日目に1日1回経口投与
なお、すべての患者に対し抗血栓薬又は抗凝固薬の投与を規定した。

評価項目

＜第Ⅱ相期＞
主要評価項目：PFS
副次評価項目：奏効率、OS、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪期間(TTP)、安全性
EBMT基準に基づくIRAC判定を主評価とした

結果

有効性評価(2011年4月1日データカットオフ)

	ポマリドミド+ 低用量デキサメタゾン併用投与群 (n=113)	ポマリドミド 単独投与群 (n=108)
PFS		
中央値[a](週) [両側95%信頼区間][b]	16.6 [14.1～21.1]	10.7 [8.3～16.1]
OS		
中央値[a](週) [両側95%信頼区間][b]	62.6 [53.6～NE]	59.3 [41.6～NE]
抗腫瘍効果		
奏効率 %	30.1(34/113例)	9.3(10/108例)
奏効までの期間中央値(週) [範囲]	8.1 [3.7～45.1]	8.9 [4.1～49.6]
奏効持続期間中央値[a](週) [両側95%信頼区間][b]	32.1 [22.1～39.9]	NE [NE～NE]

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
NE：Not Estimable(推定不可)

安全性：
第Ⅱ相期全体(219例)での主な副作用(発現割合≧10%)は、「好中球減少症」46.6%(102例)、「疲労」37.0%(81例)、「貧血」21.9%(48例)、「血小板減少症」20.5%(45例)、「便秘」19.6%(43例)、「下痢」17.8% (39例)、「筋痙縮」13.7%(30例)、「白血球減少症」12.3%(27例)、「発疹」11.9%(26例)、「悪心」10.5%(23例)、「肺炎」10.5%(23例)であった。また、ポマリドミド+低用量デキサメタゾン併用投与群(112例)での発現割合が、ポマリドミド単独投与群(107例)と比べて5%以上高かった副作用は、「貧血」(それぞれ25.0%、18.7%)、「白血球減少症」(15.2%、9.3%)、「リンパ球減少症」(12.5%、2.8%)、「無力症」(9.8%、4.7%) であった。

＜国際共同第Ⅱ相臨床試験（MM-014試験）：コホート C＞[17)]

試験デザイン	多施設共同，非盲検，非ランダム化
対　　象	レナリドミドを含む1又は2レジメンの治療歴を有する再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者18例
主な登録基準	・血清中M蛋白量≧0.5g/dL又は尿中M蛋白量≧200mg/24hr又は血清FLC検査による血清FLCレベル≧10 mg/dL(100 mg/L) かつ血清FLC比が異常の患者 ・1又は2レジメンの骨髄腫治療歴がある患者 ・直近の投与レジメンとしてレナリドミド又はレナリドミドを含むレジメンによる連続2サイクル以上の骨髄腫治療歴がある患者 ・直近の抗骨髄腫治療中又はその後にPDが認められている患者 ・ECOG PSスコア≦2の患者
主な除外基準	・妊娠又は授乳中の患者 ・以下の臨床検査値異常のいずれかに該当する患者 好中球絶対数：＜1,000/μL 血小板数： 形質細胞の割合が骨髄有核細胞の＜50%の場合＜75,000/μL 形質細胞の割合が骨髄有核細胞の≧50%の場合＜30,000/μL 透析を要する重度腎機能障害（CrCl ＜ 30 mL/分） 補正血清カルシウム値：＞11.5mg/dL ヘモグロビン値：＜8g/dL AST又はALT：＞正常値上限の3倍 総ビリルビン：＞2.0mg/dL（遺伝性の高ビリルビン血症の患者では＞正常値上限の3倍） ・5年以内に多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍[皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、子宮頚部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の偶発的所見（TNM分類でT1a又はT1b）を除く]の既往歴がある患者 ・ポマリドミド又はダラツムマブによる治療歴がある患者 ・サリドマイド、レナリドミド、デキサメタゾンに対して過敏症の既往歴がある患者 ・過去12ヵ月以内に同種骨髄又は同種末梢血幹細胞移植を行った患者 ・以下の心疾患の合併又は既往を有する患者 ・NYHA分類でクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全 ・開始前12ヵ月以内の心筋梗塞 ・不安定又はコントロール不良の狭心症 ・過去14日間に以下の治療を受けた患者 ・主要な外科手術（椎骨形成術は除く） ・抗骨髄腫薬による治療 ・ポマリドミドの経口吸収に影響する可能性のある胃腸疾患を有する患者 ・予防的な抗血栓治療が行えない、又は受けることを希望しない患者 ・HIV陽性の患者; 活動性の感染性A型肝炎、B型肝炎、又はC型肝炎; 又は慢性B型又はC型肝炎の患者
試 験 方 法	ポマリドミド+ダラツムマブ+デサメタゾン併用投与： 1サイクルを28日間とし、各サイクルの1～21日目にポマリドミド4mgを1日1回経口投与、ダラツムマブ（遺伝子組み換え）点滴静注製剤を1、2サイクル目は1日目、8日目、15日目、22日目に、3～6サイクル目は1日目と15日目、7サイクル以降は1日目に16mg/kgを静脈内投与、デキサメタゾンを各サイクルの1日目、8日目、15日目及び22日目に40mg/日（75歳以下）または20mg/日（75歳超）の開始用量で経口投与した。
評 価 項 目	主要評価項目：奏効率(抗腫瘍効果の評価は，IMWG 奏効規準及び改訂版 IMWG（mIMWG）奏効規準に基づく) 副次評価項目：PFS，OS，奏効持続期間，奏効到達期間，TTP
結　　果	**有効性：（2020年8月3日クリニカルカットオフ）** **抗腫瘍効果** **奏効率**：83.3% (95%信頼区間：58.6～96.4%) **CR**：22.2% (4/18例) **VGPR**：38.9% (7/18例) **PR**：22.2% (4/18例) **p値（正確二項検定）**：＜0.001 安全性：安全性評価症例18例中16例（88.9%）に副作用が認められた。主な副作用（発現割合≧10%）は、「好中球減少症」77.8%（14例）、「発疹」33.3%（6例）、「白血球減少症」27.8%（5例）、「血小板減少症」22.2%（4例）、「便秘」11.1%（2例）、「発熱」11.1%（2例）であった。

＜外国第Ⅲ相臨床試験（MMY3013試験）＞[18)]

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、オープンラベル試験
対　　象	レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者304例
主な登録基準	・以下のいずれかに該当し、多発性骨髄腫と診断された患者 ・IgG多発性骨髄腫; 血清中M蛋白量≧1.0g/dL又は尿中M蛋白量≧200mg/24hr ・IgA、IgD、IgE又はIgM多発性骨髄腫; 血清中M蛋白量≧0.5g/dL又は尿中M蛋白量≧200mg/24hr ・血清検査又は尿検査で測定不能な軽鎖多発性骨髄腫;血清免疫グロブリンFLC≧10mg/dLかつ血清FLC比の異常 ・レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤両方を含む少なくとも1つ以上のレジメンによる治療を受け、IMWG基準に基づきPR以上の治療効果を認め、直近の治療中又は治療後にPDを認めた患者。前治療が1レジメンのみの場合、治療完了後60日以内にPDを認めた患者 ・ECOG PSスコア≦2の患者 ・前治療に対し毒性が発現した場合、回復又はGrade 1以下で安定している患者 ・臨床検査値が以下の全てを満たす患者 好中球絶対数：≧1.0×10^9/L ヘモグロビン値：≧7.5g/dL 血小板数： 形質細胞の割合が骨髄有核細胞の＜50%の場合≧75×10^9/L 形質細胞の割合が骨髄有核細胞の≧50%の場合≧50×10^9//L AST及びALT：≦正常値上限の2.5倍 総ビリルビン：≦正常値上限の1.5倍（ジルベール症候群の患者では直接ビリルビン≦正常値上限の1.5倍） クレアチニンクリアランス：≧30mL/min 補正血清カルシウム値：≦14.0mg/dL又は遊離イオン化カルシウム≦6.5mg/dL
主な除外基準	・妊娠又は授乳中の患者 ・抗CD38抗体による前治療を受けた患者 ・ポマリドミドによる治療を受けた患者 ・2週間以内又は治療薬の半減期の5倍のうち、いずれか長い方の期間内に抗骨髄腫治療を受けた患者 ・過去12週間以内に同種造血幹細胞移植又は自家造血幹細胞移植を行った患者 ・3年以内に多発性骨髄腫以外（皮膚扁平上皮癌及び皮膚基底細胞癌、子宮頸部上皮内癌、乳房上皮内癌、又はその他の非浸潤性病変を除く）の既往歴を有する患者 ・多発性骨髄腫の髄膜病変の臨床徴候を有する患者 ・慢性閉塞性肺疾患を有し、FEV1＜正常値の50%の患者 ・以下の心疾患の合併又は既往を有する患者 ・NYHA分類でクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全 ・心不整脈（CTCAE基準Grade 3以上）又は臨床的に重大な心電図異常 ・心電図が補正QTc>470 msecを示す患者 ・活動性のA型肝炎、B型肝炎、C型肝炎陽性、HIV陽性の患者 ・ポマリドミドの経口吸収に影響する可能性のある胃腸疾患を有する患者 ・形質細胞白血病（循環形質細胞>2.0×10^9/L）又はワルデンストレームマクログロブリン血症又はPOEMS症候群（多発性神経障害、臓器腫大、内分泌障害、モノクローナルタンパク質、及び皮膚の変化）又はアミロイドーシスの合併又は既往を有する患者 ・Grade 2以上の末梢性ニューロパチーの患者 ・前治療中にGrade 3以上の発疹を発現した患者 ・ランダム化前14日間に主要な外科手術（椎骨形成術は除く）を受けた、以前受けた手術から回復していない、又は治験薬の最終投与から2週間以内に手術を予定している患者 ・治験薬、ヒアルロニダーゼ、モノクローナル抗体、ヒトタンパク質、それらの賦形剤、哺乳類由来製品に対して過敏症の既往歴がある患者

試験方法

ポマリドミド+ダラツムマブ+デキサメタゾン併用投与群：
1サイクルを28日間とし、各サイクルの1～21日目にポマリドミド4mgを1日1回経口投与、ダラツムマブを1、2サイクル目は1日目、8日目、15日目、22日目に、3～6サイクル目は1日目と15日目、7サイクル以降は1日目に16 mg/kg（ダラツムマブ（遺伝子組み換え）点滴静注製剤）又は1800 mg（ダラツムマブ（遺伝子組み換え）・ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組み換え）配合皮下注製剤）を投与、デキサメタゾン40mg（75歳以上の患者には20mg）を1週間隔で静脈内又は経口投与した。

ポマリドミド+デキサメタゾン併用投与群：
1サイクルを28日間とし、各サイクルの1～21日目にポマリドミド4mgを1日1回経口投与し、デキサメタゾン40mg（75歳以上の患者には20mg）を1週間隔で静脈内又は経口投与した。

評価項目

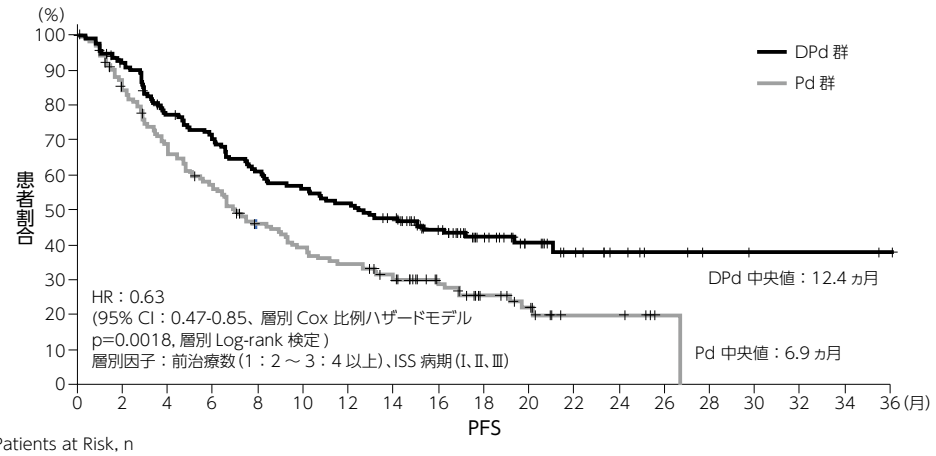
主要評価項目：PFS
副次評価項目：ORR、CR又はVGPR以上の奏効が認められた患者の割合、MRD陰性率、TTR、DoR、次治療開始までの期間、OS、安全性、HRQoL、EQ-５D-5L、ダラツムマブのT細胞に対する免疫調節作用、ダラツムマブの薬物動態、ダラツムマブ皮下注群におけるダラツムマブとrHuPH20の免疫原性

結果

有効性：（2020年7月21日データカットオフ）

	ポマリドミド+ダラツムマブ+デキサメタゾン併用投与群（n＝151）	ポマリドミド+デキサメタゾン併用投与群（n=153）
PFS		
中央値[a]（ヵ月） [両側95%信頼区間][b]	12.4 [8.34, 19.32]	6.9 [5.52, 9.26]
ハザード比[c] [両側95%信頼区間]	0.63 [0.47, 0.85]	
p値（層別log-rank検定）	0.0018	

国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)基準に基づくコンピュータ・アルゴリズムによる判定
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Pd療法群に対するDPd療法群のハザードの比。前治療数（1：2～3：4以上）、ISS病期（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ）による層別化
※Pd：ポマリドミド+デキサメタゾン併用投与、DPd：ポマリドミド+ダラツムマブ+デキサメタゾン併用投与



Patients at Risk, n

DPd 群	151	135	111	100	87	80	74	66	48	30	20	12	8	5	3	2	2	2	1
Pd 群	153	121	93	79	61	52	46	36	27	17	12	5	5	1	0	0	0	0	0

安全性：安全性評価症例149例中131例（87.9%）に副作用が認められた。主な副作用（発現割合≧10%）は、「好中球減少症」65.1%（97例）、「血小板減少症」22.8%（34例）、「白血球減少症」22.2%（33例）、「貧血」15.4%（23例）、「疲労」15.4%（23例）、「無力症」15.4%（23例）、「肺炎」12.1%（18例）「リンパ球減少症」10.1%（15例）であった。

ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用

＜国際共同第Ⅲ相臨床試験（MM-007試験）＞[19)]

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、実薬対照、オープンラベル、並行群間比較試験
実施地域	日本、米国、欧州(イスラエル、トルコ、ロシアを含む)、カナダ
対象	レナリドミドを含む1～3レジメンの治療歴がある再発又は難治性の多発性骨髄腫患者
主な登録基準	・血清中M蛋白量≧0.5g/dL又は尿中M蛋白量≧0.2g/24hrの患者 ・過去の骨髄腫治療歴が1レジメン以上3レジメン以下の患者(導入療法 ± 骨髄移植 ± 維持療法は1つのレジメンとみなす) ・過去にレナリドミドを含むレジメンを連続2サイクル以上投与されたことがある患者 ・ECOG PSスコア≦2の患者 ・直近の抗骨髄腫治療中又は治療後にPDを示した患者
主な除外基準	・過去にボルテゾミブを含むレジメンの投与中又は投与後60日以内にPDを示した患者 ・ランダム化前14日以内にGrade 3又は4、あるいは疼痛を伴うGrade 2の末梢性ニューロパチーが認められた患者 ・以下の臨床検査値異常のいずれかに該当する患者 - 好中球絶対数：＜ 1,000/μL - ヘモグロビン値：＜ 8 g/dL - 血小板数：形質細胞の割合が骨髄有核細胞の<50%の場合 ＜ 75,000/μL 形質細胞の割合が骨髄有核細胞の≧50%の場合 ＜ 30,000/μL - 補正血清カルシウム値：＞ 13.5mg/dL - AST又はALT：＞正常値上限の3倍 - 血清総ビリルビン：＞正常値上限の1.5倍 ・透析を必要とする重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス[CrCl]＜ 30mL/分)を有する患者 ・5年以内に多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍［皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮細胞癌、子宮頚部上皮内癌、乳房上皮内癌、前立腺癌の偶発的所見（TNM分類でT1a又はT1b）を除く］の既往歴がある患者 ・サリドマイド、レナリドミド、ボルテゾミブ、ホウ素、マンニトール、デキサメタゾンに対するアナフィラキシー又は過敏症の既往歴を有する患者 ・サリドマイド又はレナリドミドの投与中にGrade 3以上の発疹を発現した患者 ・以下の心疾患の合併又は既往を有する患者 - スクリーニング時の臨床的に重要な異常心電図所見 - NYHA分類でクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全 - 開始前12ヵ月以内の心筋梗塞 - Prinzmetal 型狭心症を含む不安定狭心症又はコントロール不良な狭心症 ・治験薬投与前28日以内に他の治験薬が投与された、又は他の治験薬投与後にその薬剤の半減期の5倍超経過していない、のいずれかに該当する患者 ・全身性の副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の併用が必要な患者 ・試験登録前3週間以内に副腎皮質ステロイド (prednisoneの投与量が ＞ 10mg/日又はそれと同等量)が投与された患者 ・規定された血栓塞栓症予防薬又は帯状疱疹予防薬を投与できない又は投与を受ける意思のない患者
試験方法	・ポマリドミド+ボルテゾミブ+デキサメタゾン併用投与群： 1サイクルを21日間とし、ポマリドミド4mgを各サイクルの1～14日目に1日1回14日間連日経口投与、ボルテゾミブ1.3mg/m²をサイクル1～8の1、4、8、11日目、サイクル9以降は各サイクルの1及び8日目に静脈内又は皮下投与、デキサメタゾン20mg（＞75歳には10mg）をサイクル1～8の1、2、4、5、8、9、11、12日目、サイクル9以降は各サイクルの1、2、8、9日目に1日1回経口投与 ・ボルテゾミブ+デキサメタゾン併用投与群： 1サイクルを21日間とし、ボルテゾミブ1.3mg/m²をサイクル1～8の1、4、8、11日目、サイクル9以降は各サイクルの1及び8日目に静脈内又は皮下投与、デキサメタゾン20mg（>75歳には10mg）をサイクル1～8 の1、2、4、5、8、9、11、12日目、サイクル9以降は各サイクルの1、2、8、9日目に1日1回経口投与

評価項目

主要評価項目：IMWG基準に基づくPFS
副次評価項目：OS、奏効率、奏効持続期間、安全性
IMWG基準に基づくIRAC判定を主評価とした

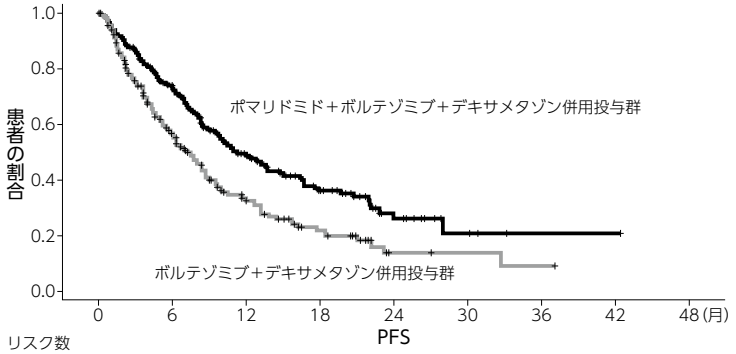
結果

有効性評価(2017年10月26日データカットオフ)

	ポマリドミド+ボルテゾミブ+デキサメタゾン併用投与群 (n=281)	ボルテゾミブ+デキサメタゾン併用投与群 (n=278)
PFS		
中央値[a](月) [両側95%信頼区間][b]	11.2 [9.66～13.73]	7.10 [5.88～8.48]
ハザード比[c] [両側95%信頼区間]	0.61 [0.49～0.77]	
p値(層別log-rank検定)	＜0.0001	
抗腫瘍効果		
奏効率 %	82.2	50.0
p値(層別CMH検定)	＜0.001	
奏効までの期間中央値(月) [範囲]	0.90 [0.7～5.7]	1.40 [0.7～6.8]
奏効持続期間中央値(週) [両側95%信頼区間][b]	13.70 [10.94～18.10]	10.94 [8.11～14.78]

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治療群間のハザード比。ベースライン時の年齢(≦75歳対>75歳)、過去の骨髄腫治療レジメン数(1対 > 1)、スクリーニング時のβ2ミクログロブリン値(<3.5mg/L対3.5～5.5 mg/L対>5.5mg/L)による層別化

PFS：MM-007試験(2017年10月26日データカットオフ)



リスク数

ポマリドミド+ボルテゾミブ+デキサメタゾン併用投与群	281	182	94	47	13	4	1	1	0
ボルテゾミブ+デキサメタゾン併用投与群	278	112	42	20	4	3	2	0	

安全性：「**Ⅷ-8-副作用**」の項参照

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「Ⅰ.-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

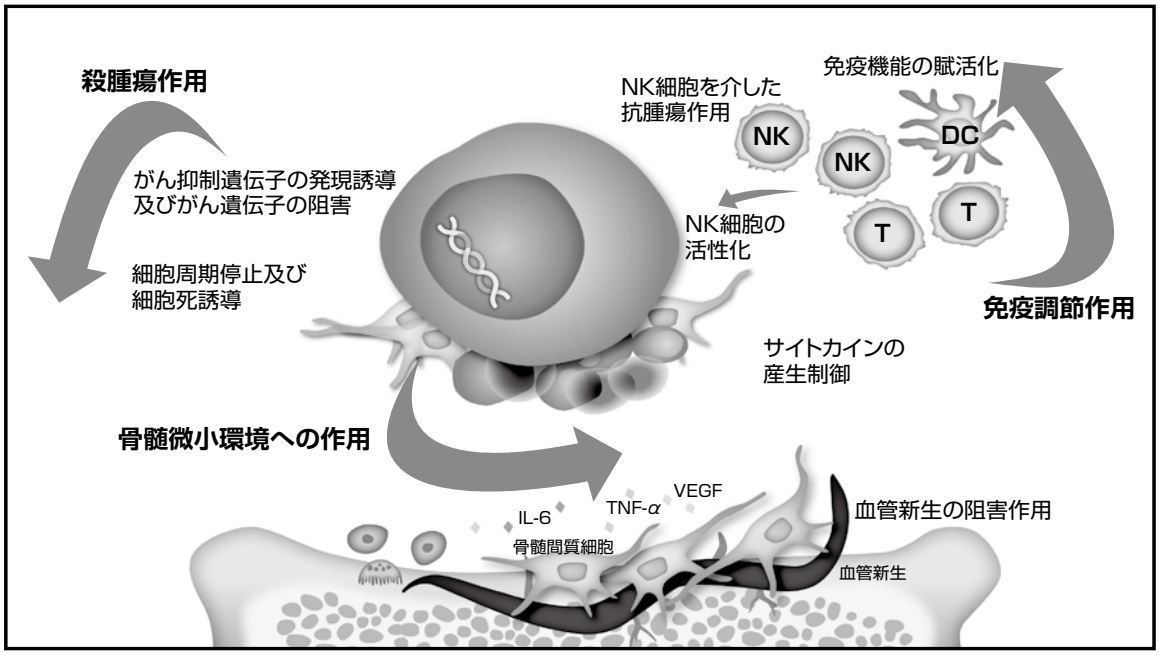
免疫調節薬[Lenalidomide、Thalidomide]

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

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

ポマリドミドの薬理作用(模式図)[20-23)]



(2)薬効を裏付ける試験成績

1)ヒト多発性骨髄腫細胞に対する殺腫瘍作用(*in vitro*)

①ヒト多発性骨髄腫細胞に対する増殖抑制作用[20、21)]

各種ヒト多発性骨髄腫細胞を用いてポマリドミドの増殖抑制作用を検討した結果、ヒト多発性骨髄腫細胞[線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)3*の遺伝子型が異なる3種類(H929、OPM-2、LP-1)、及びFGFR3を欠損したRPMI-8226]に対し、ポマリドミドは細胞増殖を抑制し、そのIC$_{50}$値は0.02～3.4 μMであった。また、ヒト多発性骨髄腫細胞(MM.1S)に対しても、増殖抑制作用を示すことが報告されている。

＊：4番染色体にコードされるチロシンキナーゼ型受容体で、骨髄腫細胞の増殖に寄与する。t(4;14)遺伝子転座が生じるとFGFR3蛋白の発現が上昇することが知られている。

ヒト多発性骨髄腫細胞に対するポマリドミドの作用

	IC_{50}値（μM）
MM.1S	0.01～0.1
H929（野生型FGFR3）	0.02
LP-1（FGFR3非恒常的活性型変異体）	0.05
RPMI-8226（FGFR3欠損変異体）	1.4
OPM-2（FGFR3恒常的活性型変異体）	3.4

［試験方法］
各種ヒト多発性骨髄腫細胞をポマリドミド0.0001～100μMで48時間又は72時間処理した後、［^{3}H］-チミジンを添加し、チミジン取り込みを指標に細胞増殖を評価し、ポマリドミドの細胞増殖阻害率を算出した。

②ポマリドミドとデキサメタゾン併用でのヒト多発性骨髄腫細胞に対する増殖抑制作用[20)]

各種ヒト多発性骨髄腫細胞（H929、KMS-12-BM、LP-1、OPM-2）を用いてポマリドミドの増殖抑制作用に対するデキサメタゾンの併用効果を検討した結果、LP-1、OPM-2に対し、ポマリドミドはデキサメタゾンとの併用により、相乗的に細胞増殖を抑制した。また、H929では、デキサメタゾンの細胞増殖抑制作用に対するポマリドミドによる相乗効果が認められた。デキサメタゾン非感受性であるKMS-12-BMでは、併用効果が認められなかった。

ヒト多発性骨髄腫細胞に対するデキサメタゾン併用有無でのポマリドミドの作用

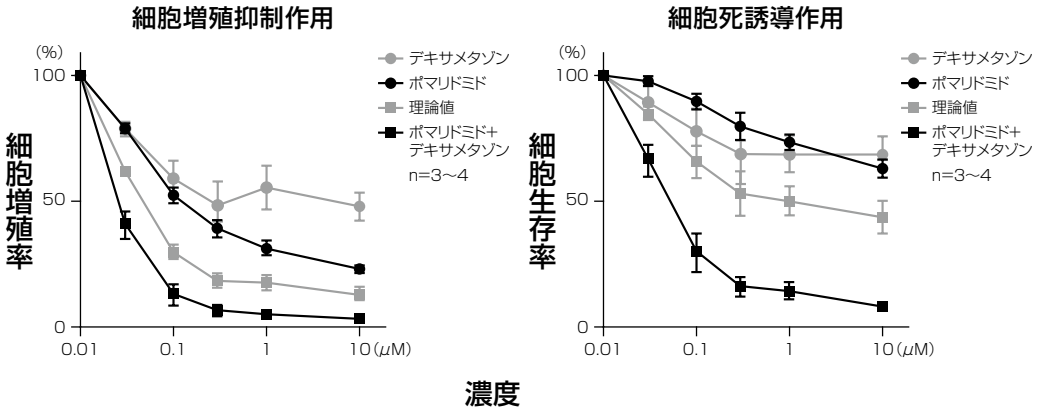
	IC_{50}値（μM）			
	LP-1	OPM-2	H929	KMS-12-BM
ポマリドミド	＞100	17.3	0.14	0.031
デキサメタゾン	52.0	0.18	0.046	＞100
ポマリドミド＋デキサメタゾン（固定濃度）	0.0083 相乗効果あり	0.031 相乗効果あり	0.19 相加効果なし	0.055 相加効果なし
ポマリドミド（固定濃度）＋デキサメタゾン	0.00013 相乗効果あり	0.00011 相乗効果あり	0.0011 相乗効果あり	＞100 相加効果なし

［試験方法］
各種ヒト多発性骨髄腫細胞をデキサメタゾン存在下/非存在下にてポマリドミドで3日間処理し、デキサメタゾン存在下ではデキサメタゾン濃度を変化させて2日間処理した。同様に、ポマリドミド存在下/非存在下にてデキサメタゾンで3日間処理し、ポマリドミド存在下ではポマリドミド濃度を変化させて2日間処理した。5日間の処理終了後、細胞内ATPを指標として、細胞増殖を測定した。

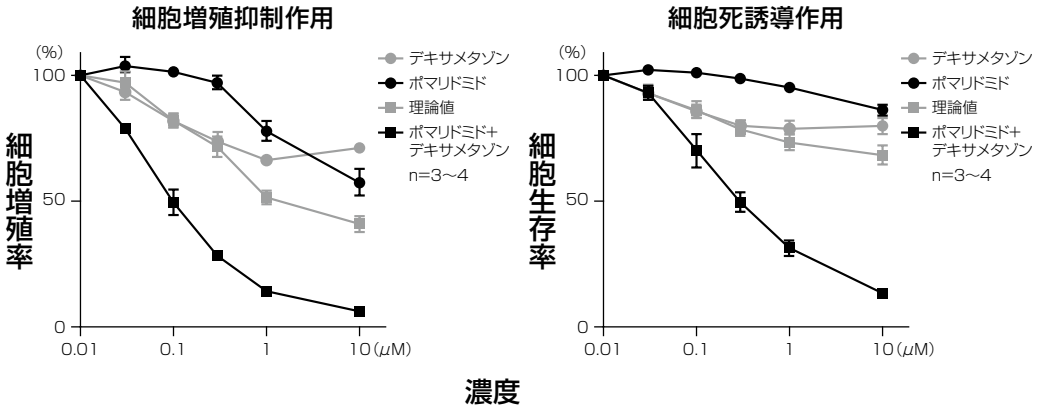
③レナリドミド耐性のヒト多発性骨髄腫細胞に対するポマリドミドとデキサメタゾン併用の増殖抑制作用[20]

レナリドミド感受性及び耐性ヒト多発性骨髄腫細胞（H929及び1051亜株）を用いて、ポマリドミドの細胞増殖抑制作用ならびに細胞死誘導作用に対するデキサメタゾンの併用効果を検討した結果、ポマリドミドはデキサメタゾンとの併用により、相乗効果が認められた。

レナリドミド感受性ヒト多発性骨髄腫細胞（H929）



レナリドミド耐性ヒト多発性骨髄腫細胞（1051亜株）



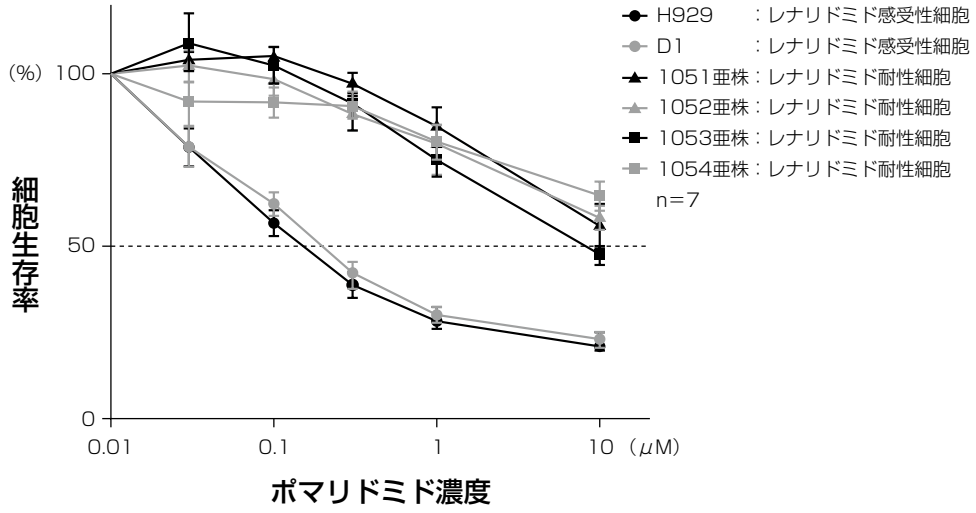
［試験方法］

レナリドミド感受性あるいは耐性ヒト多発性骨髄腫細胞をポマリドミド（0.01～10μM）及びデキサメタゾン存在下で5日間処理後、7-アミノアクチノマイシンD染色及びトリパンブルー染色を行って、細胞生存率を算出した。

④レナリドミド耐性のヒト多発性骨髄腫細胞に対する増殖抑制作用[20、22)]

レナリドミドに耐性な多発性骨髄腫細胞を調製し、ポマリドミドの増殖抑制作用を検討した結果、ポマリドミドのIC_{50}値は、レナリドミド感受性ヒト多発性骨髄腫細胞（H929）で0.2μM、レナリドミド耐性ヒト多発性骨髄腫細胞亜株で7.9μMであり、いずれでも細胞増殖を抑制した。

レナリドミド感受性及び耐性ヒト多発性骨髄腫細胞に対する増殖抑制作用



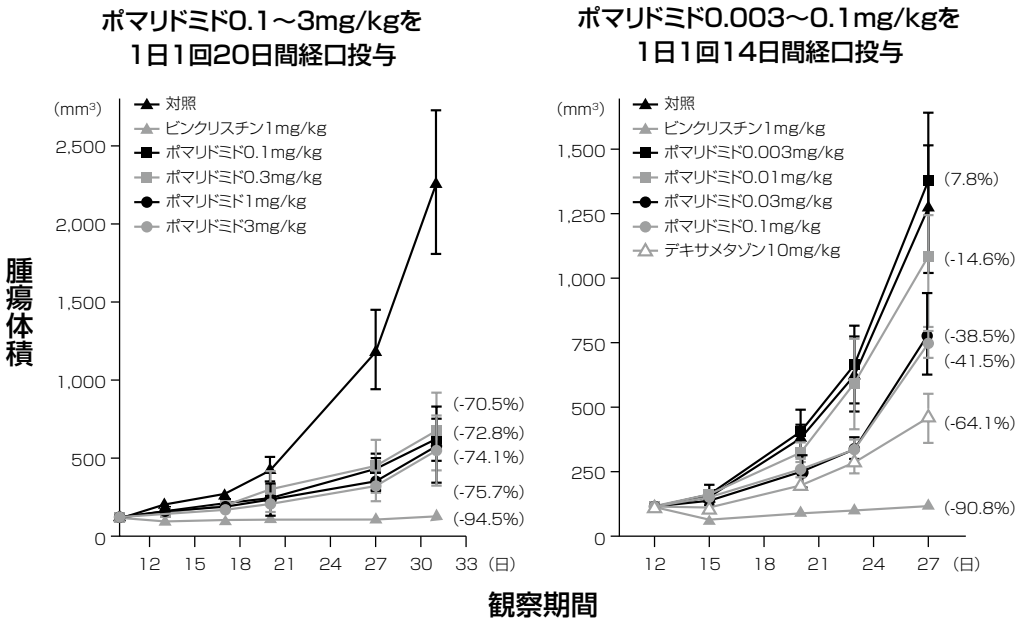
[試験方法]
レナリドミド感受性あるいは耐性のヒト多発性骨髄腫細胞をレナリドミド非存在下で3～5日間培養した後、ポマリドミド0.01～10μMで5日間処理し、トリパンブルーで死細胞を判別して、細胞生存率を算出した。

2)ヒト多発性骨髄腫細胞及びレナリドミド耐性ヒト多発性骨髄腫細胞亜株移植マウスに対する殺腫瘍作用（マウス）[20)]

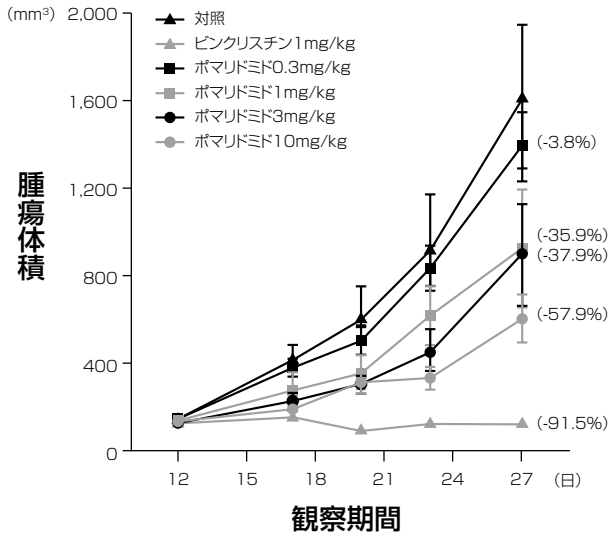
ヒト多発性骨髄腫細胞（H929）又はレナリドミド耐性H929細胞亜株を移植した重症複合免疫不全（SCID）マウスを用いてポマリドミドの抗腫瘍効果を*in vivo*で検討した。H929細胞を移植したマウスにポマリドミド0.1～3mg/kgを1日1回20日間経口投与した場合、いずれの投与群でも溶媒対照群と比較して腫瘍体積の増加が抑制された。また、0.003～0.1mg/kgを1日1回14日間経口投与した場合、0.01～0.1mg/kgで用量依存的な腫瘍増殖抑制作用が認められた。

また、レナリドミド耐性H929細胞亜株を移植したマウスにポマリドミド0.3～10mg/kgを1日1回14日間経口投与した場合、1、3及び10mg/kg投与群で溶媒対照群と比較して腫瘍体積の増加が抑制された。0.3mg/kg投与群では溶媒対照群と差は認められなかった。

ヒト多発性骨髄腫細胞移植マウスの腫瘍体積の推移



レナリドミド耐性ヒト多発性骨髄腫細胞亜株移植マウスの腫瘍体積の推移



[試験方法]

ヒト多発性骨髄腫細胞（H929）又はレナリドミド耐性H929細胞亜株をSCIDマウス（8～12匹/群）に移植し、10～12日後に腫瘍体積が約125mm³（75～200mm³）になった動物を選択し、溶媒対照群、ポマリドミド群、陽性対照（ビンクリスチン）群にランダムに分け、溶媒又はポマリドミドは1日1回で14日間又は20日間経口投与した。ビンクリスチンは4日に1回、計2回静脈内投与した。1週間に2回の頻度で腫瘍体積を測定し、溶媒対照と比較した。

3)免疫調節作用(*in vitro*)

①サイトカイン産生制御作用[20)]

ポマリドミドでヒト末梢血単核球(PBMC)を処理し、その後リポポリサッカライド(LPS)刺激18時間後又は24時間後に産生される各サイトカイン量を測定した。その結果、ヒトPBMCより産生されるIL-12、IL-1β、IL-6、MCP-1、MIP-1α、TNF-α、GM-CSFに対して、ポマリドミドは濃度依存的な阻害活性を示し、IC_{50}値はそれぞれ0.010、0.020、0.040、1.3、0.91、0.016及び0.15μMであった。一方、抗炎症性サイトカインであるIL-10の産生は増強され、EC_{50}値は0.041μMであった。

ヒトPBMCをLPSで刺激した際のサイトカイン産生に対するポマリドミドの作用

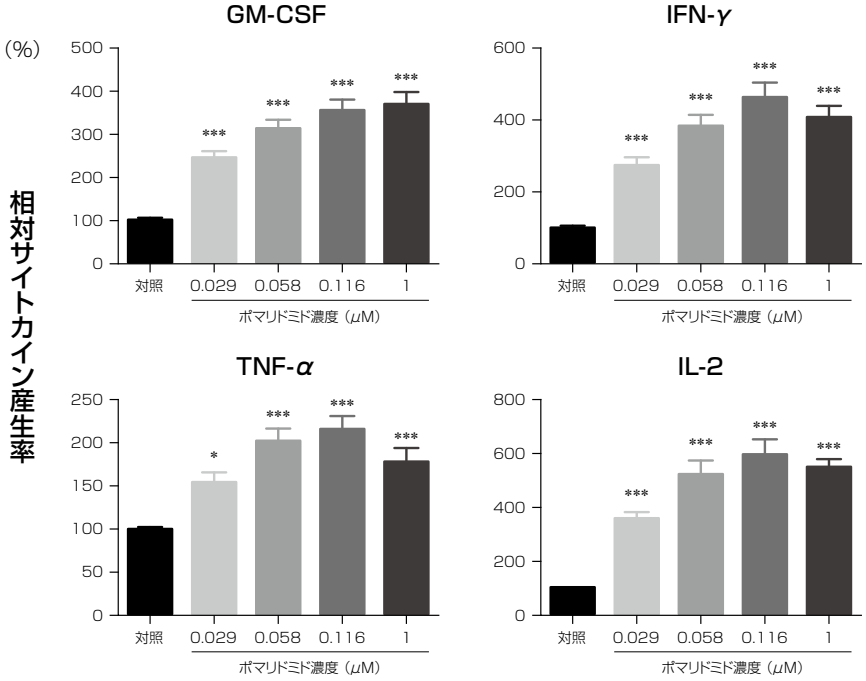
サイトカイン	抑制作用(IC_{50}値)(μM)	
	LPS(1ng/mL)刺激時	LPS(100ng/mL)刺激時
TNF-α	0.016	0.01
IL-1β	0.020	0.02
IL-6	0.040	0.02
IL-12	0.010	0.002
MCP-1	1.3	0.2
MIP-1α	0.91	0.02
サイトカイン	増強作用	
	LPS(1ng/mL)刺激時：EC_{50}値(μM)	LPS(100ng/mL)刺激時：6μM時の増加%
IL-10	0.041	416%
RANTES	作用なし	241%

[試験方法]
ポマリドミドでヒトPBMCを処理し、その後LPS1又は100ng/mL刺激により、18時間後又は24時間後に産生される各サイトカイン量を測定した。

②T細胞活性化促進作用[20)]

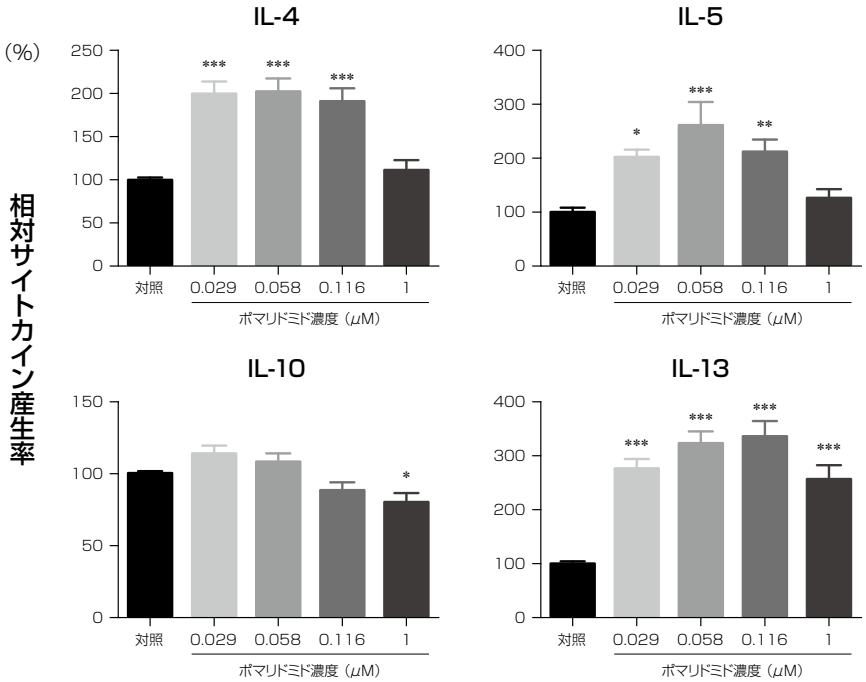
ヒト末梢血を用い、CD3抗体刺激によるTh1サイトカイン(GM-CSF、IFN-γ、TNF-α、IL-2)及びTh2サイトカイン(IL-4、IL-5、IL-10、IL-13)産生に対するポマリドミドの作用を検討した。その結果、ポマリドミドは、Th1サイトカイン(GM-CSF、IFN-γ、TNF-α、IL-2)産生を有意に増強し、特に0.029～0.116μMでは濃度依存性が認められた。また、Th2サイトカイン(IL-4、IL-5、IL-13)産生も有意に促進した。

CD3抗体で刺激した末梢血でのTh1サイトカイン産生に対するポマリドミドの作用



＊：p<0.05、＊＊＊：p<0.001 vs 溶媒(DMSO)対照群(一元配置分散分析後、Dunnett検定)
各ドナーからの末梢血で4回測定し、DMSO対照群を100%とした平均値±標準誤差

CD3抗体で刺激した末梢血でのTh2サイトカイン産生に対するポマリドミドの作用



＊：p<0.05、＊＊：p<0.01、＊＊＊：p<0.001 vs 溶媒(DMSO)対照群(一元配置分散分析後、Dunnett検定)
各ドナーからの末梢血で4回測定し、DMSO対照群を100%とした平均値±標準誤差

[試験方法]
ドナー6例から採取した末梢血にポマリドミド(0.029、0.058、0.116及び1μM)を添加して1時間処理した後、CD3抗体で被覆したシリンジ内蔵型白血球細胞培養システムに試料を移し、さらに42時間処理後、末梢血中のT細胞から産生される各種サイトカインを測定した。
ポマリドミド濃度0.029、0.058及び0.116μMは、ヒトにポマリドミド0.5、1及び2mgを投与した際の最高血漿中濃度にそれぞれ相当する。

③NK細胞活性化促進作用[20)]

PBMC共培養モデルを用いて、種々の腫瘍細胞に対するNK細胞介在性細胞障害へのポマリドミドの影響を検討した。その結果、ポマリドミドは慢性骨髄性白血病細胞、非ホジキンリンパ腫細胞でPBMCの細胞障害性を促進した。

各種腫瘍細胞に対するPBMC/NK細胞の細胞障害性に対するポマリドミドの作用

腫瘍細胞		PBMCによる障害作用	濃度（μM）	細胞障害性の最大増加
慢性骨髄性白血病	K562	↑	1、10	2.9倍（1μM添加時）
非ホジキンリンパ腫	Raji	↑	0.003～30	2.5倍（0.3μM添加時）

［試験方法］
慢性骨髄性白血病細胞（K562）、非ホジキンリンパ腫細胞（Raji）をPKH26赤色蛍光色素で標識（40分間処理）後、ヒトPBMCと3時間共培養し、Annexinシステムを用いた細胞死のアッセイを行った。

④抗体依存性細胞障害活性増強作用[20)]

非ホジキンリンパ腫細胞を用いて、抗体治療薬（リツキシマブ）とポマリドミドを併用したときの抗体依存性細胞障害（ADCC）活性の増強を検討した。その結果、ポマリドミドはNK細胞のADCC活性を増強した。

腫瘍細胞株に対するポマリドミドと抗体治療薬の併用下でのADCC活性の増強

腫瘍細胞株		抗体治療薬	ポマリドミドのADCC活性増強作用
非ホジキンリンパ腫	Farage	リツキシマブ	2～4倍
	Raji	リツキシマブ	2倍
	Namalwa	リツキシマブ	4倍

［試験方法］
非ホジキンリンパ腫細胞（Farage、Raji及びNamalwa）は、リツキシマブ（20μg/mL）で前処理し、ポマリドミド（0.008～5μM）存在下ならびにIL-2又はIL-12（いずれも10ng/mL）存在下で一晩処理したヒト末梢血より単離したNK細胞を作用させた。各腫瘍細胞に対するNK細胞のADCC活性を乳酸脱水素酵素の遊離で測定した。

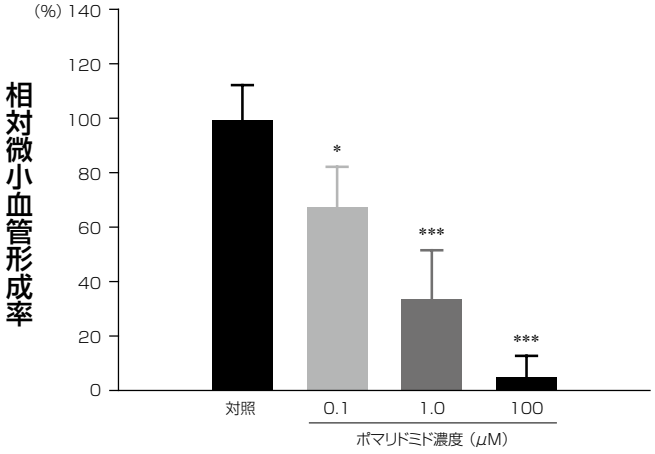
4）血管新生阻害作用（*in vitro*）

①血管芽形成阻害作用[20)]

ヒト臍帯動脈リング標本を用いてポマリドミド（0.1～100μM）の血管新生阻害活性を検討したところ、ポマリドミドはヒト臍帯動脈リング標本からの微小血管形成を有意かつ濃度依存的に阻害し、そのIC$_{50}$値は0.33μMであった。

注意：本剤の効能・効果は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」である。

ヒト臍帯動脈組織の血管新生(発芽領域)に対するポマリドミドの作用



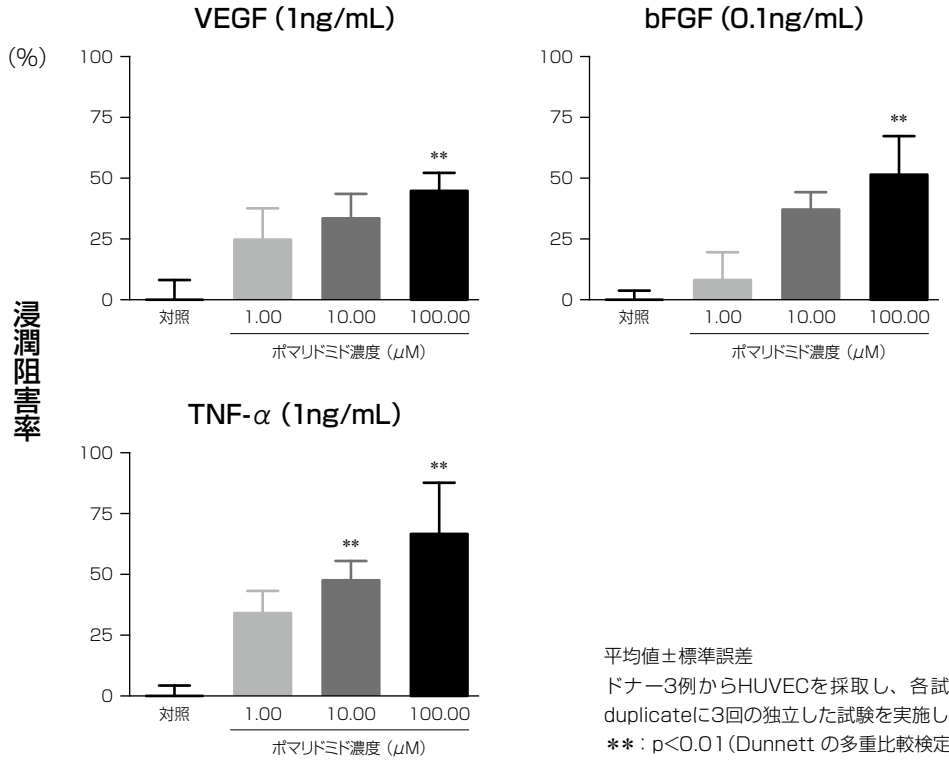
平均値±標準偏差
＊：p<0.05、＊＊＊：p<0.001 vs 陰性対照群(一元配置分散分析後、Newman-Keuls多重比較検定)

[試験方法]
ヒト臍帯動脈リング標本を血管内皮細胞用増殖培地(EGM-2)で24時間培養した後、ポマリドミドを添加し、培養液を週2回交換しながら、曝露処理を3週間又は4週間行い、血管芽形成を画像で解析した。

②ヒト臍帯静脈内皮細胞浸潤阻害作用[20]

VEGF、bFGF、TNF-αによりヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)において浸潤を誘発し、ポマリドミド(1、10又は100μM)で処置して浸潤細胞数を測定したところ、ポマリドミドはVEGF、bFGF、TNF-αによるHUVECの浸潤反応を有意に阻害した。

HUVECの浸潤に対するポマリドミドの作用



平均値±標準誤差
ドナー3例からHUVECを採取し、各試験はduplicateに3回の独立した試験を実施した。
＊＊：p<0.01(Dunnett の多重比較検定)

[試験方法]
ポマリドミド(1、10又は100μM)存在下、37℃、5%CO_2環境下でHUVECを22±1時間処置し、フィブロネクチン・コート膜を通過した浸潤細胞数を測定した。浸潤誘発はVEGF、bFGF、TNF-αを用いた。

③微小血管形成阻害作用[23)]

ラット大動脈モデル及びヒト臍帯静脈モデルを用いて、微小血管形成に対するポマリドミド（1又は10μg/mL）の作用を検討した結果、ラット大動脈モデルではポマリドミド10μg/mLで添加4日目に微小血管形成が阻害され、10日目では90%の阻害に達した。ヒト臍帯静脈モデルでも、ポマリドミド10μg/mLで阻害が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

該当資料なし

2) 作用持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人多発性骨髄腫患者での単回及び反復投与時の薬物動態：国内第Ⅰ相臨床試験(MM-004試験)[9)]

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者12例にポマリドミド0.5、2、4mgを単回及び反復経口投与したとき、ポマリドミド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(Vz/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。

日本人多発性骨髄腫患者での単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ

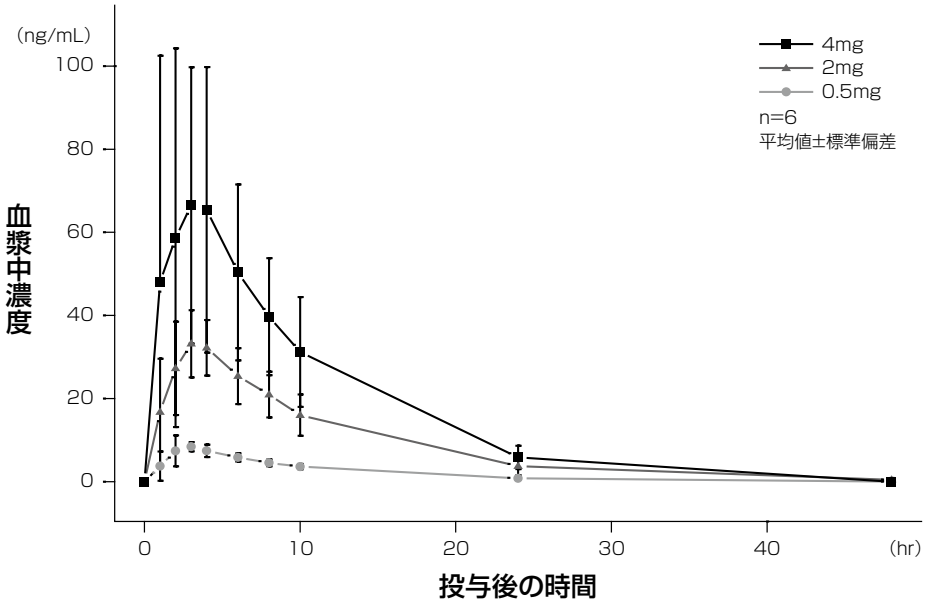
	0.5mg (n=6)	2mg (n=6)		4mg (n=6)	
	単回投与時 (1日目)	単回投与時 (1日目)	反復投与時 (10日目)*	単回投与時 (1日目)	反復投与時 (10日目)*
AUC_{24}(ng・hr/mL)	84.9(14.9)	364.4(20.3)	411.5(17.7)	685.7(43.1)	713.8(40.1)
AUC_{∞}(ng・hr/mL)	92.6(14.6)	411.0(26.4)	463.6(19.4)	750.1(44.8)	764.3(40.8)
C_{max}(ng/mL)	9.1(18.8)	35.6(15.9)	37.6(20.9)	70.2(49.7)	71.2(40.6)
t_{max}(hr)	2.0(0.9～4.0)	3.0(2.0～6.0)	3.0(1.0～4.0)	3.0(1.0～5.8)	4.0(2.0～4.0)
$t_{1/2}$(hr)	6.4(12.4)	6.9(20.7)	7.3(8.8)	6.0(21.1)	5.5(24.4)
CL/F(L/hr)	5.4(14.6)	4.9(26.4)	4.9(17.7)	5.3(44.8)	5.6(40.1)
V_z/F(L)	50(18.5)	48.2(15.9)	45.6(15.4)	46(37.4)	41.6(42.0)

幾何平均(CV%)。ただし、t_{max}は中央値(最小～最大)として示した。

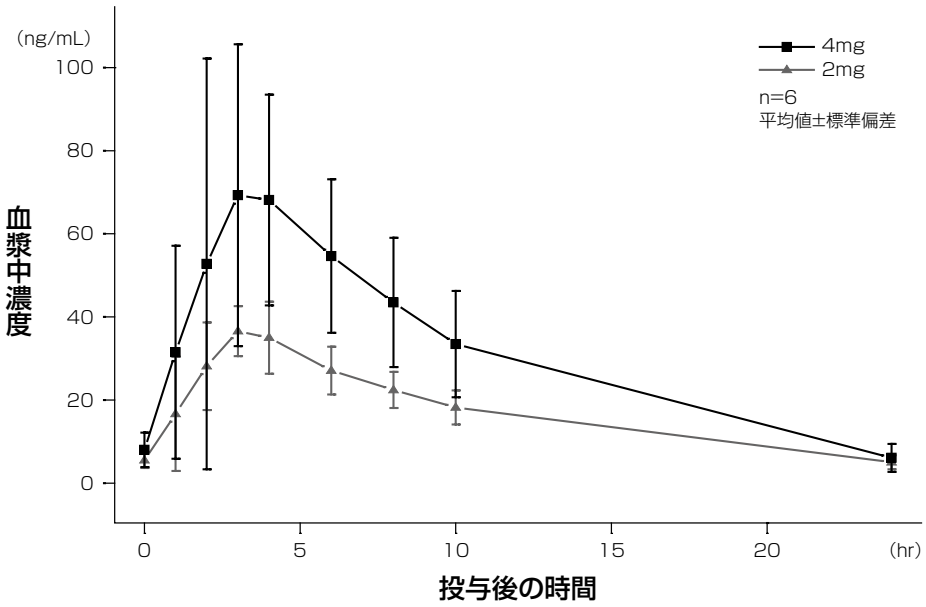
＊：1日目に単回投与後、2日目に休薬し、3～10日目に8日間反復投与した

注意：本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

日本人多発性骨髄腫患者での単回投与時の血漿中濃度の推移



日本人多発性骨髄腫患者での反復投与時の血漿中濃度の推移



2)多発性骨髄腫患者での単回及び反復投与時の薬物動態：外国第Ⅰ相臨床試験(MM-001試験)[6]

＜外国人のデータ＞

外国人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者28例に対してポマリドミド1、2、5、10mgを1日1回又は5mgを2日に1回28日間反復経口投与したとき、ポマリドミドはいずれの用量でも速やかに吸収された。$AUC_{0\text{-}\tau}$及びC_{max}は、1又は2mg群では投与1日目に比べ投与28日目で高く、蓄積性がみられたが、5mg群では投与1日目と28日目で大差なく、顕著な蓄積性は認められなかった。

注意：本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

外国人多発性骨髄腫患者での単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ

	1mgQD群		2mgQD群		5mgQD群		10mgQD群		5mgQOD群	
	単回投与時 (n=6)	反復投与時 (n=5)	単回投与時 (n=8)	反復投与時 (n=7)	単回投与時 (n=6)	反復投与時 (n=3)	単回投与時 (n=3)	反復投与時 (n=0)	単回投与時 (n=4)	反復投与時 (n=4)
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng・hr/mL)	132 (21.0)	256*1 (42.4)	205 (39.3)	306*2 (55.4)	493 (39.3)	502 (93.2)	849 (22.5)	NC	470*3 (93.0)	662*3 (123)
C_{max} (ng/mL)	14.6 (25.8)	22.2 (34.2)	24.5 (34.6)	31.9 (40.6)	45.2 (20.9)	48.1 (95.1)	95.0 (11.1)	NC	45.8*3 (52.8)	62.9*3 (62.1)
t_{max} (hr)	2.75 (0.750～8.00)	3.00 (2.00～6.00)	2.50 (0.750～4.00)	2.92 (0.500～4.00)	2.50 (2.00～6.00)	4.00 (3.00～8.00)	1.50 (0.750～2.50)	NC	3.00*3 (1.50～8.17)	2.50*3 (1.58～4.00)
$t_{1/2}$ (hr)	6.76 (46.5)	6.45*3 (5.23)	7.21 (18.1)	7.87*2 (25.2)	7.95 (45.5)	6.99 (64.0)	6.79 (7.12)	NC	8.92*3 (34.8)	8.43*3 (58.4)

NC：算出せず、QD：1日1回投与、QOD：2日に1回投与
幾何平均(CV%)。ただし、t_{max}は中央値(最小～最大)として示した。
＊1：n=4、＊2：n=6、＊3：n=3

3)多発性骨髄腫患者での低用量デキサメタゾン併用投与時の薬物動態：外国第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MM-002試験）[7、8)]

＜外国人のデータ＞

外国人の再発難治性の多発性骨髄腫患者14例に対して、ポマリドミド(4mgを1日1回1～21日目に経口投与)を単独投与、又は低用量デキサメタゾン[40mg(＞75歳には20mg)を1日1回1、8、15、22日目に経口投与]を併用投与したとき、ポマリドミドはいずれの群でも速やかに吸収された。$AUC_{0\text{-}t}$及びC_{max}は、ポマリドミド単独投与群と低用量デキサメタゾン併用投与群とで大きな違いはなかった。また$AUC_{0\text{-}t}$及びC_{max}は、低用量デキサメタゾン併用の有無にかかわらず、投与8日目では投与1日目と比べて高かった。

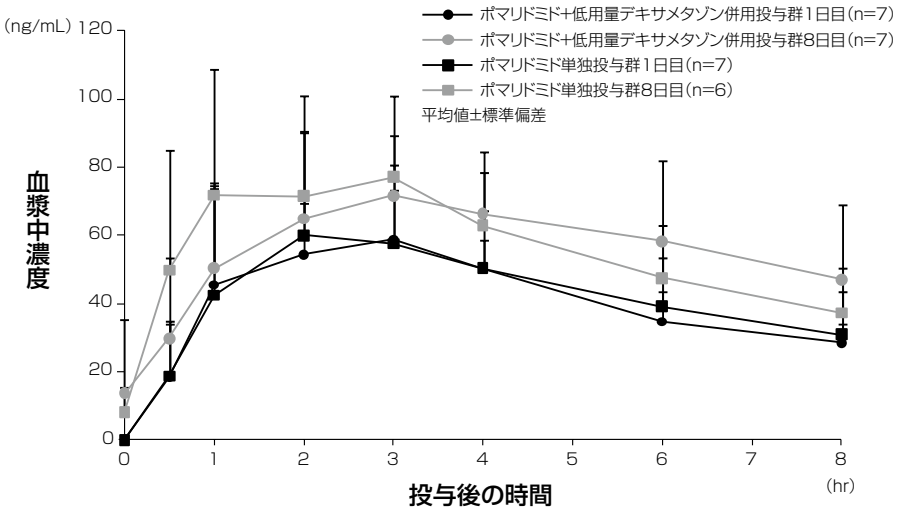
外国人多発性骨髄腫患者での低用量デキサメタゾン併用及び非併用時の薬物動態パラメータ

	ポマリドミド＋低用量デキサメタゾン併用投与群		ポマリドミド単独投与群	
	単回投与：1日目 (n=7)	反復投与：8日目 (n=7)	単回投与：1日目 (n=7)	反復投与：8日目 (n=5)
$AUC_{0\text{-}t}$(ng･hr/mL)	300(39.9)	382(55.5)	314(43.9)	411(28.2)
C_{max}(ng/mL)	62.4(28.1)	73.2(35.3)	64.6(39.2)	78.8(27.7)
t_{max}(hr)	2.00 (1.00～3.00)	3.00 (2.00～6.00)	2.00 (1.00～4.00)	2.00 (1.00～3.00)

幾何平均(CV%)。ただし、t_{max}は中央値(最小～最大)として示した。

注意：本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

外国人多発性骨髄腫患者での低用量デキサメタゾン併用及び非併用時の血漿中濃度の推移



4)多発性骨髄腫患者でのボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与時の薬物動態：外国第Ⅰ相臨床試験（MM-005試験）[10、11]

＜外国人のデータ＞

・MTD決定期及び投与経路検討期(SCコホート)

外国人多発性骨髄腫患者3～12例を対象に、ボルテゾミブ1.0mg/m^{2}又は1.3mg/m^2、デキサメタゾン20mg（＞75歳は10mg）と併用投与した時、投与8日目のポマリドミド曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$及びC_{max}）は、1～4mgの用量範囲で用量に依存して増加する傾向がみられた。また、ボルテゾミブの投与経路（静脈内又は皮下投与）はポマリドミドの曝露に対して臨床的に明らかな影響を及ぼさなかった。

外国人多発性骨髄腫患者でのボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与時の薬物動態パラメータ

	コホート1 (n=3)	コホート2 (n=3)	コホート3 (n=3)	コホート4 (n=3)	コホート5 (n=3)	SCコホート (n=12)
$AUC_{0\text{-}t}$(μg·hr/L)	86.65 (36.0)	131.11 (40.9)	223.65 (50.5)	271.05 (29.8)	323.05 (28.5)	309.37 (36.4)
C_{max}(μg/L)	19.04 (27.6)	31.15 (54.2)	48.46 (41.0)	58.83 (16.7)	71.76 (22.5)	73.81 (32.9)
t_{max}(hr)	4.00 (0.9～6.0)	4.00 (2.0～4.0)	2.00 (1.0～2.0)	2.00 (1.0～5.8)	4.03 (1.9～4.1)	1.83 (0.9～4.2)

幾何平均（CV%）、ただし、t_{max}では、中央値（最小～最大）として示した。
コホート1：P（1mg）＋B（IV）（1mg/m^2）＋d；コホート2：P（2mg）＋B（IV）（1mg/m^2）＋d；コホート3：P（3mg）＋B（IV）（1mg/m^2）＋d；コホート4：P（4mg）＋B（IV）（1mg/m^2）＋d；コホート5：P（4mg）＋B（IV）（1.3mg/m^2）＋d；SC コホート：P（4mg）＋B（SC）（1.3mg/m^2）＋d

・MTD確認期

外国人多発性骨髄腫患者7例を対象に、ポマリドミド4mgをボルテゾミブ（1.3mg/m^2、静脈内投与）及びデキサメタゾンと併用投与した時、投与8日目の血漿中ポマリドミドのt_{max}は0.5～6.0時間であり、C_{max}に到達後に血漿中ポマリドミドは単相性に消失した。$t_{1/2}$の幾何平均は7.12時間、CL/Fの幾何平均は5.75L/hであった。

注意：本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

<外国人のデータ(高脂肪食の摂取)>[24)]

健康成人27例にポマリドミド4mgを高脂肪食[総カロリー約800～1,000kcal(約50%が脂肪)]の食後に単回経口投与したとき、食後/絶食下の幾何平均比%は、$AUC_{0\text{-}t}$では92%、C_{max}では73%であった。

2) 併用薬の影響

①ポマリドミドとケトコナゾール(CYP3A4阻害剤)及びフルボキサミンマレイン酸塩(CYP1A2阻害剤)との薬物相互作用

「**Ⅷ-7-(2)併用注意とその理由**」の項参照

②ポマリドミドとデキサメタゾンとの薬物相互作用

「**Ⅶ-1-(2)臨床試験で確認された血中濃度**」の項参照

③ポマリドミドとカルバマゼピン(CYP3A4誘導剤)との薬物相互作用

<外国人のデータ:外国第Ⅰ相臨床試験(健康成人;CP-008試験:Part2)>[25、26)]

健康成人男性16例を対象に、ポマリドミドにカルバマゼピンを併用した場合のポマリドミドの薬物動態をポマリドミド単独投与時と比較した。その結果、ポマリドミド単独投与時と比較して、ポマリドミドとカルバマゼピンを併用した際のポマリドミドのAUC_{∞}及びC_{max}はそれぞれ約20%及び25%減少した。

カルバマゼピン併用時の薬物動態パラメータ

	ポマリドミド単独投与 (n=16)	ポマリドミド+ カルバマゼピン併用投与 (n=16)	幾何平均比 (%) [90%信頼区間]
AUC_{∞} (ng・h/mL)	529.2	421.6	79.7 [73.2～86.7]
C_{max} (ng/mL)	48.8	36.6	75.0 [67.8～83.1]

AUC_{∞}、C_{max}は幾何平均

投与スケジュール:

・ポマリドミド単独投与:ポマリドミド4mgを単回経口投与

・ポマリドミド+カルバマゼピン併用投与:カルバマゼピン(100～200mg、1日1～2回投与)を反復投与後、ポマリドミド4mgを単回経口投与

注意:本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合:通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合:通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

国内第Ⅰ相臨床試験(MM-004試験)で、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者12例にポマリドミド0.5、2、4mgを単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ(クリアランス、分布容積)をノンコンパートメントモデルを用いて算出した[9)]。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

国内第Ⅰ相臨床試験(MM-004試験)で、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者12例にポマリドミド0.5、2、4mgを単回及び反復経口投与したとき、ポマリドミドの経口クリアランス(CL/F)は以下のとおりである[9)]。

経口クリアランス

	0.5mg (n=6)	2mg (n=6)		4mg (n=6)	
	単回投与時 (1日目)	単回投与時 (1日目)	反復投与時 (10日目)*	単回投与時 (1日目)	反復投与時 (10日目)*
CL/F(L/hr)	5.4(14.6)	4.9(26.4)	4.9(17.7)	5.3(44.8)	5.6(40.1)

幾何平均(CV%)

＊：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

(5) 分布容積

国内第Ⅰ相臨床試験(MM-004試験)で、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者12例にポマリドミド0.5、2、4mgを単回及び反復経口投与したとき、みかけの分布容積(Vz/F)は以下のとおりである[9)]。

みかけの分布容積

	0.5mg (n=6)	2mg (n=6)		4mg (n=6)	
	単回投与時 (1日目)	単回投与時 (1日目)	反復投与時 (10日目)*	単回投与時 (1日目)	反復投与時 (10日目)*
V_z/F(L)	50(18.5)	48.2(15.9)	45.6(15.4)	46(37.4)	41.6(42.0)

幾何平均(CV%)

＊：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

注意：本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(6) その他

該当しない

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

NONMEMを用い、2-コンパートメントモデルを適用した[27]。

(2) パラメータ変動要因

<外国人のデータ>[27]

ポピュレーション薬物動態解析を行った結果、健康成人及び多発性骨髄腫患者のCL/F、みかけの中央コンパートメント分布容積(V_2/F)はいずれも同程度であった。みかけのコンパートメント間クリアランス(Q/F)、みかけの末梢コンパートメント分布容積(V_3/F)は、健康成人と比較して、多発性骨髄腫患者で、それぞれ約3.7倍、8倍高かった。

4. 吸収

<外国人のデータ>[28]

健康成人男性(n=8)に[^{14}C]-ポマリドミド2mgを単回経口投与したとき、投与後8日間(192時間)に投与量の約88%の放射活性が排泄物(尿及び糞便)中から回収され、その大部分(投与量の80.3%)は投与後48時間に回収された。また、投与量の約73%が尿中に回収され、約15%が糞便中に回収された。したがって、少なくとも投与量の約73%が体内に吸収されたことが示された。

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>

カニクイザルにポマリドミド2mg/kgを経口投与したときの経口バイオアベイラビリティは約100%であった。

注意:本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合:通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合:通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

5. 分布

該当資料なし

＜参考＞[29、30]

有色ラット（雄）に［^{14}C］-ポマリドミド100mg/kgを単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）で組織分布を検討した。その結果、放射能は組織内に広く分布し、血液及び血漿を含むほとんどの組織中放射活性は、投与3時間後で最高濃度に達した後、12時間後に定量限界（0.418μg equiv/g）未満となり、72時間後にすべての組織中放射活性は定量限界未満となった。最も高い放射活性を示した組織は盲腸であり、次いで膀胱、小腸及び胃であった。

［^{14}C］-ポマリドミド単回経口投与後の各組織における放射能分布

組織		投与後の組織内濃度（μg equiv/g組織）						
		0.5時間	1時間	3時間	6時間	8時間	12時間	24時間
血管/リンパ	心臓中血液	0.685	0.840	1.696	0.987	0.962	NI	NI
	血液（LSC）	0.537	0.573	0.848	0.817	0.638	0.183	0.101
	血漿（LSC）	0.459	0.482	0.685	0.647	0.472	0.140	0.069
	リンパ節	0.499	0.585	0.883	1.106	1.008	NI	NI
	胸腺	1.069	0.783	1.376	0.914	0.787	NI	NI
排泄/代謝	胆汁（胆管）	6.063	6.486	9.962	9.486	1.777	NI	NI
	腎皮質	1.333	2.297	5.635	3.007	2.163	NI	NI
	腎髄質	1.091	5.140	5.477	1.940	2.480	NI	NI
	肝臓	2.341	1.469	2.589	1.835	1.513	BQL	NI
	膀胱	0.762	4.388	6.729	28.466	9.005	19.362	NI
	膀胱（内容物）	14.728	14.092	66.639	47.222	52.370	24.360	NI
中枢神経系	大脳	BQL	BQL	0.458	BQL	0.482	NI	NI
	小脳	BQL	BQL	0.582	BQL	BQL	NI	NI
	脊髄	BQL	BQL	0.728	BQL	BQL	NI	NI
生殖	精嚢	0.559	0.698	1.684	0.939	1.214	NI	NI
	精巣	0.587	BQL	1.483	0.786	0.497	NI	NI
消化器	盲腸	0.642	0.769	1.901	197.581	32.738	NI	NI
	食道	2.182	0.725	1.547	0.849	0.740	NI	NI
	大腸	0.784	1.392	1.308	1.006	1.007	NI	NI
	胃粘膜	12.492	9.615	2.891	1.284	1.612	NI	NI
	小腸	0.840	1.878	3.271	8.218	14.490	NI	NI
皮膚	有色皮膚	0.725	1.037	2.106	1.407	1.431	0.606	NI
眼	眼球血管膜	1.213	2.144	3.251	3.211	3.047	0.652	NI
	眼レンズ	BQL	BQL	0.433	BQL	0.490	BQL	NI

LSC：液体シンチレーションカウンター
BQL：定量限界（0.418μg equiv/g）未満
NI：オートラジオルミノグラフィーで同定不能

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

マウス（雄）にポマリドミド10、50mg/kgを単回経口投与し、血漿、脊髄及び脳中のポマリドミドをLC/MS/MS法で検討したところ、脊髄/血漿中濃度比は、いずれの投与量でも0.34であった。また、脳/血漿中濃度比は10及び50mg/kg投与で、それぞれ0.49、0.46であった[29]。

ラット（雄）にポマリドミド50mg/kgを単回経口投与し、投与後の血液中及び脳内非結合型ポマリドミドをマイクロダイアリシス法により採取し、LC/MS/MS法で測定したところ、非結合型ポマリドミドのAUC_tの脳/血液比は0.39±0.03であった[31]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞[29、32]

白色妊娠ウサギ（雌、5～7ヵ月齢）にポマリドミド5、10、100及び250mg/kgを1日1回、妊娠7～20日目まで経口投与し、LC/MS/MS法を用いて母動物及び胎児の血漿中ポマリドミド濃度を測定した。20日目の投与1.5～2時間後の胎児血漿中でのポマリドミド濃度は、19日目の母動物血漿中でのポマリドミドC_{max}の50±14%であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞[29]

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

(4) 髄液への移行性

「**Ⅶ-5-(1) 血液－脳関門通過性**」の項参照

(5) その他の組織への移行性

精液中へ移行する。

＜外国人のデータ＞[4、33]

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

注意：本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(6) 血漿蛋白結合率

<in vitro>[39]

ヒト血漿に、アセトニトリルに溶解したポマリドミド溶液（30、100、300、1,000ng/mL）を添加し、S体及びR体濃度を測定して蛋白結合率を算出した結果、R体の蛋白結合率は平均15.8%（各濃度で12.0%、12.6%、14.0%、24.9%）、S体の蛋白結合率は平均42.2%（各濃度で43.9%、41.1%、40.1%、43.7%）であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位

<in vitro、in vivo>[28]

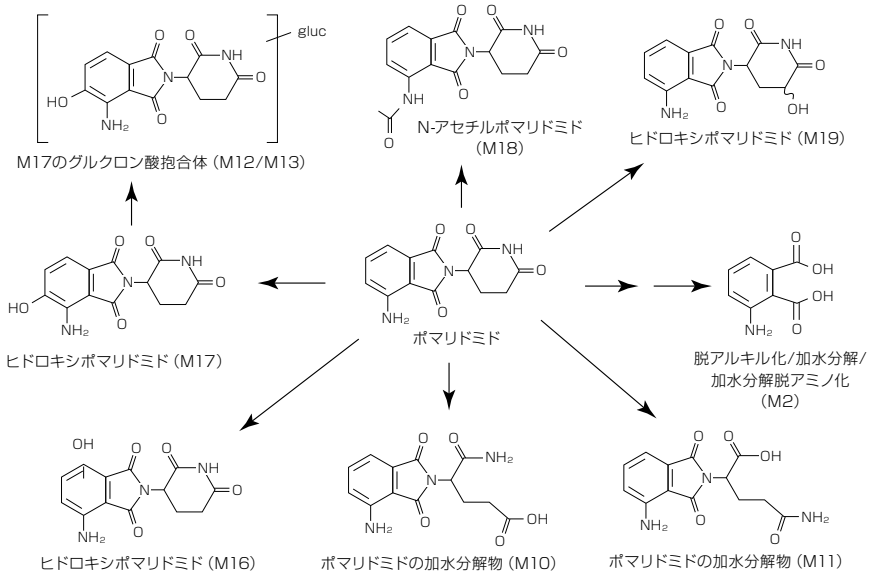
主に肝臓で水酸化物とそのグルクロン酸抱合体及び加水分解物に代謝される（加水分解物は肝細胞を含まない溶媒中でも生成された）。

2) 代謝経路

<外国人のデータ>[28]

健康成人男性（n=8）に[^{14}C]-ポマリドミド2mgを単回経口投与したとき、血漿中にはポマリドミド未変化体と8種類の代謝物が検出された。8種類の代謝物のうち、6種類（M2、M11、M12、M13、M16、M17）はラジオクロマトグラフィーで確認されたものの、各代謝物の$AUC_{0\text{-}t}$は血漿中総放射活性又はポマリドミド未変化体の10%以下であった。残りの2種類の代謝物（M18、M19）はいずれも微量で、質量分析法のみで検出された。
尿中の放射活性は概して代謝物に由来していた。主な代謝物はポマリドミドの加水分解物（M11）及び水酸化体のグルクロン酸抱合体（M12、M13）で、投与72時間後までに尿中からそれぞれ投与量の23.3%、17.1%、12.4%が回収された。その他、6種類の代謝物（M2、M10、M16、M17、M18、M19）が検出されたが、いずれも微量であった。
糞便中から4種類（M10、M11、M17、M18）の代謝物が検出されたが、いずれも微量であった。
以上より、ポマリドミドは主に加水分解及び水酸化とそのグルクロン酸抱合を介して代謝されると判断された。

ポマリドミドのヒトにおける推定代謝経路



注意：本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

<in vitro>[28)]

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

ポマリドミドの水酸化物(M17)の生成に関与するCYP450分子種

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

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、在存比率

1) 代謝物の活性の有無

<in vitro>[28)]

ポマリドミドの代謝物である水酸化体、加水分解物及びN-アセチル化体の多発性骨髄腫細胞増殖、T細胞でのIL-2産生及びLPS刺激PBMCでのTNF-α産生に対する効果を検討した。その結果、いずれの代謝物も多発性骨髄腫細胞増殖に対する阻害活性はポマリドミドよりも少なくとも26倍以上低く、T細胞及びPBMCに対する免疫調節活性はポマリドミドよりも少なくとも32倍以上低かった。

2) 存在比率

<外国人のデータ>[28)]

健康成人男性(n=8)に[^{14}C]-ポマリドミド2mgを単回経口投与したとき、血漿中にはポマリドミド未変化体と8種類の代謝物が検出された。8種類の代謝物のうち、6種類(M2、M11、M12、M13、M16、M17)の$AUC_{0\text{-}t}$は血漿中総放射活性又はポマリドミド未変化体の10%以下であった。残りの2種類の代謝物(M18、M19)はいずれも微量であった。

注意:本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合:通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合:通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

血漿、尿、糞便中で同定されたポマリドミド及び代謝物

代謝物	血漿中*1	排泄物中の割合(%投与量)		
		尿*2	糞便*2	合計*2
総放射活性	100	72.1	15.3	87.4
ポマリドミド未変化体	69.6	2.17	7.72	9.89
M2	1.71	1.44	ND	1.44
M10	ND	1.51	0.28	1.79
M11	6.34	23.3	0.33	23.6
M12	4.59	17.1	ND	17.1
M13	1.99	12.4	ND	12.4
M16	6.13	7.03	ND	7.03
M17	4.00	3.20	2.78	5.98
M18	D	0.08	D	0.08
M19	D	D	ND	D

D：LC/MS法でのみ検出され定量化されず、ND：検出されず

＊1：8例での幾何平均%AUC値[$AUC_{0\text{-}t}$(未変化体又は代謝物)／$AUC_{0\text{-}24}$(総放射活性)×100%]

＊2：0～72時間の尿中放射活性及び0～96時間の糞便中放射活性の投与量に対する平均割合%

7. 排泄

主に尿中に排泄される。

<外国人のデータ>[28)]

健康成人男性(n=8)に[^{14}C]-ポマリドミド2mgを単回経口投与したとき、投与後8日目までに尿中には投与量の約73%、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日目までの糞便中の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%(尿中2%及び糞便中8%)であった。

8. トランスポーターに関する情報

<in vitro>[26)]

ポマリドミドは、P糖蛋白、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3を阻害しなかった。

9. 透析等による除去率

<外国人のデータ>[35)]

重症腎機能障害患者7例のポマリドミドの透析クリアランスは約12L/hであり、全身クリアランス(約5L/h)より高かった。シミュレーションの結果、ポマリドミドを4時間の血液透析の開始前に投与したとき、ポマリドミドの曝露量は非透析時の50～70%に減少した。したがって、ポマリドミドは血液透析により除去される。

注意：本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

10. 特定の背景を有する患者

1)肝機能障害患者での薬物動態：外国第Ⅰ相臨床試験(CP-009試験)[36、37]

＜外国人のデータ＞

健康成人(8例)と、肝機能に軽度(Child-Pugh分類A)、中等度(Child-Pugh分類B)及び重度(Child-Pugh分類C)の障害を有する患者(各8例)を対象に、ポマリドミド4mgを単回経口投与した時の薬物動態解析を行った。その結果、健康成人に対する軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者のC_{max}の比はそれぞれ0.942、0.948及び0.758であり、AUCの比はそれぞれ1.512、1.575及び1.715であった。

2)腎機能障害患者に対するポマリドミド2～4mg反復投与時の血漿中濃度の推移：母集団(ポピュレーション)解析[35]

＜外国人のデータ＞

多発性骨髄腫患者63例を対象に、ポマリドミド2～4mgを反復経口投与した時の血漿中薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析を行った。その結果、正常腎機能(クレアチニンクリアランス(CL_{cr})≧60mL/min)患者(8例)に対する中等症腎機能障害(30≦推算糸球体濾過量(eGFR)＜45mL/min/1.73m^2)患者(15例)、透析が不要な重症腎機能障害(CL_{cr}＜30mL/min又はeGFR＜30mL/min/1.73m^2)患者(30例)及び透析が必要な重症腎機能障害(CL_{cr}＜30mL/min)患者(10例)でのAUCの比はそれぞれ0.98、0.99及び1.38であった。

11. その他

該当資料なし

注意：本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないこと。[2.1、9.5参照]

1.2 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。[2.2、9.5参照]

1.3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[9.4.1、9.5参照]

1.4 本剤は精液中へ移行することから、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。[9.4.2、16.3参照]

1.5 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。

1.6 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]

（解説）

1.1 本剤は、先天性欠損症を引き起こすことが知られているサリドマイドと類似した化学構造を有すること、また、ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験で、妊娠中に本剤を投与された母動物の胎児に催奇形性が認められていることから（「**Ⅸ-2-(5) 生殖発生毒性試験**」の項参照）、ヒトで催奇形性を有する可能性がある。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないよう注意喚起のため明記した（「**Ⅷ-6-(5) 妊婦**」の項参照）。

1.2 ヒトで催奇形性を有する可能性があることから、本剤の使用に際しては、胎児への曝露を防止する目的で、適正管理手順（RevMate®：「**Ⅹ Ⅲ. 備考**」の項参照）が定められており、すべての関係者が本手順を遵守するよう注意喚起のため明記した。

1.3 ヒトで催奇形性を有する可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌に設定している。そのため、妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を 行い、陰性であることを確認した上で投与を開始するよう注意喚起のため明記した。また、投与開始前、投与中、投与中止後一定期間は極めて有効な避妊法を徹底させ、定期的な妊娠検査を行うよう注意喚起した。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師や薬剤師等に連絡するよう患者を指導すること（「**Ⅷ-5 重要な基本的注意とその理由**」の項参照）。

1.4 本剤は精液中へ移行することから（「**Ⅶ-5-(5)その他の組織への移行性**」の項参照）、投与中、投与中止後一定期間は極めて有効な避妊法を徹底させるよう注意喚起のため明記した。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わせないことも明記した（「**Ⅷ-5 重要な基本的注意とその理由**」の項参照）。

1.5 本剤の投与により重篤な副作用が報告されており、緊急時の対応が十分可能な医療施設で、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により、本剤の投与が適切と判断された患者のみに投与する必要があるため、注意を促した。また、治療を行うにあたっては、患者又は家族等に対して、胎児への曝露の危険性や副作用及び有効性について、十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始するよう注意喚起のため明記した。

1.6 本剤の外国及び国際共同臨床試験で、深部静脈血栓症及び肺塞栓症が報告されていることから、観察を十分に行いながら慎重に投与するよう注意喚起のため明記した。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行う必要があることも明記した（「**Ⅷ-8-(1)重大な副作用と初期症状**」の項参照）。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1、9.5参照］

2.2 適正管理手順を遵守できない患者［1.2、9.5参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験で、妊娠中に本剤を投与された母動物の胎児に催奇形性が認められていることから（「**Ⅸ-2-(5)生殖発生毒性試験**」の項参照）、ヒトで催奇形性を有する可能性がある。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌とした（「**Ⅷ-6-(5)妊婦**」の項参照）。

2.2 ヒトで催奇形性を有する可能性があることから、本剤の使用に際しては、胎児への曝露を防止する目的で、適正管理手順（RevMate®）が定められており、この手順を遵守することが極めて重要であることから、その徹底を図るため、この手順を遵守できない患者への投与は禁忌とした。

2.3 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により過敏症を発現する可能性があることから禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

Ⅴ-2 効能又は効果に関連する注意

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

Ⅴ-4 用法及び用量に関連する注意

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始から投与中止4週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。[16.3参照]

8.2 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症等の骨髄抑制が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮すること。[7.2、9.1.2、11.1.3参照]

8.3 海外臨床試験において、傾眠、錯乱、疲労、意識レベルの低下、めまいが報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。

8.4 急性腎障害が発現することがあるため、定期的に血清クレアチニン、BUN等の腎機能検査、尿検査及び血液学的検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8参照]

8.5 感染症があらわれることがあるので、血液学的検査及び画像検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

8.6 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.7 心不全、不整脈があらわれることがあるので、心機能検査（心エコー、心電図等）を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]

8.8 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.12参照]

（解説）

8.1 「**Ⅷ-1 警告内容とその理由**」の項にあるように、妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認する必要があり、また、投与中、投与終了後も妊娠検査を行う必要があることから、投与開始前、投与中、投与終了後の妊娠検査の具体的な検査時期を明記した。
本剤は精液中への移行が報告されていることから（「**Ⅶ-5-(5)その他の組織への移行性**」の項参照）、投与中止4週間後までは、献血を含め、精子・精液を提供させないよう注意喚起を明記した。

8.2 本剤の外国及び国際共同臨床試験で、重篤な好中球減少症及び血小板減少症等の骨髄抑制が認められたことから、定期的に血液学的検査を実施し、必要に応じて本剤の減量、休薬等適切な処置を行うよう注意喚起のため明記した。「**Ⅴ-3 用法及び用量**」の項を参考に、減量、休薬あるいはG-CSF製剤の使用を考慮し、重篤な場合や発熱を伴う場合には一定期間休薬し、抗菌薬の投与など適切な処置を行う必要がある。なお、骨髄抑制のある患者には慎重に投与すること（「**Ⅷ-6-(1)合併症・既往歴等のある患者**」の項参照）。

8.3 海外臨床試験で、傾眠、錯乱、疲労、意識レベルの低下、めまいが報告されていることから、本剤投与中は、自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意喚起のため明記した。

8.4 本剤の外国及び国際共同臨床試験で、急性腎障害が認められたことから、定期的に検査を行う必要があり注意喚起のため明記した。本剤投与中は定期的に血清クレアチニン、BUN等の腎機能検査、尿検査及び血液学的検査を行い、異常が認められた場合には、本剤の減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある（「**Ⅷ-8-(1)重大な副作用と初期症状**」の項参照）。

8.5 本剤の外国及び国際共同臨床試験で、重篤な感染症が認められたことから、定期的に検査を行う必要があり注意喚起のため明記した。本剤投与中は定期的に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必要がある（「**Ⅷ-8-(1)重大な副作用と初期症状**」の項参照）。

8.6 本剤の外国及び国際共同臨床試験で、腫瘍崩壊症候群*が認められたことから、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必要があり注意喚起のため明記した。腫瘍量が多い患者では、投与時に十分な水分補給と尿量の確保、尿のアルカリ化、アロプリノール（尿酸生成抑制薬）などの投与を考慮すること。また、投与後（特に投与後数日間）は尿酸値や電解質濃度（カリウム、リン酸、カルシウムなど）の測定及び腎機能検査などを行い、患者の状態を注意深く観察する必要がある（「**Ⅷ-8-（1）重大な副作用と初期症状**」の項参照）。

＊ 腫瘍崩壊症候群：化学療法などにより腫瘍細胞が急激に崩壊されることで、大量の核酸、リン酸、カリウムが細胞内より血中に放出され、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン酸血症、乳酸アシドーシス、低カルシウム血症等を発症する症候群であり、重篤な不整脈や急性腎不全が起こることがある。

8.7 本剤の外国及び国際共同臨床試験で、心不全、不整脈等が認められたことから、本剤投与中は定期的に心機能検査（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、投与を中止し適切な処置を行う必要があり注意喚起のため明記した（「**Ⅷ-8-（1）重大な副作用と初期症状**」の項参照）。

8.8 本剤の外国及び国際共同臨床試験で、肝機能障害、黄疸に関連した事象が認められており、本剤投与中は、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うよう必要があり注意喚起のため明記した（「**Ⅷ-8-（1）重大な副作用と初期症状**」の項参照）。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 深部静脈血栓症のリスクを有する患者

深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。［1.6、11.1.1参照］

9.1.2 骨髄抑制のある患者

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。［7.2、8.2、11.1.3参照］

9.1.3 サリドマイド又はレナリドミドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

（解説）

9.1.1 本剤の外国及び国際共同臨床試験で、深部静脈血栓症及び肺塞栓症が報告されており、深部静脈血栓症のリスクを有する患者では、本剤により症状が発現又は増悪する可能性があり注意喚起のため明記した。必要に応じて、抗血栓薬又は抗凝固薬の投与を考慮すること（「**Ⅷ-1 警告内容とその理由**」、「**Ⅷ-8-（1）重大な副作用と初期症状**」の項参照）。

9.1.2 本剤の外国及び国際共同臨床試験で、好中球減少症及び血小板減少症が報告されており、骨髄抑制のある患者では重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現する可能性があり注意喚起のため明記した（「**Ⅷ-5 重要な基本的注意とその理由**」、「**Ⅷ-8-（1）重大な副作用と初期症状**」の項参照）。

9.1.3 サリドマイド又はレナリドミドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者では、重篤な過敏症を発現する可能性があり注意喚起のため明記した。

（2）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

［16.6.1参照］

（解説）

多発性骨髄腫患者（63例）に本剤を反復経口投与したときの血漿中薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、正常腎機能（クレアチニンクリアランス（CLcr）≥60mL/min）患者（8例）に対する中等症腎機能障害（30≤eGFR<45mL/min/1.73m^2）患者（15例）、透析が不要な重症腎機能障害（CLcr<30mL/min又はeGFR<30mL/min/1.73m^2）患者（30例）及び透析が必要な重症腎機能障害（CLcr<30mL/min）患者（10例）でのAUCの比はそれぞれ0.98、0.99及び1.38であった（外国人データ）。

（3）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

［16.6.2参照］

（解説）

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

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。［1.3、9.5参照］

9.4.2 男性には、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。本剤は精液中に移行する。［1.4、16.3参照］

（解説）

「**Ⅷ.-1.警告内容とその理由**」の項参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギ及びラットでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にポマリドミドを投与された母動物の胎児に催奇形性が認められた。ポマリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。［1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.13参照］

（解説）

ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験で、妊娠中に本剤を投与された母動物の胎児に催奇形性が認められていることから、ヒトで催奇形性を有する可能性がある（「**Ⅸ-2-(5) 生殖発生毒性試験**」の項参照）。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないよう注意喚起のため明記した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。ラットで乳汁中に移行することが報告されている。

（解説）

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

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

本剤は小児等への使用経験がなく、安全性は確立していないことから注意喚起のため明記した。

（8）高齢者

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

（解説）
一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用が発現しやすいことから注意喚起のため明記した（「**Ⅴ.-3. 用法及び用量**」の項参照）。

＜参考＞
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（MM-007試験）で、65歳又は75歳で層別して有害事象の発現状況を比較した。65歳で層別した場合、全体、Grade 3/4及び重篤な有害事象の発現割合に大きな差はみられなかった。また、評価患者数が50名未満のサブグループではあるものの、75歳超では75歳以下と比較して重篤な有害事象の発現割合に10%以上の差が認められた。

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

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

例数(%)

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

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

例数(%)

7. 相互作用

（1）併用禁忌とその理由

該当しない

（2）併用注意とその理由

10. 相互作用

本剤は主にCYP1A2及びCYP3A4によって代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン等 [16.7.1、16.7.3参照]	本剤とCYP1A2阻害剤及びCYP3A4阻害剤との併用により、また、本剤とCYP1A2阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告があるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	本剤とCYP1A2阻害剤又はCYP3A4阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 [16.7.2、16.7.3参照]		

（解説）

CYP1A2阻害剤（フルボキサミンマレイン酸塩など）及びCYP3A4阻害剤（ケトコナゾールなど）と本剤との三剤併用、また、フルボキサミンマレイン酸塩などのCYP1A2阻害剤と本剤との二剤併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告があるため併用注意とした。本剤とこれらの薬剤との併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮し、やむを得ず併用投与する際には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分に注意する必要がある。

＜本剤＋ケトコナゾール（CYP3A4阻害剤）＋フルボキサミンマレイン酸塩（CYP1A2阻害剤）の薬物相互作用（外国人のデータ）：外国第Ⅰ相臨床試験（健康成人；CP-008試験：Part1）＞[25、26]

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

注意：本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

ケトコナゾール及びフルボキサミンマレイン酸塩併用時の薬物動態パラメータ

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

AUC∞、C_{max}は幾何平均

投与スケジュール：

・本剤単独投与：本剤4mgを単回経口投与

・本剤＋ケトコナゾール併用投与：ケトコナゾール（200mg、1日2回）を反復投与後、本剤4mgを単回経口投与

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

＜本剤＋フルボキサミンマレイン酸塩（CYP1A2阻害剤）の薬物相互作用（外国人のデータ）：外国第Ⅰ相臨床試験（健康成人；CP-012試験）＞[38)]

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

フルボキサミンマレイン酸塩併用時の薬物動態パラメータ

	本剤単独投与 (n=15)	本剤+ フルボキサミンマレイン酸塩併用投与 (n=14)
AUC∞(μg・h/L)	526.5	1185.2
幾何平均比(%) [90%信頼区間] vs. 本剤単独	－	225.1[198.0-257.0]
C_{max}(μg/L)	49.2	60.8
幾何平均比(%) [90%信頼区間] vs. 本剤単独	－	123.7[116.5-131.3]

AUC∞、C_{max}は幾何平均

投与スケジュール：

・本剤単独投与：本剤4mgを単回経口投与

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

注意：本剤の用法・用量は、「デキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」、「ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 深部静脈血栓症、肺塞栓症

深部静脈血栓症（2.0%）、肺塞栓症（1.6%）、静脈塞栓症（0.4%）、静脈血栓症（0.3%）等があらわれることがある。[1.6、9.1.1参照]

11.1.2 脳梗塞（0.2%）

11.1.3 骨髄抑制

好中球減少（48.3%）、血小板減少（23.9%）、貧血（17.5%）、発熱性好中球減少症（4.9%）、汎血球減少症（頻度不明）等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.4 感染症

肺炎（8.9%）、敗血症（1.6%）等の重篤な感染症があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（0.2%）

異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.6参照]

11.1.7 心不全、不整脈

心不全（0.4%）、心房細動（0.8%）、頻脈性不整脈（0.1%）等があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.8 急性腎障害（0.3%）

急性腎障害等の腎障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.9 過敏症

血管浮腫（頻度不明）、発疹（5.6%）、蕁麻疹（0.2%）等の過敏症があらわれることがある。

11.1.10 末梢神経障害

末梢性感覚ニューロパチー（7.2%）、末梢性ニューロパチー（0.7%）、多発ニューロパチー（0.6%）等の末梢神経障害があらわれることがある。

11.1.11 間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.12 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.8参照]

11.1.13 催奇形性（頻度不明）

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[9.5参照]

（解説）

11.1.1 本剤の外国及び国際共同臨床試験で、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、注意喚起のため明記した。急激な片側下肢（まれに上肢）の腫脹・疼痛・しびれ、胸痛、呼吸困難など急激な症状の変化に十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

＊：本剤の外国及び国際共同臨床試験では、本剤投与群には血栓に対する予防投与若しくは投与が強く推奨されていた。

11.1.2 本剤の外国及び国際共同臨床試験で、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、注意喚起のため明記した。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

11.1.3 本剤の国内外及び国際共同臨床試験で、本剤との関連性が否定できない重篤な骨髄抑制が報告されていることから、注意喚起のため明記した。本剤投与中は定期的に血液学的検査を実施して血球数のモニタリングを行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある「**Ⅴ-4 用法及び用量に関連する注意**」の項参照）。

11.1.4 本剤の国内外及び国際共同臨床試験で、本剤との関連性が否定できない重篤な感染症が報告されていることから、注意喚起のため明記した。本剤投与中は血液学的検査及び画像検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

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

11.1.6 本剤の外国及び国際共同臨床試験で、本剤との関連性が否定できない腫瘍崩壊症候群*が報告されていることから、注意喚起のため明記した。本剤では、腫瘍崩壊症候群を併発する可能性があり、腫瘍量が多い患者では、投与時に十分な水分補給と尿量の確保、尿のアルカリ化、アロプリノール（尿酸生成抑制薬）などの投与を考慮すること。また、投与後（特に投与後数日間）は尿酸値や電解質濃度（カリウム、リン酸、カルシウムなど）の測定及び腎機能検査などを行い、患者の状態を注意深く観察する必要がある。

＊腫瘍崩壊症候群：化学療法などにより腫瘍細胞が急激に崩壊されることで、大量の核酸、リン酸、カリウムが細胞内より血中に放出され、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン酸血症、乳酸アシドーシス、低カルシウム血症等を発症する症候群であり、重篤な不整脈や急性腎不全が起こることがある。

11.1.7 本剤の外国及び国際共同臨床試験で、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、注意喚起のため明記した。本剤投与中は心機能検査（心エコー、心電図等）を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある。

11.1.8 本剤の外国及び国際共同臨床試験で、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、注意喚起のため明記した。本剤投与中は定期的に血清クレアチニン、BUN等の腎機能検査、尿検査及び血液学的検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある。

11.1.9 本剤の国内外臨床試験及び国際共同臨床試験で、血管浮腫、発疹、蕁麻疹等が報告されていることから、注意喚起のため明記した。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある。

11.1.10 本剤の国内外及び国際共同臨床試験で、末梢神経障害が報告されていることから、注意喚起のため明記した。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある。

11.1.11 本剤の国内外及び国際共同臨床試験で、間質性肺疾患が報告されていることから、注意喚起のため明記した。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。

11.1.12 本剤の国内外及び国際共同臨床試験で、肝機能障害、黄疸が報告されていることから、注意喚起のため明記した。本剤投与中は、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行う必要がある。

11.1.13 類薬であるサリドマイドでは、ヒトで催奇形性が報告されている。 なお、本剤のウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験で、妊娠中に本剤を投与された母動物の胎児に催奇形性が認められていることから、ヒトで催奇形性を有する可能性がある（「**Ⅸ-2-(5)生殖発生毒性試験**」の項参照）。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないよう注意喚起のため明記した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
消化器	便秘	下痢	悪心、口内炎、腹痛、口内乾燥、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、痔出血	胃腸出血
循環器			低血圧、高血圧	
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、労作性呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、発声障害	
筋骨格		筋痙縮	筋力低下、四肢痛、筋肉痛、背部痛、骨痛	
代謝			食欲減退、低カリウム血症、低アルブミン血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症	
精神・神経系			浮動性めまい、振戦、味覚不全、錯感覚、頭痛、失神、感覚鈍麻、錯乱状態、不眠症、うつ病、意識レベルの低下、傾眠	
皮膚			そう痒症、脱毛症、皮膚乾燥、寝汗、紅斑、多汗症、点状出血	
その他	疲労	発熱、無力症	末梢性浮腫、体重減少、回転性めまい、転倒、悪寒、倦怠感、CRP増加、浮腫、白内障、非心臓性胸痛、尿閉、慢性腎臓病、骨盤痛	

（解説）

デキサメタゾン併用投与による外国第Ⅲ相臨床試験（MM-003試験）、ダラツムマブ及びデキサメタゾン併用投与による国際共同第Ⅱ相試験(MM-014試験コホートC)、外国第Ⅲ相臨床試験(MMY3013試験)、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与による国際共同第Ⅲ相臨床試験（MM-007試験）の集計結果をもとに記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の発現状況一覧

＜デキサメタゾン併用投与での成績＞

外国第Ⅲ相臨床試験（MM-003試験）での本剤の副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況

器官別大分類（SOC）/基本語（PT）	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
対象症例数	300	300	300	300	300	300	300	300
副作用の発現症例数	82	239	120	139	157	91	11	247
副作用の発現割合	27.3%	79.7%	40.0%	46.3%	52.3%	30.3%	3.7%	82.3%
副作用の発現件数	133	874	267	315	291	123	11	1,007
血液およびリンパ系障害	**25（ 8.3）**	**168（56.0）**	**11（ 3.7）**	**47（15.7）**	**113（37.7）**	**75（25.0）**	**0**	**177（59.0）**
好中球減少症	8（ 2.7）	121（40.3）	1（ 0.3）	7（ 2.3）	64（21.3）	57（19.0）	0	129（43.0）
貧血	6（ 2.0）	68（22.7）	2（ 0.7）	28（ 9.3）	41（13.7）	3（ 1.0）	0	74（24.7）
血小板減少症	3（ 1.0）	55（18.3）	7（ 2.3）	10（ 3.3）	16（ 5.3）	25（ 8.3）	0	58（19.3）
白血球減少症	0	32（10.7）	2（ 0.7）	7（ 2.3）	20（ 6.7）	3（ 1.0）	0	32（10.7）
発熱性好中球減少症	14（ 4.7）	7（ 2.3）	0	0	17（ 5.7）	4（ 1.3）	0	21（ 7.0）
リンパ球減少症	0	10（ 3.3）	0	0	6（ 2.0）	4（ 1.3）	0	10（ 3.3）
リンパ節症	0	1（ 0.3）	0	1（ 0.3）	0	0	0	1（ 0.3）
血液障害	1（ 0.3）	0	0	0	0	1（ 0.3）	0	1（ 0.3）
一般・全身障害および投与部位の状態	**16（ 5.3）**	**93（31.0）**	**48（16.0）**	**48（16.0）**	**17（ 5.7）**	**1（ 0.3）**	**2（ 0.7）**	**102（34.0）**
疲労	1（ 0.3）	62（20.7）	21（ 7.0）	32（10.7）	10（ 3.3）	0	0	63（21.0）
発熱	10（ 3.3）	14（ 4.7）	10（ 3.3）	12（ 4.0）	2（ 0.7）	0	0	24（ 8.0）
無力症	1（ 0.3）	19（ 6.3）	6（ 2.0）	8（ 2.7）	5（ 1.7）	1（ 0.3）	0	20（ 6.7）
末梢性浮腫	0	7（ 2.3）	5（ 1.7）	1（ 0.3）	1（ 0.3）	0	0	7（ 2.3）
悪寒	0	4（ 1.3）	4（ 1.3）	0	0	0	0	4（ 1.3）

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
倦怠感	0	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.0)
胸痛	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0	2 (0.7)
全身健康状態低下	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)
異常感	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
歩行障害	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
粘膜の炎症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
多臓器不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
突然死	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	41 (13.7)	37 (12.3)	7 (2.3)	35 (11.7)	30 (10.0)	5 (1.7)	8 (2.7)	72 (24.0)
肺炎	19 (6.3)	2 (0.7)	0	3 (1.0)	13 (4.3)	2 (0.7)	3 (1.0)	21 (7.0)
上気道感染	1 (0.3)	14 (4.7)	2 (0.7)	12 (4.0)	1 (0.3)	0	0	15 (5.0)
気道感染	2 (0.7)	8 (2.7)	1 (0.3)	8 (2.7)	1 (0.3)	0	0	10 (3.3)
気管支炎	1 (0.3)	5 (1.7)	0	5 (1.7)	1 (0.3)	0	0	6 (2.0)
下気道感染	2 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	3 (1.0)	0	1 (0.3)	5 (1.7)
副鼻腔炎	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0	0	4 (1.3)
気管支肺炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	3 (1.0)
尿路感染	0	3 (1.0)	0	3 (1.0)	0	0	0	3 (1.0)
帯状疱疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)
鼻咽頭炎	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
敗血症	2 (0.7)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)
肺感染	2 (0.7)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	2 (0.7)
口腔ヘルペス	0	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.7)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
蜂巣炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
大腸菌性敗血症	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
真菌感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
せつ	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
単純ヘルペス	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
感染	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
インフルエンザ	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
大葉性肺炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
敗血症性ショック	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
尿路性敗血症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
レンサ球菌性敗血症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
好中球減少性敗血症	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
エンテロバクター感染	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
細菌性敗血症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
敗血症症候群	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
クレブシエラ性敗血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
サルモネラ性敗血症	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
細菌性肺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
胃腸障害	0	68 (22.7)	39 (13.0)	29 (9.7)	7 (2.3)	0	0	68 (22.7)
便秘	0	29 (9.7)	12 (4.0)	14 (4.7)	3 (1.0)	0	0	29 (9.7)
下痢	0	23 (7.7)	14 (4.7)	8 (2.7)	1 (0.3)	0	0	23 (7.7)
悪心	0	13 (4.3)	9 (3.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	13 (4.3)
腹痛	0	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.0)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官別大分類（SOC）/基本語（PT）	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
口内乾燥	0	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.0)
嘔吐	0	3 (1.0)	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	0	3 (1.0)
鼓腸	0	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.7)
歯肉炎	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0	2 (0.7)
舌痛	0	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.7)
口腔内潰瘍形成	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
腹部不快感	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
腹部膨満	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
上腹部痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
アフタ性口内炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
おくび	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
消化器痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
口唇潰瘍	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
口内炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
痔出血	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
神経系障害	**7 (2.3)**	**54 (18.0)**	**28 (9.3)**	**23 (7.7)**	**11 (3.7)**	**0**	**1 (0.3)**	**57 (19.0)**
浮動性めまい	1 (0.3)	19 (6.3)	9 (3.0)	8 (2.7)	3 (1.0)	0	0	20 (6.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	11 (3.7)	7 (2.3)	4 (1.3)	0	0	0	11 (3.7)
振戦	0	8 (2.7)	3 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.3)	0	0	8 (2.7)
多発ニューロパチー	0	5 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	5 (1.7)
末梢性ニューロパチー	0	4 (1.3)	0	4 (1.3)	0	0	0	4 (1.3)
味覚異常	0	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0	0	0	3 (1.0)
感覚鈍麻	0	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.0)
錯感覚	0	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.0)
異常感覚	0	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.7)
頭痛	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0	2 (0.7)
末梢性運動ニューロパチー	0	2 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)
認知障害	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)
脳血管発作	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
意識レベルの低下	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
嗜眠	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
意識消失	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
嗅覚錯誤	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
腓骨神経麻痺	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
傾眠	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
失神	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
中枢神経系に起因する回転性めまい	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
第６脳神経麻痺	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
精神運動機能障害	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
虚血性脳梗塞	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
健忘障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
パーキンソン病	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
神経学的代償不全	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**51 (17.0)**	**30 (10.0)**	**18 (6.0)**	**6 (2.0)**	**0**	**0**	**51 (17.0)**
発疹	0	16 (5.3)	8 (2.7)	5 (1.7)	3 (1.0)	0	0	16 (5.3)
そう痒症	0	14 (4.7)	8 (2.7)	6 (2.0)	0	0	0	14 (4.7)
全身性皮疹	0	6 (2.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0	6 (2.0)
脱毛症	0	5 (1.7)	5 (1.7)	0	0	0	0	5 (1.7)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
寝汗	0	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	4 (1.3)
紅斑	0	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.0)
多汗症	0	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0	0	3 (1.0)
皮膚乾燥	0	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.7)
湿疹	0	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.7)
皮膚嚢腫	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
網状皮斑	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
皮膚疼痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
点状出血	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
丘疹性皮疹	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
皮膚変色	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
皮膚病変	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
顔面腫脹	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**10 (3.3)**	**29 (9.7)**	**10 (3.3)**	**20 (6.7)**	**9 (3.0)**	**2 (0.7)**	**0**	**37 (12.3)**
呼吸困難	5 (1.7)	14 (4.7)	3 (1.0)	10 (3.3)	4 (1.3)	2 (0.7)	0	19 (6.3)
咳嗽	0	4 (1.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0	0	4 (1.3)
発声障害	0	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0	0	0	3 (1.0)
労作性呼吸困難	0	3 (1.0)	0	3 (1.0)	0	0	0	3 (1.0)
鼻出血	0	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	0	3 (1.0)
肺塞栓症	3 (1.0)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (1.0)
口腔咽頭痛	0	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	0	3 (1.0)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)
肺障害	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)
鼻漏	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0	2 (0.7)
湿性咳嗽	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
臨床検査	**0**	**33 (11.0)**	**5 (1.7)**	**10 (3.3)**	**12 (4.0)**	**11 (3.7)**	**0**	**33 (11.0)**
好中球数減少	0	12 (4.0)	0	0	6 (2.0)	6 (2.0)	0	12 (4.0)
血小板数減少	0	7 (2.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	0	7 (2.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (1.3)	0	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	4 (1.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	4 (1.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	0	0	0	4 (1.3)
白血球数減少	0	4 (1.3)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	4 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.7)
血中クレアチニン増加	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
糸球体濾過率減少	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
リンパ球数減少	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
リンパ球数増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
網状赤血球数増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
体重減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
起立血圧異常	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)

器官別大分類（SOC）/基本語（PT）	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
トランスアミナーゼ上昇	0	1（0.3）	0	0	1（0.3）	0	0	1（0.3）
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**29（9.7）**	**17（5.7）**	**10（3.3）**	**3（1.0）**	**0**	**0**	**29（9.7）**
筋痙縮	0	22（7.3）	13（4.3）	8（2.7）	1（0.3）	0	0	22（7.3）
筋肉痛	0	3（1.0）	2（0.7）	1（0.3）	0	0	0	3（1.0）
四肢痛	0	3（1.0）	1（0.3）	1（0.3）	1（0.3）	0	0	3（1.0）
関節痛	0	1（0.3）	0	1（0.3）	0	0	0	1（0.3）
背部痛	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	0	1（0.3）
筋固縮	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	0	1（0.3）
筋力低下	0	1（0.3）	0	0	1（0.3）	0	0	1（0.3）
筋緊張	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	0	1（0.3）
代謝および栄養障害	**1（0.3）**	**20（6.7）**	**11（3.7）**	**7（2.3）**	**6（2.0）**	**1（0.3）**	**0**	**21（7.0）**
食欲減退	0	13（4.3）	8（2.7）	4（1.3）	1（0.3）	0	0	13（4.3）
低カリウム血症	0	4（1.3）	0	1（0.3）	2（0.7）	1（0.3）	0	4（1.3）
低アルブミン血症	0	3（1.0）	2（0.7）	1（0.3）	0	0	0	3（1.0）
脱水	1（0.3）	1（0.3）	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0	2（0.7）
低カルシウム血症	0	2（0.7）	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0	2（0.7）
体液貯留	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	0	1（0.3）
高コレステロール血症	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	0	1（0.3）
高リン酸塩血症	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	0	1（0.3）
低ナトリウム血症	0	1（0.3）	0	0	1（0.3）	0	0	1（0.3）
血管障害	**4（1.3）**	**15（5.0）**	**10（3.3）**	**5（1.7）**	**4（1.3）**	**0**	**0**	**19（6.3）**
深部静脈血栓症	2（0.7）	2（0.7）	1（0.3）	1（0.3）	2（0.7）	0	0	4（1.3）
低血圧	2（0.7）	1（0.3）	1（0.3）	0	2（0.7）	0	0	3（1.0）
潮紅	0	2（0.7）	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	2（0.7）
高血圧	0	2（0.7）	2（0.7）	0	0	0	0	2（0.7）
静脈血栓症	0	2（0.7）	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	2（0.7）
塞栓症	0	2（0.7）	0	2（0.7）	0	0	0	2（0.7）
静脈塞栓症	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	0	1（0.3）
起立性低血圧	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	0	1（0.3）
血栓性静脈炎	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	0	1（0.3）
ほてり	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	0	1（0.3）
眼障害	**0**	**8（2.7）**	**2（0.7）**	**6（2.0）**	**0**	**0**	**0**	**8（2.7）**
眼乾燥	0	2（0.7）	0	2（0.7）	0	0	0	2（0.7）
眼刺激	0	2（0.7）	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	2（0.7）
眼精疲労	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	0	1（0.3）
白内障	0	1（0.3）	0	1（0.3）	0	0	0	1（0.3）
結膜潰瘍	0	1（0.3）	0	1（0.3）	0	0	0	1（0.3）
結膜炎	0	1（0.3）	0	1（0.3）	0	0	0	1（0.3）
心臓障害	**4（1.3）**	**5（1.7）**	**1（0.3）**	**5（1.7）**	**3（1.0）**	**0**	**0**	**8（2.7）**
心不全	1（0.3）	1（0.3）	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0	2（0.7）
動悸	0	2（0.7）	0	2（0.7）	0	0	0	2（0.7）
心房細動	1（0.3）	0	0	1（0.3）	0	0	0	1（0.3）
心筋虚血	1（0.3）	0	0	0	1（0.3）	0	0	1（0.3）
頻脈	0	1（0.3）	1（0.3）	0	0	0	0	1（0.3）
心房血栓症	0	1（0.3）	0	1（0.3）	0	0	0	1（0.3）
虚血性心筋症	1（0.3）	0	0	0	1（0.3）	0	0	1（0.3）
頻脈性不整脈	1（0.3）	0	0	0	1（0.3）	0	0	1（0.3）
精神障害	**1（0.3）**	**7（2.3）**	**3（1.0）**	**3（1.0）**	**2（0.7）**	**0**	**0**	**7（2.3）**
錯乱状態	0	2（0.7）	0	0	2（0.7）	0	0	2（0.7）

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
精神緩慢	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.7)
抑うつ気分	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
不眠症	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
落ち着きのなさ	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
睡眠障害	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	**4 (1.3)**	**3 (1.0)**	**2 (0.7)**	**1 (0.3)**	**2 (0.7)**	**2 (0.7)**	**0**	**7 (2.3)**
腎不全	3 (1.0)	0	0	0	1 (0.3)	2 (0.7)	0	3 (1.0)
排尿困難	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
蛋白尿	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
急性腎不全	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
尿失禁	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
免疫系障害	**0**	**3 (1.0)**	**0**	**3 (1.0)**	**0**	**0**	**0**	**3 (1.0)**
薬物過敏症	0	3 (1.0)	0	3 (1.0)	0	0	0	3 (1.0)
耳および迷路障害	**0**	**3 (1.0)**	**2 (0.7)**	**2 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**3 (1.0)**
回転性めまい	0	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.7)
難聴	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
聴覚障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	**0**	**2 (0.7)**	**0**	**2 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**2 (0.7)**
肝毒性	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
肝病変	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.3)**
転倒	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)
挫傷	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)

MedDRA/J(ver14.0)
＊：CTCAE V4.0

国内第Ⅱ相臨床試験（MM-011試験）での本剤の副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
対象症例数	36	36	36	36	36	36	36	36
副作用の発現症例数	5	31	21	19	23	5	1	32
副作用の発現割合	13.9%	86.1%	58.3%	52.8%	63.9%	13.9%	2.8%	88.9%
副作用の発現件数	7	121	48	36	35	7	2	128
血液およびリンパ系障害	**0**	**29 (80.6)**	**2 (5.6)**	**9 (25.0)**	**21 (58.3)**	**5 (13.9)**	**0**	**29 (80.6)**
好中球減少症	0	25 (69.4)	0	3 (8.3)	20 (55.6)	2 (5.6)	0	25 (69.4)
血小板減少症	0	12 (33.3)	2 (5.6)	4 (11.1)	4 (11.1)	2 (5.6)	0	12 (33.3)
白血球減少症	0	5 (13.9)	0	3 (8.3)	2 (5.6)	0	0	5 (13.9)
貧血	0	4 (11.1)	0	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)	0	4 (11.1)
リンパ球減少症	0	4 (11.1)	0	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)	0	4 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (2.8)**	**9 (25.0)**	**5 (13.9)**	**6 (16.7)**	**0**	**0**	**0**	**10 (27.8)**
発熱	1 (2.8)	4 (11.1)	4 (11.1)	1 (2.8)	0	0	0	5 (13.9)
倦怠感	0	2 (5.6)	0	2 (5.6)	0	0	0	2 (5.6)
末梢性浮腫	0	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	2 (5.6)
疲労	0	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
浮腫	0	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
胃腸障害	**1 (2.8)**	**9 (25.0)**	**7 (19.4)**	**2 (5.6)**	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**9 (25.0)**
便秘	1 (2.8)	3 (8.3)	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	4 (11.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官別大分類（SOC）/基本語（PT）	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
下痢	0	3 (8.3)	2 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	3 (8.3)
悪心	0	3 (8.3)	3 (8.3)	0	0	0	0	3 (8.3)
上腹部痛	0	2 (5.6)	2 (5.6)	0	0	0	0	2 (5.6)
痔核	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
肛門周囲痛	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
嘔吐	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**9 (25.0)**	**7 (19.4)**	**4 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**9 (25.0)**
発疹	0	6 (16.7)	2 (5.6)	4 (11.1)	0	0	0	6 (16.7)
斑状丘疹状皮疹	0	2 (5.6)	2 (5.6)	0	0	0	0	2 (5.6)
多汗症	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
点状出血	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
蕁麻疹	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
神経系障害	**0**	**8 (22.2)**	**7 (19.4)**	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**0**	**8 (22.2)**
味覚異常	0	3 (8.3)	3 (8.3)	0	0	0	0	3 (8.3)
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	2 (5.6)
過眠症	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
感覚鈍麻	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
末梢性ニューロパチー	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
傾眠	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
感染症および寄生虫症	**2 (5.6)**	**5 (13.9)**	**2 (5.6)**	**3 (8.3)**	**1 (2.8)**	**0**	**1 (2.8)**	**7 (19.4)**
肺炎	2 (5.6)	1 (2.8)	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	1 (2.8)	3 (8.3)
上気道感染	0	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	2 (5.6)
気管支炎	0	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
咽頭炎	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (2.8)**	**4 (11.1)**	**4 (11.1)**	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**1 (2.8)**	**5 (13.9)**
発声障害	0	2 (5.6)	2 (5.6)	0	0	0	0	2 (5.6)
呼吸困難	0	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	2 (5.6)
しゃっくり	0	2 (5.6)	2 (5.6)	0	0	0	0	2 (5.6)
喘息	1 (2.8)	0	0	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)
鼻出血	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
胸水	0	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
代謝および栄養障害	**1 (2.8)**	**3 (8.3)**	**1 (2.8)**	**1 (2.8)**	**2 (5.6)**	**1 (2.8)**	**0**	**3 (8.3)**
糖尿病	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)
高コレステロール血症	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
高血糖	0	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
高カリウム血症	0	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)
高尿酸血症	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.8)
低ナトリウム血症	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)
肝胆道系障害	**0**	**3 (8.3)**	**3 (8.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (8.3)**
肝機能異常	0	2 (5.6)	2 (5.6)	0	0	0	0	2 (5.6)
薬物性肝障害	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
臨床検査	**0**	**2 (5.6)**	**0**	**0**	**2 (5.6)**	**0**	**0**	**2 (5.6)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)
精神障害	**0**	**1 (2.8)**	**0**	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.8)**
不眠症	0	1 (2.8)	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
眼障害	**0**	**1 (2.8)**	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.8)**
結膜出血	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
耳および迷路障害	**0**	**1 (2.8)**	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.8)**
回転性めまい	0	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	1 (2.8)
腎および尿路障害	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.8)**
尿閉	1 (2.8)	0	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (2.8)

MedDRA/J(ver16.1)

＊：CTCAE V4.0

国内第Ⅰ相臨床試験（MM-004試験）での本剤の副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況

器官別大分類（SOC）/基本語（PT）	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
対象症例数	12	12	12	12	12	12	12	12
副作用の発現症例数	2	12	12	9	9	3	0	12
副作用の発現割合	16.7%	100.0%	100.0%	75.0%	75.0%	25.0%	0.0%	100.0%
副作用の発現件数	2	85	38	31	15	3	0	87
血液およびリンパ系障害	**0**	**12 (100.0)**	**7 (58.3)**	**8 (66.7)**	**8 (66.7)**	**3 (25.0)**	**0**	**12 (100.0)**
好中球減少症	0	12 (100.0)	0	4 (33.3)	6 (50.0)	2 (16.7)	0	12 (100.0)
血小板減少症	0	8 (66.7)	7 (58.3)	0	1 (8.3)	0	0	8 (66.7)
白血球減少症	0	6 (50.0)	0	4 (33.3)	2 (16.7)	0	0	6 (50.0)
貧血	0	4 (33.3)	0	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0	4 (33.3)
リンパ球減少症	0	4 (33.3)	0	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	4 (33.3)
感染症および寄生虫症	**2 (16.7)**	**5 (41.7)**	**2 (16.7)**	**2 (16.7)**	**3 (25.0)**	**0**	**0**	**6 (50.0)**
鼻咽頭炎	0	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	2 (16.7)
肺炎	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	2 (16.7)	0	0	2 (16.7)
膀胱炎	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
鼻炎	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
上気道感染	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
肺感染	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
胃腸障害	**0**	**6 (50.0)**	**3 (25.0)**	**3 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**6 (50.0)**
便秘	0	3 (25.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	3 (25.0)
口唇炎	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
齲歯	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
悪心	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
口内炎	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
臨床検査	**0**	**6 (50.0)**	**4 (33.3)**	**2 (16.7)**	**0**	**0**	**0**	**6 (50.0)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0	2 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
血中クレアチニン増加	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
体重減少	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
代謝および栄養障害	**0**	**5 (41.7)**	**2 (16.7)**	**2 (16.7)**	**1 (8.3)**	**0**	**0**	**5 (41.7)**
脱水	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
高コレステロール血症	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
低アルブミン血症	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
低カリウム血症	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
低ナトリウム血症	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
低リン酸血症	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**4 (33.3)**	**4 (33.3)**	**1 (8.3)**	**0**	**0**	**0**	**4 (33.3)**
倦怠感	0	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	2 (16.7)
末梢性浮腫	0	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0	2 (16.7)
無力症	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
神経系障害	**0**	**3 (25.0)**	**1 (8.3)**	**3 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**3 (25.0)**
味覚異常	0	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	2 (16.7)
無嗅覚	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
末梢性ニューロパチー	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
皮膚および皮下組織障害	0	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	0	0	3 (25.0)
発疹	0	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0	2 (16.7)
紫斑	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
肝胆道系障害	0	2 (16.7)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	2 (16.7)
肝機能異常	0	2 (16.7)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	2 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0	2 (16.7)
筋痙縮	0	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0	2 (16.7)
筋肉痛	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
心臓障害	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
心房細動	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
上室性期外収縮	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
心室性期外収縮	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
呼吸困難	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
腎および尿路障害	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)
蛋白尿	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)

MedDRA/J(ver14.1)
＊：CTCAE V4.0

国際共同第Ⅱ相臨床試験（MM-014試験 コホートC）の副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況（カットオフ日：2020年8月3日）※
※ポマリドミド、ダラツムマブ及び/又はデキサメタゾンとの関連性が否定できない副作用

	全Grade	Grade 3以上
解析対象例数	18	
発現例数(%)	18 (100.0)	17 (94.4)
血液およびリンパ系障害	15 (83.3)	15 (83.3)
好中球減少症	14 (77.8)	14 (77.8)
白血球減少症	5 (27.8)	5 (27.8)
血小板減少症	4 (22.2)	1 (5.6)
貧血	1 (5.6)	1 (5.6)
発熱性好中球減少症	1 (5.6)	1 (5.6)
リンパ球減少症	4 (22.2)	4 (22.2)
皮膚および皮下組織障害	7 (38.9)	2 (11.1)
発疹	6 (33.3)	1 (5.6)
薬疹	1 (5.6)	0 (0.0)
多形紅斑	1 (5.6)	1 (5.6)
胃腸障害	3 (16.7)	0 (0.0)
便秘	2 (11.1)	0 (0.0)
悪心	1 (5.6)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (5.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (33.3)	1 (5.6)
発熱	3 (16.7)	0 (0.0)
倦怠感	2 (11.1)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (5.6)	0 (0.0)
疲労	3 (16.7)	1 (5.6)
浮腫	1 (5.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (11.1)	2 (11.1)
肺炎	1 (5.6)	1 (5.6)
全身性真菌症	1 (5.6)	0 (0.0)
上気道感染	1 (5.6)	1 (5.6)

	全Grade	Grade 3以上
内分泌障害	2 (11.1)	0 (0.0)
副腎機能不全	1 (5.6)	0 (0.0)
クッシング様症状	1 (5.6)	0 (0.0)
臨床検査	2 (11.1)	1 (5.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.1)	1 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.6)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (16.7)	1 (5.6)
腫瘍崩壊症候群	1 (5.6)	0 (0.0)
高血糖	2 (11.1)	1 (5.6)
神経系障害	1 (5.6)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (5.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (11.1)	0 (0.0)
しゃっくり	2 (11.1)	0 (0.0)
血管障害	1 (5.6)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	1 (5.6)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (5.6)	0 (0.0)
低γグロブリン血症	1 (5.6)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (27.8)	0 (0.0)
注入に伴う反応	5 (27.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.6)	0 (0.0)
ミオパチー	1 (5.6)	0 (0.0)
精神障害	2 (11.1)	0 (0.0)
不眠症	2 (11.1)	0 (0.0)

MedDRA/J V23.0

＜ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与での成績＞

国際共同第Ⅲ相臨床試験（MM-007試験）での本剤の副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
対象症例例数	278	278	278	278	278	278	278	278
副作用の発現症例数	67	219	128	146	144	71	6	229
副作用の発現割合	24.1%	78.8%	46.0%	52.5%	51.8%	25.5%	2.2%	82.4%
副作用の発現件数	112	1,635	539	527	491	130	6	1,747
血液およびリンパ系障害	**5 (1.8)**	**138 (49.6)**	**23 (8.3)**	**40 (14.4)**	**86 (30.9)**	**63 (22.7)**	**0 (0.0)**	**138 (49.6)**
好中球減少症	1 (0.4)	104 (37.4)	4 (1.4)	10 (3.6)	60 (21.6)	31 (11.2)	0 (0.0)	105 (37.8)
血小板減少症	0 (0.0)	78 (28.1)	11 (4.0)	11 (4.0)	18 (6.5)	38 (13.7)	0 (0.0)	78 (28.1)
貧血	0 (0.0)	37 (13.3)	8 (2.9)	16 (5.8)	12 (4.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	37 (13.3)
白血球減少症	0 (0.0)	22 (7.9)	4 (1.4)	8 (2.9)	9 (3.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	22 (7.9)
発熱性好中球減少症	4 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	8 (2.9)
リンパ球減少症	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
白血球増加症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**9 (3.2)**	**93 (33.5)**	**49 (17.6)**	**40 (14.4)**	**23 (8.3)**	**1 (0.4)**	**2 (0.7)**	**100 (36.0)**
疲労	0 (0.0)	61 (21.9)	17 (6.1)	28 (10.1)	16 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	61 (21.9)
無力症	0 (0.0)	17 (6.1)	7 (2.5)	7 (2.5)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (6.1)
発熱	7 (2.5)	9 (3.2)	10 (3.6)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	16 (5.8)
末梢性浮腫	0 (0.0)	10 (3.6)	7 (2.5)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (3.6)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
死亡	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)
粘膜乾燥	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
浮腫	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
カテーテル留置部位内出血	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胸痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
顔面浮腫	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
熱感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
炎症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
倦怠感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
疼痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢腫脹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	**33 (11.9)**	**58 (20.9)**	**12 (4.3)**	**51 (18.3)**	**25 (9.0)**	**9 (3.2)**	**2 (0.7)**	**77 (27.7)**
肺炎	14 (5.0)	8 (2.9)	0 (0.0)	7 (2.5)	9 (3.2)	5 (1.8)	1 (0.4)	22 (7.9)
上気道感染	1 (0.4)	12 (4.3)	0 (0.0)	12 (4.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (4.7)
下気道感染	2 (0.7)	8 (2.9)	0 (0.0)	9 (3.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (3.6)
気管支炎	0 (0.0)	8 (2.9)	0 (0.0)	7 (2.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.9)
インフルエンザ	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.2)
帯状疱疹	0 (0.0)	5 (1.8)	1 (0.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)
気道感染	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)
細気管支炎	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
結膜炎	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
感染	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
尿路感染	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
異型肺炎	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
限局性感染	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
肺感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
ブドウ球菌性肺炎	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
鼻炎	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
副鼻腔炎	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
皮膚感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
細菌性敗血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺炎球菌性気管支炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
カンジダ感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
蜂巣炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
エンテロウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
大腸菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
性器カンジダ症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
メタニューモウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼓膜炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
好中球減少性敗血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔真菌感染	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
RSウイルス感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ライノウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
敗血症性ショック	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸障害	**7 (2.5)**	**89 (32.0)**	**61 (21.9)**	**42 (15.1)**	**15 (5.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**94 (33.8)**
便秘	1 (0.4)	49 (17.6)	28 (10.1)	18 (6.5)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	50 (18.0)
下痢	3 (1.1)	37 (13.3)	17 (6.1)	13 (4.7)	10 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (14.4)
悪心	1 (0.4)	19 (6.8)	16 (5.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (7.2)
口内炎	0 (0.0)	9 (3.2)	2 (0.7)	7 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.2)
腹部膨満	0 (0.0)	6 (2.2)	4 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.2)
腹痛	1 (0.4)	5 (1.8)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.2)
口内乾燥	0 (0.0)	6 (2.2)	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.2)
嘔吐	0 (0.0)	5 (1.8)	2 (0.7)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)
鼓腸	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
腹部不快感	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肛門失禁	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
水疱性出血性口峡炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
憩室	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腸炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
痔出血	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
イレウス	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腸管虚血	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口の錯感覚	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
耳下腺腫大	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
直腸出血	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害	**4 (1.4)**	**69 (24.8)**	**50 (18.0)**	**25 (9.0)**	**9 (3.2)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**	**71 (25.5)**
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	37 (13.3)	19 (6.8)	16 (5.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (13.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	16 (5.8)	11 (4.0)	4 (1.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (5.8)
味覚異常	0 (0.0)	9 (3.2)	9 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.2)
振戦	0 (0.0)	7 (2.5)	6 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.5)
頭痛	0 (0.0)	6 (2.2)	5 (1.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.2)
錯感覚	0 (0.0)	6 (2.2)	5 (1.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.2)
味覚消失	0 (0.0)	4 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)
異常感覚	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
失神	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
意識変容状態	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
健忘	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
運動失調	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
自律神経ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
平衡障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ギラン・バレー症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
頭部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
低酸素性虚血性脳症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
虚血性脳梗塞	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
嗜眠	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
記憶障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢性感覚運動ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ヘルペス後神経痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
安静時振戦	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	**2 (0.7)**	**31 (11.2)**	**21 (7.6)**	**7 (2.5)**	**7 (2.5)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**32 (11.5)**
発疹	1 (0.4)	11 (4.0)	4 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.3)
皮膚乾燥	0 (0.0)	4 (1.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)
脱毛症	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
そう痒症	0 (0.0)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
寝汗	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
斑状出血	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
紅斑	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
多汗症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚疼痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
点状出血	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
全身性皮疹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
斑状皮疹	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚反応	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**9 (3.2)**	**28 (10.1)**	**12 (4.3)**	**13 (4.7)**	**13 (4.7)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**	**36 (12.9)**
呼吸困難	2 (0.7)	10 (3.6)	4 (1.4)	4 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.3)
肺塞栓症	7 (2.5)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	10 (3.6)
咳嗽	0 (0.0)	5 (1.8)	2 (0.7)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)
湿性咳嗽	0 (0.0)	4 (1.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
鼻出血	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
低酸素症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻漏	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
喘鳴	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	**1 (0.4)**	**17 (6.1)**	**5 (1.8)**	**7 (2.5)**	**6 (2.2)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**	**18 (6.5)**
体重減少	0 (0.0)	7 (2.5)	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	5 (1.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
好中球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
体重増加	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心電図QT延長	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
リパーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (0.4)**	**27 (9.7)**	**15 (5.4)**	**11 (4.0)**	**2 (0.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**28 (10.1)**
筋痙縮	0 (0.0)	13 (4.7)	9 (3.2)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (4.7)
筋力低下	1 (0.4)	6 (2.2)	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.5)
四肢痛	0 (0.0)	5 (1.8)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)
関節痛	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
側腹部痛	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
筋肉痛	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
シェーグレン症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	**1 (0.4)**	**23 (8.3)**	**12 (4.3)**	**7 (2.5)**	**7 (2.5)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**	**23 (8.3)**
食欲減退	0 (0.0)	9 (3.2)	5 (1.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.2)
低リン酸血症	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)
低カリウム血症	0 (0.0)	3 (1.1)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
高血糖	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
脱水	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
体液貯留	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高アミラーゼ血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
低血糖	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管障害	**4 (1.4)**	**21 (7.6)**	**5 (1.8)**	**15 (5.4)**	**5 (1.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**25 (9.0)**
深部静脈血栓症	4 (1.4)	8 (2.9)	1 (0.4)	9 (3.2)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.3)
静脈塞栓症	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
低血圧	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
高血圧	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血腫	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血栓症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
四肢静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼障害	**1 (0.4)**	**7 (2.5)**	**5 (1.8)**	**2 (0.7)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**7 (2.5)**
視力障害	0 (0.0)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
眼乾燥	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
眼痛	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
網膜静脈血栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
霧視	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害	**8 (2.9)**	**3 (1.1)**	**0 (0.0)**	**3 (1.1)**	**6 (2.2)**	**0 (0.0)**	**2 (0.7)**	**10 (3.6)**
心房細動	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)
心不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
心房粗動	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
徐脈	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心停止	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
うっ血性心不全	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心肺停止	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
洞性頻脈	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害	**0 (0.0)**	**7 (2.5)**	**6 (2.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**7 (2.5)**
失見当識	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
不眠症	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
不安	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
易刺激性	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
気分動揺	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎および尿路障害	**1 (0.4)**	**5 (1.8)**	**4 (1.4)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**	**6 (2.2)**
急性腎障害	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
尿失禁	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
骨髄腫円柱腎症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎機能障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝胆道系障害	**0 (0.0)**	**4 (1.4)**	**2 (0.7)**	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**4 (1.4)**
薬物性肝障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝毒性	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝損傷	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	**0 (0.0)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**	**1 (0.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (0.4)**
亀頭包皮炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
低γグロブリン血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	重篤度		Grade*					合計
	重篤	非重篤	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
耳および迷路障害	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
回転性めまい	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
耳鳴	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
傷害､中毒および処置合併症	0 (0.0)	8 (2.9)	4 (1.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.9)
転倒	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)
偶発的過量投与	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
挫傷	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
過量投与	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
各種物質毒性	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
創傷	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
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）	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
基底細胞癌	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA/J(ver20.0)
＊：CTCAE v4.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

10. 過量投与

本剤のヒトでの最高単回投与量は50mg（健康成人）、最高反復投与量は10mg（多発性骨髄腫患者への1日1回投与）であるが、これまでに過量投与に関連した重篤な有害事象は報告されていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

脱カプセルをしないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

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

14.2.2 カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するよう指導すること。

（解説）

14.1 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、患者以外への曝露を避けるために、調剤時には脱カプセルをしないよう注意を促した。

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

14.3 患者に対しては、服用時、カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するよう指導するよう注意を促した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

（解説）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（MM-003試験）、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（MM-007試験）等で、本剤の投与を受けた患者で悪性腫瘍が発現したことから注意を促した。

（2）非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「**Ⅵ.薬効薬理に関する項目**」の項参照

(2) 安全性薬理試験[39)]

試験の対象		試験系	投与量 (投与経路)	結果
中枢神経系 行動、外観、自律神経、性機能、握力、体重、体温測定		ラット (雌雄ラット)	250、1,000、2,000mg/kg (経口投与)	2,000mg/kgまで統計学的に有意な作用は認められず、生物学的にも意味のある作用は認められなかった。
心血管系	**hERGカリウムチャンネル電流に対する作用**	*in vitro* (hERG チャンネル発現 HEK-293細胞)	10、100μM (実測値7.9及び87.5μM)	それぞれの濃度で0.8%及び0.9%の阻害活性が示された(有意差なし)。
	麻酔下イヌでの血行動態パラメータ*1及びECGパラメータ	イヌ (雌雄ビーグル犬)	2.5、10、25mg/kg (静脈内投与)	2.5及び10mg/kg投与で作用なし。 25mg/kg投与で1匹(雌性、1/4匹)に動脈圧、大腿動脈血流量及び最大立ち上がり速度の低下が認められたが、中断後再投与しても変化は認められなかった。
	覚醒下サルでの血行動態パラメータ*2、心拍数、呼吸数及びECGパラメータ	サル (雄性カニクイザル)	0.2、2.0、10mg/kg (経口投与)	0.2及び2.0mg/kgでは作用なし。 10mg/kgで共変量で調整した脈圧の平均値がわずかに低値を示した。
呼吸器系	**ラットでの呼吸器系パラメータ**	ラット (雄性ラット)	250、1,000、2,000mg/kg (経口投与)	2,000mg/kgまで呼吸数、1回換気量又は分時換気量に対する作用は認められなかった。
	麻酔下イヌでの呼吸器系パラメータ	イヌ (雌雄ビーグル犬)	2.5、10、25mg/kg (静脈内投与)	2.5及び10mg/kg投与で作用なし。 25mg/kg投与の1匹で血行動態に変化が認められ投与を中止したが、再投与しても変化は認められなかった。

＊1： 動脈圧、心拍数、左室圧、最大立ち上がり速度、大腿動脈血流量及び大腿動脈抵抗の最大値及び平均値

＊2： 収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、脈圧

(3) その他の薬理試験[40)]

試験の対象	試験系	投与量 投与経路	結　果
胎児ヘモグロビン産生促進作用	ヒト骨髄由来CD34陽性造血幹細胞	0.01～10μM (*in vitro*)	・胎児ヘモグロビンの発現を濃度依存的に促進した。
内皮細胞分化に対する作用	ヒト臍帯血由来CD133陽性前駆細胞	1μM (*in vitro*)	・CD133陽性前駆細胞の内皮細胞系列への分化がみられ、特に内皮前駆細胞の増殖を増強させた。
抗炎症作用	カラゲニン誘発性痛覚過敏足浮腫ラットモデル	50mg/kg 腹腔内投与	・カラゲニン誘発性後肢浮腫を抑制した。 ・熱性刺激による痛覚閾値、機械的刺激による痛覚閾値を上昇させた(有意差なし)。
中枢神経系に対する作用	ヒトミクログリア初代培養細胞 ヒトアストロサイト初代培養細胞	0.0006～60μM (*in vitro*)	・LPS刺激によるヒトミクログリアでのTNF-α産生を阻害した。 ・IL-1β刺激によるヒトアストロサイトでのRANTES産生を増強した。
	マウスミクログリア細胞 ヒトアストロサイト初代培養細胞	0.00001～10μM (*in vitro*)	・LPS刺激によるマウスミクログリア及びTNF-α・IFN-γで共刺激したヒトアストロサイトでのIL-6産生を阻害した。 ・ポマリドミド10μMを添加した場合、マウスミクログリアでのTNF-α産生、さらにマウスミクログリア及びヒトアストロサイトでのRANTES産生を阻害した。
紫外線B波(50mJ/cm²)惹起TNF-α産生に対する阻害作用	ヒト新生児表皮角化細胞	0.1、1、10μM (*in vitro*)	・0.1及び1μMによりTNF-αの産生が抑制された。
	マウス表皮角化細胞	0.1、1、10μM (*in vitro*)	・0.1～10μMによりTNF-αの産生が抑制された。 ・紫外線B波誘発性細胞障害が阻害された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[41)]

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別(匹/群)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	2,000	雄5、雌5	>2,000
	静脈内	80		>80
ラット	経口	2,000	雄5、雌5	>2,000
	静脈内	50		>50
カニクイザル	経口	1,200	雄2、雌2	>1,200

(2) 反復投与毒性試験[41)]

1)マウス1日1回13週間経口投与(2.5、25及び250mg/kg/日)

マウスにポマリドミド2.5、25及び250mg/kg/日を1日1回13週間経口投与した。25mg/kg/日群の雄1匹が投与50日目に死亡したが、投薬に関連する異常所見は認められなかった。体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、投薬に関連する所見は認められなかった。25及び250mg/kg/日群の雌雄に尿の変色(明るい黄色)が認められたが、ポマリドミド(黄色)及びその代謝物の尿中排泄によるものと考えられた。無毒性量は250mg/kg/日と考えられた。

2)ラット1日1回90日間経口投与(100、500及び1,500mg/kg/日)

ラットにポマリドミド100、500及び1,500mg/kg/日を1日1回90日間経口投与した。投薬に関連する死亡は認められなかった。摂餌量、一般状態、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、投薬に関連する所見は認められなかった。1,500mg/kg/日群の雄で、対照群と比較して約8%～9%の体重減少が認められたが、極めて軽微な減少であった。無毒性量は1,500mg/kg/日と考えられた。

3)カニクイザル1日1回28日間経口投与(30、100及び300mg/kg/日)

カニクイザルにポマリドミド30、100及び300mg/kg/日を1日1回28日間経口投与した。投与15日目に300mg/kg/日群の雌1匹が死亡した。また、投与16日目に100mg/kg/日群の雌1匹、投与18日目に30mg/kg/日群の雌1匹、100mg/kg/日群の雄1匹ならびに300mg/kg/日群の雌雄各1匹が状態不良となったため切迫屠殺した。全投薬群で死亡及び状態不良を引き起こしたため、投薬を18日で中止した。主な標的臓器は、造血器・リンパ系組織であり、二次的作用として他臓器への影響が認められた。無毒性量は30mg/kg/日未満と考えられた。

4)カニクイザル1日1回13週間経口投与(0.05、0.2、2及び10mg/kg/日)

カニクイザルにポマリドミド0.05、0.2、2及び10mg/kg/日を1日1回13週間経口投与した。10mg/kg/日群で状態不良及び血液学的異常所見を認めたため、5週間で投薬を中止した。10mg/kg/日群では、雌雄各3匹を投与6週目、残りの雌雄各2匹は休薬期間を経て13週目に屠殺した。0.05及び0.2mg/kg/日群では、死亡及び投薬に関連する所見は認められなかった。2mg/kg/日群で認められた主な所見は、水様便の増加、Bリンパ球、NK細胞、単球数の減少及びリンパ球枯渇などであった。また、10mg/kg/日群では水様性便の頻度と関連した体重減少、Bリンパ球、NK細胞、単球数、赤血球数の減少及びリンパ球枯渇などであった。無毒性量は0.2mg/kg/日と考えられた。

5)カニクイザル1日１回9ヵ月間経口投与(0.05、0.1及び1mg/kg/日)

カニクイザルにポマリドミド0.05、0.1及び1mg/kg/日を1日1回39週間経口投与した。投薬に関連した一般状態不良による切迫屠殺例が1mg/kg/日群で認められた。この状態不良は、ポマリドミドの有する免疫調節/免疫抑制活性(末梢血リンパ球数低下、リンパ系器官でのリンパ球枯渇及び骨髄の細胞充実性低下)に関連すると考えられた。この他、二次的作用と思われるブドウ球菌感染、大腸の慢性炎症及び小腸の絨毛萎縮が認められた。さらに、1mg/kg/日群の雌1匹では急性骨髄性白血病様所見が認められた。無毒性量は0.1mg/kg/日と考えられた。

(3)遺伝毒性試験

1)遺伝毒性[41)]

細菌を用いた復帰突然変異試験(*in vitro*)、マウスリンフォーマ*tk*試験(*in vitro*)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験(*in vitro*)で、ポマリドミドの遺伝毒性は認められなかった。

また、ラットの骨髄細胞を用いた小核試験で、ポマリドミドの遺伝毒性は認められなかった。

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験[41)]

試験種類	動物種	経口投与量 (mg/kg/日)	期　間	無毒性量
受胎能及び初期胚発生試験	ラット	25、250、1,000	雌：交配14日前～妊娠7日目 雄：交配28日前～屠殺時	雌雄親動物(受胎能)：25mg/kg/日未満
胚・胎児発生に関する試験	ラット	25、250、1,000	妊娠6～17日目	母体毒性：1,000mg/kg/日 発生毒性：25mg/kg/日未満
	ウサギ	10、100、250	妊娠7～19日目	母体毒性：10mg/kg/日 胚・胎児毒性：10mg/kg/日未満

1)ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験

ラット(雌雄)にポマリドミド25、250及び1,000mg/kg/日を雌は交配前14日から妊娠7日目まで、雄は交配前28日から屠殺時まで経口投与した。試験期間中、死亡は認められなかった。一般状態、体重、摂餌量、性周期、黄体数、着床数、着床前胚損失率、剖検所見及び生殖器系臓器重量で、投薬に関連する所見は認められなかった。一方、いずれの投薬群でも、最初の交配による妊娠で生存胚数の低下が認められ、生存胚数は25、250及び1,000mg/kg/日群で対照群と比較してそれぞれ23%、29%及び41%低かった。また関連所見として、吸収胚数及び着床後胚損失率の増加が認められ、吸収胚数及び着床後胚損失率共に対照群と比較して25、250及び1,000mg/kg/日群でそれぞれ6、7及び10倍に増加した。受胎能に関する無毒性量は25mg/kg/日未満と考えられた。

2)ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットにポマリドミド25、250及び1,000mg/kg/日を妊娠6～17日目まで経口投与したところ、試験期間中、死亡は認められなかった。母体の一般状態、妊娠期間中の体重、体重増加、摂餌量及び剖検所見で、投薬に関連する所見は認められなかった。ポマリドミドに関連すると考えられる主な所見として、着床後胚損失率及び吸収胚数の増加、生存胎児数及び同腹児数の減少、胎児体重(雌雄別及び雌雄合算時)の減少、全投薬群での胎児の内臓異常(膀胱欠損、甲状腺欠損の頻度が増加)及び骨格異常[腰椎及び胸椎(椎体及び椎弓)の癒合及び異常配列の頻度が増加]などが認められた。母体毒性に関する無毒性量は1,000mg/kg/日であったが、着床後胚損失率増加、胎児体重の低値ならびに発生異常及び変異が全投薬群で認められたことから、発生毒性に関する無毒性量は25mg/kg/日未満と考えられた。

3)ウサギ胚・胎児発生に関する試験

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

胚・胎児発生への影響として、すべてのポマリドミド投与群で心臓の形成異常頻度が増加傾向を示し、250mg/kg/日群では有意であった。また、100mg/kg/日群以上で軽度の着床後胚損失率の増加及び軽度の胎児体重低下が認められたほか、100mg/kg/日群の胎児1匹に四肢の回転及び短尾が、250mg/kg/日群で、胎児の四肢異常（前肢又は後肢の屈曲又は回転、指の未結合又は欠損）及びそれに関連する骨格異常（中手骨の未骨化、指骨及び中手骨の異常配列、指の欠損、指骨の未骨化及び脛骨の短縮、未骨化又は弯曲）、中等度の側脳室拡大、右鎖骨下動脈の位置異常、肺中葉欠損、低位腎、肝臓の形態異常、骨盤の骨化遅延又は未骨化、過剰肋骨及び骨化足根骨の減少が認められた。母体に対する無毒性量は10mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は10mg/kg/日未満と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1)免疫毒性[41)]

ポマリドミド2mg/kg/日をカニクイザルに28日間経口投与した免疫毒性試験では、自然免疫（顆粒球、単球及びNK細胞機能）に対しては影響が認められなかったが、獲得免疫（T細胞依存性反応及びリンパ球減少）に対しては影響が認められた。また、所見の大半は30日間の休薬期間後に回復又は部分的に回復した。

2)毒性における種差、性差、系統差[41)]

毒性試験結果には、動物間の種差が認められた。反復投与毒性試験では、マウス、ラットと比較して、カニクイザルの無毒性量が低く、カニクイザルで認められた様々な毒性所見がマウス及びラットではほとんど認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ポマリスト®カプセル1mg　毒薬、処方箋医薬品注)
ポマリスト®カプセル2mg　毒薬、処方箋医薬品注)
ポマリスト®カプセル3mg　毒薬、処方箋医薬品注)
ポマリスト®カプセル4mg　毒薬、処方箋医薬品注)

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ポマリドミド　毒薬

2. 有効期間

4年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 薬剤管理は適正管理手順を厳守し、徹底すること。

20.2 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：免疫調節薬[サリドマイド(サレド®)、レナリドミド(レブラミド®)]
プロテアソーム阻害薬[ボルテゾミブ(ベルケイド®)、カルフィルゾミブ(カイプロリス®)、イキサゾミブ(ニンラーロ®)]
HDAC阻害薬[パノビノスタット乳酸塩(ファリーダック®)]
抗CD38抗体[ダラツムマブ(ダラザレックス®)、イキツキシマブ(サークリサ®)]
抗SLAMF7抗体[エロツズマブ(エムプリシティ®)]

注：レブラミド、エムプリシティは米国Celgene Corporation(Bristol-Myers Squibbの関係会社)の登録商標です。

7. 国際誕生年月日

2013年2月8日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認日：2015年3月26日

承　認　番　号：ポマリスト®カプセル1mg：22700AMX00655000
ポマリスト®カプセル2mg：22700AMX00656000
ポマリスト®カプセル3mg：22700AMX00657000
ポマリスト®カプセル4mg：22700AMX00658000

薬価基準収載年月日：2015年5月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法・用量一部変更：ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用投与を追加　2019年5月22日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年（2015年3月26日～2025年3月25日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ポマリスト®カプセル1mg	1241501020201	4291038M1026	622415001
ポマリスト®カプセル2mg	1241518020201	4291038M2022	622415101
ポマリスト®カプセル3mg	1241525020201	4291038M3029	622415201
ポマリスト®カプセル4mg	1241532020201	4291038M4025	622415301

14. 保険給付上の注意

特になし

Ⅺ. 文献

1. 引用文献

1) RevMate(レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順)
2) Dimopoulos MA et al.: Leukemia 28: 1573-85, 2014(PMID: 24496300)
3) 社内資料：1398/132試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.3)
4) 社内資料：CC-4047-CP-006試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.4)
5) 社内資料：CC-4047-CP-010試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.10)
6) 社内資料：CC-4047-MM-001試験(2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.7)
7) 社内資料：CC-4047-MM-002試験：第Ⅰ相期(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.9)
8) Richardson PG et al.: Blood 121: 1961-7, 2013(PMID: 23243282)
9) 社内資料：CC-4047-MM-004試験(2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.13)
10) 社内資料：CC-4047-MM-005試験
11) Richardson PG et al.: Leukemia 31: 2695-701, 2017(PMID: 28642620)
12) 社内資料：CC-4047-MM-011試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.12)
13) 社内資料：CC-4047-MM-003試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.11)
14) San Miguel JF et al.: Lancet Oncol. 14: 1055-66, 2013(PMID: 24007748)
15) 社内資料：CC-4047-MM-002試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.14)
16) Richardson PG et al.: Blood 123: 1826-32, 2014(PMID: 24421329)
17) 社内資料：CC-4047-MM-014試験 コホートC
18) Dimopoulos MA et al. ：Lancet Oncol. 801-12, 2021(Supplement含む、PMID:34087126)
19) Richardson PG et al.:The lancet oncol. 20:781-94, 2019(Supplement含む、PMID:31097405)
20) 社内資料：薬理試験の概要文(承認年月日：2015年3月26日、CTD2.6.2)
21) Hideshima T et al.: Blood 96: 2943-50, 2000(PMID: 11049970)
22) Lopez-Girona A et al.: Leukemia 26: 2326-35, 2012(PMID: 22552008)
23) Dredge K et al.: Br J Cancer 87: 1166-72, 2002(PMID: 12402158)
24) 社内資料：CC-4047-CP-011試験
25) 社内資料：CC-4047-CP-008試験(2015年3月26日承認、CTD 2.7.6.6)
26) Kasserra C et al.: J Clin Pharmacol. 55: 168-78, 2015(PMID: 25159194)
27) Li Y et al.: J Clin Pharmacol. 55: 563-72, 2015(PMID: 25556560)
28) Hoffmann M et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 71: 489-501, 2013(PMID: 23203815)
29) 社内資料：薬物動態試験の概要文(承認年月日：2015年3月26日、CTD2.6.4.4)
30) 社内資料：薬物動態試験概要表：分布(2015年3月26日承認、CTD2.6.5.4)
31) Li Z et al.: PLoS One 8: e71754, 2013(PMID: 23940785)
32) 社内資料：薬物動態試験概要表：妊婦又は授乳動物における試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.5.6)
33) Li Y et al.: Clin Pharmacol. 10: 53-62, 2018(PMID: 29765255)
34) 社内資料：臨床薬理試験(2015年3月26日承認、CTD 2.7.2.3)
35) Li Y et al.: Clin Pharmacol. 9: 133-45, 2017(PMID: 29184451)
36) 社内資料：CC-4047-CP-009試験
37) Li Y et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 8: 346-54, 2019(PMID: 29746728)
38) Li Y et al.: J Clin Pharmacol. 58: 1295-304, 2018(PMID: 29762875)
39) 社内資料：安全性薬理試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.4)

40) 社内資料：副次的薬理試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.3)
41) 社内資料：毒性試験の概要文(2015年3月26日承認、CTD2.6.6)

2. その他の参考文献

該当資料なし

資料請求先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
TEL 0120-093-507
受付時間　9：00～17：30 （土日祝日および当社休日を除く）
医療関係者向けホームページ
URL https://www.bmshealthcare.jp

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ポマリドミドは、2013年に米国Celgene Corporation（Bristol-Myers Squibbの関係会社）が米国FDAから再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療薬として承認を取得して以来、米国、欧州、カナダ、オーストラリア等を含む70以上の国と地域で承認されている（2022年2月時点）。

米国（2022年12月時点）及び欧州（2022年1月時点）の概要

国名	米国	欧州
会社名	Bristol-Myers Squibb Company	Bristol-Myers Squibb Company
販売名	Pomalyst	Imnovid
剤形・規格	カプセル　1mg、2mg、3mg、4mg	カプセル　1mg、2mg、3mg、4mg
発売年	2013年	2013年
効能又は効果	レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2種類以上の治療歴があり、直前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 AIDS関連のカポジ肉腫における多剤併用療法（HAART）が効果不十分であった患者、又はHIV陰性患者のカポジ肉腫*	ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合： レナリドミドを含む治療歴がある多発性骨髄腫 デキサメタゾン併用の場合： レナリドミド及びボルテゾミブを含む2回以上の治療歴があり、直前の治療中に病勢進行した再発・難治性の多発性骨髄腫
用法及び用量	多発性骨髄腫： ポマリドミド1日1回4mgを21日間連日経口投与し、これを28日毎に疾患が進行するまで繰り返す。デキサメタゾンを併用する。 カポジ肉腫： ポマリドミド1日1回5mgを21日間連日経口投与し、これを28日毎に疾患が進行するまで、又は毒性が許容できなくなるまで繰り返す。	ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合： サイクル1-8：ポマリドミド1日1回4mgを14日間連日経口投与し、これを21日毎に繰り返す。 ボルテゾミブ1日1回1.3mg/m^{2}を1、4、8、11日目に静脈注射又は皮下注射し、これを21日毎に繰り返す。 デキサメタゾン1日1回20mgを1、2、4、5、8、9、11、12日目に経口投与し、これを21日毎に繰り返す。 サイクル9以降：ポマリドミド1日1回4mgを14日間連日経口投与し、これを21日毎に繰り返す。 ボルテゾミブ1日1回1.3mg/m^{2}を1日目及び8日目に静脈注射又は皮下注射し、これを21日毎に繰り返す。 デキサメタゾン1日1回20mgを1、2、8、9日目に経口投与し、これを21日毎に繰り返す。 デキサメタゾン併用の場合： ポマリドミド1日1回4mgを21日間連日経口投与し、これを28日毎に繰り返す。 デキサメタゾン1日1回40mgを1、8、15、22日目に経口投与し、これを28日毎に繰り返す。

*：この効能・効果は全奏効率を基として迅速承認された。この効能・効果の継続については、検証的臨床試験の結果が条件となる。

効能又は効果、用法及び用量の詳細は下記を参照すること。

・Pomalyst®(pomalidomide)米国添付文書(2022年12月)
https://packageinserts.bms.com/pi/pi_pomalyst.pdf(2023/1/20アクセス)

・Imnovid®(pomalidomide)欧州製品概要(2022年1月)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_en.pdf
(2023/1/20アクセス)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

米国の添付文書における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。なお、FDAでは2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA胎児危険度分類(A/B/C/D/Xの表記：旧カテゴリー)の表記を終了した。

	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月)	8.1 Pregnancy Pregnancy Exposure Registry There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in females exposed to POMALYST during pregnancy as well as female partners of male patients who are exposed to POMALYST. This registry is also used to understand the root cause for the pregnancy. Report any suspected fetal exposure to POMALYST to the FDA via the MedWatch program at 1-800-FDA-1088 and also to the REMS Call Center at 1-888-423-5436. Risk Summary Based on the mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]* and findings from animal studies, POMALYST can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant female and is contraindicated during pregnancy *[see Contraindications (4), and Warnings and Precautions (5.1)]*. 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. Pomalidomide crossed the placenta after administration to pregnant rabbits (see Data). 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 risk 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 the REMS Call Center at 1-888-423-5436. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. The estimated background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies.

	Data *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. Following daily oral administration of pomalidomide from Gestation Day 7 through Gestation Day 20 in pregnant rabbits, fetal plasma pomalidomide concentrations were approximately 50% of the maternal Cmax at all dosages (5 to 250 mg/kg/day), indicating that pomalidomide crossed the placenta. **8.2 Lactation** Risk Summary There is no information regarding the presence of pomalidomide in human milk, the effects of POMALYST on the breastfed child, or the effects of POMALYST on milk production. Pomalidomide was excreted in the milk of lactating rats *(see Data)*. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for adverse reactions in a breastfed child from POMALYST, advise women not to breastfeed during treatment with POMALYST. Data *Animal Data* Following a single oral administration of pomalidomide to lactating rats approximately 14 days postpartum, pomalidomide was transferred into milk, with milk to plasma ratios of 0.63 to 1.46.

	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system and database for prescribing medicines in pregnancy)	X (2014年10月)

＜参考：オーストラリアの分類の概要＞

X：Category X

Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

XIII. 備考

RevMate®※1における患者区分別の妊娠回避プログラム

男　性

女　性

①自然閉経した女性（45歳以上で、1年以上月経がない）、子宮又は両側卵巣を摘出した女性、あるいは子宮又は両側卵巣が先天的にない女性
②年齢にかかわらず、産婦人科専門医が産婦人科診療ガイドライン（婦人科外来編の早発卵巣不全の項）に準じて、定期的に卵巣機能が停止していることを確認した女性※2
③処方医師が、患者の申告を踏まえ、全身状態不良等の重篤な身体的理由により妊娠の機会がないと判断した女性※2

上記のいずれかに該当する

該当なし

A男性

治療中、治療終了4週間後まで妊娠を回避しなければならない
＜妊娠回避＞
●性交渉を控える
●以下の方法で避妊する
男性：必ずコンドームを着用
女性パートナー：
避妊法※3の実施（推奨）
●妊婦との性交渉は完全に控える

B女性

妊娠回避は不要

C女性
（妊娠する可能性のある女性患者）

治療開始4週間前から治療終了4週間後まで妊娠を回避しなければならない
＜妊娠回避＞
●性交渉を控える
●以下の方法で男女ともに避妊する
女性：避妊法※3の実施
男性パートナー：必ずコンドームを着用

妊娠反応検査※4の実施と避妊状況の確認

治療開始4週間前※5 → 治療開始時（開始3日前から直前） → 4週間を超えない間隔 → 治療終了時 → 治療終了4週間後

避妊法は、妊娠を100%回避できるわけではありません。
妊娠を確実に回避する方法は「性交渉を控えること」です。

※1 RevMateは米国Celgene Corporation (Bristol-Myers Squibbの関係会社)の登録商標です。
※2 治療中、患者さんの区分に変更があった場合は、区分が変わった患者さんに対して、必要な教育を行い、同意書＜患者＞（A男性：様式17、B女性：様式18、C女性：様式19）を用いて同意を取得してください。
※3 経口避妊薬、子宮内避妊器具、両側卵管結紮術
※4 妊娠反応検査は必ず検査結果が陰性（尿検査：25mIU/mLの感度以上、血液検査：検査項目はβ-HCG又はHCGとし、判定は施設基準に従う）であること。結果が陰性以外の場合は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社医薬情報担当者へただちに連絡するとともに、産婦人科に受診させてください。
※5 治療開始予定の4週間以上前から性交渉をしていないことが確認できた場合、治療開始4週間前の妊娠反応検査は省略可



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

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社