

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

ヒト型抗CD38モノクローナル抗体

ダラザレックス[®]点滴静注
100mg・400mg

DARZALEX[®] Intravenous Infusion

ダラツムマブ(遺伝子組換え)製剤

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、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	ダラザレックス [®] 点滴静注100mg: 1バイアル中ダラツムマブ(遺伝子組換え)100mg含有 ダラザレックス [®] 点滴静注400mg: 1バイアル中ダラツムマブ(遺伝子組換え)400mg含有
一般名	和名:ダラツムマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Daratumumab(Genetical Recombination)(JAN)
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:2017年9月27日 薬価基準収載年月日:2017年11月22日 販売開始年月日:2017年11月22日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイヤル:0120-183-275 FAX:0120-275-831 (土・日・祝日および会社休日を除く) 医薬品情報サイト: https://www.janssenpro.jp

本IFは2021年8月改訂(第3版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

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薬品情報検索ページで確認してください。

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—

(2020年4月改訂)

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て、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。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名(命名法)又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	17
5. 臨床成績	19
VI. 薬効薬理に関する項目	58
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	58
2. 薬理作用	58
VII. 薬物動態に関する項目	63
1. 血中濃度の推移	63
2. 薬物速度論的パラメータ	68
3. 母集団(ポピュレーション)解析	69
4. 吸収	69

5. 分布	69
6. 代謝	69
7. 排泄	70
8. トランスポーターに関する情報	70
9. 透析等による除去率	70
10. 特定の背景を有する患者	70
11. その他	70
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	71
1. 警告内容とその理由	71
2. 禁忌内容とその理由	71
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	71
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	71
5. 重要な基本的注意とその理由	71
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	72
7. 相互作用	74
8. 副作用	74
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	112
10. 過量投与	113
11. 適用上の注意	113
12. その他の注意	114
IX. 非臨床試験に関する項目	115
1. 薬理試験	115
2. 毒性試験	115
X. 管理的事項に関する項目	117
1. 規制区分	117
2. 有効期間	117
3. 包装状態での貯法	117
4. 取扱い上の注意	117
5. 患者向け資材	117
6. 同一成分・同効薬	117
7. 国際誕生年月日	117
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	117
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	118
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	118
11. 再審査期間	118
12. 投薬期間制限に関する情報	118
13. 各種コード	118
14. 保険給付上の注意	118
XI. 文献	119
1. 引用文献	119
2. その他の参考文献	120
XII. 参考資料	121
1. 主な外国での発売状況	121
2. 海外における臨床支援情報	128
XIII. 備考	130
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	130
2. その他の関連資料	130

略語表

Bd	bortezomib and dexamethasone	ボルテゾミブ及びデキサメタゾン
DBd	Daratumumab, bortezomib and dexamethasone	ダラツムマブ、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン
Cd	carfilzomib and dexamethasone	カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン
DCd	Daratumumab, carfilzomib and dexamethasone	ダラツムマブ、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン
Ld	lenalidomide and dexamethasone	レナリドミド及びデキサメタゾン
DLd	Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone	ダラツムマブ、レナリドミド及びデキサメタゾン
MPB	melfhalan, prednisone/prednisolone and bortezomib	メルファラン、prednisone/プレドニゾロン及びボルテゾミブ
DMPB	Daratumumab, melfhalan, prednisone and bortezomib	ダラツムマブ、メルファラン、prednisone/プレドニゾロン及びボルテゾミブ
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FISH	Fluorescence <i>in-situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
IMiDs	immunomodulator drug	免疫調節薬
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
ISS	International Staging System	国際病期分類基準
ITT	intent-to-treat	包括解析
IXRS	interactive voice/web response system	双方向音声応答システム又は双方向web応答システム
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MRD[-]CR	minimal residual disease negative-complete response	微小残存病変陰性完全奏効
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PR	partial response	部分奏効
sCR	stringent complete response	厳密な完全奏効
SD	stable disease	病勢安定
SOC	system organ class	器官別大分類
VGPR	very good partial response	非常に良い部分奏効

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ダラザレックス®[一般名 ダラツムマブ(遺伝子組換え): 以下、本剤]は、ヒト型免疫グロブリンG1 κ モノクローナル抗体であり、多発性骨髄腫を含む造血器悪性腫瘍の腫瘍細胞表面に発現するCD38抗原に結合することにより作用を発揮する。

本剤は、米国で2015年11月に「プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬の両剤に難治性の多発性骨髄腫」を効能又は効果として承認(Accelerated approval)された。欧州では2016年5月に「プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む前治療歴を有し、直近の治療に対して疾患進行を示した再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能又は効果として承認(Conditional approval)された。また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした、レナリドミド及びデキサメタゾン(以下、Ld)への上乗せ効果を検討する国際共同第Ⅲ相試験[MMY3003試験(POLLUX試験)]、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン(以下、Bd)への上乗せ効果を検討する海外第Ⅲ相試験[MMY3004試験(CASTOR試験)]において、本剤を含む併用群の優越性が示され安全性及び忍容性が確認されたことから、米国では2016年11月、欧州では2017年4月に「1回以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫」を効能又は効果として承認された。さらに、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン(以下、Cd)への上乗せ効果を検討する国際共同第Ⅲ相試験[20160275試験(CANDOR試験)]の結果に基づき、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤とCdとの併用療法(以下、DCd療法)が米国において2020年8月に承認された。2020年3月時点で、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する適応にて、米国及び欧州を含む80以上の国と地域で承認されている。

また、造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象に、ボルテゾミブ、メルファラン、prednisone*/プレドニゾロン(以下、MPB)への上乗せ効果を検討する国際共同第Ⅲ相試験[MMY3007試験(ALCYONE試験)]の結果に基づき、米国では2018年5月、欧州では2018年8月に「造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫」を効能又は効果として承認された。さらに、海外第Ⅲ相試験[MMY3008試験(MAIA試験)]の結果に基づき、本剤とLdとの併用療法(以下、DLd療法)で、米国で2019年6月、欧州で2019年11月に承認された。2020年3月時点で、造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対する適応にて、米国及び欧州を含む50以上の国と地域で承認されている。

*国内未承認

なお、海外第Ⅰb相試験(MMY1001試験)を主要な試験成績として、本剤の初回分割投与(本剤8mg/kgを1サイクルの1及び2日目に投与)が欧州では2018年12月、米国では2019年2月に承認されている。

本邦では、日本人も参加した上述の国際共同第Ⅲ相試験であるMMY3003試験において、日本人と全体集団の有効性及び安全性に明確に異なる傾向は認められなかったこと、加えて、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした本剤とBdとの併用療法(以下、DBd療法)の国内第Ⅰb相試験(MMY1005試験)により、日本人におけるDBd療法の忍容性、安全性及び有効性が確認されたことから、2017年9月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の効能又は効果にて承認された。

その後、日本人も参加した上述の国際共同第Ⅲ相試験(MMY3007試験)において、日本人と全体集団の有効性及び安全性に明確に異なる傾向は認められなかったことから、未治療の多発性骨髄腫に係る効能又は効果、用法及び用量を追加することを目的とした一変申請を行い、2019年8月に「多発性骨髄腫」の効能又は効果にて承認された。

また、造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象としたDLd療法の国内第Ⅰb相試験(MMY1006試験)により、日本人におけるDLd療法の忍容性及び安全性が確認され、上述の海外第Ⅲ相試験(MMY3008試験)と同様の有効性が認められたことから、未治療の多発性骨髄腫に係るDLd療法の用法及び用量を追加することを目的とした一変申請を行い、2019年12月に「多発性骨髄腫」に対するDLd療法が承認された。

さらに、日本人も参加した上述の国際共同第Ⅲ相試験[20160275試験(CANDOR試験)](本剤は初回分割投与として、8mg/kgを1サイクルの1及び2日目に投与)において、DCd療法の優越性が示され、安全性及び忍容性が確認された。また、日本人と全体集団の有効性及び安全性に明確に異なる傾向は認められなかったことから、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対するDCd療法の適応取得、並びに用法及び用量に本剤の初回分割投与を追加する一変申請を行い、2020年11月に承認された。

なお、2016年12月5日に再発又は難治性の多発性骨髄腫に対し、2018年2月22日に未治療の多発性骨髄腫に対し希少疾病用医薬品に指定されている。

2. 製品の治療学的特性

1. ヒト型免疫グロブリンG1 κ モノクローナル抗体であり、多発性骨髄腫を含む造血器悪性腫瘍の腫瘍細胞表面に発現するCD38抗原に結合する(*in vitro*)。(VI.2.(1)～VI.2.(2)1))
2. 補体依存性細胞傷害(CDC)作用、抗体依存性細胞傷害(ADCC)作用、抗体依存性細胞貪食(ADCP)作用のほか、CD38酵素活性の調節作用、アポトーシス誘導作用を示す(*in vitro*)。また、パーキットリンパ腫由来細胞株(Daudi-luc細胞)静脈内移植マウスモデルの腫瘍増殖を抑制する(マウス)。(VI.2.(2)2)～VI.2.(2)7))
3. 1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫において、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用(DCd)群は、Cd群に比べ有意な無増悪生存期間(PFS)の延長を示し、Cd群に対するDCd群の優越性が検証された。
 - ・国際共同第Ⅲ相試験[20160275試験(CANDOR試験)]において、PFS(中央値)はDCd群では未到達(95%信頼区間:推定不能～推定不能)、Cd群で15.8ヵ月(95%信頼区間:12.1～推定不能)であった[ハザード比:0.630、95%信頼区間:0.464～0.854、 $p=0.0014$ (層別log-rank検定)]。(V.5.(4)1))
4. 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫において、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用(DLd)群は、Ld群に比べ有意なPFSの延長を示し、Ld群に対するDLd群の優越性が検証された。
 - ・海外第Ⅲ相試験[MMY3008試験(MAIA試験)]において、PFS(中央値)はDLd群では未到達(95%信頼区間:推定不能～推定不能)、Ld群で31.9ヵ月(95%信頼区間:28.94～推定不能)であった[ハザード比:0.56、95%信頼区間:0.43～0.73、 $p<0.0001$ (層別log-rank検定)]。(V.5.(4)1))
5. 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫において、ボルテゾミブ、メルファラン及びprednisone*/ブレドニゾロンとの併用(DMPB)群は、MPB群に比べ有意なPFSの延長を示し、MPB群に対するDMPB群の優越性が検証された。
 - ・国際共同第Ⅲ相試験[MMY3007試験(ALCYONE試験)]において、PFS(中央値)はDMPB群では未到達(95%信頼区間:推定不能～推定不能)、MPB群で17.9ヵ月(95%信頼区間:16.13～19.81)であった[ハザード比:0.51、95%信頼区間:0.39～0.67、 $p<0.0001$ (層別log-rank検定)]。(V.5.(4)1))

*国内未承認
6. 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において、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用(DLd)群は、Ld群に比べ有意なPFSの延長を示し、Ld群に対するDLd群の優越性が検証された。
 - ・国際共同第Ⅲ相試験[MMY3003試験(POLLUX試験)]において、PFS(中央値)はDLd群では未到達(95%信頼区間:推定不能～推定不能)、Ld群で18.4ヵ月(95%信頼区間:13.86～推定不能)であった[ハザード比:0.37、95%信頼区間:0.27～0.52、 $p<0.0001$ (層別log-rank検定)]。(V.5.(4)1))
7. 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において、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用(DBd)群は、Bd群に比べ有意なPFSの延長を示し、Bd群に対するDBd群の優越性が検証された。
 - ・海外第Ⅲ相試験[MMY3004試験(CASTOR試験)]において、PFS(中央値)はDBd群では未到達(95%信頼区間:12.25～推定不能)、Bd群で7.2ヵ月(95%信頼区間:6.21～7.85)であった[ハザード比:0.39、95%信頼区間:0.28～0.53、 $p<0.0001$ (層別log-rank検定)]。(V.5.(4)1))
8. 安全性
重大な副作用は、infusion reaction、骨髄抑制、感染症、腫瘍崩壊症候群、間質性肺疾患が報告されています。主な副作用は、貧血、呼吸困難、疲労、上気道感染、白血球減少、咳嗽、悪心、下痢、嘔吐、発熱、悪寒等でした。(VIII.8.(1)～VIII.8.(2))
詳細につきましては、添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド ・患者向け資材：患者IDカード ・輸血検査部門向け資材：輸血に関する注意点 (いずれも「XIII.備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	無	無

本剤は2016年12月5日に再発又は難治性の多発性骨髄腫に対し希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号：(28薬)第393号)。また、2018年2月22日に「未治療の多発性骨髄腫」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号：(30薬)第409号)。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

- ・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

該当しない

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】
<ul style="list-style-type: none"> ・ Infusion reaction ・ 間接クームス試験への干渉 ・ 骨髄抑制 ・ 感染症 ・ 腫瘍崩壊症候群 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 溶血 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性 		

↓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の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査(DZX1L) ・ 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験(MMY3003試験) ・ 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験(MMY3007試験)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"> ・ 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査(DZX1L) ・ 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験(MMY3003試験)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の提供 ・ 患者向け資材(患者IDカード)の提供 ・ 輸血検査部門向け資材(輸血に関する注意点)の提供

(令和元年12月23日時点)

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薬品情報検索ページで確認してください。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>(2021年8月アクセス)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ダラザレックス®点滴静注100mg

ダラザレックス®点滴静注400mg

(2)洋名

DARZALEX® Intravenous Infusion

(3)名称の由来

特になし

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ダラツムマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2)洋名(命名法)

Daratumumab(Genetical Recombination)(JAN)

daratumumab(INN)

(3)ステム

ヒト型モノクローナル抗体：-umab

3. 構造式又は示性式

ヒトCD38に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。452個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約148,000)である。

4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₄₆₆H₉₉₉₆N₁₇₂₄O₂₀₁₀S₄₂(タンパク質部分、4本鎖)

H鎖：C₂₂₀₄H₃₄₀₄N₅₈₂O₆₇₂S₁₆

L鎖：C₁₀₂₉H₁₅₉₈N₂₈₀O₃₃₃S₅

分子量：約148,000

5. 化学名(命名法)又は本質

本質：

ダラツムマブは、ヒトCD38に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ダラツムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ダラツムマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約148,000)である。(JAN)

英名：

Daratumumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human CD38. Daratumumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Daratumumab is a glycoprotein(molecular weight: ca. 148,000)composed of 2 H-chains(γ1-chains)consisting of 452 amino acid residues each and 2 L-chains(κ-chains)consisting of 214 amino acid residues each.(JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

JNJ-54767414(治験成分記号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～黄色の液

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH: 5.3～5.8

2. 有効成分の各種条件下における安定性

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ドットプロット法、ペプチドマップ法

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色～黄色の液

<https://www.janssenpro.jp/product/dzx/dzx>(2021年8月アクセス)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 5.3～5.8

浸透圧比: 約1(生理食塩液に対する比)

(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		ダラザレックス®点滴静注 100mg	ダラザレックス®点滴静注 400mg
有効成分		(1バイアル中) ダラツムマブ (遺伝子組換え) 100mg/5mL	(1バイアル中) ダラツムマブ (遺伝子組換え) 400mg/20mL
添加剤	D-マンニトール	127.5mg	510.0mg
	塩化ナトリウム	17.5mg	70.1mg
	酢酸ナトリウム水和物	14.8mg	59.3mg
	ポリソルベート20	2.0mg	8.0mg
	氷酢酸	0.9mg	3.7mg

(2) 電解質等の濃度

酢酸ナトリウム緩衝液を25mmol/L*、塩化ナトリウムを60mmol/L含有する。

*酢酸及び酢酸ナトリウム水和物の組み合わせによりpH5.5の25mmol/L酢酸ナトリウム緩衝液とする。

(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

生物活性

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8℃	24ヵ月	ガラスバイアル、ゴム栓	規格内
光安定性試験	総照度：120万lux・hr以上 総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ² 以上		ガラスバイアル、ゴム栓、 遮光(紙箱)	規格内

試験項目：性状、pH、純度、電荷不均一性、半透明物質、不溶性微粒子、生物活性、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ.10. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

14. 適用上の注意(抜粋)

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。

9. 溶出性

該当しない

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

該当しない

(2)包装

〈ダラザレックス®点滴静注100mg〉

5mL[1バイアル]

〈ダラザレックス®点滴静注400mg〉

20mL[1バイアル]

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

バイアル	ホウケイ酸ガラス
ゴム栓	ブロモブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

4. 効能又は効果 多発性骨髄腫

(解説)

国際共同第Ⅲ相試験(MMY3003試験)、海外第Ⅲ相試験(MMY3004試験)、国際共同第Ⅲ相試験(MMY3007試験)、海外第Ⅲ相試験(MMY3008試験)及び国際共同第Ⅲ相試験[20160275試験(CANDOR試験)]の結果に基づき、本剤の効能又は効果を「多発性骨髄腫」と設定した。
詳細は「V.5.臨床成績」の項を参照のこと。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

「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。

(解説)

MMY3003試験、MMY3004試験、MMY3007試験、MMY3008試験及び20160275試験(CANDOR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。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回16mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。なお、初回は分割投与(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回8mg/kgを1日目及び2日目に投与)することもできる。

A法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法：1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

(解説)

<初回一括投与の場合>

2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を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(GEN501試験)の結果から、本剤4mg/kgを超える用量で用量依存性の毒性パターンは認められなかった。また、本剤16mg/kgを単独投与したときの忍容性は良好で、有害事象は臨床的に管理可能であった。DMPB療法、DLd療法、DBd療法の本剤併用療法においても安全性プロファイルや薬物動態プロファイルに明らかな差は認められなかった。

なお、DCd療法においては初回分割投与のみとする(「4. 用法及び用量に関連する注意」参照)。

<初回分割投与の場合>

本剤併用療法での本剤初回分割投与については、国際共同第Ⅲ相試験[20160275試験(CANDOR試験)]、海外第Ⅰb相試験(MMY1001試験)のDCdコホート及び過去の本剤の臨床試験の結果に基づき用法及び用量を設定した。20160275試験(CANDOR試験)では初回投与時の輸液量が約1Lとなり心臓への負荷が懸念されることを考慮し、8mg/kgを1サイクルのDay1及び2に投与する初回分割投与を行った。主要評価項目(PFS)において、Cd群と比較してDCd群で良好な結果が認められた。また、本試験で認められた安全性プロファイルは、過去に本剤の初回一括投与で認められた安全性プロファイル及び既知のCd療法の安全性プロファイルと概ね一致しており、明らかな差異は認められなかった。

また、MMY1001試験(DCdコホート)は患者の拘束時間の短縮及び医療従事者の負担軽減を探索的に検討するために、初回一括投与群(1サイクルのDay0に16mg/kg)と初回分割投与群(1サイクルのDay1及び2に8mg/kg)で比較試験を実施した。両群の安全性プロファイルは概ね同様であった。薬物動態については初回分割投与群における血清中ダラツムマブ濃度は初回一括投与群と比較して初回投与後にやや低値であったものの、2サイクル以降は同程度であり、初回分割投与による血清中ダラツムマブ濃度への影響は限定的であると考えられた。

このことから、DMPB療法、DBd療法、DLd療法においても初回分割投与が可能となった。

詳細は「Ⅶ.1.(2) 6) 反復投与：MMY1001試験」の項を参照のこと。

<ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン併用の場合>

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした本剤とMPB療法を併用する場合の用法及び用量は、国際共同第Ⅲ相試験(MMY3007試験)の結果に基づき設定を行った。

MMY3007試験における本剤の投与量は、悪性形質細胞におけるCD38発現量が多発性骨髄腫の進行ステージにかかわらず一貫していることから、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした試験と同様に1回16mg/kgを点滴静注することとした。また、併用するMPB療法のボルテゾミブの投与スケジュールに合わせて投与間隔を設定した。その結果、主要評価項目(PFS)において、MPB群と比較してDMPB群で、主な副次評価項目でも、MPB群と比較してDMPB群で良好な結果が認められた。

また、DMPB群での忍容性は良好であり、安全性に大きな懸念は認められなかった。

以上より、本剤をMPB療法と併用する場合は、16mg/kgをA法(1週間隔で6回、続いて3週間隔で16回、それ以降は4週間隔)で点滴静注することを用法及び用量とした。日本人集団においても全体集団と同様に、MPB群と比較してDMPB群で良好な有効性が確認され、日本人集団と全体集団で安全性プロファイルに顕著な差が認められなかった。また、日本人と外国人多発性骨髄腫患者で、本剤の薬物動態に明らかな差は認められなかった。以上より、用法及び用量を設定した。

<レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合/ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にDLd療法の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(GEN503試験)第Ⅰ相部分では、本剤4用量(2、4、8及び16mg/kg)のDLd療法を評価した。その結果、用量制限毒性は認められず、検討した本剤の最高用量(16mg/kg)で良好な安全性プロファイルを有することが示されたことから16mg/kgを選択した。本試験では、1サイクルを28日間とし、本剤16mg/kgをA法[1及び2サイクルでは1週間隔(Day1、8、15及び22)、3～6サイクルでは2週間隔(Day1及び15)、7サイクル以降では4週間隔(Day1)]で点滴静注した。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にDLd療法の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験(MMY3003試験)では、GEN503試験と同じ用法及び用量で、1サイクルを28日間とし、Ldとの併用で本剤16mg/kgをA法[1及び2サイクルでは1週間隔(Day1、8、15及び22)、3～6サイクルでは2週間隔(Day1及び15)、7サイクル以降では4週間隔(Day1)]で点滴静注した。DLd群及びLd群のいずれにおいても、疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は投与中止基準に合致するまで継続した。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にDBd療法の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験(MMY3004試験)及び国内第Ⅰb相試験(MMY1005試験)では、1サイクルを1～8サイクルまでは21日間とし、9サイクル以降は28日間とした。本試験では、Bdとの併用で本剤16mg/kgをB法[1～3サイクルは1週間隔(Day1、8及び15)、4～8サイクルは3週間隔(Day1)、9サイクル以降は4週間隔(Day1)]で点滴静注した。

MMY3003試験、MMY3004試験及びMMY1005試験において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する本剤の臨床的有用性が示された。また、いずれの試験においても、本剤併用群での忍容性は良好であった。以上より、用法及び用量を設定した。

未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした本剤とLd療法を併用する場合の用法及び用量は、海外第Ⅲ相試験(MMY3008試験)及び未治療の日本人多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰb相試験(MMY1006試験)の結果に基づき設定した。悪性形質細胞におけるCD38発現量が多発性骨髄腫の進行ステージにかかわらず一貫していることから、両試験における用量はこれまでに実施した臨床試験と同様に1回16mg/kgとした。また、既に承認されている再発又は難治性の多発性骨髄腫患者におけるDLd療法の用法と同様に、本剤16mg/kgをA法[1及び2サイクルでは1週間隔(Day1、8、15及び22)、3～6サイクルでは2週間隔(Day1及び15)、7サイクル以降では4週間隔(Day1)]で点滴静注した。その結果、MMY3008試験では、主要評価項目(PFS)でLd群と比較してDLd群で良好な結果が認められた。DLd群での忍容性は良好であり、安全性に大きな懸念は認められなかった。

MMY1006試験の結果、本投与レジメンでDLd療法を実施した日本人患者の忍容性は良好で、有効性はMMY3008試験と同様に良好な結果が認められた。安全性に大きな懸念は認められなかった。

また、MMY3008試験とMMY1006試験で、本剤の薬物動態に明らかな差は認められなかった。以上より、用法及び用量を設定した。

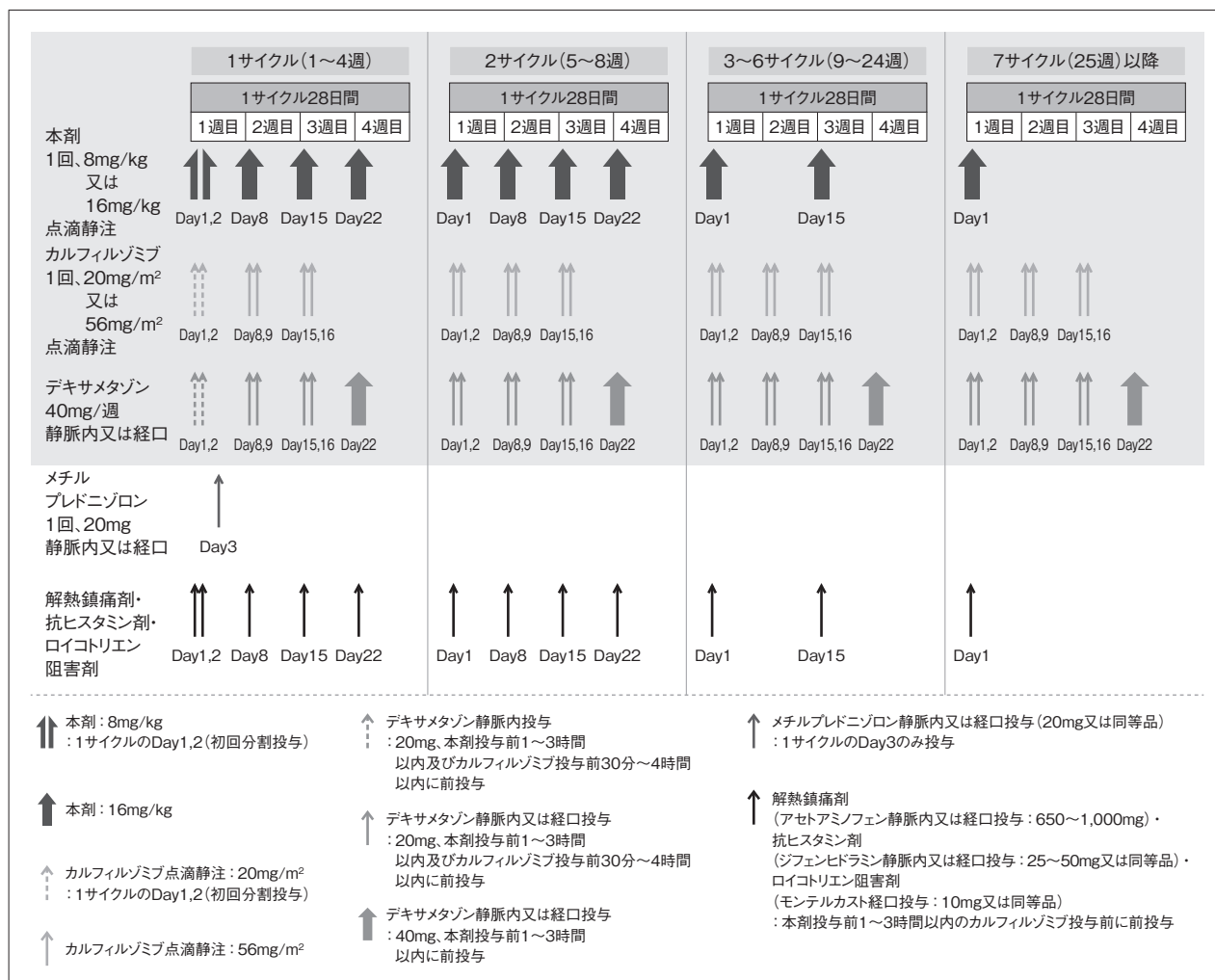
<カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合>

用法及び用量は、国際共同第Ⅲ相試験[20160275試験(CANDOR試験)]の結果に基づき設定を行った。

1～3レジメン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を対象にDCd療法の有効性及び安全性を検討した20160275試験(CANDOR試験)では、海外第Ⅰb相試験(MMY1001試験)のDCdコホートでの本剤投与方法に基づき、本剤は8mg/kgを1サイクルのDay1及び2に投与する初回分割投与を行った。以降はA法と同様に本剤16mg/kgを1サイクル(Day8、15、22)、2サイクル(1、8、15、22)、3～6サイクルまでは2週間ごと、以降は4週間ごとに点滴静注した。

その結果、主要評価項目(PFS)において、Cd群と比較してDCd群で良好な結果が認められた。また、安全性についても、これまでに得られている本剤の安全性プロファイルと大きな差異は認められなかった。日本人集団においても全体集団と同様に、Cd群と比較してDCd群で良好な有効性が確認され、安全性については両集団で発現率が異なる有害事象が認められたものの、日本人集団特有の安全性上の問題は認められなかった。以上より、用法及び用量を設定した。

本剤、カルフィルゾミブ、デキサメタゾンの併用療法[DCd療法]: 国際共同第Ⅲ相試験[20160275試験(CANDOR試験)]



- 本剤は、1サイクルのDay1及びDay2のみ1回8mg/kgにて分割投与した。
- カルフィルゾミブの用量は、1サイクルのDay1及びDay2のみ1回20mg/m²とし、その後は56mg/m²とした。毒性に応じて、45mg/m²、36mg/m²、27mg/m²、20mg/m²、投与中止に調節した。
- カルフィルゾミブは、ベースライン時に慢性肝機能障害(軽度、中等度)^{*}を有する患者には初回及び以降の用量を25%減量して投与した。
- デキサメタゾンの用量は、75歳を超える患者の場合、1サイクル目はDay1、2、8、15、22に20mg、Day9、16に8mgを、2サイクル目はDay1、8、15、22に20mgを、3~6サイクル目はDay1、15、22に20mg、Day8に12mg、Day9に8mg、7サイクル目以降は、Day1、22に20mg、Day8、15に12mg、Day9、16に8mgを投与した。
- 本剤投与日の、腫瘍崩壊症候群の予防を目的としたカルフィルゾミブ投与前の補液は不要とした。

※1 軽度~中等度の肝機能障害は、2回の連続した測定値(間隔28日間以上)において、以下のいずれかを満たす場合とした。

- 1) 総ビリルビン(直接ビリルビン>33%) : >ULN×1~<ULN×3
- 2) AST、ALT又はその両方の増加かつビリルビン正常値

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

7.4 カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合、初回は本剤を分割投与すること。

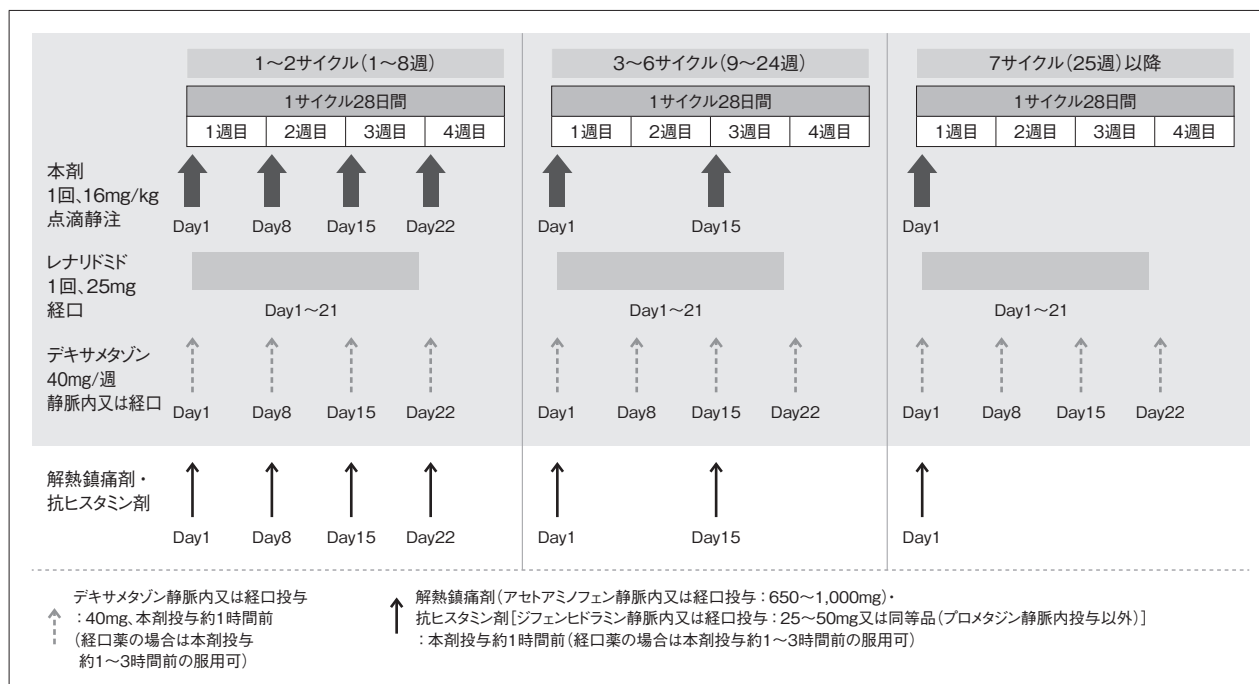
7.5 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始1~3時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性のinfusion reactionを軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

本剤、レナリドミド、デキサメタゾンの併用療法[DLD療法]: 海外第Ⅲ相試験(MMY3008)



- ・レナリドミドは、クレアチニンクリアランス(CrCL)が50mL/minを超える患者には25mgを、CrCLが30~50mL/minの患者には10mgを各サイクルのDay1からDay21まで経口投与し、疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで投与した。なお、用量は25mgより開始し、毒性に応じて、15mg、10mg、5mgに調節した。
- ・デキサメタゾンは総投与量40mg/週を投与し、中間型又は長時間型の代替ステロイドも可とした。
- ・75歳を超える又は過少体重[体格指数(BMI)18.5kg/m²未満]の患者にはデキサメタゾンを20mg/週で投与することを可とした。
- ・有害事象によりデキサメタゾンの投与量が10mg/週未満に減量した場合でも、本剤投与前に最低10mgの静脈内投与を継続することとした。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

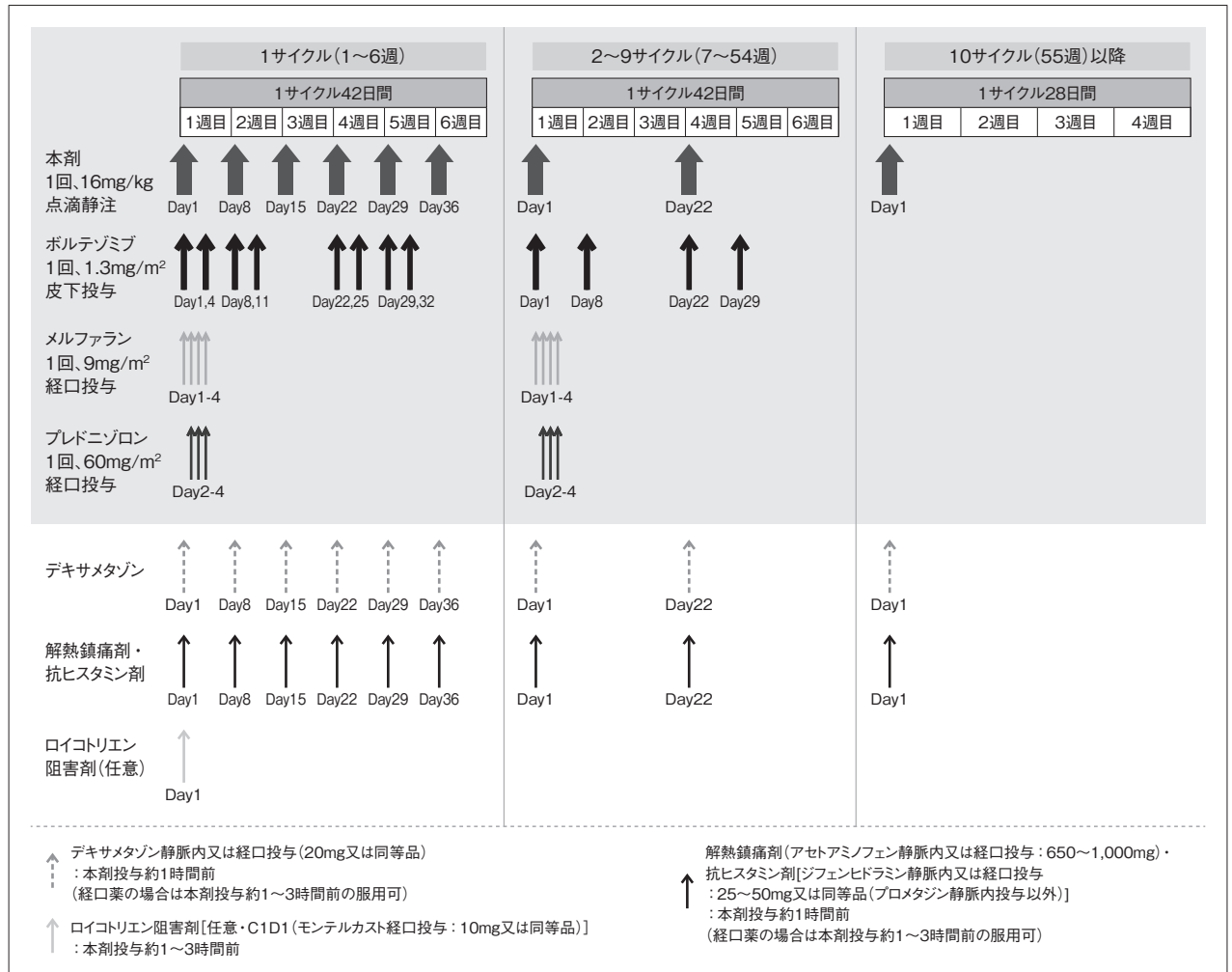
- 7.2 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 7.5 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始1~3時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性のinfusion reactionを軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

本剤、ボルテゾミブ、メルファラン、プレドニゾロンの併用療法[DMPB療法]: 国際共同第Ⅲ相試験(MMY3007)



- ・本剤は、疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続した。
- ・各サイクルのDay1は、本剤によるinfusion reaction予防のための前投薬としてデキサメタゾン20mgを投与し、プレドニゾロンは投与しない。
- ・ボルテゾミブは、皮下投与で注射部位反応を発現した場合に、静脈内投与に変更可とした。
- ・ボルテゾミブの用量は1.3mg/m²より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m²、0.7mg/m²、投与中止に調節した。
- ・メルファランの用量は9mg/m²より開始し、毒性に応じて、6.75mg/m²、4.5mg/m²、投与中止に調節した。
- ・プレドニゾロンの用量は60mg/m²より開始し、毒性に応じて、45mg/m²、30mg/m²、投与中止に調節した。
- ・2~9サイクルの間はサイクルの開始基準は、血小板数 $\geq 70 \times 10^9/L$ 、好中球数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 、非血液毒性がGrade 1又はベースラインに回復とした。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

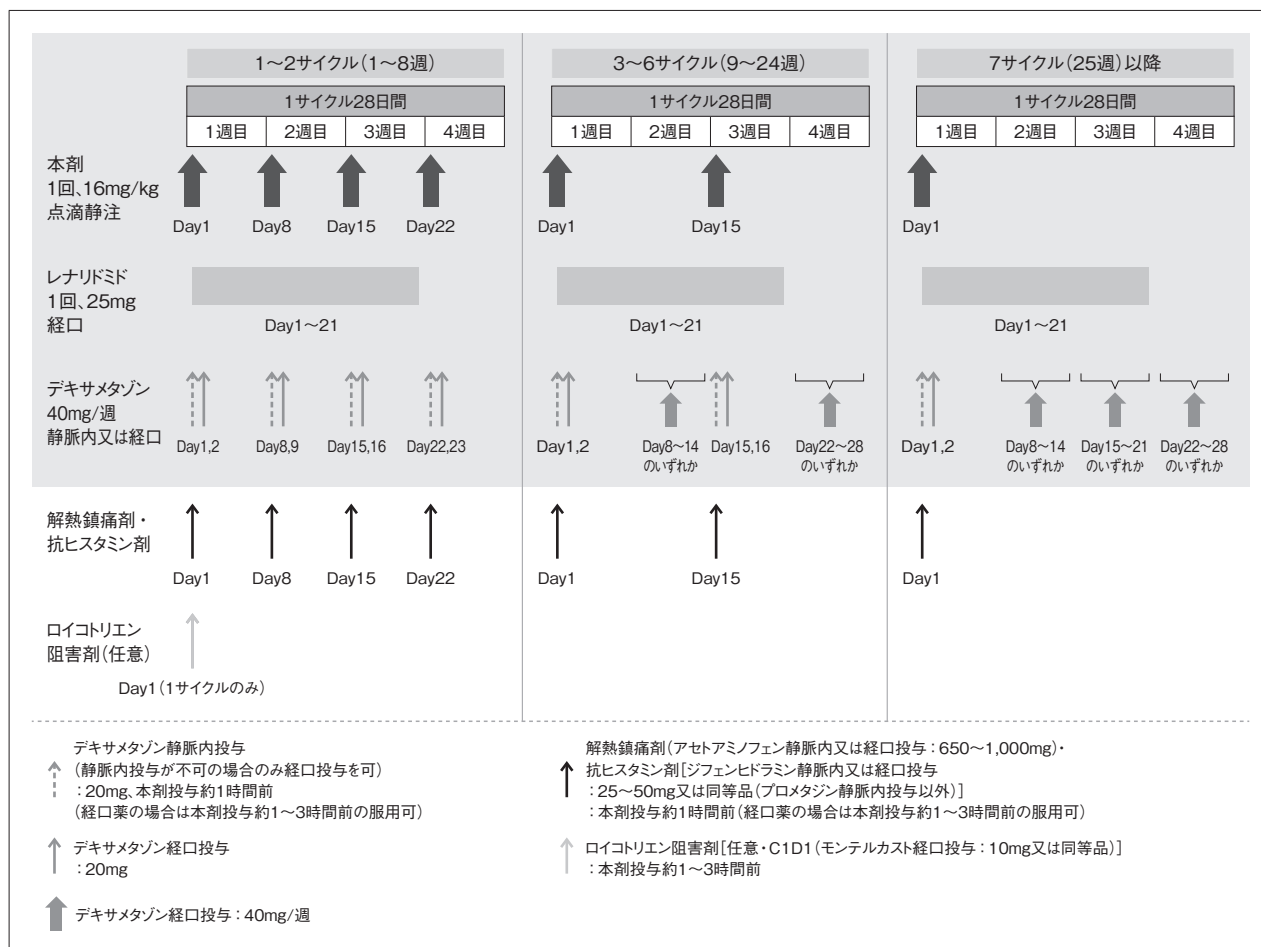
- 7.2 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 7.3 ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン併用の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。
- 7.5 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始1~3時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性のinfusion reactionを軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

本剤、レナリドミド、デキサメタゾンの併用療法[DLD療法]: 国際共同第Ⅲ相試験(MMY3003)



- レナリドミドは、CrCLが60mL/minを超える患者には25mgを、CrCLが30～60mL/minの患者には10mgを各サイクルのDay1からDay21まで経口投与し、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与した。なお、用量は25mgより開始し、毒性に応じて、15mg、10mg、5mgに調節した。本剤投与日には前投薬の投与前若しくは同時(推奨)に経口投与された。本剤の投与がない日は夕方に服用可とした。
- デキサメタゾンは総投与量40mg/週を投与し、代替ステロイド(前投薬は長時間型のみ)も可とした。
- 75歳を超える又は過少体重(BMI: 18.5kg/m²未満)の患者にはデキサメタゾンを20mg/週で投与することを可とし、本剤投与前に20mgを投与した。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

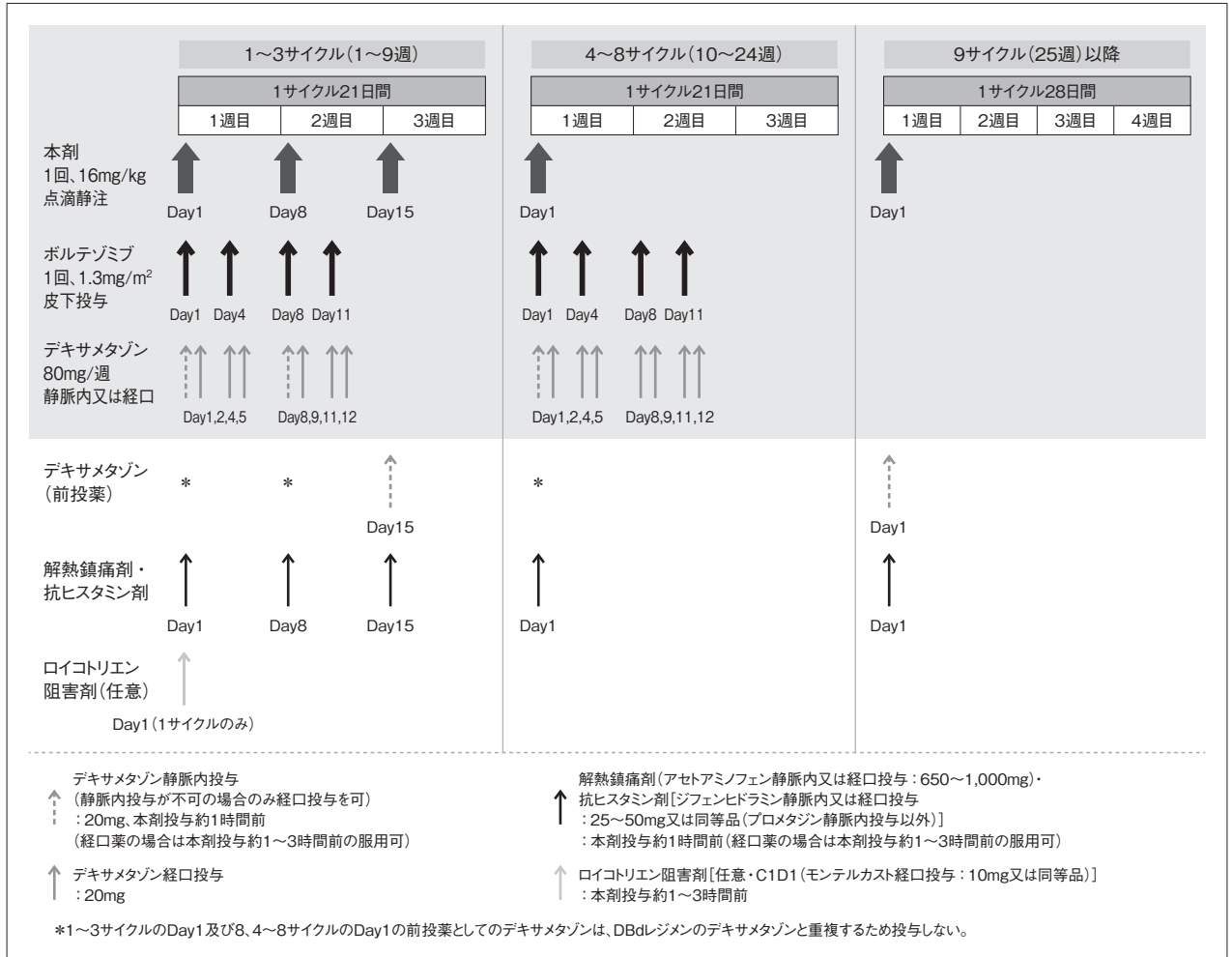
7.5 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始1～3時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性のinfusion reactionを軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

本剤、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの併用療法[DBd療法]: 海外第Ⅲ相試験(MMY3004)



- ボルテゾミブは、本剤投与終了後に投与した。
- ボルテゾミブは、皮下投与で注射部位反応を発現した場合に、静脈内投与に変更可とした。
- ボルテゾミブの用量は1.3mg/m²より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m²、0.7mg/m²、投与中止に調節した。
- デキサメタゾンは総投与量80mg/週を1～8サイクルの最初の2週間に投与し、代替ステロイド(前投薬は長時間型のみ)も可とした。1～3サイクルのDay15及び9サイクル以降のDay1のデキサメタゾンの用量は20mgとし、長時間型の代替ステロイドも可とした。
- 75歳を超える、過少体重(BMI: 18.5kg/m²未満)、コントロール不良の糖尿病又はステロイド療法に対する忍容性がない、若しくは有害事象を発現した患者には、デキサメタゾンを20mg/週で投与することを可とした。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5.(3)用量反応探索試験」の項を参照のこと。

副作用発現時の投与中断、中止については、「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 7.3 ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン併用の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。
- 7.4 カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合、初回は本剤を分割投与すること。
- 7.5 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始1～3時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性のinfusion reactionを軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。[11.1.1参照]
- 7.6 本剤は生理食塩液を用いて希釈後の総量を1,000mLとし、50mL/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら希釈後の総量及び投与速度を以下のように変更することができる。ただし、投与速度の上限は200mL/時とする。

本剤の希釈後の総量及び投与速度

投与時期	希釈後の総量	投与開始からの投与速度(mL/時)			
		0～1時間	1～2時間	2～3時間	3時間以降
初回投与	1,000mL ^{注1}				
2回目投与 (分割投与を選択した 場合は3回目投与)	500mL ^{注2}	50	100	150	200
3回目投与以降 (分割投与を選択した 場合は4回目投与以降)	500mL	100 ^{注3}	150	200	

注1：分割投与を選択した場合、本剤8mg/kgを希釈後の総量として500mLに調製し、1日目と2日目にそれぞれ投与すること。また、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用においては、初回の分割投与により、infusion reactionが認められた場合は、infusion reactionが認められなくなるまで3回目以降も分割投与を継続すること。

注2：初回投与開始時から3時間以内にinfusion reactionが認められなかった場合、500mLとすることができる。

注3：初回及び2回目(分割投与した場合は3回目)投与時に最終速度が100mL/時以上でinfusion reactionが認められなかった場合、100mL/時から開始することができる。

- 7.7 Infusion reactionが発現した場合、以下のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。なお、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。[11.1.1参照]

- Grade 1～3：本剤の投与を中断すること。Infusion reactionが回復した場合には、infusion reaction発現時の半分以下の投与速度で投与を再開することができる。Infusion reactionの再発が認められなかった場合は、上記の表「本剤の希釈後の総量及び投与速度」を参照し、投与速度を変更することができる。ただし、Grade 3のinfusion reactionが3回発現した場合は本剤の投与を中止すること。
- Grade 4：本剤の投与を中止すること。

(解説)

- 7.1 投与開始時より本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は国内では確立していない。単剤療法における比較検証試験は実施されていない。
- 7.2 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 7.3 ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン併用の場合、他剤との併用の後、本剤のみで治療される検証試験結果を元に用法及び用量が承認されていることから、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。

- 7.4 本剤及びカルフィルゾミブの併用において、最初の本剤及び大量の輸液(例:1,000mL)を要する投与では、カルフィルゾミブ投与後の心不全の発現又は悪化が報告されていることから、容量過負荷のリスクを最小限に抑えるため、1週目は2日に分けて投与すること。
- 7.5 臨床試験で用いられていた手順を元に設定した。本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始1~3時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性のinfusion reactionを軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。詳細については適正使用ガイドも併せて参照のこと。
- 7.6 臨床試験で用いられていた手順を元に設定した。本剤の投与速度及び希釈については、患者の状態を十分観察しながら適切に実施すること。
- 7.7 臨床試験で用いられていた手順を元に設定した。本剤投与によりinfusion reactionが報告されているので、infusion reactionが発現した場合は、本剤の投与の中断、中止、投与速度の変更等適切に処置を行うこと。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

<再発又は難治性の多発性骨髄腫の承認時>

	試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
併用療法	MMY1001試験 ¹⁾	第Ib相	多発性骨髄腫患者 133例	○*	○*	○	<海外> 非盲検、非ランダム化、多施設共同試験
	MMY1001試験 ²⁾	第Ib相	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 85例	◎	◎	◎	<海外> 非盲検、非ランダム化、多施設共同試験(DCdコホート)
	MMY1005試験 ^{3, 4)}	第Ib相	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 8例	◎	◎	◎	<国内> 非盲検、非ランダム化、多施設共同試験
	GEN503試験 ⁵⁾	第I/II相	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 13例(第I相)、 32例(第II相)	○	○	○	<海外> 非盲検、非ランダム化、多施設共同試験
	MMY3003試験 ^{6, 7)}	第III相	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 569例 (日本人患者36例)	◎	◎	◎	<国際共同> ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験 [試験実施地域:北米、欧州、アジア太平洋地域(日本を含む)]
	MMY3004試験 ^{8, 9)}	第III相	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 498例	◎	◎	◎	<海外> ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験、並行群間比較試験
	20160275試験 ¹⁰⁾ (CANDOR試験)	第III相	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 466例 (日本人患者31例)	◎	◎	◎	<国際共同> ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験 [試験実施地域:北米、欧州、ロシア、アジア太平洋地域(日本を含む)]
注)単剤療法	MMY1002試験 ¹¹⁾	第I相	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 148例	◎	◎	◎	<国内> 非盲検、非ランダム化、用量漸増、多施設共同試験
	GEN501試験 ^{12, 13)}	第I/II相	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 32例(Part I)、 72例(Part II)	◎	◎	◎	<海外> 非盲検、非ランダム化、多施設共同試験、Part1:用量漸増期、Part2:用量維持期
	MMY2002試験 ^{14, 15)}	第II相	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 124例(Part I)、 106例(Part II)	◎	◎	◎	<海外> 非盲検、Part1:ランダム化、Part2:非ランダム化、多施設共同試験
	MMY2002試験及びGEN501試験Part2の併合データ ^{16, 17)}						

◎:評価資料 ○:参考資料

*:レナリドミド及びボルテゾミブを含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者で、DPd群(本剤+ポマリドミド+デキサメタゾン)の103例

注)本剤を単剤投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

<未治療の多発性骨髄腫に対するDMPB療法の承認時>

	試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
併用療法	MMY1001試験 ¹⁾	第Ib相	多発性骨髄腫患者 133例	○*	○*	○	<海外> 非盲検、非ランダム化、多施設共同試験
	MMY3007試験 ¹⁸⁾	第III相	造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者 680例 (日本人患者24例)	◎	◎	◎	<国際共同> ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験 〔試験実施地域：北米、南米、欧州、アジア太平洋地域(日本を含む)〕

◎：評価資料 ○：参考資料

*：造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者で、DMPB群〔(本剤+ボルテゾミブ+メルファラン+prednisone(prednisoneは国内未承認))の12例

<未治療の多発性骨髄腫に対するDLd療法の承認時>

	試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
併用療法	MMY1006試験 ¹⁹⁾	第Ib相	造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者 7例	◎	◎	◎	<国内> 非ランダム化、非盲検、多施設共同試験
	MMY3008試験 ^{20, 21)}	第III相	造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者 737例	◎	◎	◎	<海外> ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験

◎：評価資料

(2)臨床薬理試験

1) 忍容性試験

反復投与試験<MMY1001試験、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用投与、海外データ>²⁾

ボルテゾミブを含む1～3レジメン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85例(初回一括投与群*10例、初回分割投与群75例)を対象に、本剤16mg/kg(初回分割投与時は8mg/kg)をカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンと併用投与(DCd療法)した。

1サイクル28日間(初回一括投与群では1サイクルは29日間)とし、初回分割投与群では1サイクルの1及び2日目に初回分割投与(各8mg/kg)し、Day8、15及び22に16mg/kgを点滴静注した。初回一括投与群では、1サイクルのDay0、7、15及び22に本剤16mg/kgを点滴静注した。いずれの群も2サイクルは1週間ごと(Day1、8、15及び22)、3から6サイクルまでは2週間ごと(Day1及びDay15)、それ以降のサイクルは4週間ごと(Day1)に16mg/kgを点滴静注した。

*：カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンを併用する際は、1サイクル1週目の投与方法は分割投与とした(添付文書7.4参照)
併用薬剤の投与方法は以下の通りである。

カルフィルゾミブ ^{注)}	20mg/m ² を1サイクルのDay1に、70mg/m ² を1サイクルのDay8及び15、2サイクル以降はDay1、8及び15に30分間かけて点滴静注。
デキサメタゾン	40mg(75歳以下)又は20mg(76歳以上)を週1回投与。本剤投与週は、20mgを本剤投与1～3時間前に静脈内投与、本剤投与翌日に20mgを経口投与、本剤投与週でない場合は、各サイクルのDay1に単回経口投与。カルフィルゾミブ投与週で本剤投与週でない場合、デキサメタゾンをカルフィルゾミブ投与30分～4時間前に投与。

注)併用療法にあたっては併用薬剤の最新添付文書をご覧ください

本剤、カルフィルゾミブ又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は、85例中82例(96.5%)に発現した。本剤と関連性がある有害事象は85例中76例(89.4%)に発現し、その主なものは血小板減少症31例(36.5%)、貧血22例(25.9%)、悪心17例(20.0%)等であった。

重篤な有害事象は85例中41例(48.2%)に発現し、主な事象は肺炎、上気道感染及び基底細胞癌が各4例(4.7%)、インフルエンザ、全身健康状態低下及び高カルシウム血症が各3例(3.5%)であった。本剤と関連性があり、本剤の最終投与後30日以内の有害事象による死亡は85例中2例に認められ、内訳は全身健康状態低下及び肺アスペルギルス症に伴う多臓器不全が各1例(1.2%)であった。

また、本剤の注入に伴う反応の有害事象は、初回一括投与群で6/10例(60.0%)、初回分割投与群で31/75例(41.3%)に認められた。

※有害事象と本剤、カルフィルゾミブ又はデキサメタゾンの因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。

反復投与試験<MMY1006試験、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与>¹⁹⁾

日本人の造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者7例を対象に、本剤16mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与(DLd療法)した。1サイクルを28日間とし、1~2サイクルは1週間隔(Day1、8、15及び22)、3~6サイクルは2週間隔(Day1及び15)、7サイクル以降は4週間隔(Day1)で点滴静注した。併用薬剤の投与方法は以下のとおりである。

レナリドミド	CrCLが60mL/minを超える患者には25mgを、CrCLが30~60mL/minの患者には10mgを、各サイクルのDay1~21に経口投与(CrCLが30~60mL/minの患者には、忍容性が良好と判断された場合、2サイクル終了時に15mgに増量可)。
デキサメタゾン	40mgを週1回静脈内投与又は経口投与。75歳を超える又は過少体重(BMI: 18.5kg/m ² 未満)の患者には、20mgを週1回投与。

本剤投与によるinfusion reactionの軽減のため、本剤の投与前にデキサメタゾン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与した。

DLT(dose-limiting toxicity: 用量制限毒性)は2例に各1件(Grade 3の肝機能異常、Grade 3の肺炎)が認められたが、DLTにより薬剤の投与を中止した例は認められなかった。

本剤、レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかと関連性のある有害事象は7例中6例(85.7%)に発現した。本剤と関連性がある有害事象は7例中6例(85.7%)に発現し、その主なものは白血球減少症、リンパ球減少症が各5例(71.4%)、好中球減少症4例(57.1%)、血小板減少症、発疹、全身性皮疹及び便秘が各2例(28.6%)等であった。重篤な有害事象は7例中2例(28.6%)に発現し、1例はGrade 3の肺炎及びGrade 3の背部痛であり、1例はGrade 3の肺塞栓症であった。本剤と関連性があるその他の重要な有害事象として全身性皮疹が1例(14.3%)に発現し、全ての薬剤の投与を中止した。死亡例は認められなかった。

(MedDRA version 20.0/NCI CTCAE version 4.03)

※有害事象と本剤、レナリドミド又はデキサメタゾンの因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。

反復投与試験<MMY1005試験、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用投与>^{3, 4)}

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者8例を対象に、本剤16mg/kgをボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用投与(DBd療法)した。1~3サイクルは1週間隔(Day1、8及び15)、4~8サイクルは3週間隔(Day1)、9サイクル以降は4週間隔(Day1)で点滴静注した。

併用薬剤の投与方法は以下のとおりである。

ボルテゾミブ	1.3mg/m ² を、各21日間サイクルのDay1、4、8及び11に8サイクルまで皮下投与又は静脈内投与。
デキサメタゾン	20mgを、ボルテゾミブを投与する最初の8サイクル(1~3サイクルを除く)のDay1、2、4、5、8、9、11及び12に経口投与し、1~3サイクルでは、Day15にも20mgを前投与。本剤投与日は、デキサメタゾン20mgを前投薬として静脈内投与又は経口投与。

本剤投与によるinfusion reactionの軽減のため、デキサメタゾン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与した。

DLTは2例で3件(Grade 3の血小板減少症、Grade 3のγ-GTP増加、Grade 3のAST増加)に認められたが、DLTにより薬剤の投与を中止した例は認められなかった。

本剤、ボルテゾミブ又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は8例中8例(100%)に発現した。本剤と関連性がある有害事象は8例中7例(87.5%)に発現し、その主なものは血小板減少症6例(75.0%)、リンパ球減少症5例(62.5%)等であった。本剤と関連性がある重篤な有害事象として帯状疱疹、鼻咽頭炎が各1例(12.5%)に発現した。死亡例は認められなかった。

(MedDRA version 18.0/NCI CTCAE version 4.03)

※有害事象と本剤、ボルテゾミブ又はデキサメタゾンの因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。

反復投与試験<MMY1002試験>¹¹⁾

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、本剤8mg/kg(4例)又は16mg/kg(5例)を投与した。治療期は2つの投与期で構成され、第1期では本剤を初回投与後3週間ウォッシュアウトし、続いて1週間隔でWeek8まで6回点滴静注した。第2期では、1サイクルを28日間とし、1～4サイクルまでは2週間隔、5サイクル以降は4週間隔で点滴静注した。

9例全例に本剤と関連性がある有害事象が発現し、その主なものはリンパ球減少症(8mg/kg群4例、16mg/kg群5例)、好中球減少症(16mg/kg群5例)、発熱(8mg/kg群1例、16mg/kg群3例)等であった。いずれの用量においてもDLTは認められなかった。本剤と関連性がある重篤な有害事象はいずれも16mg/kg群で発現し、頭痛、発熱及び肺炎が各1例であった。死亡例は認められなかった。

(MedDRA version 18.0)

※有害事象と本剤の因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。

反復投与試験<GEN501試験Part1、海外データ>^{12, 13)}

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者32例を対象に、用量漸増期(Part1)として本剤の10段階(0.005、0.05、0.10、0.50、1、2、4、8、16及び24mg/kg)の用量コホートを順に評価した。各用量とも初回投与後3週間ウォッシュアウトし、その後1週間隔で6回投与した。

最大耐量(MTD)には到達しなかった。DLTは0.1mg/kg群の1例にGrade 3の貧血、1.0mg/kg群の1例にGrade 3のAST増加が認められたが、同用量を投与されたその他の3例において治療後にDLTは認められなかった。なお、発現した有害事象の多くはGrade 1又は2であった。本剤と関連性がある有害事象は<4mg/kg群で20例中18例(90%)、4mg/kg群及び8mg/kg群ではいずれも3例全例に発現し、その主なものは発熱[<4mg/kg群6例(30.0%)]、遊離ヘモグロビン陽性[<4mg/kg群4例(20.0%)]、貧血[<4mg/kg群4例(20.0%)]等であった。重篤な有害事象は32例中12例(38%)で発現し、主なものは発熱3例(9%)、気管支痙攣2例(6%)等であった。本剤の最終投与後30日以内の死亡例は認められなかった。

(MedDRA version 17.0/NCI CTCAE version 4.03)

※有害事象と本剤の因果関係を「関連なし」、「可能性小」、「可能性大」の3段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」と判断された事象を『関連性あり』とした。

反復投与試験<MMY2002試験Part1、海外データ>^{14, 15)}

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者124例を対象に、用法用量決定期(Part1)として本剤8mg/kgを4週間隔で投与する群、又は16mg/kgを1週間隔で8週間、2週間隔で16週間、それ以降は4週間隔で投与する群にランダムに割り付けた。8mg/kg群の3例は治験実施計画書に規定した継続基準を満たさなかったため16mg/kg群に移行した。当該3例は8mg/kg群の解析に含めた。

8mg/kg群における本剤と関連性がある有害事象は18例中14例(77.8%)に発現し、その主なものは貧血7例(38.9%)、悪寒6例(33.3%)、疲労、発熱及び咳嗽が各4例(22.2%)等であった。8mg/kg群と16mg/kg群の安全性プロファイルは同様であった。本剤と関連性がある死亡例は認められなかった(2015年1月9日カットオフ)。なお、本剤16mg/kgを投与された患者の有害事象発現状況については、「V.5(3)2 海外第II相試験(MMY2002試験Part2、海外データ)」の項を参照。

(MedDRA version 17.0)

※有害事象と本剤の因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。

2) QT/QTc評価試験(GEN501試験)¹³⁾

QTcF間隔のベースライン値からの変化量(Δ QTcF)と血清中ダラツムマブ濃度の関係について、線形混合効果モデルを用いてPK/PD解析を実施した。その結果、同試験のPart2を対象とした解析において、血清中ダラツムマブ濃度の増加に伴い、QTcFがわずかに延長する傾向がみられた。U波異常、500msを超えるQTcF又は60msを超える Δ QTcFは認められなかった。

注)本邦で承認されている用法及び用量は以下である。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回16mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。なお、初回は分割投与(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回8mg/kgを1日目及び2日目に投与)することもできる。

A法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法：1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

(3)用量反応探索試験

1) 海外第I/II相試験(GEN501試験Part2、海外データ)^{12, 13)}

試験デザイン	非盲検、非ランダム化、多施設共同試験																
対象	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者72例																
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 免疫調節薬(IMiDs)、プロテアソーム阻害剤(PI)、化学療法、自家造血幹細胞移植を含む2レジメン以上の治療に抵抗性を示した、又は治療後に再発が認められた Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) performance status 0~2 																
投与方法	以下の5コホートを設定し、疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続した。																
	コホート	用量	投与スケジュール	投与総量(希釈後総量)及び点滴静注時間													
	コホートA (N=16)	8mg/kg	1週間隔で8週間、2週間隔で16週間、それ以降は4週間隔	初回：500mLを4時間かけて投与 2回目：初回投与3時間以内にinfusion reactionが認められなければ、500mLを3.25~4時間かけて投与 3回目以降：500mLを3.25~4時間かけて投与													
	コホートB (N=8)	8mg/kg	1週間隔で8週間、2週間隔で16週間、それ以降は4週間隔	初回：500mLを6時間かけて投与 2回目：初回投与3時間以内にinfusion reactionが認められなければ、500mLを3.25~4時間かけて投与 3回目以降：500mLを3.25~4時間かけて投与													
	コホートC (N=6)	8mg/kg	1週間隔で8週間、2週間隔で16週間、それ以降は4週間隔	初回：1000mLを6時間かけて投与 2回目：初回投与3時間以内にinfusion reactionが認められなければ、500mLを3.25~4時間かけて投与 3回目以降：500mLを3.25~4時間かけて投与													
	コホートD (N=20)	16mg/kg	初回投与後3週間のウォッシュアウト期間をおき、続く7週間は1週間隔、その後14週間は2週間隔、以降は4週間隔	初回：1000mLを6時間かけて投与 2回目：初回投与3時間以内にinfusion reactionが認められなければ、1000mLを6時間かけて投与 3回目以降：500mLを3.25~4時間かけて投与													
コホートE (N=22)	16mg/kg	初回投与後3週間のウォッシュアウト期間をおき、続く7週間は1週間隔、その後14週間は2週間隔、以降は4週間隔	初回：1000mLを6時間かけて投与 2回目：初回投与3時間以内にinfusion reactionが認められなければ、1000mLを6時間かけて投与 3回目以降：500mLを3.25~4時間かけて投与														
	本剤投与によるinfusion reactionの軽減のため、メチルプレドニゾン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与した。																
主要目的	本剤の安全性プロファイルの検討																
有効性の主な評価項目	主要評価項目：全奏効率(ORR) 主な副次評価項目：奏効持続期間、PFS、全生存期間(OS) *治療効果は、2011年の国際骨髄腫作業部会(IMWG)の多発性骨髄腫の治療効果判定規準 ²²⁻²⁴⁾ を用いたコンピュータ・アルゴリズムによる判定に基づき評価した。																
有効性評価	2015年1月9日のクリニカルカットオフ時点(投与回数(中央値)：13.5回、観察期間(中央値)：10.15ヵ月)の結果を以下に示す。OSについては、更新した生存情報(投与期間(中央値)：16mg/kg群5.36ヵ月、8mg/kg群2.9ヵ月、観察期間(中央値)：16mg/kg群31.77ヵ月、8mg/kg群45.14ヵ月)を示す。																
	• ORR(2015年1月9日クリニカルカットオフ) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>最良総合効果</th> <th>本剤16mg/kg (n=42)</th> <th>本剤8mg/kg (n=30)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>奏効例数(奏効率、%)</td> <td>15(36)</td> <td>3(10)</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>2(5)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>VGPR</td> <td>2(5)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>11(26)</td> <td>3(10)</td> </tr> </tbody> </table>			最良総合効果	本剤16mg/kg (n=42)	本剤8mg/kg (n=30)	奏効例数(奏効率、%)	15(36)	3(10)	CR	2(5)	0	VGPR	2(5)	0	PR	11(26)
最良総合効果	本剤16mg/kg (n=42)	本剤8mg/kg (n=30)															
奏効例数(奏効率、%)	15(36)	3(10)															
CR	2(5)	0															
VGPR	2(5)	0															
PR	11(26)	3(10)															
	CR：complete response、VGPR：very good partial response、PR：partial response																

有効性評価	<ul style="list-style-type: none"> 奏効持続期間 16mg/kg群において、奏効持続期間は中央値に到達していなかった(2015年1月9日クリニカルカットオフ)。 PFS 中央値は16mg/kg群で5.6ヵ月(95%信頼区間:4.2~8.1)、8mg/kg群で2.4ヵ月(95%信頼区間:1.4~3.5)であった(2015年1月9日クリニカルカットオフ)。 OS 16mg/kg群ではOSは中央値に到達しておらず、8mg/kg群のOS(中央値)は18.2ヵ月(95%信頼区間:7.5~22.6)であった。24ヵ月生存率の推定値は16mg/kg群で59.3%(95%信頼区間:43.0~72.4)、8mg/kg群で28.1%(95%信頼区間:13.4~44.9)であった(更新した生存情報)。
安全性評価	<p>更新した生存情報と同時点の結果を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象 8mg/kg群の30例中30例(100.0%)、16mg/kg群の42例中41例(97.6%)に発現し、その主なものは疲労[8mg/kg群13例(43.3%)、16mg/kg群19例(45.2%)]、鼻咽頭炎[8mg/kg群7例(23.3%)、16mg/kg群16例(38.1%)]、アレルギー性鼻炎[8mg/kg群12例(40.0%)、16mg/kg群10例(23.8%)]、発熱[8mg/kg群13例(43.3%)、16mg/kg群9例(21.4%)]等であった。 重篤な有害事象 8mg/kg群で30例中12例(40.0%)、16mg/kg群で42例中16例(38.1%)に発現した。8mg/kg群で肺炎3例(10.0%)、菌血症、インフルエンザ、RSウイルス感染、発熱、胸痛、血中クレアチニン増加、国際標準比増加、貧血、血小板減少症、骨粗鬆症性骨折、第6脳神経麻痺及び四肢外傷性切断各1例(3.3%)、16mg/kg群で肺炎及び交差適合試験不適合各3例(7.1%)、帯状疱疹及び発熱各2例(4.8%)、細菌性敗血症、水痘、末梢性浮腫、好中球減少症、背部痛、骨痛、健忘、一過性脳虚血発作、脊椎圧迫骨折、低カリウム血症、低マグネシウム血症、心房粗動、悪心及び形質細胞腫各1例(2.4%)であった。 本剤と関連する有害事象により死亡に至った例はなかった。 (MedDRA version 17.0) <p>※有害事象と本剤の因果関係を「関連なし」、「可能性小」、「可能性大」の3段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」と判断された事象を『関連性あり』とした。</p>

注)本邦で承認されている用法及び用量は以下である。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回16mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。なお、初回は分割投与(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回8mg/kgを1日目及び2日目に投与)することもできる。

A法:1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法:1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

2) 海外第II相試験(MMY2002試験Part2、海外データ)^{14, 15)}

試験デザイン	非盲検、多施設共同試験
対象	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者106例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> PI、IMiDsを含む3レジメン*以上の前治療歴を有する、又はPI、IMiDsの両剤に対して治療抵抗性 ECOG performance status 0~2 <p>*本「レジメン」は治療開始後、progressive disease(PD)、再発、毒性によって治療方針を変えるまでの一連の予定された治療を指す。</p>
投与方法	本剤16mg/kgを1週間隔で8週間、2週間隔で16週間、それ以降は4週間隔で投与した。本剤投与によるinfusion reactionの軽減のため、メチルプレドニゾロン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与した。本Part2に先立ちPart1も実施された。詳細は「V.5.(2)臨床薬理試験<MMY2002試験Part1、海外データ>」を参照のこと。
主要評価項目	ORR* *2011年のIMWGの治療効果判定規準 ²²⁻²⁴⁾ を用いて、独立評価委員会(IRC)による判定及びコンピュータ・アルゴリズムによる判定に基づき評価した。
副次評価項目	奏効持続期間、奏効到達期間、PFS、OS、安全性

<p>有効性評価</p>	<p>2015年1月9日のクリニカルカットオフ時点(投与サイクル数(中央値):4サイクル、観察期間(中央値):9.3ヵ月)の結果を以下に示す。OSについては、更新した生存情報(投与サイクル数(中央値):4サイクル、観察期間(中央値):31.3ヵ月)を示す。なお、いずれもPart1の16mg/kg群の結果も含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR、奏効持続期間 <p>臨床成績の概要(2015年1月9日クリニカルカットオフ)</p> <table border="1" data-bbox="403 360 1042 719"> <thead> <tr> <th>最良総合効果</th> <th>本剤16mg/kg (n=106)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>奏効例数(奏効率、%) (95%信頼区間)</td> <td>31(29.2) (20.8~38.9)</td> </tr> <tr> <td>sCR</td> <td>3(2.8)</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>VGPR</td> <td>10(9.4)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>18(17.0)</td> </tr> <tr> <td>奏効持続期間(中央値、月) (95%信頼区間)</td> <td>7.4 (5.5~推定不能)</td> </tr> </tbody> </table> <p>sCR:stringent complete response、CR:complete response、VGPR:very good partial response、PR:partial response</p> <ul style="list-style-type: none"> • 奏効到達期間 中央値は1ヵ月(範囲:0.9~5.6)であった(2015年1月9日クリニカルカットオフ)。 • PFS 中央値は3.7ヵ月(95%信頼区間:2.8~4.6)であった(2015年1月9日クリニカルカットオフ)。 • OS 中央値は18.60ヵ月(95%信頼区間:13.67~25.00)、24ヵ月生存率は40.5%(95%信頼区間:30.7~50.1)であった(更新した生存情報)。 	最良総合効果	本剤16mg/kg (n=106)	奏効例数(奏効率、%) (95%信頼区間)	31(29.2) (20.8~38.9)	sCR	3(2.8)	CR	0	VGPR	10(9.4)	PR	18(17.0)	奏効持続期間(中央値、月) (95%信頼区間)	7.4 (5.5~推定不能)
最良総合効果	本剤16mg/kg (n=106)														
奏効例数(奏効率、%) (95%信頼区間)	31(29.2) (20.8~38.9)														
sCR	3(2.8)														
CR	0														
VGPR	10(9.4)														
PR	18(17.0)														
奏効持続期間(中央値、月) (95%信頼区間)	7.4 (5.5~推定不能)														
<p>安全性評価</p>	<p>更新した生存情報と同時点の結果を以下に示す。なお、いずれもPart1の16mg/kg群の結果も含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 有害事象 106例中106例(100.0%)に発現し、その主なものは疲労43例(40.6%)、貧血39例(36.8%)、悪心34例(32.1%)等であった。 • 重篤な有害事象 106例中33例(31.1%)に発現し、その主なものは全身健康状態低下5例(4.7%)、肺炎及び高カルシウム血症各4例(3.8%)、大葉性肺炎、筋骨格系胸痛及び貧血各2例(1.9%)であった。 • 本剤と関連する有害事象により死亡に至った例はなかった。 (MedDRA version 17.0) <p>※有害事象と本剤の因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。</p>														

注)本邦で承認されている用法及び用量は以下である。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回16mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。なお、初回は分割投与(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回8mg/kgを1日目及び2日目に投与)することもできる。

A法:1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法:1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

3) 海外第I/II相及び第II相試験の併合解析

(MMY2002試験及びGEN501試験Part2、海外データ)^{16, 17)}

MMY2002試験及びGEN501試験Part2はいずれも再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に本剤16mg/kgを投与した非盲検試験である。いずれの試験も治療効果及びPDの評価は同様のスケジュールであり、IMWGの治療効果判定規準²¹⁻²³⁾に従い評価された。そこで、MMY2002試験及びGEN501試験Part2の本剤16mg/kgが投与された患者148例(MMY2002試験：106例、GEN501試験Part2：42例)のデータを併合した。

試験デザイン、対象、主な登録基準、投与方法、評価項目については、「V.5.(3)用量反応探索試験の1)海外第I/II相試験(GEN501試験Part2、海外データ)及び2)海外第II相試験(MMY2002試験Part2、海外データ)」の項を参照。

なお、サブグループ解析として、ORRの部分集団解析(年齢、ISS^{*1}の病期、前治療レジメン^{*2}数、薬剤抵抗性の状況、及び骨髄腫の種類)を事前に計画した。

*1 International Staging System(国際病期分類)

*2 本「レジメン」は治療開始後、PD、再発、毒性によって治療方針を変えるまでの一連の予定された治療を指す。

2015年12月31日のクリニカルカットオフ時点(観察期間(中央値)：20.7ヵ月、投与期間(中央値)：3.4ヵ月)の結果を以下に示す。OSについては、更新した生存情報(観察期間(中央値)：31.31ヵ月)を示す。

- ORR、奏効持続期間

臨床成績の概要(2015年12月31日クリニカルカットオフ)

最良総合効果	本剤16mg/kg (N=148)
奏効例数(奏効率、%) (95%信頼区間)	46(31.1) (23.7~39.2)
sCR	3(2.0)
CR	4(2.7)
VGPR	13(8.8)
PR	26(17.6)
奏効持続期間(中央値、月) (95%信頼区間)	7.6 (5.6~推定不能)

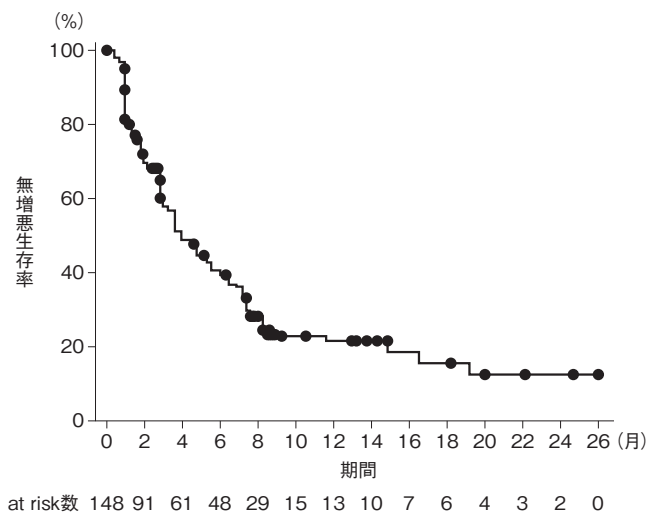
sCR：stringent complete response、CR：complete response、VGPR：very good partial response、PR：partial response

有効性評価

- OS
中央値は20.47ヵ月(95%信頼区間：16.62~28.06)、36ヵ月生存率は34.9%(95%信頼区間：25.2~44.7)であった(更新した生存情報)。

- PFS
中央値は4.0ヵ月(95%信頼区間：2.8~5.6)であった(2015年12月31日クリニカルカットオフ)。

PFSのKaplan-Meier曲線(16mg/kg群)(2015年12月31日クリニカルカットオフ)



サブグループ解析		サブグループ別のORR(2015年12月31日クリニカルカットオフ)		
		例数	ORR	95%信頼区間
有効性評価	全例	148	31.1	(23.7~39.2)
	年齢、歳			
	18~<65	80	30.0	(20.3~41.3)
	65~<75	52	34.6	(22.0~49.1)
	≥75	16	25.0	(7.3~52.4)
	ISS病期分類			
	I	26	38.5	(20.2~59.4)
	II	40	30.0	(16.6~46.5)
	III	40	22.5	(10.8~38.5)
	前治療レジメン数			
	≤3	35	40.0	(23.9~57.9)
	>3	113	28.3	(20.2~37.6)
	薬剤抵抗性			
	PI	134	30.6	(22.9~39.1)
	IMiDs	133	30.8	(23.1~39.4)
	PI+IMiDs	128	30.5	(22.6~39.2)
	PI+IMiDs+アルキル化剤	100	25.0	(16.9~34.7)
	前治療の最終レジメン	135	28.9	(21.4~37.3)
	ボルテゾミブ	125	29.6	(21.8~38.4)
	カルフィルゾミブ	58	29.3	(18.1~42.7)
	レナリドミド	124	29.8	(22.0~38.7)
	ボマリドミド	82	29.3	(19.7~40.4)
	サリドマイド	41	31.7	(18.1~48.1)
	アルキル化剤	107	23.4	(15.7~32.5)
	ボルテゾミブ+レナリドミド	114	28.1	(20.1~37.3)
	ボルテゾミブ+レナリドミド+カルフィルゾミブ	49	22.4	(11.8~36.6)
ボルテゾミブ+レナリドミド+ボマリドミド	70	27.1	(17.2~39.1)	
ボルテゾミブ+レナリドミド+カルフィルゾミブ+ボマリドミド	38	23.7	(11.4~40.2)	
ボルテゾミブ+レナリドミド+カルフィルゾミブ+ボマリドミド+サリドマイド	15	20.0	(4.3~48.1)	
カルフィルゾミブ+ボマリドミド	44	29.5	(16.8~45.2)	
骨髄腫の種類				
IgG型	73	31.5	(21.1~43.4)	
非IgG型	75	30.7	(20.5~42.4)	

更新した生存情報と同時点の結果を以下に示す。

- ・有害事象
148例中147例(99.3%)に発現し、その主なものは疲労62例(41.9%)、悪心44例(29.7%)、貧血42例(28.4%)等であった。
- ・重篤な有害事象
148例中49例(33.1%)に発現し、その主なものは肺炎7例(4.7%)、全身健康状態低下5例(3.4%)、高カルシウム血症4例(2.7%)等であった。
- ・本剤と関連する有害事象により死亡に至った例はなかった。
(MedDRA version 17.0)

注)本邦で承認されている用法及び用量は以下である。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回16mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。なお、初回は分割投与(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回8mg/kgを1日目及び2日目に投与)することもできる。

A法:1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法:1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験(20160275試験、CANDOR試験、日本人及び海外データ)¹⁰⁾

試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者466例(DCd群:312例、Cd群:154例。うち、日本人患者はDCd群:20例、Cd群:11例。)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1〜3レジメン*の前治療歴があり、少なくとも1レジメンの前治療でPR以上が認められ、直近の治療後に再発又は進行を確認 ・ECOG performance status 0〜2 ・カルフィルゾミブの前治療歴があり、カルフィルゾミブによる直近の治療時にPR以上が得られ、毒性による中止及びカルフィルゾミブ投与終了後60日以内の再発を認めず、最終投与から6ヵ月以上のカルフィルゾミブ無治療期間(PI及びCD38抗体以外の薬剤による維持療法は許容)を有する患者 <p>*本「レジメン」は治療開始後、PD、再発、毒性によって治療方針を変えるまでの一連の予定された治療を指す。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の第Ⅲ相試験に過去に参加した患者(試験参加の同意を撤回した対照群の被験者を除く) ・1秒率が50%未満の慢性閉塞性肺疾患(COPD)と診断された患者 ・無作為化前4ヵ月以内に活動性のうっ血性心不全[New York Heart Association(NYHA)Ⅲ又はⅣ度]、症候性心筋虚血、コントロール不能な不整脈、臨床的に重要な心電図(ECG)異常、スクリーニング時の補正QT間隔(QTc)が470msec超、心膜疾患又は心筋梗塞が認められた患者 ・IgM型多発性骨髄腫、形質細胞白血病、ワルデンストレーム・マクログロブリン血症、POEMS症候群、骨髄異形成症候群又は原発性アミロイドーシスと診断された患者 ・過去5年以内に悪性腫瘍の既往歴がある患者(子宮頸部上皮内癌、前立腺癌、乳管上皮内癌、甲状腺髄様癌又は甲状腺乳頭癌、悪性黒色腫以外の皮膚癌、非浸潤性乳頭状尿路上皮癌又は上皮内癌で、適切な治療を受けたと診断された場合を除く)
投与方法	「Ⅴ.治療に関する項目 3.用法及び用量」の項を参照のこと。
主要評価項目	<p>PFS*</p> <p>*ランダム化された日からIMWGの治療効果判定規準^{22, 23)}に基づくPDと判定又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。治療効果及びPDの評価はIRCが盲検下で行った。</p>
主な副次評価項目	<p>ORR(PR以上)、12ヵ月時点の微小残存病変陰性完全奏効(MRD[-]CR)率*、OS、奏効到達期間</p> <p>*IMWGの治療判定基準に基づくIRCによる判定でCRを達成し、12ヵ月時点での次世代シーケンシングにより測定したMRD(微小残存病変)が陰性(10^{-3}閾値)である患者の割合。</p>
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性及び有効性の中間累積データを評価する目的で、両群で約188件のPFSイベントが発生した時点までPFSの主要解析として事前に計画した。 ・PFSに関してCd療法に対するDCd療法の優越性を検証するための有意水準は、片側$p=0.025$とした。p値(片側)がこの有意水準を下回った場合、PFSに関してCd療法に対するDCd療法の優越性が確立することとした。 ・PFSの解析には、スクリーニング時の初版ISSステージの病期、PI前治療歴の有無、前治療数(1、2以上)、CD38抗体前治療歴の有無を層別因子とする層別log-rank検定を用いることとした。 ・主要評価項目であるPFSについて、Cd群と比較してDCd群で統計学的に有意な結果が得られた場合、階層的検定法を用いて副次評価項目の解析を実施することを事前に規定した(ORR、12ヵ月時点のMRD[-]CR率の順に片側有意水準0.025で逐次検定を行う。PFS、ORR及び12ヵ月時点のMRD[-]CR率がすべて統計学的に有意となった場合、全体の有意水準0.025でOSの検定を3回の中間及び最終解析の時点で行う)。 ・OSは、PFSの主要解析時、並びに最初の被験者の登録後約36ヵ月及び48ヵ月時の3回中間解析を行い、各解析についてLan-DeMetsのα消費関数を用いてO'Brien-Fleming型の中止境界を設定することとした。なお、最終解析は、OSイベント約230件が観察される又は最初の被験者の登録後58ヵ月のいずれか早い方の時点とした。
サブグループ解析	<ul style="list-style-type: none"> ・PFSの部分集団解析(年齢、性別、人種、地域、腎機能、ISSの病期、多発性骨髄腫のタイプ、細胞遺伝学的リスク、ECOG performance status、前治療レジメン、レナリドミド治療歴、PI治療歴、iMiDs治療歴) ・日本人集団の有効性及び安全性解析

主要評価項目の主要解析(2019年7月14日クリニカルカットオフ)時点で全体集団における投与サイクル数(中央値)はDCd*群で17.5サイクル、Cd*群で11.0サイクルであった。観察期間(中央値)はDCd群16.9ヵ月、Cd群16.3ヵ月であった。日本人集団では投与サイクル数(中央値)はDCd群で14.5サイクル、Cd群で12.0サイクルであった。観察期間(中央値)はDCd群14.8ヵ月、Cd群14.8ヵ月であった。

*DCd: 本剤+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン、Cd: カルフィルゾミブ+デキサメタゾン

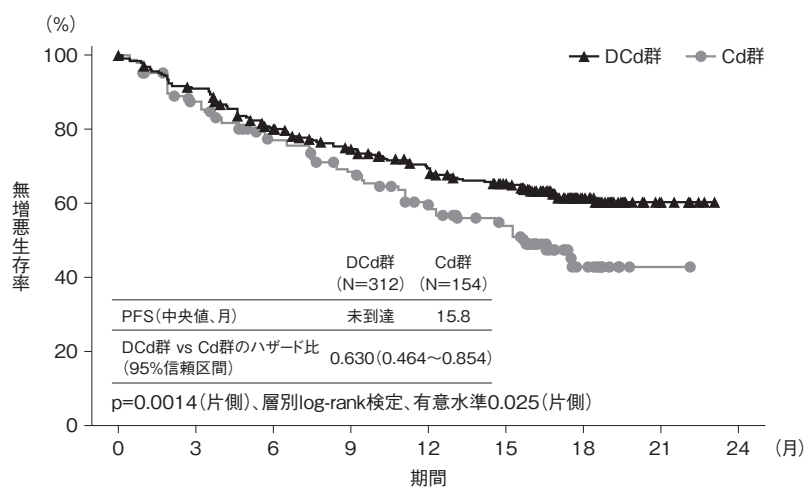
主要評価項目: PFS

<全体集団>

IRC判定に基づくPFS(中央値)は、DCd群では未到達(95%信頼区間: 推定不能~推定不能)、Cd群で15.8ヵ月(95%信頼区間: 12.1~推定不能)であった[ハザード比: 0.630, 95%信頼区間: 0.464~0.854、 $p=0.0014$ (層別log-rank検定*)]。p値が有意水準0.025(片側)を下回ったため、DCd群で統計学的に有意な延長を示し、Cd群に対するDCd群の優越性が検証された(2019年7月14日クリニカルカットオフ)。

*層別因子: スクリーニング時のISSの病期、前治療数及びPI前治療歴の有無

PFSのKaplan-Meier曲線
(全体集団、IRC判定、2019年7月14日クリニカルカットオフ)



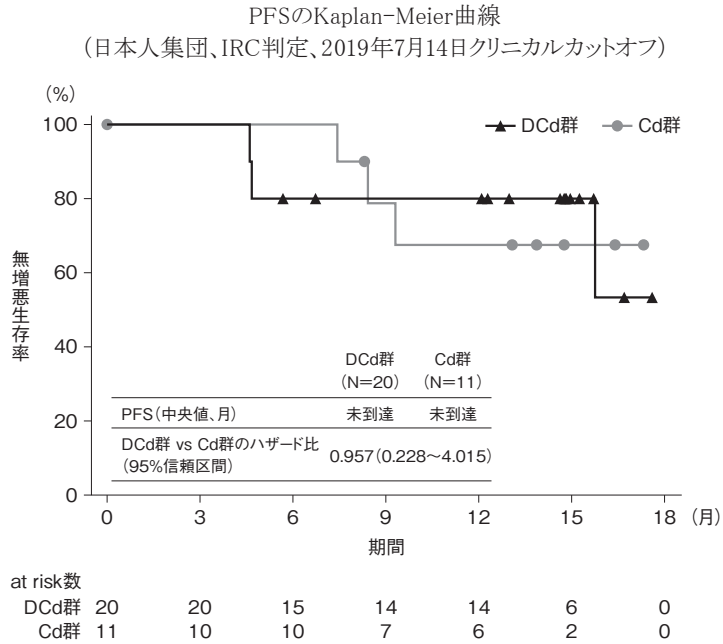
at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24
DCd群	312	279	236	211	189	165	57	14	0
Cd群	154	122	100	85	70	55	13	2	0

有効性評価

有効性評価

<日本人集団：サブグループ解析>

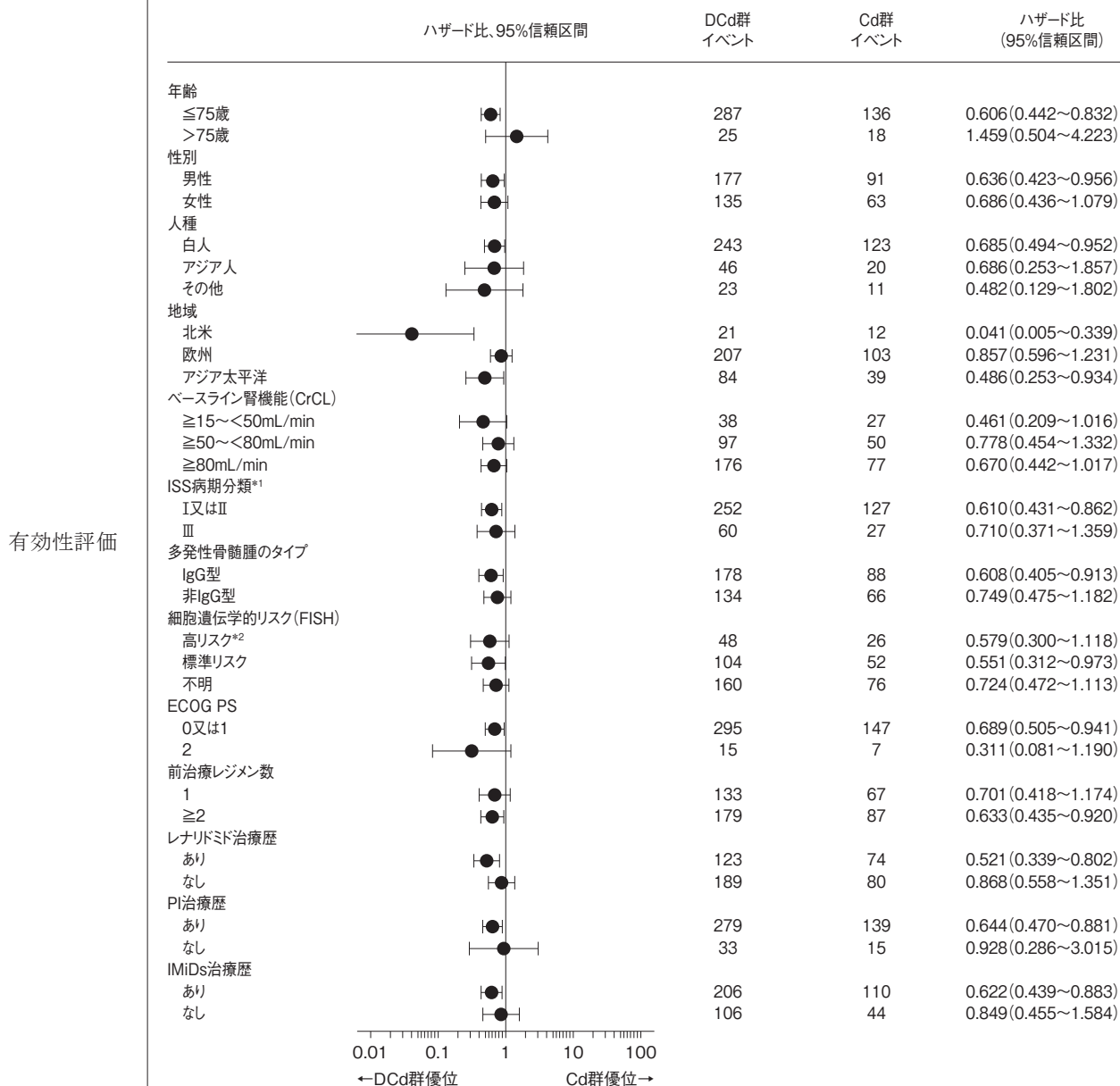
IRC判定に基づくPFS(中央値)は、DCd群は未到達(95%信頼区間：15.8～推定不能)、Cd群においても未到達(95%信頼区間：7.4～推定不能)であった(ハザード比：0.957、95%信頼区間：0.228～4.015、2019年7月14日クリニカルカットオフ)。



- 注1) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔(1～8週目、初回のみ2日間に分割して8mg/kgずつ投与)、2週間間隔(9～24週目)、及び4週間間隔(25週目以降)で点滴静注した。
- 注2) カルフィルゾミブの用法及び用量(週2回投与)：28日間を1サイクルとし、1日1回、1、2、8、9、15、16日目に点滴静注した。投与量は、1サイクル目の1、2日目のみ20mg/m²(体表面積)、それ以降は56mg/m²(体表面積)で点滴静注した。
- 注3) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、20mgを1、2、8、9、15、16日目に、40mgを22日目に静脈内又は経口投与した。デキサメタゾンの投与日がカルフィルゾミブと同日の場合、カルフィルゾミブ投与の4時間～30分前、本剤投与の1～3時間前に投与した。

<年齢、性別、人種及び地域、前治療レジメン、ISSの病期等の部分集団解析(PFS)>

サブグループ別のPFS(2019年7月14日クリニカルカットオフ)



*1 双方向音声応答システム又は双方向web応答システム(IXRS)を用いて無作為化した被験者をISS病期分類にて層別化

*2 高リスクは、FISH法又は核型解析により検出される、t(4;14)、t(14;16)及びdel17pと定義

副次評価項目：

- ORR(PR以上)、12ヵ月時点のMRD[-]CR率

臨床成績の概要(2019年7月14日クリニカルカットオフ)

	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	DCd群 (N=312)	Cd群 (N=154)	DCd群 (N=20)	Cd群 (N=11)
(奏効例数、%) 全奏効率 (sCR+CR+VGPR+ PR) 群間比較	263(84.3)	115(74.7)	18(90.0)	10(90.9)
	オッズ比 1.925、 95%信頼区間：1.184～3.129 p=0.0040 ^a		オッズ比 0.900、 95%信頼区間：0.072～11.206	
(奏効例数、%) CR VGPR PR	89(28.5) 127(40.7) 47(15.1)	16(10.4) 59(38.3) 40(26.0)	11(55.0) 5(25.0) 2(10.0)	2(18.2) 5(45.5) 3(27.3)
10 ⁻⁴ 閾値のMRD[-]CR率 (95%信頼区間) オッズ比 (95%信頼区間) p値 ^a	17.0 (13.0～21.6) 7.795 (2.794～21.750) <0.0001	2.6 (0.7～6.5)	30.0 (11.9～54.3) 1.929 (0.317～11.739) 0.2359	18.2 (2.3～51.8)
10 ⁻⁵ 閾値のMRD[-]CR率 (95%信頼区間) オッズ比 (95%信頼区間) p値 ^a	12.5 (9.0～16.7) 11.329 (2.703～47.476) <0.0001	1.3 (0.2～4.6)	20.0 (5.7～43.7) 2.500 (0.243～25.679) 0.2147	9.1 (0.2～41.3)
10 ⁻⁶ 閾値のMRD[-]CR率 (95%信頼区間) オッズ比 (95%信頼区間) p値 ^a	6.1 (3.7～9.3) 推定不能 (推定不能～推定不能) —	0 (0～2.4)	10.0 (1.2～31.7) 推定不能 (推定不能～推定不能) —	0 (0～28.5)

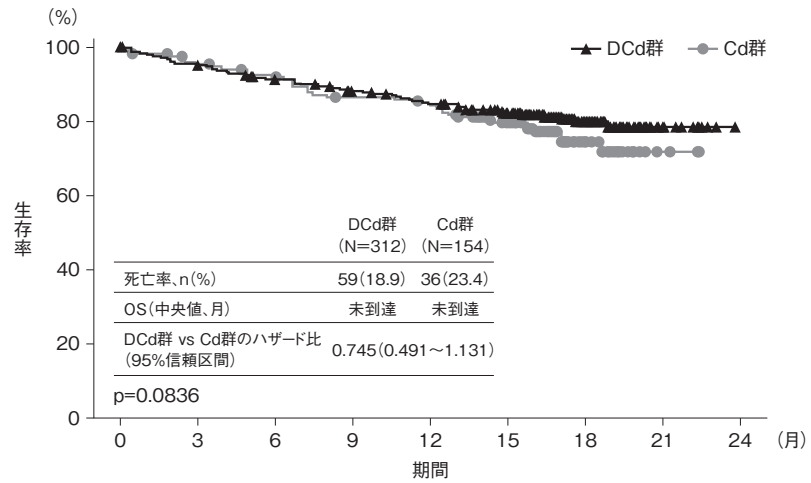
有効性評価

^a 層別Cochran Mantel-Haenszel カイ二乗検定によるp値、有意水準0.025(片側)

• OS

<全体集団>

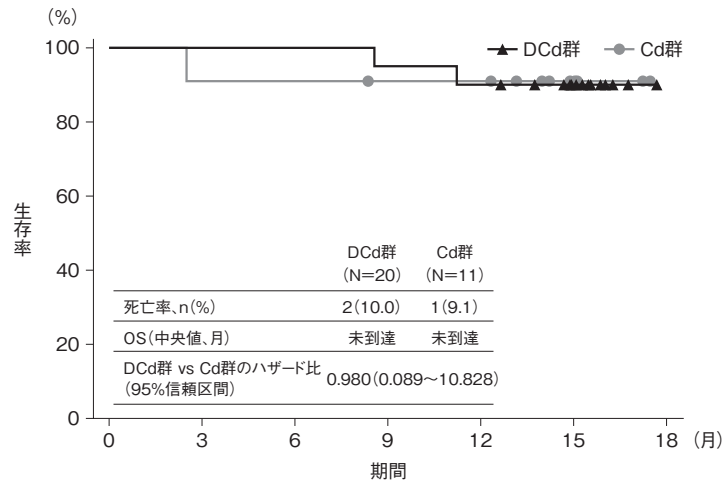
OS(中央値)は、DCd群、Cd群共に未到達(95%信頼区間：推定不能～推定不能)であった(ハザード比：0.745、95%信頼区間：0.491～1.131、p=0.0836、2019年7月14日クリニカルカットオフ)。



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24
DCd群	312	294	276	262	249	227	93	19	0
Cd群	154	143	136	126	123	102	34	3	0

<日本人集団：サブグループ解析>

OS(中央値)は、DCd群、Cd群共に未到達(95%信頼区間：推定不能～推定不能)であった(ハザード比：0.980、95%信頼区間：0.089～10.828、2019年7月14日クリニカルカットオフ)。



at risk数	0	3	6	9	12	15	18
DCd群	20	20	20	19	18	10	0
Cd群	11	10	10	9	9	4	0

• 奏効到達期間

<全体集団>

IRC判定に基づく初回奏効到達期間(中央値)は、DCd群、Cd群共に1.0ヵ月であった(2019年7月14日クリニカルカットオフ)。

<日本人集団：サブグループ解析>

IRC判定に基づく初回奏効到達期間(中央値)は、DCd群、Cd群共に1.0ヵ月であった(2019年7月14日クリニカルカットオフ)。

有効性評価

安全性評価

2019年7月14日クリニカルカットオフ時点の結果を以下に示す。

<全体集団>

・関連性がある有害事象

DCd群

本剤、カルフィルズミブ又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は308例中260例(84.4%)に発現した。主な事象は、血小板減少症102例(33.1%)、高血圧76例(24.7%)、貧血56例(18.2%)等であった。

本剤と関連性がある有害事象は308例中198例(64.3%)に発現した。主な事象は、血小板減少症65例(21.1%)、貧血41例(13.3%)、上気道感染27例(8.8%)、肺炎26例(8.4%)、疲労23例(7.5%)等であった。Infusion reaction*は、308例中127例(41.2%)に認められ、主な事象は血小板減少症20例(6.5%)、貧血17例(5.5%)、嘔吐14例(4.5%)等であった。

*グラツムマブ投与開始日から投与翌日まで発現した196のMedDRA version 22.0 基本語(PT)に該当する事象(P76参照)

Cd群

カルフィルズミブ又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は153例中129例(84.3%)に発現した。主な事象は、高血圧34例(22.2%)、血小板減少症32例(20.9%)、呼吸困難26例(17.0%)等であった。

・重篤な有害事象

DCd群

308例中173例(56.2%)に発現した。主な事象は、肺炎38例(12.3%)、発熱、インフルエンザ及び敗血症が各12例(3.9%)等であった。

Cd群

153例中70例(45.8%)に発現した。主な事象は、肺炎14例(9.2%)、急性腎障害7例(4.6%)、肺塞栓症、呼吸困難及び形質細胞性骨髄腫が各5例(3.3%)等であった。

・有害事象による死亡

DCd群

308例中30例(9.7%)であり、内訳は敗血症性ショック5例(1.6%)、肺炎及び形質細胞性骨髄腫が各4例(1.3%)、敗血症3例(1.0%)、心停止及び突然死が各2例(0.6%)、心不全、心肺停止、死亡、アシネトバクター感染、気道感染、気道閉塞、腫瘍崩壊症候群、脳血管発作、肺水腫及び呼吸不全が各1例(0.3%)であった。

Cd群

153例中8例(5.2%)であり、内訳は敗血症及び形質細胞性骨髄腫が各2例(1.3%)、死亡、敗血症性ショック、インフルエンザ及び肺塞栓症が各1例(0.7%)であった。

(MedDRA version 22.0)

<日本人集団>

・関連性がある有害事象

DCd群

本剤、カルフィルズミブ又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は20例中20例(100%)に発現した。主な事象は、リンパ球減少症17例(85.0%)、血小板減少症14例(70.0%)、貧血11例(55.0%)等であった。

Cd群

カルフィルズミブ又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は11例中11例(100%)に発現した。主な事象は、リンパ球減少症7例(63.6%)、貧血5例(45.5%)、血小板減少症4例(36.4%)等であった。

・重篤な有害事象

DCd群

20例中11例(55.0%)に発現し、肺炎4例(20.0%)、発熱性好中球減少症、心房粗動、白内障、肝機能異常、インフルエンザ、サイトメガロウイルス性肺炎、低血糖、顎骨壊死及び肺臓炎が各1例(5.0%)であった。

Cd群

11例中4例(36.4%)に発現し、白内障、肺炎、腹膜炎及び急性腎障害が各1例(9.1%)であった。

安全性評価	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象による死亡 DCd群 死亡に至った有害事象は認められなかった。 Cd群 死亡に至った有害事象は認められなかった。 <p>(MedDRA version 22.0)</p> <p>※有害事象と本剤、カルフィルゾミブ又はデキサメタゾンの因果関係を「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価した。(2019年7月14日クリニカルカットオフ)</p>
-------	--

海外第Ⅲ相試験(MMY3008試験、海外データ)^{20, 21)}

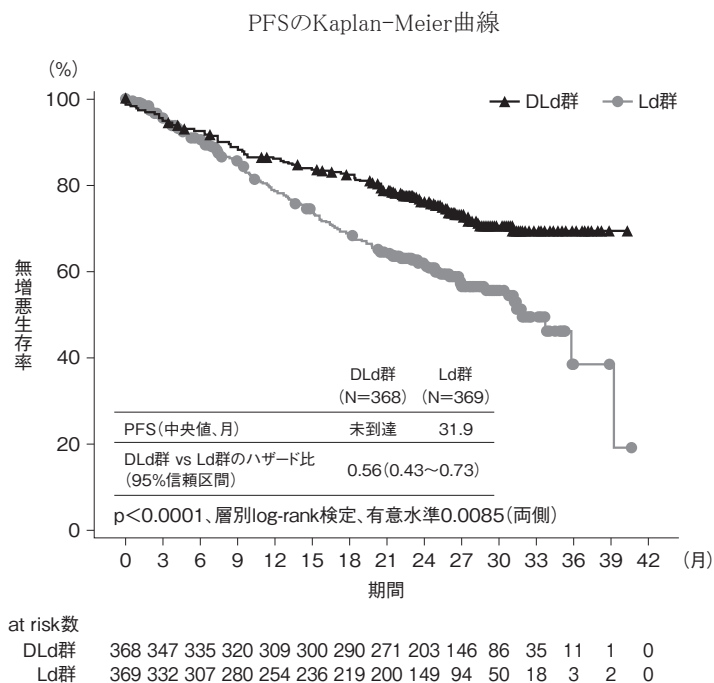
試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象	造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者737例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・CRAB(高カルシウム血症、腎不全、貧血及び骨病変)基準を含む多発性骨髄腫のIMWG診断基準²⁵⁾を満たし、下記のいずれかの理由で造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならないと考えられる未治療の多発性骨髄腫患者 <ul style="list-style-type: none"> ◇65歳以上 ◇造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の忍容性に悪影響を及ぼす可能性の高い重要な合併症が存在する65歳未満の患者 ・ECOG performance status 0～2
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・原発性アミロイドーシス、重症度不明の単クローン性ガンマグロブリン血症、又はくすぶり型多発性骨髄腫と診断された患者 ・ワルデンシュトレーム病、又はIgM M蛋白が存在し、溶解性骨病変を伴うクローン性形質細胞浸潤がないその他の状態を有する患者 ・多発性骨髄腫に対する全身療法又は造血幹細胞移植の施行歴又は現在施行中の患者
投与方法	「V.治療に関する項目 3.用法及び用量」の項を参照のこと。
主要評価項目	<p>PFS*</p> <p>*ランダム化された日からIMWGの治療効果判定規準^{22, 23)}に基づくPDと判定又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。</p> <p>治療効果及びPDの評価には、中央検査機関で実施されるM蛋白の測定等と治験実施医療機関における画像判定等を組み合わせて、IMWGの治療効果判定規準に基づき治療効果を判定するコンピュータ・アルゴリズムを使用した。</p>
主な副次評価項目	ORR(PR以上)、CR以上の奏効が認められた患者の割合、VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、奏効到達期間、微小残存病変の陰性率(10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} 閾値)
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性及び有効性の中間累積データを評価する目的で、234件のPFSイベント(計画された総イベント数の60%)が累積した時点における中間解析を事前に計画した。 ・PFSに関してLd療法に対するDLd療法の優越性を検証するための有意水準は、Lan-DeMets法によるO'Brien-Fleming型のα消費関数を用い、中間解析時点で認められた実際のPFSイベント数に基づき決定した。p値(両側)がこの有意水準を下回った場合、PFSに関してLd療法に対するDLd療法の優越性が確立することとした。 ・PFSの解析には、スクリーニング時のISSの病期、地域、年齢を層別因子とする層別log-rank検定を用いることとした。 ・主要評価項目であるPFSについて、Ld群と比較してDLd群で統計学的に有意な結果が得られた場合、階層的検定法を用いて主な副次評価項目の解析を実施することを事前に規定した(CR以上の奏効が認められた患者の割合、VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、微小残存病変の陰性率、ORR、OSの順で副次評価項目の階層的検定を実施)。 ・ORR、VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、CR以上の奏効が認められた患者の割合及び微小残存病変の陰性率について、中間解析において80%の情報量が期待されることとし、消費される有意水準はO'Brien-Fleming型のα消費関数に基づき0.0244(両側)とした。
サブグループ解析	<ul style="list-style-type: none"> ・PFSの部分集団解析(性別、年齢、人種、地域、腎機能、肝機能、ISSの病期、多発性骨髄腫のタイプ、細胞遺伝学的リスク、ECOG performance status)

中間解析(2018年9月24日クリニカルカットオフ)時点で、投与サイクル数(中央値)はDLd*群で27.0サイクル、Ld*群で22.0サイクル、観察期間(中央値)はDLd群28.09ヵ月、Ld群27.73ヵ月であった。
 *DLd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン、Ld: レナリドミド+デキサメタゾン

主要評価項目: PFS

PFS(中央値)は、DLd群では未到達(95%信頼区間: 推定不能~推定不能)、Ld群で31.9ヵ月(95%信頼区間: 28.94~推定不能)であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示し、Ld群に対するDLd群の優越性が検証された[ハザード比: 0.56、95%信頼区間: 0.43~0.73、 $p < 0.0001$ (層別log-rank検定)]。

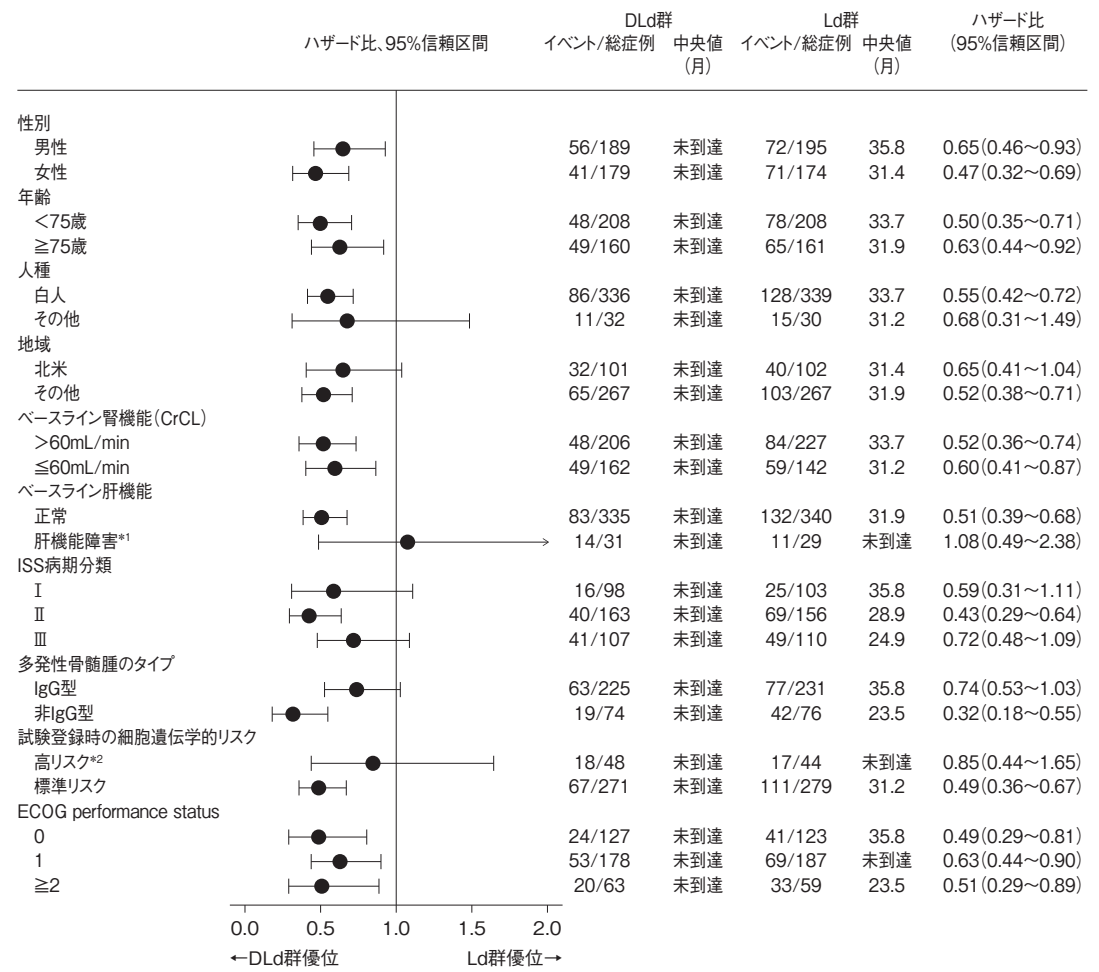
有効性評価



サブグループ解析

サブグループ別のPFS

有効性評価



*1 肝機能障害は、軽度(total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN)又は(ULN < total bilirubin ≤ 1.5 × ULN)、中等度(1.5 × ULN < total bilirubin ≤ 3 × ULN)及び重度(total bilirubin > 3 × ULN)を含む

*2 高リスクは、FISH法又は核型解析により検出される、t(4;14)、t(14;16)及びdel17pと定義

副次評価項目：

- ORR(PR以上)、微小残存病変の陰性率

臨床成績の概要

	DLd群 (N=368)	Ld群 (N=369)
(奏効例数、%) 全奏効率 (sCR+CR+VGPR+PR) 群間比較	342(92.9)	300(81.3)
	オッズ比 3.05、95%信頼区間：1.89～4.94 p<0.0001 ^a	
(奏効例数、%) CR以上 群間比較	175(47.6)	92(24.9)
	オッズ比 2.72、95%信頼区間：1.99～3.71 p<0.0001 ^a	
(奏効例数、%) VGPR以上 群間比較	292(79.3)	196(53.1)
	オッズ比 3.40、95%信頼区間：2.45～4.72 p<0.0001 ^a	
(奏効例数、%) sCR 群間比較	112(30.4)	46(12.5)
	オッズ比 3.09、95%信頼区間：2.11～4.54 p<0.0001 ^a	
CR	63(17.1)	46(12.5)
VGPR	117(31.8)	104(28.2)
PR	50(13.6)	104(28.2)
10 ⁻⁴ 閾値の微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) オッズ比 (95%信頼区間) p値 ^b	37.5 (32.5～42.7) 3.83 (2.66～5.52) <0.0001	13.6 (10.2～17.5)
10 ⁻⁵ 閾値の微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) オッズ比 (95%信頼区間) p値 ^b	24.2 (19.9～28.9) 4.04 (2.55～6.39) <0.0001	7.3 (4.9～10.5)
10 ⁻⁶ 閾値の微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) オッズ比 (95%信頼区間) p値 ^b	6.0 (3.8～8.9) 4.63 (1.73～12.36) 0.0007	1.4 (0.4～3.1)

sCR：stringent complete response、CR：complete response、VGPR：very good partial response、PR：partial response

a Cochran Mantel-Haenszel カイ二乗検定によるp値、有意水準0.0244(両側)

b Fisherの正確検定によるp値

- 奏効到達期間

初回奏効到達期間(中央値)は、DLd群、Ld群共に1.05ヵ月であった。

有効性評価

安全性評価	<p>中間解析時点の結果を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 関連性がある有害事象 <ul style="list-style-type: none"> DLd群 <p>本剤、レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は364例中361例(99.2%)に発現した。主な事象は、好中球減少症201例(55.2%)、下痢130例(35.7%)、疲労116例(31.9%)等であった。</p> <p>本剤と関連性がある有害事象は364例中308例(84.6%)に発現した。主な事象は、好中球減少症96例(26.4%)、疲労70例(19.2%)、貧血及び呼吸困難が各49例(13.5%)等であった。</p> <p>Infusion reaction*は、364例中149例(40.9%)に認められ、主な事象は呼吸困難34例(9.3%)、咳嗽及び悪寒が各27例(7.4%)、発熱及び高血圧が各12例(3.3%)等であった。</p> <p>* 治験担当医師がinfusion reactionと判断した事象</p> Ld群 <p>レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は365例中345例(94.5%)に発現した。主な事象は、好中球減少症147例(40.3%)、下痢103例(28.2%)、貧血100例(27.4%)等であった。</p> • 重篤な有害事象 <ul style="list-style-type: none"> DLd群 <p>364例中229例(62.9%)に発現した。主な事象は、肺炎48例(13.2%)、発熱16例(4.4%)、気管支炎及び背部痛が各12例(3.3%)等であった。</p> Ld群 <p>365例中229例(62.7%)に発現した。主な事象は、肺炎27例(7.4%)、肺塞栓症及び急性腎障害が各14例(3.8%)等であった。</p> • 有害事象による死亡 <ul style="list-style-type: none"> DLd群 <p>364例中25例(6.9%)であり、内訳は肺炎が2例(0.5%)、急性心筋梗塞、冠動脈硬化症、急性心不全、心停止、心不全、高血圧性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血、好中球減少性敗血症、ノカルジア症、尿路性敗血症、クレブシエラ感染、下気道感染、敗血症性ショック、胃腺癌、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、脳血管発作、出血性卒中、肝性脳症、全身健康状態低下、多臓器機能不全症候群、突然死、事故及び硬膜下血腫が各1例(0.3%)であった。</p> Ld群 <p>365例中23例(6.3%)であり、内訳は心筋梗塞及び肺炎が各3例(0.8%)、心停止、敗血症及び全身健康状態低下が各2例(0.5%)、急性心筋梗塞、心アミロイドーシス、心不全、心原性ショック、心筋虚血、敗血症性ショック、小細胞肺癌、胃腸出血、気腹、心突然死及び肺塞栓症が各1例(0.3%)であった。</p> <p>(MedDRA version 20.0)</p> <p>※有害事象と本剤、レナリドミド又はデキサメタゾンの因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。</p>
-------	--

国際共同第Ⅲ相試験(MMY3007試験、日本人及び海外データ)^{18),47)}

試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象	造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者680例*(DMPB群337例、MPB群343例。うち、日本人患者はDMPB群11例、MPB群13例。) *ランダム化された706例(DMPB群350例、MPB群356例)のうち、使用されたボルテゾミブのロット番号が特定できなかった日本人患者26例は本試験の有効性・安全性の解析対象集団から除外
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・新たに多発性骨髄腫と診断され、下記のいずれかの理由で造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならないと考えられる患者 <ul style="list-style-type: none"> ◇65歳以上 ◇造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の忍容性に悪影響を及ぼす可能性の高い重要な合併症が存在する65歳未満の患者 ・ ECOG Performance status 0～2
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・原発性アミロイドーシス、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症又はくすぶり型多発性骨髄腫と診断された患者 ・ワルデンシュトレーム病と診断された患者 ・多発性骨髄腫に対する全身療法又は造血幹細胞移植の施行歴又は現在施行中の患者
投与方法	「V.治療に関する項目 3.用法及び用量」の項を参照のこと。
主要評価項目	PFS* *ランダム化された日からIMWGの治療効果判定規準 ^{22, 23)} に基づくPDと判定又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。 治療効果及びPDの評価には、中央検査機関で実施されるM蛋白の測定等と治験実施医療機関における画像判定等を組み合わせて、IMWGの治療効果判定規準に基づき治療効果を判定するコンピュータ・アルゴリズムを使用した。
主な副次評価項目	ORR(PR以上)、奏効到達期間、微小残存病変の陰性率
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性及び有効性の中間累積データを評価する目的で、約216件のPFSイベント(計画された総イベント数の60%)が累積した時点における中間解析を事前に計画した。 ・PFSに関してMPB療法に対するDMPB療法の優越性を検証するための有意水準は、O'Brien-Fleming型のα消費関数を用い、中間解析時のPFSイベント数に基づき決定した。p値(両側)がこの有意水準を下回った場合、PFSに関してMPB療法に対するDMPB療法の優越性が確立することとした。 ・PFSの解析には、スクリーニング時のISSの病期、地域、年齢を層別因子とする層別log-rank検定を用いることとした。 ・主要評価項目であるPFSについて、MPB群と比較してDMPB群で統計学的に有意な結果が得られた場合、階層的検定法を用いて副次評価項目の解析を実施することを事前に規定した(ORR、VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、CR以上の奏効が認められた患者の割合、微小残存病変の陰性率、OSの順で副次評価項目の階層的検定を実施)。 ・ORR、VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、CR以上の奏効が認められた患者の割合及び微小残存病変の陰性率について、中間解析において80%の情報量が期待されることとし、消費される有意水準は、Lan-DeMets法によるO'Brien-Fleming型のα消費関数に基づき0.0244(両側)とした。
サブグループ解析	<ul style="list-style-type: none"> ・PFSの部分集団解析(性別、年齢、人種、地域、腎機能、肝機能、ISSの病期、多発性骨髄腫のタイプ、細胞遺伝学的リスク、ECOG performance status) ・日本人集団の有効性及び安全性解析

中間解析(2017年6月12日クリニカルカットオフ)時点で全体集団における投与サイクル数(中央値)はDMPB^{*1}群で12.0サイクル、MPB^{*1}群で9.0サイクルであった。観察期間(中央値)はDMPB群16.62ヵ月、MPB群16.20ヵ月であった。日本人集団では投与サイクル数(中央値)はDMPB群で13.0サイクル、MPB群で9.0サイクルであった。観察期間(中央値)はDMPB群16.03ヵ月、MPB群15.11ヵ月であった。

*1 DMPB:本剤+ボルテゾミブ+メルファラン+prednisone^{*2}/ブレドニゾロン、MPB:ボルテゾミブ+メルファラン+prednisone^{*2}/ブレドニゾロン

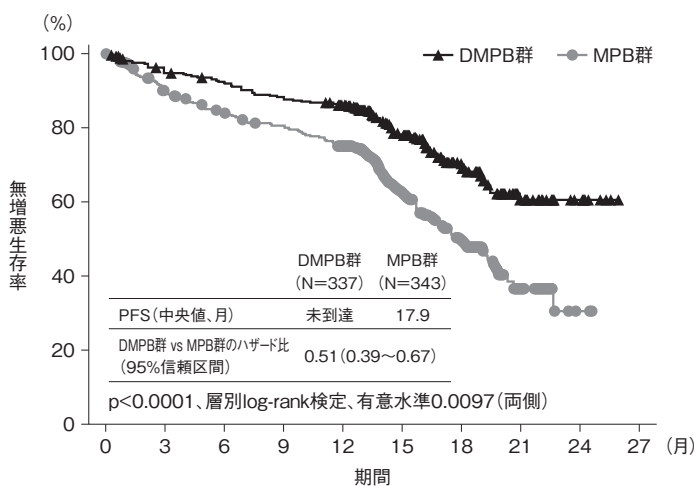
*2 国内未承認

主要評価項目:PFS

<全体集団>

PFS(中央値)はDMPB群では未到達(95%信頼区間:推定不能~推定不能)、MPB群で17.9ヵ月(95%信頼区間:16.13~19.81)であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示し、MPB群に対するDMPB群の優越性が検証された[ハザード比:0.51、95%信頼区間:0.39~0.67、 $p<0.0001$ (層別log-rank検定)]。

PFSのKaplan-Meier曲線(全体集団)



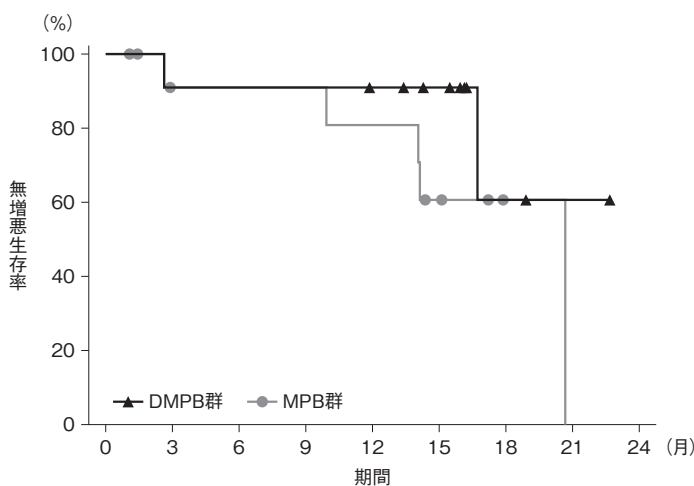
有効性評価

at risk数										
DMPB群	337	309	299	285	272	170	87	34	10	0
MPB群	343	291	265	250	222	122	59	18	2	0

<日本人集団:サブグループ解析>

PFS(中央値)は、DMPB群では未到達(95%信頼区間:16.72~推定不能)、MPB群で20.67ヵ月(95%信頼区間:9.92~20.67)であった(ハザード比:0.39、95%信頼区間:0.07~1.99)。

PFSのKaplan-Meier曲線(日本人集団)



at risk数									
DMPB群	11	10	10	10	9	7	2	1	0
MPB群	13	9	9	9	8	4	1	0	0

サブグループ解析

<日本人集団の有効性の解析>
 前述の結果を参照のこと。

<性別、年齢、人種等の部分集団解析(PFS)>

サブグループ別のPFS

	ハザード比、95%信頼区間	DMPB群		MPB群		ハザード比 (95%信頼区間)
		イベント/総症例	中央値 (月)	イベント/総症例	中央値 (月)	
性別						
男性		49/153	未到達	67/160	18.1	0.60(0.42~0.87)
女性		38/184	未到達	74/183	17.9	0.43(0.29~0.63)
年齢						
<75歳		59/238	未到達	100/240	17.9	0.49(0.36~0.68)
≥75歳		28/99	未到達	41/103	20.4	0.56(0.35~0.91)
人種						
白人		79/297	未到達	121/304	18.1	0.56(0.42~0.74)
その他		8/40	未到達	20/39	15.4	0.27(0.12~0.62)
地域						
ヨーロッパ		80/289	未到達	121/295	18.1	0.57(0.43~0.76)
その他		7/48	未到達	20/48	16.8	0.22(0.09~0.53)
ベースライン腎機能(CrCL)						
>60mL/min		56/195	未到達	78/201	18.3	0.64(0.45~0.90)
≤60mL/min		31/142	未到達	63/142	16.9	0.37(0.24~0.57)
ベースライン肝機能						
正常		73/290	未到達	113/292	19.1	0.55(0.41~0.74)
肝機能障害*1		14/44	未到達	28/50	13.2	0.40(0.21~0.76)
ISS病期分類						
I		12/68	未到達	18/61	19.4	0.47(0.22~0.97)
II		34/132	未到達	68/153	17.5	0.50(0.33~0.76)
III		41/137	未到達	55/129	16.8	0.55(0.37~0.83)
多発性骨髄腫のタイプ						
IgG型		51/197	未到達	92/210	17.4	0.48(0.34~0.67)
非IgG型		25/80	未到達	28/80	未到達	0.79(0.46~1.35)
試験登録時の細胞遺伝学的リスク						
高リスク*2		23/49	16.8	19/44	18.1	0.82(0.45~1.52)
標準リスク		54/252	未到達	106/245	17.1	0.40(0.29~0.56)
ECOG performance status						
0		13/71	未到達	33/91	20.4	0.41(0.22~0.79)
1~2		74/266	未到達	108/252	17.5	0.52(0.39~0.70)

*1 肝機能障害は、軽度(total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN)又は(ULN < total bilirubin ≤ 1.5 × ULN)、中等度(1.5 × ULN < total bilirubin ≤ 3 × ULN)の患者。高度肝機能障害患者(total bilirubin > 3 × ULN)は本試験に含まれていなかった。

*2 高リスクは、1) FISH法により検出される、t(4;14)、t(14;16)及びdel17p、又は2) 核型解析により検出される、t(4;14)、del17pと定義

副次評価項目：

- ORR(PR以上)、微小残存病変の陰性率

臨床成績の概要

	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	DMPB群 (N=337)	MPB群 (N=343)	DMPB群 (N=11)	MPB群 (N=13)
(奏効例数、%) 全奏効率 (sCR+CR+VGPR+PR) 群間比較	305(90.5)	251(73.2)	10(90.9)	12(92.3)
	オッズ比 3.55、95%信頼区間：2.29～5.52 p<0.0001 ^a		オッズ比 0.83、95%信頼区間：0.05～15.09	
(奏効例数、%) CR以上 群間比較	142(42.1)	85(24.8)	6(54.5)	4(30.8)
	オッズ比 2.21、95%信頼区間：1.59～3.07 p<0.0001 ^a		オッズ比 2.70、95%信頼区間：0.51～14.37	
(奏効例数、%) VGPR以上 群間比較	239(70.9)	168(49.0)	9(81.8)	7(53.8)
	オッズ比 2.54、95%信頼区間：1.85～3.49 p<0.0001 ^a		オッズ比 3.86、95%信頼区間：0.59～25.29	
(奏効例数、%) sCR	56(16.6)	24(7.0)	5(45.5)	4(30.8)
CR	86(25.5)	61(17.8)	1(9.1)	0
VGPR	97(28.8)	83(24.2)	3(27.3)	3(23.1)
PR	66(19.6)	83(24.2)	1(9.1)	5(38.5)
10 ⁻⁴ 閾値の 微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) ^b オッズ比 (95%信頼区間) p値 ^c	34.1 (29.1～39.5) 3.76 (2.53～5.60) <0.0001	12.2 (9.0～16.2)	—	—
10 ⁻⁵ 閾値の 微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) ^b オッズ比 (95%信頼区間) p値 ^c	22.0 (17.7～26.8) 4.08 (2.46～6.75) <0.0001	6.4 (4.1～9.6)	36.4 (10.9～69.2) 3.14 (0.45～21.96)	15.4 (1.9～45.4)
10 ⁻⁶ 閾値の 微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) ^b オッズ比 (95%信頼区間) p値 ^c	5.0 (3.0～8.0) 9.60 (2.16～42.73) 0.0003	0.6 (0.1～2.1)	—	—

有効性評価

sCR：stringent complete response、CR：complete response、VGPR：very good partial response、PR：partial response

a Cochran Mantel-Haenszel カイ二乗検定によるp値、有意水準0.0244(両側)

b 全体集団の解析対象はintent-to-treat (ITT) 解析対象集団(DMPB群：N=337、MPB群：N=343)

c Fisherの正確検定によるp値

- 奏効到達期間

<全体集団>

初回奏効到達期間(中央値)はDMPB群0.79ヵ月、MPB群0.85ヵ月であった。

<日本人集団>

初回奏効到達期間(中央値)はDMPB群0.76ヵ月、MPB群0.82ヵ月であった。

安全性評価

中間解析時点の結果を以下に示す。

<全体集団>

・関連性がある有害事象

DMPB群

本剤、ボルテゾミブ、メルファラン又はprednisone^{*1}/プレドニゾロンのいずれかと関連性がある有害事象は333例中294例(88.3%)に発現した。主な事象は、好中球減少症151例(45.3%)、血小板減少症134例(40.2%)、末梢性感覚ニューロパチー92例(27.6%)等であった。

本剤と関連性がある有害事象は333例中193例(58.0%)に発現した。主な事象は、好中球減少症71例(21.3%)、血小板減少症63例(18.9%)、貧血28例(8.4%)等であった。

Infusion reaction^{*2}は、333例中88例(26.4%)に認められ、主な事象は呼吸困難23例(6.9%)、悪寒20例(6.0%)、高血圧16例(4.8%)等であった。

*1 国内未承認、*2 治験担当医師がinfusion reactionと判断した事象

MPB群

ボルテゾミブ又はメルファラン又はprednisone^{*}/プレドニゾロンのいずれかと関連性がある有害事象は341例中290例(85.0%)に発現した。主な事象は、血小板減少症158例(46.3%)、好中球減少症150例(44.0%)、末梢性感覚ニューロパチー110例(32.3%)等であった。

*国内未承認

・重篤な有害事象

DMPB群

333例中138例(41.4%)に発現した。主な事象は、肺炎34例(10.2%)、気管支炎及び下気道感染が各8例(2.4%)等であった。

MPB群

341例中113例(33.1%)に発現した。主な事象は、肺炎11例(3.2%)、貧血9例(2.6%)、心不全及び発熱性好中球減少症が各7例(2.1%)等であった。

・有害事象による死亡

DMPB群

333例中19例(5.7%)であり、内訳は死亡及び肺炎が各2例(0.6%)、急性心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、胆管癌、心停止、急性心不全、心血管不全、うつ病、頭蓋内出血、虚血性脳卒中、パーキンソン病、腹膜炎、敗血症性ショック、腫瘍崩壊症候群、上気道感染が各1例(0.3%)であった。

MPB群

341例中19例(5.6%)であり、内訳は死亡及び心停止が各2例(0.6%)、敗血症性ショック、腫瘍崩壊症候群、急性腎障害、結腸腺癌、無尿、カンジダ性敗血症、心不全、心肺停止、脳梗塞、閉塞性気道障害、細菌性肺炎、自然気胸、肺塞栓症、敗血症、外傷性ショックが各1例(0.3%)であった。

(MedDRA version 20.0)

<日本人集団>

・関連性がある有害事象

DMPB群

本剤、ボルテゾミブ、メルファラン又はprednisone^{*1}/プレドニゾロンのいずれかと関連性がある有害事象は11例中11例(100%)に発現した。主な事象は、白血球減少症10例(90.9%)、血小板減少症9例(81.8%)、リンパ球減少症及び好中球減少症が各8例(72.7%)等であった。

本剤と関連性がある有害事象は11例中11例(100%)に発現した。主な事象は、白血球減少症7例(63.6%)、好中球減少症6例(54.5%)、血小板減少症及びリンパ球減少症が各5例(45.5%)等であった。

Infusion reaction^{*2}は、11例中2例(18.2%)に認められ、内訳は酸素飽和度低下及び呼吸困難が各1例(9.1%)であった。

*1 国内未承認、*2 治験担当医師がinfusion reactionと判断した事象

MPB群

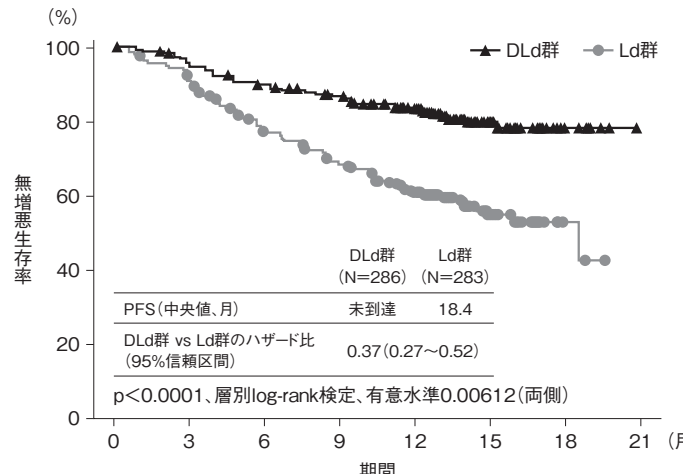
ボルテゾミブ又はメルファラン又はprednisone^{*}/プレドニゾロンのいずれかと関連性がある有害事象は13例中12例(92.3%)に発現した。主な事象は白血球減少症及び好中球減少症が各11例(84.6%)、発熱が9例(69.2%)、血小板減少症及びリンパ球減少症が各7例(53.8%)等であった。

*国内未承認

安全性評価	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な有害事象 DMPB群 11例中3例(27.3%)に発現し、サイトメガロウイルス感染、播種性帯状疱疹、インフルエンザ、上気道感染、血小板減少症、急性呼吸不全及び褥瘡性潰瘍が各1例(9.1%)であった。 MPB群 13例中5例(38.5%)に発現し、結核性胸膜炎、白血球減少症、好中球減少症、心不全、食道破裂、倦怠感、多臓器機能不全症候群、脊椎圧迫骨折及び外傷性ショックが各1例(7.7%)であった。 <ul style="list-style-type: none"> 有害事象による死亡 DMPB群 11例中1例(9.1%)が急性呼吸不全により死亡した。 MPB群 13例中1例(7.7%)が外傷性ショックにより死亡した。 <p>(MedDRA version 20.0)</p> <p>※有害事象と本剤、ボルテゾミド、メルファラン又はprednisone*/プレドニゾロン(DMPB群ではデキサメタゾンも含む)の因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。</p> <p>*国内未承認</p>
-------	---

国際共同第Ⅲ相試験(MMY3003試験、日本人及び海外データ)^{6, 7)}

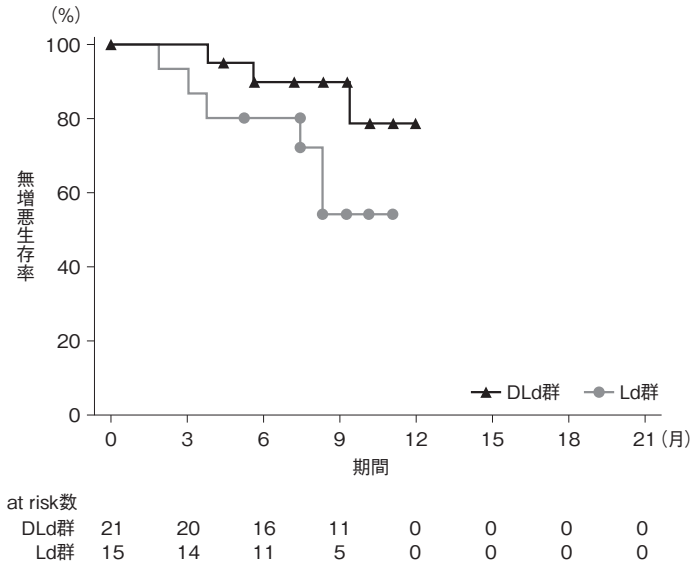
試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象	再発又は難治性多発性骨髄腫患者569例(日本人患者36例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 1レジメン^{*1}以上の前治療で奏効^{*2}を達成し、かつ直近のレジメン中又はレジメン以降にIMWGの治療効果判定規準²²⁻²⁴⁾に基づいたPDを確認 ECOG performance status 0~2 <p>*1 本「レジメン」は、治療開始後、PD、再発、毒性によって治療方針を変えるまでの一連の予定された治療を指す。 *2 IMWGの治療効果判定規準²²⁻²⁴⁾に基づき治験担当医師がPR以上と判定</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> レナリドミドに対して治療抵抗性を示す又は忍容性が不良の患者 5年以内に悪性腫瘍(多発性骨髄腫)の既往歴がある患者(扁平上皮癌、基底細胞癌、子宮頸部又は乳腺上皮内癌、その他の非侵襲性病変で、5年以内の再発リスクが最小限で治癒したと判断された場合を除く) 1秒率が50%未満の慢性閉塞性肺炎(COPD)と診断された患者
投与方法	「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。
主要評価項目	<p>PFS[*]</p> <p>*ランダム化された日からIMWGの治療効果判定規準²²⁻²⁴⁾に基づくPDと判定又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。</p> <p>治療効果及びPDの評価には、中央検査機関で実施されるM蛋白の測定等と治験実施医療機関における画像判定等を組み合わせて、IMWGの治療効果判定規準に基づき治療効果を判定するコンピュータ・アルゴリズムを使用した。</p>
主な副次評価項目	ORR(PR以上)、微小残存病変の陰性率、奏効到達期間、全生存期間(OS及び18ヵ月生存率)
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> 安全性及び有効性の中間累積データを評価する目的で、177件のPFSイベント(計画された総イベント数の60%)が累積した時点における中間解析を事前に計画した。 PFSに関しLd療法に対するDLd療法の優越性を立証するための有意水準は、Lan-DeMetsのα消費法によるO'Brien-Fleming境界を用い、中間解析時点で認められたPFSイベント数に基づき決定した。認められた両側p値がこの有意水準を下回る場合、PFSに関しLd療法に対するDLd療法の優越性が立証されることとした。 PFSの解析には、スクリーニング時のISSの病期、前治療数及びレナリドミド前治療歴の有無を層別因子とする層別log-rank検定を用いることとした。 主要評価項目であるPFSについて、Ld群と比較してDLd群で統計学的に有意な結果が得られた場合、階層的検定法を用いて副次評価項目の解析を実施することを事前に規定した(無増悪期間、VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、微小残存病変の陰性率、ORR、OSの順で副次評価項目の階層的検定を実施)。 OSは中間解析においても解析され、α消費関数を用いて中止境界を決定することとした。以降の解析[295件のPFSイベント発生時点(174件の死亡が予想される)におけるPFSの主要解析及びOSの最終解析時点]で消費されるαは、その時点で観察された死亡数に基づきα消費関数によって決定することとした。すなわち、消費される累積αは、計画総死亡数(330件)に対する認められた死亡数の割合に基づくこととした。

サブグループ解析	<ul style="list-style-type: none"> • PFSの部分集団解析(年齢、人種、ISSの病期、細胞遺伝学的リスク、前治療レジメン数、レナリドミド治療歴、PI治療歴、PI抵抗性、直近の前治療への抵抗性、多発性骨髄腫のタイプ、地域) • 日本人集団の有効性及び安全性解析 																																							
有効性評価	<p>2016年3月7日クリニカルカットオフ時点で全体集団における投与サイクル数(中央値)はDLd*群で14.0サイクル、Ld*群で13.0サイクルであった。観察期間(中央値)はDLd群13.60ヵ月、Ld群13.54ヵ月であった。日本人集団では投与サイクル数(中央値)はDLd群で11.0サイクル、Ld群で10.0サイクルであった。観察期間(中央値)はDLd群10.22ヵ月、Ld群9.46ヵ月であった。</p> <p>2016年6月30日クリニカルカットオフ時点における観察期間(中央値)は両群で17.28ヵ月であった。</p> <p>*DLd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン、Ld: レナリドミド+デキサメタゾン</p> <p>主要評価項目: PFS <全体集団></p> <p>PFS(中央値)は、DLd群では未到達(95%信頼区間: 推定不能~推定不能)、Ld群で18.4ヵ月(95%信頼区間: 13.86~推定不能)であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した[ハザード比: 0.37、95%信頼区間: 0.27~0.52、$p < 0.0001$(層別log-rank検定)2016年3月7日クリニカルカットオフ]。</p> <p>PFSのKaplan-Meier曲線(全体集団、2016年3月7日クリニカルカットオフ)</p>  <table border="1" data-bbox="558 940 1244 1187"> <thead> <tr> <th></th> <th>DLd群 (N=286)</th> <th>Ld群 (N=283)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS(中央値、月)</td> <td>未到達</td> <td>18.4</td> </tr> <tr> <td>DLd群 vs Ld群のハザード比 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">0.37(0.27~0.52)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">$p < 0.0001$、層別log-rank検定、有意水準0.00612(両側)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="558 1198 1244 1288"> <thead> <tr> <th>at risk数</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DLd群</td> <td>286</td> <td>266</td> <td>248</td> <td>232</td> <td>189</td> <td>55</td> <td>8</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ld群</td> <td>283</td> <td>249</td> <td>206</td> <td>179</td> <td>139</td> <td>36</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		DLd群 (N=286)	Ld群 (N=283)	PFS(中央値、月)	未到達	18.4	DLd群 vs Ld群のハザード比 (95%信頼区間)	0.37(0.27~0.52)		$p < 0.0001$ 、層別log-rank検定、有意水準0.00612(両側)			at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	DLd群	286	266	248	232	189	55	8	0	Ld群	283	249	206	179	139	36	5	0
	DLd群 (N=286)	Ld群 (N=283)																																						
PFS(中央値、月)	未到達	18.4																																						
DLd群 vs Ld群のハザード比 (95%信頼区間)	0.37(0.27~0.52)																																							
$p < 0.0001$ 、層別log-rank検定、有意水準0.00612(両側)																																								
at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21																																
DLd群	286	266	248	232	189	55	8	0																																
Ld群	283	249	206	179	139	36	5	0																																

<日本人集団：サブグループ解析>

PFS(中央値)は、DLd群は未到達(95%信頼区間：9.4～推定不能)、Ld群においても未到達(95%信頼区間：3.8～推定不能)であった(ハザード比：0.28、95%信頼区間：0.07～1.14、2016年3月7日クリニカルカットオフ)。

PFSのKaplan-Meier曲線(日本人集団、2016年3月7日クリニカルカットオフ)



注1) 本試験における本剤の用法・用量：28日間を1サイクルとし、本剤16mg/kgを点滴静注した。

注2) 本試験におけるレナリドミドの用法・用量：CrCL>60mL/minの患者には25mgを、CrCL30～60mL/minの患者には10mgを各サイクルのDay1～21に連日経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注3) 本試験におけるデキサメタゾンの用法・用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

有効性評価

サブグループ解析：

<日本人集団の有効性解析>

前述の結果を参照のこと。

<年齢、人種、ISSの病期分類等の部分集団解析(PFS)>

サブグループ別のPFS(2016年3月7日クリニカルカットオフ)

	DLd群		Ld群		ハザード比 (95%信頼区間)
	イベント/ 総症例	中央値(月) (95%信頼区間)	イベント/ 総症例	中央値(月) (95%信頼区間)	
解析対象例数：ITT解析	286		283		
年齢					
<65歳	24/133	未到達 (推定不能～推定不能)	55/140	18.4 (13.9～推定不能)	0.40 (0.24～0.65)
≥65歳	29/153	未到達 (推定不能～推定不能)	61/143	15.8 (11.9～推定不能)	0.36 (0.23～0.57)
人種					
白人	36/207	未到達 (推定不能～推定不能)	74/186	18.4 (14.3～推定不能)	0.36 (0.24～0.54)
アジア人	13/54	未到達 (15.1～推定不能)	21/46	13.9 (8.3～推定不能)	0.48 (0.23～1.00)
その他	4/25	未到達 (推定不能～推定不能)	21/51	未到達 (10.3～推定不能)	0.28 (0.09～0.87)
ISS病期分類					
I	18/137	未到達 (推定不能～推定不能)	40/140	18.4 (18.4～推定不能)	0.40 (0.23～0.72)
II	21/93	未到達 (推定不能～推定不能)	45/86	11.7 (8.8～推定不能)	0.29 (0.17～0.50)
III	14/56	未到達 (推定不能～推定不能)	31/57	8.8 (5.6～推定不能)	0.40 (0.21～0.76)

有効性評価

	DLd群		Ld群		ハザード比 (95%信頼区間)
	イベント/ 総症例	中央値(月) (95%信頼区間)	イベント/ 総症例	中央値(月) (95%信頼区間)	
細胞遺伝学的リスク					
高リスク*	10/35	未到達 (13.0～推定不能)	22/35	8.3 (4.0～18.4)	0.31 (0.12～0.79)
標準リスク	33/193	未到達 (推定不能～推定不能)	66/176	未到達 (14.3～推定不能)	0.38 (0.25～0.58)
前治療レジメン数					
1	27/149	未到達 (推定不能～推定不能)	55/146	18.4 (14.8～推定不能)	0.41 (0.26～0.66)
2	16/85	未到達 (推定不能～推定不能)	39/80	11.9 (8.8～推定不能)	0.29 (0.16～0.53)
3	7/38	未到達 (推定不能～推定不能)	14/38	未到達 (8.8～推定不能)	0.36 (0.13～1.03)
>3	3/14	未到達 (13.2～推定不能)	8/19	未到達 (5.6～推定不能)	0.53 (0.10～2.87)
レナリドミド治療歴					
あり	10/50	未到達 (推定不能～推定不能)	20/50	未到達 (9.1～推定不能)	0.42 (0.19～0.90)
なし	43/236	未到達 (推定不能～推定不能)	96/233	18.4 (13.9～推定不能)	0.36 (0.25～0.52)
PI治療歴					
あり	48/245	未到達 (推定不能～推定不能)	103/242	18.4 (12.9～推定不能)	0.37 (0.26～0.52)
なし	5/41	未到達 (推定不能～推定不能)	13/41	未到達 (13.8～推定不能)	0.35 (0.12～1.00)
PI抵抗性					
あり	19/64	未到達 (推定不能～推定不能)	28/60	12.2 (8.3～推定不能)	0.50 (0.27～0.93)
なし	29/181	未到達 (推定不能～推定不能)	75/182	18.4 (13.6～推定不能)	0.27 (0.17～0.43)
直近の前治療への抵抗性					
あり	23/80	未到達 (推定不能～推定不能)	40/76	10.3 (7.5～推定不能)	0.47 (0.27～0.80)
なし	30/206	未到達 (推定不能～推定不能)	76/207	18.4 (14.3～推定不能)	0.32 (0.20～0.49)
多発性骨髄腫のタイプ					
IgG型	16/151	未到達 (推定不能～推定不能)	50/158	18.4 (15.8～推定不能)	0.30 (0.17～0.52)
非IgG型	14/54	未到達 (推定不能～推定不能)	27/53	11.8 (6.6～推定不能)	0.38 (0.19～0.76)
地域					
西欧+米国+カナダ	35/192	未到達 (推定不能～推定不能)	76/187	18.4 (13.8～推定不能)	0.37 (0.24～0.55)
アジア/太平洋地域	13/61	未到達 (15.1～推定不能)	24/53	14.3 (10.3～推定不能)	0.46 (0.22～0.94)
その他	5/33	未到達 (推定不能～推定不能)	16/43	未到達 (9.5～推定不能)	0.44 (0.15～1.28)

*1種類以上の高リスク染色体異常[del17p,t(4;14)又はt(14;16)]

副次評価項目：

- OS

<全体集団>

OS(中央値)は、2016年3月7日クリニカルカットオフ時点で、DLd群では未到達(95%信頼区間：推定不能～推定不能)、Ld群で20.3ヵ月(95%信頼区間：20.3～推定不能)であり、統計学的に有意な延長は認められていない[ハザード比：0.64、95%信頼区間：0.40～1.01、p=0.0534(非層別log-rank検定)]。2016年6月30日クリニカルカットオフ時点では、いずれの群も未到達(95%信頼区間：推定不能～推定不能)であった[ハザード比：0.63、95%信頼区間：0.42～0.95、p=0.027(層別log-rank検定)]。18ヵ月生存率はDLd群で85.1%(95%信頼区間：80.1～89.0)、Ld群で78.9%(95%信頼区間：72.9～83.7)であった(2016年6月30日クリニカルカットオフ)。

<日本人集団：サブグループ解析>

Kaplan-Meier法により推定したOS(中央値)はいずれの群も未到達(95%信頼区間：推定不能～推定不能)であった。18ヵ月生存率はいずれの群も推定不能であった(2016年3月7日クリニカルカットオフ)。

- ORR(PR以上)、微小残存病変の陰性率

臨床成績の概要(2016年3月7日クリニカルカットオフ)

奏効評価可能例	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	DLd群 (N=281)	Ld群 (N=276)	DLd群 (N=20)	Ld群 (N=15)
(奏効例数、%) 全奏効率 (sCR+CR+VGPR+PR) 群間比較	261(92.9)	211(76.4)	18(90.0)	9(60.0)
	オッズ比 4.62、95%信頼区間：2.62～8.15 p<0.0001 ^a		オッズ比 6.00、95%信頼区間：1.00～35.91	
(奏効例数、%) VGPR以上 群間比較	213(75.8)	122(44.2)	15(75.0)	4(26.7)
	オッズ比 3.90、95%信頼区間：2.72～5.59 p<0.0001 ^a		オッズ比 8.25、95%信頼区間：1.79～38.01	
(奏効例数、%) CR以上 群間比較	121(43.1)	53(19.2)	7(35.0)	1(6.7)
	オッズ比 3.17、95%信頼区間：2.16～4.66 p<0.0001 ^a		オッズ比 7.54、95%信頼区間：0.81～69.91	
(奏効例数、%) sCR CR VGPR PR	51(18.1) 70(24.9) 92(32.7) 48(17.1)	20(7.2) 33(12.0) 69(25.0) 89(32.2)	5(25.0) 2(10.0) 8(40.0) 3(15.0)	0 1(6.7) 3(20.0) 5(33.3)
10 ⁻⁴ 閾値の 微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) ^b オッズ比 (95%信頼区間) p値 ^c	29.0 (23.8～34.7) 4.88 (2.94～8.08) <0.0001	7.8 (4.9～11.5)	20.0 (5.7～43.7) — — —	0 (推定不能～推定不能)
10 ⁻⁵ 閾値の 微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) ^b オッズ比 (95%信頼区間) p値 ^c	22.4 (17.7～27.7) 6.01 (3.22～11.22) <0.0001	4.6 (2.5～7.7)	20.0 (5.7～43.7) — — —	0 (推定不能～推定不能)
10 ⁻⁶ 閾値の 微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) ^b オッズ比 (95%信頼区間) p値 ^c	9.8 (6.6～13.8) 5.14 (2.07～12.74) 0.0001	2.1 (0.8～4.6)	10.0 (1.2～31.7) — — —	0 (推定不能～推定不能)

有効性評価

sCR：stringent complete response、CR：complete response、VGPR：very good partial response、PR：partial response

a Cochran Mantel-Haenszel カイ二乗検定によるp値、有意水準0.02442(両側)

b 全体集団の解析対象はITT解析対象集団(DLd群：N=286、Ld群：N=283)

c Fisherの正確検定によるp値

- 奏効到達期間

<全体集団>

初回奏効到達期間(中央値)はDLd群1.0ヵ月、Ld群1.3ヵ月であった(2016年3月7日クリニカルカットオフ)。

<日本人集団>

初回奏効到達期間(中央値)はDLd群1.0ヵ月、Ld群1.9ヵ月であった(2016年3月7日クリニカルカットオフ)。

安全性評価

2016年3月7日クリニカルカットオフ時点の結果を以下に示す。

<全体集団>

・関連性がある有害事象

DLd群

本剤、レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は283例中269例(95.1%)に発現した。主な事象は、好中球減少症156例(55.1%)、疲労及び下痢が各83例(29.3%)等であった。

本剤と関連性がある有害事象は283例中215例(76.0%)に発現した。主な事象は、好中球減少症43例(15.2%)、疲労35例(12.4%)、呼吸困難及び咳嗽が各32例(11.3%)等であった。

Infusion reaction*は、283例中132例(46.6%)に認められ、主な事象は呼吸困難24例(8.5%)、咳嗽23例(8.1%)、嘔吐16例(5.7%)等であった。

*治験担当医師がinfusion reactionと判断した事象

Ld群

レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は281例中233例(82.9%)に発現した。主な事象は、好中球減少症107例(38.1%)、血小板減少症67例(23.8%)、疲労56例(19.9%)等であった。

・重篤な有害事象

DLd群

283例中138例(48.8%)に発現した。主な事象は、肺炎23例(8.1%)、発熱性好中球減少症12例(4.2%)、インフルエンザ及び発熱が各8例(2.8%)等であった。

Ld群

281例中118例(42.0%)に発現した。主な事象は、肺炎24例(8.5%)、肺塞栓症及び急性腎不全が各8例(2.8%)等であった。

・有害事象による死亡

DLd群

283例中11例(3.9%)であり、敗血症性ショック3例(1.1%)、肺炎2例(0.7%)、急性腎不全、急性単球性白血病、心肺不全、多臓器不全、細菌性肺炎及び肺水腫が各1例(0.4%)であった。

Ld群

281例中15例(5.3%)であり、急性腎不全3例(1.1%)、肺炎2例(0.7%)、敗血症性ショック、肺水腫、急性呼吸不全、心停止、脳出血、肺腺癌、神経系障害、形質細胞性白血病、腎不全及び敗血症が各1例(0.4%)であった。

(MedDRA version 18.0)

<日本人集団>

・関連性がある有害事象

DLd群

本剤、レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は20例中20例(100%)に発現した。主な事象は好中球減少症12例(60.0%)、リンパ球減少症7例(35.0%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加4例(20.0%)等であった。

本剤と関連性がある有害事象は20例中15例(75.0%)に発現した。主な事象は、好中球減少症及びリンパ球減少症が各4例(20.0%)、ALT増加3例(15.0%)等であった。

Infusion reaction*は、20例中8例(40.0%)に認められ、呼吸困難2例(10.0%)、鼻漏、低酸素症、喉頭狭窄、上気道性喘鳴、悪寒、発熱、低血圧、潮紅、頭痛及び鼻咽頭炎が各1例(5.0%)であった。

*治験担当医師がinfusion reactionと判断した事象

Ld群

レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は15例中15例(100%)に発現した。主な事象は、リンパ球減少症7例(46.7%)、血小板減少症6例(40.0%)、好中球減少症5例(33.3%)等であった。

・重篤な有害事象

DLd群

20例中7例(35.0%)に発現し、肺炎2例(10.0%)、細菌感染、サイトメガロウイルス感染、低酸素症、脳梗塞、塞栓症、ボーエン病及びエプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害が各1例(5.0%)であった。

Ld群

15例中3例(20.0%)に発現し、肺炎、傾眠及び第7脳神経麻痺が各1例(6.7%)であった。

安全性評価	<p>・有害事象による死亡 DLd群 死亡に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>Ld群 15例中1例(6.7%)が急性腎不全により死亡した。 (MedDRA version 18.0)</p> <p>※有害事象と本剤、レナリドミド又はデキサメタゾンの因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。</p>
-------	--

海外第Ⅲ相試験(MMY3004試験、海外データ)^{8,9)}

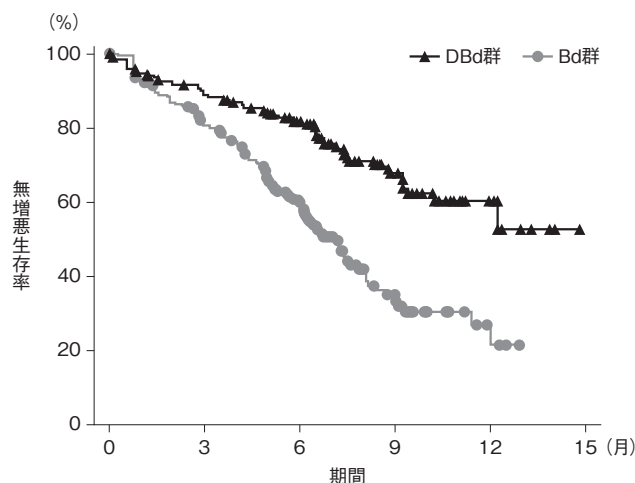
試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験、並行群間比較試験
対象	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者498例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1レジメン^{*1}以上の前治療で奏効^{*2}を達成し、かつ直近のレジメン以降にIMWGの治療効果判定規準²²⁻²⁴⁾に基づいたPDを確認 ・ECOG performance status 0～2 <p>*1 本「レジメン」は、治療開始後、PD、再発、毒性によって治療方針を変えるまでの一連の予定された治療を指す。 *2 IMWGの治療効果判定規準²²⁻²⁴⁾に基づき治験担当医師がPR以上と判定</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ボルテゾミブ、イキサゾミブ若しくはカルフィルゾミブに対して治療抵抗性を示す又はボルテゾミブに対し忍容性が不良の患者 ・標準的なM蛋白基準に基づいて非分泌性多発性骨髄腫と診断された患者(血清中遊離FLCベースラインが上昇していない場合) ・形質細胞白血病、ワルデンシュトレーム病、POEMS症候群又はアミロイドーシスと診断された患者
投与方法	「Ⅴ.治療に関する項目 3.用法及び用量」の項を参照のこと。
主要評価項目	<p>PFS[*]</p> <p>*ランダム化された日からIMWGの治療効果判定規準²²⁻²⁴⁾に基づくPDと判定又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。</p> <p>治療効果及びPDの評価には、中央検査機関で実施されるM蛋白の測定等と治験実施医療機関における画像判定等を組み合わせて、IMWGの治療効果判定規準に基づき治療効果を判定するコンピュータ・アルゴリズムを使用した。</p>
副次評価項目	ORR(PR以上)、微小残存病変の陰性率、奏効到達期間、全生存期間(OS及び18ヵ月生存率)
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性及び有効性の中間累積データを評価する目的で、177件のPFSイベント(計画された総イベント数の60%)が累積した時点における中間解析を事前に計画した。 ・PFSに関しBd療法に対するDBd療法の優越性を立証するための有意水準は、Lan-DeMetsのα消費法によるO'Brien-Fleming境界を用い、中間解析時点で認められたPFSイベント数に基づき決定した。認められた両側p値がこの有意水準を下回る場合、PFSに関しBd療法に対するDBd療法の優越性が立証されることとした。 ・PFSの解析には、スクリーニング時のISSの病期、前治療数及びボルテゾミブ前治療歴の有無を層別因子とする層別log-rank検定を用いることとした。 ・主要評価項目であるPFSについて、Bd群と比較してDBd群で統計学的に有意な結果が得られた場合、階層的検定法を用いて副次評価項目の解析を実施することを事前に規定した(無増悪期間、VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、ORR、微小残存病変の陰性率、OSの順で副次評価項目の階層的検定を実施)。 ・OSは中間解析においても解析され、α消費関数を用いて中止境界を決定することとした。以降の解析[295件のPFSイベント発生時点(151件の死亡が予想される)におけるPFSの主要解析及びOSの最終解析時点]で消費されるαは、その時点で観察された死亡数に基づきα消費関数によって決定することとした。すなわち、消費される累積αは、計画総死亡数(320件)に対する認められた死亡数の割合に基づくこととした。
サブグループ解析	PFSの部分集団解析(年齢、ISSの病期、細胞遺伝学的リスク、前治療レジメン数、ボルテゾミブ治療歴、IMiDs治療歴、IMiDs抵抗性、直近の前治療への抵抗性、多発性骨髄腫のタイプ)

2016年1月11日クリニカルカットオフ時点で投与サイクル数(中央値)はDBd*群で10.0サイクル、Bd*群で8.0サイクル、観察期間(中央値)はDBd群7.5ヵ月、Bd群7.4ヵ月であった。
 2016年6月30日クリニカルカットオフ時点における観察期間(中央値)は両群で13.27ヵ月であった。
 *DBd: 本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン、Bd: ボルテゾミブ+デキサメタゾン

主要評価項目: PFS

PFS(中央値)は、DBd群では未到達(95%信頼区間:12.25~推定不能)、Bd群で7.2ヵ月(95%信頼区間:6.21~7.85)であり、DBd群で統計学的に有意な延長を示した[ハザード比:0.39、95%信頼区間:0.28~0.53、 $p<0.0001$ (層別log-rank検定)2016年1月11日クリニカルカットオフ]。

PFSのKaplan-Meier曲線(2016年1月11日クリニカルカットオフ)



有効性評価

at risk数	0	3	6	9	12	15
DBd群	251	215	146	56	11	0
Bd群	247	182	106	25	5	0

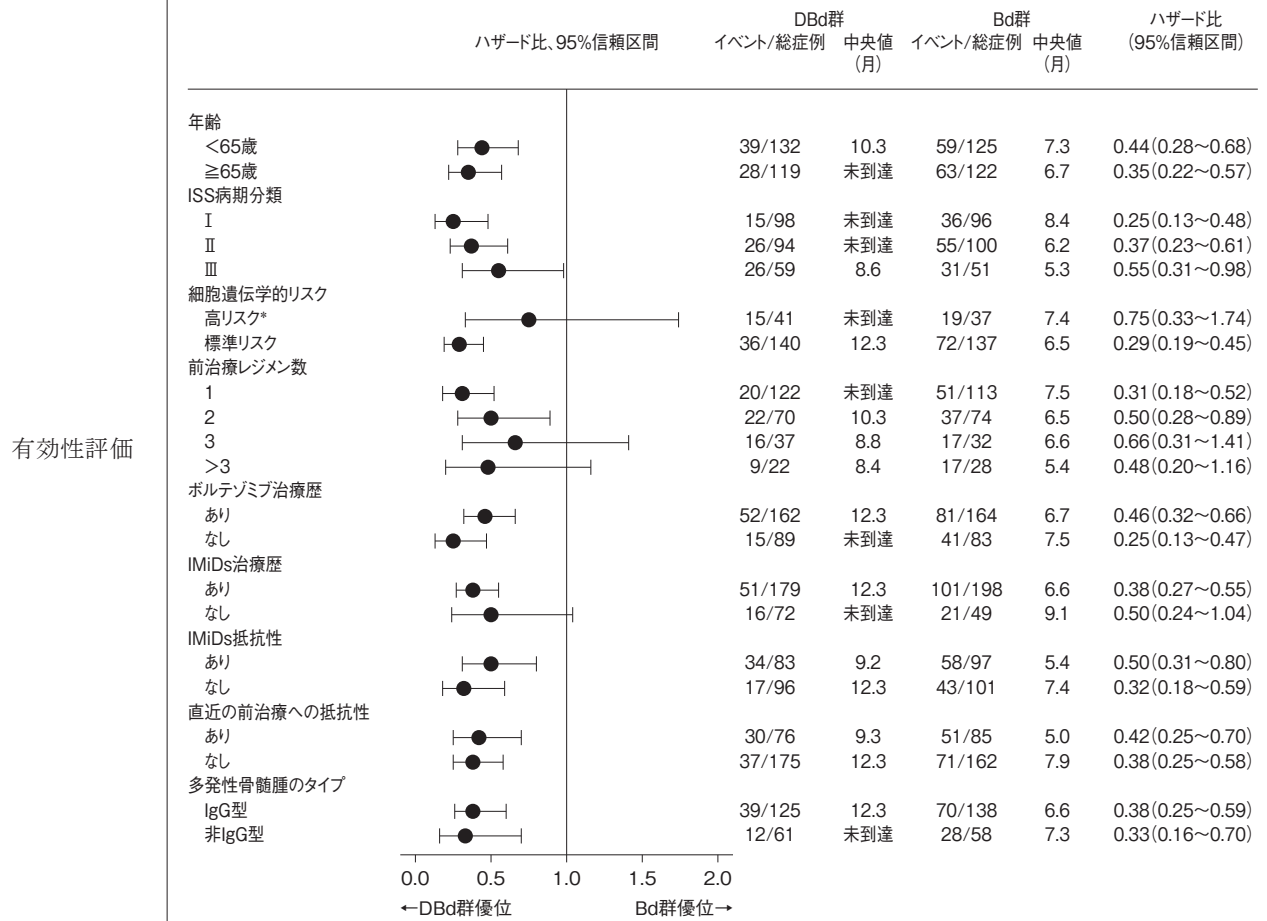
注1) 本試験における本剤の用法・用量: 1~8サイクルまでは21日間を1サイクル、9サイクル以降は28日間を1サイクルとし、本剤16mg/kgを点滴静注した。

注2) 本試験におけるボルテゾミブの用法・用量: 1.3mg/m²を各サイクルのDay1、4、8及び11に8サイクルまで皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注3) 本試験におけるデキサメタゾンの用法・用量: 21日間を1サイクルとし、8サイクルまで20mgを1、2、4、5、8、9、11及び12日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

サブグループ解析:

サブグループ別のPFS(2016年1月11日クリニカルカットオフ)



* 1種類以上の高リスク染色体異常[del17p、t(4;14)又はt(14;16)]

副次評価項目：

• OS

OS(中央値)は、2016年1月11日クリニカルカットオフ時点で、いずれの群も未到達(95%信頼区間：推定不能～推定不能)であり、統計学的に有意な延長は認められていない[ハザード比：0.77、95%信頼区間：0.47～1.26、 $p=0.2975$ (非層別log-rank検定)]。2016年6月30日クリニカルカットオフ時点でも、いずれの群も未到達(95%信頼区間：推定不能～推定不能)であった[ハザード比：0.63、95%信頼区間：0.42～0.96、 $p=0.029$ (層別log-rank検定)]。18ヵ月生存率はDBd群で83.9%(95%信頼区間：78.3～88.2)、Bd群で68.8%(95%信頼区間：60.4～75.8)であった(2016年6月30日クリニカルカットオフ)。

• ORR(PR以上)、微小残存病変の陰性率

臨床成績の概要(2016年1月11日クリニカルカットオフ)

奏効評価可能例	DBd群 (N=240)	Bd群 (N=234)
(奏効例数、%) 全奏効率 (sCR+CR+VGPR+PR) 群間比較	199(82.9)	148(63.2)
	オッズ比 3.13、95%信頼区間：1.97～4.97 $p<0.0001^a$	
(奏効例数、%) VGPR以上 群間比較	142(59.2)	68(29.1)
	オッズ比 3.99、95%信頼区間：2.64～6.02 $p<0.0001^a$	
(奏効例数、%) CR以上 群間比較	46(19.2)	21(9.0)
	オッズ比 2.53、95%信頼区間：1.42～4.51 $p=0.0012^a$	
(奏効例数、%) sCR CR VGPR PR	11(4.6) 35(14.6) 96(40.0) 57(23.8)	5(2.1) 16(6.8) 47(20.1) 80(34.2)
10^{-4} 閾値の微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) ^b オッズ比 (95%信頼区間) p値 ^c	13.5 (9.6～18.4) 5.56 (2.37～13.04) <0.0001	2.8 (1.1～5.8)
10^{-5} 閾値の微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) ^b オッズ比 (95%信頼区間) p値 ^c	7.2 (4.3～11.1) 4.73 (1.55～14.41) 0.0036	1.6 (0.4～4.1)
10^{-6} 閾値の微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) ^b オッズ比 (95%信頼区間) p値 ^c	3.6 (1.7～6.7) 4.52 (1.00～20.48) 0.0626	0.8 (0.1～2.9)

sCR：stringent complete response、CR：complete response、VGPR：very good partial response、PR：partial response

a Cochran Mantel-Haenszel カイ二乗検定によるp値、有意水準0.02442(両側)

b ITT解析対象集団(DBd群：N=251、Bd群：N=247)

c Fisherの正確検定によるp値

• 奏効到達期間

初回奏効到達期間(中央値)はDBd群0.9ヵ月、Bd群1.6ヵ月であった(2016年1月11日クリニカルカットオフ)。

有効性評価

<p>安全性評価</p>	<p>2016年1月11日クリニカルカットオフ時点の結果を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・関連性がある有害事象 <ul style="list-style-type: none"> DBd群 <p>本剤、ボルテゾミブ又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は243例中225例(92.6%)に発現した。主な事象は、血小板減少症129例(53.1%)、末梢性感覚ニューロパチー115例(47.3%)、下痢48例(19.8%)等であった。</p> <p>本剤と関連性がある有害事象は243例中182例(74.9%)に発現した。主な事象は、血小板減少症73例(30.0%)、呼吸困難32例(13.2%)、咳嗽及び疲労が各27例(11.1%)等であった。</p> <p>Infusion reaction*は、243例中110例(45.3%)に認められ、主な事象は呼吸困難26例(10.7%)、気管支痙攣22例(9.1%)、咳嗽17例(7.0%)等であった。</p> <p>*治験担当医師がinfusion reactionと判断した事象</p> Bd群 <p>ボルテゾミブ又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は237例中196例(82.7%)に発現した。主な事象は、末梢性感覚ニューロパチー84例(35.4%)、血小板減少症80例(33.8%)、疲労35例(14.8%)等であった。</p> ・重篤な有害事象 <ul style="list-style-type: none"> DBd群 <p>243例中102例(42.0%)に発現した。主な事象は、肺炎19例(7.8%)、貧血8例(3.3%)、血小板減少症6例(2.5%)等であった。</p> Bd群 <p>237例中80例(33.8%)に発現した。主な事象は、肺炎22例(9.3%)、発熱4例(1.7%)、胃腸炎、全身健康状態低下、無力症、状態悪化、便秘及び腹痛が各3例(1.3%)等であった。</p> ・有害事象による死亡 <ul style="list-style-type: none"> DBd群 <p>243例中13例(5.3%)であり、呼吸不全及び虚血性脳卒中が各2例(0.8%)、肺炎、肺敗血症、急性冠動脈症候群、心停止、心原性ショック、全身健康状態低下、器質化肺炎、十二指腸潰瘍及び脳梗塞が各1例(0.4%)であった。</p> Bd群 <p>237例中14例(5.9%)であり、全身健康状態低下3例(1.3%)、肺炎2例(0.8%)、敗血症性ショック、気管気管支炎、心停止、状態悪化、骨髄腫円柱腎症、肺水腫、肺塞栓症、低ナトリウム血症及び脳血管発作が各1例(0.4%)であった。</p> <p>(MedDRA version 18.0)</p> <p>※有害事象と本剤、ボルテゾミブ又はデキサメタゾンの因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。</p>
--------------	---

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

a) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査(DZX1L)(実施中)

目的	承認条件に基づき、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象に使用実態下での安全性・有効性を検討する。
調査方式	中央登録方式による全例調査
調査期間	販売開始日より2021年5月(本剤販売開始日より3年6ヵ月)
登録期間	販売開始日より2020年5月(本剤販売開始日より2年6ヵ月) ^{※1} ※1 調査票記入の対象となる2018年3月31日までに本剤が投与開始された症例の登録期間(契約締結前に本剤の投与を開始した患者の登録も含める)。
観察期間	本剤投与開始日より最長52週
目標症例数	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者300例
安全性検討事項	Infusion reaction、骨髄抑制、感染症

b) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験(MMY1005試験)(終了)

目的	MMY1005試験にて本剤の投与を継続している患者への倫理的配慮及び本剤の長期使用における安全性、有効性を検討する。 ・主要目的: 再発又は難治性の多発性骨髄腫の日本人患者を対象に本剤をボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用投与した場合の忍容性及び安全性を検討する。
実施期間	承認日～本剤の投与を継続している患者への市販品の提供が可能になるまで
症例数	承認時に本剤の投与を継続している再発又は難治性の多発性骨髄腫患者症例

c) 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験(MMY3003試験)(実施中)

目的	本剤の長期使用における安全性、有効性を検討する。 ・主要目的: 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として、無増悪生存期間の観点から、本剤をレナリドミド+デキサメタゾンと併用した場合の有効性をレナリドミド+デキサメタゾン併用投与の有効性と比較する。
実施期間	承認日～実施計画書に定義した試験終了まで
症例数	承認時に本剤の投与を継続している再発又は難治性の多発性骨髄腫患者症例

d) 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験(MMY3007試験)(実施中)

目的	本剤の長期使用における安全性、有効性を検討する。 ・主要目的: 未治療の多発性骨髄腫患者を対象として、無増悪生存期間の観点から、本剤をメルファラン+プレドニゾロン+ボルテゾミブと併用した場合の有効性をメルファラン+プレドニゾロン+ボルテゾミブ併用投与の有効性と比較する。
実施期間	承認日～実施計画書に定義した試験終了まで
症例数	承認時に本剤の投与を継続している未治療の多発性骨髄腫患者症例

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.(1)承認条件」の項を参照のこと。

(7)その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

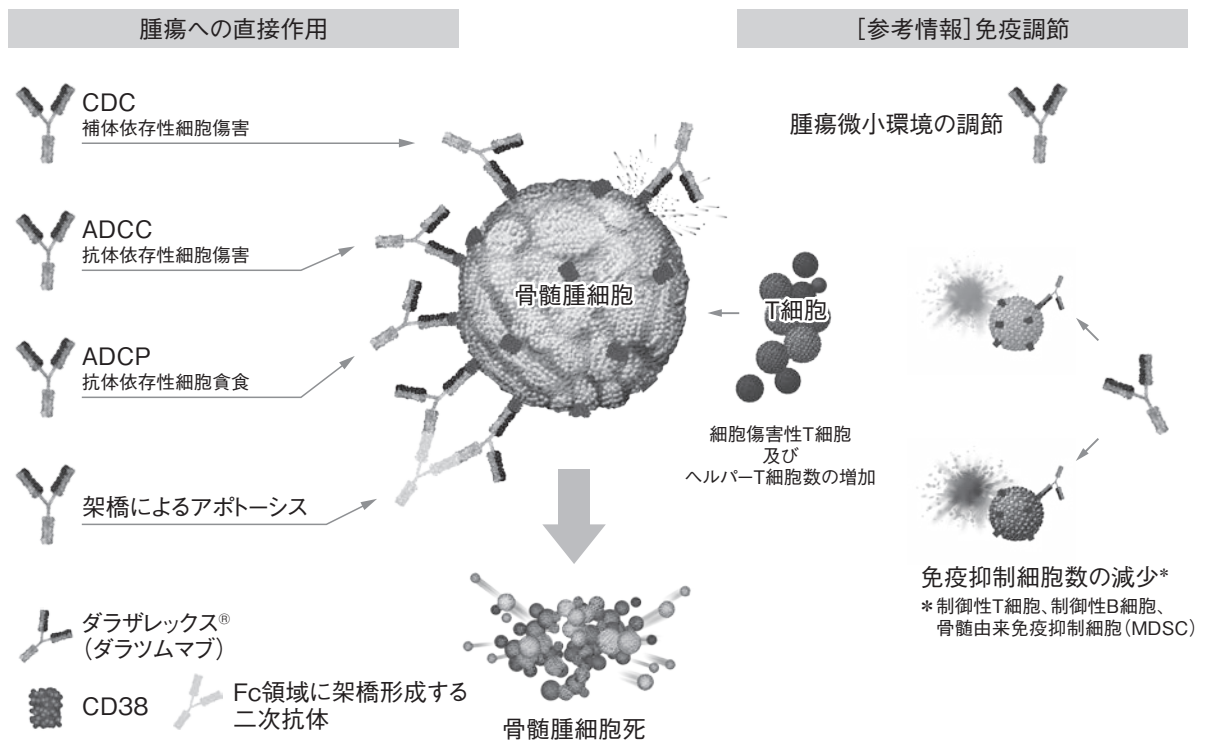
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群
該当資料なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²⁶⁻³⁷⁾

ダラツムマブは多発性骨髄腫を含む造血器悪性腫瘍の腫瘍細胞表面に発現するヒトCD38に結合し、補体依存性細胞傷害(CDC)作用、抗体依存性細胞傷害(ADCC)作用、抗体依存性細胞貪食(ADCP)作用等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。また、Fc領域の架橋形成によるアポトーシス誘導及びCD38酵素活性の調節作用等も有する。

ダラツムマブの作用機序



(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 結合特性³⁵⁾

①精製ヒトCD38に対する結合特性(*in vitro*)

ヒトCD38に対するダラツムマブの結合特性を、Biacore法及びヘマグルチニン(HA)又はヒスチジン(His)標識CD38を用いたELISA法により検討した。

Biacore解析の結果、精製ヒトCD38タンパク質に対するダラツムマブの解離定数(K_D)値は 4.36×10^{-9} mol/Lであった。また、HA標識CD38を用いたELISA法において、ダラツムマブ(3,000~1.4ng/mL)はヒトCD38に対して濃度依存的な結合を示し、His標識CD38を用いたELISA法において、ダラツムマブ(10,000~0.61ng/mL)の結合における50%作用濃度(EC_{50})値は55.2ng/mLであった。

②細胞表面CD38に対する結合特性(*in vitro*)

Daudi細胞及びヒトCD38を発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO-CD38細胞)にダラツムマブ(0.01~30 μ g/mL)を添加したとき、これら細胞表面に発現するCD38に対しダラツムマブは特異的かつ濃度依存的に結合した。Daudi細胞及びCHO-CD38細胞に対するダラツムマブの結合の EC_{50} 値は、それぞれ0.26及び0.47 μ g/mLであった。

また、7種の多発性骨髄腫患者由来細胞株(UM9、L363、RPMI8226、UM6、XG1、U266及びUM3)、並びに多発性骨髄腫患者骨髄から新鮮分離した多発性骨髄腫細胞において、ダラツムマブはU266を除く多発性骨髄腫患者由来細胞株並びに新鮮分離した7例全ての多発性骨髄腫細胞に対し、特異的かつ濃度依存的に結合した。

2) 補体依存性細胞傷害(CDC)作用²⁶⁾

補体含有ヒト血清の存在下でCD38発現細胞とダラツムマブをインキュベーションし、細胞死の指標であるヨウ化プロピジウムの取込みによりCDC作用を検討した。

①Daudi-luc細胞を用いた検討(*in vitro*)

ルシフェラーゼを導入したDaudi細胞(Daudi-luc細胞)において、ダラツムマブはCDC作用を誘導し、最大CDC作用の平均値は60%、 EC_{50} 値は0.25 μ g/mLであった。

②CHO-CD38細胞を用いた検討(*in vitro*)

CHO-CD38細胞において、ダラツムマブは強いCDC作用を示し、最大CDC作用の平均値は78%、 EC_{50} 値は0.21 μ g/mLであった。

③新鮮分離多発性骨髄腫細胞を用いた検討(*in vitro*)

多発性骨髄腫患者13例の血液から分離した新鮮分離多発性骨髄腫細胞において、ダラツムマブの全サブクローンを併合して算出した最大CDC作用の平均値は56.92%であった。

3) 抗体依存性細胞傷害(ADCC)作用²⁷⁾

⁵¹Crで標識した標的細胞をダラツムマブ及びエフェクター細胞とインキュベーションし、傷害された標的細胞から遊離した⁵¹Cr量を測定することによりダラツムマブのADCC作用を検討した。

①Daudi-luc細胞を用いた検討(*in vitro*)

Daudi-luc細胞において、ダラツムマブはADCC作用を誘導し、最大ADCC作用の幾何平均値は36.3%、 EC_{50} 値は20.9ng/mLであった。

②多発性骨髄腫由来細胞株を用いた検討(*in vitro*)

JK6L細胞に対して、ダラツムマブは濃度依存的にADCC作用を誘導し、 EC_{50} 値は14ng/mLであった。AMO-1細胞に対してもADCC作用を示し、最大ADCC作用は36.3%、 EC_{50} 値は50.5ng/mLであった。

③新鮮分離多発性骨髄腫細胞を用いた検討(*in vitro*)

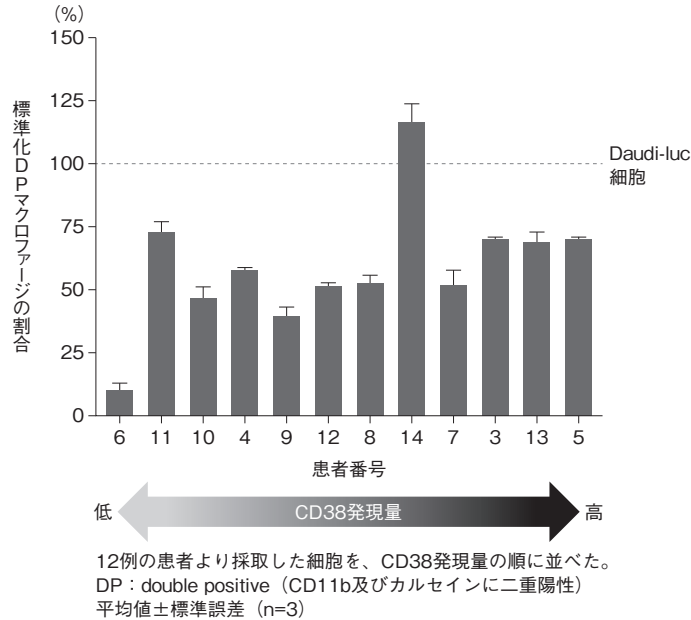
多発性骨髄腫患者の骨髄より採取した新鮮分離多発性骨髄腫細胞において、ダラツムマブは検討した4例全ての多発性骨髄腫細胞に対してADCC作用を示し、最大ADCC作用は16.1%であった。

4) 抗体依存性細胞貪食(ADCP)作用^{28, 34)}

①多発性骨髄腫患者由来細胞を用いた検討(*in vitro*)

ダラツムマブ(1 μ g/mL)存在下で、ヒトマクロファージと12例の多発性骨髄腫患者由来細胞をインキュベーションし、ダラツムマブによるヒト単球由来マクロファージを介したADCP作用を検討した。12例のうち11例の多発性骨髄腫患者由来細胞に対し、ダラツムマブはヒトマクロファージを介した貪食作用を誘導した。

ダラツムマブによるヒトマクロファージを介した多発性骨髄腫患者由来細胞に対する貪食作用



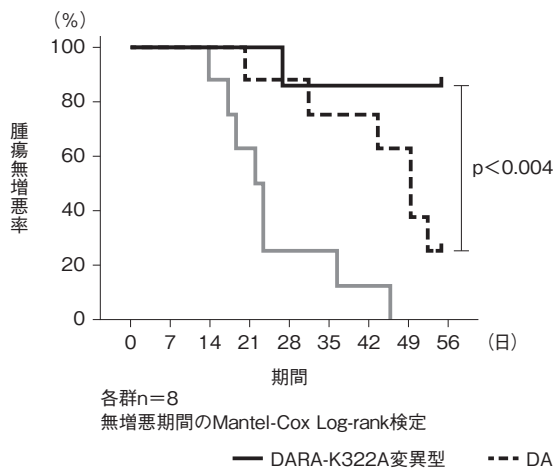
②Daudi-luc細胞移植モデルにおける検討(マウス)

Daudi-luc細胞を皮下移植したマウスにおいて、補体活性化を欠損した変異型のダラツムマブ(DARA-K322A変異型)は、さらに貪食能も欠損した変異型のダラツムマブ(DARA-IgG2-K322A変異型)と比べ、有意に強い抗腫瘍効果を示した(図A、 $p < 0.004$ 、無増悪期間のMantel-Cox Log-rank検定)。

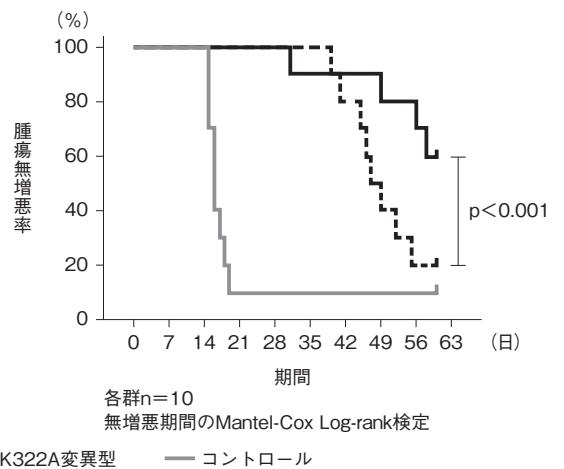
Daudi-luc細胞を静脈内移植したマウスにおいても同様に、DARA-K322A変異型はDARA-IgG2-K322A変異型と比べて有意な抗腫瘍効果を示した(図B、 $p < 0.001$ 、無増悪期間のMantel-Cox Log-rank検定)。

抗腫瘍効果に対するダラツムマブの貪食能の関与

図A 皮下移植



図B 静脈内移植



5) CD38酵素活性の調節作用²⁹⁾

① シクラーゼ活性に対する作用 (*in vitro*)

ニコチンアミドグアニンジヌクレオチド(NGD)を基質として用いた試験系:

ダラツムマブは組換えCD38タンパク質及びCD38発現細胞のシクラーゼ活性を濃度依存的に阻害した。

8アミノニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(8NH₂-NAD)を基質として用いた試験系:

ダラツムマブは8アミノサイクリックアデノシンニリン酸リボース(8NH₂-cADPR)の産生を濃度依存的に阻害し、30 μg/mLで8NH₂-cADPRの産生を約40%阻害した。

② ヒドロラーゼ活性に対する作用 (*in vitro*)

cADPRを基質として産生されるADPR及び³²P-cADPRを基質として産生される³²P-ADPRを検出したいずれの測定系においても、ダラツムマブはcADPRの加水分解を促進した。ダラツムマブの作用は濃度依存的であり、30 μg/mLでヒドロラーゼ活性を65%亢進し、EC₅₀値は1.2 μg/mLであった。

6) アポトーシス誘導作用

① 各種細胞株を用いた検討 (*in vitro*)^{30, 31)}

Ramos、OPM-1及びDaudi-luc細胞を用いてFcγに特異的な抗ヒトIgG抗体により架橋されたダラツムマブのアポトーシス誘導作用を検討したところ、ダラツムマブ(1 μg/mL)は細胞上のCD38への結合によりアポトーシスを誘導し、この作用にはFc領域の架橋形成が必要であることが示唆された。さらに、遺伝子導入によりヒトCD38発現を増強した多発性骨髄腫細胞株(L363-CD38及びUM9-CD38細胞)においても、ダラツムマブによるアポトーシス誘導にFc領域の架橋形成が関与することが示唆された。

② マウスモデルを用いた検討(マウス)³¹⁾

NOTAMマウス及びFcRγ鎖ノックアウト(FcRγ^{-/-})マウスに蛍光標識したCD38発現マウスリンパ腫細胞を腹腔内に移植した同種腹膜腫瘍モデルを用い、1匹あたり2 μgのDARA-K322A(～0.1mg/kg)を腹腔内投与したところ、いずれのマウスにおいても腫瘍細胞におけるannexin-V陽性細胞率の増加及び7-AAD陽性細胞率の有意な増加が認められた(それぞれp<0.05; unpaired t-test, p<0.05; Bonferroni's multiple comparison test)。

7) 抗腫瘍効果(マウス)³⁶⁾

重症複合型免疫不全(SCID)マウスにDaudi-luc細胞を静脈内移植し、7日後にダラツムマブ(300 μg/匹)を腹腔内に投与したところ、試験28及び34日目において対照(HuMab-KLH)と比べて腫瘍増殖を有意に抑制した(p<0.001, one-way ANOVA)。また、SCIDマウスにDaudi-luc細胞を静脈内移植し、14日後にダラツムマブ(10 μg/匹)を腹腔内に投与したところ、試験終了時(試験49日目)に対照(HuMab-KLH)と比べて腫瘍増殖を有意に抑制した(p<0.05, two-way ANOVA followed by Bonferroni posthoc test)。

<参考情報>免疫調節作用³⁷⁾

ダラツムマブによる治療を受けた多発性骨髄腫患者における検討(海外データ)

CD38陽性制御性T細胞(Treg)が認められた多発性骨髄腫患者17例において、末梢血でのCD38陽性Tregの比率は、ダラツムマブ投与期間中(1、4、8週目)減少のまま維持されていた。また、ダラツムマブによる治療を受けた多発性骨髄腫患者58例において、末梢血及び骨髄でのT細胞数が増加し(表A)、CD4陽性T細胞及びTregに対するCD8陽性T細胞の比率の増加が認められた(表B)。

表A ベースライン時からのT細胞の増加率

	末梢血(100日あたりの平均値)	骨髄(中央値)
T細胞総数(CD3陽性T細胞)	~44%	19.95%
CD4陽性T細胞	32%	5.66%
CD8陽性T細胞	62%	26.99%

表B CD8陽性T細胞の細胞比

	末梢血(中央値)			骨髄(中央値)	
	ベースライン	8週目	16週目	ベースライン	12週目 ±1サイクル
vs CD4陽性T細胞*	1.21	1.99	1.92	1.46	2.19
vs Treg**	15.23	29.21	25.05	13.72	26.57

* n=58 ** n=38(骨髄サンプルについてはn=37)

(3)作用発現時間・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

<参考>³⁸⁾

ダラツムマブを単独投与した試験(GEN501試験、MMY2002試験)を対象とした母集団薬物動態解析において、標的占有率99%の達成に相当する血清中濃度は236 $\mu\text{g/mL}$ と推定された。

また、曝露-応答解析において、血清中濃度の最大トラフ値(1週間隔投与終了時の血清中トラフ濃度)と全奏効率(ORR)との関係を検討した結果、最大トラフ値274 $\mu\text{g/mL}$ で最大効果の90%に達すると推定された。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

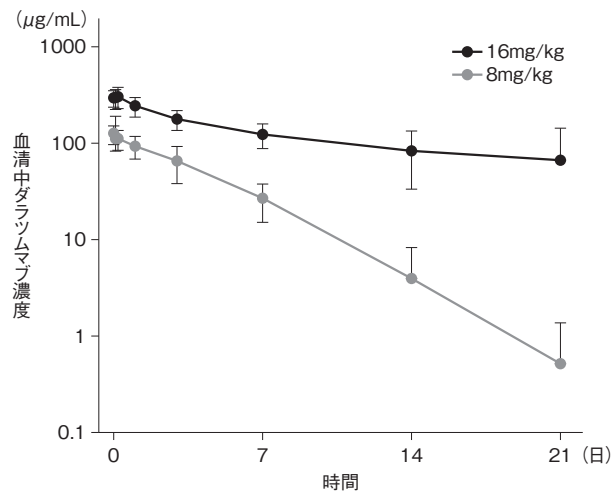
1) 単回・反復投与: MMY1002試験¹¹⁾

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者9例に本剤8又は16mg/kgを単独で、第1日に初回投与し、21日間ウォッシュアウト後、第22日から1週間隔で6週にわたり反復投与(合計7回)した。さらに、10~24週(1~4サイクル)までは2週間隔(合計8回)、26週(5サイクル)以降は4週間隔で投与した(1サイクルは4週間)。

<単回投与>

本剤16mg/kg群の血清中ダラツムマブ濃度は投与終了時に最高血中濃度(C_{max})321 $\mu\text{g/mL}$ に達した後、約17日の消失半減期($t_{1/2}$)で低下した。本剤の8mg/kg群に比べて16mg/kg群では血清中ダラツムマブ濃度の C_{max} は増加し、 $t_{1/2}$ は延長した。

本剤を初回投与したときの血清中ダラツムマブ濃度推移(平均値±標準偏差、片対数プロット)



注)本邦で承認されている用法及び用量は以下である。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回16mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。なお、初回は分割投与(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回8mg/kgを1日目及び2日目に投与)することもできる。

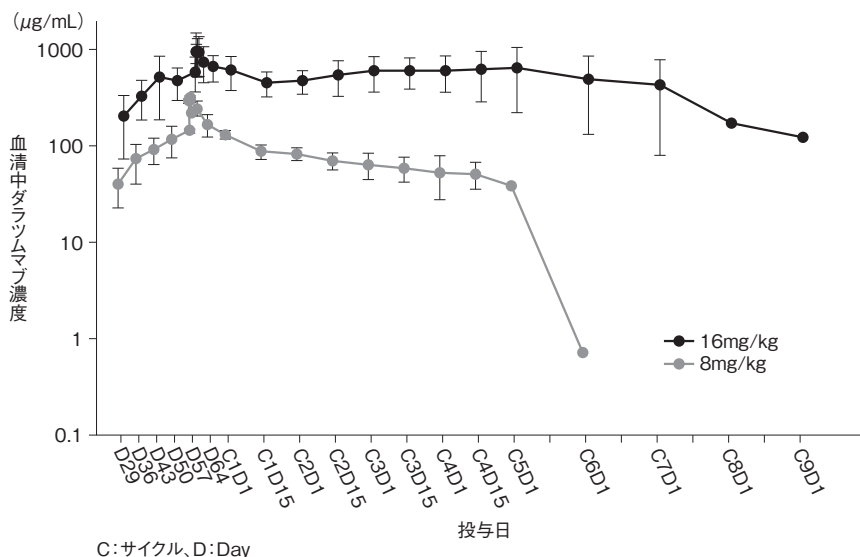
A法: 1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法: 1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

<反復投与>

本剤16mg/kg群の血清中ダラツムマブ濃度は、初回投与終了時に321 μ g/mL、1週間隔での最終(7回目)投与前に601 μ g/mL、投与終了時に1,094 μ g/mLであり、1週間隔投与に伴い累積がみられたが、その後、2週又は4週間隔投与への移行に伴い全般的に下降した。

本剤を反復投与したときの血清中ダラツムマブ濃度推移
(平均値±標準偏差、片対数プロット[1サイクル Day29 (3回目投与前)から9サイクル Day1まで])



本剤初回投与時及び1週間隔での最終(7回目、第57日)投与時の薬物動態パラメータ

第1日	8mg/kg (N=4)	16mg/kg (N=5)
C_{max} (μ g/mL)	140 (52)	321 (73)
T_{max} (h)	10.6 (1.52)	9.64 (0.927)
AUC_{inf} ($h \cdot \mu$ g/mL)	13,370 (4,547)	122,203 (143,037)
AUC_{0-7day} ($h \cdot \mu$ g/mL)	10,156 (2,989)	28,897 (6,903)
$t_{1/2}$ (h)	68 (15)	407 (515)
V (mL/kg)	65 (26)	72 (18)
第57日	8mg/kg (N=3)	16mg/kg (N=3)
C_{trough} (μ g/mL)	138 (11)	601 (236)
C_{max} (μ g/mL)	350*	1,094 (399)
AUC_{0-7day} ($h \cdot \mu$ g/mL)	36,753*	125,836 (37,082)

平均(標準偏差)

*N=2

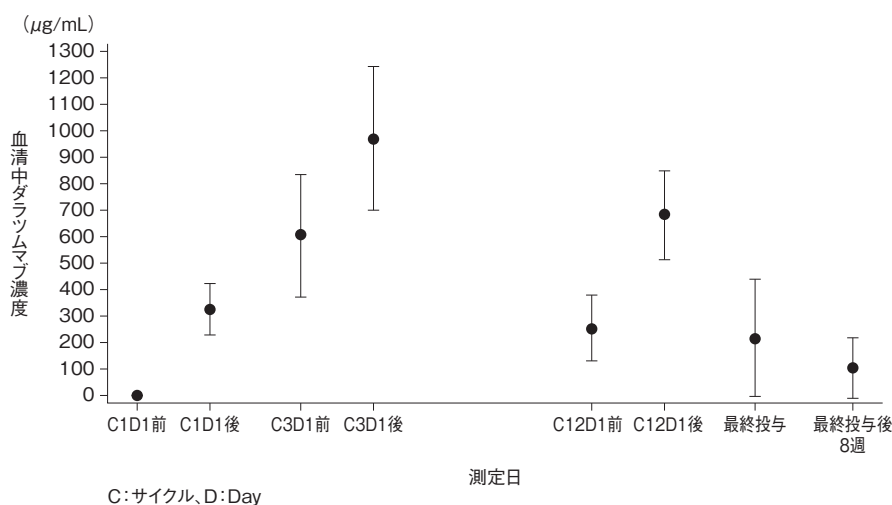
2) 反復投与 : MMY3003試験⁷⁾

＜日本人及び外国人データ＞

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者283例(うち日本人20例)に本剤16mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法にて、1及び2サイクル*は1週間隔(Day1、8、15及び22)、3～6サイクルは2週間隔(Day1及び15)、7サイクル以降は4週間隔(Day1)で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時(1サイクルDay1後)に329 μ g/mL、1週間隔での最終(8回目)投与から1週間後(2週間隔投与への移行日)の投与前(3サイクルDay1前)に608 μ g/mL、投与終了時(3サイクルDay1後)に972 μ g/mL、4週間隔投与への移行から約5ヵ月後(12サイクルDay1前)に255 μ g/mLであった。

*28日間(4週)を1サイクルとした。

レナリドミド及びデキサメタゾン併用下、本剤16mg/kgを反復投与したときの血清中ダラツムマブ濃度推移
(平均値±標準偏差)

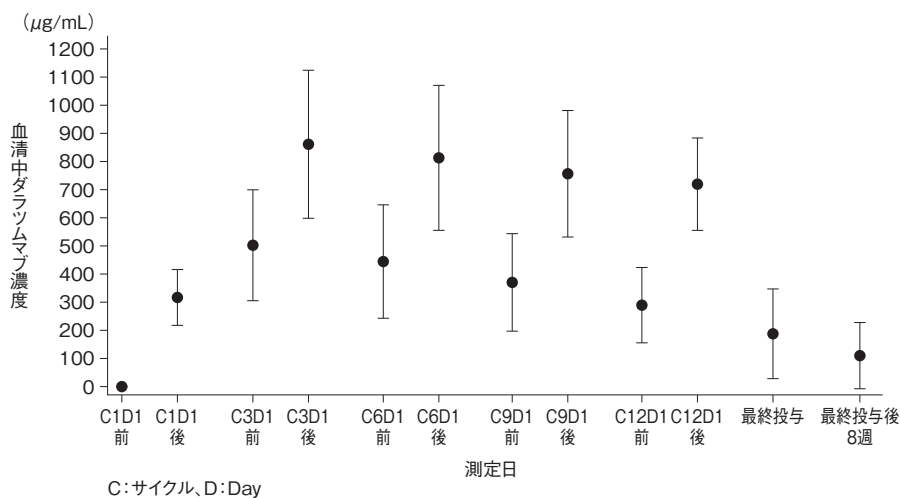


3) 反復投与 : MMY3004試験⁹⁾

＜外国人データ＞

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者243例に、本剤16mg/kgをボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法にて、28日間(4週)を1サイクルとし、1及び2サイクルは1週間隔(Day1、8、15及び22)、3～6サイクルは2週間隔(Day1及び15)、それ以降は4週間隔(Day1)で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に318 μ g/mL、1週間隔での7回目投与の投与前に502 μ g/mL、投与終了時に860 μ g/mL、3週間隔での最終投与から3週間後(4週間隔投与への移行日)の投与前に371 μ g/mL、4週間隔投与への移行から約3ヵ月後に289 μ g/mLであった。

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用下、本剤16mg/kgを反復投与したときの血清中ダラツムマブ濃度推移
(平均値±標準偏差)

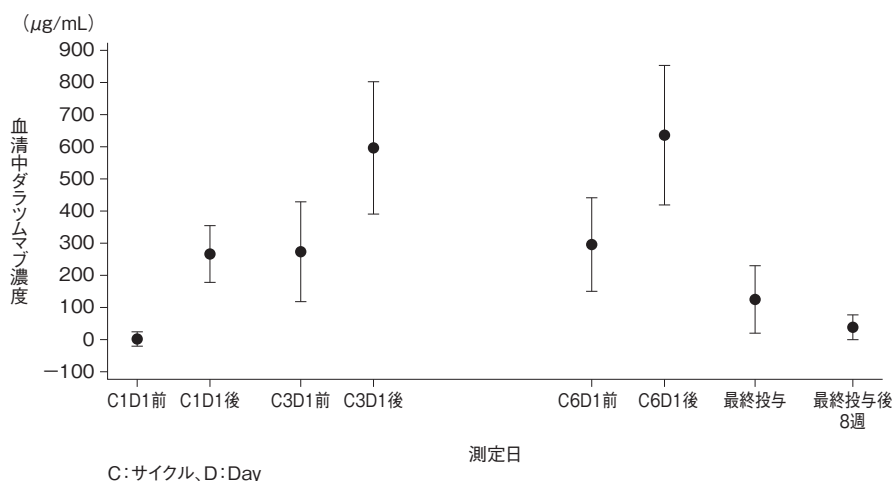


4) 反復投与 : MMY3007試験¹⁸⁾

<日本人及び外国人データ>

未治療の多発性骨髄腫患者329例(うち日本人11例)に、本剤16mg/kgをボルテゾミブ、メルファラン及びprednisone*/プレドニゾロンとの併用療法にて、42日間(6週)を1サイクルとし、1サイクルは1週間隔(Day1、8、15、22、29及び36)、2~9サイクルは3週間隔(Day1及び22)、それ以降は4週間隔(Day1)で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に267 μ g/mL、3週間隔での3回目投与の投与前に274 μ g/mL、投与終了時に596 μ g/mL、3週間隔での9回目投与の投与前に296 μ g/mL、投与終了時に636 μ g/mLであった。

ボルテゾミブ、メルファラン及びprednisone*/プレドニゾロン併用下、本剤16mg/kgを反復投与したときの血清中ダラツムマブ濃度推移(平均値±標準偏差)



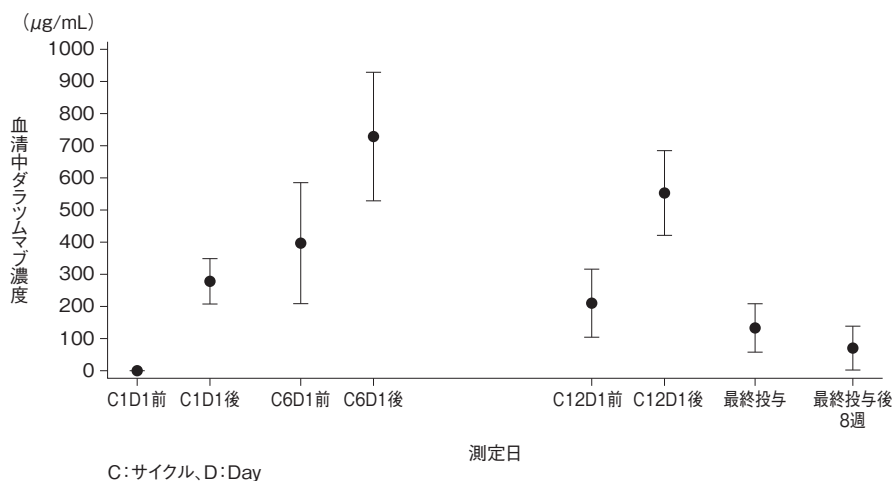
*国内未承認

5) 反復投与 : MMY3008試験^{20, 21)}

<外国人データ>

未治療の多発性骨髄腫患者356例に、本剤16mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法にて、28日間(4週)を1サイクルとし、1及び2サイクルは1週間隔(Day1、8、15及び22)、3~6サイクルは2週間隔(Day1及び15)、7サイクル以降は4週間隔(Day1)で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に278 μ g/mL、2週間隔投与の7回目の投与前に397 μ g/mL、投与終了時に727 μ g/mL、4週間隔投与への移行から約5ヵ月後に209 μ g/mLであった。

レナリドミド及びデキサメタゾン併用下、本剤16mg/kgを反復投与したときの血清中ダラツムマブ濃度推移(平均値±標準偏差)



6) 反復投与: MMY1001試験²⁾

<外国人データ>

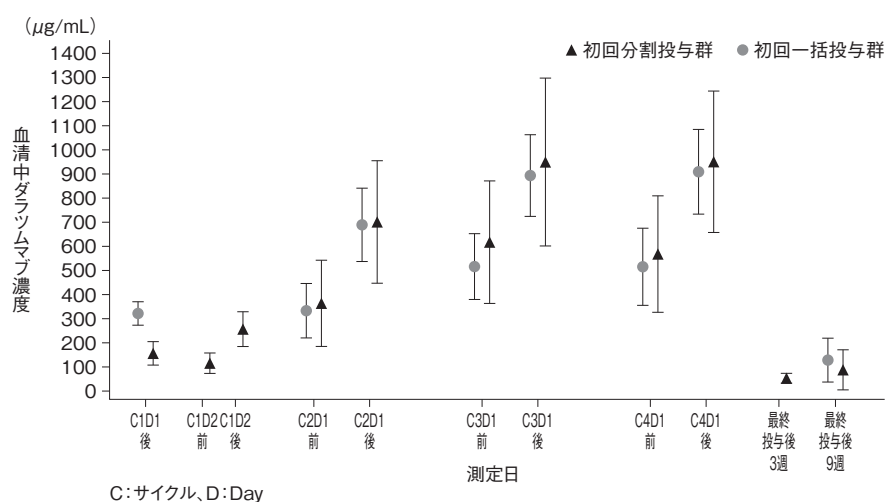
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者85例(初回分割投与群75例、初回一括投与群^{*1}10例)を対象に、本剤16mg/kg(初回分割投与時は8mg/kg)をカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンと併用投与した。

1サイクル28日間(初回一括投与群では1サイクルは29日間)とし、初回分割投与群では1サイクル^{*2}の1及び2日目に初回分割投与(各8mg/kg)し、Day8、15及び22に16mg/kgを点滴静注した。初回一括投与群では、1サイクルのDay0、7、15及び22に本剤16mg/kgを点滴静注した。いずれの群も2サイクルは1週間ごと(Day1、8、15及び22)、3から6サイクルまでは2週間ごと(Day1及びDay15)、それ以降のサイクルは4週間ごと(Day1)に16mg/kgを点滴静注した。平均血清中濃度は、初回分割投与群では1サイクルDay1投与終了時に156 μ g/mL、Day2投与前に113 μ g/mL、投与終了時に255 μ g/mL、2サイクルDay1投与前に363 μ g/mL、投与終了時に702 μ g/mL、3サイクルDay1投与前に619 μ g/mL、投与終了時に951 μ g/mLであり、初回一括投与群では1サイクルDay0投与終了時に321 μ g/mL、2サイクルDay1投与前に332 μ g/mL、投与終了時に690 μ g/mL、3サイクルDay1投与前に517 μ g/mL、投与終了時に896 μ g/mLであった。

*1 カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合、初回は本剤を分割投与すること(添付文書7.4参照)

*2 28日間(4週)を1サイクルとした(ただし初回一括投与群の1サイクルのみ29日間)。

カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用下、本剤16mg/kgを反復投与したときの
初回分割投与群と初回一括投与群における血清中ドラツムマブ濃度推移(平均値±標準偏差)



カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用下、本剤16mg/kgを反復投与したときの
初回分割投与群と初回一括投与群における血清中ドラツムマブ濃度(平均値±標準偏差)

時期	時点	血清血中濃度(µg/mL)	
		初回分割投与群(N=75)	初回一括投与群(N=10)
1サイクルDay1*	投与終了時	156±49.0(N=71)	321±49.0(N=8)
1サイクルDay2	投与前	113±42.9(N=65)	N/A
	投与終了時	255±71.9(N=69)	N/A
2サイクルDay1	投与前	363±179(N=63)	332±115(N=10)
	投与終了時	702±254(N=65)	690±152(N=9)
3サイクルDay1	投与前	619±256(N=52)	517±137(N=9)
	投与終了時	951±350(N=52)	896±170(N=9)
4サイクルDay1	投与前	570±242(N=55)	515±159(N=7)
	投与終了時	951±295(N=55)	912±175(N=8)

* 初回一括投与群は1サイクル0日目

時期	時点	血清血中濃度($\mu\text{g/mL}$)	
		初回分割投与群(N=75)	初回一括投与群(N=10)
最終投与後3週		50.9 \pm 21.4(N=3)	N/A
最終投与後9週		85.2 \pm 83.0(N=7)	126 \pm 91.3(N=2)

(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

該当資料なし

2) 併用薬の影響

本剤とサリドマイド、ポマリドミド又はボルテゾミブの間に薬物動態学的相互作用はみられなかった¹⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法³⁸⁾

本剤を単独投与した2試験(GEN501試験及びMMY2002試験)のデータを用い、非線形混合効果モデル(NONMEM)により母集団薬物動態解析を実施した。本剤の濃度-時間データは、線形及びミカエリス-メンテン型の非線形の消失過程を有する2コンパートメントモデルにより記述された。

また、本剤を他の抗悪性腫瘍薬と併用した4試験(GEN503試験、MMY1001試験、MMY3003試験及びMMY3004試験)のデータを用い、NONMEMにより母集団薬物動態解析を実施した。これらの試験でダラツムマブと併用した薬剤は低分子薬のためクリアランス機序が本剤と重複する可能性が低いと考えられたため、本剤の薬物動態に直接的な影響を及ぼさないと仮定のもと、本剤を単独投与した試験のデータを用いて構築された2コンパートメントモデルに、他のレジメンと併用した場合の本剤の濃度-時間データを当てはめることとした。

(2)吸収速度定数

該当しない

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス¹⁾

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤16mg/kgを初回投与したときのクリアランス(平均値 \pm 標準偏差)は0.25 \pm 0.14mL/h/kgであった。また、本剤16mg/kg反復投与時の定常状態における母集団モデルから導出した平均クリアランスは7.14mL/hであった。

(5)分布容積¹⁾

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤16mg/kgを初回投与したときの分布容積(平均値 \pm 標準偏差)は71.74 \pm 18.14mL/kgであった。

(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により母集団薬物動態解析を実施した。本剤を単独投与、又は他の抗悪性腫瘍薬と併用したときの濃度-時間データは、線形及びミカエリス-メンテン型の非線形の消失過程を有する2-コンパートメントモデルにより記述された。

(2)パラメータ変動要因

共変量解析の結果、ベースライン時のアルブミン値、体重、製剤及び骨髄腫の型(IgG型又は非IgG型)がクリアランスに、体重及び性別が分布容積に、それぞれ影響を及ぼすことが示された。母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションの結果、いずれの共変量についても、曝露量に対する臨床的に意義のある影響は認められなかった。

4. 吸収

「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

5. 分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

ダラツムマブは臨床応用されている既知のIgG₁抗体薬³⁷⁾と同様に、血管外組織への分布は限られていると考えられる。

<日本人データ、外国人データ>^{11, 13)}

本剤16mg/kg初回投与時の分布容積(平均値±標準偏差)は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたGEN501試験Part2において90.19±43.40mL/kg、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MMY1002試験において71.74±18.14mL/kgであり、分布容積が血漿容積とほぼ同様の値を示した。

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

ダラツムマブの代謝に関する検討は実施されていないが、ダラツムマブはヒトIgG1κモノクローナル抗体であることから、内因性IgGと同様に生体内の非特異的な異化経路を介して小ペプチド、さらにはアミノ酸レベルへと分解されるものと考えられる^{39, 40)}。

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

ダラツムマブの排泄に関する検討は実施されていないが、ダラツムマブはヒトIgG1 κ モノクローナル抗体であることから、生体内では他の内因性IgGと同様に小ペプチド及びアミノ酸に分解^{39, 40)}された後、排泄又は再利用されると考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

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

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

(解説)

造血器悪性腫瘍の治療に対する一般的な注意喚起として設定した。本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

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)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。

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」を参照すること。

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」を参照すること。

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 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]

8.2 本剤は、赤血球上に発現しているCD38と結合し、間接クームス試験結果が偽陽性となる可能性がある。当該干渉は本剤最終投与より6ヵ月後まで持続する可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査の実施をすること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。⁴¹⁾[12.1参照]

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

8.4 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.3参照]

(解説)

- 8.1 本剤投与により好中球減少、血小板減少、リンパ球減少及び発熱性好中球減少症等の骨髄抑制が報告されている。本剤の投与前及び投与中は定期的に血液検査等を行い、好中球減少症に伴う発熱等の感染症の症状や出血、挫傷等の状態を十分に観察すること。
- 8.2 赤血球の表面に微量に発現しているCD38に本剤が結合すると、間接クームス試験結果が偽陽性となり、不規則抗体の検出に影響を及ぼす可能性がある。この間接クームス試験結果への影響は、本剤の最終投与から6ヵ月後まで続く可能性がある。併用療法試験では、緊急の輸血が必要になった場合に備えて、本剤初回投与前の血液型検査(ABO、Rh及び不規則抗体スクリーニング)が定められていた。
- 8.3 異常が認められた場合には適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 8.4 市販後及び海外臨床試験にて、本剤との関連性が否定できないB型肝炎ウイルスの再活性化症例が報告されている。本剤投与前に肝炎ウイルス感染の有無の検査を行うこと。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者)においては、B型肝炎に関して専門知識を持つ医師と相談すること。

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 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.4、11.1.3参照]

(解説)

- 9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者は遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがあるため、慎重に投与すること。これらの患者には、本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド薬の投与を考慮すること。
- 9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者)においては、B型肝炎に関して専門知識を持つ医師と相談すること。これらの患者に投与する場合には、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行い、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状に注意すること。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。男性の受胎能に対する影響は検討されておらず不明である。[9.5参照]

(解説)

海外添付文書では、妊娠可能な女性は、本剤最終投与より3ヵ月間は避妊を行うよう述べられている。血清中ダラツマブ濃度の推定半減期(約18日、単剤療法)に基づいて設定した。また、理論上、本剤は半減期の約5倍の期間(90日間)で体内から排泄されると予想されることを考慮した。

(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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。[9.4参照]

(解説)

妊娠時の本剤投与に関するリスクを評価するヒト又は動物でのデータはない。IgG1モノクローナル抗体は妊娠初期以後に胎盤を通過することが報告されている。そのため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を行うこと。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

(解説)

本剤のヒト又は動物の乳汁への分泌又は、乳汁産生への影響は明らかではない。乳幼児へ及ぼす影響を評価する試験は実施されていない。母体のIgGは乳汁中に移行するものの、乳汁中の抗体は新生児及び乳児の体内でほとんど循環することがないことが示唆されている。

(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)

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。

(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。高齢者では一般に生理機能が低下している。臨床試験において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者のうち65歳未満と比較して65歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎、敗血症であった。造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者において、75歳未満と比較して75歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎であった。

(解説)

高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。これまで実施の臨床試験の結果、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者^{*1}において、重篤な有害事象の発現頻度は65歳以上で35.0%、65歳以下では27.7%、造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者^{*2}において、重篤な有害事象の発現頻度は75歳以上で39.8%、75歳以下では29.7%と、高齢者において重篤な有害事象の発現頻度が高く、注意が必要である。

*1 MMY3003試験、MMY3004試験及び20160275試験(CANDOR試験)の安全性解析対象集団

*2 MMY3007試験及びMMY3008試験の安全性解析対象集団

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

該当しない

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 Infusion reaction

アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等のinfusion reaction(46.4%)があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度のinfusion reactionが認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。[7.5、7.7参照]

11.1.2 骨髄抑制

血小板減少(17.6%)、好中球減少(16.1%)、リンパ球減少(7.0%)及び発熱性好中球減少症(1.0%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.3 感染症

肺炎(6.9%)や敗血症(1.3%)等の重篤な感染症や、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.4、9.1.2参照]

11.1.4 腫瘍崩壊症候群(0.3%)

異常が認められた場合には適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

11.1.5 間質性肺疾患(0.5%)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

(解説)

11.1.1 Infusion reaction

本剤投与によりinfusion reactionが報告されている。患者の状態を十分に観察し、重度のinfusion reactionが認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。以下臨床試験における有害事象としての発現状況を示す。

MMY3004試験(DBd療法)

Infusion reactionの発現割合^{注)}はDBd群が64.2%(Grade 3又は4が11.9%)であった。

MMY3003試験(DLd療法)

Infusion reactionの発現割合^{注)}はDLd群が77.4%(Grade 3又は4が12.0%)であった。

注)Infusion reactionの発現割合は、本剤投与開始から翌日までに発現した以下の有害事象名の集計に基づく。

咳嗽、湿性咳嗽、アレルギー性咳嗽、呼吸困難、咽喉絞扼感、咽喉刺激感、喉頭刺激感、鼻閉、気管支痙攣、アレルギー性鼻炎、喘鳴、口腔咽頭腫脹、咽頭浮腫、喉頭浮腫、鼻漏、くしゃみ、低酸素症、口腔咽頭痛、発声障害、鼻閉塞、アレルギー性呼吸器症状、窒息、喘息、喀血、喉頭不快感、喉頭狭窄、アレルギー性喉頭炎、鼻部不快感、鼻部障害、口腔咽頭不快感、副

鼻腔不快感、呼吸延長、肺水腫、気道うっ血、低音性連続性ラ音、副鼻腔うっ血、副鼻腔障害、上気道性喘鳴、窒息感、上気道咳症候群、悪寒、発熱、胸部不快感、冷感、疲労、非心臓性胸痛、インフルエンザ様疾患、高熱、疼痛、胸痛、溢出、注入部位内出血、注入部位そう痒感、注入部位発疹、倦怠感、粘膜浮腫、分泌物分泌、苦悶感、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、嚥下障害、口の錯感覚、上腹部痛、口唇腫脹、消化不良、口唇そう痒症、嚥下痛、口蓋浮腫、舌そう痒症、高血圧、血圧上昇、潮紅、低血圧、ほてり、血管拡張、そう痒症、発疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、多汗症、蕁麻疹、紅斑、アレルギー性皮膚炎、冷汗、多形紅斑、アレルギー性そう痒症、顔面腫脹、流涙増加、結膜浮腫、眼刺激、眼そう痒症、眼部腫脹、霧視、眼のアレルギー、眼脂、眼の障害、眼瞼浮腫、眼充血、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、味覚異常、会話障害、失神、洞性頻脈、頻脈、狭心症、動悸、上室性頻脈、徐脈、背部痛、筋骨格系胸痛、筋肉痛、骨痛、筋骨格痛、サイトカイン放出症候群、薬物過敏症、季節性アレルギー、耳そう痒症、回転性めまい、心電図QT延長、心拍数増加、酸素飽和度低下、不安、譫妄、うつ病、注入に伴う反応。

以下臨床試験で発現したinfusion reactionの症例を示す。

症例(MMY3003試験)：80歳代日本人男性(体重：48kg)	
・ 症 状：呼吸困難(Grade 3、非重篤) ・ 本剤用量：16mg/kg[本剤、レナリドミド、デキサメタゾン併用療法(DLd療法)]	
本剤投与	経過
初回投与	・ 本剤初回投与前、血圧114/70mmHg。プロトコールに従い前投与(デキサメタゾン、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン)を実施。 ・ 本剤初回投与開始138分後に呼吸困難(Grade 3)を認めた。本剤投与中断。 ・ ヒドロコルチゾンによる治療を実施。 ・ 投与中断85分後、呼吸困難回復。90分後、本剤投与開始。 ・ 本剤初回投与開始から約9時間後、全量投与完了。
2回目投与以降	・ 本剤投与において呼吸困難の発現はなく、治療継続。

MMY3007試験(DMPB療法)

Infusion reactionの発現割合^{注)}はDMPB群が53.2%(Grade 3が7.5%、Grade 4が0.9%)であった。

注)Infusion reactionの発現割合は、本剤投与開始から翌日までに発現した、以下の有害事象名の集計に基づく。

咳嗽、湿性咳嗽、アレルギー性咳嗽、呼吸困難、咽喉絞扼感、咽喉刺激感、喉頭刺激感、鼻閉、気管支痙攣、アレルギー性鼻炎、喘鳴、口腔咽頭腫脹、咽頭浮腫、喉頭浮腫、鼻漏、くしゃみ、低酸素症、口腔咽頭痛、発声障害、鼻閉塞、アレルギー性呼吸器症状、窒息、喘息、喀血、喉頭不快感、喉頭狭窄、アレルギー性喉頭炎、鼻部不快感、鼻部障害、口腔咽頭不快感、副鼻腔不快感、呼吸延長、肺水腫、気道うっ血、低音性連続性ラ音、副鼻腔うっ血、副鼻腔障害、上気道性喘鳴、窒息感、上気道咳症候群、悪寒、発熱、胸部不快感、冷感、疲労、非心臓性胸痛、インフルエンザ様疾患、高熱、疼痛、胸痛、溢出、注入部位内出血、注入部位そう痒感、注入部位発疹、倦怠感、粘膜浮腫、分泌物分泌、苦悶感、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、嚥下障害、口の錯感覚、上腹部痛、口唇腫脹、消化不良、口唇そう痒症、嚥下痛、口蓋浮腫、舌そう痒症、高血圧、血圧上昇、潮紅、低血圧、ほてり、血管拡張、そう痒症、発疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、多汗症、蕁麻疹、紅斑、アレルギー性皮膚炎、冷汗、多形紅斑、アレルギー性そう痒症、顔面腫脹、流涙増加、結膜浮腫、眼刺激、眼そう痒症、眼部腫脹、霧視、眼のアレルギー、眼脂、眼の障害、眼瞼浮腫、眼充血、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、味覚異常、会話障害、失神、洞性頻脈、頻脈、狭心症、動悸、上室性頻脈、徐脈、背部痛、筋骨格系胸痛、筋肉痛、骨痛、筋骨格痛、サイトカイン放出症候群、薬物過敏症、季節性アレルギー、耳そう痒症、回転性めまい、心電図QT延長、心拍数増加、酸素飽和度低下、不安、譫妄、うつ病、注入に伴う反応、激越、呼吸音異常、体位性めまい、異常感覚、過敏症、注射部位紅斑、喉頭痙攣、縮腫、筋骨格不快感、咽頭異常感覚、洞性徐脈、皮膚反応、頻呼吸、振戦

MMY3008試験(DLd療法)

Infusion reactionの発現割合^{注)}はDLd群が87.1%(Grade 3又は4が13.2%)であった。

注)Infusion reactionの発現割合は、本剤投与開始から翌日までに発現した、以下の有害事象名の集計に基づく。

咳嗽、湿性咳嗽、アレルギー性咳嗽、呼吸困難、咽喉絞扼感、咽喉刺激感、喉頭刺激感、鼻閉、気管支痙攣、アレルギー性鼻炎、喘鳴、口腔咽頭腫脹、咽頭浮腫、喉頭浮腫、鼻漏、くしゃみ、低酸素症、口腔咽頭痛、発声障害、鼻閉塞、アレルギー性呼吸器症状、窒息、喘息、喀血、喉頭不快感、喉頭狭窄、アレルギー性喉頭炎、鼻部不快感、鼻部障害、口腔咽頭不快感、副鼻腔不快感、呼吸延長、肺水腫、気道うっ血、低音性連続性ラ音、副鼻腔うっ血、副鼻腔障害、上気道性喘鳴、窒息感、上気道咳症候群、悪寒、発熱、胸部不快感、冷感、疲労、非心臓性胸痛、インフルエンザ様疾患、高熱、疼痛、胸痛、溢出、注入部位内出血、注入部位そう痒感、注入部位発疹、倦怠感、粘膜浮腫、分泌物分泌、苦悶感、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、嚥下障害、口の錯感覚、上腹部痛、口唇腫脹、消化不良、口唇そう痒症、嚥下痛、口蓋浮腫、舌そう痒症、高血圧、血圧上昇、潮紅、低血圧、ほてり、血管拡張、そう痒症、発疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、斑状皮疹、多汗症、蕁麻疹、紅斑、アレルギー性皮膚炎、冷汗、多形紅斑、アレルギー性そう痒症、顔面腫脹、流涙増加、結膜浮腫、眼刺激、眼そう痒症、眼部腫脹、霧視、眼のアレルギー、眼脂、眼の障害、眼瞼浮腫、眼充血、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、味覚異常、会話障害、失神、洞性頻脈、頻脈、狭心症、動悸、上室性頻脈、徐脈、背部痛、筋骨格系胸痛、筋肉痛、骨痛、筋骨格痛、サイトカイン放出症候群、薬物過敏症、季節性アレルギー、耳そう痒症、回転性めまい、心電図QT延長、心拍数増加、酸素飽和度低下、不安、譫妄

妄、うつ病、注入に伴う反応、激越、呼吸音異常、体位性めまい、異常感覚、過敏症、注射部位紅斑、喉頭痙攣、縮腫、筋骨格不快感、咽頭異常感覚、洞性徐脈、皮膚反応、頻呼吸、振戦、結膜充血、咽喉乾燥、顔面痛、口感覚鈍麻、注入部位熱感、意識消失、筋痙攣、筋攣縮、神経過敏、全身性そう痒症、全身性皮疹

20160275試験[CANDOR試験(DCd療法)]

Infusion reactionの発現割合^{注)}はDCd群が76.9%(Grade 3以上が27.6%)であった。

注)Infusion reactionの発現割合の定義は、本剤投与開始から翌日までに発現した以下の有害事象名の集計に基づく。

腹部不快感、腹痛、上腹部痛、抑うつ気分を伴う適応障害、激越、アレルギー性咳嗽、アレルギー性呼吸器症状、貧血、狭心症、不安、関節痛、窒息、喘息、背部痛、血圧上昇、骨痛、徐脈、呼吸音異常、気管支痙攣、白内障、胸部不快感、胸痛、悪寒、冷汗、結膜充血、結膜浮腫、結膜炎、咳嗽、サイトカイン放出症候群、譫妄、うつ病、アレルギー性皮膚炎、下痢、浮動性めまい、体位性めまい、薬物過敏症、咽喉乾燥、異常感覚、味覚異常、消化不良、嚥下障害、発声障害、呼吸困難、耳そう痒症、心電図QT延長、口蓋垂腫大、紅斑、多形紅斑、溢血、眼のアレルギー、眼脂、眼の障害、眼刺激、眼そう痒症、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面痛、疲労、冷感、体温変動感、側腹部痛、潮紅、単徑部痛、咯血、頭痛、心拍数増加、ほてり、多汗症、過敏症、高血圧、高血圧クリーゼ、高熱、口感覚鈍麻、低圧症、低血糖、低血圧、低体温、低酸素症、思考散乱、インフルエンザ様疾患、注入に伴う反応、注入部位内出血、注入部位そう痒症、注入部位発疹、注入部位熱感、注射部位紅斑、流涙増加、喉頭不快感、喉頭浮腫、喉頭狭窄、アレルギー性喉頭炎、喉頭痙攣、喉頭刺激感、口唇そう痒症、口唇腫脹、意識消失、倦怠感、縮腫、筋不快感、筋痙攣、筋攣縮、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格痛、筋肉痛、鼻閉、鼻部不快感、鼻部障害、鼻閉塞、鼻浮腫、鼻そう痒症、上咽頭炎、悪心、神経過敏、非心臓性胸痛、眼充血、嚥下痛、粘膜浮腫、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、口腔咽頭腫脹、酸素飽和度低下、疼痛、口蓋浮腫、動悸、錯感覚、口の錯感覚、副鼻腔不快感、眼窩周囲腫脹、咽頭浮腫、咽頭異常感覚、咽頭腫脹、湿性咳嗽、呼吸延長、そう痒症、アレルギー性そう痒症、全身性そう痒症、肺水腫、発熱、ラ音、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、赤血球凝集、気道うっ血、鼻炎、アレルギー性鼻炎、鼻漏、低音性連続性ラ音、流涎過多、季節性アレルギー、分泌物分泌、苦悶感、洞性徐脈、副鼻腔うっ血、副鼻腔障害、副鼻腔痛、洞性頻脈、皮膚病変、皮膚反応、くしゃみ、会話障害、上気道性喘鳴、窒息感、上室性頻脈、顔面腫脹、眼瞼腫脹、失神、頻脈、頻呼吸、味覚障害、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、血小板減少症、舌浮腫、舌そう痒症、振戦、上気道感染、上気道咳症候群、蕁麻疹、血管拡張、心室性頻脈、回転性めまい、霧視、嘔吐、喘鳴、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー性輸血反応、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様ショック、アナフィラキシー様反応、透析膜反応、羊水塞栓症

11.1.2 骨髄抑制

本剤投与により血小板減少、好中球減少、リンパ球減少及び発熱性好中球減少症等の骨髄抑制が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。以下臨床試験における有害事象としての発現状況を示す。

・血小板減少

MMY3004試験(Bd療法 vs DBd療法)

血小板減少症の発現割合はBd群が43.9%(Grade 3又は4が32.9%)、DBd群が58.8%(Grade 3又は4が45.3%)であった。

MMY3003試験及びGEN503試験併合(Ld療法 vs DLd療法)

血小板減少症の発現割合はLd群が27.4%(Grade 3又は4が13.5%)、DLd群が27.0%(Grade 3又は4が12.6%)であった。

MMY3007試験(MPB療法 vs DMPB療法)

血小板減少症の発現割合はMPB群が53.4%(Grade 3又は4が37.5%)、DMPB群が48.0%(Grade 3又は4が33.6%)であった。

MMY3008試験(Ld療法 vs DLd療法)

血小板減少症の発現割合はLd群が18.9%(Grade 3又は4が8.8%)、DLd群が18.7%(Grade 3又は4が7.4%)であった。

20160275試験[CANDOR試験(Cd療法 vs DCd療法)]

血小板減少症の発現割合はCd群が29.4%(Grade 3又は4が16.3%)、DCd群が37.3%(Grade 3又は4が24.4%)であった。

・好中球減少

MMY3004試験(Bd療法 vs DBd療法)

好中球減少症の発現割合はBd群が9.3%(Grade 3又は4が4.2%)、DBd群が17.7%(Grade 3又は4が12.8%)であった。

MMY3003試験及びGEN503試験併合(Ld療法 vs DLd療法)

好中球減少症の発現割合はLd群が43.1%(Grade 3又は4が37.0%)、DLd群が61.9%(Grade 3又は4が54.7%)であった。

MMY3007試験(MPB療法 vs DMPB療法)

好中球減少症の発現割合はMPB群が53.1%(Grade 3又は4が38.7%)、DMPB群が49.5%(Grade 3又は4が39.3%)であった。

MMY3008試験(Ld療法 vs DLd療法)

好中球減少症の発現割合はLd群が42.2%(Grade 3又は4が35.3%)、DLd群が56.9%(Grade 3又は4が50.0%)であった。

20160275試験[CANDOR試験(Cd療法 vs DCd療法)]

好中球減少症の発現割合はCd群が9.8%(Grade 3又は4が5.9%)、DCd群が14.0%(Grade 3又は4が8.4%)であった。

・リンパ球減少

MMY3004試験(Bd療法 vs DBd療法)

リンパ球減少症の発現割合はBd群が3.8%(Grade 3又は4が2.5%)、DBd群が13.2%(Grade 3又は4が9.5%)であった。

MMY3003試験及びGEN503試験併合(Ld療法 vs DLd療法)

リンパ球減少症の発現割合はLd群が5.3%(Grade 3又は4が3.6%)、DLd群が6.6%(Grade 3又は4が6.0%)であった。

MMY3007試験(MPB療法 vs DMPB療法)

リンパ球減少症の発現割合はMPB群が9.7%(Grade 3又は4が5.9%)、DMPB群が9.0%(Grade 3又は4が5.7%)であった。

MMY3008試験(Ld療法 vs DLd療法)

リンパ球減少症の発現割合はLd群が12.3%(Grade 3又は4が10.7%)、DLd群が18.1%(Grade 3又は4が15.1%)であった。

20160275試験[CANDOR試験(Cd療法 vs DCd療法)]

リンパ球減少症の発現割合はCd群が7.8%(Grade 3又は4が7.2%)、DCd群が8.8%(Grade 3又は4が6.8%)であった。

・発熱性好中球減少症

MMY3004試験(Bd療法 vs DBd療法)

発熱性好中球減少症の発現割合はBd群が0.4%(いずれもGrade 3又は4)、DBd群が1.6%(いずれもGrade 3又は4)であった。

MMY3003試験及びGEN503試験併合(Ld療法 vs DLd療法)

発熱性好中球減少症の発現割合はLd群が2.5%(いずれもGrade 3又は4)、DLd群が5.3%(いずれもGrade 3又は4)であった。

MMY3007試験(MPB療法 vs DMPB療法)

発熱性好中球減少症の発現割合はMPB群が2.9%(Grade 3又は4が2.3%)、DMPB群が1.5%(Grade 3又は4が1.2%)であった。

MMY3008試験(Ld療法 vs DLd療法)

発熱性好中球減少症の発現割合はLd群が3.0%(Grade 3又は4が3.0%)、DLd群が3.0%(Grade 3又は4が3.0%)であった。

20160275試験[CANDOR試験(Cd療法 vs DCd療法)]

発熱性好中球減少症の発現割合はCd群が0.7%(Grade 3又は4が0.7%)、DCd群が1.3%(Grade 3又は4が1.3%)であった。

11.1.3 感染症

肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。また、市販後及び海外臨床試験にて、本剤との関連性が否定できないB型肝炎ウイルスの再活性化症例が集積されたためB型肝炎の再活性化について注意喚起を行っている。以下臨床試験における有害事象としての発現状況を示す。

MMY3004試験(Bd療法 vs DBd療法)

感染症および寄生虫症(SOC)の発現割合は、Bd群が53.2%(Grade 3又は4が19.0%)、DBd群が67.5%

(Grade 3又は4が21.4%)であった。また、肺炎の発現割合は、Bd群が11.8%(Grade 3又は4が9.7%)、DBd群が11.9%(Grade 3又は4が8.2%)であった。

MMY3003試験及びGEN503試験併合(Ld療法 vs DLd療法)

感染症および寄生虫症(SOC)の発現割合は、Ld群が72.6%(Grade 3又は4が22.8%)、DLd群が83.3%(Grade 3又は4が27.0%)であった。また、肺炎の発現割合は、Ld群が13.2%(Grade 3又は4が8.2%)、DLd群が12.9%(Grade 3又は4が7.2%)であった。

MMY3007試験(MPB療法 vs DMPB療法)

感染症および寄生虫症(SOC)の発現割合はMPB群が47.5%(Grade 3又は4が15.0%)、DMPB群が66.7%(Grade 3又は4が23.1%)であった。

MMY3008試験(Ld療法 vs DLd療法)

感染症および寄生虫症(SOC)の発現割合はLd群が73.4%(Grade 3又は4が23.3%)、DLd群が86.3%(Grade 3又は4が32.1%)であった。

20160275試験[CANDOR試験(Cd療法 vs DCd療法)]

感染症および寄生虫症(SOC)の発現割合はCd群が66.7%(Grade 3又は4が29.4%)、DCd群が81.2%(Grade 3又は4が37.3%)であった。

11.1.4 腫瘍崩壊症候群

臨床試験及び海外市販後において腫瘍崩壊症候群が報告されている。血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

MMY3004試験では、DBd群の1例にGrade 3の重篤な腫瘍崩壊症候群が有害事象として認められている。

MMY3003試験では、有害事象として腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

MMY3007試験では、腫瘍崩壊症候群は各群2例に認められた。このうち、各群1例がGrade 5の重篤な腫瘍崩壊症候群で、DMPB群の1例は腫瘍崩壊症候群の臨床的基準又は臨床検査値基準に合致せず、本剤との関連性も認められなかった。MPB群のGrade 5の重篤な腫瘍崩壊症候群は、腫瘍崩壊症候群の臨床的基準又は臨床検査値基準に合致した。このほかの2例は、いずれもGrade 3の腫瘍崩壊症候群であり、腫瘍崩壊症候群の臨床的基準又は臨床検査値基準に合致しなかった。

MMY3008試験では、有害事象として腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

20160275試験(CANDOR試験)では、DCd群の3例、Cd群の1例にGrade 3以上の腫瘍崩壊症候群が認められた。

11.1.5 間質性肺疾患

臨床試験及び国内外の市販後において間質性肺疾患が報告されている。間質性肺疾患の初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)が発現した場合には、必要に応じて、胸部X線検査、胸部CT検査、血清マーカー等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。

以下臨床試験での発現状況を示す。

MMY3003、MMY3004及び20160275(CANDOR)試験(RRMM)でみられた間質性肺疾患(有害事象)^{※1}

例数(%)

試験		MMY3003		MMY3004		20160275(CANDOR)	
投与群(例数) ^{※2}		対照(Ld)群 (n=281)	DLd群 (n=283)	対照(Bd)群 (n=237)	DBd群 (n=243)	対照(Cd)群 (n=153)	DCd群 (n=308)
間質性 肺疾患	全Grade	2(0.7%)	4(1.4%)	1(0.4%)	0	2(1.3%)	6(1.9%)
	Grade 3又は4	1(0.4%)	2(0.7%)	0	0	0	5(1.6%)
	Grade 5	0	0	0	0	0	0

※1 集計対象: MedDRA SMQ(MedDRA ver.22.0)の「間質性肺疾患」(狭域)に該当するMedDRA PT

※2 安全性解析対象集団

MMY3007及びMMY3008試験(NDMM)でみられた間質性肺疾患(有害事象)^{※3}

例数(%)

試験		MMY3007		MMY3008	
投与群(例数) ^{※4}		対照(MPB)群 (n=341)	DMPB群 (n=333)	対照(Ld)群 (n=365)	DLd群 (n=364)
間質性 肺疾患	全Grade	1(0.3%)	6(1.8%)	2(0.5%)	2(0.5%)
	Grade 3又は4	0	2(0.6%)	0	1(0.3%)
	Grade 5	0	0	0	0

※3 集計対象: MedDRA SMQ(MedDRA ver.22.0)の「間質性肺疾患」(狭域)に該当するMedDRA PT

※4 安全性解析対象集団

<国内外の製造販売後において報告された間質性肺疾患^{※5}>

国内外の製造販売後の使用経験(2020年4月30日時点)において、重篤な間質性肺疾患は75例(PT名:肺臓炎37例、間質性肺疾患20例、細気管支炎5例、肺毒性及び肺浸潤各3例、輸血関連急性肺炎肺障害及び胞隔炎各2例、肺線維症、びまん性肺胞障害及び放射線肺臓炎各1例)に認められ、このうち肺臓炎20例、間質性肺疾患12例、細気管支炎及び肺毒性各3例、肺浸潤及び輸血関連急性肺障害各2例、胞隔炎及び肺線維症各1例)では本剤との因果関係が否定されなかった。なお、日本人患者では、間質性肺臓炎7例、肺臓炎及び細気管支炎各1例であり、このうち間質性肺疾患3例、肺臓炎及び気管支炎各1例は本剤との因果関係が否定されなかった(間質性肺疾患及び肺臓炎各1例は転帰が死亡と報告された)。

※5 集計対象: MedDRA SMQ(MedDRA ver.22.0)の「間質性肺疾患」(狭域)に該当するMedDRA PT

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満
感染症及び寄生虫症		上気道感染	気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、サイトメガロウイルス感染
血液及びリンパ系障害	貧血	白血球減少	
代謝及び栄養障害			食欲減退、低カルシウム血症、脱水、高血糖
神経系障害			頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚
心臓障害			心房細動
血管障害			高血圧
精神障害			不眠症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	咳嗽	肺水腫
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐	便秘
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙縮、背部痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱、悪寒	無力症、末梢性浮腫

副作用及び臨床検査値異常発現頻度一覧

試験名	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
	再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験	再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験	造血幹細胞移植の適応としない未治療の多発性骨髄腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験	造血幹細胞移植の適応としない未治療の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験	1~3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験	
	ダラツムマブ、レナリドミド、デキサメタゾン併用療法	ダラツムマブ、ボルテゾミブ、デキサメタゾン併用療法	ダラツムマブ、ボルテゾミブ、メルファラン及びprednisone*/プレドニゾロン併用療法 *国内未承認	ダラツムマブ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法	ダラツムマブ、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用療法	
安全性解析対象症例数	283	243	333	364	308	1531
副作用発現症例数	215	182	193	308	198	1096
副作用発現症例率(%)	76.0	74.9	58.0	84.6	64.3	71.6

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
血液およびリンパ系障害	61(21.6)	95(39.1)	114(34.2)	147(40.4)	91(29.5)	508(33.2)
血小板減少症	23(8.1)	73(30.0)	63(18.9)	45(12.4)	65(21.1)	269(17.6)
好中球減少症	43(15.2)	17(7.0)	71(21.3)	96(26.4)	19(6.2)	246(16.1)
貧血	13(4.6)	22(9.1)	28(8.4)	49(13.5)	41(13.3)	153(10.0)
リンパ球減少症	7(2.5)	26(10.7)	16(4.8)	36(9.9)	22(7.1)	107(7.0)
白血球減少症	11(3.9)	10(4.1)	17(5.1)	40(11.0)	18(5.8)	96(6.3)
発熱性好中球減少症	4(1.4)	2(0.8)	2(0.6)	7(1.9)	1(0.3)	16(1.0)
溶血	0	0	2(0.6)	0	1(0.3)	3(0.2)
大赤血球症	0	0	0	0	3(1.0)	3(0.2)
低グロブリン血症	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.1)
血小板増加症	0	0	0	0	2(0.6)	2(0.1)
大球性貧血	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
血液障害	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
好酸球増加症	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
リンパ節症	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
単球増加症	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
血小板障害	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
一般・全身障害および 投与部位の状態	81(28.6)	59(24.3)	68(20.4)	165(45.3)	69(22.4)	442(28.9)
疲労	35(12.4)	27(11.1)	14(4.2)	70(19.2)	23(7.5)	169(11.0)
発熱	23(8.1)	17(7.0)	21(6.3)	32(8.8)	22(7.1)	115(7.5)
悪寒	14(4.9)	10(4.1)	21(6.3)	29(8.0)	8(2.6)	82(5.4)
無力症	8(2.8)	6(2.5)	8(2.4)	39(10.7)	9(2.9)	70(4.6)
末梢性浮腫	1(0.4)	4(1.6)	6(1.8)	19(5.2)	5(1.6)	35(2.3)
胸部不快感	5(1.8)	2(0.8)	1(0.3)	9(2.5)	2(0.6)	19(1.2)
倦怠感	2(0.7)	2(0.8)	3(0.9)	4(1.1)	4(1.3)	15(1.0)
インフルエンザ様疾患	4(1.4)	3(1.2)	2(0.6)	2(0.5)	2(0.6)	13(0.8)
疼痛	0	4(1.6)	1(0.3)	1(0.3)	5(1.6)	11(0.7)
冷感	5(1.8)	0	0	0	0	5(0.3)
非心臓性胸痛	2(0.7)	0	1(0.3)	2(0.5)	0	5(0.3)
顔面浮腫	0	2(0.8)	1(0.3)	1(0.3)	0	4(0.3)
高熱	1(0.4)	0	0	1(0.3)	2(0.6)	4(0.3)
Peripheral edema	2(0.7)	0	0	2(0.5)	0	4(0.3)
胸痛	0	0	0	1(0.3)	2(0.6)	3(0.2)
溢出	1(0.4)	0	1(0.3)	1(0.3)	0	3(0.2)
全身健康状態悪化	2(0.7)	0	0	1(0.3)	0	3(0.2)
分泌物分泌	1(0.4)	0	0	1(0.3)	1(0.3)	3(0.2)
浮腫	1(0.4)	0	0	0	1(0.3)	2(0.1)
医薬品副作用	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
カテーテル留置部位浮腫	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
捻髪音	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
顔面痛	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
歩行障害	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
注入部位そう痒感	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
注入部位発疹	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
注入部位熱感	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
注射部位皮膚炎	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
注射部位紅斑	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
注射部位静脈炎	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
多臓器機能不全症候群	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
粘膜浮腫	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
体調不良	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
異物感	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
苦悶感	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
腫脹	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
全身性炎症反応症候群	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
口渇	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	103(36.4)	96(39.5)	64(19.2)	117(32.1)	40(13.0)	420(27.4)
呼吸困難	32(11.3)	32(13.2)	24(7.2)	49(13.5)	17(5.5)	154(10.1)
咳嗽	34(12.0)	28(11.5)	18(5.4)	41(11.3)	13(4.2)	134(8.8)
気管支痙攣	13(4.6)	22(9.1)	10(3.0)	9(2.5)	1(0.3)	55(3.6)
咽喉刺激感	8(2.8)	12(4.9)	6(1.8)	10(2.7)	1(0.3)	37(2.4)
鼻閉	8(2.8)	11(4.5)	4(1.2)	8(2.2)	0	31(2.0)
鼻漏	8(2.8)	4(1.6)	1(0.3)	9(2.5)	3(1.0)	25(1.6)
喘鳴	7(2.5)	5(2.1)	4(1.2)	5(1.4)	0	21(1.4)
低酸素症	6(2.1)	0	4(1.2)	7(1.9)	0	17(1.1)
労作性呼吸困難	4(1.4)	3(1.2)	0	4(1.1)	4(1.3)	15(1.0)
発声障害	3(1.1)	1(0.4)	1(0.3)	6(1.6)	3(1.0)	14(0.9)
アレルギー性鼻炎	8(2.8)	3(1.2)	0	1(0.3)	1(0.3)	13(0.8)
口腔咽頭痛	1(0.4)	2(0.8)	2(0.6)	6(1.6)	0	11(0.7)
咽喉絞扼感	1(0.4)	4(1.6)	1(0.3)	5(1.4)	0	11(0.7)
くしゃみ	2(0.7)	0	1(0.3)	4(1.1)	3(1.0)	10(0.7)
肺水腫	1(0.4)	0	5(1.5)	0	3(1.0)	9(0.6)
喉頭浮腫	6(2.1)	2(0.8)	0	0	0	8(0.5)
喘息	0	1(0.4)	0	4(1.1)	0	5(0.3)
肺臓炎	2(0.7)	0	2(0.6)	0	1(0.3)	5(0.3)
鼻出血	0	3(1.2)	1(0.3)	0	0	4(0.3)
肺塞栓症	1(0.4)	0	0	3(0.8)	0	4(0.3)
鼻閉塞	2(0.7)	1(0.4)	0	0	0	3(0.2)
急性肺水腫	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.1)
急性呼吸不全	0	0	2(0.6)	0	0	2(0.1)
アレルギー性咳嗽	0	2(0.8)	0	0	0	2(0.1)
アレルギー性呼吸器症状	2(0.7)	0	0	0	0	2(0.1)
咽喉乾燥	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.1)
しゃっくり	1(0.4)	0	0	1(0.3)	0	2(0.1)
喉頭不快感	1(0.4)	0	0	1(0.3)	0	2(0.1)
喉頭痙攣	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.1)
器質化肺炎	0	1(0.4)	0	0	1(0.3)	2(0.1)
咽頭異常感覚	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.1)
気道うっ血	0	1(0.4)	0	1(0.3)	0	2(0.1)
低音性連続性ラ音	0	1(0.4)	0	1(0.3)	0	2(0.1)
頻呼吸	0	0	2(0.6)	0	0	2(0.1)
上気道咳症候群	0	1(0.4)	0	1(0.3)	0	2(0.1)
窒息	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
無気肺	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
気管支拡張症	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
気管支肺炎	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
慢性呼吸不全	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
胸水症	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
間質性肺疾患	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
喉頭狭窄	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
喉頭刺激感	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
肺障害	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
鼻部不快感	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
口腔咽頭不快感	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
口腔咽頭腫脹	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
咽頭浮腫	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
咽頭腫脹	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
胸水	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
肺炎	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
呼吸延長	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
肺動脈血栓症	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
肺線維症	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
呼吸窮迫	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
呼吸不全	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
副鼻腔障害	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
喀痰増加	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
上気道性喘鳴	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
窒息感	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
血管運動性鼻炎	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
感染症および寄生虫症	72(25.4)	41(16.9)	37(11.1)	123(33.8)	63(20.5)	336(21.9)
上気道感染	38(13.4)	18(7.4)	13(3.9)	44(12.1)	27(8.8)	140(9.1)
肺炎	14(4.9)	13(5.3)	12(3.6)	40(11.0)	26(8.4)	105(6.9)
気管支炎	9(3.2)	7(2.9)	5(1.5)	34(9.3)	10(3.2)	65(4.2)
インフルエンザ	3(1.1)	1(0.4)	0	9(2.5)	5(1.6)	18(1.2)
下気道感染	3(1.1)	0	2(0.6)	7(1.9)	1(0.3)	13(0.8)
帯状疱疹	4(1.4)	4(1.6)	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	12(0.8)
敗血症	1(0.4)	2(0.8)	2(0.6)	6(1.6)	1(0.3)	12(0.8)
尿路感染	2(0.7)	1(0.4)	3(0.9)	5(1.4)	0	11(0.7)
結膜炎	3(1.1)	4(1.6)	0	2(0.5)	1(0.3)	10(0.7)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
感染	1(0.4)	1(0.4)	1(0.3)	0	2(0.6)	5(0.3)
単純ヘルペス	0	0	1(0.3)	1(0.3)	2(0.6)	4(0.3)
口腔カンジダ症	0	0	0	3(0.8)	1(0.3)	4(0.3)
敗血症性ショック	1(0.4)	0	0	2(0.5)	1(0.3)	4(0.3)
蜂巣炎	0	0	0	3(0.8)	0	3(0.2)
サイトメガロウイルス感染	1(0.4)	0	2(0.6)	0	0	3(0.2)
医療機器関連感染	0	0	0	1(0.3)	2(0.6)	3(0.2)
丹毒	1(0.4)	0	0	2(0.5)	0	3(0.2)
皮膚真菌感染	0	1(0.4)	0	2(0.5)	0	3(0.2)
口腔真菌感染	1(0.4)	1(0.4)	0	0	1(0.3)	3(0.2)
口腔ヘルペス	2(0.7)	0	0	1(0.3)	0	3(0.2)
細菌性肺炎	2(0.7)	0	1(0.3)	0	0	3(0.2)
クロストリジウム・ディフィシル 大腸炎	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.1)
コロナウイルス感染	1(0.4)	0	0	1(0.3)	0	2(0.1)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.1)
眼感染	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.1)
真菌感染	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	2(0.1)
歯肉炎	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.1)
H1N1インフルエンザ	1(0.4)	0	1(0.3)	0	0	2(0.1)
ヘルペスウイルス感染	2(0.7)	0	0	0	0	2(0.1)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	1(0.4)	0	0	1(0.3)	2(0.1)
腎盂腎炎	1(0.4)	0	0	1(0.3)	0	2(0.1)
皮膚感染	1(0.4)	0	1(0.3)	0	0	2(0.1)
真菌性舌感染	0	1(0.4)	0	1(0.3)	0	2(0.1)
ウイルス感染	1(0.4)	0	0	0	1(0.3)	2(0.1)
外陰部腔カンジダ症	1(0.4)	0	0	1(0.3)	0	2(0.1)
アシネトバクター感染	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
細菌感染	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
細菌性気管支炎	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
カンピロバクター胃腸炎	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
カンピロバクター感染	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
カンジダ感染	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
細菌性結膜炎	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
膀胱炎	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
皮膚皮下組織炎	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
憩室炎	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
耳感染	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
精巣上体炎	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
大腸菌性菌血症	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
熱性感染症	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
毛包炎	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
胃腸炎	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
サルモネラ菌性胃腸炎	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
消化管感染	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
陰部ヘルペス	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
注入部位蜂巣炎	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
限局性感染	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
細菌性下気道感染	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
ウイルス性下気道感染	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
感染性心筋炎	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
鼓膜炎	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
爪感染	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
好中球減少性敗血症	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
ノカルジア症	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
口腔感染	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
真菌性口腔咽頭炎	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
中耳炎	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
急性中耳炎	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
歯周炎	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
眼窩周囲蜂巣炎	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
腹膜炎	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
百日咳	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
肺炎球菌感染	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
肺炎球菌性敗血症	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
インフルエンザ性肺炎	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
レジオネラ菌性肺炎	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
肺敗血症	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
ブドウ球菌性咽頭炎	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
皮下組織膿瘍	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
細菌性上気道感染	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
細菌性尿路感染	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
シュードモナス性尿路感染	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
尿路性敗血症	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
膣感染	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
創傷感染	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
胃腸障害	74(26.1)	50(20.6)	39(11.7)	103(28.3)	51(16.6)	317(20.7)
悪心	25(8.8)	16(6.6)	18(5.4)	45(12.4)	22(7.1)	126(8.2)
下痢	28(9.9)	19(7.8)	8(2.4)	41(11.3)	21(6.8)	117(7.6)
嘔吐	22(7.8)	12(4.9)	15(4.5)	18(4.9)	17(5.5)	84(5.5)
便秘	12(4.2)	9(3.7)	3(0.9)	16(4.4)	2(0.6)	42(2.7)
腹痛	5(1.8)	0	2(0.6)	4(1.1)	2(0.6)	13(0.8)
消化不良	1(0.4)	2(0.8)	2(0.6)	5(1.4)	1(0.3)	11(0.7)
上腹部痛	3(1.1)	1(0.4)	0	5(1.4)	1(0.3)	10(0.7)
口内炎	6(2.1)	1(0.4)	1(0.3)	2(0.5)	0	10(0.7)
腹部膨満	1(0.4)	0	1(0.3)	2(0.5)	1(0.3)	5(0.3)
嚥下障害	1(0.4)	1(0.4)	0	2(0.5)	1(0.3)	5(0.3)
腹部不快感	1(0.4)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.3)	0	4(0.3)
鼓腸	1(0.4)	2(0.8)	0	1(0.3)	0	4(0.3)
胃食道逆流性疾患	1(0.4)	0	0	2(0.5)	0	3(0.2)
口の錯感覚	2(0.7)	0	0	1(0.3)	0	3(0.2)
口内乾燥	2(0.7)	0	0	0	0	2(0.1)
胃炎	1(0.4)	0	0	1(0.3)	0	2(0.1)
胃腸障害	1(0.4)	0	0	1(0.3)	0	2(0.1)
口唇腫脹	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	2(0.1)
口腔内潰瘍形成	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.1)
非感染性歯肉炎	1(0.4)	0	0	1(0.3)	0	2(0.1)
嚥下痛	1(0.4)	0	0	0	1(0.3)	2(0.1)
口腔内不快感	0	1(0.4)	0	0	1(0.3)	2(0.1)
空気嚥下	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
裂肛	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
肛門出血	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
腹水	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
虚血性大腸炎	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
齲歯	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
憩室穿孔	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
おくび	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
胃腸毒性	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
歯肉出血	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
口の感覚鈍麻	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
麻痺性イレウス	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
口唇そう痒症	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
口腔障害	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
口蓋浮腫	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
急性膵炎	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
舌そう痒症	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
歯痛	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
上部消化管出血	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
神経系障害	33(11.7)	24(9.9)	17(5.1)	82(22.5)	30(9.7)	186(12.1)
頭痛	13(4.6)	5(2.1)	6(1.8)	18(4.9)	10(3.2)	52(3.4)
末梢性感覚ニューロパチー	2(0.7)	7(2.9)	0	18(4.9)	5(1.6)	32(2.1)
浮動性めまい	6(2.1)	4(1.6)	1(0.3)	14(3.8)	5(1.6)	30(2.0)
錯感覚	2(0.7)	3(1.2)	2(0.6)	12(3.3)	0	19(1.2)
振戦	4(1.4)	0	6(1.8)	9(2.5)	0	19(1.2)
味覚異常	2(0.7)	1(0.4)	0	9(2.5)	4(1.3)	16(1.0)
味覚障害	2(0.7)	1(0.4)	1(0.3)	4(1.1)	0	8(0.5)
味覚消失	1(0.4)	0	0	3(0.8)	1(0.3)	5(0.3)
注意力障害	2(0.7)	2(0.8)	0	0	1(0.3)	5(0.3)
嗜眠	2(0.7)	0	0	3(0.8)	0	5(0.3)
末梢性ニューロパチー	1(0.4)	0	0	1(0.3)	3(1.0)	5(0.3)
異常感覚	1(0.4)	0	1(0.3)	2(0.5)	0	4(0.3)
記憶障害	1(0.4)	2(0.8)	0	1(0.3)	0	4(0.3)
失神	2(0.7)	0	0	2(0.5)	0	4(0.3)
体位性めまい	0	0	1(0.3)	2(0.5)	0	3(0.2)
失神寸前の状態	2(0.7)	1(0.4)	0	0	0	3(0.2)
無嗅覚	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	2(0.1)
神経痛	1(0.4)	0	1(0.3)	0	0	2(0.1)
アカシジア	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
平衡障害	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
大脳萎縮	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
頸髄神経根障害	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
脱髄	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
構語障害	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
本態性振戦	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
頭部不快感	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
知覚過敏	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
感覚鈍麻	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
嗅覚減退	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
意識消失	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
多発ニューロパチー	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
昏迷	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
一過性全健忘	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
一過性脳虚血発作	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
視野欠損	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	49(17.3)	20(8.2)	20(6.0)	47(12.9)	16(5.2)	152(9.9)
発疹	7(2.5)	4(1.6)	6(1.8)	16(4.4)	3(1.0)	36(2.4)
そう痒症	18(6.4)	3(1.2)	4(1.2)	8(2.2)	2(0.6)	35(2.3)
多汗症	11(3.9)	1(0.4)	3(0.9)	3(0.8)	1(0.3)	19(1.2)
紅斑	3(1.1)	2(0.8)	1(0.3)	4(1.1)	1(0.3)	11(0.7)
蕁麻疹	5(1.8)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.3)	2(0.6)	10(0.7)
斑状丘疹状皮疹	4(1.4)	3(1.2)	0	2(0.5)	0	9(0.6)
皮膚乾燥	1(0.4)	0	0	5(1.4)	0	6(0.4)
脱毛症	1(0.4)	0	0	2(0.5)	1(0.3)	4(0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	2(0.8)	0	0	2(0.6)	4(0.3)
そう痒性皮疹	1(0.4)	0	0	2(0.5)	1(0.3)	4(0.3)
紅斑性皮疹	0	1(0.4)	2(0.6)	0	0	3(0.2)
全身性皮疹	1(0.4)	0	0	2(0.5)	0	3(0.2)
皮膚反応	0	0	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	3(0.2)
顔面腫脹	0	1(0.4)	0	1(0.3)	1(0.3)	3(0.2)
ざ瘡様皮膚炎	1(0.4)	0	0	1(0.3)	0	2(0.1)
多形紅斑	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.1)
全身紅斑	1(0.4)	0	1(0.3)	0	0	2(0.1)
寝汗	0	1(0.4)	0	1(0.3)	0	2(0.1)
手掌・足底発赤知覚不全 症候群	0	2(0.8)	0	0	0	2(0.1)
丘疹性皮疹	1(0.4)	0	1(0.3)	0	0	2(0.1)
皮膚剥脱	0	1(0.4)	0	1(0.3)	0	2(0.1)
皮膚色素過剰	1(0.4)	0	0	1(0.3)	0	2(0.1)
光線角化症	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
水疱	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
冷汗	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
褥瘡性潰瘍	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
皮膚炎	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
薬疹	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
湿疹	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
剥脱性発疹	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
手皮膚炎	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
間擦疹	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
爪の障害	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
爪破損	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
爪甲剥離症	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
皮膚疼痛	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
アレルギー性そう痒症	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
全身性そう痒症	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
紫斑	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
斑状皮疹	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
小水疱性皮疹	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
皮膚萎縮	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
皮膚潰瘍	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
乾皮症	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
血管障害	24(8.5)	23(9.5)	26(7.8)	47(12.9)	22(7.1)	142(9.3)
高血圧	10(3.5)	11(4.5)	18(5.4)	19(5.2)	12(3.9)	70(4.6)
低血圧	6(2.1)	5(2.1)	8(2.4)	12(3.3)	4(1.3)	35(2.3)
潮紅	5(1.8)	2(0.8)	0	6(1.6)	0	13(0.8)
ほてり	2(0.7)	2(0.8)	0	3(0.8)	2(0.6)	9(0.6)
深部静脈血栓症	1(0.4)	2(0.8)	0	1(0.3)	1(0.3)	5(0.3)
静脈炎	0	0	0	0	4(1.3)	4(0.3)
塞栓症	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.1)
起立性低血圧	2(0.7)	0	0	0	0	2(0.1)
血栓症	0	1(0.4)	0	1(0.3)	0	2(0.1)
血腫	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
高血圧クレーゼ	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
末梢動脈狭窄	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
血栓性静脈炎	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
血管炎	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
血管拡張	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	27(9.5)	12(4.9)	8(2.4)	42(11.5)	12(3.9)	101(6.6)
筋痙縮	11(3.9)	1(0.4)	1(0.3)	15(4.1)	2(0.6)	30(2.0)
背部痛	7(2.5)	4(1.6)	1(0.3)	5(1.4)	0	17(1.1)
筋肉痛	3(1.1)	1(0.4)	2(0.6)	3(0.8)	2(0.6)	11(0.7)
関節痛	2(0.7)	1(0.4)	1(0.3)	3(0.8)	2(0.6)	9(0.6)
四肢痛	1(0.4)	2(0.8)	1(0.3)	3(0.8)	2(0.6)	9(0.6)
筋力低下	1(0.4)	0	1(0.3)	4(1.1)	0	6(0.4)
筋骨格痛	2(0.7)	1(0.4)	0	1(0.3)	1(0.3)	5(0.3)
骨痛	2(0.7)	1(0.4)	0	0	1(0.3)	4(0.3)
筋骨格系胸痛	3(1.1)	0	0	0	1(0.3)	4(0.3)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
関節腫脹	0	0	0	3(0.8)	0	3(0.2)
頸部痛	1(0.4)	0	0	2(0.5)	0	3(0.2)
筋肉疲労	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	2(0.1)
ミオパチー	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	2(0.1)
デュピトラン拘縮	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
側腹部痛	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
筋肉内血腫	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
関節硬直	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
筋攣縮	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
筋骨格不快感	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
筋骨格硬直	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
結節性変形性関節症	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
顎骨壊死	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
代謝および栄養障害	17(6.0)	18(7.4)	12(3.6)	42(11.5)	11(3.6)	100(6.5)
食欲減退	7(2.5)	6(2.5)	4(1.2)	19(5.2)	5(1.6)	41(2.7)
低カリウム血症	5(1.8)	3(1.2)	0	9(2.5)	0	17(1.1)
低カルシウム血症	5(1.8)	0	0	5(1.4)	0	10(0.7)
低リン酸血症	1(0.4)	4(1.6)	0	1(0.3)	1(0.3)	7(0.5)
低ナトリウム血症	2(0.7)	1(0.4)	0	2(0.5)	1(0.3)	6(0.4)
高尿酸血症	0	1(0.4)	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)	5(0.3)
低アルブミン血症	1(0.4)	1(0.4)	1(0.3)	2(0.5)	0	5(0.3)
脱水	1(0.4)	0	0	3(0.8)	0	4(0.3)
低マグネシウム血症	1(0.4)	0	0	3(0.8)	0	4(0.3)
腫瘍崩壊症候群	0	1(0.4)	1(0.3)	0	2(0.6)	4(0.3)
高カリウム血症	0	0	1(0.3)	2(0.5)	0	3(0.2)
水分過負荷	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	2(0.1)
体液貯留	0	1(0.4)	0	0	1(0.3)	2(0.1)
痛風	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.1)
高ナトリウム血症	0	1(0.4)	0	1(0.3)	0	2(0.1)
葉酸欠乏	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
高カルシウム血症	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
高コレステロール血症	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
高血糖	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
低血糖	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
低蛋白血症	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
乳酸アシドーシス	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
栄養障害	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
ビタミンB12欠乏	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
臨床検査	17(6.0)	13(5.3)	14(4.2)	35(9.6)	18(5.8)	97(6.3)
体重減少	3(1.1)	3(1.2)	2(0.6)	14(3.8)	3(1.0)	25(1.6)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	5(1.8)	4(1.6)	1(0.3)	6(1.6)	3(1.0)	19(1.2)
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	3(1.1)	5(2.1)	2(0.6)	4(1.1)	2(0.6)	16(1.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ 増加	3(1.1)	4(1.6)	3(0.9)	1(0.3)	1(0.3)	12(0.8)
酸素飽和度低下	1(0.4)	0	7(2.1)	4(1.1)	0	12(0.8)
血中アルカリホスファターゼ 増加	3(1.1)	1(0.4)	0	6(1.6)	1(0.3)	11(0.7)
血中クレアチニン増加	0	1(0.4)	0	2(0.5)	1(0.3)	4(0.3)
心電図QT延長	2(0.7)	0	0	1(0.3)	0	3(0.2)
C-反応性蛋白増加	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	2(0.1)
血中コレステロール増加	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
血中乳酸脱水素酵素減少	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
呼吸音異常	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
心電図異常P波	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
フィブリンDダイマー増加	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
努力呼気量減少	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
ヘモグロビン異常	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
心拍数増加	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
肝酵素異常	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
肝酵素上昇	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
高血圧	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
免疫グロブリン減少	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
単球数減少	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
好中球数減少	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
好中球数増加	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
トロポニン増加	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
ビタミンB12減少	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
体重増加	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
心臓障害	11(3.9)	8(3.3)	11(3.3)	21(5.8)	17(5.5)	68(4.4)
頻脈	5(1.8)	0	1(0.3)	4(1.1)	2(0.6)	12(0.8)
心房細動	0	2(0.8)	3(0.9)	3(0.8)	1(0.3)	9(0.6)
狭心症	2(0.7)	0	2(0.6)	0	4(1.3)	8(0.5)
洞性頻脈	2(0.7)	3(1.2)	0	2(0.5)	1(0.3)	8(0.5)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
動悸	1(0.4)	0	0	3(0.8)	1(0.3)	5(0.3)
上室性頻脈	1(0.4)	1(0.4)	3(0.9)	0	0	5(0.3)
心不全	0	0	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	3(0.2)
洞性徐脈	0	0	2(0.6)	1(0.3)	0	3(0.2)
徐脈	0	1(0.4)	0	1(0.3)	0	2(0.1)
左室不全	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.1)
急性冠動脈症候群	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
急性心筋梗塞	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
心房粗動	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
第一度房室ブロック	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
心停止	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
うっ血性心不全	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
心肥大	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
心肺停止	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
心毒性	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
伝導障害	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
冠動脈疾患	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
期外収縮	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
左室機能不全	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
右室不全	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
ストレス心筋症	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
心室性不整脈	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
心室性期外収縮	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
心室壁運動低下	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
眼障害	15(5.3)	15(6.2)	3(0.9)	12(3.3)	9(2.9)	54(3.5)
流涙増加	6(2.1)	6(2.5)	0	2(0.5)	2(0.6)	16(1.0)
霧視	4(1.4)	0	0	4(1.1)	2(0.6)	10(0.7)
白内障	1(0.4)	0	0	2(0.5)	0	3(0.2)
結膜浮腫	0	3(1.2)	0	0	0	3(0.2)
眼充血	1(0.4)	1(0.4)	1(0.3)	0	0	3(0.2)
眼の障害	0	2(0.8)	0	0	0	2(0.1)
眼刺激	2(0.7)	0	0	0	0	2(0.1)
眼そう痒症	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.1)
眼部腫脹	2(0.7)	0	0	0	0	2(0.1)
視力低下	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	2(0.1)
視力障害	0	0	0	0	2(0.6)	2(0.1)
結膜障害	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
結膜出血	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
結膜充血	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
ドライアイ	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
眼のアレルギー	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
眼脂	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
眼出血	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
眼痛	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
眼瞼発疹	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
黄斑変性	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
縮瞳	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
眼部不快感	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
視神経症	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
羞明	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
網膜動脈閉塞	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
眼瞼腫脹	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
精神障害	6(2.1)	10(4.1)	2(0.6)	13(3.6)	8(2.6)	39(2.5)
不眠症	2(0.7)	7(2.9)	0	4(1.1)	4(1.3)	17(1.1)
うつ病	2(0.7)	0	0	1(0.3)	3(1.0)	6(0.4)
不安	1(0.4)	0	0	3(0.8)	0	4(0.3)
錯乱状態	0	1(0.4)	0	2(0.5)	0	3(0.2)
激越	0	1(0.4)	1(0.3)	0	0	2(0.1)
落ち着きのなさ	1(0.4)	1(0.4)	0	0	0	2(0.1)
譫妄	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
恐怖	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
気分動揺	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
神経過敏	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
睡眠障害	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	2(0.8)	1(0.3)	5(1.4)	23(7.5)	31(2.0)
注入に伴う反応	0	0	1(0.3)	0	23(7.5)	24(1.6)
アレルギー性輸血反応	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
挫傷	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
眼外傷	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
足骨折	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
低圧症	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
皮下血腫	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
創合併症	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
肝胆道系障害	3(1.1)	3(1.2)	3(0.9)	7(1.9)	9(2.9)	25(1.6)
高ビリルビン血症	0	3(1.2)	1(0.3)	4(1.1)	3(1.0)	11(0.7)
肝機能異常	2(0.7)	0	0	0	2(0.6)	4(0.3)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
中毒性肝炎	0	0	2(0.6)	0	0	2(0.1)
肝細胞損傷	1(0.4)	0	0	0	1(0.3)	2(0.1)
急性胆嚢炎	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
胆汁うっ滞	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
薬物性肝障害	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
肝脾腫大	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
肝障害	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
腎および尿路障害	3(1.1)	4(1.6)	0	13(3.6)	5(1.6)	25(1.6)
急性腎障害	0	1(0.4)	0	5(1.4)	3(1.0)	9(0.6)
腎機能障害	2(0.7)	0	0	2(0.5)	1(0.3)	5(0.3)
慢性腎臓病	0	1(0.4)	0	2(0.5)	1(0.3)	4(0.3)
蛋白尿	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	2(0.1)
腎不全	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.1)
高窒素血症	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
膀胱痙縮	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
排尿困難	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
血尿	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
失禁	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
腎尿細管壊死	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
尿閉	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
免疫系障害	3(1.1)	1(0.4)	4(1.2)	3(0.8)	12(3.9)	23(1.5)
低γグロブリン血症	1(0.4)	1(0.4)	1(0.3)	0	7(2.3)	10(0.7)
過敏症	0	0	1(0.3)	3(0.8)	3(1.0)	7(0.5)
薬物過敏症	1(0.4)	0	1(0.3)	0	0	2(0.1)
免疫不全症	0	0	0	0	2(0.6)	2(0.1)
免疫抑制	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
季節性アレルギー	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
耳および迷路障害	4(1.4)	4(1.6)	0	6(1.6)	0	14(0.9)
回転性めまい	2(0.7)	2(0.8)	0	1(0.3)	0	5(0.3)
耳痛	0	1(0.4)	0	2(0.5)	0	3(0.2)
聴力低下	1(0.4)	0	0	2(0.5)	0	3(0.2)
耳鳴	1(0.4)	0	0	1(0.3)	0	2(0.1)
耳そう痒症	0	1(0.4)	0	0	0	1(0.1)
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	6(1.6)	0	7(0.5)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	2(0.5)	0	2(0.1)
基底細胞癌	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
ボーエン病	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
びまん性大細胞型B細胞性 リンパ腫	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
エプスタイン・バーウイルス関連 リンパ増殖性障害	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.1)
乳腺浸潤性小葉癌	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
乳頭腫	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
生殖系および乳房障害	0	0	0	2(0.5)	2(0.6)	4(0.3)
勃起不全	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	2(0.1)
月経過多	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.1)
前立腺炎	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.1)
内分泌障害	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)
甲状腺機能低下症	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)

MedDRA version 22.0

[承認時(MMY3003、MMY3004試験)、効能追加承認時(MMY3007試験)、用法用量追加承認時(MMY3008試験)、用法用量追加承認時(20160275試験)・合計]

MMY3003試験、MMY3004試験におけるinfusion reaction* 発現頻度一覧

*本剤投与開始日から投与翌日まで発現した131のMedDRA version 18.0 基本語(PT)に該当する事象(P74、75参照)

試験名	MMY3003試験	MMY3004試験	合計
	再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 ダラツムマブ、レナリドミド、デキサメタゾン併用療法	再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験 ダラツムマブ、ボルテゾミブ、デキサメタゾン併用療法	
安全性解析対象症例数	283	243	526
副作用発現症例数	158	120	278
副作用発現症例率(%)	55.8	49.4	52.9

副作用の種類	発現症例数(%)		
	MMY3003試験	MMY3004試験	合計
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90(31.8)	86(35.4)	176(33.5)
呼吸困難	27(9.5)	28(11.5)	55(10.5)
咳嗽	27(9.5)	22(9.1)	49(9.3)
気管支痙攣	13(4.6)	22(9.1)	35(6.7)
咽喉刺激感	8(2.8)	12(4.9)	20(3.8)
鼻閉	7(2.5)	10(4.1)	17(3.2)
鼻漏	6(2.1)	4(1.6)	10(1.9)
喘鳴	7(2.5)	3(1.2)	10(1.9)
喉頭浮腫	6(2.1)	2(0.8)	8(1.5)
アレルギー性鼻炎	5(1.8)	3(1.2)	8(1.5)
低酸素症	5(1.8)	0	5(1.0)
咽喉絞扼感	1(0.4)	4(1.6)	5(1.0)
発声障害	3(1.1)	0	3(0.6)
鼻閉塞	2(0.7)	1(0.4)	3(0.6)
湿性咳嗽	2(0.7)	1(0.4)	3(0.6)
アレルギー性咳嗽	0	2(0.8)	2(0.4)
アレルギー性呼吸器症状	2(0.7)	0	2(0.4)
口腔咽頭痛	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
くしゃみ	2(0.7)	0	2(0.4)
窒息	1(0.4)	0	1(0.2)
喘息	0	1(0.4)	1(0.2)
喉頭不快感	1(0.4)	0	1(0.2)
喉頭狭窄	1(0.4)	0	1(0.2)
喉頭刺激感	1(0.4)	0	1(0.2)
鼻部不快感	1(0.4)	0	1(0.2)
口腔咽頭不快感	0	1(0.4)	1(0.2)
口腔咽頭腫脹	0	1(0.4)	1(0.2)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	MMY3003試験	MMY3004試験	合計
咽頭浮腫	0	1(0.4)	1(0.2)
呼気延長	1(0.4)	0	1(0.2)
肺水腫	1(0.4)	0	1(0.2)
気道うっ血	0	1(0.4)	1(0.2)
低音性連続性ラ音	0	1(0.4)	1(0.2)
副鼻腔障害	1(0.4)	0	1(0.2)
上気道性喘鳴	1(0.4)	0	1(0.2)
窒息感	1(0.4)	0	1(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	50(17.7)	33(13.6)	83(15.8)
疲労	16(5.7)	8(3.3)	24(4.6)
悪寒	13(4.6)	10(4.1)	23(4.4)
発熱	7(2.5)	6(2.5)	13(2.5)
胸部不快感	5(1.8)	2(0.8)	7(1.3)
冷感	5(1.8)	0	5(1.0)
インフルエンザ様疾患	2(0.7)	2(0.8)	4(0.8)
疼痛	0	4(1.6)	4(0.8)
倦怠感	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
非心臓性胸痛	2(0.7)	0	2(0.4)
溢出	1(0.4)	0	1(0.2)
高熱	1(0.4)	0	1(0.2)
注入部位そう痒感	0	1(0.4)	1(0.2)
注入部位発疹	1(0.4)	0	1(0.2)
粘膜浮腫	0	1(0.4)	1(0.2)
分泌物分泌	1(0.4)	0	1(0.2)
苦悶感	1(0.4)	0	1(0.2)
胃腸障害	40(14.1)	28(11.5)	68(12.9)
悪心	19(6.7)	12(4.9)	31(5.9)
嘔吐	16(5.7)	10(4.1)	26(4.9)
下痢	8(2.8)	5(2.1)	13(2.5)
腹痛	3(1.1)	0	3(0.6)
上腹部痛	2(0.7)	1(0.4)	3(0.6)
消化不良	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
嚥下障害	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
口唇腫脹	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
口の錯感覚	2(0.7)	0	2(0.4)
口唇そう痒症	1(0.4)	0	1(0.2)
嚥下痛	1(0.4)	0	1(0.2)
口蓋浮腫	0	1(0.4)	1(0.2)
舌そう痒症	0	1(0.4)	1(0.2)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	MMY3003試験	MMY3004試験	合計
皮膚および皮下組織障害	33(11.7)	11(4.5)	44(8.4)
そう痒症	13(4.6)	3(1.2)	16(3.0)
多汗症	9(3.2)	1(0.4)	10(1.9)
蕁麻疹	4(1.4)	1(0.4)	5(1.0)
紅斑	3(1.1)	1(0.4)	4(0.8)
発疹	3(1.1)	1(0.4)	4(0.8)
斑状丘疹状皮疹	3(1.1)	1(0.4)	4(0.8)
アレルギー性皮膚炎	0	2(0.8)	2(0.4)
冷汗	1(0.4)	0	1(0.2)
アレルギー性そう痒症	1(0.4)	0	1(0.2)
紅斑性皮疹	0	1(0.4)	1(0.2)
そう痒性皮疹	1(0.4)	0	1(0.2)
顔面腫脹	0	1(0.4)	1(0.2)
血管障害	20(7.1)	18(7.4)	38(7.2)
高血圧	10(3.5)	10(4.1)	20(3.8)
低血圧	5(1.8)	4(1.6)	9(1.7)
潮紅	3(1.1)	2(0.8)	5(1.0)
ほてり	2(0.7)	2(0.8)	4(0.8)
血管拡張	0	1(0.4)	1(0.2)
眼障害	14(4.9)	13(5.3)	27(5.1)
流涙増加	5(1.8)	6(2.5)	11(2.1)
霧視	4(1.4)	0	4(0.8)
結膜浮腫	0	3(1.2)	3(0.6)
眼刺激	2(0.7)	0	2(0.4)
眼部腫脹	2(0.7)	0	2(0.4)
眼充血	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
眼のアレルギー	1(0.4)	0	1(0.2)
眼脂	0	1(0.4)	1(0.2)
眼の障害	0	1(0.4)	1(0.2)
眼瞼浮腫	0	1(0.4)	1(0.2)
神経系障害	17(6.0)	10(4.1)	27(5.1)
頭痛	9(3.2)	4(1.6)	13(2.5)
浮動性めまい	5(1.8)	3(1.2)	8(1.5)
錯感覚	2(0.7)	2(0.8)	4(0.8)
味覚異常	2(0.7)	1(0.4)	3(0.6)
失神	1(0.4)	0	1(0.2)
心臓障害	9(3.2)	5(2.1)	14(2.7)
洞性頻脈	2(0.7)	3(1.2)	5(1.0)
頻脈	5(1.8)	0	5(1.0)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	MMY3003試験	MMY3004試験	合計
上室性頻脈	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
狭心症	1(0.4)	0	1(0.2)
徐脈	0	1(0.4)	1(0.2)
動悸	1(0.4)	0	1(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	7(2.5)	5(2.1)	12(2.3)
背部痛	2(0.7)	4(1.6)	6(1.1)
筋骨格系胸痛	3(1.1)	0	3(0.6)
骨痛	0	1(0.4)	1(0.2)
筋骨格痛	1(0.4)	0	1(0.2)
筋肉痛	1(0.4)	0	1(0.2)
耳および迷路障害	1(0.4)	2(0.8)	3(0.6)
回転性めまい	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
耳そう痒症	0	1(0.4)	1(0.2)
臨床検査	3(1.1)	0	3(0.6)
心電図QT延長	2(0.7)	0	2(0.4)
酸素飽和度低下	1(0.4)	0	1(0.2)
免疫系障害	1(0.4)	0	1(0.2)
薬物過敏症	1(0.4)	0	1(0.2)
精神障害	1(0.4)	0	1(0.2)
うつ病	1(0.4)	0	1(0.2)

(承認時)

MMY3007試験におけるinfusion reaction*発現頻度一覧

*本剤投与開始日から投与翌日までに発現した145のMedDRA version 20.0 基本語(PT)に該当する事象(P75参照)

試験名	MMY3007試験
	造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 ダラツムマブ、ボルテゾミブ、メルファラン及びprednisone*/プレドニゾロン併用療法 *国内未承認
安全性解析対象症例数	333
副作用発現症例数	103
副作用発現症例率(%)	30.9

副作用の種類	発現症例数(%)
	MMY3007試験
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50(15.0)
呼吸困難	23(6.9)
気管支痙攣	10(3.0)
咳嗽	10(3.0)
咽喉刺激感	6(1.8)

副作用の種類	発現症例数(%)
	MMY3007試験
低酸素症	4(1.2)
鼻閉	4(1.2)
喘鳴	4(1.2)
肺水腫	2(0.6)
頻呼吸	2(0.6)
発声障害	1(0.3)
喉頭痙攣	1(0.3)
口腔咽頭痛	1(0.3)
咽頭異常感覚	1(0.3)
くしゃみ	1(0.3)
咽喉絞扼感	1(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	34(10.2)
悪寒	21(6.3)
発熱	12(3.6)
疲労	3(0.9)
胸部不快感	1(0.3)
溢出	1(0.3)
注射部位紅斑	1(0.3)
倦怠感	1(0.3)
非心臓性胸痛	1(0.3)
疼痛	1(0.3)
血管障害	25(7.5)
高血圧	18(5.4)
低血圧	7(2.1)
胃腸障害	20(6.0)
悪心	11(3.3)
嘔吐	8(2.4)
下痢	5(1.5)
腹痛	2(0.6)
消化不良	1(0.3)
神経系障害	14(4.2)
頭痛	6(1.8)
振戦	6(1.8)
錯感覚	2(0.6)
体位性めまい	1(0.3)
異常感覚	1(0.3)
皮膚および皮下組織障害	14(4.2)
そう痒症	4(1.2)
多汗症	3(0.9)

副作用の種類	発現症例数(%)
	MMY3007試験
発疹	3(0.9)
紅斑性皮疹	2(0.6)
紅斑	1(0.3)
皮膚反応	1(0.3)
蕁麻疹	1(0.3)
臨床検査	8(2.4)
酸素飽和度低下	7(2.1)
呼吸音異常	1(0.3)
心臓障害	7(2.1)
上室性頻脈	3(0.9)
狭心症	2(0.6)
洞性徐脈	2(0.6)
頻脈	1(0.3)
眼障害	3(0.9)
眼そう痒症	1(0.3)
縮瞳	1(0.3)
眼充血	1(0.3)
免疫系障害	3(0.9)
薬物過敏症	1(0.3)
過敏症	1(0.3)
季節性アレルギー	1(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	3(0.9)
背部痛	1(0.3)
筋骨格不快感	1(0.3)
筋肉痛	1(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.3)
注入に伴う反応	1(0.3)
精神障害	1(0.3)
激越	1(0.3)

(効能追加承認時)

MMY3008試験におけるinfusion reaction*発現頻度一覧

*ダラツムマブ投与開始日から投与翌日までに発現した156のMedDRA version 20.0 基本語(PT)に該当する事象(P75、76参照)

試験名	MMY3008試験 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の 多発性骨髄腫を対象とした 海外第Ⅲ相試験 ダラツムマブ、レナリドミド及びデキサメタゾン 併用療法
安全性解析対象症例数	364
副作用発現症例数	203
副作用発現症例率(%)	55.8

副作用の種類	発現症例数(%)
	MMY3008試験
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90(24.7)
呼吸困難	39(10.7)
咳嗽	31(8.5)
咽喉刺激感	10(2.7)
気管支痙攣	8(2.2)
鼻漏	8(2.2)
鼻閉	6(1.6)
くしゃみ	4(1.1)
咽喉絞扼感	4(1.1)
喘鳴	4(1.1)
発声障害	3(0.8)
低酸素症	3(0.8)
口腔咽頭痛	3(0.8)
喘息	1(0.3)
咽喉乾燥	1(0.3)
喉頭不快感	1(0.3)
喉頭痙攣	1(0.3)
咽頭浮腫	1(0.3)
咽頭異常感覚	1(0.3)
気道うっ血	1(0.3)
アレルギー性鼻炎	1(0.3)
低音性連続性ラ音	1(0.3)
上気道咳症候群	1(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	82(22.5)
疲労	33(9.1)
悪寒	27(7.4)

副作用の種類	発現症例数(%)
	MMY3008試験
発熱	13(3.6)
胸部不快感	8(2.2)
倦怠感	2(0.5)
非心臓性胸痛	2(0.5)
胸痛	1(0.3)
溢出	1(0.3)
顔面痛	1(0.3)
高熱	1(0.3)
注入部位熱感	1(0.3)
疼痛	1(0.3)
分泌物分泌	1(0.3)
胃腸障害	55(15.1)
悪心	26(7.1)
下痢	20(5.5)
嘔吐	8(2.2)
消化不良	4(1.1)
腹痛	2(0.5)
上腹部痛	2(0.5)
口の間覚鈍麻	1(0.3)
口の錯覚	1(0.3)
神経系障害	44(12.1)
頭痛	11(3.0)
味覚異常	9(2.5)
錯覚	9(2.5)
浮動性めまい	7(1.9)
振戦	7(1.9)
体位性めまい	1(0.3)
異常感覚	1(0.3)
意識消失	1(0.3)
血管障害	34(9.3)
高血圧	17(4.7)
低血圧	10(2.7)
潮紅	4(1.1)
ほてり	3(0.8)
皮膚および皮下組織障害	25(6.9)
発疹	9(2.5)

副作用の種類	発現症例数(%)
	MMY3008試験
紅斑	4(1.1)
そう痒症	4(1.1)
多形紅斑	1(0.3)
多汗症	1(0.3)
全身性そう痒症	1(0.3)
全身性皮疹	1(0.3)
斑状皮疹	1(0.3)
斑状丘疹状皮疹	1(0.3)
そう痒性皮疹	1(0.3)
皮膚反応	1(0.3)
顔面腫脹	1(0.3)
蕁麻疹	1(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	16(4.4)
筋痙縮	10(2.7)
背部痛	2(0.5)
筋肉痛	2(0.5)
筋攣縮	1(0.3)
筋骨格痛	1(0.3)
心臓障害	7(1.9)
頻脈	4(1.1)
洞性頻脈	2(0.5)
動悸	1(0.3)
洞性徐脈	1(0.3)
眼障害	6(1.6)
流涙増加	2(0.5)
霧視	2(0.5)
結膜充血	1(0.3)
眼そう痒症	1(0.3)
臨床検査	5(1.4)
酸素飽和度低下	4(1.1)
血圧上昇	1(0.3)
免疫系障害	3(0.8)
過敏症	3(0.8)
精神障害	3(0.8)
不安	2(0.5)
神経過敏	1(0.3)

副作用の種類	発現症例数(%)
	MMY3008試験
耳および迷路障害	1(0.3)
回転性めまい	1(0.3)

(用法用量追加承認時)

20160275試験(CANDOR試験)におけるinfusion reaction*発現頻度一覧

*ダラツムマブ投与開始日から投与翌日までに発現した196のMedDRA version 22.0 基本語(PT)に該当する事象(P76参照)

試験名	20160275試験(CANDOR試験)
	1~3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 ダラツムマブ、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用療法
安全性解析対象症例数	308
副作用発現症例数	127
副作用発現症例率(%)	41.2

副作用の種類	発現症例数(%)
	20160275試験
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23(7.5)
呼吸困難	11(3.6)
咳嗽	7(2.3)
発声障害	3(1.0)
くしゃみ	3(1.0)
鼻漏	2(0.6)
肺水腫	2(0.6)
気管支痙攣	1(0.3)
咽喉刺激感	1(0.3)
湿性咳嗽	1(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	39(12.7)
発熱	13(4.2)
疲労	10(3.2)
悪寒	8(2.6)
疼痛	5(1.6)
胸部不快感	1(0.3)
倦怠感	1(0.3)
インフルエンザ様疾患	1(0.3)
高熱	1(0.3)
分泌物分泌	1(0.3)
胸痛	1(0.3)
胃腸障害	27(8.8)
嘔吐	14(4.5)

副作用の種類	発現症例数(%)
	20160275試験
悪心	12(3.9)
下痢	8(2.6)
消化不良	1(0.3)
上腹部痛	1(0.3)
嚥下痛	1(0.3)
血液およびリンパ系障害	31(10.1)
血小板減少症	20(6.5)
貧血	17(5.5)
血管障害	10(3.2)
高血圧	4(1.3)
低血圧	4(1.3)
ほてり	2(0.6)
神経系障害	8(2.6)
頭痛	6(1.9)
浮動性めまい	1(0.3)
味覚異常	1(0.3)
皮膚および皮下組織障害	11(3.6)
そう痒症	2(0.6)
発疹	2(0.6)
蕁麻疹	2(0.6)
多汗症	1(0.3)
紅斑	1(0.3)
アレルギー性皮膚炎	1(0.3)
そう痒性皮疹	1(0.3)
皮膚反応	1(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	6(1.9)
筋肉痛	2(0.6)
筋痙縮	1(0.3)
筋骨格系胸痛	1(0.3)
関節痛	1(0.3)
骨痛	1(0.3)
心臓障害	4(1.3)
狭心症	2(0.6)
頻脈	1(0.3)
洞性頻脈	1(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	23(7.5)
注入に伴う反応	23(7.5)
感染症および寄生虫症	4(1.3)
上気道感染	2(0.6)

副作用の種類	発現症例数(%)
	20160275試験
鼻炎	2(0.6)
上咽頭炎	1(0.3)
免疫系障害	3(1.0)
過敏症	3(1.0)

(用法用量追加承認時)

部分集団別の有害事象発現状況⁴²⁾

MMY3004試験、MMY3003試験、GEN503試験併合及びMMY1001試験の本剤併用群(DBd群、DLd群、DPd*群)で認められた有害事象を解析した。ベースラインの腎機能を除く部分集団(年齢、性別、人種、肝機能の状況、地域)において、有害事象並びに重篤な有害事象の発現割合は10%未満の差であった。中等度腎機能障害の集団の重篤な有害事象の発現割合は58.5%(93/159例)であり、全体の46.4%(308/664例)よりも高かった。また、高度腎機能障害の集団に関しては患者が12例と少なかったため意味のある比較はできなかった。

*DPd: 本剤、ポマリドミド及びデキサメタゾン

	解析対象症例数	有害事象の発現例数(%)	重篤な有害事象の発現例数(%)
全症例	664	656(98.8)	308(46.4)
年齢			
18~65歳未満	336	332(98.8)	140(41.7)
65~75歳未満	269	266(98.9)	135(50.2)
75歳以上	59	58(98.3)	33(55.9)
性別			
男性	382	378(99.0)	191(50.0)
女性	282	278(98.6)	117(41.5)
人種			
白人	527	519(98.5)	253(48.0)
その他	137	137(100.0)	55(40.1)
腎機能(CrCL)			
正常(90mL/min以上)	240	238(99.2)	99(41.3)
軽度腎機能障害(60~90mL/min未満)	249	245(98.4)	104(41.8)
中等度腎機能障害(30~60mL/min未満)	159	157(98.7)	93(58.5)
高度腎機能障害(30mL/min未満)	12	12(100.0)	10(83.3)
肝機能			
正常	570	563(98.8)	263(46.1)
肝機能障害*1	86	85(98.8)	39(45.3)
地域*2			
West EU+US+CAN	398	396(99.5)	190(47.7)
その他	266	260(97.7)	118(44.4)

*1 NCI Organ Dysfunction criteriaによる軽度82例、中等度3例、重度1例

*2 West EU+US+CAN: ベルギー、デンマーク、ギリシャ、オランダ、フランス、英国、スウェーデン、イタリア、スペイン、米国、カナダ
 その他: オーストラリア、イスラエル、日本、韓国、トルコ、台湾、ポーランド、ブラジル、チェコ共和国、ハンガリー、メキシコ、ロシア、ウクライナ

(承認時までのMMY3004試験、MMY3003試験、GEN503試験、MMY1001試験を併合)

MMY2002試験、GEN501試験及びMMY1002試験併合の本剤16mg/kg群で認められた有害事象を解析した。部分集団別の有害事象の発現割合は、10%未満の差であった。腎機能別の部分集団では、ベースラインのCrCLが30mL/min未満の患者数が5例と少ないため、意味のある比較はできなかった。なお、ベースラインで軽度の肝機能障害を有する患者での重篤な有害事象の発現割合は42.9%(9/21例)であり、全体の32.1%(50/156例)よりも高い傾向にあったが、正常な肝機能を有する患者との比較で明らかな傾向は認められなかった。

	解析対象症例数	有害事象の発現例数(%)	重篤な有害事象の発現例数(%)
全症例	156	154(98.7)	50(32.1)
年齢			
18～65歳未満	86	86(100.0)	26(30.2)
65～75歳未満	54	52(96.3)	20(37.0)
75歳以上	16	16(100.0)	4(25.0)
性別			
男性	84	82(97.6)	24(28.6)
女性	72	72(100.0)	26(36.1)
人種			
白人	119	117(98.3)	40(33.6)
その他	37	37(100.0)	10(27.0)
腎機能(CrCL)			
60mL/min以上	95	94(98.9)	29(30.5)
30～60mL/min未満	56	56(100.0)	19(33.9)
30mL/min未満	5	4(80.0)	2(40.0)
肝機能			
正常	134	132(98.5)	40(29.9)
軽度肝機能障害*1	21	21(100.0)	9(42.9)
地域			
EU	40	39(97.5)	15(37.5)
北米、日本*2	116	115(99.1)	35(30.2)

*1 NCI Organ Dysfunction criteriaによる軽度肝機能障害(total bilirubin \leq ULN and AST $>$ ULN)

*2 MMY1002試験の日本人5例のデータを組み入れた

(承認時までのMMY2002試験、GEN501試験、MMY1002試験を併合)

MMY3007試験の本剤併用群(DMPB群)で認められた有害事象を解析した。年齢の増加に伴い有害事象が増加する傾向が認められた。性別、人種及び地域別の部分集団において、有害事象並びに重篤な有害事象の発現割合は10%未満の差であった。ベースラインで腎機能障害を有する患者(CrCL 90mL/min未満)での重篤な有害事象の発現割合は43.4%(119/274例)であり、腎機能が正常な患者の32.2%(19/59例)よりも高い傾向が認められた。なお、白人以外の患者数(40例)及び肝機能障害を有する患者数(43例)が少なかったため、人種別及び肝機能別の部分集団解析の解釈には限界があった。

	解析対象症例数	有害事象の発現例数(%)	重篤な有害事象の発現例数(%)
全症例	333	321(96.4)	138(41.4)
年齢			
18～65歳未満	36	31(86.1)	10(27.8)
65～75歳未満	200	195(97.5)	76(38.0)
75歳以上	97	95(97.9)	52(53.6)
性別			
男性	152	144(94.7)	68(44.7)
女性	181	177(97.8)	70(38.7)
人種			
白人	293	281(95.9)	119(40.6)
その他	40	40(100.0)	19(47.5)
腎機能(CrCL)			
正常(90mL/min以上)	59	54(91.5)	19(32.2)
軽度腎機能障害(60～90mL/min未満)	136	134(98.5)	59(43.4)
中等度腎機能障害(30～60mL/min未満)	136	131(96.3)	58(42.6)
高度腎機能障害(30mL/min未満)	2	2(100.0)	2(100.0)
肝機能			
正常	287	276(96.2)	116(40.4)
肝機能障害*1	43	42(97.7)	21(48.8)
地域			
EU*2	286	274(95.8)	117(40.9)
その他	47	47(100.0)	21(44.7)

*1 NCI Organ Dysfunction criteriaによる軽度(total bilirubin \leq ULN and AST $>$ ULN or ULN $<$ total bilirubin \leq 1.5 \times ULN)、中等度(1.5 \times ULN $<$ total bilirubin \leq 3 \times ULN)の患者。高度肝機能障害患者(total bilirubin $>$ 3 \times ULN)は本試験には含まれていなかった。

*2 トルコ、ロシアを含む

(承認時までのMMY3007試験)

MMY3008試験の本剤併用群(DLd群)で認められた有害事象を解析した。有害事象の発現率は100%であった。年齢区分別、性別、腎機能別及び地域別の重篤な有害事象の発現割合は、10%未満の差であった。なお、白人以外の患者数(30例)及び肝機能障害を有する患者数(31例)が少なかったため、人種別及び肝機能別の部分集団解析の解釈には限界があった。

	解析対象症例数	有害事象の発現例数(%)	重篤な有害事象の発現例数(%)
全症例	364	364(100.0)	229(62.9)
年齢			
75歳未満	207	207(100.0)	126(60.9)
75歳以上	157	157(100.0)	103(65.6)
性別			
男性	188	188(100.0)	121(64.4)
女性	176	176(100.0)	108(61.4)
人種			
白人	334	334(100.0)	210(62.9)
その他*1	30	30(100.0)	19(63.3)
腎機能(CrCL)			
正常(90mL/min以上)	61	61(100.0)	40(65.6)
軽度腎機能障害(60~90mL/min未満)	145	145(100.0)	91(62.8)
中等度腎機能障害(30~60mL/min未満)	151	151(100.0)	94(62.3)
高度腎機能障害(30mL/min未満)	7	7(100.0)	4(57.1)
肝機能			
正常	332	332(100.0)	209(63.0)
肝機能障害*2	31	31(100.0)	20(64.5)
地域			
北米	99	99(100.0)	62(62.6)
その他	265	265(100.0)	167(63.0)

*1 白人以外、不明又は報告なしの人種を含む

*2 肝機能障害は、軽度(total bilirubin \leq ULN and AST>ULN)又は(ULN<total bilirubin \leq 1.5 \times ULN)、中等度(1.5 \times ULN<total bilirubin \leq 3 \times ULN)及び重度(total bilirubin>3 \times ULN)を含む
(承認時までのMMY3008試験)

20160275試験(CANDOR試験)の本剤併用群(DCd群)で認められた有害事象を解析した。有害事象の発現率は99.4%であった。年齢、性別、肝機能及び地域別の有害事象及び重篤な有害事象は10%未満の差であった。なお、腎機能別においては、部分集団間で被験者数にばらつきがあり、15mL/min以上30mL/min未満の患者数(5例)が特に少なかったため、結果の解釈には限界があった。

	解析対象症例数	有害事象の発現例数(%)	重篤な有害事象の発現例数(%)
全症例	308	306(99.4)	173(56.2)
年齢			
65歳未満	162	161(99.4)	85(52.5)
65歳以上	146	145(99.3)	88(60.3)
75歳未満	280	279(99.6)	157(56.1)
75歳以上	28	27(96.4)	16(57.1)
性別			
男性	174	174(100.0)	99(56.9)
女性	134	132(98.5)	74(55.2)
腎機能(CrCL)			
$\geq 15 \sim < 30$ mL/min	5	5(100.0)	4(80.0)
$\geq 30 \sim < 50$ mL/min	32	31(96.9)	25(78.1)
$\geq 50 \sim < 80$ mL/min	96	95(99.0)	47(49.0)
≥ 80 mL/min	174	174(100.0)	96(55.2)
肝機能			
正常	269	267(99.3)	146(54.3)
軽度	24	24(100.0)	15(62.5)
地域			
北米	21	21(100.0)	13(61.9)
欧州	203	201(99.0)	109(53.7)
アジア太平洋	84	84(100.0)	51(60.7)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤は赤血球上のCD38と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するために、ジチオスレイトール(DTT)処理(本剤と赤血球上のCD38との結合を阻害する)を考慮すること。Kell血液型抗原はDTT処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいてKell血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。⁴¹⁾[8.2参照]

12.2 本剤はヒトIgG κ 型モノクローナル抗体であり、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgG κ 型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効(CR)の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

(解説)

12.1 本剤は赤血球上のCD38と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するための方法として、ジチオスレイトール(DTT)処理を考慮すること。Kell血液型抗原はDTT処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいてKell血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。

12.2 本剤は他のIgG1モノクローナル抗体と同様に、Mタンパクをモニタリングするために使用される血清蛋白電気泳動法及び免疫固定法のいずれでも検出される可能性がある。この干渉は、IgG1 κ 型多発性骨髄腫患者において、完全奏効(CR)の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。臨床試験では、CR及びstringent CR(sCR)を正確に確認するため、本剤の干渉が疑われた場合、本剤を内因性M蛋白と区別する反射測定(DIRA : daratumumab-specific immunofixation reflex assay)を使用した。

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤が無色から黄色であることを確認する。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。
- 14.1.2 無菌環境下において、日局生理食塩液の点滴バッグ又は容器より、追加する本剤と同量抜き取る。
- 14.1.3 本剤を必要量抜き取り、日局生理食塩液の点滴バッグ及び容器に本剤を加える。ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリオレフィン混合製又はエチレンビニルアセテートの点滴バッグ及び容器を用いること。希釈は無菌環境下で行うこと。未使用残液については適切に廃棄すること。
- 14.1.4 穏やかに混和し、振盪又は凍結させないこと。

(解説)

臨床試験で用いられた手順を元に設定している。本文の記載に従い適切に本剤の調製及び投与を行うこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤投与前に粒子や変色の有無を目視で確認すること。本剤はタンパク質であるため、本剤の希釈液は半透明又は白色の粒子が認められる可能性がある。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。
- 14.2.2 本剤は保存剤を含んでいないため、室内光下にて室温のもと、本剤の希釈液は投与時間も含め15時間以内に投与すること。
- 14.2.3 希釈後直ちに投与しない場合は、遮光下にて2℃～8℃で24時間保管することができる。冷凍しないこと。
- 14.2.4 本剤の希釈液を投与する際は、パイロジェンフリー(エンドトキシンフリー)で蛋白結合性の低いポリエーテルスルホン、ポリスルホン製のインラインフィルター(ポアサイズ0.22 μ m又は0.2 μ m)を用いて投与すること。また、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン又はポリエチレン製で輸液ポンプを備えた投与セットを用いること。
- 14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。
- 14.2.6 再利用のために、未使用残液を保管しないこと。未使用残液については適切に廃棄すること。

(解説)

臨床試験で用いられた手順を元に設定している。本文の記載に従い適切に本剤の調製及び投与を行うこと。

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

本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.3% (2例) であり、このうち1例においては、本剤に対する中和抗体を認めた。

(解説)

再発又は難治性、及び未治療の多発性骨髄腫を対象とした臨床試験 (GEN503、MMY1001、MMY1005、MMY3003、MMY3004、MMY3007、MMY3008及びMMY1006) の解析結果に基づく。計788例中2例に抗体産生が認められた。

(2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

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⁴³⁾

心血管系、呼吸系及び中枢神経系に関する評価項目を、チンパンジー6週間反復静脈内投与毒性試験において評価した。

心血管系(心電図、血圧、脈拍数)、呼吸系(呼吸数)、中枢神経系(一般状態、体温)のいずれにおいても、ダラツムマブの投与に関連した有害な影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験^{44, 45)}

1) ヒト末梢血単核球(PBMC)の増殖及びサイトカイン放出に対する作用<in vitro>

ヒトPBMCを用いた検討において、ダラツムマブは標的特異的なT細胞増殖及び標的に関連したサイトカイン放出を誘導しなかった。

2) ヒト及びチンパンジーの血小板に対する結合<in vitro>

ヒト及びチンパンジーの血液試料を用いた検討において、血小板に対するダラツムマブの結合には種差が認められた。チンパンジー血小板に対するダラツムマブの結合は、1.23~100 µg/mLで約70%、0.05 µg/mLでは約8%であったのに対し、ヒト血小板に対するダラツムマブの結合は、100 µg/mLで約43%、3.7 µg/mLで約28%であり、0.05 µg/mLの低濃度においても結合率のそれ以上の減少はみられなかった。チンパンジーの血小板にはダラツムマブの結合部位があり、その結合親和性(EC₅₀値)は約1 µg/mL付近であることが示された。一方、検討したダラツムマブの濃度範囲では結合が飽和せず、ダラツムマブのEC₅₀値は算出できなかった。

3) ヒト赤血球の溶血に対する作用<in vitro>

健康成人2例から採取した赤血球を用いた検討において、ダラツムマブによる溶血はみられなかった。

4) 様々な多発性骨髄腫治療薬とダラツムマブの併用による相互作用の可能性<in vitro>

新鮮分離多発性骨髄腫細胞及び骨髄腫細胞株(UM-9)において、レナリドミドの前処理によりダラツムマブの細胞傷害作用は増強が認められた。

また、多発性骨髄腫患者より採取した新鮮分離骨髄腫単核球細胞において、レナリドミド又はボルテゾミブの単独並びにレナリドミドとボルテゾミブの併用療法にダラツムマブを併用したところ、いずれの組み合わせの群でも多発性骨髄腫細胞に対する傷害作用の増強がみられた。さらに、レナリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの三剤併用療法又はメルファラン、プレドニゾン及びボルテゾミブの三剤併用療法とダラツムマブを併用したところ、それぞれの三剤併用療法と比べ、多発性骨髄腫細胞に対する傷害作用の増強がみられた。

以上より、既存の多発性骨髄腫治療薬とダラツムマブの併用は有用であり、併用による薬理効果の減弱はみられないことが示された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考：チンパンジーにおける検討>⁴³⁾

チンパンジー6週間反復静脈内投与毒性試験の一部として急性毒性を評価した。

チンパンジーにダラツムマブを5及び25mg/kgの用量で単回静脈内投与したとき、5mg/kg投与群(2例)のうち1例が死亡した。概略の致死量は5mg/kgであった。

(2)反復投与毒性試験⁴³⁾

動物種 性別及び動物数	投与経路、 投与期間 (回復期間)	投与量	結果
チンパンジー 雌雄各2例 第1群：雌雄各1例 第2群：雌雄各1例	静脈内持続投与 6週間 (13又は15週間)	第1群： 0→5(mg/kg/週) ^{*1} 第2群： 0→25(mg/kg/週) ^{*2}	≥5(mg/kg/週)：気管粘液の産生増加、排便、好中球増加、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)延長、リンパ球・血小板・IgG・IgM減少 5(mg/kg/週)：死亡(雌1例) 死亡例にみられた所見：サイトカイン放出反応(くしゃみ、TNF-α・IL-6・IFN-γ検出、気管及び鼻孔から泡沫状液体の大量排出) 25(mg/kg/週)：サイトカイン放出反応(くしゃみ、粘液産生増加)、粘膜蒼白、下痢、軟便、食欲低下 ・無毒性量：5mg/kg未満

*1 溶媒投与の1週間後に、ダラツムマブ5mg/kgを30分間かけて静脈内持続投与(以後、1週間ごとにダラツムマブ5mg/kgを計6回、静脈内持続投与)。

*2 5mg/kgの初回静脈内持続投与時にサイトカイン放出反応が認められ、雌1例が死亡したため、過剰なサイトカイン放出を予防する目的で、溶媒投与の2週間後にダラツムマブ10mgを静脈内にボーラスで前投与し、その24時間後にダラツムマブ25mg/kgを1時間かけて静脈内持続投与。ダラツムマブの2～6回目の静脈内持続投与時間は30分間。

(3)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6)局所刺激性試験⁴³⁾

チンパンジー6週間反復投与試験において、静脈内持続投与後に認められた注射部位反応は静脈穿刺に伴って通常みられる変化であった。

(7)その他の特殊毒性

1) 組織交差反応性(*in vitro*)⁴⁶⁾

ダラツムマブとヒト組織及びチンパンジー組織との結合性を評価した。ダラツムマブとの特異的結合が認められた組織は、ほとんどがリンパ系組織であった。なお、いずれの種においてもダラツムマブとの結合が複数組織の細胞質に認められたが、モノクローナル抗体は細胞内に移行しない。

2) 免疫毒性(チンパンジー)⁴³⁾

チンパンジー6週間反復投与試験において免疫毒性を評価した。

末梢血のフローサイトメトリーにおいて、25mg/kg投与群で単核球サブセットの細胞数の変化が最も高頻度に観察され、ダラツムマブ陽性ヘルパーT細胞(投与期間及び休薬期間)、NK細胞(休薬期間)及びB細胞(投与期間：一過性変化)の減少が認められた。骨髄のフローサイトメトリーにおいて、5及び25mg/kg投与群で単核球サブセットの細胞数の変化が観察されたが、ほとんどの変化に明らかな用量相関性は認められなかった。リンパ節のフローサイトメトリーにおいて、25mg/kg投与群で単核球サブセットの細胞数の変化が最も高頻度に観察された。ヘルパーTリンパ球、細胞傷害性/サブプレッサーTリンパ球、NK細胞及び白血球において、細胞サブセットの構成比にダラツムマブ投与による変化が認められ、ダラツムマブと結合する細胞と一致した。

3) 抗原性(チンパンジー)⁴³⁾

チンパンジー6週間反復投与試験において、抗薬物抗体(ADA)は検出されなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ダラザレックス®点滴静注100mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品※
※注意－医師等の処方箋により使用すること
ダラザレックス®点滴静注400mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品※
※注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ダラツムマブ(遺伝子組換え) 劇薬

2. 有効期間

有効期間：24ヵ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

5. 患者向け資料

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり(日本語版)：有り(100mg、400mg)
- ・くすりのしおり(英語版)：有り(100mg、400mg)
- ・RMPのリスク最小化活動のために作成された患者向け資料：患者IDカード
詳細：<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291437>(2021年8月アクセス)
(「I.概要に関する項目」、「XIII.備考 その他の関連資料」の項参照)
- ・その他患者向け資料：説明冊子「ダラザレックス®で多発性骨髄腫を治療される方へ」
詳細：<https://www.janssenpro.jp/product/dzx/dzx>(2021年8月アクセス)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：イキサゾミブクエン酸エステル、エロツズマブ(遺伝子組換え)、カルフィルゾミブ、パノビノスタット乳酸塩、ポマリドミド、レナリドミド水和物、サリドマイド、ボルテゾミブ、イサツキシマブ(遺伝子組換え)

7. 国際誕生年月日

2015年11月16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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ダラザレックス®点滴静注100mg	2017年9月27日	22900AMX00983000	2017年11月22日	2017年11月22日
ダラザレックス®点滴静注400mg	2017年9月27日	22900AMX00984000	2017年11月22日	2017年11月22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

効能又は効果の追加及び用法及び用量の追加 2019年8月22日

追加された効能又は効果

多発性骨髄腫

追加された用法及び用量

ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン併用の場合：

1週間間隔(1～6週目)、3週間間隔(7～54週目)及び4週間間隔(55週目以降)

用法及び用量の追加 2019年12月20日

追加された用法及び用量(レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合として)

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回16mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法の投与間隔で点滴静注する。

A法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

用法及び用量の追加 2020年11月

追加された用法及び用量(カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合として)

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回16mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法の投与間隔で点滴静注する。

なお、初回は分割投与(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回8mg/kgを1日目及び2日目に投与)することもできる。

A法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

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

再発又は難治の多発性骨髄腫 10年(満了年月：2027年9月26日)(希少疾病用医薬品)

多発性骨髄腫 再発又は難治の多発性骨髄腫の残余期間(満了年月：2027年9月26日)(希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算コード
ダラザレックス®点滴静注100mg	4291437A1028	4291437A1028	125948301	622594801
ダラザレックス®点滴静注400mg	4291437A2024	4291437A2024	125947601	622594701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績
(社内資料、2017年9月27日承認、CTD2.7.6.8/2019年8月22日承認、CTD2.7.6.2) (J901081)
- 2)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績
[社内資料54767414MMY1001試験(DCd cohorts) 承認時評価資料、2020年11月、CTD2.7.2.2/2.7.6.2]
(J9X0844)
- 3)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績
(社内資料54767414MMY1005試験 承認時評価資料、2017年9月27日承認、CTD2.7.3/2.7.6.6) (J901079)
- 4)Iida S, et al.: Int J Hematol., 107: 460-467, 2018 (PMID: 29260507) (J109035)
- 5)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績
(社内資料GEN503試験、2017年9月27日承認、CTD2.7.6.7) (J901080)
- 6)Dimopoulos MA, et al.: N Engl J Med., 375: 1319-1331, 2016(承認時評価資料) (PMID: 27705267) (J107625)
- 7)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績
(社内資料54767414MMY3003試験 承認時評価資料、2017年9月27日承認、CTD2.7.6.1) (J901077)
- 8)Palumbo A, et al.: N Engl J Med., 375: 754-766, 2016(承認時評価資料) (PMID: 27557302) (J107624)
- 9)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績
(社内資料54767414MMY3004試験 承認時評価資料、2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2) (J901078)
- 10)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績
[社内資料20160275試験(CANDOR試験)承認時評価資料、2020年11月、CTD2.7.3/2.7.4.2/2.7.6.1]
(J9X0843)
- 11)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績
(社内資料54767414MMY1002試験 承認時評価資料、2017年9月27日承認、CTD2.7.6.5) (J901085)
- 12)Lokhorst HM, et al.: N Engl J Med., 373: 1207-1219, 2015(承認時評価資料) (PMID: 26308596) (J107623)
- 13)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績
(社内資料GEN501試験 承認時評価資料、2017年9月27日承認、CTD2.7.6.4) (J901083)
- 14)Lonial S, et al.: Lancet, 387: 1551-1560, 2016(承認時評価資料) (PMID: 26778538) (J107640)
- 15)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績
(社内資料54767414MMY2002試験 承認時評価資料、2017年9月27日承認、CTD2.7.6.3) (J901082)
- 16)Usmani SZ, et al.: Blood, 128: 37-44, 2016(承認時評価資料) (PMID: 27216216) (J107642)
- 17)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績
(社内資料54767414MMY2002試験及びGEN501試験Part2併合 承認時評価資料、2017年9月27日承認、
CTD2.7.3.3) (J901084)
- 18)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績
(社内資料54767414MMY3007試験 承認時評価資料、2019年8月22日承認、CTD2.7.6.1) (J901251)
- 19)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績
(社内資料54767414MMY1006試験 承認時評価資料、2019年12月20日承認、CTD 2.7.6.2) (J901264)
- 20)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績
(社内資料54767414MMY3008試験 承認時評価資料、2019年12月20日承認、CTD 2.7.6.1) (J901265)
- 21)Facon T, et al.: N Engl J Med., 380: 2104-2115, 2019(承認時評価資料) (PMID: 31141632) (J111554)
- 22)Durie BGM, et al.: Leukemia, 20: 1467-1473, 2006. Corrigenda/Erratum in: Leukemia, 21: 1134, 2007
(PMID: 16855634) (J059479)
- 23)Rajkumar SV, et al.: Blood, 117: 4691-4695, 2011 (PMID: 21292775) (J093294)
- 24)Bladé J, et al.: Br J Haematol., 102: 1115-1123, 1998 (PMID: 9753033) (J044482)
- 25)Rajkumar SV, et al.: Lancet Oncol., 15: e538-548, 2014 (PMID: 25439696) (J103624)
- 26)ダラツムマブの補体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績
(社内資料GMB3003-003、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901086)

- 27)ダラツムマブの抗体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績
(社内資料GMB3003-004、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901087)
- 28)ダラツムマブの抗体依存性細胞貪食作用に関する非臨床成績
(社内資料GMB3003-115、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901088)
- 29)ダラツムマブのCD38酵素活性の調節作用に関する非臨床成績
(社内資料GMB3003-013、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901089)
- 30)ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績
(社内資料GMB3003-011、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901090)
- 31)ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績
(社内資料GMB3003-116、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901091)
- 32)Overdijk MB, et al.: J Immunol., 197: 807-813, 2016 (PMID: 27316683) (J108215)
- 33)de Weers M, et al.: J Immunol., 186: 1840-1848, 2011 (PMID: 21187443) (J108214)
- 34)Overdijk MB, et al.: mAbs, 7: 311-321, 2015 (PMID: 25760767) (J108216)
- 35)ダラツムマブの結合特性に関する非臨床成績
(社内資料GMB3003-002、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901092)
- 36)ダラツムマブの抗腫瘍効果に関する非臨床成績
(社内資料GMB3003-007、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901093)
- 37)Krejci J, et al.: Blood, 128: 384-394, 2016 (PMID: 27222480) (J108217)
- 38)ダラツムマブの母集団薬物動態解析(社内資料、2017年9月27日承認、CTD2.7.2.3) (J901094)
- 39)Mascelli MA, et al.: J Clin Pharmacol., 47: 553-565, 2007 (PMID: 17379759) (J108213)
- 40)Tabrizi MA, et al.: Drug Discov Today, 11: 81-88, 2006 (PMID: 16478695) (J083472)
- 41)Chapuy CI, et al.: Transfusion, 56: 2964-2972, 2016 (PMID: 27600566) (J107877)
- 42)ダラツムマブの部分集団別の有害事象発現状況
(社内資料、2017年9月27日承認、CTD2.7.4.6/2019年8月22日承認、CTD2.7.4.4/2019年12月20日承認、
CTD2.7.4.4) (J901095)
- 43)ダラツムマブの反復投与毒性試験(社内資料、2017年9月27日承認、CTD2.6.2/2.6.6) (J901097)
- 44)ダラツムマブの副次的薬理試験(社内資料、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.3) (J901096)
- 45)ダラツムマブの薬力学的相互作用試験(社内資料、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.5) (J901098)
- 46)ダラツムマブの組織交差反応性試験(社内資料、2017年9月27日承認、CTD2.6.6.8) (J901099)
- 47)ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績(社内資料54767414MMY3007試験) (J901323)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、単剤療法として2015年11月に米国で「プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬の両剤に難治性の多発性骨髄腫」の適応で承認 (Accelerated approval)された。欧州では2016年5月に「プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む前治療歴を有し、直近の治療に対して疾患進行を示した再発又は難治性の多発性骨髄腫」の適応、2018年5月に米国で、2018年8月に欧州で「造血幹細胞移植を伴う大量化学療法に適応とならない未治療の多発性骨髄腫」の適応で承認された。2020年3月現在で、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する適応にて、世界80以上の国と地域で承認されている。また、未治療の多発性骨髄腫に対する適応については、50以上の国と地域で承認されている。

本邦における効能・効果及び用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

多発性骨髄腫

6. 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ (遺伝子組換え)として、1回16mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。なお、初回は分割投与 (ダラツムマブ (遺伝子組換え)として、1回8mg/kgを1日目及び2日目に投与)することもできる。

A法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法：1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。(2021年8月アクセス)

米国：www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761036

欧州：www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex

米国における承認状況

国名	米国
会社名	Janssen Biotech, Inc.
販売名	DARZALEX [®] (daratumumab) injection, for intravenous use
剤形・規格	5mLバイアル中、ダラツムマブ100mg含有 20mLバイアル中、ダラツムマブ400mg含有
承認年月	2015年11月(単剤療法*) 2016年11月(レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法、並びにボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法*) 2017年6月(ボマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法*) 2018年5月(ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾンとの併用療法**) 2019年2月(分割投与方法) 2019年6月(レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法**) 2019年9月(ボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾンとの併用療法**) 2020年8月(カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法*) *再発又は難治性の多発性骨髄腫 **自家造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫

<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・自家造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者及び少なくとも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に対する本剤、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法 ・自家造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に対する本剤、ボルテゾミブ、メルファレン及びプレドニゾンとの併用療法 ・自家造血幹細胞移植適応の未治療の多発性骨髄腫患者に対する本剤、ボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾンとの併用療法 ・本剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法として、少なくとも1レジメン以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫患者に対する治療 ・レナリドミド及びプロテアソーム阻害薬を含めて2レジメン以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫患者に対する本剤、ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法 ・本剤単剤療法として、プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬の両剤に難治性の多発性骨髄腫患者に対する治療
--------------	---

推奨用量及びスケジュール

前投薬及び後投薬を行うこと。

0.9%塩化ナトリウム注射液(USP)で希釈後、点滴静注としてのみ投与すること。

DARZALEXは医療従事者が投与し、救急医療機器及び適切な医療サポートを直ちに受けられるようにし、Infusion reactionが起こった場合に対処できるようにしておくこと。

併用療法(1サイクル4週間隔のレジメン)及び単剤療法

- ・自家造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫及び再発又は難治性の多発性骨髄腫に対するレナリドミド又は低用量デキサメタゾンとの併用療法
- ・再発又は難治性の多発性骨髄腫に対するレナリドミド又はボマリドミド及び低用量デキサメタゾンとの併用療法
- ・再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する単剤療法

DARZALEXの推奨用量は16mg/kg体重であり、以下の表1の投与スケジュールに従って点滴静注する。

表1：DARZALEXの投与スケジュール

週	スケジュール
1～8週	毎週(計8回投与)
9～24週 ^a	2週間隔(計8回投与)
25週以降、疾患進行まで ^b	4週間隔

a. 2週間隔投与スケジュールの初回投与は9週目

b. 4週間隔投与スケジュールの初回投与は25週目

自家造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対するボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾンとの併用療法(1サイクル6週間隔のレジメン)

DARZALEXの推奨用量は16mg/kg体重であり、以下の表2の投与スケジュールに従って点滴静注する。

表2：DARZALEXの投与スケジュール

週	スケジュール
1～6週	毎週(計6回投与)
7～54週 ^a	3週間隔(計16回投与)
55週以降、疾患進行まで ^b	4週間隔

a. 3週間隔投与スケジュールの初回投与は7週目

b. 4週間隔投与スケジュールの初回投与は55週目

自家造血幹細胞移植適応の未治療の多発性骨髄腫に対するボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾンとの併用療法(1サイクル4週間隔のレジメン)

DARZALEXの推奨用量は16mg/kg体重であり、以下の表3の投与スケジュールに従って点滴静注する。

表3：DARZALEXの投与スケジュール

治療段階	週	スケジュール
導入	1～8週	毎週(計8回投与)
	9～16週 ^a	2週間隔(計4回投与)
大量化学療法およびASCTの中止		
地固め	1～8週 ^b	2週間隔(計4回投与)

a. 2週間隔投与スケジュールの初回投与は9週目

b. 2週間隔投与スケジュールの初回投与はASCT後の再投与時1週目

用法・用量

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対するボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法(1サイクル3週間隔のレジメン)

DARZALEXの推奨用量は16mg/kg体重であり、以下の表4の投与スケジュールに従って点滴静注する。

表4: DARZALEXの投与スケジュール

週	スケジュール
1～9週	毎週(計9回投与)
10～24週 ^a	3週間隔(計5回投与)
25週以降、疾患進行まで ^b	4週間隔

a. 3週間隔投与スケジュールの初回投与は10週目

b. 4週間隔投与スケジュールの初回投与は25週目

DARZALEXを投与できなかった場合

予定どおりDARZALEXを投与できなかった場合は、できる限り早くその投与を行い、投与スケジュールを適宜調整して投与間隔を維持すること。

投与速度及びInfusion reactionの管理

DARZALEXは、以下の表5に示す投与速度で点滴静注すること。投与速度の漸増については、Infusion reactionを発現したことがない場合のみ検討すること。

投与を円滑にするため、1週目の初回投与量16mg/kgを2日連続して1日目、2日目にそれぞれ8mg/kgを分割投与してもよい。

表5: 本剤(16mg/kg)投与速度

	希釈液 用量	初回投与速度 (最初の1時間)	投与速度 増加幅 ^a	最大投与 速度
1週目の投与				
<i>Option 1(単回投与)</i>				
Week 1 Day 1(16mg/kg)	1000mL	50mL/時	1時間毎に50mL/時	200mL/時
<i>Option 2(分割投与)</i>				
Week 1 Day 1(8mg/kg)	500mL	50mL/時	1時間毎に50mL/時	200mL/時
Week 1 Day 2(8mg/kg)	500mL	50mL/時	1時間毎に50mL/時	200mL/時
2週目の投与 ^b (16mg/kg)	500mL	50mL/時	1時間毎に50mL/時	200mL/時
3週目以降の投与 ^c (16mg/kg)	500mL	100mL/時	1時間毎に50mL/時	200mL/時

a. 投与速度の漸増については、Infusion reactionを発現したことがない場合のみ検討すること。

b. 前週でInfusion reactionがない場合のみ希釈液用量500mL(16mg/kg)を使用すること。それ以外の場合は希釈液用量1000mLを用いる。

c. 過去の投与でInfusion reactionがない場合のみ、3週目以降の初回投与速度(100mL/時)を調節する。それ以外の場合は表で示している2週目の投与速度に従って継続して投与する。

Grade/重症度を問わず、Infusion reactionがみられた場合は、本剤の投与を直ちに中断し、症状に対処する。Infusion reactionへの対処に際しては、以下に概説のとおり、投与速度の低下又は投与中止が必要となることがある。

- Grade 1～2(軽度～中等度): Infusion reactionに伴う症状が回復次第、Infusion reactionが起こった投与速度の半分以下の速度で投与を再開すること。その後、Infusion reactionに伴う症状が発現しなければ、臨床的に適切な、最大速度200mL/時までの増加幅と間隔で増量を再開してもよい(表5)。
- Grade 3(重度): Infusion reactionに伴う症状が回復次第、Infusion reactionが発現した速度の半分以下で投与の再開を検討すること。その後、症状が発現しなければ、表5に概説の増加幅と間隔で投与速度の漸増を再開すること。Grade 3の事象に伴う症状が再発する場合は上記の手順を繰り返すこと。Grade 3以上のInfusion reactionが3回起こった場合はDARZALEXの投与を永続的に中止すること。
- Grade 4(生命を脅かす): DARZALEXの投与を永続的に中止すること。

(2021年8月現在)

用法・用量

欧州における承認状況

国名	欧州
会社名	Janssen Biologics B.V.
販売名	DARZALEX 20mg/mL concentrate for solution for infusion
剤形・規格	5mLバイアル中、ダラツムマブ100mg含有 20mLバイアル中、ダラツムマブ400mg含有
承認年月	2016年5月(単剤療法) 2017年4月(レナリドミド及びデキサメタゾン又はボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法) 2018年8月(ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾンとの併用療法) 2018年12月(分割投与方法) 2019年11月(未治療の多発性骨髄腫に対するレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法) 2020年1月(ボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾンとの併用療法)
効能・効果	(DARZALEX併用療法として)ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾンとの併用で、自家造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫成人患者の治療 (DARZALEX併用療法として)ボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾンとの併用で、自家造血幹細胞移植適応な未治療の多発性骨髄腫成人患者の治療 (DARZALEX併用療法として)レナリドミド及びデキサメタゾン又はボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用で、1レジメン以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫成人患者の治療 (DARZALEX単剤療法として)プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む前治療歴を有し、直近の治療に対して疾患進行を示した再発又は難治性の多発性骨髄腫成人患者の治療

DARZALEXの単剤療法及びレナリドミドとの併用療法(4週サイクルレジメン)

DARZALEXの推奨用量は16mg/kg体重であり、以下の表1に示す投与スケジュールに従って点滴静注する。

表1: DARZALEXの単剤療法及びレナリドミドとの併用療法の投与スケジュール(4週サイクルレジメン)

週	スケジュール
1～8週目	毎週(計8回投与)
9～24週目 ^a	2週間隔(計8回投与)
25週目以降、疾患進行まで ^b	4週間隔

a. 2週間隔投与スケジュールの初回投与は9週目

b. 4週間隔投与スケジュールの初回投与は25週目

ボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾンとの併用療法(6週サイクルレジメン)

DARZALEXの推奨用量は16mg/kg体重であり、以下の表2に示す投与スケジュールに従って点滴静注する。

表2: DARZALEXとボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾンとの併用療法の投与スケジュール(6週サイクルレジメン)

週	スケジュール
1～6週	毎週(計6回投与)
7～54週 ^a	3週間隔(計16回投与)
55週以降、疾患進行まで ^b	4週間隔

a. 3週間隔投与スケジュールの初回投与は7週目

b. 4週間隔投与スケジュールの初回投与は55週目

用法・用量

ボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾンとの併用療法(4週サイクルレジメン)

DARZALEXの推奨用量は16mg/kg体重であり、表3の投与スケジュールに従って点滴静注する。

表3: DARZALEXとボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾンとの併用療法の投与スケジュール

治療段階	週	スケジュール
導入	1～8週	毎週(計8回投与)
	9～16週 ^a	2週間隔(計4回投与)
大量化学療法およびASCTの中止		
地固め	1～8週 ^b	2週間隔(計4回投与)

a. 2週間隔投与スケジュールの初回投与は9週目

b. 2週間隔投与スケジュールの初回投与はASCT後の再投与時1週目

ボルテゾミブとの併用療法(3週サイクルレジメン)

DARZALEXの推奨用量は16mg/kg体重であり、表4の投与スケジュールに従って点滴静注する。

表4: DARZALEXとボルテゾミブとの併用療法の投与スケジュール(3週サイクルレジメン)

週	スケジュール
1～9週目	毎週(計9回投与)
10～24週目 ^a	3週間隔(計5回投与)
25週目以降、疾患進行まで ^b	4週間隔

a. 3週間隔投与スケジュールの初回投与は10週目

b. 4週間隔投与スケジュールの初回投与は25週目

投与速度

DARZALEXは、希釈後、下記の表5に示す初回投与速度で点滴静注として投与すること。投与速度の漸増については、Infusion reactionを発現したことがない場合のみ検討すること。

投与を円滑にするため、1週目の初回投与量16mg/kgを2日連続して1日目、2日目にそれぞれ8mg/kgを分割投与してもよい。

表5：本剤投与速度

	希釈液 用量	初回投与速度 (最初の1時間)	投与速度 増加幅 ^a	最大投与 速度
1週目の投与				
<i>Option 1(単回投与)</i>				
Week 1 Day 1(16mg/kg)	1000mL	50mL/時	1時間毎に50mL/時	200mL/時
<i>Option 2(分割投与)</i>				
Week 1 Day 1(8mg/kg)	500mL	50mL/時	1時間毎に50mL/時	200mL/時
Week 1 Day 2(8mg/kg)	500mL	50mL/時	1時間毎に50mL/時	200mL/時
2週目の投与 ^b (16mg/kg)	500mL	50mL/時	1時間毎に50mL/時	200mL/時
3週目以降の投与 ^c (16mg/kg)	500mL	100mL/時	1時間毎に50mL/時	200mL/時

a. 投与速度の漸増については、Infusion reactionを発現したことがない場合のみ検討すること。

b. 前週でInfusion reactionがない場合のみ希釈液用量500mL(16mg/kg)を使用すること。それ以外の場合は希釈液用量1000mLを用いる。

c. 過去の投与でInfusion reactionがない場合のみ、3週目以降の初回投与速度(100mL/時)を調節する。それ以外の場合は表で示している2週目の投与速度に従って継続して投与する。

用法・用量

(2021年8月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりで、米国の添付文書、欧州の SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SPC) の記載及びオーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

<米国の添付文書(2021年8月現在)>

Pregnancy

Risk Summary

DARZALEX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. The assessment of associated risks with daratumumab products is based on the mechanism of action and data from target antigen CD38 knockout animal models (*see Data*). There are no available data on the use of DARZALEX in pregnant women to evaluate drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Animal reproduction studies have not been conducted.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

The combination of DARZALEX and lenalidomide, pomalidomide, or thalidomide is contraindicated in pregnant women, because lenalidomide, pomalidomide, and thalidomide may cause birth defects and death of the unborn child. Lenalidomide, pomalidomide, and thalidomide are only available through a REMS program. Refer to the lenalidomide, pomalidomide, or thalidomide prescribing information on use during pregnancy.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibodies are transferred across the placenta. Based on its mechanism of action, DARZALEX may cause depletion of fetal CD38 positive immune cells and decreased bone density. Defer administering live vaccines to neonates and infants exposed to DARZALEX *in utero* until a hematology evaluation is completed.

Lactation

Risk Summary

There is no data on the presence of daratumumab in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Maternal immunoglobulin G is known to be present in human milk. Published data suggest that antibodies in breast milk do not enter the neonatal and infant circulations in substantial amounts. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child when DARZALEX is administered with lenalidomide, pomalidomide, or thalidomide, advise women not to breastfeed during treatment with DARZALEX. Refer to lenalidomide, pomalidomide, or thalidomide prescribing information for additional information.

Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with DARZALEX and for 3 months after the last dose. Additionally, refer to the lenalidomide, pomalidomide, or thalidomide labeling for additional recommendations for contraception.

<欧州のSPC(2021年8月現在)>

Fertility, pregnancy and lactation

Women of child-bearing potential/Contraception

Women of child-bearing potential should use effective contraception during, and for 3 months after cessation of daratumumab treatment.

Pregnancy

There are no human or animal data to assess the risk of daratumumab use during pregnancy. IgG1 monoclonal antibodies are known to cross the placenta after the first trimester of pregnancy. Therefore daratumumab should not be used during pregnancy unless the benefit of treatment to the woman is considered to outweigh the potential risks to the fetus. If the patient becomes pregnant while taking this medicine, the patient should be informed of the potential risk to the fetus.

Breast-feeding

It is not known whether daratumumab is excreted into human or animal milk.

Maternal IgG is excreted in human milk, but does not enter the neonatal and infant circulations in substantial amounts as they are degraded in the gastrointestinal tract and not absorbed.

The effect of daratumumab on newborns/infants is unknown. A decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue DARZALEX therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No data are available to determine potential effects of daratumumab on fertility in males or females.

<オーストラリアの分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)(2021年8月現在)> : C

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2)小児等への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。米国の添付文書及び欧州のSPCでは安全性に加えて有効性に関する確立していないことが記載されている。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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。

	記載内容
米国の添付文書 (2021年8月現在)	Safety and effectiveness of DARZALEX in pediatric patients have not been established.
欧州のSPC (2021年8月現在)	The safety and efficacy of DARZALEX in children aged below 18 years of age have not been established.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド
- ・患者向け資料：患者IDカード
- ・輸血検査部門向け資料：輸血に関する注意点

詳細：<https://www.janssenpro.jp/product/dzx/dzx> (2021年8月アクセス)

