

ダラザレックス点滴静注 100 mg
ダラザレックス点滴静注 400 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
---------------------------	---

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
DVd	Daratumumab-bortezomib-dexamethasone (ダラツムマブ-ボルテゾミブ-デキサメタゾン)
MM	multiple myeloma (多発性骨髄腫)
Rd	lenalidomide-dexamethasone (レナリドミド-デキサメタゾン)
Vd	bortezomib-dexamethasone (ボルテゾミブ-デキサメタゾン)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ダラツムマブ（遺伝子組換え）（以下本剤）は、Genmab 社により創製された完全ヒト型免疫グロブリンG1κモノクローナル抗体で、多発性骨髄腫（以下MM）を含む造血器腫瘍の腫瘍細胞表面に発現するCD38 抗原に対して特異的に結合することにより、抗腫瘍効果を発揮する薬剤である【2.5.1.1】。

本剤は、米国では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・効果として迅速承認（Accelerated approval）を取得し、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・効果として条件付き承認（Conditional approval）を取得した。また、再発又は難治性のMM患者を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾン（以下Rd）への上乗せ効果を検討する第III 相国際共同試験の54767414MMY3003（以下MMY3003）試験、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（以下Vd）への上乗せ効果を検討する海外第III 相試験の54767414MMY3004試験を実施し、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・効果として承認を取得した。

国内では、再発又は難治性のMM患者を対象とした単剤療法の第I 相試験（54767414MMY1002試験）、本剤とVd との併用療法（以下DVd）の第Ib 相試験（54767414MMY1005試験）を実施し、日本人における本剤単剤療法及びDVd 療法の忍容性及び安全性が確認され、有効性は日本人でも期待できると考えられた。更に、上述の再発又は難治性のMM患者を対象としたRd への上乗せ効果を検討したMMY3003 試験に参加した結果、全体集団の結果と同様に日本人においても臨床的ベネフィットが得られると考えられた。

以上より、本剤の単剤療法及び併用療法は、日本人の再発又は難治性のMM患者に対しても有用な治療選択肢になると考え、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を申請効能・効果とした製造販売承認申請を行うこととした【2.5.1.4, 2.5.1.5】。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成13 年6 月21 日付医薬審発第899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙2 の5（1）項の記述をもとに、当該内容を主に第2 部（5）に記載した（表1.5-1）。また、本申請に関する品質に関する試験及び非臨床試験、臨床試験の開発経緯を、それぞれ表1.5-2及び表1.5-3 に示す。

表 1.5-1 CTD1.5 項の内容の記載場所

CTD 1.5 項の内容	CTD 第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1 製品開発の根拠
MM の病態及び疫学	2.5.1.2 申請効能・効果の臨床的又は病態生理学的側面
MM の治療	2.5.1.3 多発性骨髄腫に対する治療の現状と問題点
開発の経緯	2.5.1.5 臨床開発経緯
非臨床試験の概略	2.4 非臨床試験の概括評価
申請効能・効果に対する有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 品質及び非臨床開発に関する試験の開発経緯

試験項目			実施時期
規格及び試験方法，分析法バリデーション			
安定性	原薬		
	製剤		
薬理試験	効力を裏付ける試験		
	副次的薬理試験		
	安全性薬理試験		
	薬力学的薬物相互作用試験		
薬物動態試験	吸収		
毒性試験	反復投与毒性試験		
	その他の毒性試験	組織交差反応性試験	

表 1.5-3 臨床試験の開発経緯

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
I	国内	再発又は難治性の多発性骨髄腫	54767414MMY1002 (評価資料)	2014 年 4 月～2015 年 9 月
Ib	国内	再発又は難治性の多発性骨髄腫	54767414MMY1005 (評価資料)	2015 年 8 月～継続中
	海外	未治療, 再発又は難治性の多発性骨髄腫	54767414MMY1001 (参考資料)	2014 年 3 月～継続中
I/II	海外	再発又は難治性の多発性骨髄腫	GEN501 (評価資料)	2008 年 3 月～継続中
	海外	再発又は難治性の多発性骨髄腫	GEN503 (参考資料)	2012 年 6 月～継続中
II	海外	再発又は難治性の多発性骨髄腫	54767414MMY2002 (評価資料)	2013 年 9 月～継続中
III	国際共同	再発又は難治性の多発性骨髄腫	54767414MMY3003 (評価資料)	2014 年 6 月～継続中
	海外	再発又は難治性の多発性骨髄腫	54767414MMY3004 (評価資料)	2014 年 9 月～継続中

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ダラツムマブ（遺伝子組換え）（以下本剤）は、単剤療法として 2015 年 11 月に米国で、2016 年 5 月には欧州で承認され、2017 年 5 月 31 日時点で 45 の国と地域で承認されている。本剤の併用療法としては、2016 年 11 月に米国で、2017 年 4 月に欧州で承認されている。併用療法は、2017 年 5 月 31 日現在で 34 の国と地域で承認されている。

次ページに、米国及び欧州における本剤の承認状況の概要を示す。また、外国の添付文書として、米国及び欧州の添付文書、並びに企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1 米国におけるダラツムマブ点滴静注製剤の承認状況

販売名	DARZALEX 注射液								
承認時期	2015 年 11 月（単剤療法の承認），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の承認），2017 年 6 月（ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法の承認）								
剤形・含量	<ul style="list-style-type: none"> 5 mL バイアル中，ダラツムマブ 100 mg 含有 20 mL バイアル中，ダラツムマブ 400 mg 含有 								
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 本剤，レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法，または本剤，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 								
用法・用量	<p>推奨用量及びスケジュール</p> <p>前投薬及び後投薬を行うこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p><u>単剤療法あるいはレナリドミド又はポマリドミド及び低用量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）</u></p> <p>DARZALEX の推奨用量は 16 mg/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。</p> <p style="text-align: center;">表 1：DARZALEX の投与スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>週</th><th>スケジュール</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1～8 週</td><td>毎週（計 8 回投与）</td></tr> <tr> <td>9～24 週^a</td><td>2 週間隔（計 8 回投与）</td></tr> <tr> <td>25 週以降，疾患進行まで^b</td><td>4 週間隔</td></tr> </tbody> </table> <p>a. 2 週間隔投与スケジュールの初回投与は 9 週目</p> <p>b. 4 週間隔投与スケジュールの初回投与は 25 週目</p> <p><u>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）</u></p> <p>DARZALEX の推奨用量は 16 mg/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。</p>	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
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								

販売名	DARZALEX 注射液																			
	表 2：DARZALEX の投与スケジュール																			
	<table><tr><th>週</th><th>スケジュール</th></tr><tr><td>1～9 週</td><td>毎週（計 9 回投与）</td></tr><tr><td>10～24 週^a</td><td>3 週間隔（計 5 回投与）</td></tr><tr><td>25 週以降，疾患進行まで^b</td><td>4 週間隔</td></tr></table>	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											
	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 3 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 を発現したことの無い場合のみ検討すること。																				
表 3 本剤投与速度																				
<table><tr><th></th><th>希釈液容量</th><th>初回投与速度 （最初の 1 時間）</th><th>投与速度増加幅^a</th><th>最大投与速度</th></tr><tr><td>初回投与</td><td>1000 mL</td><td>50 mL/時</td><td>1 時間毎に 50 mL/時</td><td>200 mL/時</td></tr><tr><td>2 回目の投与^b</td><td>500 mL</td><td>50 mL/時</td><td>1 時間毎に 50 mL/時</td><td>200 mL/時</td></tr><tr><td>3 回目以降の投与^c</td><td>500 mL</td><td>100 mL/時</td><td>1 時間毎に 50 mL/時</td><td>200 mL/時</td></tr></table>		希釈液容量	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	初回投与	1000 mL	50 mL/時	1 時間毎に 50 mL/時	200 mL/時	2 回目の投与 ^b	500 mL	50 mL/時	1 時間毎に 50 mL/時	200 mL/時	3 回目以降の投与 ^c	500 mL	100 mL/時	1 時間毎に 50 mL/時	200 mL/時
	希釈液容量	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																
初回投与	1000 mL	50 mL/時	1 時間毎に 50 mL/時	200 mL/時																
2 回目の投与 ^b	500 mL	50 mL/時	1 時間毎に 50 mL/時	200 mL/時																
3 回目以降の投与 ^c	500 mL	100 mL/時	1 時間毎に 50 mL/時	200 mL/時																
a. 投与速度の漸増については，Infusion reaction を発現したことの無い場合のみ検討すること。																				
b. 初回投与後 3 時間以内に Grade 1（軽度）以上の Infusion reaction がない場合のみ希釈液用量 500 mL を使用すること。それ以外の場合は希釈液用量 1000 mL 及び初回投与方法を継続して用いる。																				
c. 初回投与及び 2 回目の投与で最終投与速度が 100 mL/時以上となっている間中に Grade 1（軽度）以上の Infusion reaction がない場合のみ，3 回目以降の初回投与速度を調節する。それ以外の場合は 2 回目の投与方法を継続して用いる。																				
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 200 mL/時までの増加幅と間隔で増量を再開してもよい（表 3）。																				
・ 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 3 に概説の増加幅と間隔で投与速度の漸増を再開する																				

販売名	DARZALEX 注射液
	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> Grade 4（生命を脅かす）：DARZALEX の投与を永続的に中止すること。 <p>推奨併用薬</p> <p>前投薬</p> <p>Infusion reaction のリスクを軽減するため、すべての患者に対して、毎回、本剤投与 1～3 時間前に、以下の前投薬を行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> コルチコステロイド（長時間又は中時間作用型） <p><i>単剤療法</i></p> <p>メチルプレドニゾロン 100 mg、又は相当量を静脈内投与。2 回目の投与後は、コルチコステロイドを減量しても良い（メチルプレドニゾロン 60 mg を経口又は静脈内投与）。</p> <p><i>併用療法</i></p> <p>デキサメタゾン 20 mg を、毎回、本剤投与時に前投与。</p> <p>デキサメタゾンは、本剤初回投与前には静脈内投与し、2 回目以降の前投与には経口投与を検討しても良い。</p> <ul style="list-style-type: none"> 解熱剤（アセトアミノフェン 650 ～1000 mg 経口投与） 抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン 25～50 mg 又は相当量を経口又は静脈内投与） <p>後投薬</p> <p>遅発性 Infusion reaction のリスクを軽減するため、すべての患者に対して、以下のとおり後投薬を行うこと。</p> <p><i>単剤療法</i></p> <p>本剤投与終了後は毎回、経口コルチコステロイド（メチルプレドニゾロン 20 mg 又は同等量の中時間又は長時間作用型コルチコステロイドを各地域の基準に依拠して）を 2 日間連日投与すること（投与翌日に開始）。</p> <p><i>併用療法</i></p> <p>本剤投与の翌日に 20 mg 以下の低用量メチルプレドニゾロン、又は相当量の経口投与を検討しても良い。</p> <p>一方、本剤投与の翌日に、多発性骨髄腫薬の併用薬としてコルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）を投与する場合には、追加の後投薬は必要ない場合がある。</p> <p>さらに慢性閉塞性肺疾患の既往を有する患者についてはすべて、短時間作用型及び長時間作用型気管支拡張剤及び吸入コルチコステロイドといった後投与の処方について考慮すること。最初の 4 回投与した後、患者に重大な Infusion reaction が発現していない場合は、以降は吸入による後投薬を中止してもよい。</p>

販売名	DARZALEX 注射液
	<p>帯状疱疹の再燃予防</p> <p>帯状疱疹の再燃予防のため、抗ウイルス薬予防投与を DARZALEX 投与開始後 1 週間以内に開始し、本治療終了後も 3 カ月間投与し続けること。</p> <p>用量調節</p> <p>DARZALEX の減量は勧められない。血液毒性を発現した場合は血球数が回復するまで投与を待っても良い。DARZALEX に併用する薬剤についての情報は、製造業者の処方情報を参照。</p> <p>投与のための調製</p> <p>DARZALEX は 1 回使い切りである。</p> <p>以下のように、無菌操作を行った点滴用溶液を調製すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・必要とされる DARZALEX 溶液の投与量 (mg) , 総量 (mL) , 及び必要な DARZALEX のバイアル数を患者の実体重に基づいて計算すること。 ・DARZALEX 溶液が無色～微黄色であるかを確認すること。不透明な粒子, 変色, 又はその他の異物がある場合は使用しないこと。 ・DARZALEX 溶液の必要量と同容量の米国薬局方 0.9%塩化ナトリウム注射液を輸液バッグ・容器から除去すること。 ・必要量の DARZALEX 溶液を抜き取り, 表 3 に記載のように米国薬局方 0.9%塩化ナトリウム注射液を含有する輸液バッグ・容器に加えることにより適切な容量に希釈すること。輸液バッグ・容器は, ポリ塩化ビニル, ポリプロピレン, ポリエチレン, 又はポリオレフィン混合物 (ポリプロピレン+ポリエチレン) 製のいずれかでなければならない。適切な無菌状態で希釈する。バイアルの未使用の残存溶液は破棄すること。 ・輸液バッグ・容器を静かに反転させ, 溶液を混合する。振り混ぜないこと。 ・非経口投与薬はその溶液及び容器において可能な限り, 投与前に粒子状物質及び変色の有無について目視検査すること。ダラツムマブは蛋白質であるため, 希釈溶液に非常に小さな半透明～白色の蛋白性粒子が発生することがある。不透明な粒子, 変色又はその他の異物が目視により認められた場合は使用しないこと。 ・DARZALEX には保存剤は含まれていないため, 希釈溶液は室温 [15～25°C (59～77°F)] かつ室内光下で直ちに投与すること。希釈溶液は室温で最長 15 時間 (投与時間を含む) 保存しても良い。 ・直ちに投与しない場合は, 投与前の希釈溶液は冷蔵 [2～8°C (36～46°F)] かつ遮光し最長 24 時間保存することができる。凍結しないこと。 <p>投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・冷蔵保存した場合は, 溶液を室温に戻す。<u>インライン, 無菌, パイロジェンフリー, 及び蛋白結合性の低いポリエーテルスルホンフィルター (孔径 0.22 又は 0.2 µm)</u> と流量調整機能付き点滴セットを使用した点滴静注により希釈

販売名	DARZALEX 注射液
	<p>液を投与すること。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のいずれかの投与セットを使用しなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 未使用の点滴溶液を再利用のために保存しないこと。未使用製品又は廃棄物は各地域の規制要件に従って処分すること。 ・ DARZALEX を他の薬剤と同じ静脈ラインで併用投与しないこと。
禁忌	なし
警告及び使用上の注意	<p>Infusion reaction</p> <p>DARZALEX は、重度の Infusion reaction を引き起こすことがある。Infusion reaction は全患者の約半数でみられ、そのほとんどは初回投与中に発現した。</p> <p>Infusion reaction は、2 回目以降の投与中にも起こることがある。点滴中又は DARZALEX 投与終了後 4 時間以内にほぼすべての Infusion reaction がみられた。臨床試験における後投薬の導入前では、投与後最長 48 時間まで Infusion reaction がみられた。</p> <p>気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難、高血圧、喉頭浮腫、及び肺水腫を含む重度の Infusion reaction がみられた。徴候及び症状には、鼻閉、咳嗽、咽喉刺激感などの呼吸症状、並びに悪寒、嘔吐、及び悪心が含まれることがある。低頻度でみられる症状には喘鳴、アレルギー性鼻炎、発熱、胸部不快感、そう痒症、及び低血圧がある。</p> <p>抗ヒスタミン剤、解熱剤、及びコルチコステロイドを事前に患者に投与すること。点滴開始から終了までの間中、頻繁に患者をモニタリングすること。重症度にかかわらず Infusion reaction が起こった場合は DARZALEX の点滴を中断し、必要に応じて医学的管理を開始すること。生命を脅かす Infusion reaction（Grade 4）が起こった場合は DARZALEX 療法を中止すること。Grade 1, 2, 又は 3 の Infusion reaction がみられた患者については、投与速度を下げて投与再開すること。</p> <p>遅発性 Infusion reaction のリスクを軽減するため、DARZALEX 点滴終了後に、すべての患者に対し経口コルチコステロイドを投与すること。慢性閉塞性肺疾患の既往を有する患者には、追加の後投薬を行い、呼吸器合併症への処置が必要となる場合もある。慢性閉塞性肺疾患患者については、短時間及び長時間作用型気管支拡張剤及び吸入コルチコステロイドの処方を検討すること。</p> <p>免疫血清検査への干渉</p> <p>ドラツムマブは赤血球上の CD38 に結合し、間接抗グロブリン試験（間接クームス試験）で陽性を示す。ドラツムマブを介在した間接抗グロブリン試験結果は、ドラツムマブの点滴終了後最長 6 カ月間陽性となることがある。赤血球に結合したドラツムマブは、患者の血清中の副抗原に対する抗体の検出を遮蔽する。患者の ABO 式及び Rh 式血液型の判定に影響はない。</p> <p>この血清試験への干渉について輸血センターに通知し、DARZALEX が患者に投与されたことを血液バンクに情報提供すること。DARZALEX の投与開始前に患者の分類及びスクリーニングを実施すること。</p>

販売名	DARZALEX 注射液
	<p>好中球減少症</p> <p>DARZALEX は、併用する多発性骨髄腫薬に起因する好中球減少症の発現を増加させる可能性がある。</p> <p>DARZALEX 投与中は、併用する多発性骨髄腫薬に関する製造業者の処方情報に従って、全血球算定を定期的実施する。好中球減少症を示した患者では感染の徴候をモニタリングする。好中球が回復するまで DARZALEX の投与を待っても良い。DARZALEX の減量は勧められない。成長因子による支持療法を考慮すること。</p> <p>血小板減少症</p> <p>DARZALEX は、併用する多発性骨髄腫薬に起因する血小板減少症の発現を増加させる可能性がある。</p> <p>DARZALEX 投与中は、併用する多発性骨髄腫薬に関する製造業者の処方情報に従って、完全血球算定を定期的実施する。血小板が回復するまで DARZALEX の投与を待っても良い。DARZALEX の減量は勧められない。輸血による支持療法を考慮すること。</p> <p>完全奏効判定への干渉</p> <p>ドラツムマブは、内在性 M 蛋白の臨床モニタリングに使用される血清蛋白電気泳動及び免疫固定法の両方で検出可能なヒト型 IgG κモノクローナル抗体である。この干渉は IgG κ型骨髄腫蛋白を有する患者によっては完全奏効及び疾患進行の判定に影響を及ぼす可能性がある。</p>

表 1.6-2 欧州におけるダラツムマブ点滴静注製剤の承認状況

販売名	DARZALEX 20 mg/mL 注射用濃縮製剤																
承認時期	2016 年 5 月（単剤療法），2017 年 4 月（併用療法）																
剤形・含量	<ul style="list-style-type: none"> 5 mL バイアル中，ダラツムマブ 100 mg 含有 20 mL バイアル中，ダラツムマブ 400 mg 含有 																
効能・効果	<p>（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</p> <p>（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</p>																
用法・用量	<p>用量</p> <p>DARZALEX の単剤療法及びレナリドミドとの併用療法の標準用量（4 週サイクルレジメン）</p> <p>DARZALEX の推奨用量は 16 mg/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。</p> <p style="text-align: center;">表 1：DARZALEX の単剤療法及びレナリドミドとの併用療法の標準的な投与スケジュール（4 週サイクルレジメン）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>週</th><th>スケジュール</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1～8 週目</td><td>毎週（計 8 回投与）</td></tr> <tr> <td>9～24 週目 ^a</td><td>2 週間隔（計 8 回投与）</td></tr> <tr> <td>25 週目以降，疾患進行まで ^b</td><td>4 週間隔</td></tr> </tbody> </table> <p>a. 2 週間隔投与スケジュールの初回投与は 9 週目</p> <p>b. 4 週間隔投与スケジュールの初回投与は 25 週目</p> <p>ボルテゾミブとの併用療法の調整された投与スケジュール（3 週サイクルレジメン）</p> <p>DARZALEX の推奨用量は 16 mg/kg 体重であり，表 2 の投与スケジュールに従って点滴静注する。</p> <p style="text-align: center;">表 2：DARZALEX とボルテゾミブとの併用療法の調整された投与スケジュール（3 週サイクルレジメン）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>週</th><th>スケジュール</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1～9 週目</td><td>毎週（計 9 回投与）</td></tr> <tr> <td>10～24 週目 ^a</td><td>3 週間隔（計 5 回投与）</td></tr> <tr> <td>25 週目以降，疾患進行まで ^b</td><td>4 週間隔</td></tr> </tbody> </table> <p>a. 3 週間隔投与スケジュールの初回投与は 10 週目</p> <p>b. 4 週間隔投与スケジュールの初回投与は 25 週目</p> <p>投与速度</p> <p>DARZALEX は，希釈後，下記の表 3 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。</p>	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	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
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																
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																

販売名	DARZALEX 20 mg/mL 注射用濃縮製剤				
	表 3：本剤投与速度				
		希釈液容量	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
	初回投与	1000 mL	50 mL/時	1 時間ごとに 50 mL/時	200 mL/時
	2 回目の投与 ^b	500 mL	50 mL/時	1 時間ごとに 50 mL/時	200 mL/時
	3 回目以降の投与 ^c	500 mL	100 mL/時	1 時間ごとに 50 mL/時	200 mL/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 DARZALEX の初回投与において、投与後 3 時間以内に Grade 1 以上の Infusion reaction が発現しなかった場合のみ希釈液用量 500 mL を使用すること。それ以外の場合は希釈液用量 1000 mL 及び初回投与方法を継続して用いる。				
	^c DARZALEX の最初の 2 回の投与において、100 mL/時以上の最終投与速度で Grade 1 以上の Infusion reaction が発現しなかった場合のみ 3 回目以降の投与速度を調節する。それ以外の場合は 2 回目の投与方法を継続して用いる。				
	Infusion reaction の管理				
	Infusion reaction のリスクを軽減するため、本剤投与前に前投薬を行うこと。				
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 200 mL/時までの増加幅と間隔で増量を再開してもよい（表 3）。					
・ 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、適切な増加幅と間隔で増量を再開してもよい（表 3）。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。					
投与漏れ					
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。					

販売名	DARZALEX 20 mg/mL 注射用濃縮製剤
	<p>用量調節</p> <p>DARZALEX の減量は勧められない。血液毒性を発現した場合は血球数が回復するまで投与を待ってもよい。DARZALEX と併用する薬剤についての情報は、該当する医薬品の製品概要を参照。</p> <p>推奨併用薬</p> <p>前投薬</p> <p>Infusion reaction のリスクを軽減するため、すべての患者に対して、毎回、本剤投与約 1～3 時間前に、以下のとおり前投薬を行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ コルチコステロイド（中時間作用型又は長時間作用型） <p>単剤療法：メチルプレドニゾロン 100 mg 又は相当量を静脈内投与。2 回目の投与後は、コルチコステロイドを減量してもよい（メチルプレドニゾロン 60 mg を経口又は静脈内投与）。</p> <p>併用療法：デキサメタゾン 20 mg を、毎回、本剤投与時に前投与。デキサメタゾンは、本剤初回投与前には静脈内投与し、2 回目以降の前投与には経口投与を検討してもよい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 解熱剤（パラセタモール 650～1000 mg を経口投与） ・ 抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン 25～50 mg 又は相当量を経口又は静脈内投与） <p>後投薬</p> <p>遅発性 Infusion reaction のリスクを軽減するため、以下のとおり後投薬を行うこと。</p> <p>単剤療法：すべての注入を終了後 1 日目及び 2 日目に（注入翌日から開始）、経口コルチコステロイド（メチルプレドニゾロン 20 mg 又は相当量の中時間作用型又は長時間作用型コルチコステロイドを各地域の基準に応じて）を投与すること。</p> <p>併用療法：本剤投与の翌日に低用量メチルプレドニゾロン（20 mg 以下）又は相当量の経口投与を検討してもよい。ただし、本剤投与の翌日に、多発性骨髄腫薬の併用薬としてコルチコステロイド（例えばデキサメタゾン）を投与する場合には、追加の後投薬は必要ない場合がある。</p> <p>慢性閉塞性肺疾患の既往を有する患者については、短時間作用型及び長時間作用型気管支拡張剤及び吸入コルチコステロイドといった後投与の使用について考慮すること。最初の 4 回を投与した後、患者に重大な Infusion reaction が発現していない場合は、医師の判断により、これらの吸入による後投薬を中止してもよい。</p> <p>带状疱疹の再燃予防</p> <p>带状疱疹の再燃予防のため、抗ウイルス薬の予防投与を検討すること。</p> <p>特殊集団</p>

販売名	DARZALEX 20 mg/mL 注射用濃縮製剤
	<p>腎障害患者への投与</p> <p>腎機能障害患者を対象としたダラツムマブの正式な試験はこれまで実施されていない。母集団薬物動態（PK）解析に基づき、腎機能障害患者での用量調整は不要である。</p> <p>肝障害患者への投与</p> <p>肝機能障害患者を対象としたダラツムマブの正式な試験はこれまで実施されていない。</p> <p>母集団 PK 解析に基づき、肝機能障害を有する患者での用量調整は不要である。</p> <p>高齢者への投与</p> <p>高齢者での用量調整は不要である。</p> <p>小児への投与</p> <p>18 歳未満の小児患者に対する DARZALEX の安全性及び有効性は確立していない。データは得られていない。</p> <p>投与方法</p> <p>DARZALEX は静注用製剤である。本剤は、塩化ナトリウム注射液 9 mg/mL (0.9%) で希釈してから静注する。</p>
禁忌	有効成分又は本剤に含まれる添加剤のいずれかに対する過敏症。
警告及び使用上の注意	<p><u>Infusion reaction</u></p> <p>Infusion reaction は、DARZALEX を投与した全患者の約半数で報告された。Infusion reaction が現れた患者は、注入開始から終了までの間及び注入後の期間を通してモニタリングする。</p> <p>Infusion reaction の大半は初回投与中に発現した。Infusion reaction が 2 回目以降の投与中に現れた患者は全患者の 4% であった。気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難、高血圧、喉頭浮腫、及び肺水腫を含む重度の Infusion reaction がみられた。症状は主に鼻閉、咳嗽、咽喉刺激感、悪寒、嘔吐、及び悪心などであった。低頻度でみられた症状には喘鳴、アレルギー性鼻炎、発熱、胸部不快感、そう痒症及び低血圧があった。</p> <p>Infusion reaction のリスクを軽減するため、抗ヒスタミン剤、解熱剤、及びコルチコステロイドを、DARZALEX を投与する前に患者に前投薬を行うこと。重症度にかかわらず、Infusion reaction が起こった場合は DARZALEX の点滴を中断すること。必要に応じて Infusion reaction の医学的管理/支持療法を開始すること。投与を再開する際は、投与速度を下げること。</p> <p>遅発性 Infusion reaction のリスクを軽減するため、DARZALEX の投与後、全患者に経口コルチコステロイドを投与すること。さらに、慢性閉塞性肺疾患の既往を有する患者については、呼吸器合併症が起こった場合に備えて、後投薬（吸入コルチコステロイド、短時間作用型及び長時間作用型気管支拡張剤など）の使用について考慮すること。</p> <p>生命を脅かす事象が現れた場合は、DARZALEX の投与を永続的に中止すること。</p>

販売名	DARZALEX 20 mg/mL 注射用濃縮製剤
	<p><u>好中球減少症／血小板減少症</u></p> <p>DARZALEX は、併用する多発性骨髄腫薬に起因する好中球減少症及び血小板減少症の発現を増加させる可能性がある。</p> <p>DARZALEX 投与中は、併用する多発性骨髄腫薬に関する製造業者の処方情報に従って、全血球算定を定期的実施する。好中球減少症を示した患者では感染の徴候をモニタリングする。血球数が回復するまで DARZALEX の投与を待ってもよい。DARZALEX の減量は勧められない。輸血又は成長因子による支持療法を考慮すること。</p> <p><u>間接抗グロブリン試験（間接クームス試験）への干渉</u></p> <p>ダラツムマブは赤血球（RBC）上に低レベルで発現した CD38 に結合し、間接クームス試験で陽性を示す場合がある。ダラツムマブを介在した間接クームス試験結果は、ダラツムマブの点滴終了後最長 6 カ月間陽性となることがある。RBC に結合したダラツムマブは、患者の血清中の副抗原に対する抗体の検出を遮蔽する場合があることを認識すること。患者の ABO 式及び Rh 式血液型の判定に影響はない。</p> <p>ダラツムマブの投与開始前に患者の分類及びスクリーニングを実施すること。地域の基準に応じて、ダラツムマブの投与開始前に表現型検査を検討すること。赤血球の表現型検査はダラツムマブに影響されることはなく、いつ実施してもよい。</p> <p>予定された輸血の際には、この間接抗グロブリン試験への干渉について輸血センターに通知すること。緊急輸血が必要になった場合は、各地域の血液バンクでの手順に従い、交差適合のない ABO/RhD に合致した RBC を輸血してもよい。</p> <p><u>完全奏効判定への干渉</u></p> <p>ダラツムマブは、内在性 M 蛋白の臨床モニタリングに使用される血清蛋白電気泳動及び免疫固定法の両方で検出可能なヒト IgG κモノクローナル抗体である。この干渉は IgG κ型骨髄腫蛋白を有する患者によっては完全奏効及び疾患進行の判定に影響を及ぼす可能性がある。</p> <p><u>添加剤</u></p> <p>DARZALEX の 5 mL 及び 20 mL バイアルには、ナトリウムがそれぞれ 0.4 mmol, 1.6 mmol (9.3 mg, 37.3 mg) 含まれている。食事の塩分を制限している患者は、この点を考慮に入れること。</p>

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

Daratumumab

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

DARZALEX (daratumumab) injection, for intravenous use

Initial U.S. Approval – 2015

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1)	11/2016
Indications and Usage (1)	06/2017
Dosage and Administration (2.2, 2.3, 2.4)	11/2016
Dosage and Administration (2.1)	06/2017
Warnings and Precautions (5.1, 5.3, 5.4)	11/2016

INDICATIONS AND USAGE

DARZALEX is a CD38-directed cytolytic antibody indicated:

- ! in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy
- ! in combination with pomalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor
- ! as monotherapy, for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least three prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory agent or who are double-refractory to a PI and an immunomodulatory agent. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Pre-medicate with corticosteroids, antipyretics and antihistamines. (2.2)

Dilute and administer as an intravenous infusion. (2.4, 2.5)

Recommended dose is 16 mg/kg actual body weight according to the following schedule.

Monotherapy and in combination with lenalidomide or pomalidomide and low-dose dexamethasone:

Weeks 1 to 8	weekly (total of 8 doses)
Weeks 9 to 24	every two weeks (total of 8 doses)
Week 25 onwards until disease progression	every four weeks

In combination with bortezomib and dexamethasone:

Weeks 1 to 9	weekly (total of 9 doses)
Weeks 10 to 24	every three weeks (total of 5 doses)
Week 25 onwards until disease progression	every four weeks

Administer post-infusion medications. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection:

- ! 100 mg/5 mL solution in a single-dose vial (3)
- ! 400 mg/20 mL solution in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

None.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- ! Infusion reactions: Interrupt DARZALEX infusion for infusion reactions of any severity. Permanently discontinue the infusion in case of life-threatening infusion reactions. (2.1, 5.1)
- ! Interference with cross-matching and red blood cell antibody screening: Type and screen patients prior to starting treatment. Inform blood banks that a patient has received DARZALEX. (5.2, 7.1)
- ! Neutropenia: Monitor complete blood cell counts periodically during treatment. Monitor patients with neutropenia for signs of infection. Dose delay may be required to allow recovery of neutrophils. (5.3)
- ! Thrombocytopenia: Monitor complete blood cell counts periodically during treatment. Dose delay may be required to allow recovery of platelets. (5.4)

ADVERSE REACTIONS

The most frequently reported adverse reactions (incidence $\geq 20\%$) in clinical trials were: infusion reactions, neutropenia, thrombocytopenia, fatigue, nausea, diarrhea, constipation, vomiting, muscle spasms, arthralgia, back pain, pyrexia, chills, dizziness, insomnia, cough, dyspnea, peripheral edema, peripheral sensory neuropathy and upper respiratory tract infection. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Biotech, Inc. at 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 6/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dose and Schedule
- 2.2 Recommended Concomitant Medications
- 2.3 Dose Modifications
- 2.4 Preparation for Administration
- 2.5 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Infusion Reactions
- 5.2 Interference with Serological Testing
- 5.3 Neutropenia
- 5.4 Thrombocytopenia
- 5.5 Interference with Determination of Complete Response

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Adverse Reactions in Clinical Trials
- 6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effects of Daratumumab on Laboratory Tests

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Combination Treatment with Lenalidomide and Dexamethasone
- 14.2 Combination Treatment with Bortezomib and Dexamethasone
- 14.3 Combination Treatment with Pomalidomide and Dexamethasone
- 14.4 Monotherapy

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Stability

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

DARZALEX is indicated:

- ! in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.
- ! in combination with pomalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor.
- ! as monotherapy, for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least three prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory agent or who are double-refractory to a PI and an immunomodulatory agent.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose and Schedule

- ! Administer pre-infusion and post-infusion medications [see *Dosage and Administration* (2.2)].
- ! Administer only as an intravenous infusion after dilution in 0.9% Sodium Chloride Injection, USP [see *Dosage and Administration* (2.4, 2.5)].
- ! DARZALEX should be administered by a healthcare professional, with immediate access to emergency equipment and appropriate medical support to manage infusion reactions if they occur [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Monotherapy and Combination Therapy with Lenalidomide or Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone (4-week cycle regimens)

The recommended dose of DARZALEX is 16 mg/kg actual body weight administered as an intravenous infusion according to the following dosing schedule in Table 1:

Table 1: DARZALEX dosing schedule for monotherapy and in combination with lenalidomide or pomalidomide (4-week cycle dosing regimens)

Weeks	Schedule
Weeks 1 to 8	weekly (total of 8 doses)
Weeks 9 to 24 ^a	every two weeks (total of 8 doses)
Week 25 onwards until disease progression ^b	every four weeks

^a First dose of the every-2-week dosing schedule is given at week 9

^b First dose of the every-4-week dosing schedule is given at week 25

For dosing instructions of combination agents administered with DARZALEX, see *Clinical Studies* (14.1, 14.3) and manufacturer's prescribing information.

Combination Therapy with Bortezomib and Dexamethasone (3-week cycle regimen)

The recommended dose of DARZALEX is 16 mg/kg actual body weight administered as an intravenous infusion according to the following dosing schedule in Table 2:

Table 2: DARZALEX dosing schedule with bortezomib (3-week cycle dosing regimen)

Weeks	Schedule
Weeks 1 to 9	weekly (total of 9 doses)
Weeks 10 to 24 ^a	every three weeks (total of 5 doses)
Week 25 onwards until disease progression ^b	every four weeks

^a First dose of the every-3-week dosing schedule is given at week 10

^b First dose of the every-4-week dosing schedule is given at week 25

For dosing instructions of combination agents administered with DARZALEX see *Clinical Studies* (14.2) and manufacturer's prescribing information.

Missed DARZALEX Doses

If a planned dose of DARZALEX is missed, administer the dose as soon as possible and adjust the dosing schedule accordingly, maintaining the treatment interval.

Infusion Rates and Management of Infusion Reactions

Administer DARZALEX infusion intravenously at the infusion rate described below in Table 3. Consider incremental escalation of the infusion rate only in the absence of infusion reactions.

Table 3: Infusion rates for DARZALEX administration

	Dilution volume	Initial rate (first hour)	Rate increment ^a	Maximum rate
First infusion	1000 mL	50 mL/hour	50 mL/hour every hour	200 mL/hour
Second infusion^b	500 mL	50 mL/hour	50 mL/hour every hour	200 mL/hour
Subsequent infusions^c	500 mL	100 mL/hour	50 mL/hour every hour	200 mL/hour

^a Consider incremental escalation of the infusion rate only in the absence of infusion reactions.

^b Use a dilution volume of 500 mL only if there were no Grade 1 (mild) or greater infusion reactions during the first 3 hours of the first infusion. Otherwise, continue to use a dilution volume of 1000 mL and instructions for the first infusion.

^c Use a modified initial rate for subsequent infusions (i.e. third infusion onwards) only if there were no Grade 1 (mild) or greater infusion reactions during a final infusion rate of ≥ 100 mL/hr in the first two infusions. Otherwise, continue to use instructions for the second infusion.

For infusion reactions of any grade/severity, immediately interrupt the DARZALEX infusion and manage symptoms. Management of infusion reactions may further require reduction in the rate

of infusion, or treatment discontinuation of DARZALEX as outlined below [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

- ! Grade 1-2 (mild to moderate): Once reaction symptoms resolve, resume the infusion at no more than half the rate at which the reaction occurred. If the patient does not experience any further reaction symptoms, infusion rate escalation may resume at increments and intervals as clinically appropriate up to the maximum rate of 200 mL/hour (Table 3).
- ! Grade 3 (severe): Once reaction symptoms resolve, consider restarting the infusion at no more than half the rate at which the reaction occurred. If the patient does not experience additional symptoms, resume infusion rate escalation at increments and intervals as outlined in Table 3. Repeat the procedure above in the event of recurrence of Grade 3 symptoms. Permanently discontinue DARZALEX upon the third occurrence of a Grade 3 or greater infusion reaction.
- ! Grade 4 (life threatening): Permanently discontinue DARZALEX treatment.

2.2 Recommended Concomitant Medications

Pre-infusion Medication

Administer the following pre-infusion medications to reduce the risk of infusion reactions to all patients 1-3 hours prior to every infusion of DARZALEX:

- ! Corticosteroid (long-acting or intermediate-acting)

Monotherapy:

Methylprednisolone 100 mg, or equivalent, administered intravenously. Following the second infusion, the dose of corticosteroid may be reduced (oral or intravenous methylprednisolone 60 mg).

Combination therapy:

Administer 20 mg dexamethasone prior to every DARZALEX infusion [*Clinical Studies (14)*].

Dexamethasone is given intravenously prior to the first DARZALEX infusion and oral administration may be considered prior to subsequent infusions.

- ! Antipyretics (oral acetaminophen 650 to 1000 mg)
- ! Antihistamine (oral or intravenous diphenhydramine 25 to 50 mg or equivalent).

Post-infusion Medication

Administer post-infusion medication to reduce the risk of delayed infusion reactions to all patients as follows:

Monotherapy:

Administer oral corticosteroid (20 mg methylprednisolone or equivalent dose of an intermediate-acting or long-acting corticosteroid in accordance with local standards) on each of the 2 days following all DARZALEX infusions (beginning the day after the infusion).

Combination therapy:

Consider administering low-dose oral methylprednisolone (≤ 20 mg) or equivalent, the day after the DARZALEX infusion.

However, if a background regimen-specific corticosteroid (e.g. dexamethasone) is administered the day after the DARZALEX infusion, additional post-infusion medications may not be needed [see *Clinical Studies (14)*].

In addition, for any patients with a history of chronic obstructive pulmonary disease, consider prescribing post-infusion medications such as short and long-acting bronchodilators, and inhaled corticosteroids. Following the first four infusions, if the patient experiences no major infusion reactions, these additional inhaled post-infusion medications may be discontinued.

Prophylaxis for Herpes Zoster Reactivation

Initiate antiviral prophylaxis to prevent herpes zoster reactivation within 1 week after starting DARZALEX and continue for 3 months following treatment [see *Adverse Reactions (6.1)*].

2.3 Dose Modifications

No dose reductions of DARZALEX are recommended. Dose delay may be required to allow recovery of blood cell counts in the event of hematological toxicity [see *Warnings and Precautions (5.3, 5.4)*]. For information concerning drugs given in combination with DARZALEX, see manufacturer's prescribing information.

2.4 Preparation for Administration

DARZALEX is for single use only.

Prepare the solution for infusion using aseptic technique as follows:

- ! Calculate the dose (mg), total volume (mL) of DARZALEX solution required and the number of DARZALEX vials needed based on patient actual body weight.
- ! Check that the DARZALEX solution is colorless to pale yellow. Do not use if opaque particles, discoloration or other foreign particles are present.
- ! Remove a volume of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP from the infusion bag/container that is equal to the required volume of DARZALEX solution.

- ! Withdraw the necessary amount of DARZALEX solution and dilute to the appropriate volume by adding to the infusion bag/container containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP as specified in Table 3 [*see Dosage and Administration (2.1)*]. Infusion bags/containers must be made of either polyvinylchloride (PVC), polypropylene (PP), polyethylene (PE) or polyolefin blend (PP+PE). Dilute under appropriate aseptic conditions. Discard any unused portion left in the vial.
- ! Gently invert the bag/container to mix the solution. Do not shake.
- ! Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. The diluted solution may develop very small, translucent to white proteinaceous particles, as daratumumab is a protein. Do not use if visibly opaque particles, discoloration or foreign particles are observed.
- ! Since DARZALEX does not contain a preservative, administer the diluted solution immediately at room temperature 15°C–25°C (59°F–77°F) and in room light. Diluted solution may be kept at room temperature for a maximum of 15 hours (including infusion time).
- ! If not used immediately, the diluted solution can be stored prior to administration for up to 24 hours at refrigerated conditions 2°C – 8°C (36°F–46°F) and protected from light. Do not freeze.

2.5 Administration

- ! If stored in the refrigerator, allow the solution to come to room temperature. Administer the diluted solution by intravenous infusion using an infusion set fitted with a flow regulator and with an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein-binding polyethersulfone (PES) filter (pore size 0.22 or 0.2 micrometer). Administration sets must be made of either polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), PVC, PP or PE.
- ! Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.
- ! Do not infuse DARZALEX concomitantly in the same intravenous line with other agents.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

DARZALEX is a colorless to pale yellow, preservative-free solution available as:

Injection:

- ! 100 mg/5 mL (20 mg/mL) in a single-dose vial.
- ! 400 mg/20 mL (20 mg/mL) in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infusion Reactions

DARZALEX can cause severe infusion reactions. Approximately half of all patients experienced a reaction, most during the first infusion.

Infusion reactions can also occur with subsequent infusions. Nearly all reactions occurred during infusion or within 4 hours of completing DARZALEX. Prior to the introduction of post-infusion medication in clinical trials, infusion reactions occurred up to 48 hours after infusion.

Severe reactions have occurred, including bronchospasm, hypoxia, dyspnea, hypertension, laryngeal edema and pulmonary edema. Signs and symptoms may include respiratory symptoms, such as nasal congestion, cough, throat irritation, as well as chills, vomiting and nausea. Less common symptoms were wheezing, allergic rhinitis, pyrexia, chest discomfort, pruritus, and hypotension [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Pre-medicate patients with antihistamines, antipyretics and corticosteroids. Frequently monitor patients during the entire infusion. Interrupt DARZALEX infusion for reactions of any severity and institute medical management as needed. Permanently discontinue DARZALEX therapy for life-threatening (Grade 4) reactions. For patients with Grade 1, 2, or 3 reactions, reduce the infusion rate when re-starting the infusion [*see Dosage and Administration (2.1)*].

To reduce the risk of delayed infusion reactions, administer oral corticosteroids to all patients following DARZALEX infusions [*see Dosage and Administration (2.2)*]. Patients with a history of chronic obstructive pulmonary disease may require additional post-infusion medications to manage respiratory complications. Consider prescribing short- and long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroids for patients with chronic obstructive pulmonary disease.

5.2 Interference with Serological Testing

Daratumumab binds to CD38 on red blood cells (RBCs) and results in a positive Indirect Antiglobulin Test (Indirect Coombs test). Daratumumab-mediated positive indirect antiglobulin test may persist for up to 6 months after the last daratumumab infusion. Daratumumab bound to RBCs masks detection of antibodies to minor antigens in the patient's serum¹ [*see References (15)*]. The determination of a patient's ABO and Rh blood type are not impacted [*see Drug Interactions (7.1)*].

Notify blood transfusion centers of this interference with serological testing and inform blood banks that a patient has received DARZALEX. Type and screen patients prior to starting DARZALEX.

5.3 Neutropenia

DARZALEX may increase neutropenia induced by background therapy [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Monitor complete blood cell counts periodically during treatment according to manufacturer's prescribing information for background therapies. Monitor patients with neutropenia for signs of infection. DARZALEX dose delay may be required to allow recovery of neutrophils. No dose reduction of DARZALEX is recommended. Consider supportive care with growth factors.

5.4 Thrombocytopenia

DARZALEX may increase thrombocytopenia induced by background therapy [see *Adverse Reactions (6.1)*].

Monitor complete blood cell counts periodically during treatment according to manufacturer's prescribing information for background therapies. DARZALEX dose delay may be required to allow recovery of platelets. No dose reduction of DARZALEX is recommended. Consider supportive care with transfusions.

5.5 Interference with Determination of Complete Response

Daratumumab is a human IgG kappa monoclonal antibody that can be detected on both, the serum protein electrophoresis (SPE) and immunofixation (IFE) assays used for the clinical monitoring of endogenous M-protein [see *Drug Interactions (7.1)*]. This interference can impact the determination of complete response and of disease progression in some patients with IgG kappa myeloma protein.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are also described elsewhere in the labeling:

! Infusion reactions [see *Warning and Precautions (5.1)*].

! Neutropenia [see *Warning and Precautions (5.3)*].

! Thrombocytopenia [see *Warning and Precautions (5.4)*].

6.1 Adverse Reactions in Clinical Trials

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

The safety data described below reflects exposure to DARZALEX (16 mg/kg) in 820 patients with multiple myeloma including 526 patients from two Phase 3 active-controlled trials who received DARZALEX in combination with either lenalidomide (DRd, n=283; Study 3) or bortezomib (DVd, n=243; Study 4) and five open-label, clinical trials in which patients received

DARZALEX either in combination with pomalidomide (DPd, n=103; Study 5), in combination with lenalidomide (n=35), or as monotherapy (n=156).

Combination Treatment with Lenalidomide

Adverse reactions described in Table 4 reflect exposure to DARZALEX (DRd arm) for a median treatment duration of 13.1 months (range: 0 to 20.7 months) and median treatment duration of 12.3 months (range: 0.2 to 20.1 months) for the lenalidomide group (Rd) in Study 3. The most frequent adverse reactions ($\geq 20\%$) were infusion reactions, diarrhea, nausea, fatigue, pyrexia, upper respiratory tract infection, muscle spasms, cough and dyspnea. The overall incidence of serious adverse reactions was 49% for the DRd group compared with 42% for the Rd group. Serious adverse reactions with at least a 2% greater incidence in the DRd arm compared to the Rd arm were pneumonia (12% vs Rd 10%), upper respiratory tract infection (7% vs Rd 4%), influenza and pyrexia (DRd 3% vs Rd 1% for each).

Adverse reactions resulted in discontinuations for 7% (n=19) of patients in the DRd arm versus 8% (n=22) in the Rd arm.

Table 4: Adverse reactions reported in $\geq 10\%$ of patients and with at least a 5% frequency greater in the DRd arm in Study 3

Adverse Reaction	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Infusion reactions ^a	48	5	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders						
Diarrhea	43	5	0	25	3	0
Nausea	24	1	0	14	0	0
Vomiting	17	1	0	5	1	0
General disorders and administration site conditions						
Fatigue	35	6	< 1	28	2	0
Pyrexia	20	2	0	11	1	0
Infections and infestations						
Upper respiratory tract infection ^b	65	6	< 1	51	4	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Muscle spasms	26	1	0	19	2	0
Nervous system disorders						
Headache	13	0	0	7	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Cough ^c	30	0	0	15	0	0
Dyspnea ^d	21	3	< 1	12	1	0

Key: D=daratumumab, Rd=lenalidomide-dexamethasone.

^a Infusion reaction includes terms determined by investigators to be related to infusion, see description of Infusion Reactions below.

^b upper respiratory tract infection, bronchitis, sinusitis, respiratory tract infection viral, rhinitis, pharyngitis, respiratory tract infection, metapneumovirus infection, tracheobronchitis, viral upper respiratory tract infection, laryngitis, respiratory syncytial virus infection, staphylococcal pharyngitis, tonsillitis, viral pharyngitis, acute sinusitis, nasopharyngitis, bronchiolitis, bronchitis viral, pharyngitis streptococcal, tracheitis, upper respiratory tract infection bacterial, bronchitis bacterial, epiglottitis, laryngitis viral, oropharyngeal candidiasis, respiratory moniliasis, viral rhinitis, acute tonsillitis, rhinovirus infection

^c cough, productive cough, allergic cough

^d dyspnea, dyspnea exertional

Laboratory abnormalities worsening during treatment from baseline listed in Table 5.

Table 5: Treatment-emergent hematology laboratory abnormalities in Study 3

	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Thrombocytopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Lymphopenia	95	42	10	87	32	6

Key: D=Daratumumab, Rd=lenalidomide-dexamethasone.

Combination Treatment with Bortezomib

Adverse reactions described in Table 6 reflect exposure to DARZALEX (DVd arm) for a median treatment duration of 6.5 months (range: 0 to 14.8 months) and median treatment duration of 5.2 months (range: 0.2 to 8.0 months) for the bortezomib group (Vd) in Study 4. The most frequent adverse reactions (>20%) were infusion reactions, diarrhea, peripheral edema, upper respiratory tract infection, peripheral sensory neuropathy, cough and dyspnea. The overall incidence of serious adverse reactions was 42% for the DVd group compared with 34% for the Vd group. Serious adverse reactions with at least a 2% greater incidence in the DVd arm compared to the Vd arm were upper respiratory tract infection (DVd 5% vs Vd 2%), diarrhea and atrial fibrillation (DVd 2% vs Vd 0% for each).

Adverse reactions resulted in discontinuations for 7% (n=18) of patients in the DVd arm versus 9% (n=22) in the Vd arm.

Table 6: Adverse reactions reported in $\geq 10\%$ of patients and with at least a 5% frequency greater in the DVd arm Study 4

Adverse Reaction	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Infusion reactions ^a	45	9	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders						
Diarrhea	32	3	< 1	22	1	0
Vomiting	11	0	0	4	0	0
General disorders and administration site conditions						
Edema peripheral ^b	22	1	0	13	0	0
Pyrexia	16	1	0	11	1	0
Infections and infestations						
Upper respiratory tract infection ^c	44	6	0	30	3	< 1
Nervous system disorders						
Peripheral sensory neuropathy	47	5	0	38	6	< 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Cough ^d	27	0	0	14	0	0
Dyspnea ^e	21	4	0	11	1	0

Key: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexamethasone.

^a Infusion reaction includes terms determined by investigators to be related to infusion, see description of Infusion Reactions below.

^b edema peripheral, edema, generalized edema, peripheral swelling

^c upper respiratory tract infection, bronchitis, sinusitis, respiratory tract infection viral, rhinitis, pharyngitis, respiratory tract infection, metapneumovirus infection, tracheobronchitis, viral upper respiratory tract infection, laryngitis, respiratory syncytial virus infection, staphylococcal pharyngitis, tonsillitis, viral pharyngitis, acute sinusitis, nasopharyngitis, bronchiolitis, bronchitis viral, pharyngitis streptococcal, tracheitis, upper respiratory tract infection bacterial, bronchitis bacterial, epiglottitis, laryngitis viral, oropharyngeal candidiasis, respiratory moniliasis, viral rhinitis, acute tonsillitis, rhinovirus infection

^d cough, productive cough, allergic cough

^e dyspnea, dyspnea exertional

Laboratory abnormalities worsening during treatment are listed in Table 7.

Table 7: Treatment-emergent hematology laboratory abnormalities in Study 4

	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Thrombocytopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	< 1
Lymphopenia	89	41	7	81	24	3

Key: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexamethasone.

Combination Treatment with Pomalidomide

Adverse reactions described in Table 8 reflect exposure to DARZALEX, pomalidomide and dexamethasone (DPd) for a median treatment duration of 6 months (range: 0.03 to 16.9 months) in Study 5. The most frequent adverse reactions (>20%) were infusion reactions, diarrhea, constipation, nausea, vomiting, fatigue, pyrexia, upper respiratory tract infection, muscle spasms, back pain, arthralgia, dizziness, insomnia, cough and dyspnea. The overall incidence of serious

adverse reactions was 49%. Serious adverse reactions reported in $\geq 5\%$ patients included pneumonia (7%). Adverse reactions resulted in discontinuations for 13% of patients.

Table 8: Adverse reactions with incidence $\geq 10\%$ reported in Study 5

Body System Adverse Reaction	DPd (N=103)		
	Any Grade (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Infusion reactions ^a	50	4	0
Gastrointestinal disorders			
Diarrhea	38	3	0
Constipation	33	0	0
Nausea	30	0	0
Vomiting	21	2	0
General disorders and administration site conditions			
Fatigue	50	10	0
Pyrexia	25	1	0
Chills	20	0	0
Edema peripheral ^b	17	4	0
Asthenia	15	0	0
Non-cardiac chest pain	15	0	0
Pain	11	0	0
Infections and infestations			
Upper respiratory tract infection ^c	50	4	1
Pneumonia ^d	15	8	2
Metabolism and nutrition disorders			
Hypokalemia	16	3	0
Hyperglycemia	13	5	1
Decreased appetite	11	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Muscle spasms	26	1	0
Back pain	25	6	0
Arthralgia	22	2	0
Pain in extremity	15	0	0
Bone pain	13	4	0
Musculoskeletal chest pain	13	2	0
Nervous system disorders			
Dizziness	21	2	0
Tremor	19	3	0
Headache	17	0	0
Psychiatric disorders			
Insomnia	23	2	0
Anxiety	13	0	0

Table 8: Adverse reactions with incidence $\geq 10\%$ reported in Study 5

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Cough ^c	43	1	0
Dyspnea ^f	33	6	1
Nasal congestion	16	0	0

Key: D=Daratumumab, Pd=pomalidomide-dexamethasone.

^a Infusion reaction includes terms determined by investigators to be related to infusion, see description of Infusion Reactions below.

^b edema, edema peripheral, peripheral swelling.

^c acute tonsillitis, bronchitis, laryngitis, nasopharyngitis, pharyngitis, respiratory syncytial virus infection, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, upper respiratory tract infection

^d lung infection, pneumonia, pneumonia aspiration

^e cough, productive cough, allergic cough

^f dyspnea, dyspnea exertional

Laboratory abnormalities worsening during treatment are listed in Table 9.

Table 9: Treatment-emergent hematology laboratory abnormalities in Study 5

	DPd (N=103) %		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Anemia	57	30	0
Thrombocytopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Lymphopenia	94	45	26

Key: D=Daratumumab, Pd=pomalidomide-dexamethasone.

Monotherapy

The safety data reflect exposure to DARZALEX in 156 adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with DARZALEX at 16 mg/kg in three open-label, clinical trials. The median duration of exposure was 3.3 months (range: 0.03 to 20.04 months). Serious adverse reactions were reported in 51 (33%) patients. The most frequent serious adverse reactions were pneumonia (6%), general physical health deterioration (3%), and pyrexia (3%).

Adverse reactions resulted in treatment delay for 24 (15%) patients, most frequently for infections. Adverse reactions resulted in discontinuations for 6 (4%) patients.

Adverse reactions occurring in at least 10% of patients are presented in Table 10. Table 11 describes Grade 3–4 laboratory abnormalities reported at a rate of $\geq 10\%$.

Table 10: Adverse reactions with incidence $\geq 10\%$ in patients with multiple myeloma treated with DARZALEX 16 mg/kg

	DARZALEX 16 mg/kg N=156		
	Incidence (%)		
Adverse Reaction	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Infusion reaction ^a	48	3	0
General disorders and administration site conditions			
Fatigue	39	2	0
Pyrexia	21	1	0
Chills	10	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Cough	21	0	0
Nasal congestion	17	0	0
Dyspnea	15	1	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Back pain	23	2	0
Arthralgia	17	0	0
Pain in extremity	15	1	0
Musculoskeletal chest pain	12	1	0
Infections and infestations			
Upper respiratory tract infection	20	1	0
Nasopharyngitis	15	0	0
Pneumonia ^b	11	6	0
Gastrointestinal disorders			
Nausea	27	0	0
Diarrhea	16	1	0
Constipation	15	0	0
Vomiting	14	0	0
Metabolism and nutrition disorders			
Decreased appetite	15	1	0
Nervous system disorders			
Headache	12	1	0
Vascular disorders			
Hypertension	10	5	0

^a Infusion reaction includes terms determined by investigators to be related to infusion, see below.

^b Pneumonia also includes the terms streptococcal pneumonia and lobar pneumonia.

Table 11: Treatment emergent Grade 3-4 laboratory abnormalities ($\geq 10\%$)

	Daratumumab 16 mg/kg (N=156)		
	All Grade (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Anemia	45	19	0
Thrombocytopenia	48	10	8
Neutropenia	60	17	3
Lymphopenia	72	30	10

Infusion Reactions

In clinical trials (monotherapy and combination treatments; N=820) the incidence of any grade infusion reactions was 46% with the first infusion of DARZALEX, 2% with the second infusion, and 3% with subsequent infusions. Less than 1% of patients had a Grade 3 infusion reaction with second or subsequent infusions.

The median time to onset of a reaction was 1.4 hours (range: 0.02 to 72.8 hours). The incidence of infusion modification due to reactions was 42%. Median durations of infusion for the 1st, 2nd and subsequent infusions were 7.0, 4.3, and 3.5 hours respectively.

Severe (Grade 3) infusion reactions included bronchospasm, dyspnea, laryngeal edema, pulmonary edema, hypoxia, and hypertension. Other adverse infusion reactions (any Grade, $\geq 5\%$) were nasal congestion, cough, chills, throat irritation, vomiting and nausea.

Herpes Zoster Virus Reactivation

Prophylaxis for Herpes Zoster Virus reactivation was recommended for patients in some clinical trials of DARZALEX. In monotherapy studies, herpes zoster was reported in 3% of patients. In the randomized controlled combination therapy studies, herpes zoster was reported in 2% each in the DRd and Rd groups respectively (Study 3), in 5% versus 3% in the DVd and Vd groups respectively (Study 4) and in 2% of patients receiving DPd (Study 5).

Infections

In patients receiving DARZALEX combination therapy, Grade 3 or 4 infections were reported with DARZALEX combinations and background therapies (DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%). Pneumonia was the most commonly reported severe (Grade 3 or 4) infection across studies. Discontinuations from treatment were reported in 3% versus 2% of patients in the DRd and Rd groups respectively, 4% versus 3% of patients in the DVd and Vd groups respectively and in 5% of patients receiving DPd. Fatal infections were reported in 0.8% to 2% of patients across studies, primarily due to pneumonia and sepsis.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity. In clinical trials of patients with multiple myeloma treated with DARZALEX as monotherapy or as combination therapies, none of the 111 evaluable monotherapy patients, and 2 (0.7%) of the 298 combination therapy patients, tested positive for anti-daratumumab antibodies. One patient administered DARZALEX as combination therapy, developed transient neutralizing antibodies against daratumumab. However, this assay has limitations in detecting anti-daratumumab antibodies in the presence of high concentrations of daratumumab; therefore, the incidence of antibody development might not have been reliably determined.

Immunogenicity data are highly dependent on the sensitivity and specificity of the test methods used. Additionally, the observed incidence of a positive result in a test method may be influenced by several factors, including sample handling, timing of sample collection, drug interference,

concomitant medication and the underlying disease. Therefore, comparison of the incidence of antibodies to daratumumab with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Daratumumab on Laboratory Tests

Interference with Indirect Antiglobulin Tests (Indirect Coombs Test)

Daratumumab binds to CD38 on RBCs and interferes with compatibility testing, including antibody screening and cross matching. Daratumumab interference mitigation methods include treating reagent RBCs with dithiothreitol (DTT) to disrupt daratumumab binding¹ [see *References (15)*] or genotyping. Since the Kell blood group system is also sensitive to DTT treatment, K-negative units should be supplied after ruling out or identifying alloantibodies using DTT-treated RBCs.

If an emergency transfusion is required, non-cross-matched ABO/RhD-compatible RBCs can be given per local blood bank practices.

Interference with Serum Protein Electrophoresis and Immunofixation Tests

Daratumumab may be detected on serum protein electrophoresis (SPE) and immunofixation (IFE) assays used for monitoring disease monoclonal immunoglobulins (M protein). This can lead to false positive SPE and IFE assay results for patients with IgG kappa myeloma protein impacting initial assessment of complete responses by International Myeloma Working Group (IMWG) criteria. In patients with persistent very good partial response, consider other methods to evaluate the depth of response.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no human data to inform a risk with use of DARZALEX during pregnancy. Animal studies have not been conducted. However, there are clinical considerations [see *Clinical Considerations*]. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

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 fetal myeloid or lymphoid-cell depletion and decreased bone density. Defer administering live vaccines to neonates and infants exposed to DARZALEX in utero until a hematology evaluation is completed.

Data

Animal Data

Mice that were genetically modified to eliminate all CD38 expression (CD38 knockout mice) had reduced bone density at birth that recovered by 5 months of age. In cynomolgus monkeys exposed during pregnancy to other monoclonal antibodies that affect leukocyte populations, infant monkeys had a reversible reduction in leukocytes.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of daratumumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Human IgG 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.

The developmental and health benefits of breast-feeding should be considered along with the mother's clinical need for DARZALEX and any potential adverse effects on the breast-fed child from DARZALEX or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

To avoid exposure to the fetus, women of reproductive potential should use effective contraception during treatment and for 3 months after cessation of DARZALEX treatment.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of DARZALEX in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 156 patients that received DARZALEX monotherapy at the recommended dose, 45% were 65 years of age or older, and 10% were 75 years of age or older. Of 664 patients that received DARZALEX with various combination therapies, 41% were 65 to 75 years of age, and 9% were 75 years of age or older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients [*see Clinical Studies (14)*].

10 OVERDOSAGE

The dose of DARZALEX at which severe toxicity occurs is not known.

In the event of an overdose, monitor patients for any signs or symptoms of adverse effects and provide appropriate supportive treatment.

11 DESCRIPTION

Daratumumab is an immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) human monoclonal antibody against CD38 antigen, produced in a mammalian cell line (Chinese Hamster Ovary [CHO]) using

recombinant DNA technology. The molecular weight of daratumumab is approximately 148 kDa.

DARZALEX is supplied as a colorless to pale yellow preservative-free solution for intravenous infusion in single-dose vials. The pH is 5.5. DARZALEX must be diluted with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP [see *Dosage and Administration* (2.4)].

Each DARZALEX single-dose 20 mL vial contains 400 mg daratumumab, glacial acetic acid (3.7 mg), mannitol (510 mg), polysorbate 20 (8 mg), sodium acetate trihydrate (59.3 mg), sodium chloride (70.1 mg), and water for injection.

Each DARZALEX single-dose 5 mL vial contains 100 mg daratumumab, glacial acetic acid (0.9 mg), mannitol (127.5 mg), polysorbate 20 (2 mg), sodium acetate trihydrate (14.8 mg), sodium chloride (17.5 mg), and water for injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

CD38 is a transmembrane glycoprotein (48 kDa) expressed on the surface of hematopoietic cells, including multiple myeloma and other cell types and tissues and has multiple functions, such as receptor mediated adhesion, signaling, and modulation of cyclase and hydrolase activity. Daratumumab is an IgG1 κ human monoclonal antibody (mAb) that binds to CD38 and inhibits the growth of CD38 expressing tumor cells by inducing apoptosis directly through Fc mediated cross linking as well as by immune-mediated tumor cell lysis through complement dependent cytotoxicity (CDC), antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC) and antibody dependent cellular phagocytosis (ADCP). A subset of myeloid derived suppressor cells (CD38+MDSCs), regulatory T cells (CD38+T_{regs}) and B cells (CD38+B_{regs}) are decreased by daratumumab.

12.2 Pharmacodynamics

NK cells express CD38 and are susceptible to daratumumab mediated cell lysis. Decreases in absolute counts and percentages of total NK cells (CD16+CD56+) and activated (CD16+CD56^{dim}) NK cells in peripheral whole blood and bone marrow were observed with DARZALEX treatment.

Cardiac Electrophysiology

DARZALEX as a large protein has a low likelihood of direct ion channel interactions. There is no evidence from non-clinical or clinical data to suggest that DARZALEX has the potential to delay ventricular repolarization.

12.3 Pharmacokinetics

Over the dose range from 1 to 24 mg/kg as monotherapy or 1 to 16 mg/kg of DARZALEX in combination with other treatments, increases in area under the concentration-time curve (AUC) were more than dose-proportional.

Following the recommended dose of 16 mg/kg when DARZALEX was administered as monotherapy or in combination therapy, the mean serum maximal concentration (C_{\max}) value at the end of weekly dosing, was approximately 2.7 to 3-fold higher compared to the mean serum C_{\max} following the first dose. The mean \pm standard deviation (SD) trough serum concentration (C_{\min}) at the end of weekly dosing was 573 ± 332 $\mu\text{g/mL}$ when DARZALEX was administered as monotherapy and 502 ± 196 to 607 ± 231 $\mu\text{g/mL}$ when DARZALEX was administered as combination therapy. Daratumumab steady state was achieved approximately 5 months into the every 4-week dosing period (by the 21st infusion), and the mean \pm SD ratio of C_{\max} at steady-state to C_{\max} after the first dose was 1.6 ± 0.5 .

Distribution

At the recommended dose of 16 mg/kg, the mean \pm SD central volume of distribution was 4.7 ± 1.3 L when DARZALEX was administered as monotherapy and 4.4 ± 1.5 L when DARZALEX was administered as combination therapy.

Elimination

Daratumumab clearance decreased with increasing dose and with multiple dosing. At the recommended dose of 16 mg/kg of DARZALEX as monotherapy, the mean \pm SD linear clearance was estimated to be 171.4 ± 95.3 mL/day. The mean \pm SD estimated terminal half-life associated with linear clearance was 18 ± 9 days when DARZALEX administered as monotherapy and 23 ± 12 days when DARZALEX was administered as combination therapy.

Specific Populations

The following population characteristics have no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of daratumumab in patients administered DARZALEX as monotherapy or as combination therapy: sex, age (31 to 84 years), mild [total bilirubin 1 to 1.5 times upper limit of normal (ULN) and any alanine transaminase (ALT)] and moderate (total bilirubin 1.5 to 3 times ULN and any ALT) hepatic impairment, or renal impairment [Creatinine clearance (CL_{cr}) 15 - 89 mL/min]. The effect of severe (total bilirubin >3 times ULN and any ALT) hepatic impairment is unknown. Increasing body weight increased the central volume of distribution and clearance of daratumumab, supporting the body weight-based dosing regimen.

Drug Interactions

Effect of Other Drugs on Daratumumab

The coadministration of lenalidomide, pomalidomide or bortezomib with DARZALEX did not affect the pharmacokinetics of daratumumab.

Effect of Daratumumab on Other Drugs

The coadministration of DARZALEX with bortezomib did not affect the pharmacokinetics of bortezomib.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or genotoxicity studies have been conducted with daratumumab. No animal studies have been performed to evaluate the potential effects of daratumumab on reproduction or development, or to determine potential effects on fertility in males or females.

14 CLINICAL STUDIES

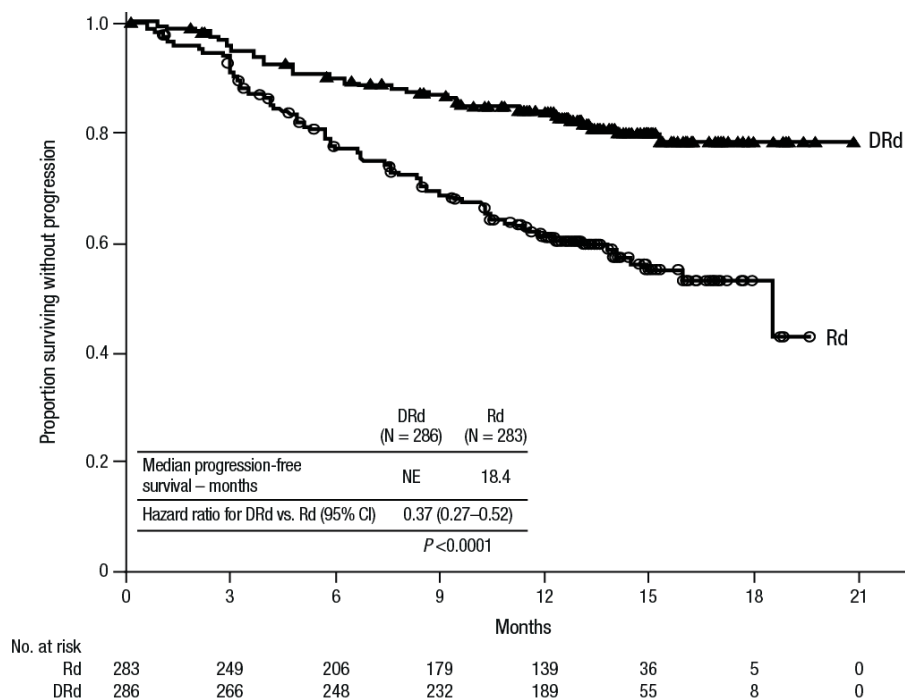
14.1 Combination Treatment with Lenalidomide and Dexamethasone

Study 3, an open-label, randomized, active-controlled Phase 3 trial, compared treatment with DARZALEX 16 mg/kg in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone (DRd) to treatment with lenalidomide and low-dose dexamethasone (Rd) in patients with multiple myeloma who had received at least one prior therapy. Lenalidomide (25 mg once daily orally on Days 1-21 of repeated 28-day [4-week] cycles) was given with low dose oral or intravenous dexamethasone 40 mg/week (or a reduced dose of 20 mg/week for patients >75 years or body mass index [BMI] <18.5). On DARZALEX infusion days, 20 mg of the dexamethasone dose was given as a pre-infusion medication and the remainder given the day after the infusion. For patients on a reduced dexamethasone dose, the entire 20 mg dose was given as a DARZALEX pre-infusion medication. Dose adjustments for lenalidomide and dexamethasone were applied according to manufacturer's prescribing information. Treatment was continued in both arms until disease progression or unacceptable toxicity.

A total of 569 patients were randomized; 286 to the DRd arm and 283 to the Rd arm. The baseline demographic and disease characteristics were similar between the DARZALEX and the control arm. The median patient age was 65 years (range 34 to 89 years), 11% were ≥75 years, 59% were male; 69% Caucasian, 18% Asian, and 3% African American. Patients had received a median of 1 prior line of therapy. Sixty-three percent (63%) of patients had received prior autologous stem cell transplantation (ASCT). The majority of patients (86%) received a prior PI, 55% of patients had received a prior immunomodulatory agent, including 18% of patients who had received prior lenalidomide; and 44% of patients had received both a prior PI and immunomodulatory agent. At baseline, 27% of patients were refractory to the last line of treatment. Eighteen percent (18%) of patients were refractory to a PI only, and 21% were refractory to bortezomib. Efficacy was evaluated by progression free survival (PFS) based on International Myeloma Working Group (IMWG) criteria.

Study 3 demonstrated an improvement in PFS in the DRd arm as compared to the Rd arm; the median PFS had not been reached in the DRd arm and was 18.4 months in the Rd arm (hazard ratio [HR]=0.37; 95% CI: 0.27, 0.52; p<0.0001), representing 63% reduction in the risk of disease progression or death in patients treated with DRd.

Figure 1: Kaplan-Meier Curve of PFS in Study 3



Additional efficacy results from Study 3 are presented in Table 12 below.

Table 12: Additional efficacy results from Study 3^a

	DRd (n=286)	Rd (n=283)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	261 (91.3%)	211 (74.6%)
p-value ^b	<0.0001	
Stringent complete response (sCR)	51 (17.8%)	20 (7.1%)
Complete response (CR)	70 (24.5%)	33 (11.7%)
Very good partial response (VGPR)	92 (32.2%)	69 (24.4%)
Partial response (PR)	48 (16.8%)	89 (31.4%)

DRd = daratumumab- lenalidomide-dexamethasone; Rd = lenalidomide-dexamethasone

^a Based on Intent-to-treat population

^b p-value from Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

In responders, the median time to response was 1 month (range: 0.9 to 13 months) in the DRd group and 1.1 months (range: 0.9 to 10 months) in the Rd group. The median duration of response had not been reached in the DRd group (range: 1+ to 19.8+ months) and was 17.4 months (range: 1.4 to 18.5+ months) in the Rd group.

With a median follow-up of 13.5 months, 75 deaths were observed; 30 in the DRd group and 45 in the Rd group.

14.2 Combination Treatment with Bortezomib and Dexamethasone

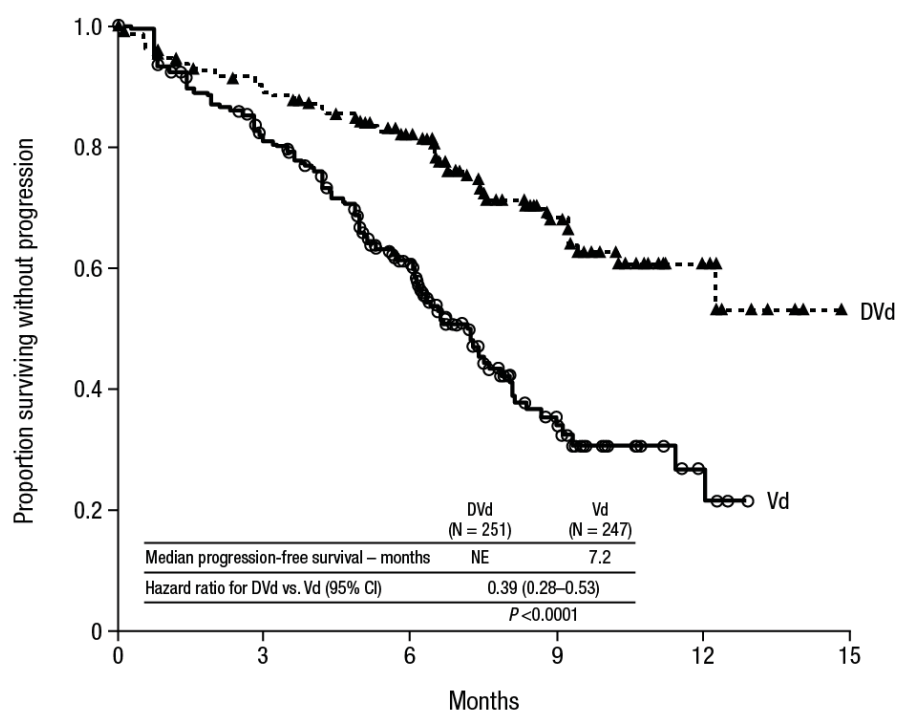
Study 4, an open-label, randomized, active-controlled Phase 3 trial, compared treatment with DARZALEX 16 mg/kg in combination with bortezomib and dexamethasone (DVd), to treatment with bortezomib and dexamethasone (Vd). Bortezomib was administered by SC injection or IV

infusion at a dose of 1.3 mg/m² body surface area twice weekly for two weeks (Days 1, 4, 8, and 11) of repeated 21 day (3-week) treatment cycles, for a total of 8 cycles. Dexamethasone was administered orally at a dose of 20 mg on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, and 12 of each of the 8 bortezomib cycles (80 mg/week for two out of three weeks of the bortezomib cycle) or a reduced dose of 20 mg/week for patients >75 years, BMI <18.5, poorly controlled diabetes mellitus or prior intolerance to steroid therapy. On the days of DARZALEX infusion, 20 mg of the dexamethasone dose was administered as a pre-infusion medication. For patients on a reduced dexamethasone dose, the entire 20 mg dose was given as a DARZALEX pre-infusion medication. Bortezomib and dexamethasone were given for 8 three-week cycles in both treatment arms; whereas DARZALEX was given until disease progression. However, dexamethasone 20 mg was continued as a DARZALEX pre-infusion medication in the DVd arm. Dose adjustments for bortezomib and dexamethasone were applied according to manufacturer's prescribing information.

A total of 498 patients were randomized; 251 to the DVd arm and 247 to the Vd arm. The baseline demographic and disease characteristics were similar between the DARZALEX and the control arm. The median patient age was 64 years (range 30 to 88 years); 12% were ≥75 years, 57% were male; 87% Caucasian, 5% Asian and 4% African American. Patients had received a median of 2 prior lines of therapy and 61% of patients had received prior autologous stem cell transplantation (ASCT). Sixty-nine percent (69%) of patients had received a prior PI (66% received bortezomib) and 76% of patients received an immunomodulatory agent (42% received lenalidomide). At baseline, 32% of patients were refractory to the last line of treatment and the proportions of patients refractory to any specific prior therapy were in general well balanced between the treatment groups. Thirty-three percent (33%) of patients were refractory to an immunomodulatory agent only, with 24% patients in the DVd arm and 33% of patients in the Vd arm respectively refractory to lenalidomide. Efficacy was evaluated by progression free survival (PFS) based on International Myeloma Working Group (IMWG) criteria.

Study 4 demonstrated an improvement in PFS in the DVd arm as compared to the Vd arm; the median PFS had not been reached in the DVd arm and was 7.2 months in the Vd arm (HR [95% CI]: 0.39 [0.28, 0.53]; p-value < 0.0001), representing a 61% reduction in the risk of disease progression or death for patients treated with DVd versus Vd.

Figure 2: Kaplan-Meier Curve of PFS in Study 4



No. at risk

Vd	247	182	106	25	5	0
DVd	251	215	146	56	11	0

Additional efficacy results from Study 4 are presented in Table 13 below.

Table 13: Additional efficacy results from Study 4^a

	DVd (n=251)	Vd (n=247)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	199 (79.3%)	148 (59.9%)
P-value ^b	<0.0001	
Stringent complete response (sCR)	11 (4.4%)	5 (2.0%)
Complete response (CR)	35 (13.9%)	16 (6.5%)
Very good partial response (VGPR)	96 (38.2%)	47 (19.0%)
Partial response (PR)	57 (22.7%)	80 (32.4%)

DVd = daratumumab- bortezomib-dexamethasone; Vd = bortezomib-dexamethasone

^a Based on Intent-to-treat population

^b p-value from Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

In responders, the median time to response was 0.8 months (range: 0.7 to 4 months) in the DVd group and 1.5 months (range: 0.7 to 5 months) in the Vd group. The median duration of response had not been reached in the DVd group (range: 1.4+ to 14.1+ months) and was 7.9 months (1.4+ to 12+ months) in the Vd group.

With a median follow-up of 7.4 months, 65 deaths were observed; 29 in the DVd group and 36 in the Vd group were observed.

14.3 Combination Treatment with Pomalidomide and Dexamethasone

Study 5 was an open-label trial in which 103 patients with multiple myeloma who had received a prior PI and an immunomodulatory agent, received 16 mg/kg DARZALEX in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone until disease progression. Pomalidomide (4 mg once daily orally on Days 1-21 of repeated 28-day [4-week] cycles) was given with low dose oral or intravenous dexamethasone 40 mg/ week (reduced dose of 20 mg/week for patients >75 years or body mass index [BMI] <18.5). On DARZALEX infusion days, 20 mg of the dexamethasone dose was given as a pre-infusion medication and the remainder given the day after the infusion. For patients on a reduced dexamethasone dose, the entire 20 mg dose was given as a DARZALEX pre-infusion medication.

The median patient age was 64 years (range: 35 to 86 years) with 8% of patients ≥ 75 years of age. Patients in the study had received a median of 4 prior lines of therapy. Seventy-four percent (74%) of patients had received prior ASCT. Ninety-eight percent (98%) of patients received prior bortezomib treatment, and 33% of patients received prior carfilzomib. All patients received prior lenalidomide treatment, with 98% of patients previously treated with the combination of bortezomib and lenalidomide. Eighty nine percent (89%) of patients were refractory to lenalidomide and 71% refractory to bortezomib; 64% of patients were refractory to bortezomib and lenalidomide.

Efficacy results were based on overall response rate as determined by Independent Review Committee using IMWG criteria (see Table 14).

Table 14: Efficacy results for Study 5

	N=103
Overall response rate (ORR)	61 (59.2%)
95% CI (%)	(49.1, 68.8)
Stringent complete response (sCR)	8 (7.8%)
Complete response (CR)	6 (5.8%)
Very good partial response (VGPR)	29 (28.2%)
Partial response (PR)	18 (17.5%)

ORR = sCR+CR+VGPR+PR

CI=Confidence Interval

The median time to response was 1 month (range: 0.9 to 2.8 months). The median duration of response was 13.6 months (range: 0.9+ to 14.6+ months).

14.4 Monotherapy

Study 1, was an open-label trial evaluating DARZALEX monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who had received at least 3 prior lines of therapy including a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent or who were double-refractory to a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent. In 106 patients, DARZALEX 16 mg/kg

was administered with pre- and post-infusion medication. Treatment continued until unacceptable toxicity or disease progression.

The median patient age was 63.5 years (range: 31 to 84 years), 49% were male and 79% were Caucasian. Patients had received a median of 5 prior lines of therapy. Eighty percent of patients had received prior autologous stem cell transplantation (ASCT). Prior therapies included bortezomib (99%), lenalidomide (99%), pomalidomide (63%) and carfilzomib (50%). At baseline, 97% of patients were refractory to the last line of treatment, 95% were refractory to both, a proteasome inhibitor (PI) and immunomodulatory agent, and 77% were refractory to alkylating agents.

Efficacy results were based on overall response rate as determined by the Independent Review Committee assessment using IMWG criteria (see Table 15).

Table 15: Efficacy results for Study 1

	N=106
Overall response rate (ORR) 95% CI (%)	31 (29.2%) (20.8, 38.9)
Stringent complete response (sCR)	3 (2.8%)
Complete response (CR)	0
Very good partial response (VGPR)	10 (9.4%)
Partial response (PR)	18 (17.0%)

ORR = sCR+CR+VGPR+PR

CI = confidence interval

The median time to response was 1 month (range: 0.9 to 5.6 months). The median duration of response was 7.4 months (range: 1.2 to 13.1+ months).

Study 2 was an open-label dose escalation trial evaluating DARZALEX monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who had received at least 2 different cytoreductive therapies. In 42 patients, DARZALEX 16 mg/kg was administered with pre- and post-infusion medication. Treatment continued until unacceptable toxicity or disease progression.

The median patient age was 64 years (range: 44 to 76 years), 64% were male and 76% were Caucasian. Patients in the study had received a median of 4 prior lines of therapy. Seventy-four percent of patients had received prior ASCT. Prior therapies included bortezomib (100%), lenalidomide (95%), pomalidomide (36%) and carfilzomib (19%). At baseline, 76% of patients were refractory to the last line of treatment, 64% of patients were refractory to both, a PI and an immunomodulatory agent, and 60% of patients were refractory to alkylating agents.

Overall response rate was 36% (95% CI: 21.6, 52.0%) with 1 CR and 3 VGPR. The median time to response was 1 month (range: 0.5 to 3.2 months). The median duration of response was not estimable (range: 2.2 to 13.1+ months).

15 REFERENCES

1. Chapuy, CI, RT Nicholson, MD Aguad, et al., 2015, Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing, *Transfusion*, 55:1545-1554 (accessible at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.13069/epdf>).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

DARZALEX is a colorless to pale yellow, preservative-free solution for intravenous infusion supplied as:

NDC 57894-502-05 contains one 100 mg/5 mL single-dose vial

NDC 57894-502-20 contains one 400 mg/20 mL single-dose vial

16.2 Storage and Stability

Store in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

Do not freeze or shake. Protect from light. This product contains no preservative.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Infusion Reactions

Advise patients to seek immediate medical attention for any of the following signs and symptoms of infusion reactions:

- ! itchy, runny or blocked nose; chills, nausea, throat irritation, cough, headache, shortness of breath or difficulty breathing [*see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)*].

Neutropenia

- ! Advise patients that if they have a fever, they should contact their healthcare professional [*see Warnings and Precautions (5.3) and Adverse Reactions (6.1)*].

Thrombocytopenia

- ! Advise patients to inform their healthcare professional if they notice signs of bruising or bleeding [*see Warnings and Precautions (5.4) and Adverse Reactions (6.1)*].

Interference with Laboratory Tests

Advise patients to inform healthcare providers including blood transfusion centers/personnel that they are taking DARZALEX, in the event of a planned transfusion [*see Warnings and Precautions (5.2) and Drug Interactions (7.1)*].

Advise patients that DARZALEX can affect the results of some tests used to determine complete response in some patients and additional tests may be needed to evaluate response [*see Warnings and Precautions (5.5) and Drug Interactions (7.1)*].

Manufactured by:

Janssen Biotech, Inc.

Horsham, PA 19044

U.S. License Number 1864

© Janssen Biotech, Inc., 2015

PATIENT INFORMATION
DARZALEX® (Dar'-zah-lex)
(daratumumab)
injection, for intravenous use

What is DARZALEX?

DARZALEX is a prescription medicine used to treat multiple myeloma:

- ! In combination with the medicines lenalidomide and dexamethasone, **or** bortezomib and dexamethasone, in people who have received at least one prior medicine to treat multiple myeloma.
- ! In combination with the medicines pomalidomide and dexamethasone in people who have received at least two prior medicines to treat multiple myeloma, including lenalidomide and a proteasome inhibitor.
- ! Alone in people who have received at least three prior medicines to treat multiple myeloma, including a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent, **or** did not respond to a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent.

It is not known if DARZALEX is safe and effective in children.

Before you receive DARZALEX, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- ! have a history of breathing problems
- ! have had shingles (herpes zoster)
- ! are pregnant or plan to become pregnant. DARZALEX may harm your unborn baby.
 - o Females who are able to become pregnant should use an effective method of birth control during treatment and for at least 3 months after your final dose of DARZALEX. Talk to your healthcare provider about birth control methods that you can use during this time.
- ! are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if DARZALEX passes into your breast milk.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive DARZALEX?

- ! DARZALEX may be given alone or together with other medicines used to treat multiple myeloma.
- ! DARZALEX will be given to you by intravenous (IV) infusion into your vein.
- ! Your healthcare provider will decide the time between doses as well as how many treatments you will receive.
- ! Your healthcare provider will give you medicines before each dose of DARZALEX and on the first day after each dose of DARZALEX to help reduce the risk of infusion reactions.
- ! If you miss any appointments, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment.

What are the possible side effects of DARZALEX?

DARZALEX may cause serious reactions, including:

- ! **Infusion reactions.** Infusion reactions are common with DARZALEX and can be severe. Your healthcare provider may temporarily stop your infusion or completely stop treatment with DARZALEX if you have infusion reactions. Tell your healthcare provider right away if you get any of the following symptoms:

! shortness of breath or trouble breathing	! throat tightness	! nausea
! dizziness or lightheadedness (hypotension)	! runny or stuffy nose	! vomiting
! cough	! headache	! chills
! wheezing	! itching	! fever
- ! **Changes in blood tests.** DARZALEX can affect the results of blood tests to match your blood type. These changes can last for up to 6 months after your final dose of DARZALEX. Your healthcare provider will do blood tests to match your blood type before you start treatment with DARZALEX. **Tell all of your healthcare providers that you are being treated with DARZALEX before receiving blood transfusions.**
- ! **Decreases in blood cell counts.** DARZALEX can decrease white blood cell counts which help fight infections and blood cells called platelets which help to clot blood. Tell your healthcare provider if you develop fever or have signs of bruising or bleeding.

The most common side effects of DARZALEX include:

- | | | |
|-----------------------|-----------------|--|
| ! tiredness | ! fever | ! cold-like symptoms (upper respiratory infection) |
| ! nausea | ! cough | ! nerve damage causing tingling, numbness or pain |
| ! diarrhea | ! muscle spasms | ! swollen hands ankles or feet |
| ! shortness of breath | ! back pain | |

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of DARZALEX. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of DARZALEX

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about DARZALEX that is written for health professionals.

What are the ingredients in DARZALEX?

Active ingredient: daratumumab

Inactive ingredients: glacial acetic acid, mannitol, polysorbate 20, sodium acetate trihydrate, sodium chloride, and water for injection

Manufactured by: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044 U.S. License Number 1864
For more information, call 1-800-526-7736 or go to www.DARZALEX.com.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: June/2017

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

DARZALEX 20 mg/mL concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 5 mL vial contains 100 mg of daratumumab (20 mg daratumumab per mL).

Each 20 mL vial contains 400 mg of daratumumab (20 mg daratumumab per mL).

Daratumumab is a human monoclonal IgG1 κ antibody against CD38 antigen, produced in a mammalian cell line (Chinese Hamster Ovary [CHO]) using recombinant DNA technology.

Excipients with known effect

Each 5 mL and 20 mL vial of DARZALEX contains 0.4 mmol and 1.6 mmol (9.3 mg and 37.3 mg) sodium, respectively.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion.

The solution is colourless to yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

DARZALEX is indicated:

- as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who have demonstrated disease progression on the last therapy.
- in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy

4.2 Posology and method of administration

DARZALEX should be administered by a healthcare professional, in an environment where resuscitation facilities are available.

Posology

Pre- and post-infusion medications should be administered to reduce the risk of infusion-related reactions (IRRs) with daratumumab. See below “Recommended concomitant medications”, “Management of infusion-related reactions” and section 4.4.

Dose

Standard dosing for monotherapy and in combination with lenalidomide (4-week cycle regimen): The recommended dose is DARZALEX 16 mg/kg body weight administered as an intravenous infusion according to the following dosing schedule in Table 1.

Table 1: Standard DARZALEX dosing schedule for monotherapy and in combination with lenalidomide (4-week cycle dosing regimen)

Weeks	Schedule
Weeks 1 to 8	weekly (total of 8 doses)
Weeks 9 to 24 ^a	every two weeks (total of 8 doses)
Week 25 onwards until disease progression ^b	every four weeks

^a First dose of the every-2-week dosing schedule is given at week 9

^b First dose of the every-4-week dosing schedule is given at week 25

For dose and schedule of medicinal products administered with DARZALEX, see section 5.1 and the corresponding Summary of Product Characteristics.

Modified dosing schedule in combination with bortezomib (3-week cycle regimen):

The recommended dose is DARZALEX 16 mg/kg body weight administered as an intravenous infusion according to the following dosing schedule in Table 2.

Table 2: Modified DARZALEX dosing schedule in combination with bortezomib (3-week cycle dosing regimen)

Weeks	Schedule
Weeks 1 to 9	weekly (total of 9 doses)
Weeks 10 to 24 ^a	every three weeks (total of 5 doses)
Week 25 onwards until disease progression ^b	every four weeks

^a First dose of the every-3-week dosing schedule is given at week 10

^b First dose of the every-4-week dosing schedule is given at week 25

For dose and schedule of medicinal products administered with DARZALEX, see section 5.1 and the corresponding Summary of Product Characteristics.

Infusion rates

Following dilution the DARZALEX infusion should be intravenously administered at the initial infusion rate presented in Table 3 below. Incremental escalation of the infusion rate should be considered only in the absence of infusion reactions.

Table 3: Infusion rates for DARZALEX administration

	Dilution volume	Initial infusion rate (first hour)	Increments of infusion rate ^a	Maximum infusion rate
First infusion	1,000 mL	50 mL/hour	50 mL/hour every hour	200 mL/hour
Second infusion^b	500 mL	50 mL/hour	50 mL/hour every hour	200 mL/hour
Subsequent infusions^c	500 mL	100 mL/hour	50 mL/hour every hour	200 mL/hour

^a Incremental escalation of the infusion rate should be considered only in the absence of infusion reactions.

^b A dilution volume of 500 mL should be used only if there were no \geq Grade 1 IRRs during the first 3 hours of the first infusion. Otherwise, continue to use a dilution volume of 1000 mL and instructions for the first infusion.

^c A modified initial rate for subsequent infusions (i.e. third infusion onwards) should only be used only if there were no \geq Grade 1 IRRs during a final infusion rate of \geq 100 mL/hr in the first two infusions. Otherwise, use instructions for the second infusion.

Management of infusion-related reactions

Pre-infusion medications should be administered to reduce the risk of infusion-related reactions (IRRs) prior to treatment with DARZALEX.

For IRRs of any grade/severity, immediately interrupt the DARZALEX infusion and manage symptoms.

Management of IRRs may further require reduction in the rate of infusion, or treatment discontinuation of DARZALEX as outlined below (see section 4.4).

- Grade 1-2 (mild to moderate): Once reaction symptoms resolve, the infusion should be resumed at no more than half the rate at which the IRR occurred. If the patient does not experience any further IRR symptoms, infusion rate escalation may be resumed at increments and intervals as clinically appropriate up to the maximum rate of 200 mL/hour (Table 3).
- Grade 3 (severe): Once reaction symptoms resolve, restarting of the infusion may be considered at no more than half the rate at which the reaction occurred. If the patient does not experience additional symptoms, infusion rate escalation may be resumed at increments and intervals as appropriate (Table 3). The procedure above should be repeated in the event of recurrence of Grade 3 symptoms. Permanently discontinue DARZALEX upon the third occurrence of a Grade 3 or greater infusion reaction.
- Grade 4 (life-threatening): Permanently discontinue DARZALEX treatment.

Missed dose (s)

If a planned dose of DARZALEX is missed, the dose should be administered as soon as possible and the dosing schedule should be adjusted accordingly, maintaining the treatment interval.

Dose modifications

No dose reductions of DARZALEX are recommended. Dose delay may be required to allow recovery of blood cell counts in the event of haematological toxicity (see section 4.4). For information concerning medicinal products given in combination with DARZALEX, see corresponding Summary of Product Characteristics.

Recommended concomitant medications

Pre-infusion medication

Pre-infusion medications should be administered to reduce the risk of IRRs to all patients 1-3 hours prior to every infusion of DARZALEX as follows:

- Corticosteroid (long-acting or intermediate-acting)
Monotherapy:
Methylprednisolone 100 mg, or equivalent, administered intravenously. Following the second infusion, the dose of corticosteroid may be reduced (oral or intravenous methylprednisolone 60 mg).
Combination therapy:
Dexamethasone 20 mg, administered prior to every DARZALEX infusion (see section 5.1).
Dexamethasone is given intravenously prior to the first DARZALEX infusion and oral administration may be considered prior to subsequent infusions.
- Antipyretics (oral paracetamol 650 to 1,000 mg)
- Antihistamine (oral or intravenous diphenhydramine 25 to 50 mg or equivalent).

Post-infusion medication

Post-infusion medications should be administered to reduce the risk of delayed infusion-related reactions as follows:

Monotherapy:

Oral corticosteroid (20 mg methylprednisolone or equivalent dose of an intermediate-acting or long-acting corticosteroid in accordance with local standards) should be administered on each of the two days following all infusions (beginning the day after the infusion).

Combination therapy:

Consider administering low-dose oral methylprednisolone (≤ 20 mg) or equivalent the day after the DARZALEX infusion. However, if a background regimen-specific corticosteroid (e.g. dexamethasone) is administered the day after the DARZALEX infusion, additional post-infusion medications may not be needed (see section 5.1).

Additionally, for patients with a history of chronic obstructive pulmonary disease, the use of post-infusion medications including short and long acting bronchodilators, and inhaled corticosteroids

should be considered. Following the first four infusions, if the patient experiences no major IRRs, these inhaled post-infusion medications may be discontinued at the discretion of the physician.

Prophylaxis for herpes zoster virus reactivation

Anti-viral prophylaxis should be considered for the prevention of herpes zoster virus reactivation.

Special populations

Renal impairment

No formal studies of daratumumab in patients with renal impairment have been conducted. Based on population pharmacokinetic (PK) analyses no dosage adjustment is necessary for patients with renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

No formal studies of daratumumab in patients with hepatic impairment have been conducted. Based on population PK analyses, no dosage adjustments are necessary for patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Elderly

No dose adjustments are considered necessary (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of DARZALEX in children aged below 18 years of age have not been established.

No data are available (see section 5.1).

Method of administration

DARZALEX is for intravenous use. It is administered as an intravenous infusion following dilution with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection. For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Infusion-related reactions

Infusion-related reactions (IRRs) were reported in approximately half of all patients treated with DARZALEX. Monitor such patients throughout the infusion and the post-infusion period.

The majority of IRRs occurred at the first infusion. Four percent of all patients had an IRR at more than one infusion. Severe reactions have occurred, including bronchospasm, hypoxia, dyspnoea, hypertension, laryngeal oedema and pulmonary oedema. Symptoms predominantly included nasal congestion, cough, throat irritation, chills, vomiting and nausea. Less common symptoms were wheezing, allergic rhinitis, pyrexia, chest discomfort, pruritus and hypotension (see section 4.8).

Patients should be pre-medicated with antihistamines, antipyretics and corticosteroids to reduce the risk of IRRs prior to treatment with DARZALEX. DARZALEX infusion should be interrupted for IRRs of any severity. Medical management/supportive treatment for IRRs should be instituted as needed. The infusion rate should be reduced when re-starting the infusion (see section 4.2).

To reduce the risk of delayed IRRs, oral corticosteroids should be administered to all patients following DARZALEX infusions. Additionally the use of post-infusion medications (e.g. inhaled corticosteroids, short and long acting bronchodilators) should be considered for patients with a history of chronic obstructive pulmonary disease to manage respiratory complications should they occur (see section 4.2).

DARZALEX therapy should be permanently discontinued in the event of life-threatening IRRs.

Neutropenia/Thrombocytopenia

DARZALEX may increase neutropenia and thrombocytopenia induced by background therapy (see section 4.8).

Monitor complete blood cell counts periodically during treatment according to manufacturer's prescribing information for background therapies. Monitor patients with neutropenia for signs of infection. DARZALEX delay may be required to allow recovery of blood cell counts. No dose reduction of DARZALEX is recommended. Consider supportive care with transfusions or growth factors.

Interference with Indirect Antiglobulin Test (Indirect Coombs Test)

Daratumumab binds to CD38 found at low levels on red blood cells (RBCs) and may result in a positive indirect Coombs test. Daratumumab-mediated positive indirect Coombs test may persist for up to 6 months after the last daratumumab infusion. It should be recognised that daratumumab bound to RBCs may mask detection of antibodies to minor antigens in the patient's serum. The determination of a patient's ABO and Rh blood type are not impacted.

Patients should be typed and screened prior to starting daratumumab treatment. Phenotyping may be considered prior to starting daratumumab treatment as per local practice. Red blood cell genotyping is not impacted by daratumumab and may be performed at any time.

In the event of a planned transfusion blood transfusion centres should be notified of this interference with indirect antiglobulin tests (see section 4.5). If an emergency transfusion is required, non-cross-matched ABO/RhD-compatible RBCs can be given per local blood bank practices.

Interference with determination of Complete Response

Daratumumab is a human IgG kappa monoclonal antibody that can be detected on both, the serum protein electrophoresis (SPE) and immunofixation (IFE) assays used for the clinical monitoring of endogenous M-protein (see section 4.5). This interference can impact the determination of complete response and of disease progression in some patients with IgG kappa myeloma protein.

Excipients

Each 5 mL and 20 mL vial of DARZALEX contains 0.4 mmol and 1.6 mmol (9.3 mg and 37.3 mg) sodium, respectively. This should be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

As an IgG1κ monoclonal antibody, renal excretion and hepatic enzyme-mediated metabolism of intact daratumumab are unlikely to represent major elimination routes. As such, variations in drug-metabolising enzymes are not expected to affect the elimination of daratumumab. Due to the high affinity to a unique epitope on CD38, daratumumab is not anticipated to alter drug-metabolising enzymes.

Clinical pharmacokinetic assessments of pomalidomide, thalidomide, and bortezomib indicated no clinically-relevant drug-drug interaction between DARZALEX and these combination therapies.

Interference with Indirect Antiglobulin Test (Indirect Coombs Test)

Daratumumab binds to CD38 on RBCs and interferes with compatibility testing, including antibody screening and cross matching (see section 4.4). Daratumumab interference mitigation methods include treating reagent RBCs with dithiothreitol (DTT) to disrupt daratumumab binding or other locally validated methods. Since the Kell blood group system is also sensitive to DTT treatment, Kell-negative units should be supplied after ruling out or identifying alloantibodies using DTT-treated RBCs. Alternatively, phenotyping or genotyping may also be considered (see section 4.4).

Interference with Serum Protein Electrophoresis and Immunofixation Tests

Daratumumab may be detected on serum protein electrophoresis (SPE) and immunofixation (IFE) assays used for monitoring disease monoclonal immunoglobulins (M protein). This can lead to false positive SPE and IFE assay results for patients with IgG kappa myeloma protein impacting initial assessment of complete responses by International Myeloma Working Group (IMWG) criteria. In patients with persistent very good partial response, consider other methods to evaluate the depth of response.

4.6 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 (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

DARZALEX has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, fatigue has been reported in patients taking daratumumab and this should be taken into account when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety data described below reflects exposure to DARZALEX (16 mg/kg) in 820 patients with multiple myeloma including 526 patients from two Phase III active-controlled trials who received DARZALEX in combination with either lenalidomide (DRd; n = 283; Study MMY3003) or bortezomib (DvD; n = 243; Study MMY3004) and five open-label, clinical trials in which patients received DARZALEX either in combination with pomalidomide (DPd; n = 103), in combination with lenalidomide (n = 35) or as monotherapy (n = 156).

The most frequent adverse reactions (> 20%) in individual randomised controlled studies were infusion reactions, fatigue, nausea, diarrhoea, muscle spasms, pyrexia, cough, dyspnoea, neutropenia, thrombocytopenia and upper respiratory tract infection. In addition, in combination with bortezomib, peripheral oedema and peripheral sensory neuropathy were frequently reported. Serious adverse reactions were pneumonia, upper respiratory tract infection, influenza, pyrexia, diarrhoea, atrial fibrillation.

Tabulated list of adverse reactions

Table 4 summarises the adverse drug reactions that occurred in patients receiving DARZALEX. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) and very rare ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, where relevant, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 4: Adverse reactions in multiple myeloma patients treated with DARZALEX 16 mg/kg

System Organ Class	Adverse reaction	Frequency	Incidence (%)	
			Any Grade	Grade 3-4
Infections and infestations	Pneumonia ⁺	Very Common	16	10
	Upper respiratory tract infection ⁺		52	5
	Influenza	Common	5	1*
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	Very Common	44	37
	Thrombocytopenia		37	23
	Anaemia		31	16
	Lymphopenia		10	8
Nervous system disorders	Peripheral sensory neuropathy	Very Common	20	2*
	Headache	Very Common	13	< 1*
Cardiac disorders	Atrial fibrillation	Common	3	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough ⁺	Very Common	31	< 1*
	Dyspnoea ⁺		22	3
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Very Common	34	4
	Nausea		22	1*
	Vomiting		15	1*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle spasms	Very Common	18	< 1*
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Very Common	34	5
	Pyrexia		20	1*
	Oedema peripheral ⁺		19	1*
Injury, poisoning and procedural complications	Infusion-related reaction [#]	Very common	48	6*

⁺ Indicates grouping of terms

* No grade 4

Infusion-related reaction includes terms determined by investigators to be related to infusion, see below

Infusion-related reactions

In clinical trials (monotherapy and combination treatments; N = 820) the incidence of any grade infusion-related reactions was 46% with the first infusion of DARZALEX, 2% with the second infusion, and 3% with subsequent infusions. Less than 1% of patients had a Grade 3 infusion-related reaction with second or subsequent infusions.

The median time to onset of a reaction was 1.4 hours (range: 0.02 to 72.8 hours). The incidence of infusion interruptions due to reactions was 42%. Median durations of infusion for the 1st, 2nd and subsequent infusions were 7, 4.3 and 3.5 hours respectively.

Severe (Grade 3) infusion-related reactions included bronchospasm, dyspnoea, laryngeal oedema, pulmonary oedema, hypoxia, and hypertension. Other adverse infusion-related reactions (any Grade, $\geq 5\%$) were nasal congestion, cough, chills, throat irritation, vomiting and nausea.

Infections

In patients receiving DARZALEX combination therapy, Grade 3 or 4 infections were reported with DARZALEX combinations and background therapies (DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%). Pneumonia was the most commonly reported severe (Grade 3 or 4) infection across studies. Discontinuations from treatment were reported in 2% to 5% of patients. Fatal infections were reported in 0.8% to 2% of patients across studies, primarily due to pneumonia and sepsis.

Haemolysis

There is a theoretical risk of haemolysis. Continuous monitoring for this safety signal will be performed in clinical studies and post-marketing safety data.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

Symptoms and signs

There has been no experience of overdosage in clinical studies. Doses up to 24 mg/kg have been administered intravenously in a clinical study.

Treatment

There is no known specific antidote for daratumumab overdose. In the event of an overdose, the patient should be monitored for any signs or symptoms of adverse effects and appropriate symptomatic treatment should be instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies, ATC code: L01XC24

Mechanism of action

Daratumumab is an IgG1κ human monoclonal antibody (mAb) that binds to the CD38 protein expressed at a high level on the surface of multiple myeloma tumour cells, as well as other cell types and tissues at various levels. CD38 protein has multiple functions such as receptor mediated adhesion, signalling and enzymatic activity.

Daratumumab has been shown to potently inhibit the *in vivo* growth of CD38-expressing tumour cells. Based on *in vitro* studies, daratumumab may utilise multiple effector functions, resulting in immune mediated tumour cell death. These studies suggest that daratumumab can induce tumour cell lysis through complement-dependent cytotoxicity, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, and antibody-dependent cellular phagocytosis in malignancies expressing CD38. A subset of myeloid derived suppressor cells (CD38+MDSCs), regulatory T cells (CD38+T_{regs}) and B cells (CD38+B_{regs}) are decreased by daratumumab mediated cell lysis. T cells (CD3+, CD4+, and CD8+) are also known to express CD38 depending on the stage of development and the level of activation. Significant increases in CD4+ and CD8+ T cell absolute counts, and percentages of lymphocytes, were observed with daratumumab treatment in peripheral whole blood and bone marrow. In addition, T-cell receptor DNA sequencing verified that T-cell clonality was increased with daratumumab treatment, indicating immune modulatory effects that may contribute to clinical response.

Daratumumab induced apoptosis *in vitro* after Fc mediated cross-linking. In addition, daratumumab modulated CD38 enzymatic activity, inhibiting the cyclase enzyme activity and stimulating the hydrolase activity. The significance of these *in vitro* effects in a clinical setting, and the implications on tumour growth, are not well-understood.

Pharmacodynamic effects

Natural killer (NK) cell and T-cell count

NK cells are known to express high levels of CD38 and are susceptible to daratumumab mediated cell lysis. Decreases in absolute counts and percentages of total NK cells (CD16+CD56+) and activated

(CD16+CD56^{dim}) NK cells in peripheral whole blood and bone marrow were observed with daratumumab treatment. However, baseline levels of NK cells did not show an association with clinical response.

Immunogenicity

Patients treated with daratumumab monotherapy (n = 199) and combination therapy (n = 299) were evaluated for anti-therapeutic antibody responses to daratumumab at multiple time points during treatment and up to 8 weeks following the end of treatment. Following the start of daratumumab treatment, none of the monotherapy patients and 2 (0.7%) of the combination therapy patients tested positive for anti-daratumumab antibodies; 1 of the combination therapy patients developed transient neutralizing antibodies against daratumumab.

However, the employed assay has limitations in detecting anti-daratumumab antibodies in the presence of high concentrations of daratumumab. Therefore, the incidence of antibody development might not have been reliably determined.

Clinical efficacy and safety

Monotherapy

The clinical efficacy and safety of DARZALEX monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who had demonstrated disease progression on the last therapy, was demonstrated in two open-label studies.

In study MMY2002, 106 patients with relapsed and refractory multiple myeloma received 16 mg/kg DARZALEX until disease progression. The median patient age was 63.5 years (range, 31 to 84 years), 11% of patients were ≥ 75 years of age, 49% were male and 79% were Caucasian. Patients had received a median of 5 prior lines of therapy. Eighty percent of patients had received prior autologous stem cell transplantation (ASCT). Prior therapies included bortezomib (99%), lenalidomide (99%), pomalidomide (63%) and carfilzomib (50%). At baseline, 97% of patients were refractory to the last line of treatment, 95% were refractory to both, a proteasome inhibitor (PI) and immunomodulatory agent (IMiD), 77% were refractory to alkylating agents, 63% were refractory to pomalidomide and 48% of patients were refractory to carfilzomib.

Efficacy results of the pre-planned interim analysis based on Independent Review Committee (IRC) assessment are presented in Table 5 below.

Table 5: IRC assessed efficacy results for study MMY2002

Efficacy endpoint	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Overall response rate [†] (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95% CI (%)	31 (29.2) (20.8, 38.9)
Stringent complete response (sCR) [n (%)]	3 (2.8)
Complete response (CR) [n]	0
Very good partial response (VGPR) [n (%)]	10 (9.4)
Partial response (PR) [n (%)]	18 (17.0)
Clinical Benefit Rate (ORR+MR) [n(%)]	36 (34.0)
Median Duration of Response [months (95% CI)]	7.4 (5.5, NE)
Median Time to Response [months (range)]	1 (0.9; 5.6)

[†] Primary efficacy endpoint (International Myeloma Working Group criteria)

CI = confidence interval; NE = not estimable; MR = minimal response

Overall response rate (ORR) in MMY2002 was similar regardless of type of prior anti-myeloma therapy.

At a survival update with a median duration of follow-up of 14.7 months, median Overall Survival (OS) was 17.5 months (95% CI:13.7, not estimable).

In Study GEN501, 42 patients with relapsed and refractory multiple myeloma received 16 mg/kg DARZALEX until disease progression. The median patient age was 64 years (range, 44 to 76 years),

64% were male and 76% were Caucasian. Patients in the study had received a median of 4 prior lines of therapy. Seventy-four percent of patients had received prior ASCT. Prior therapies included bortezomib (100%), lenalidomide (95%), pomalidomide (36%) and carfilzomib (19%). At baseline, 76% of patients were refractory to the last line of treatment, 64% were refractory to both a PI and IMiD, 60% were refractory to alkylating agents, 36% were refractory to pomalidomide and 17% were refractory to carfilzomib.

Pre-planned interim analysis showed that treatment with daratumumab at 16 mg/kg led to a 36% ORR with 5% CR and 5% VGPR. The median time to response was 1 (range: 0.5 to 3.2) month. The median duration of response was not reached (95% CI: 5.6 months, not estimable).

At a survival update with a median duration of follow-up of 15.2 months, median OS was not reached (95% CI: 19.9 months, not estimable), with 74% of subjects still alive.

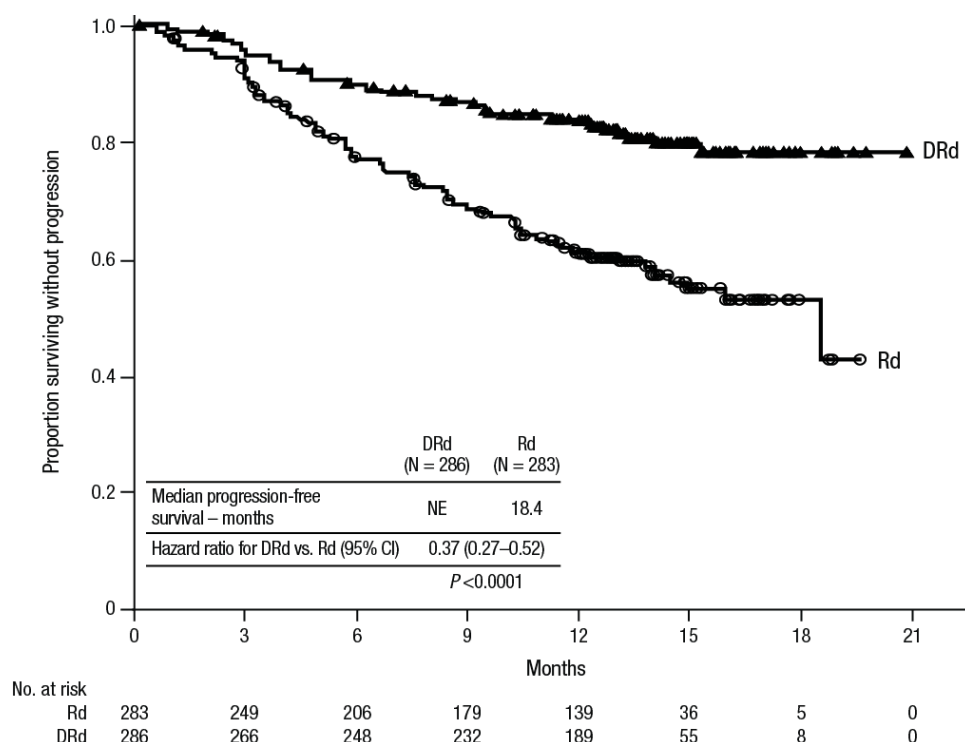
Combination treatment with lenalidomide

Study MMY3003, an open-label, randomised, active-controlled Phase III trial, compared treatment with DARZALEX 16 mg/kg in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone (DRd) to treatment with lenalidomide and low-dose dexamethasone (Rd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who had received at least one prior therapy. Lenalidomide (25 mg once daily orally on Days 1-21 of repeated 28-day [4-week] cycles) was given with low dose dexamethasone at 40 mg/week (or a reduced dose of 20 mg/week for patients > 75 years or body mass index [BMI] < 18.5). On DARZALEX infusion days, 20 mg of the dexamethasone dose was given as a pre-infusion medication and the remainder given the day after the infusion. Treatment was continued in both arms until disease progression or unacceptable toxicity.

A total of 569 patients were randomised; 286 to the DRd arm and 283 to the Rd arm. The baseline demographic and disease characteristics were similar between the DARZALEX and the control arm. The median patient age was 65 years (range 34 to 89 years) and 11% were ≥ 75 years. The majority of patients (86%) received a prior PI, 55% of patients had received a prior IMiD, including 18% of patients who had received prior lenalidomide; and 44% of patients had received both a prior PI and IMiD. At baseline, 27% of patients were refractory to the last line of treatment. Eighteen percent (18%) of patients were refractory to a PI only, and 21% were refractory to bortezomib. Patients refractory to lenalidomide were excluded from the study.

Study MMY3003 demonstrated an improvement in Progression Free Survival (PFS) in the DRd arm as compared to the Rd arm; the median PFS had not been reached in the DRd arm and was 18.4 months in the Rd arm (hazard ratio [HR]=0.37; 95% CI: 0.27, 0.52; $p < 0.0001$), representing 63% reduction in the risk of disease progression or death in patients treated with DRd (see Figure 1).

Figure 1: Kaplan-Meier Curve of PFS in Study MMY3003



Additional efficacy results from Study MMY3003 are presented in Table 6 below.

Table 6: Additional efficacy results from Study MMY3003

Response evaluable patient number	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92.9)	211 (76.4)
p-value ^a	< 0.0001	
Stringent complete response (sCR)	51 (18.1)	20 (7.2)
Complete response (CR)	70 (24.9)	33 (12.0)
Very good partial response (VGPR)	92 (32.7)	69 (25.0)
Partial response (PR)	48 (17.1)	89 (32.2)
Median Time to Response [months (95% CI)]	1.0 (1.0, 1.1)	1.3 (1.1, 1.9)
Median Duration of Response [months (95% CI)]	NE (NE, NE)	17.4 (17.4, NE)
MRD negative rate (95% CI) ^b (%)	29.0 (23.8, 34.7)	7.8 (4.9, 11.5)
Odds ratio with 95% CI ^c	4.85 (2.93, 8.03)	
P-value ^d	< 0.000001	

DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone; Rd = lenalidomide-dexamethasone; MRD = minimal residual disease; CI = confidence interval; NE = not estimable.

^a p-value from Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

^b Based on Intent-to-treat population and threshold of 10^{-4}

^c A Chi-Squared estimate of the common odds ratio is used. An odds ratio > 1 indicates an advantage for DRd.

^d p-value is from a likelihood-ratio Chi-Squared test.

Median OS was not reached for either treatment group. With an overall median follow-up of 13.5 months, the hazard ratio for OS was 0.64 (95% CI: 0.40, 1.01; $p = 0.0534$).

Combination treatment with bortezomib

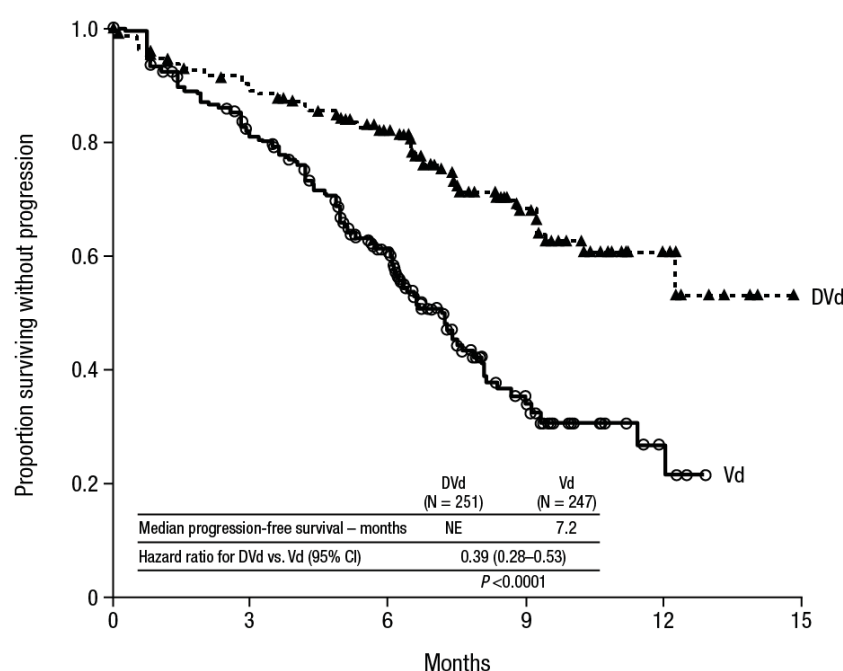
Study MMY3004, an open-label, randomised, active-controlled Phase III trial, compared treatment with DARZALEX 16 mg/kg in combination with bortezomib and dexamethasone (DVd), to treatment with bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who had received at least one prior therapy. Bortezomib was administered by SC injection or IV infusion at a dose of 1.3 mg/m² body surface area twice weekly for two weeks (Days 1, 4, 8, and 11)

of repeated 21 day (3-week) treatment cycles, for a total of 8 cycles. Dexamethasone was administered orally at a dose of 20 mg on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, and 12 of each of the 8 bortezomib cycles (80 mg/week for two out of three weeks of the bortezomib cycle) or a reduced dose of 20 mg/week for patients > 75 years, BMI < 18.5, poorly controlled diabetes mellitus or prior intolerance to steroid therapy. On the days of DARZALEX infusion, 20 mg of the dexamethasone dose was administered as a pre-infusion medication. DARZALEX treatment was continued until disease progression or unacceptable toxicity.

A total of 498 patients were randomized; 251 to the DVd arm and 247 to the Vd arm. The baseline demographic and disease characteristics were similar between the DARZALEX and the control arm. The median patient age was 64 years (range 30 to 88 years) and 12% were ≥ 75 years. Sixty-nine percent (69%) of patients had received a prior PI (66% received bortezomib) and 76% of patients received an IMiD (42% received lenalidomide). At baseline, 32% of patients were refractory to the last line of treatment. Thirty-three percent (33%) of patients were refractory to an IMiD only, and 28% were refractory to lenalidomide. Patients refractory to bortezomib were excluded from the study.

Study MMY3004 demonstrated an improvement in PFS in the DVd arm as compared to the Vd arm; the median PFS had not been reached in the DVd arm and was 7.2 months in the Vd arm (HR [95% CI]: 0.39 [0.28, 0.53]; p-value < 0.0001), representing a 61% reduction in the risk of disease progression or death for patients treated with DVd versus Vd. (see Figure 2).

Figure 2: Kaplan-Meier Curve of PFS in Study MMY3004



No. at risk

Vd	247	182	106	25	5	0
DVd	251	215	146	56	11	0

Additional efficacy results from Study MMY3004 are presented in Table 7 below.

Table 7: Additional efficacy results from Study MMY3004

Response evaluable patient number	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82.9)	148 (63.2)
P-value ^a	< 0.0001	
Stringent complete response (sCR)	11 (4.6)	5 (2.1)
Complete response (CR)	35 (14.6)	16 (6.8)
Very good partial response (VGPR)	96 (40.0)	47 (20.1)
Partial response (PR)	57 (23.8)	80 (34.2)

Median Time to Response [months (range)]	0.9 (0.8, 1.4)	1.6 (1.5, 2.1)
Median Duration of Response [months (95% CI)]	NE (11.5, NE)	7.9 (6.7, 11.3)
MRD negative rate (95% CI) ^b	13.5% (9.6%, 18.4%)	2.8% (1.1%, 5.8%)
Odds ratio with 95% CI ^c	5.37 (2.33, 12.37)	
P-value ^d	0.000006	

DVd = daratumumab- bortezomib-dexamethasone; Vd = bortezomib-dexamethasone; MRD = minimal residual disease; CI = confidence interval; NE = not estimable.

^a p-value from Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

^b Based on Intent-to-treat population and threshold of 10⁻⁴

^c A Chi-Squared estimate of the common odds ratio is used. An odds ratio > 1 indicates an advantage for DVd.

^d p-value is from a likelihood-ratio chi-squared test.

Median OS was not reached for either treatment group. With an overall median follow-up of 7.4 months (95% CI: 0.0, 14.9), the hazard ratio for OS was 0.77 (95% CI: 0.47, 1.26; p = 0.2975).

Cardiac electrophysiology

Daratumumab as a large protein has a low likelihood of direct ion channel interactions. The effect of daratumumab on the QTc interval was evaluated in an open-label study for 83 patients (Study GEN501) with relapsed and refractory multiple myeloma following daratumumab infusions (4 to 24 mg/kg). Linear mixed PK-PD analyses indicated no large increase in mean QTcF interval (i.e., greater than 20ms) at daratumumab C_{max}.

Paediatric population

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

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics (PK) of daratumumab following intravenous administration of daratumumab monotherapy were evaluated in patients with relapsed and refractory multiple myeloma at dose levels from 0.1 mg/kg to 24 mg/kg. A population PK model of daratumumab was developed to describe the PK characteristics of daratumumab and to evaluate the influence of covariates on the disposition of daratumumab in patients with multiple myeloma. The population PK analysis included 223 patients receiving DARZALEX monotherapy in two clinical trials (150 subjects received 16 mg/kg).

In the 1- to 24 mg/kg cohorts, peak serum concentrations (C_{max}) after the first dose increased in approximate proportion to dose and volume of distribution was consistent with initial distribution into the plasma compartment. Following the last weekly infusion, C_{max} increased in a greater than dose-proportional manner, consistent with target mediated drug disposition. Increases in AUC were more than dose-proportional and clearance (CL) decreased with increasing dose. These observations suggest CD38 may become saturated at higher doses, after which the impact of target binding clearance is minimised and the clearance of daratumumab approximates the linear clearance of endogenous IgG1. Clearance also decreased with multiple doses, which may be related to tumour burden decreases.

Terminal half-life increases with increasing dose and with repeated dosing. The mean (standard deviation [SD]) estimated terminal half-life of daratumumab following the first 16 mg/kg dose was 9 (4.3) days. The estimated terminal half-life of daratumumab following the last 16 mg/kg dose increased, but there are insufficient data for a reliable estimation. Based on population PK analysis, the mean (SD) half-life associated with non-specific linear elimination was approximately 18 (9) days; this is the terminal half-life that can be expected upon complete saturation of target mediated clearance and repeat dosing of daratumumab.

At the end of weekly dosing for the recommended monotherapy schedule and dose of 16 mg/kg, the mean (SD) serum C_{max} value was 915 (410.3) micrograms/mL, approximately 2.9-fold higher than

following the first infusion. The mean (SD) predose (trough) serum concentration at the end of weekly dosing was 573 (331.5) micrograms/mL.

Based on the population PK analysis of daratumumab monotherapy, daratumumab steady state is achieved approximately 5 months into the every 4-week dosing period (by the 21st infusion), and the mean (SD) ratio of C_{max} at steady-state to C_{max} after the first dose was 1.6 (0.5). The mean (SD) central volume of distribution is 56.98 (18.07) mL/kg.

An additional population PK analysis was conducted in patients with multiple myeloma that received daratumumab in various combination therapies from four clinical trials (694 patients of which 684 received daratumumab at 16 mg/kg). Daratumumab concentration-time profiles were similar following the monotherapy and combination therapies. The mean (SD) estimated terminal half-life associated with linear clearance in combination therapy was approximately 23 (12) days.

Based on population PK analysis body weight was identified as a statistically significant covariate for daratumumab clearance. Therefore, body weight based dosing is an appropriate dosing strategy for the multiple myeloma patients.

Special populations

Age and gender

Based on population PK analysis in patients receiving daratumumab monotherapy, age (range: 31-84 years) had no clinically important effect on the PK of daratumumab, and the exposure of daratumumab was similar between younger (aged < 65 years, n = 127) and older (aged ≥ 65 years, n = 96; aged ≥ 75 years, n = 18; aged ≥ 85 years, n = 0) patients. Similar to monotherapy, no clinically important influence of age on the exposure to daratumumab was observed in the population PK analyses in patients receiving combination therapies. The difference in exposure was within 6% between younger (age < 65 years, n = 352; or age < 75 years, n = 630) and older subjects (age ≥ 65 years, n = 342; or age ≥ 75 years, n = 64).

Gender did not affect exposure of daratumumab to a clinically relevant degree in both population PK analyses.

Renal impairment

No formal studies of daratumumab in patients with renal impairment have been conducted. A population PK analysis was performed based on pre-existing renal function data in patients receiving daratumumab monotherapy, including 71 with normal renal function (creatinine clearance [CRCL] ≥ 90 mL/min), 78 with mild renal impairment (CRCL < 90 and ≥ 60 mL/min), 68 with moderate renal impairment (CRCL < 60 and ≥ 30 mL/min), and 6 with severe renal impairment or end stage renal disease (CRCL < 30 mL/min). No clinically important differences in exposure to daratumumab were observed between patients with renal impairment and those with normal renal function. Additional population PK analyses in patients receiving combination treatments also demonstrated no clinically important differences in exposure to daratumumab between patients with renal impairment (mild, n = 264; moderate, n = 166; severe, n = 12) and those with normal renal function (n = 251).

Hepatic impairment

No formal studies of daratumumab in patients with hepatic impairment have been conducted. Changes in hepatic function are unlikely to have any effect on the elimination of daratumumab since IgG1 molecules such as daratumumab are not metabolised through hepatic pathways.

The population PK analysis of patients treated with daratumumab monotherapy included 189 patients with normal hepatic function (total bilirubin [TB] and aspartate aminotransferase [AST] ≤ upper limit of normal [ULN]) and 34 with mild hepatic impairment (TB 1.0 x to 1.5 xULN or AST > ULN). No clinically important differences in exposure to daratumumab were observed between patients with mild hepatic impairment and those with normal hepatic function. An additional population PK analysis of patients with multiple myeloma that received daratumumab in various combination therapies included 598 patients with normal hepatic function, 83 patients with mild hepatic impairment and 5 patients with moderate (TB > 1.5 x to 3.0 x ULN), or severe (TB > 3.0 x ULN) hepatic impairment.

No clinically important differences in the exposure to daratumumab were observed between patients with hepatic impairment and those with normal hepatic function.

Race

Based on the population PK analysis of daratumumab monotherapy, the exposure to daratumumab was similar between white (n=197) and non-white (n=26) subjects. In an additional population PK analysis in multiple myeloma patients that received daratumumab with various combination therapies, the exposure to daratumumab was also similar between white (n = 558) and non-white (n = 136) subjects.

5.3 Preclinical safety data

Toxicology data have been derived from studies with daratumumab in chimpanzees and with a surrogate anti-CD38 antibody in cynomolgus monkeys. No chronic toxicity testing has been conducted.

Carcinogenicity and mutagenicity

No animal studies have been performed to establish the carcinogenic potential of daratumumab.

Reproductive toxicology

No animal studies have been performed to evaluate the potential effects of daratumumab on reproduction or development.

Fertility

No animal studies have been performed to determine potential effects on fertility in males or females.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glacial acetic acid
Mannitol (E421)
Polysorbate 20
Sodium acetate trihydrate
Sodium chloride
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vials

24 months

After dilution

From a microbiological point of view, unless the method of opening/ dilution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user and should be no more than 24 hours at refrigerated conditions (2 °C-8 °C) protected from light, followed by 15 hours (including infusion time) at room temperature (15°C - 25°C) and room light.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C-8 °C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

5 mL concentrate in a Type 1 glass vial with an elastomeric closure and an aluminium seal with a flip-off button containing 100 mg of daratumumab. Pack size of 1 vial.

20 mL concentrate in a Type 1 glass vial with an elastomeric closure and an aluminium seal with a flip-off button containing 400 mg of daratumumab. Pack size of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

This medicinal product is for single-use only.

Prepare the solution for infusion using aseptic technique as follows:

- Calculate the dose (mg), total volume (mL) of DARZALEX solution required and the number of DARZALEX vials needed based on patient weight.
- Check that the DARZALEX solution is colourless to yellow. Do not use if opaque particles, discolouration or other foreign particles are present.
- Using aseptic technique, remove a volume of 0.9% Sodium Chloride from the infusion bag/container that is equal to the required volume of DARZALEX solution.
- Withdraw the necessary amount of DARZALEX solution and dilute to the appropriate volume by adding to an infusion bag/container containing 0.9% Sodium Chloride (see section 4.2). Infusion bags/containers must be made of polyvinylchloride (PVC), polypropylene (PP), polyethylene (PE) or polyolefin blend (PP+PE). Dilute under appropriate aseptic conditions. Discard any unused portion left in the vial.
- Gently invert the bag/container to mix the solution. Do not shake.
- Visually inspect parenteral medicinal products for particulate matter and discolouration prior to administration. The diluted solution may develop very small, translucent to white proteinaceous particles, as daratumumab is a protein. Do not use if visibly opaque particles, discolouration or foreign particles are observed.
- Since DARZALEX does not contain a preservative, diluted solutions should be administered within 15 hours (including infusion time) at room temperature (15°C - 25°C) and in room light.
- If not used immediately, the diluted solution can be stored prior to administration for up to 24 hours at refrigerated conditions (2°C - 8°C) and protected from light. Do not freeze.
- Administer the diluted solution by intravenous infusion using an infusion set fitted with a flow regulator and with an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein-binding polyethersulfone (PES) filter (pore size 0.22 or 0.2 micrometre). Polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), PVC, PP or PE administration sets must be used.
- Do not infuse DARZALEX concomitantly in the same intravenous line with other agents.
- Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1101/001
EU/1/16/1101/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20 May 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

- A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE
SUBSTANCE AND MANUFACTURE RESPONSIBLE FOR
BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY
AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE
MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO
THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL
PRODUCT**

**A. MANUFACTURERS OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
United States

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Ireland

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
The Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;

- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.
- **Additional risk minimisation measures**

Prior to the launch of DARZALEX (daratumumab) in each Member State (MS) the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the educational materials, aiming at increasing awareness about the Important Identified Risk of “Interference for blood typing (minor antigen) (Positive Indirect Coombs’ test)” and providing guidance on how to manage it.

The MAH shall ensure that in each MS where DARZALEX (daratumumab) is marketed, all HCPs and patients who are expected to prescribe, dispense and receive this product have access to/are provided with the below.

The HCPs and Blood Banks educational materials, shall contain the following key elements:

- The guide for HCPs and Blood Banks, to advice about the risk of interference for blood typing and how to minimise it;
- The Patient Alert Card.

The Guide for HCP and Blood Banks shall contain the following key elements:

- All patients should be typed and screened prior to start treatment with daratumumab; alternatively, phenotyping may also be considered;
- Daratumumab-mediated positive indirect Coombs test (interfering with cross-matching of blood) may persist for up to 6 months after the last product’s infusion, therefore, the HCP should advise the patient to carry the Patient Alert Card until 6 months after the treatment has ended;
- Daratumumab bound to Red Blood Cells (RBCs) may mask the detection of antibodies to minor antigens in the patient’s serum;
- The determination of a patient’s ABO and Rh blood type are not impacted;
- The interference mitigation methods include treating reagent RBCs with dithiothreitol (DTT) to disrupt daratumumab binding or other locally validated methods. Since the Kell Blood group system is also sensitive to DTT treatment, Kell-negative units should be supplied after ruling out or identifying alloantibodies using DTT-treated RBCs. Alternatively, genotyping may also be considered;
- In case of urgent need for transfusion, non-cross matched ABO/RhD compatible RBC units can be administered as per local bank practices;
- In the event of a planned transfusion, the HCPs should notify blood transfusion centres about the interference with indirect antiglobulin tests;
- Reference to the need to consult the Summary of Product Characteristics (SmPC);
- Reference to the need of giving the Patient Alert Card to the patients and to advise them to consult the Package Leaflet (PL).

The Patient Alert Card, shall contain the following key elements:

- A warning message for HCPs treating the patient at any time, including in conditions of emergency, that the patient is using DARZALEX (daratumumab), and that this treatment is associated with the Important Identified Risk of Interference for blood typing (minor antigen) (Positive Indirect Coombs’ test), which might persist for up to 6 months after the last product’s infusion, and a clear reference that the patient should continue to carry this card until 6 months after the treatment has ended;
- Contact details of the DARZALEX (daratumumab) prescriber;
- Reference to the need to consult the Package Leaflet (PL).

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON (100 mg/400 mg)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

DARZALEX 20 mg/mL concentrate for solution for infusion
daratumumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial of 5 mL concentrate contains 100 mg of daratumumab (20 mg/mL).
Each vial of 20 mL concentrate contains 400 mg of daratumumab (20 mg/mL).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: glacial acetic acid, mannitol (E421), polysorbate 20, sodium acetate trihydrate, sodium chloride, water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
1 vial, 100 mg/5 mL
1 vial, 400 mg/20 mL

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not shake.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/16/1101/001
EU/1/16/1101/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**VIAL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION**

DARZALEX 20 mg/mL concentrate for solution for infusion
daratumumab
For intravenous use after dilution

2. METHOD OF ADMINISTRATION**3. EXPIRY DATE**

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

100 mg/5 mL
400 mg/20 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

DARZALEX 20 mg/mL concentrate for solution for infusion daratumumab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What DARZALEX is and what it is used for
2. What you need to know before you are given DARZALEX
3. How DARZALEX is given
4. Possible side effects
5. How to store DARZALEX
6. Contents of the pack and other information

1. What DARZALEX is and what it is used for

What DARZALEX is

DARZALEX is a cancer medicine that contains the active substance daratumumab. It belongs to a group of medicines called “monoclonal antibodies”. Monoclonal antibodies are proteins that have been designed to recognise and attach to specific targets in the body. Daratumumab has been designed to attach to specific cancer cells in your body, so that your immune system can destroy the cancer cells.

What DARZALEX is used for

DARZALEX is used in adults 18 years or older, who have a type of cancer called “multiple myeloma”. This is a cancer of your bone marrow. DARZALEX is used if your cancer has not responded to, or has come back after treatment.

2. What you need to know before you are given DARZALEX

You must not be given DARZALEX:

- if you are allergic to daratumumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Do not use DARZALEX if the above applies to you. If you are not sure, talk to your doctor or nurse before you are given DARZALEX.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before you are given DARZALEX:

Infusion-related reactions

DARZALEX is given as an infusion (drip) into a vein. Before and after each infusion of DARZALEX, you will be given medicines which help to lower the chance of infusion-related reactions (see “Medicines given during treatment with DARZALEX” in section 3). These reactions can happen during the infusion or in the 3 days after the infusion.

Tell your doctor or nurse straight away if you get any of the infusion-related reactions listed at the top of section 4.

If you get infusion-related reactions, you may need other medicines, or the infusion may need to be slowed down or stopped. When these reactions go away, or get better, the infusion can be started again. These reactions are most likely to happen with the first infusion. If you have had an infusion-related reaction once it is less likely to happen again. Your doctor may decide not to use DARZALEX if you have a strong infusion reaction.

Decreased blood cell counts

DARZALEX can decrease white blood cell counts which help fight infections, and blood cells called platelets which help to clot blood. Tell your healthcare provider if you develop fever or if you have signs of bruising or bleeding.

Blood transfusions

If you need a blood transfusion, you will have a blood test first to match your blood type. DARZALEX can affect the results of this blood test. Tell the person doing the test that you are using DARZALEX.

Children and adolescents

Do not give DARZALEX to children or young people below 18 years of age. This is because it is not known how the medicine will affect them.

Other medicines and DARZALEX

Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines you can get without a prescription, and herbal medicines.

Pregnancy

Talk to your doctor or nurse before you are given DARZALEX if you are pregnant, think you might be pregnant or are planning to have a baby.

If you become pregnant while being treated with this medicine, tell your doctor or nurse straight away. You and your doctor will decide if the benefit of having the medicine is greater than the risk to your baby.

Contraception

Women who are being given DARZALEX should use effective contraception during treatment and for 3 months after treatment.

Breast-feeding

You and your doctor will decide if the benefit of breastfeeding is greater than the risk to your baby. This is because the medicine may pass into the mother's milk and it is not known how it will affect the baby.

Driving and using machines

You may feel tired after taking DARZALEX which may affect your ability to drive or use machines.

DARZALEX contains sodium

Each 5 mL vial of DARZALEX contains 0.4 mmol (9.3 mg) sodium. This should be taken into consideration if you are on a controlled sodium diet.

Each 20 mL vial of DARZALEX contains 1.6 mmol (37.3 mg) sodium. This should be taken into consideration if you are on a controlled sodium diet.

3. How DARZALEX is given

How much is given

Your doctor will work out your dose and schedule of DARZALEX. The dose of DARZALEX will depend on your body weight.

The usual starting dose of DARZALEX is 16 mg per kg of body weight. DARZALEX may be given alone or together with other medicines used to treat multiple myeloma.

When given alone or with some medicines, DARZALEX is given as follows:

- once a week for the first 8 weeks
- then once every 2 weeks for 16 weeks
- then once every 4 weeks after that

When DARZALEX may also be given with some medicines as follows:

- once a week for the first 9 weeks
- then once every 3 weeks for 15 weeks
- then once every 4 weeks after that

How the medicine is given

DARZALEX will be given to you by a doctor or nurse. It is given as a drip into a vein (“intravenous infusion”) over several hours.

Medicines given during treatment with DARZALEX

You may be given medicines to lower the chance of getting shingles.

Before each infusion of DARZALEX you will be given medicines which help to lower the chance of infusion-related reactions. These may include:

- medicines for an allergic reaction (anti-histamines)
- medicines for inflammation (corticosteroids)
- medicines for fever (such as paracetamol).

After each infusion of DARZALEX you will be given medicines (such as corticosteroids) to lower the chance of infusion-related reactions.

People with breathing problems

If you have breathing problems, such as asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), you will be given medicines to inhale which help your breathing problems:

- medicines to help the airways in your lungs stay open (bronchodilators)
- medicines to lower swelling and irritation in your lungs (corticosteroids)

If you are given more DARZALEX than you should

This medicine will be given by your doctor or nurse. In the unlikely event that you are given too much (an overdose) your doctor will check you for side effects.

If you forget your appointment to have DARZALEX

It is very important to go to all your appointments to make sure your treatment works. If you miss an appointment, make another one as soon as possible.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Infusion-related reactions

Tell your doctor or nurse straight away if you get any of the following signs of an infusion-related reaction during or in the 3 days after the infusion. You may need other medicines, or the infusion may need to be slowed down or stopped.

These reactions are very common (may affect more than 1 in 10 people)

- chills
- sore throat, cough
- feeling sick (nausea)
- vomiting
- itchy, runny or blocked nose
- feeling short of breath or other breathing problems

Other common symptoms (affecting up to 1 in 10 people) are:

- chest discomfort
- dizziness or lightheadedness (hypotension)
- itching
- wheezing

If you get any of the infusion-related reactions above, tell your doctor or nurse straight away.

Other side effects

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- fever
- feeling very tired
- flu
- diarrhoea
- headache
- nerve damage that may cause tingling, numbness, or pain
- muscle spasms
- swollen hands, ankles or feet
- lung infection (pneumonia)
- infections of the airways – such as nose, sinuses or throat
- low number of red blood cells which carry oxygen in the blood (anaemia)
- low number of white blood cells which help fight infections (neutropenia, lymphopenia)
- low number of a type of blood cell called platelets which help to clot blood (thrombocytopenia).

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- irregular heart beat (atrial fibrillation)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store DARZALEX

DARZALEX will be stored at the hospital or clinic.

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C-8 °C). Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Your healthcare professional will throw away any medicines that are no longer being used. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What DARZALEX contains

- The active substance is daratumumab. One mL of concentrate contains 20 mg daratumumab. Each vial of 5 mL concentrate contains 100 mg of daratumumab. Each vial of 20 mL concentrate contains 400 mg of daratumumab.
- The other ingredients are glacial acetic acid, mannitol (E421), polysorbate 20, sodium acetate trihydrate, sodium chloride and water for injections (see “DARZALEX contains sodium” in section 2).

What DARZALEX looks like and contents of the pack

DARZALEX is a concentrate for solution for infusion and is a colourless to yellow liquid. DARZALEX is supplied as a carton pack containing 1 glass vial.

Marketing Authorisation Holder

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Manufacturer

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel.: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV1004
Tel: +371 678 93561

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-169 04 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

This leaflet was last revised in MM/YYYY.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: <http://www.ema.europa.eu>.

The following information is intended for healthcare professionals only:

This medicinal product is for single-use only.

Prepare the solution for infusion using aseptic technique as follows:

- Calculate the dose (mg), total volume (mL) of DARZALEX solution required and the number of DARZALEX vials needed based on patient weight.

- Check that the DARZALEX solution is colourless to yellow. Do not use if opaque particles, discolouration or other foreign particles are present.
- Using aseptic technique, remove a volume of 0.9% Sodium Chloride from the infusion bag/container that is equal to the required volume of DARZALEX solution.
- Withdraw the necessary amount of DARZALEX solution and dilute to the appropriate volume by adding to an infusion bag/container containing 0.9% Sodium Chloride. Infusion bags/containers must be made of polyvinylchloride (PVC), polypropylene (PP), polyethylene (PE) or polyolefin blend (PP+PE). Dilute under appropriate aseptic conditions. Discard any unused portion left in the vial.
- Gently invert the bag/container to mix the solution. Do not shake.
- Visually inspect parenteral medicinal products for particulate matter and discolouration prior to administration. The diluted solution may develop very small, translucent to white proteinaceous particles, as daratumumab is a protein. Do not use if visibly opaque particles, discolouration or foreign particles are observed.
- Since DARZALEX does not contain a preservative, diluted solutions should be administered within 15 hours (including infusion time) at room temperature (15°C - 25°C) and in room light.
- If not used immediately, the diluted solution can be stored prior to administration for up to 24 hours at refrigerated conditions (2°C - 8°C) and protected from light. Do not freeze.
- Administer the diluted solution by intravenous infusion using an infusion set fitted with a flow regulator and with an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein-binding polyethersulfone (PES) filter (pore size 0.22 or 0.2 micrometre). Polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), PVC, PP or PE administration sets must be used.
- Do not infuse DARZALEX concomitantly in the same intravenous line with other agents.
- Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤の一覧表を、表 1.7-1 に示す。また、現在国内で使用されている主な同種同効品の一覧表を、表 1.7-2~ 表 1.7-9 に示す。

表 1.7-1 申請する薬剤

一般的名称	ダラツムマブ（遺伝子組換え）																							
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																							
会社名	ヤンセンファーマ株式会社																							
承認年月日等																								
規制区分	生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品																							
化学構造式	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。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。																							
剤型・含量	ダラザレックス点滴静注 100mg：ダラツムマブ（遺伝子組換え）100mg（1 バイアル中） ダラザレックス点滴静注 400mg：ダラツムマブ（遺伝子組換え）400mg（1 バイアル中）																							
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫 <div>《効能・効果に関連する使用上の注意》 1. 本剤による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。 2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</div>																							
用法・用量	通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 16 mg/kg を以下の投与間隔で点滴静注する。 レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合： 1 週間間隔（1～8 週目）、2 週間間隔（9～24 週目）及び 4 週間間隔（25 週目以降） ボルテゾミド及びデキサメタゾン併用の場合： 1 週間間隔（1～9 週目）、3 週間間隔（10～24 週目）及び 4 週間間隔（25 週目以降）																							
用法・用量に関連する使用上の注意	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。 2. 本剤の投与間隔、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 3. 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。なお、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には、本剤の投与後処置として気管支拡張薬及び吸入ステロイド薬の投与を考慮すること。 4. 本剤は生理食塩液を用いて希釈後の総量を 1,000 mL 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 <table><tr><th rowspan="2">投与時期</th><th rowspan="2">希釈後の総量</th><th colspan="4">投与開始からの投与速度（mL/時）</th></tr><tr><th>0～1時間</th><th>1～2時間</th><th>2～3時間</th><th>3時間以降</th></tr><tr><td>初回投与</td><td>1,000mL</td><td rowspan="2">50</td><td rowspan="2">100</td><td rowspan="2">150</td><td rowspan="3">200</td></tr><tr><td>2回目投与</td><td>500mL*¹</td></tr><tr><td>3回目投与以降</td><td>500mL*¹</td><td>100*²</td><td>150</td><td>200</td></tr></table> *1：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。	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	50	100	150	200	2回目投与	500mL* ¹	3回目投与以降	500mL* ¹	100* ²	150	200
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	50	100	150	200																			
2回目投与	500mL* ¹																							
3回目投与以降	500mL* ¹	100* ²	150	200																				

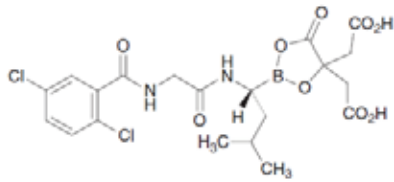
<p>一般的名称</p>	<p>ダラツムマブ（遺伝子組換え）</p>
	<p>*2：初回及び2回目投与時に最終速度が100mL/時以上でinfusion reactionが認められなかった場合、100mL/時から開始することができる。</p> <p>5. Infusion reaction が発現した場合、以下のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。なお、Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。</p> <p>1) Grade 1～3：本剤の投与を中断すること。Infusion reaction が回復した場合には、infusion reaction 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。</p> <p>2) Grade 4：本剤の投与を中止すること。</p>
<p>使用上の注意</p>	<div data-bbox="397 719 1386 896"> <p style="text-align: center;">【警告】</p> <p>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。</p> </div> <div data-bbox="397 925 1386 996"> <p style="text-align: center;">【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> </div> <p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤投与により、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 が報告されており、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。本剤投与中は、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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>2) 好中球減少、血小板減少及びリンパ球減少等の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。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>3) 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 ヶ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。¹⁾（「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照）</p>

一般的名称	ダラツムマブ（遺伝子組換え）																																				
	<p>3. 副作用</p> <p>ダラツムマブ、レナリドミド、デキサメタゾン併用療法：</p> <p>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を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、283 例中 215 例（76.0％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、infusion reaction 158 例（55.8％）、好中球減少 43 例（15.2％）、上気道感染 43 例（15.2％）、疲労 35 例（12.4％）、咳嗽 34 例（12.0％）等であった。（承認時）</p> <p>ダラツムマブ、ボルテゾミブ、デキサメタゾン併用療法：</p> <p>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を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、243 例中 182 例（74.9％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、infusion reaction 120 例（49.4％）、血小板減少 73 例（30.0％）、呼吸困難 34 例（14.0％）、咳嗽 30 例（12.3％）、疲労 27 例（11.1％）等であった。（承認時）</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(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（52.9％）があらわれることがあるので、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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(2) 骨髄抑制：血小板減少（18.3％）、好中球減少（11.6％）及びリンパ球減少（6.3％）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、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。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) 感染症：肺炎（6.1％）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。</p> <p>(4) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群（0.2％）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。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。</p> <p>2) その他の副作用</p> <table><tr><td></td><td>10％以上</td><td>10％未満 5％以上</td><td>5％未満</td></tr><tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>上気道感染</td><td></td><td>インフルエンザ</td></tr><tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td>貧血</td><td></td></tr><tr><td>神経系障害</td><td></td><td></td><td>頭痛、末梢性感覚ニューロパシー</td></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td></td><td>心房細動</td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td>呼吸困難、咳嗽</td><td></td><td></td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>下痢、悪心、嘔吐</td><td></td></tr><tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td></td><td>筋痙攣</td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>疲労</td><td>発熱</td><td>末梢性浮腫</td></tr></table> <p>頻度は併用療法の海外第Ⅲ相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相臨床試験の集計結果による。</p>		10％以上	10％未満 5％以上	5％未満	感染症および寄生虫症	上気道感染		インフルエンザ	血液およびリンパ系障害		貧血		神経系障害			頭痛、末梢性感覚ニューロパシー	心臓障害			心房細動	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難、咳嗽			胃腸障害		下痢、悪心、嘔吐		筋骨格系および結合組織障害			筋痙攣	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱	末梢性浮腫
	10％以上	10％未満 5％以上	5％未満																																		
感染症および寄生虫症	上気道感染		インフルエンザ																																		
血液およびリンパ系障害		貧血																																			
神経系障害			頭痛、末梢性感覚ニューロパシー																																		
心臓障害			心房細動																																		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難、咳嗽																																				
胃腸障害		下痢、悪心、嘔吐																																			
筋骨格系および結合組織障害			筋痙攣																																		
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱	末梢性浮腫																																		

一般的名称	ドラツムマブ（遺伝子組換え）
	<p>4. 高齢者への投与 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。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合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のみ投与すること。また、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。〔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。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。〕 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔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。〕</p> <p>6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>7. 臨床検査結果に及ぼす影響 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 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 抗体の評価が不能となる。したがって DTT を用いて不規則抗体をスクリーニングした場合は、Kell 抗原陰性の赤血球製剤を使用すること。¹⁾（「重要な基本的注意」の項参照） 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。</p> <p>8. 適用上の注意 1) 調製時 (1) 患者の体重に基づいて本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定する。 (2) 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。 (3) 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。 (4) 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。 (5) 穏やかに混和し、振盪又は凍結させないこと。 2) 投与時 (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。 (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。 (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。</p>

一般的名称	ダラツムマブ（遺伝子組換え）
	<p>(4) 本剤の希釈液を投与する際は、ピロジェンフリーで蛋白結合性の低いポリエーテルスルホン製のインラインフィルター（ポアサイズ $0.2\mu\text{m}$）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フローレギュレーターを備えた投与セットを用いること。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>9. その他の注意</p> <p>本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.7%（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。</p>
添付文書の 作成年月	—

表 1.7-2 同種同効品 1

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル						
販売名	ニンラーロカプセル 2.3mg ニンラーロカプセル 3mg ニンラーロカプセル 4mg						
会社名	武田薬品工業株式会社						
承認年月日等	2017 年 3 月 30 日						
規制区分	毒薬、処方箋医薬品						
化学構造式							
剤型・含量	<p>硬カプセル剤</p> <p>ニンラーロカプセル 2.3mg：イキサゾミブクエン酸エステルとして 3.29mg（イキサゾミブとして 2.3mg）（1 カプセル中）</p> <p>ニンラーロカプセル 3mg：イキサゾミブクエン酸エステルとして 4.30mg（イキサゾミブとして 3.0mg）（1 カプセル中）</p> <p>ニンラーロカプセル 4mg：イキサゾミブクエン酸エステルとして 5.73mg（イキサゾミブとして 4.0mg）（1 カプセル中）</p>						
効能・効果	<p>再発又は難治性の多発性骨髄腫</p> <p style="text-align: center;">＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <p>(1)本剤による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。</p> <p>(2)臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p>						
用法・用量	<p>レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイキサゾミブとして 1 日 1 回 4 mg を空腹時に週 1 回、3 週間（1、8 及び 15 日目）経口投与した後、13 日間休薬（16～28 日目）する。この 4 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>						
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>(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。</p> <p>(2)レナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、【臨床成績】の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。</p> <p>(3)レナリドミド及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(4)中等度以上の肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）</p> <p>(5)食後に本剤を投与した場合、本剤の C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照）</p> <p>(6)新たなサイクルの開始にあたっては、以下の基準を参考に投与の可否を判断すること。</p> <p style="text-align: center;">サイクル開始基準</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>好中球数</td><td>1,000/mm³ 以上</td></tr> <tr> <td>血小板数</td><td>75,000/mm³ 以上</td></tr> <tr> <td>非血液毒性</td><td>ベースライン又は Grade 1 以下に回復</td></tr> </table> <p>Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく</p>	好中球数	1,000/mm ³ 以上	血小板数	75,000/mm ³ 以上	非血液毒性	ベースライン又は Grade 1 以下に回復
好中球数	1,000/mm ³ 以上						
血小板数	75,000/mm ³ 以上						
非血液毒性	ベースライン又は Grade 1 以下に回復						

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル																																						
	<div>(7)本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。</div> <div>本剤の減量ステップ</div> <table><tr><td>開始用量</td><td>4 mg</td></tr><tr><td>ステップ 1（1 段階減量）</td><td>3 mg</td></tr><tr><td>ステップ 2（2 段階減量）</td><td>2.3 mg</td></tr><tr><td>ステップ 3</td><td>投与中止</td></tr></table> <div>休薬・減量・中止基準</div> <table><tr><th>副作用</th><th>程度</th><th>処置</th></tr><tr><td>血小板減少症</td><td>血小板数 30,000/mm³未満</td><td>30,000/mm³以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び 30,000/mm³未満に減少した場合は、 30,000/mm³以上に回復するまで、休薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。</td></tr><tr><td>好中球減少症</td><td>好中球数 500/mm³未満</td><td>500/mm³以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び 500/mm³未満に減少した場合は、500/mm³以上 に回復するまで、休薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。</td></tr><tr><td rowspan="3">皮膚障害</td><td>Grade 2</td><td>対症療法を行い、投与を継続できる。 忍容できない場合は、下記「Grade 3」参照。</td></tr><tr><td>Grade 3</td><td>Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。</td></tr><tr><td>Grade 4</td><td>投与を中止する。</td></tr><tr><td rowspan="3">末梢神経障害</td><td>疼痛を伴う Grade 1 又は 疼痛を伴わない Grade 2</td><td>ベースライン又は疼痛を伴わない Grade 1 以下に 回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。</td></tr><tr><td>疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3</td><td>ベースライン又は Grade1 以下に回復するまで、休 薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。</td></tr><tr><td>Grade 4</td><td>投与を中止する。</td></tr><tr><td rowspan="2">上記以外の副 作用</td><td>Grade 3 の非血液毒性</td><td>ベースライン又は Grade1 以下に回復するまで、休 薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。</td></tr><tr><td>Grade 4 の非血液毒性</td><td>投与を中止する。</td></tr></table> <div>Grade は NCI-CTCAE v4.0 に基づく</div>			開始用量	4 mg	ステップ 1（1 段階減量）	3 mg	ステップ 2（2 段階減量）	2.3 mg	ステップ 3	投与中止	副作用	程度	処置	血小板減少症	血小板数 30,000/mm ³ 未満	30,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び 30,000/mm ³ 未満に減少した場合は、 30,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。	好中球減少症	好中球数 500/mm ³ 未満	500/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び 500/mm ³ 未満に減少した場合は、500/mm ³ 以上 に回復するまで、休薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。	皮膚障害	Grade 2	対症療法を行い、投与を継続できる。 忍容できない場合は、下記「Grade 3」参照。	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。	Grade 4	投与を中止する。	末梢神経障害	疼痛を伴う Grade 1 又は 疼痛を伴わない Grade 2	ベースライン又は疼痛を伴わない Grade 1 以下に 回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。	疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3	ベースライン又は Grade1 以下に回復するまで、休 薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。	Grade 4	投与を中止する。	上記以外の副 作用	Grade 3 の非血液毒性	ベースライン又は Grade1 以下に回復するまで、休 薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。	Grade 4 の非血液毒性	投与を中止する。
開始用量	4 mg																																						
ステップ 1（1 段階減量）	3 mg																																						
ステップ 2（2 段階減量）	2.3 mg																																						
ステップ 3	投与中止																																						
副作用	程度	処置																																					
血小板減少症	血小板数 30,000/mm ³ 未満	30,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び 30,000/mm ³ 未満に減少した場合は、 30,000/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。																																					
好中球減少症	好中球数 500/mm ³ 未満	500/mm ³ 以上に回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。 再び 500/mm ³ 未満に減少した場合は、500/mm ³ 以上 に回復するまで、休薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。																																					
皮膚障害	Grade 2	対症療法を行い、投与を継続できる。 忍容できない場合は、下記「Grade 3」参照。																																					
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。																																					
	Grade 4	投与を中止する。																																					
末梢神経障害	疼痛を伴う Grade 1 又は 疼痛を伴わない Grade 2	ベースライン又は疼痛を伴わない Grade 1 以下に 回復するまで、休薬する。 回復後、同一用量で投与を再開できる。																																					
	疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3	ベースライン又は Grade1 以下に回復するまで、休 薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。																																					
	Grade 4	投与を中止する。																																					
上記以外の副 作用	Grade 3 の非血液毒性	ベースライン又は Grade1 以下に回復するまで、休 薬する。 回復後、1 段階減量して投与を再開できる。																																					
	Grade 4 の非血液毒性	投与を中止する。																																					
使用上の注意	<div>【警告】</div> <div>本剤は、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と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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説明し、同意を得てから投与すること。</div> <div>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</div> <div>(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</div> <div>(2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</div> <div>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</div> <div>(1)中等度以上の肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）</div> <div>(2)重度の腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）</div>																																						

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル																				
	<div>2. 重要な基本的注意</div> <div>血小板減少症があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に血液学的検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重大な副作用」の項参照）</div> <div>3. 相互作用</div> <div>併用注意（併用に注意すること）</div> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A 誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ （St.John'sWort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等</td><td>本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（【薬物動態】の項参照）</td><td>リファンピシンの薬物代謝酵素（CYP3A 等）に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。</td></tr></table> <div>4. 副作用</div> <div>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した 361 例（日本人 20 例を含む）中、335 例（93％）に副作用が認められた。主な副作用（20％以上）は、下痢 110 例（30％）、好中球減少症 107 例（30％）、血小板減少症 101 例（28％）、末梢神経障害 81 例（22％）及び疲労 75 例（21％）であった（承認時）。</div> <div>(1)重大な副作用^{注2)}</div> <div><div>1) 血小板減少症（28％）：血小板減少症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「重要な基本的注意」の項参照）</div><div>2) 重度の下痢（5％）：重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）</div><div>3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</div><div>4) 末梢神経障害：末梢性感覚ニューロパチー（16％）、末梢性ニューロパチー（7％）、末梢性感覚運動ニューロパチー（1％未満）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）</div><div>5) 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、血圧上昇、頭痛、意識変容、視覚障害等）があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</div></div> <div>注 2）副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験の結果から集計し、それ以外で報告された副作用は頻度不明とした。</div> <div>(2)その他の副作用^{注3)}</div> <table><tr><th></th><th>10％以上</th><th>5～10％未満</th><th>5％未満</th></tr><tr><td>1) 感染</td><td></td><td>肺炎</td><td>気管支炎、上気道感染、带状疱疹、気道感染、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症、口腔ヘルペス、インフルエンザ、気管支肺炎、感染、口腔真菌感染、咽頭炎</td></tr><tr><td>2) 血液／リンパ系</td><td>好中球減少症、貧血</td><td>白血球減少症</td><td>リンパ球減少症、汎血球減少症</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A 誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ （St.John'sWort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（【薬物動態】の項参照）	リファンピシンの薬物代謝酵素（CYP3A 等）に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。		10％以上	5～10％未満	5％未満	1) 感染		肺炎	気管支炎、上気道感染、带状疱疹、気道感染、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症、口腔ヘルペス、インフルエンザ、気管支肺炎、感染、口腔真菌感染、咽頭炎	2) 血液／リンパ系	好中球減少症、貧血	白血球減少症	リンパ球減少症、汎血球減少症
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
CYP3A 誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ （St.John'sWort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（【薬物動態】の項参照）	リファンピシンの薬物代謝酵素（CYP3A 等）に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。																			
	10％以上	5～10％未満	5％未満																		
1) 感染		肺炎	気管支炎、上気道感染、带状疱疹、気道感染、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症、口腔ヘルペス、インフルエンザ、気管支肺炎、感染、口腔真菌感染、咽頭炎																		
2) 血液／リンパ系	好中球減少症、貧血	白血球減少症	リンパ球減少症、汎血球減少症																		

一般的名称	イキサゾミブクエン酸エステル																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>10%以上</th><th>5～10%未満</th><th>5%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3) 神経系</td><td></td><td>味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、多発ニューロパチー</td><td>頭痛、振戦、傾眠、注意力障害、嗜眠、味覚減退、神経痛</td></tr> <tr> <td>4) 眼</td><td></td><td>白内障</td><td>霧視、眼乾燥、眼刺激</td></tr> <tr> <td>5) 血管</td><td></td><td></td><td>深部静脈血栓症、高血圧、潮紅、低血圧</td></tr> <tr> <td>6) 呼吸器</td><td></td><td></td><td>呼吸困難、しゃっくり、肺塞栓症、鼻出血、咳嗽</td></tr> <tr> <td>7) 消化器</td><td>悪心（19%）、嘔吐（16%）、便秘</td><td>消化不良</td><td>上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、胃炎、口内炎、腹部不快感、口内乾燥、放屁、口腔内潰瘍形成</td></tr> <tr> <td>8) 肝臓</td><td></td><td></td><td>ALT（GPT）増加、AL-P 増加</td></tr> <tr> <td>9) 皮膚</td><td>発疹（15%）</td><td>掻痒症</td><td>紅斑性皮疹、紅斑、剥脱性皮膚炎、薬疹、多汗症、全身性掻痒症、掻痒性皮疹、急性熱性好中球性皮膚症（Sweet 症候群）</td></tr> <tr> <td>10) その他</td><td>疲労、不眠症、末梢性浮腫、筋痙攣</td><td>無力症、食欲減退</td><td>発熱、筋力低下、高血糖、低カリウム血症、倦怠感、気分変化、激越、体重減少、挫傷、易刺激性、体重増加、錯乱状態、クッシング様症状、うつ病、顔面浮腫、筋肉痛、四肢痛、不安、背部痛、血中クレアチニン増加、低カルシウム血症、気分動揺、動悸、腎不全、耳鳴、回転性めまい</td></tr> </tbody> </table>				10%以上	5～10%未満	5%未満	3) 神経系		味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、多発ニューロパチー	頭痛、振戦、傾眠、注意力障害、嗜眠、味覚減退、神経痛	4) 眼		白内障	霧視、眼乾燥、眼刺激	5) 血管			深部静脈血栓症、高血圧、潮紅、低血圧	6) 呼吸器			呼吸困難、しゃっくり、肺塞栓症、鼻出血、咳嗽	7) 消化器	悪心（19%）、嘔吐（16%）、便秘	消化不良	上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、胃炎、口内炎、腹部不快感、口内乾燥、放屁、口腔内潰瘍形成	8) 肝臓			ALT（GPT）増加、AL-P 増加	9) 皮膚	発疹（15%）	掻痒症	紅斑性皮疹、紅斑、剥脱性皮膚炎、薬疹、多汗症、全身性掻痒症、掻痒性皮疹、急性熱性好中球性皮膚症（Sweet 症候群）	10) その他	疲労、不眠症、末梢性浮腫、筋痙攣	無力症、食欲減退	発熱、筋力低下、高血糖、低カリウム血症、倦怠感、気分変化、激越、体重減少、挫傷、易刺激性、体重増加、錯乱状態、クッシング様症状、うつ病、顔面浮腫、筋肉痛、四肢痛、不安、背部痛、血中クレアチニン増加、低カルシウム血症、気分動揺、動悸、腎不全、耳鳴、回転性めまい
	10%以上	5～10%未満	5%未満																																				
3) 神経系		味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、多発ニューロパチー	頭痛、振戦、傾眠、注意力障害、嗜眠、味覚減退、神経痛																																				
4) 眼		白内障	霧視、眼乾燥、眼刺激																																				
5) 血管			深部静脈血栓症、高血圧、潮紅、低血圧																																				
6) 呼吸器			呼吸困難、しゃっくり、肺塞栓症、鼻出血、咳嗽																																				
7) 消化器	悪心（19%）、嘔吐（16%）、便秘	消化不良	上腹部痛、腹痛、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、胃炎、口内炎、腹部不快感、口内乾燥、放屁、口腔内潰瘍形成																																				
8) 肝臓			ALT（GPT）増加、AL-P 増加																																				
9) 皮膚	発疹（15%）	掻痒症	紅斑性皮疹、紅斑、剥脱性皮膚炎、薬疹、多汗症、全身性掻痒症、掻痒性皮疹、急性熱性好中球性皮膚症（Sweet 症候群）																																				
10) その他	疲労、不眠症、末梢性浮腫、筋痙攣	無力症、食欲減退	発熱、筋力低下、高血糖、低カリウム血症、倦怠感、気分変化、激越、体重減少、挫傷、易刺激性、体重増加、錯乱状態、クッシング様症状、うつ病、顔面浮腫、筋肉痛、四肢痛、不安、背部痛、血中クレアチニン増加、低カルシウム血症、気分動揺、動悸、腎不全、耳鳴、回転性めまい																																				
	注 3) 副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験の結果から集計した。																																						
	<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、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。〔ウサギにおいて、AUC 比較で臨床曝露量の 1.8 倍に相当する用量で催奇形性（胎児の尾椎異常及び短尾）が認められた。また、ラットにおいて AUC 比較で臨床曝露量を下まわる用量で精巣毒性が認められた。〕 (2)授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト乳汁中への移行は不明である。〕</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 過量投与 本剤の過量投与により、重度の悪心、嘔吐、下痢、血小板減少症等が報告されている。 本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が認められた場合は、症状に応じ適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により除去されない。</p> <p>9. 適用上の注意 調 剤 時：調剤時に脱カプセルをしないこと。 薬剤交付時：吸湿を防ぐため PTP 包装のまま保存し、服用時に PTP シートから取り出すように指導すること。 服 用 時：カプセルはつぶしたり、噛んだり、開けたりせず、そのまま水とともに服用するように指導すること。</p>																																						
添付文書の作成年月	2017 年 5 月改訂																																						

表 1.7-3 同種同効品 2

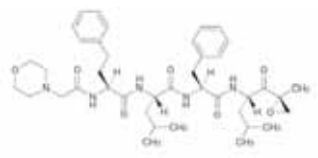
一般的名称	エロツズマブ（遺伝子組換え）																									
販売名	エムプリシティ点滴静注用 300mg エムプリシティ点滴静注用 400mg																									
会社名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社																									
承認年月日等	2016 年 9 月 28 日																									
規制区分	生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品																									
化学構造式	エロツズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト SLAM ファミリーメンバー7（SLAMF7）抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG1 のフレームワーク部及び定常部からなる。エロツズマブは，マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。エロツズマブは，449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 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。																									
剤型・含量	凍結乾燥注射剤 エムプリシティ点滴静注用 300mg：エロツズマブ（遺伝子組換え）340mg（1 バイアル中） エムプリシティ点滴静注用 400mg：エロツズマブ（遺伝子組換え）440mg（1 バイアル中）																									
効能・効果	<div>再発又は難治性の多発性骨髄腫</div> <div>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 (1)本剤による治療は，少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。 (2)臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について，「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。</div>																									
用法・用量	レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において，通常，成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10mg/kg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし，最初の 2 サイクルは 1 週間間隔で 4 回（1，8，15，22 日目），3 サイクル以降は 2 週間間隔で 2 回（1，15 日目）点滴静注する。																									
用法・用量に関連する使用上の注意	<div>(1)本剤と併用するレナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては，「臨床成績」の項の内容を熟知し，投与すること。また，併用薬剤の添付文書を熟読すること。</div> <div>(2)本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。</div> <div>(3)レナリドミド及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。</div> <div>(4)本剤投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるために，本剤の投与前に，抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等），H₂受容体拮抗剤（ラニチジン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）を投与すること。また，本剤と併用するデキサメタゾンは，経口投与（28mg を本剤投与の 3～24 時間前に投与）と静脈内投与（8mg を本剤投与の 45 分前までに投与完了）に分割して投与すること。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）</div> <div>(5)本剤は 0.5mL/分の投与速度で点滴静注を開始し，患者の忍容性が良好な場合は，患者の状態を観察しながら，投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし，投与速度は 2mL/分を超えないこと。</div> <table><tr><th colspan="2" rowspan="2">投与時期</th><th colspan="3">投与速度（mL/分）</th></tr><tr><th>投与開始 0～30 分</th><th>投与開始 30～60 分</th><th>投与開始 60 分以降</th></tr><tr><td rowspan="2">第 1 サイクル</td><td>初回投与</td><td>0.5</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>2～4 回目投与</td><td>1</td><td colspan="2">2</td></tr><tr><td colspan="2">第 2 サイクル以降</td><td colspan="3">2</td></tr></table>				投与時期		投与速度（mL/分）			投与開始 0～30 分	投与開始 30～60 分	投与開始 60 分以降	第 1 サイクル	初回投与	0.5	1	2	2～4 回目投与	1	2		第 2 サイクル以降		2		
投与時期		投与速度（mL/分）																								
		投与開始 0～30 分	投与開始 30～60 分	投与開始 60 分以降																						
第 1 サイクル	初回投与	0.5	1	2																						
	2～4 回目投与	1	2																							
第 2 サイクル以降		2																								

一般的名称	エロツズマブ（遺伝子組換え）										
	<p>(6)本剤投与により infusion reaction が発現した場合には、以下のように、本剤の投与中止、中断、投与速度の変更等を行うこと。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NCI-CTCAE*による Grade 判定</th><th>処置</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 4</td><td>直ちに本剤の投与を中止すること。</td></tr> <tr> <td>Grade 3</td><td>直ちに本剤の投与を中断すること。原則、再投与しないこと。</td></tr> <tr> <td>Grade 2</td><td>直ちに本剤の投与を中断すること。Grade 1 以下に回復した場合には、本剤の投与速度を 0.5mL/分とし、再投与できる。本剤の投与速度を 0.5mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30 分ごとに 0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。ただし、infusion reaction が発現した投与回では infusion reaction が発現した投与速度を超えないこと。本剤の再投与後に、infusion reaction が再発した場合、直ちに本剤の投与を再中断し、中断日に再投与しないこと。</td></tr> <tr> <td>Grade 1</td><td>回復するまで本剤の投与速度を 0.5mL/分とすること。本剤の投与速度を 0.5mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30 分ごとに 0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。</td></tr> </tbody> </table> <p>*：NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定</p> <p>(7)デキサメタゾンの投与を延期又は中止した場合には、infusion reaction のリスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を判断すること。</p> <p>(8)注射液の調製法 本剤は、300mg 製剤の場合は 13mL、400mg 製剤の場合は 17mL の注射用水で溶解し、25mg/mL の濃度とした後、患者の体重から計算した必要量を、通常 230mL の生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈して使用すること。（「適用上の注意」の項参照）</p>	NCI-CTCAE*による Grade 判定	処置	Grade 4	直ちに本剤の投与を中止すること。	Grade 3	直ちに本剤の投与を中断すること。原則、再投与しないこと。	Grade 2	直ちに本剤の投与を中断すること。Grade 1 以下に回復した場合には、本剤の投与速度を 0.5mL/分とし、再投与できる。本剤の投与速度を 0.5mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30 分ごとに 0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。ただし、infusion reaction が発現した投与回では infusion reaction が発現した投与速度を超えないこと。本剤の再投与後に、infusion reaction が再発した場合、直ちに本剤の投与を再中断し、中断日に再投与しないこと。	Grade 1	回復するまで本剤の投与速度を 0.5mL/分とすること。本剤の投与速度を 0.5mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30 分ごとに 0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。
NCI-CTCAE*による Grade 判定	処置										
Grade 4	直ちに本剤の投与を中止すること。										
Grade 3	直ちに本剤の投与を中断すること。原則、再投与しないこと。										
Grade 2	直ちに本剤の投与を中断すること。Grade 1 以下に回復した場合には、本剤の投与速度を 0.5mL/分とし、再投与できる。本剤の投与速度を 0.5mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30 分ごとに 0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。ただし、infusion reaction が発現した投与回では infusion reaction が発現した投与速度を超えないこと。本剤の再投与後に、infusion reaction が再発した場合、直ちに本剤の投与を再中断し、中断日に再投与しないこと。										
Grade 1	回復するまで本剤の投与速度を 0.5mL/分とすること。本剤の投与速度を 0.5mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30 分ごとに 0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。										
使用上の注意	<p>【警告】 本剤は、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についてのみ投与すること。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。</p> <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>【使用上の注意】 1. 重要な基本的注意 (1)発熱、悪寒、高血圧等の infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は、重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reaction は、本剤の初回投与時に多く報告されているが、2 回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の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。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照） (2)リンパ球減少等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照） 2. 副作用 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 3 相試験において、本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した 318 例（日本人患者 31 例を含む）に認められた主な副作用（10%以上）は、疲労（28.9%）、好中球減少（27.0%）、下痢（18.6%）、血小板減少（17.6%）、筋痙縮（16.4%）、</p>										

一般的名称	エロツズマブ（遺伝子組換え）																																																				
	<p>不眠症（16.0%），貧血（15.1%），便秘（14.5%），末梢性浮腫（14.5%），高血糖（13.8%），発熱（12.6%），悪心（12.3%），無力症（11.6%）であった。 （承認時）</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1) Infusion reaction（46.9%）：発熱，悪寒，高血圧等の infusion reaction があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，重度の infusion reaction が認められた場合には，直ちに本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 感染症：肺炎（8.5%）等の重篤な感染症があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) リンパ球減少（9.7%）：リンパ球減少があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，投与中止等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>4) 間質性肺疾患（0.9%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <p>本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した際の副作用は以下のとおりである。次のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table><tr><td>種類\頻度</td><td>5%以上</td><td>5%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>全身</td><td>疲労，末梢性浮腫，発熱，無力症</td><td>胸痛</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢，便秘，悪心</td><td></td><td></td></tr><tr><td>免疫系</td><td></td><td>過敏症</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td>好中球減少，血小板減少，貧血</td><td></td><td></td></tr><tr><td>眼</td><td>白内障</td><td></td><td></td></tr><tr><td>精神・神経系</td><td>不眠症</td><td>気分変化，感覚鈍麻</td><td></td></tr><tr><td>感染症</td><td></td><td>帯状疱疹，鼻咽頭炎，上気道感染</td><td></td></tr><tr><td>代謝</td><td>高血糖</td><td></td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>寝汗</td><td></td></tr><tr><td>筋骨格</td><td>筋痙縮</td><td></td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>咳嗽</td><td>湿性咳嗽</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>体重減少，皮膚有棘細胞癌，基底細胞癌</td><td></td></tr></table> <p>副作用の発現頻度は，国際共同第3相試験の結果から集計し，それ以外の臨床試験での報告は頻度不明とした。</p> <p>3. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>4. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，本剤投与中及び本剤投与後一定期間，適切な避妊を行うよう指導すること。〔生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒト SLAMF7 特異的で動物実験が実施できないため）。〕</p> <p>(2)授乳中の女性に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが，ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕</p>	種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明	全身	疲労，末梢性浮腫，発熱，無力症	胸痛		消化器	下痢，便秘，悪心			免疫系		過敏症		血液	好中球減少，血小板減少，貧血			眼	白内障			精神・神経系	不眠症	気分変化，感覚鈍麻		感染症		帯状疱疹，鼻咽頭炎，上気道感染		代謝	高血糖			皮膚		寝汗		筋骨格	筋痙縮			呼吸器		咳嗽	湿性咳嗽	その他		体重減少，皮膚有棘細胞癌，基底細胞癌	
種類\頻度	5%以上	5%未満	頻度不明																																																		
全身	疲労，末梢性浮腫，発熱，無力症	胸痛																																																			
消化器	下痢，便秘，悪心																																																				
免疫系		過敏症																																																			
血液	好中球減少，血小板減少，貧血																																																				
眼	白内障																																																				
精神・神経系	不眠症	気分変化，感覚鈍麻																																																			
感染症		帯状疱疹，鼻咽頭炎，上気道感染																																																			
代謝	高血糖																																																				
皮膚		寝汗																																																			
筋骨格	筋痙縮																																																				
呼吸器		咳嗽	湿性咳嗽																																																		
その他		体重減少，皮膚有棘細胞癌，基底細胞癌																																																			

一般的名称	エロツズマブ（遺伝子組換え）
	<p>5. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 [使用経験がない]</p> <p>6. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は，ヒト化 IgGκモノクローナル抗体であることから，血清中 M タンパクの血清蛋白電気泳動法及び免疫固定法の両方で検出される可能性がある。この干渉が，IgGκ型の多発性骨髄腫患者において，完全奏効の評価及び完全奏効からの再発の評価に影響を及ぼす可能性があることに注意すること。</p> <p>7. 適用上の注意 (1)調製時 1) 患者の体重に基づき必要となるバイアル数を準備する。 2) 18G 以下の注射針を装着した注射筒を用いて，300mg 製剤の場合は 13mL，400mg 製剤の場合は 17mL の注射用水で溶解し，25mg/mL の濃度とすること。 3) バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて溶解し，穏やかに数回反転させる。バイアルは振とうせず，激しく攪拌しないこと。 4) 完全に溶解した後，5～10 分間静置する。溶解液は無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。 5) 患者の体重から計算した必要量をバイアルから抜き取り，通常 230mL の生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈すること。 6) 用時調製し，調製後は速やかに使用すること。また，残液は廃棄すること。 (2)投与時 1) 希釈液の全量を，輸液ポンプを用いて，0.22 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。 2) 他の薬剤等との配合又は混注はしないこと。 3) 本剤は点滴静注用としてのみ用い，急速静注は行わないこと。</p> <p>8. その他の注意 免疫原性：再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 3 相試験において，299 例中 45 例（15.1%）で本剤に対する結合抗体が検出され，そのうち 19 例（持続陽性は 2 例）で中和抗体の発現が認められた。</p>
添付文書の作成年月	2016 年 11 月作成

表 1.7-4 同種同効品 3

一般的名称	カルフィルゾミブ
販売名	カイプロリス点滴静注用 10mg カイプロリス点滴静注用 40mg
会社名	小野薬品工業株式会社
承認年月日等	2016 年 7 月 4 日
規制区分	毒薬、処方箋医薬品
化学構造式	
剤型・含量	注射剤（バイアル） カイプロリス点滴静注用 10mg：カルフィルゾミブ 10mg（1 バイアル中） カイプロリス点滴静注用 40mg：カルフィルゾミブ 40mg（1 バイアル中）
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫 <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 本剤による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。</p> <p>(2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。</p> </div>
用法・用量	レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合： 通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、12 サイクルまで投与を繰り返す。13 サイクル以降は、1 日 1 回、1、2、15 及び 16 日目に本剤を点滴静注し、12 日間休薬する。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m ² （体表面積）、それ以降は 27mg/m ² （体表面積）とし、10 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 デキサメタゾン併用の場合： 通常、成人には 1 日 1 回、本剤を 1、2、8、9、15 及び 16 日目に点滴静注し、12 日間休薬する。この 28 日間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤の投与量はカルフィルゾミブとして、1 サイクル目の 1 及び 2 日目のみ 20mg/m ² （体表面積）、それ以降は 56mg/m ² （体表面積）とし、30 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>(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。</p> <p>(2) レナリドミド又はデキサメタゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。</p> <p>(3) レナリドミド又はデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(4) 体表面積が 2.2m²を超える患者では、体表面積 2.2m²として投与量を算出すること。</p> <p>(5) レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合、本剤を 18 サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(6) クレアチニンクリアランス（Ccr）が 15mL/分未満となった場合には、本剤を休薬すること。Ccr が 15mL/分以上まで回復した場合には、投与の再開を検討すること。透析を要する場合には、再開時の用量として 20mg/m²を超えないこととし、また透析後に投与すること。</p> <p>(7) 本剤の投与については、以下に従って、適切に休薬、減量又は投与中止の判断を行うこと。</p> <p>血液毒性（Grade4*の血小板減少、リンパ球減少、貧血又は Grade3*以上の好中球減少）又は Grade3*以上の非血液毒性（脱毛症又は Grade3*の悪心・嘔</p>

一般的名称	カルフィルゾミブ																		
	<p>吐、下痢及び疲労を除く）に該当する副作用が発現した場合には、回復するまで本剤を休薬する。休薬後に投与を再開する場合には、本剤による有益性と危険性を慎重に検討した上で下表を目安として減量等を考慮する。 なお、再び副作用が発現し、休薬後に投与を再開する場合には、下表を目安として本剤を減量又は投与中止すること。 ＊：NCI-CTCAE v4.0</p> <p>レナリドミド及びデキサメタゾン併用</p> <table> <tr> <th>副作用発現時の投与量</th><th>投与再開時の投与量目安</th></tr> <tr> <td>27mg/m²</td><td>20mg/m²</td></tr> <tr> <td>20mg/m²</td><td>15mg/m²</td></tr> <tr> <td>15mg/m²</td><td>投与中止</td></tr> </table> <p>デキサメタゾン併用</p> <table> <tr> <th>副作用発現時の投与量</th><th>投与再開時の投与量目安</th></tr> <tr> <td>56mg/m²</td><td>45mg/m²</td></tr> <tr> <td>45mg/m²</td><td>36mg/m²</td></tr> <tr> <td>36mg/m²</td><td>27mg/m²</td></tr> <tr> <td>27mg/m²</td><td>投与中止</td></tr> </table> <p>(8) 注射剤の調製方法 本剤は、10mg 製剤の場合は 5mL、40mg 製剤の場合は 20mL の注射用水で溶解して 2mg/mL の濃度とした後、体表面積から計算した必要量を 5%ブドウ糖液にて希釈すること。（「適用上の注意」の項参照）</p>	副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安	27mg/m ²	20mg/m ²	20mg/m ²	15mg/m ²	15mg/m ²	投与中止	副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安	56mg/m ²	45mg/m ²	45mg/m ²	36mg/m ²	36mg/m ²	27mg/m ²	27mg/m ²	投与中止
副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安																		
27mg/m ²	20mg/m ²																		
20mg/m ²	15mg/m ²																		
15mg/m ²	投与中止																		
副作用発現時の投与量	投与再開時の投与量目安																		
56mg/m ²	45mg/m ²																		
45mg/m ²	36mg/m ²																		
36mg/m ²	27mg/m ²																		
27mg/m ²	投与中止																		
使用上の注意	<p style="text-align: center;">〔警 告〕</p> <p>本剤は、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と経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者についてのみ投与すること。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説明し、同意を得てから投与を開始すること。</p> <p>〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>〔使用上の注意〕</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 心障害を合併している患者又はその既往歴がある患者〔症状が悪化又は再発するおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕 (2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験が少ない。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 肝不全、AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照） (2) 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照） (3) QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、マグネシウム、リン等）を補正するとともに、QT 間隔延長等の不整脈が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p>																		

<p>一般的名称</p>	<p>カルフィルゾミブ</p>
	<p>3. 副作用 〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-7057-05 試験）において、本剤が投与された 26 例中 26 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は、血小板減少 12 例（46.2%）、リンパ球減少 11 例（42.3 %）、高血糖 10 例（38.5 %）、ALT（GPT）増加 7 例（26.9%）、発疹 7 例（26.9%）、便秘 6 例（23.1%）、筋痙縮 6 例（23.1%）、低リン酸血症 5 例（19.2%）、白血球増加 5 例（19.2%）、AST（GOT）増加 4 例（15.4 %）、好中球減少 4 例（15.4%）、好中球増加 4 例（15.4%）、発熱 4 例（15.4%）、末梢性ニューロパチー4 例（15.4%）、血中ビリルビン増加 4 例（15.4%）、白血球減少 4 例（15.4%）、高カリウム血症 3 例（11.5 %）、低カリウム血症 3 例（11.5 %）、悪心 3 例（11.5%）、高血圧 3 例（11.5%）、下痢 3 例（11.5%）、肺炎 3 例（11.5%）、上気道の炎症 3 例（11.5%）、味覚異常 3 例（11.5%）、紅斑 3 例（11.5%）、血中コレステロール増加 3 例（11.5%）、ヘモグロビン減少 3 例（11.5%）及び低ナトリウム血症 3 例（11.5 %）であった。（承認時） 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（PX-171-009 試験）において、本剤が投与された 392 例中 332 例（84.7%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は、好中球減少 142 例（36.2%）、貧血 104 例（26.5%）、血小板減少 99 例（25.3%）、疲労 88 例（22.4%）、下痢 74 例（18.9%）、筋痙縮 72 例（18.4%）、不眠症 56 例（14.3%）、気道感染 50 例（12.8%）、低カリウム血症 43 例（11.0%）、高血糖 41 例（10.5%）及び無力症 41 例（10.5%）であった。（承認時） 副作用の頻度については、海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）の成績に基づき記載した。 〈デキサメタゾン併用〉 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（2011-003 試験）において、本剤が投与された 463 例（日本人 22 例含む）中 404 例（87.3%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は、血小板減少 126 例（27.2%）、貧血 107 例（23.1%）、疲労 97 例（21.0 %）、不眠症 93 例（20.1 %）、呼吸困難 74 例（16.0%）、下痢 69 例（14.9%）、高血圧 62 例（13.4%）、悪心 57 例（12.3%）、無力症 55 例（11.9%）、末梢性ニューロパチー49 例（10.6%）、リンパ球減少 48 例（10.4%）、発熱 48 例（10.4%）及び高血糖 47 例（10.2 %）であった。（承認時） 副作用の頻度については、海外第Ⅲ相試験（PX-171-009 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（2011-003 試験）の成績に基づき記載した。 <p>※：PX-171-009 試験及び 2011-003 試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 心障害 心不全（2.7%）、QT 間隔延長（0.1%）、心筋梗塞（0.1%）、心嚢液貯留（0.1%）、心膜炎（頻度不明※）等の心障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 間質性肺疾患 間質性肺疾患（0.9%）（肺臓炎（0.5%）、間質性肺炎（0.4%）、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全（いずれも頻度不明※）等）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。 肺高血圧症 肺高血圧症（0.5%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する

一般的名称	カルフィルゾミブ
	<p>とともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 肝不全、肝機能障害 肝不全（0.1%）、AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（6.1%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 急性腎不全 急性腎不全（1.8%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 腫瘍崩壊症候群 腫瘍崩壊症候群（0.7%）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩水、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。</p> <p>7) 骨髄抑制 血小板減少（26.3%）、貧血（24.7%）、好中球減少（20.1%）、リンパ球減少（6.9%）、白血球減少（5.3%）、発熱性好中球減少（1.6%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8) Infusion reaction 発熱、悪寒、関節痛、筋痛、顔面潮紅、顔面浮腫、嘔吐、脱力、息切れ、低血圧、失神、胸部絞扼感、狭心症等を含む Infusion reaction（頻度不明*）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の投与前にデキサメタゾンの経口又は静脈内投与を考慮すること。</p> <p>9) 血栓性微小血管症 血栓性血小板減少性紫斑病（0.1%）、溶血性尿毒症症候群（頻度不明*）等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 可逆性後白質脳症症候群、脳症 可逆性後白質脳症症候群（0.2%）、脳症（頻度不明*）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、可逆性後白質脳症症候群、脳症が疑われる症状（痙攣、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 高血圧、高血圧クリーゼ 高血圧（10.3%）、高血圧クリーゼ（0.2%）があらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。高血圧クリーゼがあらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症（3.5%）、肺塞栓症（2.0%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 出血 胃腸出血（0.4%）、頭蓋内出血（0.1%）、等の出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>14) 感染症 肺炎（6.3%）、敗血症（1.2%）等の重篤な感染症があらわれることがある</p>

一般的名称	カルフィルゾミブ			
	<p>ので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休業、減量又は投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>15) 消化管穿孔 消化管穿孔（0.1%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用 以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。</p>			
		5%以上	1%以上5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害			白血球増加、好中球増加、リンパ球増加、骨髄球数増加、好酸球増加、単球増加、単球減少、溶血、リンパ節痛、播種性血管内凝固、FDP増加	頻度不明※
心臓障害		動悸、頻脈	心房細動、徐脈、大動脈弁石灰化、心室性不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、心房粗動	
耳及び迷路障害		回転性めまい	耳鳴、難聴	
内分泌障害		クッシング様症状	副腎機能不全、アジソン病、甲状腺障害、ステロイド離脱症候群	アミラーゼ増加
眼障害		霧視、白内障、視力障害	眼乾燥、失明、眼刺激、眼瞼浮腫、眼窩浮腫、緑内障、角膜炎、流涙増加、夜盲、視神経乳頭浮腫、網膜剥離、視力低下、硝子体浮遊物、眼圧上昇、眼瞼炎	
胃腸障害	嘔吐、悪心、下痢、便秘	腹痛、腹部膨満、腹部不快感、胃炎、消化不良、口内炎	胃食道逆流性疾患、胃腸障害、歯痛、便習慣変化、変色便、おくび、唾液腺腫大、放屁、食道炎、血便排泄、嚥下障害、胃腸毒性、消化管運動障害、心窩部不快感、脾炎、大腸炎、口の錯感覚、痔核、口唇乾燥、口唇腫脹、口内乾燥、口腔障害、歯肉腫脹、変色歯、呼気臭	
全身障害	疲労、無力症、末梢性浮腫、発熱	倦怠感、悪寒、粘膜の炎症、浮腫、顔面浮腫、末梢腫脹、注射部位疼痛、胸痛	疼痛、注射部位反応、注入部位血管外漏出、注入部位硬結、注入部位腫脹、注入部位炎症、注入部位小水疱、胸部不快感、異常感、びくびく感、歩行障害、インフルエンザ様疾患、全身健康状態低下、早期満腹、全身性浮腫、圧痛、温度変化不耐症、硬結、不快感、薬物不耐性、腫脹、溢出、潰瘍	多臓器不全
肝胆道系障害			急性胆嚢炎、胆汁うっ滞	胆汁うっ滞
免疫系障害			薬物過敏症、低γグロブリン血症、サイトカイン放出症候群、免疫不全症	
代謝及び栄養障害	食欲減退、高血糖、低カリウム血症	糖尿病、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、体液貯留、低リン酸血症	食欲亢進、高カリウム血症、高カルシウム血症、血中コレステロール増加、高脂血症、高リン酸塩血症、低アルブミン血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、低血糖症、アシドーシス、電解質失調、脱水、痛風、低蛋白血症、テタニー、血中リン増加、血中リン減少、血中クロール増加、血中重炭酸塩減少、血液量増加症	

一般的名称	カルフィルゾミブ				
		5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明※
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙縮、筋力低下		四肢痛、関節痛、筋肉痛、骨痛、ミオパチー	背部痛、筋骨格痛、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋萎縮症、骨粗鬆症、関節炎、単節部痛、関節滲出液、関節腫脹、頸部痛、変形性関節症、骨壊死、肩回旋筋腱板症候群、腱障害、筋骨格硬直、四肢不快感	
精神・神経系障害	末梢性ニューロパチー、不眠症、頭痛		浮動性めまい、振戦、味覚異常、不安、錯感覚、感覚鈍麻、記憶障害、傾眠、睡眠障害、多発ニューロパチー、激越、錯乱状態、易刺激性、気分変化、落ち着きのなさ、うつ病	片頭痛、嗜眠、譫妄、平衡障害、脳血管発作、無嗅覚、反射消失、灼熱感、馬尾症候群、注意力障害、体位性めまい、異常感覚、筋緊張亢進、神経痛、不全対麻痺、精神運動亢進、失神、認知障害、下肢静止不能症候群、中毒性ニューロパチー、言語障害、感情障害、失見当識、転導性、多幸気分、リビドー亢進、躁病、神経過敏、人格変化、異常行動、精神障害	
腎及び尿路障害				腎機能障害、頻尿、高窒素血症、慢性腎臓病、排尿困難、血尿、尿失禁、蛋白尿、BUN 減少、血中クレアチニン減少	
生殖系及び乳房障害				骨盤痛、勃起不全、血中テストステロン減少	
呼吸器障害	呼吸困難		咳嗽、発声障害、口腔咽頭痛、しゃっくり	胸水、慢性閉塞性肺疾患、咯血、低酸素症、鼻閉、胸膜障害、頻呼吸、咽喉絞扼感、喘息、気道の炎症、気道潰瘍、鼻漏	
皮膚及び皮下組織障害			発疹、紅斑、そう痒症、多汗症、斑状丘疹状皮疹	皮膚炎、日光角化症、急性熱性好中球性皮膚症、脱毛症、多毛症、間擦疹、寝汗、冷汗、ざ瘡、脂肪織炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、全身性皮疹、皮膚変色、皮膚剥脱、皮膚乾燥、顔面腫脹、蕁麻疹、紫斑、爪の障害、紅色症、毛髪成長異常	
血管障害			ほてり、低血圧、潮紅、静脈炎	リンパ浮腫、血管痛、静脈瘤、血管脆弱化、蒼白、充血、血腫	
その他			体重増加、体重減少、LDH 増加	挫傷、大腿骨骨折、寛骨臼骨折、急性骨髄性白血病、結腸腺癌、基底細胞癌、骨髄異形成症候群、良性副甲状腺腫瘍、扁平上皮癌、腭新生物、皮膚血管腫、CRP 増加、血中 CK (CPK) 増加	
<p>4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、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。〔妊娠ウサギの器官形成期に臨床用量を下回る用量のカルフィルゾミブ 0.8mg/kg (9.6mg/m²) を投与したところ、胚・胎児死亡率の増加及び生存胎児体重の減少が認められた。〕（「その他の注意」の項参照）</p>					

一般的名称	カルフィルゾミブ
	<p>(2) 授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト乳汁中への移行は不明である。〕</p> <p>6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 使用直前にバイアルを冷蔵庫から取り出すこと。 2) 溶解時は泡立つため、注射用水をバイアルの内壁に当てながら緩徐に注入し、10mg 製剤の場合は 5mL、40mg 製剤の場合は 20mL の注射用水で 2mg/mL の濃度にて溶解すること。 3) バイアルを緩やかに転倒混和し、泡立ちが生じた場合には、泡が消えるまで約 2～5 分間バイアルを静置すること。 4) 体表面積から計算した必要量を 5%ブドウ糖液にて希釈すること。 5) 他剤との混注はしないこと。 6) バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。 <p>(2) 投与経路 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。</p> <p>(3) 投与時 本剤はレナリドミド及びデキサメタゾン併用（20/27mg/m²投与）時には 10 分かけて、デキサメタゾン併用（20/56mg/m²投与）時には 30 分かけて点滴静注し、急速静脈内投与は行わないこと。</p> <p>8. その他の注意 ヒトリンパ球を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常試験において、40ng/mL 以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した。</p>
添付文書の作成年月	2017 年 5 月改訂

表 1.7-5 同種同効品 4

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩								
販売名	ファリーダックカプセル 10mg ファリーダックカプセル 15mg								
会社名	ノバルティスファーマ株式会社								
承認年月日等	2015 年 7 月 3 日								
規制区分	劇薬、処方箋医薬品								
化学構造式									
剤型・含量	硬カプセル剤 ファリーダックカプセル 10mg：パノビノスタット乳酸塩 12.576mg（パノビノスタットとして 10mg）（1 カプセル中） ファリーダックカプセル 15mg：パノビノスタット乳酸塩 18.864mg（パノビノスタットとして 15mg）（1 カプセル中）								
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 (1) 本剤による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。 (2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。								
用法・用量	ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして 1 日 1 回 20mg を週 3 回、2 週間（1、3、5、8、10 及び 12 日目）経口投与した後、9 日間休薬（13～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。								
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 本剤を単独投与で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 (2) ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与に際しては、【臨床成績】の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 (3) ボルテゾミブ及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。 (4) 本剤を 16 サイクルを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。 (5) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照） (6) 本剤の投与開始にあたっては、以下の表を参考に判断を行うこと。 投与開始基準 <table><tr><td>血小板数</td><td>100,000/μL 以上</td></tr><tr><td>好中球数</td><td>1,500/μL 以上</td></tr><tr><td>QTc 間隔</td><td>450msec 未満 （電解質の補正を行った上で心電図検査を実施し、平均で 450msec 以上の延長が認められた場合は、本剤の投与は行わないこと。）</td></tr><tr><td>血中電解質^{注1)}</td><td>電解質異常がある患者の場合は必要に応じて補正する。</td></tr></table> 注 1) 血中カリウム、マグネシウム及びリン	血小板数	100,000/μL 以上	好中球数	1,500/μL 以上	QTc 間隔	450msec 未満 （電解質の補正を行った上で心電図検査を実施し、平均で 450msec 以上の延長が認められた場合は、本剤の投与は行わないこと。）	血中電解質 ^{注1)}	電解質異常がある患者の場合は必要に応じて補正する。
血小板数	100,000/μL 以上								
好中球数	1,500/μL 以上								
QTc 間隔	450msec 未満 （電解質の補正を行った上で心電図検査を実施し、平均で 450msec 以上の延長が認められた場合は、本剤の投与は行わないこと。）								
血中電解質 ^{注1)}	電解質異常がある患者の場合は必要に応じて補正する。								

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩		
	<p>(7) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、グレード^{注2)} 等に応じて以下の基準を考慮すること。減量する場合は、1 サイクル3 週間の投与スケジュールを維持すること。なお、患者の状態により適宜減量するが、減量は5mg 単位で行い、10mg/日未満に減量しないこと。</p> <p>副作用に対する休薬、減量及び中止基準</p>		
		休薬・減量基準	投与量調節
	血小板数	25,000/ μ L 未満 又は 50,000/ μ L 未満で出血を伴う場合	血小板数が 50,000/ μ L 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。 ただし、頻回の血小板輸血を必要とする場合は、本剤の投与中止を検討すること。
	好中球数	500/ μ L 以上 1,000/ μ L 未満	好中球数が 1,000/ μ L 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。
		500/ μ L 未満	好中球数が 1,000/ μ L 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
		発熱性好中球減少症 (1,000/ μ L 未満で 38.5℃以上の発熱を伴う場合)	発熱が消失し、好中球数が 1,000/ μ L 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
	下痢 (止瀉薬の使用にも関わらず持続する場合)	グレード 2	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。
		グレード 3	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
		グレード 4	本剤の投与を中止すること。
	悪心、嘔吐 (制吐剤の使用にも関わらず持続する場合)	グレード 3 以上	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
	QTc 間隔	480msec 以上 500msec 以下の延長 又は ベースラインから 60msec を超える延長	本剤を休薬し、7 日以内に回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。また、7 日以内に回復した場合には、休薬前と同じ用量で再開すること。 再開した後に再び発現し、7 日以内に回復した場合には、休薬前の投与量から1 回 5mg 減量すること。その後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
		500msec を超える延長	本剤の投与を中止すること。
	その他の副作用	グレード 3 以上の副作用 又は グレード 2 の副作用の再発	グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開する場合には、休薬前の投与量から1 回 5mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1 回 10mg に減量した後に、再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。

注 2) NCI-CTCAE v.4.0

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩
使用上の注意	<p style="text-align: center;">【警 告】</p> <p>1.本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族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。</p> <p>2.本剤の使用にあたっては、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で適切な処置を行うこと。また、添付文書等を熟読すること。</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 血小板数減少のある患者又は抗凝固剤治療を受けている患者〔出血のおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(2) 感染症を合併している患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が起こるおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(4) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2. 重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）</p> <p>(5) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤投与により、血小板減少、好中球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、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、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「4. 副作用」の項参照）</p> <p>(2) 本剤投与により、細菌、真菌、ウイルス又は原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、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、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において 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、結核等の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。また、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」、「4. 副作用」の項参照）</p> <p>(3) 本剤投与により、重度の下痢、悪心・嘔吐及び便秘があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は、血中電解質（カリウム、マグネシウム、リン等）をモニタリングすること。下痢や嘔吐の症状が認められた場合には、止瀉薬や制吐薬の投与等の適切な処置を行うこと。また、電解質異常が認められた場合には、電解質の補正、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「4. 副作用」の項参照）</p> <p>(4) 本剤投与により、脱水症状があらわれることがあるので、必要に応じて、補液、電解質補充等を行うこと。また、投与にあたっては、患者に、脱水の兆候や脱水を避けるための注意点を指導すること。過度の嘔吐、下痢等が認められた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。（「4. 副作用」の項参照）</p>

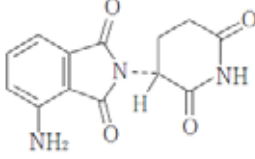
一般的名称	パノビノスタット乳酸塩																	
	<p>(5) 本剤投与により、QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、電解質（カリウム、マグネシウム、リン等）を補正するとともに QT 間隔延長、不整脈等が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1．慎重投与」、「3．相互作用」、「4．副作用」の項参照）</p> <p>(6) 本剤投与により、AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、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、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1．慎重投与」、「4．副作用」の項参照）</p> <p>(7) 本剤投与により、低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。（「4．副作用」の項参照）</p> <p>(8) 本剤を投与する際には、患者とそのパートナーに対して、本剤投与期間中及び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。（「6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「10. その他の注意」の項参照）</p> <p>3．相互作用</p> <p>本剤は CYP3A4 の基質となる。また、本剤は CYP2D6 を阻害することが示されている。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>臨床症状・措置方法</th></tr><tr><td>強い CYP3A 阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール※等） リトナビル サキナビル クラリスロマイシン等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（【薬物動態】の項参照）</td><td>これらの薬剤の強い CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝・排泄が阻害されと考えられる。</td></tr><tr><td>強い CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン リファブチン セイヨウオトギリソウ 〔St.John's Wort（セント・ジョーンズ・ワート）〕 含有食品等</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。（【薬物動態】の項参照）</td><td>これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されと考えられる。</td></tr><tr><td>CYP2D6 の基質 デキストロメトルファン タモキシフェン プロパフェノン リスベリドン等</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察すること。（【薬物動態】の項参照）</td><td>本剤による CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害されと考えられる。</td></tr><tr><td>抗不整脈薬 アミオダロン ジソピラミド プロカインアミド キニジン ソタロール等 QT 間隔を延長させることが知られている他の薬剤 クラリスロマイシン メサドン モキシフロキサシン ペブリジル ピモジド等</td><td>本剤を併用した場合、相加的な QT 間隔延長を起こすことがあるため、併用を避けることが望ましい。</td><td>これらの薬剤では QT 間隔を延長するとの報告がある。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	臨床症状・措置方法	強い CYP3A 阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール※等） リトナビル サキナビル クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤の強い CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝・排泄が阻害されと考えられる。	強い CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン リファブチン セイヨウオトギリソウ 〔St.John's Wort（セント・ジョーンズ・ワート）〕 含有食品等	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されと考えられる。	CYP2D6 の基質 デキストロメトルファン タモキシフェン プロパフェノン リスベリドン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察すること。（【薬物動態】の項参照）	本剤による CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害されと考えられる。	抗不整脈薬 アミオダロン ジソピラミド プロカインアミド キニジン ソタロール等 QT 間隔を延長させることが知られている他の薬剤 クラリスロマイシン メサドン モキシフロキサシン ペブリジル ピモジド等	本剤を併用した場合、相加的な QT 間隔延長を起こすことがあるため、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤では QT 間隔を延長するとの報告がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	臨床症状・措置方法																
強い CYP3A 阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ケトコナゾール※等） リトナビル サキナビル クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤の強い CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝・排泄が阻害されと考えられる。																
強い CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン リファブチン セイヨウオトギリソウ 〔St.John's Wort（セント・ジョーンズ・ワート）〕 含有食品等	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が促進されと考えられる。																
CYP2D6 の基質 デキストロメトルファン タモキシフェン プロパフェノン リスベリドン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察すること。（【薬物動態】の項参照）	本剤による CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害されと考えられる。																
抗不整脈薬 アミオダロン ジソピラミド プロカインアミド キニジン ソタロール等 QT 間隔を延長させることが知られている他の薬剤 クラリスロマイシン メサドン モキシフロキサシン ペブリジル ピモジド等	本剤を併用した場合、相加的な QT 間隔延長を起こすことがあるため、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤では QT 間隔を延長するとの報告がある。																

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩								
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>臨床症状・措置方法</th></tr><tr><td>QT 間隔を延長させることが知られている制吐剤 オンダンセトロン トロピセトロン</td><td>本剤を併用した場合、相加的な QT 間隔延長を起こすことがあるため、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察すること。</td><td>これらの薬剤では QT 間隔を延長するとの報告がある。</td></tr></table> <p>※経口剤は国内未発売</p>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	臨床症状・措置方法	QT 間隔を延長させることが知られている制吐剤 オンダンセトロン トロピセトロン	本剤を併用した場合、相加的な QT 間隔延長を起こすことがあるため、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察すること。	これらの薬剤では QT 間隔を延長するとの報告がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	臨床症状・措置方法							
QT 間隔を延長させることが知られている制吐剤 オンダンセトロン トロピセトロン	本剤を併用した場合、相加的な QT 間隔延長を起こすことがあるため、併用する場合には、患者の状態を注意深く観察すること。	これらの薬剤では QT 間隔を延長するとの報告がある。							
	<p>4. 副作用</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与 381 例（日本人 18 例含む）中、副作用は 345 例（90.6%）に認められた。主な副作用は、血小板減少症 213 例（55.9%）、下痢 194 例（50.9%）、疲労 118 例（31.0%）、貧血 101 例（26.5%）、好中球減少症 90 例（23.6%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>副作用の頻度については、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験の集計に基づき記載した。また、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 重度の下痢（18.9%）：重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、電解質異常、脱水等の異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 脱水症状（2.6%）：脱水症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>3) 骨髄抑制：血小板減少症（55.9%）、貧血（26.5%）、好中球減少症（23.6%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>4) 出血：胃腸出血（1.0%）、肺出血（0.3%）等があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>5) 感染症：細菌、真菌、ウイルス又は原虫による重篤な感染症（肺炎（8.4%）、敗血症（0.8%）等）があらわれることがある。また、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。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>6) QT 間隔延長（1.3%）：QT 間隔延長があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」の項参照）</p> <p>7) 心障害：頻脈性不整脈（心房細動、心室性頻脈、頻脈等）（5.5%）、心筋梗塞（0.3%）、心不全（0.3%）、狭心症（頻度不明）等の心障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 肝機能障害（9.2%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p>								

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩																																																																																								
	<p>9) 腎不全：腎不全（1.0%）等の腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 静脈血栓塞栓症：肺塞栓症（0.8%）、深部静脈血栓症（0.5%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失：低血圧（6.3%）、起立性低血圧（4.7%）、失神（2.1%）、意識消失（0.8%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table> <tr> <th></th><th>頻度不明</th><th>5%以上</th><th>1%～5%未満</th><th>1%未満</th></tr> <tr> <td>感染症</td><td>ウイルス感染、アスペルギルス症、カンジダ症</td><td>—</td><td>上気道感染、下気道感染、尿路感染、胃腸炎</td><td>B型肝炎、敗血症性ショック、中耳炎、口腔ヘルペス、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、蜂巣炎、真菌性肺炎</td></tr> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td><td>—</td><td>白血球減少症、リンパ球減少症</td><td>—</td><td>—</td></tr> <tr> <td>内分泌障害</td><td>—</td><td>—</td><td>甲状腺機能低下症</td><td>—</td></tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td><td>—</td><td>食欲減退、低カリウム血症、低リン酸血症、低ナトリウム血症</td><td>低アルブミン血症、低カルシウム血症、高血糖、低マグネシウム血症</td><td>高尿酸血症、体液貯留</td></tr> <tr> <td>精神障害</td><td>—</td><td>—</td><td>不眠症</td><td>—</td></tr> <tr> <td>神経系障害</td><td>—</td><td>浮動性めまい、味覚異常</td><td>頭痛、振戦</td><td>頭蓋内出血</td></tr> <tr> <td>眼障害</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>結膜出血</td></tr> <tr> <td>心臓障害</td><td>徐脈</td><td>—</td><td>動悸</td><td>—</td></tr> <tr> <td>血管障害</td><td>—</td><td>—</td><td>高血圧、血腫</td><td>出血性ショック</td></tr> <tr> <td>呼吸器系障害</td><td>ラ音、喘鳴</td><td>—</td><td>呼吸困難、咳嗽、鼻出血</td><td>呼吸不全、咯血</td></tr> <tr> <td>胃腸障害</td><td>血便排泄</td><td>悪心（23.4%）、嘔吐（16.3%）、腹痛、消化不良</td><td>腹部膨満、口内乾燥、胃炎、鼓腸</td><td>口唇炎、大腸炎、消化器痛、吐血</td></tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>皮膚病変</td><td>—</td><td>発疹、紅斑</td><td>点状出血</td></tr> <tr> <td>筋骨格系障害</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>関節腫脹</td></tr> <tr> <td>腎及び尿路障害</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>血尿、尿失禁</td></tr> <tr> <td>全身障害</td><td>—</td><td>疲労、無力症、末梢性浮腫、発熱</td><td>けん怠感</td><td>悪寒</td></tr> <tr> <td>臨床検査</td><td>糸球体濾過率減少</td><td>体重減少</td><td>血中クレアチニン増加、血中尿素増加、ALP増加</td><td>—</td></tr> </table>					頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満	感染症	ウイルス感染、アスペルギルス症、カンジダ症	—	上気道感染、下気道感染、尿路感染、胃腸炎	B型肝炎、敗血症性ショック、中耳炎、口腔ヘルペス、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、蜂巣炎、真菌性肺炎	血液及びリンパ系障害	—	白血球減少症、リンパ球減少症	—	—	内分泌障害	—	—	甲状腺機能低下症	—	代謝及び栄養障害	—	食欲減退、低カリウム血症、低リン酸血症、低ナトリウム血症	低アルブミン血症、低カルシウム血症、高血糖、低マグネシウム血症	高尿酸血症、体液貯留	精神障害	—	—	不眠症	—	神経系障害	—	浮動性めまい、味覚異常	頭痛、振戦	頭蓋内出血	眼障害	—	—	—	結膜出血	心臓障害	徐脈	—	動悸	—	血管障害	—	—	高血圧、血腫	出血性ショック	呼吸器系障害	ラ音、喘鳴	—	呼吸困難、咳嗽、鼻出血	呼吸不全、咯血	胃腸障害	血便排泄	悪心（23.4%）、嘔吐（16.3%）、腹痛、消化不良	腹部膨満、口内乾燥、胃炎、鼓腸	口唇炎、大腸炎、消化器痛、吐血	皮膚及び皮下組織障害	皮膚病変	—	発疹、紅斑	点状出血	筋骨格系障害	—	—	—	関節腫脹	腎及び尿路障害	—	—	—	血尿、尿失禁	全身障害	—	疲労、無力症、末梢性浮腫、発熱	けん怠感	悪寒	臨床検査	糸球体濾過率減少	体重減少	血中クレアチニン増加、血中尿素増加、ALP増加	—
	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満																																																																																					
感染症	ウイルス感染、アスペルギルス症、カンジダ症	—	上気道感染、下気道感染、尿路感染、胃腸炎	B型肝炎、敗血症性ショック、中耳炎、口腔ヘルペス、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、蜂巣炎、真菌性肺炎																																																																																					
血液及びリンパ系障害	—	白血球減少症、リンパ球減少症	—	—																																																																																					
内分泌障害	—	—	甲状腺機能低下症	—																																																																																					
代謝及び栄養障害	—	食欲減退、低カリウム血症、低リン酸血症、低ナトリウム血症	低アルブミン血症、低カルシウム血症、高血糖、低マグネシウム血症	高尿酸血症、体液貯留																																																																																					
精神障害	—	—	不眠症	—																																																																																					
神経系障害	—	浮動性めまい、味覚異常	頭痛、振戦	頭蓋内出血																																																																																					
眼障害	—	—	—	結膜出血																																																																																					
心臓障害	徐脈	—	動悸	—																																																																																					
血管障害	—	—	高血圧、血腫	出血性ショック																																																																																					
呼吸器系障害	ラ音、喘鳴	—	呼吸困難、咳嗽、鼻出血	呼吸不全、咯血																																																																																					
胃腸障害	血便排泄	悪心（23.4%）、嘔吐（16.3%）、腹痛、消化不良	腹部膨満、口内乾燥、胃炎、鼓腸	口唇炎、大腸炎、消化器痛、吐血																																																																																					
皮膚及び皮下組織障害	皮膚病変	—	発疹、紅斑	点状出血																																																																																					
筋骨格系障害	—	—	—	関節腫脹																																																																																					
腎及び尿路障害	—	—	—	血尿、尿失禁																																																																																					
全身障害	—	疲労、無力症、末梢性浮腫、発熱	けん怠感	悪寒																																																																																					
臨床検査	糸球体濾過率減少	体重減少	血中クレアチニン増加、血中尿素増加、ALP増加	—																																																																																					
	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>																																																																																								

一般的名称	パノビノスタット乳酸塩
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。やむを得ず投与する場合には、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、本剤投与中及び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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット、ウサギ）において、AUC 比較で臨床曝露量に相当する用量から胚・胎児毒性（胚・胎児死亡、骨格変異、胎児体重の減少）が認められたとの報告がある。〕</p> <p>(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤の母乳中への移行は不明である。〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 過量投与</p> <p>徴候、症状：血小板減少症、汎血球減少症、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振等の発現が増加するおそれがある。</p> <p>処置：心機能、電解質及び血小板数のモニタリングを行い、症状に応じた適切な処置を行うこと。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1) イヌを用いた 4 週間及び 13 週間反復経口投与毒性試験において、AUC 比較で臨床曝露量以下又は同等に相当する用量で前立腺の上皮菲薄化、精巣の精上皮変性、精巣上体の精子減少及び管腔内残屑増加が認められたとの報告がある。</p> <p>(2) 細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞を用いたコメットアッセイにおいて陽性の結果が示された。また、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では、核内倍加の出現頻度の増加が認められたとの報告がある。</p> <p>(3) イヌを用いた 5 日間反復経口投与毒性試験において、AUC 比較で臨床曝露量の約 5 倍に相当する用量で卵巣の閉鎖卵胞増加及び子宮内膜萎縮が認められたとの報告がある。</p>
添付文書の 作成年月	2015 年 7 月作成

表 1.7-6 同種同効品 5

一般的名称	ポマリドミド									
販売名	ポマリストカプセル 1mg ポマリストカプセル 2mg ポマリストカプセル 3mg ポマリストカプセル 4mg									
会社名	セルジーン株式会社									
承認年月日等	2015 年 3 月 26 日									
規制区分	毒薬，処方箋医薬品									
化学構造式	<div></div> <div>及び鏡像異性体</div>									
剤型・含量	硬カプセル剤 ポマリストカプセル 1mg：ポマリドミド 1mg（1 カプセル中） ポマリストカプセル 2mg：ポマリドミド 2mg（1 カプセル中） ポマリストカプセル 3mg：ポマリドミド 3mg（1 カプセル中） ポマリストカプセル 4mg：ポマリドミド 4mg（1 カプセル中）									
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫 <div>《効能・効果に関連する使用上の注意》 本剤による治療は、レナリドミド及びボルテゾミドの治療歴がある患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。</div>									
用法・用量	デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはポマリドミドとして 1 日 1 回 4mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。									
用法・用量に関連する使用上の注意	<div>1. 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。</div> <div>2. Grade* 3 又は 4 の副作用（血小板減少又は好中球減少を除く）が発現した場合には、Grade 2 以下に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1mg 減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。1mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。</div> <div>3. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し休薬等を考慮すること。</div> <div>* CTCAE V 4.0</div> <div>血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安</div> <table><tr><td></td><td>血小板数／好中球数</td><td>治療中の処置及び再開時の減量の目安</td></tr><tr><td>血小板減少</td><td>25,000/μL 未満に減少</td><td>50,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。</td></tr><tr><td>好中球減少</td><td>500/μL 未満に減少 又は 発熱性好中球減少症（好中球数が 1,000/μL 未満で、かつ 1 回でも 38.3℃を超える又は 1 時間を超えて持続する 38℃以上の発熱）</td><td>1,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1mg 減量すること。 G-CSF 製剤を使用していない場合には、使用について考慮すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。</td></tr></table>		血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安	血小板減少	25,000/μL 未満に減少	50,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。	好中球減少	500/μL 未満に減少 又は 発熱性好中球減少症（好中球数が 1,000/μL 未満で、かつ 1 回でも 38.3℃を超える又は 1 時間を超えて持続する 38℃以上の発熱）	1,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1mg 減量すること。 G-CSF 製剤を使用していない場合には、使用について考慮すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安								
血小板減少	25,000/μL 未満に減少	50,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1mg 減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。								
好中球減少	500/μL 未満に減少 又は 発熱性好中球減少症（好中球数が 1,000/μL 未満で、かつ 1 回でも 38.3℃を超える又は 1 時間を超えて持続する 38℃以上の発熱）	1,000/μL 以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から 1mg 減量すること。 G-CSF 製剤を使用していない場合には、使用について考慮すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mg に減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。								

一般的名称	ポマリドミド
使用上の注意	<p style="text-align: center;">【警 告】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないこと。〔「禁忌」、「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 2. 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順¹⁾（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。〔「禁忌」の項参照〕 3. 妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 4. 本剤は精液中へ移行することから投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性患者は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わないこと。 5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。 6. 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕 <p style="text-align: center;">【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 2. 適正管理手順を遵守できない患者 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> 1) 深部静脈血栓症のリスクを有する患者〔本剤により症状が発現、増悪することがある。〕 2) 骨髄抑制のある患者〔重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕 3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 4) サリドマイド又はレナリドミドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者 5) 腎機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕 6) 肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があることから、妊娠する可能性のある女性患者に本剤を投与する場合は、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。

一般的名称	ボマリドミド									
	<div>2) 本剤投与開始から投与中止 4 週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。</div> <div>3) 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うとともに必要に応じて本剤の減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用も考慮すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照〕</div> <div>4) 外国臨床試験において、傾眠、錯乱、疲労、意識レベルの低下、めまいが報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。</div> <div>5) 急性腎不全が発現することがあるため、定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査、尿検査及び血液学的検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。</div> <div>3. 相互作用</div> <div>本剤は主に CYP1A2 及び CYP3A4 によって代謝される。</div> <div>併用注意（併用に注意すること）</div> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤 フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン等</td><td rowspan="2">本剤と CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤との併用により本剤の血中濃度が増加したとの報告があるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。</td><td rowspan="2">本剤は CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されと考えられる。</td></tr><tr><td>CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等</td></tr></table> <div>4. 副作用</div> <div>再発の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験の安全性評価症例において、36 例中 32 例（88.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 25 例（69.4%）、血小板減少症 12 例（33.3%）、発疹 8 例（22.2%）、白血球減少症 5 例（13.9%）、発熱 5 例（13.9%）、貧血 4 例（11.1%）、リンパ球減少症 4 例（11.1%）、便秘 4 例（11.1%）であった。（承認時）</div> <div>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験の本剤投与群の安全性評価症例において、300 例中 247 例（82.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症 141 例（47.0%）、貧血 74 例（24.7%）、血小板減少症 65 例（21.7%）、疲労 63 例（21.0%）、白血球減少症 36 例（12.0%）であった。（承認時）</div> <div>1) 重大な副作用</div> <div>(1) 深部静脈血栓症、肺塞栓症：深部静脈血栓症（1.3%）^{注1)}、静脈血栓症（0.7%）^{注1)}、静脈塞栓症（0.3%）^{注1)}、肺塞栓症（1.0%）^{注1)} があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</div> <div>(2) 脳梗塞：脳梗塞（0.3%）^{注1)} があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</div> <div>(3) 骨髄抑制：汎血球減少症（頻度不明）^{注2)}、好中球減少症（47.0%）^{注1)}、貧血（24.7%）^{注1)}、血小板減少症（21.7%）^{注1)}、発熱性好中球減少症（7.0%）^{注1)} 等の骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</div>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤 フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン等	本剤と CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤との併用により本剤の血中濃度が増加したとの報告があるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	本剤は CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されと考えられる。	CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤 フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン等	本剤と CYP1A2 酵素阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤との併用により本剤の血中濃度が増加したとの報告があるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	本剤は CYP1A2 及び CYP3A4 で代謝されるため、本剤と CYP1A2 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されと考えられる。								
CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等										

一般的名称	ボマリドミド																																								
	<p>(4) 感染症：肺炎（9.0%）^{注1)}、敗血症（3.0%）^{注1)}等の重篤な感染症があらわれることがあるので、血液学的検査及び画像検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群（頻度不明）^{注2)}があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(6) 心不全、不整脈：心不全（0.7%）^{注1)}、心房細動（0.3%）^{注1)}、頻脈性不整脈（0.3%）^{注1)}等があらわれることがあるので、心機能検査（心エコー、心電図等）を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 急性腎不全：急性腎不全（1.3%）^{注1)}等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 過敏症：血管浮腫（頻度不明）^{注2)}、発疹（5.3%）^{注1)}、蕁麻疹（頻度不明）^{注2)}等の過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 末梢神経障害：末梢性ニューロパチー（7.3%）^{注1)}等の末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(10) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（頻度不明）^{注2)}があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(11) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）^{注2)}があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注1) 外国臨床試験 注2) 外国での報告</p> <p>2) 重大な副作用（類薬）（頻度不明） 類薬で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。</p> <p>3) その他の副作用 本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>5～10%未満</td><td>5%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>便秘、下痢</td><td>悪心、腹痛、口内乾燥、嘔吐、痔出血</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>低血圧</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難</td><td>咳嗽、発声障害、鼻出血、口腔咽頭痛</td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td></td><td>尿閉</td></tr><tr><td>筋骨格</td><td></td><td>筋痙縮</td><td>筋肉痛、四肢痛</td></tr><tr><td>代謝</td><td></td><td></td><td>食欲減退、低カリウム血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症^{注3)}</td></tr><tr><td>精神・神経系</td><td></td><td>浮動性めまい</td><td>振戦、味覚異常、感覚鈍麻、錯感覚、錯乱状態、回転性めまい、意識レベルの低下、傾眠</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td><td>そう痒症、脱毛症、紅斑、点状出血</td></tr><tr><td>その他</td><td>疲労</td><td>発熱、無力症</td><td>末梢性浮腫、寝汗、悪寒、CRP上昇、多汗症、倦怠感、骨盤痛^{注3)}、骨痛^{注3)}</td></tr></table> <p>注3) 外国での報告（頻度不明）</p>		10%以上	5～10%未満	5%未満	消化器		便秘、下痢	悪心、腹痛、口内乾燥、嘔吐、痔出血	循環器			低血圧	呼吸器		呼吸困難	咳嗽、発声障害、鼻出血、口腔咽頭痛	泌尿器			尿閉	筋骨格		筋痙縮	筋肉痛、四肢痛	代謝			食欲減退、低カリウム血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症 ^{注3)}	精神・神経系		浮動性めまい	振戦、味覚異常、感覚鈍麻、錯感覚、錯乱状態、回転性めまい、意識レベルの低下、傾眠	皮膚		発疹	そう痒症、脱毛症、紅斑、点状出血	その他	疲労	発熱、無力症	末梢性浮腫、寝汗、悪寒、CRP上昇、多汗症、倦怠感、骨盤痛 ^{注3)} 、骨痛 ^{注3)}
	10%以上	5～10%未満	5%未満																																						
消化器		便秘、下痢	悪心、腹痛、口内乾燥、嘔吐、痔出血																																						
循環器			低血圧																																						
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、発声障害、鼻出血、口腔咽頭痛																																						
泌尿器			尿閉																																						
筋骨格		筋痙縮	筋肉痛、四肢痛																																						
代謝			食欲減退、低カリウム血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症 ^{注3)}																																						
精神・神経系		浮動性めまい	振戦、味覚異常、感覚鈍麻、錯感覚、錯乱状態、回転性めまい、意識レベルの低下、傾眠																																						
皮膚		発疹	そう痒症、脱毛症、紅斑、点状出血																																						
その他	疲労	発熱、無力症	末梢性浮腫、寝汗、悪寒、CRP上昇、多汗症、倦怠感、骨盤痛 ^{注3)} 、骨痛 ^{注3)}																																						

一般的名称	ポマリドミド
	<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」の項参照〕</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔ウサギ及びラットでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にポマリドミドを投与された母動物の胎児に催奇形性が認められた²⁾。ポマリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。〕 2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ラットで乳汁中に移行することが報告されている³⁾。〕</p> <p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 適用上の注意 調剤時 調剤時には脱カプセルをしないこと。 薬剤交付時 PTP包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 服用時 カプセルを噛み砕いたり、又は開けずに服用するように患者を指導すること。</p> <p>9. その他の注意 外国臨床試験において、本剤の投与を受けた多発性骨髄腫の患者で、基底細胞癌、上皮性腫瘍、扁平上皮癌、急性骨髄性白血病等の悪性腫瘍が発現⁴⁾した。</p>
添付文書の作成年月	2015 年 8 月改訂

表 1.7-7 同種同効品 6

一般の名称	レナリドミド水和物
販売名	レブラミドカプセル 2.5mg レブラミドカプセル 5mg
会社名	セルジーン株式会社
承認年月日等	レブラミドカプセル 2.5mg : 2015 年 10 月 28 日 レブラミドカプセル 5mg : 2010 年 6 月 25 日
規制区分	毒薬, 処方箋医薬品
化学構造式	<p>及び鏡像異性体</p>
剤型・含量	硬カプセル剤 レブラミドカプセル 2.5mg : レナリドミド 2.5mg (レナリドミド水和物として 2.587mg) (1 カプセル中) レブラミドカプセル 5mg : レナリドミド 5mg (レナリドミド水和物として 5.174mg) (1 カプセル中)
効能・効果	<p>多発性骨髄腫 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫</p> <p>《効能・効果に関連する使用上の注意》</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 多発性骨髄腫及び 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群では、「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。 2. 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群では、IPSS*によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。 3. 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫では、臨床試験に組み入れられた患者の病型及び予後不良因子の有無等について、「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。 <p>* International prognostic scoring system (国際予後判定システム)</p>
用法・用量	<p>多発性骨髄腫 デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 10mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫 通常、成人にはレナリドミドとして 1 日 1 回 25mg を連日経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 多発性骨髄腫では、本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。 2. 多発性骨髄腫では、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 3. 再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫では、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

一般的名称	レナリドミド水和物																							
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>4. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>5. 高脂肪食摂取後の投与によって AUC 及び C_{max} の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>6. 血小板減少又は好中球減少を除く Grade 3 又は 4 の副作用（Grade は CTCAE に基づく）が発現した場合には、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。</p> <p>7. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等を考慮すること。</p> <p>未治療の多発性骨髄腫での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安</p> <table> <tr> <th></th><th>血小板数／好中球数</th><th>治療中の処置及び再開時の減量の目安</th></tr> <tr> <td>血小板減少</td><td>25,000/μL 未満に減少</td><td>本剤を休薬する。 その後 50,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5mg を 1 日 1 回投与で再開。</td></tr> <tr> <td>好中球減少</td><td>500/μL 未満に減少 又は 発熱性好中球減少症（1,000/μL 未満に減少及び体温 38.5℃ 以上の場合）</td><td>本剤を休薬する。 その後 1,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5mg を 1 日 1 回投与で再開。</td></tr> </table> <p>本剤を減量した後、医師により骨髓機能が回復したと判断される場合には用量を 5mg ずつ増量（2.5mg 投与の場合は 5mg へ増量）することができる。ただし、開始用量を超えないこと。</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安</p> <table> <tr> <th></th><th>血小板数／好中球数</th><th>治療中の処置及び再開時の減量の目安</th></tr> <tr> <td rowspan="2">血小板減少</td><td>30,000/μL 未満に減少</td><td>本剤を休薬する。 その後 30,000/μL 以上に回復した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。</td></tr> <tr> <td>休薬 2 回目以降、再度 30,000/μL 未満に減少</td><td>本剤を休薬する。 その後 30,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。</td></tr> <tr> <td rowspan="2">好中球減少</td><td>1,000/μL 未満に減少</td><td>本剤を休薬する。 1) その後 1,000/μL 以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤 25mg を 1 日 1 回投与で再開。 2) その後 1,000/μL 以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。</td></tr> <tr> <td>休薬 2 回目以降、再度 1,000/μL 未満に減少</td><td>本剤を休薬する。 その後 1,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。</td></tr> </table>			血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安	血小板減少	25,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5mg を 1 日 1 回投与で再開。	好中球減少	500/ μ L 未満に減少 又は 発熱性好中球減少症（1,000/ μ L 未満に減少及び体温 38.5℃ 以上の場合）	本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5mg を 1 日 1 回投与で再開。		血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安	血小板減少	30,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。	休薬 2 回目以降、再度 30,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。	好中球減少	1,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 1) その後 1,000/ μ L 以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤 25mg を 1 日 1 回投与で再開。 2) その後 1,000/ μ L 以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。	休薬 2 回目以降、再度 1,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。
	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安																						
血小板減少	25,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 50,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5mg を 1 日 1 回投与で再開。																						
好中球減少	500/ μ L 未満に減少 又は 発熱性好中球減少症（1,000/ μ L 未満に減少及び体温 38.5℃ 以上の場合）	本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の投与量から 5mg 減量して再開。 なお、休薬前の投与量が 5mg の 1 日 1 回投与の場合は、本剤 2.5mg を 1 日 1 回投与で再開。																						
	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安																						
血小板減少	30,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。																						
	休薬 2 回目以降、再度 30,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 30,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。																						
好中球減少	1,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 1) その後 1,000/ μ L 以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤 25mg を 1 日 1 回投与で再開。 2) その後 1,000/ μ L 以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤 15mg を 1 日 1 回投与で再開。																						
	休薬 2 回目以降、再度 1,000/ μ L 未満に減少	本剤を休薬する。 その後 1,000/ μ L 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。																						

一般的名称	レナリドミド水和物		
	5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安		
		血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
	血小板減少	25,000/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル*下げた用量で再開。 ・測定値が 50,000/μL 以上に回復した場合 ・7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回以上 25,000/μL から 50,000/μL であった場合
	好中球減少	500/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 500/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル*下げた用量で再開。
	* 再開時の用量レベル		
	用量レベル	本剤の用法・用量	
	開始用量	1 日 1 回 10mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。	
	用量レベル 1	1 日 1 回 5mg を連日経口投与する。	
	用量レベル 2	2 日に 1 回 5mg を経口投与する。	
	用量レベル 3	1 週間に 2 回 5mg を経口投与する。	
	再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安		
		血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
	血小板減少	25,000/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 50,000/μL 以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・10,000/μL 未満に減少又は血小板輸血を必要とする出血を伴う血小板減少の場合には、休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。
	好中球減少	500/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 1,000/μL 以上又は本剤投与前の測定値のいずれかまで回復した場合には、本剤を次の用量で再開。 ・発熱性好中球減少症〔好中球数 500/μL 未満かつ体温 38.5℃ 以上の発熱（適切な抗生剤による治療にもかかわらず、5 日以上持続）〕の場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量。 ・上記以外の場合には、休薬前の用量と同量。
	** 再開時の用量レベル		
	用量レベル	本剤の用法・用量	
	開始用量	1 日 1 回 25mg を連日経口投与する。	
用量レベル 1	1 日 1 回 20mg を連日経口投与する。		
用量レベル 2	1 日 1 回 15mg を連日経口投与する。		
用量レベル 3	1 日 1 回 10mg を連日経口投与する。		
使用上の注意	<div>【警 告】</div> <div>1. 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないこと。〔「禁忌」、「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</div>		

一般的名称	レナリドミド水和物
	<div data-bbox="397 277 1386 1106"> <p>2. 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順¹⁾（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>3. 妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>4. 本剤は精液中へ移行することから投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性患者は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わないこと。</p> <p>5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。</p> <p>6. 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> </div> <div data-bbox="397 1140 1386 1308"> <p style="text-align: center;">【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>2. 適正管理手順を遵守できない患者</p> <p>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> </div> <div data-bbox="397 1341 1386 2036"> <p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 腎機能障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）また、腎機能障害が悪化することがある。〕 2) 深部静脈血栓症のリスクを有する患者〔本剤により症状が発現、増悪することがある。〕 3) 骨髄抑制のある患者〔重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 5) サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者 <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があることから、妊娠する可能性のある女性患者に本剤を投与する場合は、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。 2) 本剤投与開始から投与中止4週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。 </div>

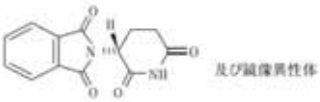
一般的名称	レナリドミド水和物						
	<div>3) 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うとともに必要に応じて本剤の減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照〕</div> <div>4) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</div> <div>5) 海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視、錯乱が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。</div> <div>3. 相互作用</div> <div>併用注意（併用に注意すること）</div> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ジギタリス製剤（ジゴキシン等）</td><td>ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。</td><td>機序不明</td></tr></table> <div>4. 副作用</div> <div><多発性骨髄腫></div> <div>未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験の安全性評価症例（26例）及び治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験の安全性評価症例（15例）において、合計41例中40例（97.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症21例（51.2%）、発疹20例（48.8%）、白血球減少症18例（43.9%）、血小板減少症18例（43.9%）、貧血12例（29.3%）、便秘11例（26.8%）であった。（効能追加承認時）</div> <div>未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験の本剤及びデキサメタゾン併用投与群の安全性評価症例において、1,072例中963例（89.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症336例（31.3%）、便秘246例（23.0%）、貧血243例（22.7%）、疲労233例（21.7%）、末梢性ニューロパチー211例（19.7%）、下痢196例（18.3%）、発疹190例（17.7%）、血小板減少症162例（15.1%）、無力症111例（10.4%）、筋痙縮108例（10.1%）であった。（効能追加承認時）</div> <div>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験〔MM-009試験（二重盲検期間2005年6月7日データカットオフ）及びMM-010試験（二重盲検期間2005年8月3日データカットオフ）の併合〕の本剤及びデキサメタゾン併用投与群の安全性評価症例において、353例中323例（91.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症135例（38.2%）、疲労92例（26.1%）、便秘78例（22.1%）、筋痙攣73例（20.7%）、不眠症63例（17.8%）、血小板減少症62例（17.6%）、無力症61例（17.3%）、貧血53例（15.0%）、下痢50例（14.2%）、末梢性ニューロパチー44例（12.5%）、悪心40例（11.3%）、筋脱力40例（11.3%）、振戦40例（11.3%）、発疹40例（11.3%）、末梢性浮腫38例（10.8%）、浮動性めまい36例（10.2%）であった。</div> <div><5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群></div> <div>5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、安全性評価症例11例中11例（100.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少症11例（100.0%）、好中球減少症11例（100.0%）、白血球減少症10例（90.9%）、リンパ球減少症7例（63.6%）、便秘7例（63.6%）、好酸球増加症5例（45.5%）、そう痒症5例（45.5%）、発疹4例（36.4%）であった。</div>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジギタリス製剤（ジゴキシン等）	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
ジギタリス製剤（ジゴキシン等）	ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。	機序不明					

一般的名称	レナリドミド水和物
	<p>(効能追加承認時)</p> <p>5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髓異形成症候群患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験〔MDS-004 試験 (二重盲検期間 2008 年 6 月 26 日データカットオフ)〕の安全性評価症例において、10mg 群 69 例中 66 例 (95.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。10mg 群での主な副作用は、好中球減少症 52 例 (75.4%)、血小板減少症 33 例 (47.8%)、そう痒症 18 例 (26.1%)、下痢 13 例 (18.8%)、便秘 9 例 (13.0%)、疲労 7 例 (10.1%) であった。骨髓異形成症候群患者では多発性骨髓腫患者より骨髓抑制が高い割合で認められた。</p> <p><再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫></p> <p>再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、安全性評価症例 26 例中 26 例 (100%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、好中球減少症 21 例 (80.8%)、血小板減少症 20 例 (76.9%)、リンパ球減少症 19 例 (73.1%)、貧血 14 例 (53.8%)、白血球減少症 13 例 (50.0%)、発疹 13 例 (50.0%)、C-反応性蛋白増加 10 例 (38.5%)、低アルブミン血症 9 例 (34.6%) であった。(効能追加承認時)</p> <p><特定使用成績調査></p> <p>市販後に全症例を対象として実施した特定使用成績調査において、安全性評価対象 2,911 例中 2,198 例 (75.5%) に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少症 981 例 (33.7%)、好中球減少症 923 例 (31.7%)、発疹 299 例 (10.3%)、白血球減少症 293 例 (10.1%)、便秘 250 例 (8.6%)、貧血 238 例 (8.2%)、末梢性ニューロパチー 213 例 (7.3%)、肺炎 155 例 (5.3%)、倦怠感 152 例 (5.2%) 等であった。(第 6 回安全性定期報告：2013 年 12 月集計時)</p> <p>1) 重大な副作用^{注1)}</p> <p>(1) 深部静脈血栓症、肺塞栓症：深部静脈血栓症 (0.7%)、静脈血栓症 (0.2%)、静脈塞栓症 (0.2%)、肺塞栓症 (0.2%) が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 脳梗塞、一過性脳虚血発作 (0.4%)：脳梗塞、一過性脳虚血発作があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 骨髓抑制：汎血球減少症 (0.2%)、好中球減少症 (31.7%)、血小板減少症 (33.7%)、貧血 (8.2%)、発熱性好中球減少症 (1.2%) 等骨髓抑制があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。</p> <p>(4) 感染症 (18.5%)：肺炎、敗血症等の重篤な感染症があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (0.1%)：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 腫瘍崩壊症候群 (0.5%)：腫瘍崩壊症候群が報告されているので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(7) 間質性肺疾患：間質性肺疾患 (1.2%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な</p>

一般的名称	レナリドミド水和物																																																															
	<p>処置を行うこと。</p> <p>(8) 心筋梗塞、心不全、不整脈：心筋梗塞（頻度不明）、心不全（1.2%）、心房細動（0.1%）等の不整脈が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 末梢神経障害：末梢性ニューロパチー（7.3%）、感覚鈍麻（1.9%）、筋力低下（0.2%）、錯感覚（0.1%）等末梢神経障害が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(10) 甲状腺機能低下症：甲状腺機能低下症（0.2%）が報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(11) 消化管穿孔（0.1%）：消化管穿孔が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(12) 起立性低血圧：起立性低血圧（0.1%）が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(13) 痙攣（0.1%）：痙攣が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(14) 肝機能障害、黄疸（6.0%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(15) 重篤な腎障害（2.9%）：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 重大な副作用（類薬）（頻度不明） 類薬で催奇形性が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。</p> <p>3) その他の副作用^{注1)} 本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td><td>便秘</td><td>下痢、悪心</td><td>嘔吐、口内炎、腹痛、腹部不快感、腸炎、消化不良、胃腸炎</td><td>口内乾燥</td></tr> <tr> <td>循環器</td><td></td><td></td><td>高血圧、動悸、低血圧、潮紅</td><td></td></tr> <tr> <td>血管</td><td></td><td></td><td>血管浮腫</td><td></td></tr> <tr> <td>呼吸器</td><td></td><td>上気道の炎症</td><td>嗄声、しゃっくり、咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛、鼻出血</td><td></td></tr> <tr> <td>筋骨格</td><td></td><td>筋痙攣</td><td>筋肉痛、筋骨格硬直、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛</td><td>ミオパチー</td></tr> <tr> <td>内分泌</td><td></td><td></td><td></td><td>甲状腺機能亢進症</td></tr> <tr> <td>代謝</td><td></td><td>食欲不振</td><td>低カリウム血症、ALP増加、高血糖、LDH増加、低カルシウム血症、アミラーゼ増加、脱水、体重減少、低ナトリウム血症、体重増加、低アルブミン血症、高カリウム血症、低蛋白血症</td><td>低リン酸血症、痛風、高クロール血症、低尿酸血症</td></tr> <tr> <td>血液</td><td></td><td></td><td>好酸球増加症、フィブリンDダイマー増加、白血球数増加、播種性血管内凝固</td><td>好塩基球増加</td></tr> <tr> <td>精神・神経系</td><td></td><td>味覚異常、不眠症、浮動性めまい</td><td>傾眠、振戦、譫妄、頭痛、うつ病、不安、気分動揺</td><td>錯乱状態、易刺激性</td></tr> <tr> <td>皮膚</td><td>発疹</td><td>そう痒症</td><td>蕁麻疹、紅斑、脱毛症、湿疹、皮膚乾燥</td><td></td></tr> <tr> <td>眼</td><td></td><td></td><td>霧視、白内障</td><td></td></tr> </tbody> </table>					5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	消化器	便秘	下痢、悪心	嘔吐、口内炎、腹痛、腹部不快感、腸炎、消化不良、胃腸炎	口内乾燥	循環器			高血圧、動悸、低血圧、潮紅		血管			血管浮腫		呼吸器		上気道の炎症	嗄声、しゃっくり、咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛、鼻出血		筋骨格		筋痙攣	筋肉痛、筋骨格硬直、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛	ミオパチー	内分泌				甲状腺機能亢進症	代謝		食欲不振	低カリウム血症、ALP増加、高血糖、LDH増加、低カルシウム血症、アミラーゼ増加、脱水、体重減少、低ナトリウム血症、体重増加、低アルブミン血症、高カリウム血症、低蛋白血症	低リン酸血症、痛風、高クロール血症、低尿酸血症	血液			好酸球増加症、フィブリンDダイマー増加、白血球数増加、播種性血管内凝固	好塩基球増加	精神・神経系		味覚異常、不眠症、浮動性めまい	傾眠、振戦、譫妄、頭痛、うつ病、不安、気分動揺	錯乱状態、易刺激性	皮膚	発疹	そう痒症	蕁麻疹、紅斑、脱毛症、湿疹、皮膚乾燥		眼			霧視、白内障	
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明																																																												
消化器	便秘	下痢、悪心	嘔吐、口内炎、腹痛、腹部不快感、腸炎、消化不良、胃腸炎	口内乾燥																																																												
循環器			高血圧、動悸、低血圧、潮紅																																																													
血管			血管浮腫																																																													
呼吸器		上気道の炎症	嗄声、しゃっくり、咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛、鼻出血																																																													
筋骨格		筋痙攣	筋肉痛、筋骨格硬直、背部痛、関節痛、四肢痛、筋骨格痛	ミオパチー																																																												
内分泌				甲状腺機能亢進症																																																												
代謝		食欲不振	低カリウム血症、ALP増加、高血糖、LDH増加、低カルシウム血症、アミラーゼ増加、脱水、体重減少、低ナトリウム血症、体重増加、低アルブミン血症、高カリウム血症、低蛋白血症	低リン酸血症、痛風、高クロール血症、低尿酸血症																																																												
血液			好酸球増加症、フィブリンDダイマー増加、白血球数増加、播種性血管内凝固	好塩基球増加																																																												
精神・神経系		味覚異常、不眠症、浮動性めまい	傾眠、振戦、譫妄、頭痛、うつ病、不安、気分動揺	錯乱状態、易刺激性																																																												
皮膚	発疹	そう痒症	蕁麻疹、紅斑、脱毛症、湿疹、皮膚乾燥																																																													
眼			霧視、白内障																																																													

一般的名称	レナリドミド水和物										
	<table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>その他</td><td>腫瘍フレア^{注2)}、倦怠感</td><td>発熱、CRP 増加、浮腫</td><td>末梢性浮腫、疲労、胸痛、無力症、骨痛</td><td>クッシング症候群、多汗、頸部痛、挫傷、転倒</td></tr></table> <p>注 1) 第 6 回安全性定期報告時の国内特定使用成績調査（全例調査）結果に基づき発現頻度を記載した。なお、本調査で認められなかった副作用については頻度不明とした。</p> <p>注 2) 再発又は再燃の成人 T 細胞白血病リンパ腫患者を対象とした国内第 II 相試験結果に基づく発現頻度であり、当該試験での発現頻度は 11.5%であった。</p> <p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」の項参照〕</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。〕 2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔安全性が確立していない。〕</p> <p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 過量投与 外国において、本剤を 1 日 225mg 服用した症例で汎血球減少症や肺塞栓症等が発現したという報告がある。過量投与したときは、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>9. 適用上の注意 調剤時 調剤時には脱カプセルをしないこと。</p> <p>薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p>服用時 カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するように患者を指導すること。</p> <p>10. その他の注意 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした 3 つの海外臨床試験²⁾において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B 細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。 また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした 2 つの海外臨床試験²⁾において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。</p>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	その他	腫瘍フレア ^{注2)} 、倦怠感	発熱、CRP 増加、浮腫	末梢性浮腫、疲労、胸痛、無力症、骨痛	クッシング症候群、多汗、頸部痛、挫傷、転倒
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明							
その他	腫瘍フレア ^{注2)} 、倦怠感	発熱、CRP 増加、浮腫	末梢性浮腫、疲労、胸痛、無力症、骨痛	クッシング症候群、多汗、頸部痛、挫傷、転倒							
添付文書の作成年月	2017 年 3 月改訂										

表 1.7-8 同種同効品 7

一般的名称	サリドマイド									
販売名	サレドカプセル 25 サレドカプセル 50 サレドカプセル 100									
会社名	藤本製薬株式会社									
承認年月日等	サレドカプセル 25：2014 年 2 月 6 日 サレドカプセル 50：2009 年 6 月 17 日 サレドカプセル 100：2008 年 10 月 16 日									
規制区分	毒薬， 処方せん医薬品									
化学構造式										
剤型・含量	硬カプセル剤 サレドカプセル 25：サリドマイド 25mg（1 カプセル中） サレドカプセル 50：サリドマイド 50mg（1 カプセル中） サレドカプセル 100：サリドマイド 100mg（1 カプセル中）									
効能・効果	1.再発又は難治性の多発性骨髄腫 2.らい性結節性紅斑 <効能・効果に関連する使用上の注意> (1)本剤による再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療は少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。 (2)非ステロイド系消炎鎮痛薬等が十分奏効するような軽症のらい性結節性紅斑に対しては、本剤の使用の前に他剤の使用を考慮すること。 (3)皮膚症状以外のらい性結節性紅斑の症状に対するサリドマイドの有効性については明確なエビデンスが得られていない。 (4)本剤はらい菌に対する抗菌薬ではないため、らい菌感染に対する治療には適切な抗菌薬を使用すること。									
用法・用量	1.再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人にはサリドマイドとして 1 日 1 回 100mg を就寝前に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 400mg を超えないこと。 2.らい性結節性紅斑 通常、本剤を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして 50～100mg より投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1 日 400mg を超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。									
用法・用量に関連する使用上の注意	(1)再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の投与は 1 日 1 回 100mg より開始し、効果不十分な場合には 4 週間間隔で 100mg ずつ漸増すること。 (2)再発又は難治性の多発性骨髄腫に対して本剤を 16 週間を超えて投与した場合の有効性・安全性についてのデータは限られている。16 週間を超えて本剤の投与を継続する場合には、投与を継続することのリスク・ベネフィットを考慮して、慎重に判断すること。 (3)再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤の用量を調整する場合には、治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした国内臨床試験で使用された下記の減量・休薬、中止基準を考慮すること。 <table border="1" data-bbox="395 1854 1388 2056"> <thead> <tr> <th>投与量</th><th>休薬・減量</th><th>中 止</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100 mg</td><td>休薬：Grade 2 の非血液毒性または Grade 3 の血液毒性が認められた場合</td><td rowspan="2">深部静脈血栓症、Grade 4 の血液毒性または Grade 3 以上の非血液毒性</td></tr> <tr> <td>200 mg 以上</td><td>減量：Grade 2 の非血液毒性または Grade 3 の血液毒性が認められた場合、100 mg 減量する。 減量後 1 週間で症状の回復または軽快がみられない場合、さらに 100 mg 減量する。</td></tr> </tbody> </table>		投与量	休薬・減量	中 止	100 mg	休薬：Grade 2 の非血液毒性または Grade 3 の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade 4 の血液毒性または Grade 3 以上の非血液毒性	200 mg 以上	減量：Grade 2 の非血液毒性または Grade 3 の血液毒性が認められた場合、100 mg 減量する。 減量後 1 週間で症状の回復または軽快がみられない場合、さらに 100 mg 減量する。
投与量	休薬・減量	中 止								
100 mg	休薬：Grade 2 の非血液毒性または Grade 3 の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade 4 の血液毒性または Grade 3 以上の非血液毒性								
200 mg 以上	減量：Grade 2 の非血液毒性または Grade 3 の血液毒性が認められた場合、100 mg 減量する。 減量後 1 週間で症状の回復または軽快がみられない場合、さらに 100 mg 減量する。									

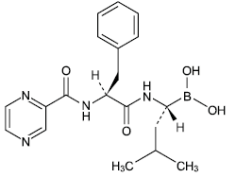
一般的名称	サリドマイド
	(Grade は、有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じ、血液毒性、非血液毒性は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を示す。)
使用上の注意	<p>〔警告〕</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤はヒトにおいて催奇形性（サリドマイド胎芽病：無肢症、海豹肢症、奇肢症等の四肢奇形、心臓疾患、消化器系の閉塞等の内臓障害等）が確認されており、妊娠期間中の投与は重篤な胎児奇形又は流産・死産を起こす可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には決して投与しないこと。（「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 2. 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、安全管理手順¹⁾が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。（「禁忌」の項参照） 3. 妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認したうえで投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。（「重要な基本的注意（1）」の項参照） 本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。 4. 本剤は精液中へ移行することから、男性患者に投与する際は、投与開始から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わないこと。 5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。 6. らい性結節性紅斑では、ハンセン病の診断及び治療に関する十分な知識を有する医師のもとで、本剤を使用すること。 7. 深部静脈血栓症及び肺塞栓症を引き起こすおそれがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 <p>〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 2. 安全管理手順を遵守できない患者 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <p>〔使用上の注意〕</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> (1) 深部静脈血栓症のリスクを有する患者〔本剤により症状が発現、増悪することがある。〕 (2) HIV に感染している患者〔本剤により HIV ウイルスが増加することがある。〕 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤には催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）があるので、妊娠する可能性のある婦人に投与する際は、少なくとも投与開始予定の4週間前、2週間前及び投与直前に妊娠検査を実施し、検査結果が陰性であることを確認後に投与を開始すること。また、妊娠していないことを定期的に確認するために、間隔が4週間を超えないよう妊娠検査を実施する。

一般的名称	サリドマイド																				
	<p>(2)本剤の安全管理を確実に実施するため、1回の最大処方量は12週間分を超えないものとする。</p> <p>(3)本剤投与開始から投与終了4週間後までは、精子・精液の提供をさせないこと。</p> <p>(4)本剤の抗血管新生作用が創傷の治癒を阻害する可能性があることから、外科手術等を実施した場合、適切な期間本剤の投与を中止すること。</p> <p>(5)傾眠、眠気、めまい、徐脈、起立性低血圧が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。</p> <p>(6)本剤のらい性結節性紅斑に対する使用にあたっては、国内のガイドライン²⁷⁾を参照の上治療を行うこと。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table><tr><th>薬 剤 名 等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 バルビツール酸塩等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 モルヒネ誘導体 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 抗不安剤 催眠剤 アルコール 抗うつ薬 交感神経遮断薬 レセルビン等 ヒスタミン H1 受容体遮断薬 バクロフェン</td><td>他の薬物の鎮静作用を増強する。</td><td>相互に作用を増強するおそれがある。</td></tr><tr><td>ザルシタビン ビンクリスチン硫酸塩 ジダノシン</td><td>末梢神経障害のリスクを高める危険性がある。</td><td>相互に作用を増強するおそれがある。</td></tr><tr><td>ドキシソルピシン塩酸塩 デキサメタゾン 経口避妊薬</td><td>血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。</td><td>相互に作用を増強するおそれがある。</td></tr><tr><td>デキサメタゾン デキサメタゾンリン酸エステル ナトリウム</td><td>海外において、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）が発現したとの報告がある。</td><td>機序は不明である。</td></tr><tr><td>ゾレドロン酸水和物</td><td>海外において腎機能不全が発現したとの報告がある。</td><td>相互に作用を増強する。</td></tr></table>			薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 バルビツール酸塩等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 モルヒネ誘導体 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 抗不安剤 催眠剤 アルコール 抗うつ薬 交感神経遮断薬 レセルビン等 ヒスタミン H1 受容体遮断薬 バクロフェン	他の薬物の鎮静作用を増強する。	相互に作用を増強するおそれがある。	ザルシタビン ビンクリスチン硫酸塩 ジダノシン	末梢神経障害のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。	ドキシソルピシン塩酸塩 デキサメタゾン 経口避妊薬	血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。	デキサメタゾン デキサメタゾンリン酸エステル ナトリウム	海外において、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）が発現したとの報告がある。	機序は不明である。	ゾレドロン酸水和物	海外において腎機能不全が発現したとの報告がある。	相互に作用を増強する。
薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 バルビツール酸塩等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 モルヒネ誘導体 ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 抗不安剤 催眠剤 アルコール 抗うつ薬 交感神経遮断薬 レセルビン等 ヒスタミン H1 受容体遮断薬 バクロフェン	他の薬物の鎮静作用を増強する。	相互に作用を増強するおそれがある。																			
ザルシタビン ビンクリスチン硫酸塩 ジダノシン	末梢神経障害のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。																			
ドキシソルピシン塩酸塩 デキサメタゾン 経口避妊薬	血栓症と血栓塞栓症のリスクを高める危険性がある。	相互に作用を増強するおそれがある。																			
デキサメタゾン デキサメタゾンリン酸エステル ナトリウム	海外において、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）が発現したとの報告がある。	機序は不明である。																			
ゾレドロン酸水和物	海外において腎機能不全が発現したとの報告がある。	相互に作用を増強する。																			
	<p>4. 副作用</p> <p>国内で実施された治療抵抗性多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験において、総症例 37 例中、37 例に副作用が認められた。主な副作用は、眠気、便秘、口内乾燥等であった。臨床検査値の異常変動は、35 例（94.6%）に認められた。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）（頻度不明）本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。</p> <p>2)深部静脈血栓症、肺塞栓症（5%未満）深部静脈血栓症、肺塞栓症が発現又は増悪することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3)脳梗塞（5%未満）脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>																				

一般的名称	サリドマイド
	<p>4)末梢神経障害（頻度不明）不可逆性の末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、手足のしびれ、うずき、痛み、灼熱感等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5)骨髓機能抑制（頻度不明）好中球減少、白血球減少、赤血球減少、血小板減少等があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>6)感染症（5%未満）肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7)間質性肺炎（5%未満）間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8)消化管穿孔（5%未満）致死的な消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9)虚血性心疾患（5%未満）虚血性心疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10)皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）（頻度不明）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11)嗜眠状態、傾眠、鎮静（頻度不明）嗜眠状態、傾眠、鎮静があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>12)痙攣（頻度不明）間代性痙攣、緊張性痙攣等の発作があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>13)起立性低血圧（頻度不明）起立性低血圧があらわれることがあるので、めまい等の症状が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>14)心不全、不整脈（5%未満）心不全（うっ血性心不全等）、不整脈、徐脈等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>15)甲状腺機能低下症（頻度不明）甲状腺機能低下症があらわれることがあるため、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>16)腫瘍崩壊症候群（頻度不明）腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>17)肝機能障害（5%以上）AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

一般的名称	サリドマイド		
	(2)その他の副作用		
		5 % 以上	5 % 未満
	皮膚	発疹、皮膚痒感	蕁麻疹、血管浮腫
	筋・骨格	関節痛	骨痛、肩痛、頸部痛、背部違和感
	精神神経系	眠気、不安、しびれ、ふるえ、頭重、頭痛、ふらつき、神経痛	不眠、こむら返り、運動障害、嘔声
	眼	眼のかすみ	
	消化器	便秘、口内乾燥、嘔気、腹部膨満感、胸やけ、腹痛、食欲不振、下痢	残便感、胃重感、心窩部不快感、胃痛、軟便、消化不良、歯肉出血、嘔吐
	肝臓	γ -GTP 低下	総ビリルビン減少
	代謝・栄養系	総コレステロール上昇、総コレステロール低下、総蛋白低下、CK 低下、ALP 上昇、LH 上昇、LDH 低下、カルシウム低下、ナトリウム低下、カリウム上昇、カリウム低下、クロール低下、 α_1 -グロブリン上昇、 α_2 -グロブリン上昇、 β -グロブリン上昇、アルブミン低下、尿糖陽性	総蛋白上昇、CK 上昇、ALP 低下、HDL-C 増加、クロール上昇、耐糖能異常、 α_2 -グロブリン異常
	循環器	血圧上昇、血圧低下、四肢冷感、洞性徐脈、不整脈	鼻出血、動悸、心室性期外収縮
	呼吸器		咽頭炎、咽頭痛、息苦しさ、気管支炎、咳、鼻汁、喀痰
	泌尿器	尿蛋白陽性・BUN 上昇・クレアチニン上昇等の腎機能障害、クレアチニン低下	BUN 低下
	血液	好中球増多、好酸球増多、好酸球減少、好塩基球増多、単球数異常、リンパ球増多、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、D-ダイマー上昇、FDP 上昇	好塩基球減少、MCV 上昇、MCHC 減少
	その他	味覚異常、疲労、浮腫、体重減少、脱力感、胸痛、熱感、倦怠感、CRP 上昇	脱毛、のぼせ、眼瞼腫脹、発熱
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら投与すること。		
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔本剤にはヒトで催奇形性（サリドマイド胎芽病：「警告」の項参照）が認められている。〕 (2)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。なお、投与終了4週間後までは授乳を避けること。〔乳汁中への移行が報告されている。〕 ²⁾		
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。		
8. 過量投与 本邦においては、400mg/日を超える用量での臨床試験を実施しておらず、400mg/日を超える用量での安全性は確立されていない。			
9. 適用上の注意 服用時にはカプセルは開けずに服用するよう患者を指導すること。また、やむを得ず本剤を脱カプセル調剤する場合には、医療関係者の曝露を防止するために安全キャビネット内で調製を行うこと。			
10. その他の注意 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした海外臨床試験において、サリドマイドとメルファラン及びプレドニゾン併用群で対照群（レナリドミド及びデキサメタゾン併用群）と比較して急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の発現割合が高かったとの報告がある。			
添付文書の作成年月	2014年6月改訂		

表 1.7-9 同種同効品 8

一般的名称	ボルテゾミブ
販売名	ベルケイド注射用 3mg
会社名	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日等	2006 年 10 月 20 日
規制区分	毒薬, 処方箋医薬品
化学構造式	
剤型・含量	凍結乾燥注射剤 ボルテゾミブ 3mg (1 バイアル中)
効能・効果	<p>多発性骨髄腫 マントル細胞リンパ腫</p> <p>《効能・効果に関連する使用上の注意》 「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。</p>
用法・用量	<p>1.未治療の多発性骨髄腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1、4、8、11、22、25、29、32 日目に静脈内投与又は皮下投与し、10 日間休薬 (33~42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、4 サイクルまで投与を繰り返す。5 サイクル以降は、1 日 1 回、1、8、22、29 日目に静脈内投与又は皮下投与し、13 日間休薬 (30~42 日目) する。この 6 週間を 1 サイクルとし、9 サイクルまで投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。</p> <p>2.再発又は難治性の多発性骨髄腫 通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を週 2 回、2 週間 (1、4、8、11 日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。 8 サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週 1 回、4 週間 (1、8、15、22 日目) 静脈内投与又は皮下投与した後、13 日間休薬 (23~35 日目) する。この 5 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。</p> <p>3.マントル細胞リンパ腫 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1、4、8、11 日目に静脈内投与した後、10 日間休薬 (12~21 日目) する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで (6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで) 投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>1.本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。</p> <p>2.他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。</p> <p>3.未治療の多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>4.マントル細胞リンパ腫に対しては、皮下投与の臨床試験成績は得られていない。</p> <p>5.本剤の投与については、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。</p>

一般的名称	ボルテゾミブ																												
	<p>1) 多発性骨髄腫における用量調節</p> <p>(1) Grade 3/4*の副作用の場合（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）</p> <p>Grade 3 以上の非血液毒性（末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く）又は Grade 4 の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量（0.7mg/m²）でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。</p> <p>Grade 3/4 の副作用（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）に対する減量の目安</p> <table> <tr> <th>副作用発現時の投与量</th><th>減量の目安</th></tr> <tr> <td>1.3mg/m²</td><td>1.0mg/m²</td></tr> <tr> <td>1.0mg/m²</td><td>0.7mg/m²</td></tr> <tr> <td>0.7mg/m²</td><td>投与中止</td></tr> </table> <p>*NCI-CTCAE v4.0</p> <p>(2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について</p> <p>本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法・用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。</p> <p>末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法・用量変更の目安</p> <table> <tr> <th>NCI-CTCAE Grade*（症状）</th><th>用法・用量変更の目安</th></tr> <tr> <td>疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1（症状がない；深部腱反射の低下又は知覚異常）</td><td>なし</td></tr> <tr> <td>疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2（中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限）</td><td>1.3mg/m²の場合 1.0mg/m²へ減量又は 1.0mg/m²の場合 0.7mg/m²へ減量</td></tr> <tr> <td>疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3（高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限）</td><td>回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7mg/m²に減量した上で週 1 回投与に変更</td></tr> <tr> <td>Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する）</td><td>投与中止</td></tr> </table> <p>*NCI-CTCAE v4.0</p> <p>2) マントル細胞リンパ腫における用量調節</p> <p>新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血小板数が 100,000/μL 以上、好中球数が 1,500/μL 以上及びヘモグロビン値が 8g/dL 以上であること。 ・非血液毒性が Grade 1*又は投与前値に回復していること。 <p>副作用発現時の用法・用量変更の目安</p> <table> <tr> <th>副作用</th><th>用法・用量変更の目安</th></tr> <tr> <td>発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少症、7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、血小板数 10,000/μL 未満が発現した場合</td><td>好中球数が 750/μL 以上、血小板数が 25,000/μL 以上に回復するまで最長 2 週間本剤を休薬する。 ・本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。 ・副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を 1 段階減量して投与する。 (1.3mg/m²の場合 1.0mg/m²へ減量、1.0mg/m²の場合 0.7mg/m²へ減量)</td></tr> <tr> <td>本剤投与日（各サイクルの第 1 日目以外）に血小板数が 25,000/μL 未満又は好中球数が 750/μL 未満の場合</td><td>本剤の投与を最長 2 日間延期し、2 日を越える延期を要する場合は本剤を休薬する。</td></tr> <tr> <td>Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)</td><td>Grade 2 以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を 1 段階減量して投与する。(1.3mg/m²の場合 1.0mg/m²へ減量、1.0mg/m²の場合 0.7mg/m²へ減量)</td></tr> <tr> <td>末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合</td><td>「5. 1). (2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。</td></tr> </table> <p>*NCI-CTCAE v4.0</p>	副作用発現時の投与量	減量の目安	1.3mg/m ²	1.0mg/m ²	1.0mg/m ²	0.7mg/m ²	0.7mg/m ²	投与中止	NCI-CTCAE Grade*（症状）	用法・用量変更の目安	疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1（症状がない；深部腱反射の低下又は知覚異常）	なし	疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2（中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限）	1.3mg/m ² の場合 1.0mg/m ² へ減量又は 1.0mg/m ² の場合 0.7mg/m ² へ減量	疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3（高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限）	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7mg/m ² に減量した上で週 1 回投与に変更	Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する）	投与中止	副作用	用法・用量変更の目安	発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少症、7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、血小板数 10,000/μL 未満が発現した場合	好中球数が 750/μL 以上、血小板数が 25,000/μL 以上に回復するまで最長 2 週間本剤を休薬する。 ・本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。 ・副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を 1 段階減量して投与する。 (1.3mg/m ² の場合 1.0mg/m ² へ減量、1.0mg/m ² の場合 0.7mg/m ² へ減量)	本剤投与日（各サイクルの第 1 日目以外）に血小板数が 25,000/μL 未満又は好中球数が 750/μL 未満の場合	本剤の投与を最長 2 日間延期し、2 日を越える延期を要する場合は本剤を休薬する。	Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)	Grade 2 以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を 1 段階減量して投与する。(1.3mg/m ² の場合 1.0mg/m ² へ減量、1.0mg/m ² の場合 0.7mg/m ² へ減量)	末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合	「5. 1). (2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。
副作用発現時の投与量	減量の目安																												
1.3mg/m ²	1.0mg/m ²																												
1.0mg/m ²	0.7mg/m ²																												
0.7mg/m ²	投与中止																												
NCI-CTCAE Grade*（症状）	用法・用量変更の目安																												
疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1（症状がない；深部腱反射の低下又は知覚異常）	なし																												
疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2（中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限）	1.3mg/m ² の場合 1.0mg/m ² へ減量又は 1.0mg/m ² の場合 0.7mg/m ² へ減量																												
疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3（高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限）	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7mg/m ² に減量した上で週 1 回投与に変更																												
Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する）	投与中止																												
副作用	用法・用量変更の目安																												
発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少症、7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、血小板数 10,000/μL 未満が発現した場合	好中球数が 750/μL 以上、血小板数が 25,000/μL 以上に回復するまで最長 2 週間本剤を休薬する。 ・本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。 ・副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を 1 段階減量して投与する。 (1.3mg/m ² の場合 1.0mg/m ² へ減量、1.0mg/m ² の場合 0.7mg/m ² へ減量)																												
本剤投与日（各サイクルの第 1 日目以外）に血小板数が 25,000/μL 未満又は好中球数が 750/μL 未満の場合	本剤の投与を最長 2 日間延期し、2 日を越える延期を要する場合は本剤を休薬する。																												
Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合(末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く)	Grade 2 以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を 1 段階減量して投与する。(1.3mg/m ² の場合 1.0mg/m ² へ減量、1.0mg/m ² の場合 0.7mg/m ² へ減量)																												
末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合	「5. 1). (2) 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。																												

一般的名称	ボルテゾミブ			
	6.注射液の調製法			
	1) 静脈内投与			
	1 バイアルを日局生理食塩液 3.0mL で溶解して使用すること。			
	2) 皮下投与			
	1 バイアルを日局生理食塩液 1.2mL で溶解して使用すること。			
	注射液の調製法			
	投与経路	ボルテゾミブ (mg/バイアル)	日局生理食塩液	ボルテゾミブ 最終濃度
	静脈内投与	3.0mg	3.0mL	1.0mg/mL
	皮下投与	3.0mg	1.2mL	2.5mg/mL
使用上の注意	【警告】			
	1.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.国内における本剤の使用経験が限られていることから、治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。			
	3.国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等）がより高頻度に発生する可能性があるため（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）、特に以下の事項に十分注意すること。			
	1) 本剤による治療を開始するにあたり、胸部 X 線検査、胸部 CT 検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。			
	2) 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照〕			
	4.本剤の使用にあたっては、添付文書等を熟読すること。			
	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】			
	ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者			
	【使用上の注意】			
	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）			
	1) 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者〔投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている（「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）〕。ただし、肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある。			
	2) 肝障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下し、副作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕			
	3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕			

<p>一般的名称</p>	<p>ボルテゾミブ</p>
	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>1) 肺障害</p> <p>(1) 国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められており^{1)、2)}、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。</p> <p>(2) 急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルビシン塩酸塩及び高用量シタラビンの24時間持続点滴（2000mg/m²/日）を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。</p> <p>2) 心障害（心肺停止、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック）による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ14%及び12%であった。そのうち心不全等（急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫）の発現頻度はそれぞれ5%及び4%であった。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>3) B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性ないしHBs抗体陽性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</p> <p>4) 本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパチーが主に認められるが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパチーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパチーの症状（足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感）や徴候のある患者では、本剤の投与期間中に症状が増悪（Grade 3以上を含む）するおそれがある。灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパチーの症状について観察すること。本剤の投与期間中に末梢性ニューロパチーの発現又は増悪が認められた患者では、本剤の用法・用量の変更が必要となることがある〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕。また、末梢性ニューロパチーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること〔「重大な副作用」の項参照〕。末梢性ニューロパチーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパチーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない。</p> <p>5) 本剤の投与により好中球減少症、血小板減少症が発現した結果、感染症（敗血症性ショック等）や出血等の重篤な副作用が発現することがある。国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症（好中球数減少）及び貧血（ヘモグロビン減少）が認められているため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>6) 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。血小板数が25,000/μL未満の場合は、本剤を休薬すること〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕。本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における重症の出血（Grade 3以上）の発現率は本剤群で4%、デキサメタゾン群で5%であった。血小板数は各サイクルの11日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週2回投与の8サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。</p>

一般的名称	ボルテゾミブ																						
	<p>再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において血小板数の最低値の平均は、投与開始前の約 40%であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係</p> <table><tr><td>投与開始前の血小板数^{注1)}</td><td>患者数 (n=331)^{注2)}</td><td>10,000/μL 未満の患者数 (%)</td><td>10,000～25,000/μL の患者数 (%)</td></tr><tr><td>75,000/μL 以上</td><td>309</td><td>8 (3%)</td><td>36 (12%)</td></tr><tr><td>50,000/μL 以上 75,000/μL 未満</td><td>14</td><td>2 (14%)</td><td>11 (79%)</td></tr><tr><td>10,000/μL 以上 50,000/μL 未満</td><td>7</td><td>1 (14%)</td><td>5 (71%)</td></tr></table> <p>注 1) 投与開始前の血小板数として 50,000/μL 以上を臨床試験の選択基準とした。 注 2) 投与開始前のデータが 1 例で不明</p> <p>7) 本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。 また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。</p> <p>8) AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP 及び血中ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>9) 低血圧（起立性低血圧を含む）が投与期間を通じ報告されている。失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者では、患者の状態を十分に観察すること。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパチーが関与している可能性がある。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパチー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。低血圧（起立性低血圧を含む）の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>10) 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</p> <p>3.相互作用</p> <p>ヒト肝ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 試験より、ボルテゾミブがチトクローム P450 3A4、2C19 及び 1A2 の基質であることが示されている。本剤と CYP3A4 の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副作用又は効果の減弱について注意深く観察すること。</p> <p>海外臨床試験において、経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者で低血糖及び高血糖が報告されている。経口血糖降下剤を投与中の糖尿病患者に本剤を投与する場合には、血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール^{注)} 等</td><td>ケトコナゾール（400mg/日を 4 日間反復経口投与）と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 35%増加した。³⁾</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。</td></tr></table>	投与開始前の血小板数 ^{注1)}	患者数 (n=331) ^{注2)}	10,000/μL 未満の患者数 (%)	10,000～25,000/μL の患者数 (%)	75,000/μL 以上	309	8 (3%)	36 (12%)	50,000/μL 以上 75,000/μL 未満	14	2 (14%)	11 (79%)	10,000/μL 以上 50,000/μL 未満	7	1 (14%)	5 (71%)	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール ^{注)} 等	ケトコナゾール（400mg/日を 4 日間反復経口投与）と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 35%増加した。 ³⁾	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
投与開始前の血小板数 ^{注1)}	患者数 (n=331) ^{注2)}	10,000/μL 未満の患者数 (%)	10,000～25,000/μL の患者数 (%)																				
75,000/μL 以上	309	8 (3%)	36 (12%)																				
50,000/μL 以上 75,000/μL 未満	14	2 (14%)	11 (79%)																				
10,000/μL 以上 50,000/μL 未満	7	1 (14%)	5 (71%)																				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
CYP3A4 阻害剤 ケトコナゾール ^{注)} 等	ケトコナゾール（400mg/日を 4 日間反復経口投与）と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 35%増加した。 ³⁾	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。																					

一般的名称	ボルテゾミブ								
	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等</td><td>リファンピシン（600mg/日を7日間反復経口投与）と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 45%低下した。⁴⁾</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	リファンピシン（600mg/日を7日間反復経口投与）と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 45%低下した。 ⁴⁾	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	リファンピシン（600mg/日を7日間反復経口投与）と併用したとき、ボルテゾミブの AUC は 45%低下した。 ⁴⁾	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。							
	注) 国内では外用剤のみ発売								
	4.副作用								
	<p>再発又は難治性の多発性骨髄腫及び未治療の多発性骨髄腫を対象に本剤を静脈内投与した国内臨床試験の安全性評価症例において、133 例中 133 例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用〔30%以上を記載〕は、リンパ球減少〔131 例 98.5%〕、白血球減少〔128 例 96.2%〕、好中球減少〔127 例 95.5%〕、血小板減少〔126 例 94.7%〕、貧血〔88 例 66.2%〕、食欲不振〔75 例 56.4%〕、下痢〔75 例 56.4%〕、発疹〔75 例 56.4%〕、便秘〔69 例 51.9%〕、悪心〔67 例 50.4%〕、LDH 増加〔67 例 50.4%〕、CRP 増加〔66 例 49.6%〕、発熱〔52 例 39.1%〕、体重減少〔52 例 39.1%〕、末梢性ニューロパチー〔52 例 39.1%〕、低ナトリウム血症〔51 例 38.3%〕、Al-P 増加〔51 例 38.3%〕、倦怠感〔50 例 37.6%〕、嘔吐〔47 例 35.3%〕、肝機能異常〔47 例 35.3%〕、高血糖〔44 例 33.1%〕、高カリウム血症〔41 例 30.8%〕であった。（効能追加承認時）</p> <p>静脈内投与患者を対象とした特定使用成績調査 1010 例中 966 例（95.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は〔10%以上を記載〕、血小板減少〔689 例 68.2%〕、白血球減少〔328 例 32.5%〕、発熱〔287 例 28.4%〕、貧血〔222 例 22.0%〕、感覚減退〔200 例 19.8%〕、下痢〔180 例 17.8%〕、便秘〔179 例 17.7%〕、好中球減少〔178 例 17.6%〕、末梢性ニューロパチー〔175 例 17.3%〕、LDH 増加〔140 例 13.9%〕、CRP 増加〔132 例 13.1%〕、帯状疱疹〔129 例 12.8%〕、発疹〔116 例 11.5%〕、悪心〔113 例 11.2%〕、リンパ球減少〔107 例 10.6%〕であった。（第 7 回安全性定期報告時）</p> <p>前治療歴がある多発性骨髄腫患者を対象に本剤を皮下投与した海外第Ⅲ相臨床試験において、147 例中 124 例 84%に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用〔10%以上を記載〕は、末梢性感覚ニューロパチー〔51 例 35%〕、血小板減少〔44 例 30%〕、好中球減少〔34 例 23%〕、神経痛〔34 例 23%〕、貧血〔28 例 19%〕、下痢〔28 例 19%〕、白血球減少〔26 例 18%〕、悪心〔24 例 16%〕、発熱〔18 例 12%〕であった。なお、皮下投与による局所注射部位反応は 85 例 58%に認められた。（用法追加承認時）</p> <p>未治療のマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における安全性評価対象例において、240 例（日本人 7 例を含む）中 227 例（94.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は〔10%以上を記載〕、好中球減少〔190 例 79.2%〕、血小板減少〔163 例 67.9%〕、白血球減少〔100 例 41.7%〕、貧血〔86 例 35.8%〕、下痢〔57 例 23.8%〕、末梢性感覚ニューロパチー〔52 例 21.7%〕、リンパ球減少〔48 例 20.0%〕、悪心〔44 例 18.3%〕、疲労〔42 例 17.5%〕、便秘〔41 例 17.1%〕、発熱性好中球減少症〔36 例 15.0%〕、発熱〔33 例 13.8%〕、食欲不振〔31 例 12.9%〕、無力症〔29 例 12.1%〕、神経痛〔25 例 10.4%〕であった。（効能追加承認時）</p>								
	1) 重大な副作用 ^{注)}								
	(1) 肺障害：間質性肺炎（3.1%）、胸水（1.9%）、急性肺水腫（0.4%）、急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部 CT 等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害と診断された場合には、適切な処置を行うこと。								

一般的名称	ボルテゾミブ
	<p>(2) 心障害：うっ血性心不全（2.5%）、心嚢液貯留（0.5%）、心肺停止、心停止、心原性ショック（いずれも頻度不明）があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。海外臨床試験においてQT間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。</p> <p>(3) 末梢神経障害：末梢性ニューロパチー（19.7%）、感覚減退（18.5%）、末梢性感覚ニューロパチー（3.0%）、神経障害性疼痛（1.6%）、末梢性運動ニューロパチー（1.1%）、錯感覚（0.5%）、灼熱感（0.5%）があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパチーも報告されているので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験においてGrade 2以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が51%で認められた。また、海外第Ⅱ相試験においてGrade 3以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又はGrade 2のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が73%で認められた。</p> <p>(4) 骨髄抑制：血小板減少（71.4%）、白血球減少（39.8%）、貧血（27.3%）、好中球減少（27.1%）、リンパ球減少（21.0%）、発熱性好中球減少症（1.7%）、汎血球減少（0.5%）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。骨髄機能が抑制された結果、感染症（敗血症性ショック等）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。</p> <p>(5) イレウス（3.2%）：イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 肝機能障害：AST（GOT）の増加（10.3%）、ALT（GPT）の増加（11.0%）、γ-GTPの増加（0.8%）、ALPの増加（12.1%）及び血中ビリルビンの増加（1.8%）等を伴う肝機能障害（B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 低血圧：低血圧（3.7%）、起立性低血圧（2.4%）があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は投与中止を考慮すること。</p> <p>(8) 腫瘍崩壊症候群（5.4%）：腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれることがあるため、予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。急激に腫瘍量が減少した患者においては血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(9) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(10) 発熱（29.5%）：本剤の投与日から翌日にかけて高頻度にGrade 1～2の薬剤性の発熱があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、必要に応じて解熱剤等による処置を考慮すること。また発熱が持続する場合や呼吸器症状を伴う場合には、肺障害の可能性について注意すること。</p> <p>(11) 可逆性後白質脳症症候群（0.1%）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等）があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

一般的名称	ボルテゾミブ																																																																																								
	<p>(12) 進行性多巣性白質脳症（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) その他の副作用^{注)}</p> <table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満 5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>感染症</td><td>带状疱疹、感染</td><td>肺炎</td><td>鼻咽頭炎、単純ヘルペス、敗血症、感染性腸炎、気管支肺炎、毛包炎、口腔カンジダ症、膀胱炎、麦粒腫、白癬感染、蜂巣炎、中耳炎、外耳炎</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>出血、白血球数増加、単球数増加、好中球数増加</td><td></td></tr><tr><td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>過敏症</td><td></td></tr><tr><td>代謝・栄養</td><td>食欲不振</td><td>高血糖、低アルブミン血症</td><td>高アミラーゼ血症、高尿酸血症、脱水、低血糖症、高コレステロール血症、体重減少</td><td></td></tr><tr><td>電解質</td><td></td><td>低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症</td><td>高カルシウム血症、高ナトリウム血症</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>不眠症、うつ病、不安、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、神経痛、失神、体位性めまい、傾眠、嗅覚錯誤、嗜眠</td><td>痙攣</td></tr><tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>結膜炎、眼部腫脹、霧視、ドライアイ、角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>期外収縮、頻脈、心電図 QT 延長、動悸、不整脈、心房細動、徐脈、高血圧</td><td>心房粗動</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>上気道の炎症、咳嗽、呼吸困難、咽喉頭疼痛、鼻出血、咽喉不快感、鼻漏、無気肺、胸膜炎、気胸</td><td>肺高血圧症、咯血</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、便秘、悪心</td><td>嘔吐、腹痛</td><td>口内炎、腹部膨満、胃炎、消化不良、胃腸出血、腸炎、胃食道逆流、歯肉炎、齦歯、歯周炎、口唇炎、耳下腺腫大、過敏性腸症候群、鼓腸、おくび</td><td>嚥下障害、舌潰瘍、レッチング</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常</td><td>肝障害</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td></td><td>紅斑、そう痒症、多形紅斑、蕁麻疹、紫斑、脱毛症、薬疹、多汗症、紅色汗疹、丘疹、顔面腫脹、水疱性皮膚炎、点状出血、皮膚出血</td><td>好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群）</td></tr><tr><td>筋骨格</td><td></td><td>筋骨格痛</td><td>筋力低下、筋痛、骨痛、筋骨格硬直、関節炎、筋痙縮</td><td></td></tr><tr><td>腎臓・泌尿器</td><td>腎機能障害</td><td></td><td>排尿障害（尿閉、神経因性膀胱等）、蛋白尿、β₂ミクログロブリン増加、尿中血陽性、尿沈渣異常</td><td></td></tr><tr><td>全身</td><td>倦怠感</td><td>浮腫</td><td>疲労、胸痛、疼痛、顔面浮腫、悪寒、無力症、口渇</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>LDH 増加、CRP 増加</td><td>血中クレアチニン増加</td><td>腫瘍熱、注射部位反応、総蛋白減少、PO₂低下、PO₂上昇、血中尿酸減少、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩減少、血中重炭酸塩増加、ほてり、潮紅、末梢冷感、静脈炎</td><td></td></tr></table>					10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明	感染症	带状疱疹、感染	肺炎	鼻咽頭炎、単純ヘルペス、敗血症、感染性腸炎、気管支肺炎、毛包炎、口腔カンジダ症、膀胱炎、麦粒腫、白癬感染、蜂巣炎、中耳炎、外耳炎		血液			出血、白血球数増加、単球数増加、好中球数増加		免疫系障害			過敏症		代謝・栄養	食欲不振	高血糖、低アルブミン血症	高アミラーゼ血症、高尿酸血症、脱水、低血糖症、高コレステロール血症、体重減少		電解質		低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症	高カルシウム血症、高ナトリウム血症		精神神経系			不眠症、うつ病、不安、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、神経痛、失神、体位性めまい、傾眠、嗅覚錯誤、嗜眠	痙攣	眼			結膜炎、眼部腫脹、霧視、ドライアイ、角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎		循環器			期外収縮、頻脈、心電図 QT 延長、動悸、不整脈、心房細動、徐脈、高血圧	心房粗動	呼吸器			上気道の炎症、咳嗽、呼吸困難、咽喉頭疼痛、鼻出血、咽喉不快感、鼻漏、無気肺、胸膜炎、気胸	肺高血圧症、咯血	消化器	下痢、便秘、悪心	嘔吐、腹痛	口内炎、腹部膨満、胃炎、消化不良、胃腸出血、腸炎、胃食道逆流、歯肉炎、齦歯、歯周炎、口唇炎、耳下腺腫大、過敏性腸症候群、鼓腸、おくび	嚥下障害、舌潰瘍、レッチング	肝臓		肝機能異常	肝障害		皮膚	発疹		紅斑、そう痒症、多形紅斑、蕁麻疹、紫斑、脱毛症、薬疹、多汗症、紅色汗疹、丘疹、顔面腫脹、水疱性皮膚炎、点状出血、皮膚出血	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群）	筋骨格		筋骨格痛	筋力低下、筋痛、骨痛、筋骨格硬直、関節炎、筋痙縮		腎臓・泌尿器	腎機能障害		排尿障害（尿閉、神経因性膀胱等）、蛋白尿、β ₂ ミクログロブリン増加、尿中血陽性、尿沈渣異常		全身	倦怠感	浮腫	疲労、胸痛、疼痛、顔面浮腫、悪寒、無力症、口渇		その他	LDH 増加、CRP 増加	血中クレアチニン増加	腫瘍熱、注射部位反応、総蛋白減少、PO ₂ 低下、PO ₂ 上昇、血中尿酸減少、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩減少、血中重炭酸塩増加、ほてり、潮紅、末梢冷感、静脈炎	
	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明																																																																																					
感染症	带状疱疹、感染	肺炎	鼻咽頭炎、単純ヘルペス、敗血症、感染性腸炎、気管支肺炎、毛包炎、口腔カンジダ症、膀胱炎、麦粒腫、白癬感染、蜂巣炎、中耳炎、外耳炎																																																																																						
血液			出血、白血球数増加、単球数増加、好中球数増加																																																																																						
免疫系障害			過敏症																																																																																						
代謝・栄養	食欲不振	高血糖、低アルブミン血症	高アミラーゼ血症、高尿酸血症、脱水、低血糖症、高コレステロール血症、体重減少																																																																																						
電解質		低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症	高カルシウム血症、高ナトリウム血症																																																																																						
精神神経系			不眠症、うつ病、不安、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、神経痛、失神、体位性めまい、傾眠、嗅覚錯誤、嗜眠	痙攣																																																																																					
眼			結膜炎、眼部腫脹、霧視、ドライアイ、角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎																																																																																						
循環器			期外収縮、頻脈、心電図 QT 延長、動悸、不整脈、心房細動、徐脈、高血圧	心房粗動																																																																																					
呼吸器			上気道の炎症、咳嗽、呼吸困難、咽喉頭疼痛、鼻出血、咽喉不快感、鼻漏、無気肺、胸膜炎、気胸	肺高血圧症、咯血																																																																																					
消化器	下痢、便秘、悪心	嘔吐、腹痛	口内炎、腹部膨満、胃炎、消化不良、胃腸出血、腸炎、胃食道逆流、歯肉炎、齦歯、歯周炎、口唇炎、耳下腺腫大、過敏性腸症候群、鼓腸、おくび	嚥下障害、舌潰瘍、レッチング																																																																																					
肝臓		肝機能異常	肝障害																																																																																						
皮膚	発疹		紅斑、そう痒症、多形紅斑、蕁麻疹、紫斑、脱毛症、薬疹、多汗症、紅色汗疹、丘疹、顔面腫脹、水疱性皮膚炎、点状出血、皮膚出血	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet 症候群）																																																																																					
筋骨格		筋骨格痛	筋力低下、筋痛、骨痛、筋骨格硬直、関節炎、筋痙縮																																																																																						
腎臓・泌尿器	腎機能障害		排尿障害（尿閉、神経因性膀胱等）、蛋白尿、β ₂ ミクログロブリン増加、尿中血陽性、尿沈渣異常																																																																																						
全身	倦怠感	浮腫	疲労、胸痛、疼痛、顔面浮腫、悪寒、無力症、口渇																																																																																						
その他	LDH 増加、CRP 増加	血中クレアチニン増加	腫瘍熱、注射部位反応、総蛋白減少、PO ₂ 低下、PO ₂ 上昇、血中尿酸減少、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩減少、血中重炭酸塩増加、ほてり、潮紅、末梢冷感、静脈炎																																																																																						
	<p>注） 頻度は多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。ただし、市販後の国内自発報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。</p>																																																																																								

注) 頻度は多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及びマントル細胞リンパ腫を対象とした国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。ただし、市販後の国内自発報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

一般的名称	ボルテゾミブ
	<p>5.高齢者への投与</p> <p>海外臨床試験において、65 歳以上と 65 歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>なお、年齢別での Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験（039 試験）の本剤群においては 50 歳以下で 64%（27/42 例）、51～64 歳で 78%（128/165 例）、65 歳以上で 75%（93/124 例）であった。また、海外第Ⅱ相試験（024 試験及び 025 試験）においては 50 歳以下で 74%（29/39 例）、51～65 歳で 80%（104/130 例）、66 歳以上で 85%（74/87 例）であった。</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、原則として投与しないこと。妊娠中の患者に本剤が投与された場合、若しくは患者が本剤投与中に妊娠した場合は、胎児に悪影響を及ぼすおそれがあることを患者に知らせること。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを 0.05mg/kg（0.6mg/m²）投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。</p> <p>2) 授乳中の婦人に投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔安全性が確立していない。〕</p> <p>3) 妊娠可能年齢にある婦人においては避妊するよう指導すること。</p> <p>7.小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8.過量投与</p> <p>徴候、症状：</p> <p>推奨用量の 2 倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されている。</p> <p>処置：</p> <p>本剤の過量投与に対する解毒剤は存在しない。過量投与が起きた場合は、患者のバイタルサインを観察し、血圧（輸液、昇圧薬又は強心薬などにより）及び体温を維持するために、適切な支持療法を行うことが推奨される。</p> <p>9.適用上の注意</p> <p>1) 投与経路</p> <p>静脈内又は皮下にのみ投与すること。</p> <p>2) 調製時</p> <p>本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。</p> <p>3) 投与時</p> <p>本剤のバイアルは 1 回使い切りである。溶解後は 8 時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。</p> <p>(1) 静脈内投与</p> <p>他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを残置して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。また、延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。</p> <p>(2) 皮下投与</p> <p>繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。</p>

一般的名称	ボルテゾミブ
	<p>10.その他の注意</p> <p>1) 動物（サル及びイヌ）を用いた試験において、ボルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約2～3倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った^{5)、6)}。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤投与に対する反応は認められた⁷⁾。イヌの試験において、致死用量ではQTc間隔の軽度な延長が認められた^{5)、7)}。</p> <p>2) 動物実験（ラット）において、0.20及び0.15mg/kg（1.20及び0.90mg/m²）群で精巣・精上皮の変性/萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた⁸⁾。</p> <p>3) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた<i>in vitro</i>染色体異常試験で、評価を行った最低用量である3.125µg/mL以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した⁹⁾。</p>
添付文書の作成年月	2015年6月改訂

貯 法：遮光、2～8℃保存
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
874291

ヒト型抗 CD38 モノクローナル抗体

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品*

ダラザレックス®点滴静注 100mg

ダラザレックス®点滴静注 400mg

DARZALEX® Intravenous Infusion
ダラツムマブ（遺伝子組換え）製剤

* 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	XXXXXXXXXX
薬価収載	YYYY 年 MM 月
販売開始	YYYY 年 MM 月
国際誕生	2015 年 11 月

【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。

【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

【組 成 ・ 性 状】

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		ダラツムマブ（遺伝子組換え）	
含量/容量 （1 バイアル中）		100mg/5mL	400mg/20mL
添 加 物	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
	水酢酸	0.9mg	3.7mg
性状		無色～黄色の液	
pH		5.3～5.8	
浸透圧比		約 1（生理食塩液に対する比）	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効 能 ・ 効 果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

《効能・効果に関連する使用上の注意》

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

【用 法 ・ 用 量】

通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1回16 mg/kg を以下の投与間隔で点滴静注する。

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合：

1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）

ボルテゾミド及びデキサメタゾン併用の場合：

1週間間隔（1～9週目）、3週間間隔（10～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 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。
- 本剤の投与間隔、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 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。なお、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には、本剤の投与後処置として気管支拡張薬及び吸入ステロイド薬の投与を考慮すること。
- 本剤は生理食塩液を用いて希釈後の総量を1,000 mL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	50	100	150	200
2回目投与	500mL* ¹				
3回目投与 以降	500mL* ¹	100* ²	150	200	

*1：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。

*2：初回及び2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。

- 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。
 - 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤投与により、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が報告されており、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。本剤投与中は、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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照）
- 好中球減少、血小板減少及びリンパ球減少等の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。（「重大な副作用」の項参照）

- 3) 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。¹⁾（「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照）

3. 副作用

ダラツムマブ、レナリドミド、デキサメタゾン併用療法：

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を対象とした国際共同第 III 相臨床試験において、283 例中 215 例（76.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、infusion reaction 158 例（55.8%）、好中球減少 43 例（15.2%）、上気道感染 43 例（15.2%）、疲労 35 例（12.4%）、咳嗽 34 例（12.0%）等であった。（承認時）

ダラツムマブ、ボルテゾミブ、デキサメタゾン併用療法：

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を対象とした海外第 III 相臨床試験において、243 例中 182 例（74.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、infusion reaction 120 例（49.4%）、血小板減少 73 例（30.0%）、呼吸困難 34 例（14.0%）、咳嗽 30 例（12.3%）、疲労 27 例（11.1%）等であった。（承認時）

1) 重大な副作用

- (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（52.9%）があらわれることがあるので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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) **骨髄抑制**：血小板減少（18.3%）、好中球減少（11.6%）及びリンパ球減少（6.3%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、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。（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) **感染症**：肺炎（6.1%）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。
- (4) **腫瘍崩壊症候群**：腫瘍崩壊症候群（0.2%）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。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。

2) その他の副作用

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満
感染症および寄生虫症	上気道感染		インフルエンザ
血液およびリンパ系障害		貧血	
神経系障害			頭痛、末梢性感覚ニューロパチー
心臓障害			心房細動
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難、咳嗽		
胃腸障害		下痢、悪心、嘔吐	
筋骨格系および結合組織障害			筋痙攣
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱	末梢性浮腫

頻度は併用療法の海外第 III 相臨床試験及び国際共同第 III 相臨床試験の集計結果による。

4. 高齢者への投与

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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投

与しないこと。やむを得ず投与する場合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。また、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。[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。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。]

- 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[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。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 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 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 抗体の評価が不能となる。したがって DTT を用いて不規則抗体をスクリーニングした場合は、Kell 抗原陰性の赤血球製剤を使用すること。¹⁾（「重要な基本的注意」の項参照）
- 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。

8. 適用上の注意

- 1) 調製時
- 患者の体重に基づいて本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定する。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 穏やかに混和し、振盪又は凍結させないこと。
- 2) 投与時
- 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。
 - 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。
 - 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。
 - 本剤の希釈液を投与する際は、パイロジェンフリーで蛋白結合性の低いポリエーテルスルホン製のインラインフィルター（ポアサイズ 0.2μm）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フローレギュレーターを備えた投与セットを用いること。
 - 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。
 - 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。

9. その他の注意

本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.7%（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。

【薬物動態】

血漿中濃度

MMY1002 試験（国内試験）²⁾

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 16 mg/kg を初回投与し、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。本剤 16 mg/kg 群の平均血清中濃度は、初回投与終了時に 321 μg/mL、1 週間隔での最終（7 回目）投与前に 601 μg/mL、投与終了時に

1094µg/mLであった。

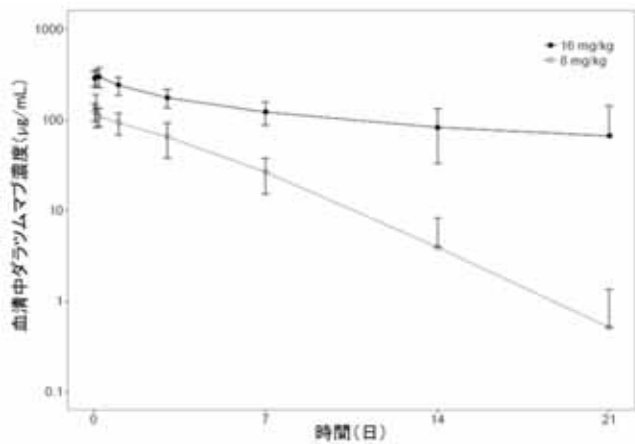


図 日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を初回投与したときの血清中ダラツムブ濃度推移 (平均値±標準偏差、片対数プロット)

表 日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における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	8 mg/kg (N=4)	16 mg/kg (N=5)
C _{max} (µg/mL)	140 (52)	321 (73)
AUC _{inf} (h·µg/mL)	13370 (4547)	122203 (143037)
AUC _{0-7day} (h·µg/mL)	10156 (2989)	28897 (6903)
T _{1/2} (h)	68 (15)	407 (515)
V (mL/kg)	65 (26)	72 (18)
第57日	8 mg/kg (N=3)	16 mg/kg (N=3)
C _{trough} (µg/mL)	138 (11)	601 (236)
C _{max} (µg/mL)	350*	1094 (399)
AUC _{0-7day} (h·µg/mL)	36753*	125836 (37082)

平均 (標準偏差)

*N=2

MMY3003 試験 (国際共同試験)³⁾

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 16 mg/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週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に329 µg/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)の投与前に608 µg/mL、投与終了時に972 µg/mL、4週間隔投与への移行から約5ヵ月後に255 µg/mLであった。

MMY3004 試験 (海外試験)⁴⁾

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 243 例に、本剤 16 mg/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1週間隔で9週、続いて3週間隔で15週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に318 µg/mL、1週間隔での7回目投与の投与前に502 µg/mL、投与終了時に860 µg/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 µg/mL、4週間隔投与への移行から約3ヵ月後に289 µg/mLであった。

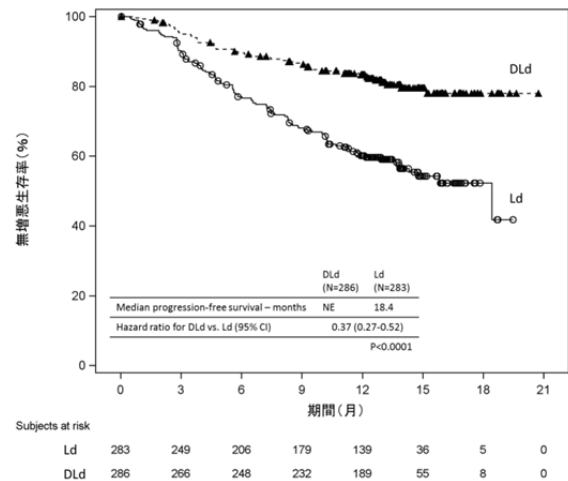
【臨床成績】

◇再発又は難治性の多発性骨髄腫

MMY3003 試験 (国際共同試験)³⁾

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 569 例 (日本人患者 36 例を含む) を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法 (Ld 療法) と Ld 療法に本剤を上乗せした DLd 療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd 群では未到達、Ld 群で 18.4 カ月 (95%信頼区間: 13.9~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)]。副次評価項目である全生存期間の中央値は、DLd 群では未到達、Ld 群で 20.3 カ月であり、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 3 月 7 日クリニカルカットオフ]。



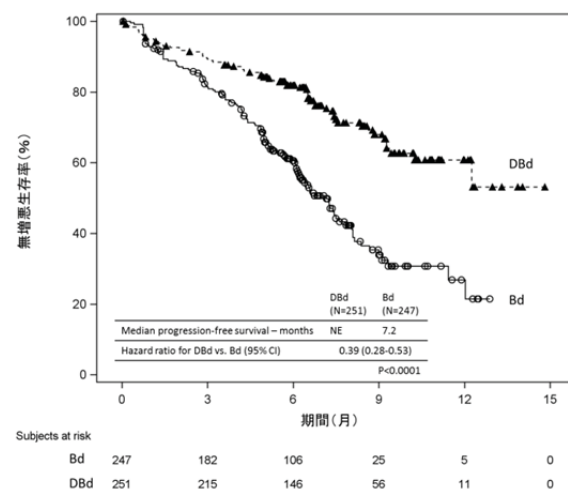
無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 [MMY3003 試験]

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

- 注1) 本剤の用法・用量: 28 日間を1サイクルとし、1回 16mg/kg を、1週間隔(1~8週目)、2週間隔(9~24週目)及び4週間隔(25週目以降)で点滴静注した。
- 注2) レナリドミドの用法・用量: 28 日間を1サイクルとし、CrCL >60 mL/min の被験者には 25 mg を、CrCL 30~60 mL/min の被験者には 10 mg を1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) デキサメタゾンの用法・用量: 28 日間を1サイクルとし、40 mg を1、8、15及び22日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。
- 注4) 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は除外した。

MMY3004 試験 (海外試験)⁴⁾

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 498 例を対象に、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法 (Bd 療法) と Bd 療法に本剤を上乗せした DBd 療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DBd 群では未到達、Bd 群で 7.2 カ月 (95%信頼区間: 6.2~7.9) 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)]。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、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 1 月 11 日クリニカルカットオフ)]。



無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 [MMY3004 試験]

DBd 群: 本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン, Bd 群: ボルテゾミブ+デキサメタゾン

- 注1) 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、1回 16mg/kg を、1週間隔(1~9週目)、3週間隔(10~24週目)及び4週間隔(25週目以降)で点滴静注した。
- 注2) ボルテゾミブの用法・用量: 21 日間を1サイクルとし、1.3 mg/m² を週2回(1、4、8及び11日目)8サイクルまで静脈内投与又は皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

- 注3) 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 20 mg 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。
- 注4) 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は除外した。

【薬効薬理】

作用機序^{5)～10)}

ダラツムマブはヒト CD38 に結合し、補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性、抗体依存性細胞貪食 (ADCP) 活性等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダラツムマブ (遺伝子組換え)

Daratumumab (Genetical Recombination)

分子量：約 148,000

本質：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。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 452 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。

【包 装】

ダラザレックス点滴静注 100mg：1 バイアル

ダラザレックス点滴静注 400mg：1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) Chapuy CL, et al.: Transfusion., 2016 (doi:10.1111/ trf.13789)
- 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 54767414MMY1002 試験)
- 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 54767414MMY3003 試験)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

FAX 0120-275-831

受付時間 9:00～17:40 (土・日・祝日および会社休日を除く)

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

janssen 

目次

1.8	添付文書（案）	2
1.8.1	効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠	2
1.8.1.1	効能・効果（案）及びその設定根拠	2
1.8.1.2	用法・用量（案）及びその設定根拠	3
1.8.2	使用上の注意（案）及びその設定根拠	5

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果（案）

再発又は難治性の多発性骨髄腫

(2) 設定根拠

ダラツムマブ（遺伝子組換え）（以下本剤）の効能・効果（案）は、主に日本を含む国際共同第 III 相試験の 54767414MMY3003 試験（以下 MMY3003 試験），海外第 III 相試験の 54767414MMY3004 試験（以下 MMY3004 試験）での検証試験の結果等に基づき設定した。

MMY3003 試験では、1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に、本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン（以下 DRd）療法の有効性及び安全性をレナリドミド及びデキサメタゾン（以下 Rd）療法と比較する、非盲検、ランダム化、第 III 相試験を実施した。また、MMY3004 試験では、1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に、本剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（以下 DVd）療法の有効性及び安全性をボルテゾミブ及びデキサメタゾン（以下 Vd）療法と比較する、非盲検、ランダム化、第 III 相試験を実施した。その結果、いずれの試験においても、主要評価項目である無増悪生存期間（以下 PFS）について、非併用群（Rd 群又は Vd 群）に対する本剤併用群（DRd 群又は DVd 群）の優越性が検証され、本剤 16 mg/kg を Rd 療法又は Vd 療法に上乗せ投与したときの有効性が確認された

（MMY3003 試験：HR=0.37, $p<0.0001$, MMY3004 試験：HR=0.39, $p<0.0001$ ）。また、PFS の延長は、事前に規定したすべての部分集団間及び様々な感度分析間で一貫しており、主解析結果が頑健であることが確認された。副次評価項目である全生存期間（OS）の結果（2016 年 6 月 30 日クリニカルカットオフ）から、非併用群（Rd 群又は Vd 群）と比較して本剤併用群（DRd 群又は DVd 群）で OS が延長する傾向が認められた。また、本剤を Rd 又は Vd などの標準治療に上乗せして投与したときの忍容性は良好で、安全性に大きな問題はみられなかった。

54767414MMY2002 試験（以下 MMY2002 試験）では、プロテアソーム阻害剤（以下 PI）及び免疫調節薬（以下 IMiD）を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する、又は PI 及び IMiD の両剤に対して治療抵抗性を示す MM 患者を対象に本剤単剤療法の忍容性、有効性及び安全性を検討する、非盲検、多施設共同、第 II 相試験を実施した。また、GEN501 試験では、2 レジメン以上の前治療歴を有し、他の治療選択肢のない再発又は難治性の MM 患者を対象に、本剤単剤療法の忍容性、安全性及び有効性を検討する、非盲検、非ランダム化、第 I/II 相試験を実施した。その結果、MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part2 の併合データ（本剤 16 mg/kg）の対象集団において、良好な全奏効率（以下 ORR）と深い奏効が示され、有害事象の多くは臨床的に管理可能であった。さらに、Historical Data との比較ではあるものの他剤に比べ良好な OS が示されたことから、治癒困難な MM 治療において、既存の治療法に抵抗性を示す患者に対しても単剤療法でも治療効果を発揮することが期待できる。

日本人患者集団では、MMY3003 試験には 36 例（全体集団の 6.3%）の日本人被験者がランダムに割り付けられた（DRd 群 21 例，Rd 群 15 例）。PFS は Rd 群と比べ DRd 群で良好であった（HR=0.28，95%CI：0.07～1.14）。また、54767414MMY1005 試験（以下 MMY1005 試験）では、1 レジメン以上の前治療歴を有する日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象に、DVd 療法の忍容性及び安全性を確認する、非盲検、第 Ib 相試験を実施した。被験者数や観察期間が限られていたものの、ORR は MMY3004 試験の ORR と大きく異ならなかった。Very good partial response（VGPR）以上及び complete response（CR）以上の奏効が認められた被験者も認められ、深い奏効が得られた。54767414MMY1002 試験（以下 MMY1002 試験）では、2 レジメン以上の前治療歴を有し、他の治療選択肢のない日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象に、本剤の忍容性及び安全性を検討する、非盲検、非ランダム化、多施設共同、第 I 相試験を実施した。その結果、本剤 16 mg/kg で良好な ORR 及び忍容性が示された。以上の結果から、日本人の再発又は難治性の MM 患者に本剤 16 mg/kg を単剤療法、Rd 療法又は Vd 療法に上乘せる併用療法において、海外の単剤療法、MMY3003 試験の全体集団又は MMY3004 試験の DVd 群の結果と同様に臨床的に意義のある有効性が期待できると考える。また、安全性についても、単剤療法、MMY3003 試験の全体集団又は MMY3004 試験の DVd 群と日本人の安全性プロファイルに大きな差異はみられなかった。日本人では全体集団と比較して血液毒性（リンパ球減少症、血小板減少症、好中球減少症及び白血球減少症）の発現割合が高い傾向が認められたが、このうち重篤な有害事象として報告された事象はなく、臨床的に管理可能であった。

以上のように、本剤は再発又は難治性の MM 患者に対する有用性が期待できると判断し、これらの試験に組み入れられた患者背景等を考慮して本剤の申請効能・効果（案）を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定した。

1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

(1) 用法・用量（案）

通常、成人には、ダラツムマブ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法にて 1 回 16 mg/kg を点滴静注する。

A 法：

投与期間	投与間隔
1～8 週	1 週間隔投与（本剤 8 回投与）
9～24 週 ¹⁾	2 週間隔投与（本剤 8 回投与）
25 週以降 ^{2)、3)}	4 週間隔投与

- 1) 2 週間隔投与の初回投与は 9 週目に行う
- 2) 4 週間隔投与の初回投与は 25 週目に行う
- 3) 25 週以降の投与は疾患進行が認められるまで継続

B 法：

投与期間	投与間隔
1～9 週	1 週間隔投与（本剤 9 回投与）
10～24 週 ¹⁾	3 週間隔投与（本剤 5 回投与）
25 週以降 ^{2)、3)}	4 週間隔投与

- 1) 3 週間隔投与の初回投与は 10 週目に行う
- 2) 4 週間隔投与の初回投与は 25 週目に行う
- 3) 25 週以降の投与は疾患進行が認められるまで継続

(2) 設定根拠

本剤の用法・用量は、主に海外第 I/II 相試験（GEN501 試験）、海外第 II 相試験（MMY2002 試験）及び国内第 I 相試験（MMY1002 試験及び MMY1005 試験）の結果、並びに国際共同第 III

相試験（MMY3003 試験）及び海外第 III 相試験（MMY3004 試験）における検証試験の結果に基づき設定した。

2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした GEN501 試験の結果から、本剤 4 mg/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 16 mg/kg を単剤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。PI 及び IMiD を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する、又は PI 及び IMiD の両剤に対して治療抵抗性を示す MM 患者を対象に本剤単剤療法の忍容性、有効性及び安全性を検討した MMY2002 試験 Part 1 では、本剤の至適用量と投与スケジュールを確認した。本試験では 1 サイクルを 28 日間とし、本剤 8 mg/kg を 4 週間隔（各サイクルの Day 1）で投与、又は 16 mg/kg を最初の 8 週間は 1 週間隔（サイクル 1 及び 2 の Day 1, 8, 15 及び 22）、次の 16 週間は 2 週間隔（サイクル 3～6 の Day 1 及び 15）、以降は 4 週間隔（各サイクルの Day 1）で投与する方法のいずれかで持続静脈内投与し、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を継続した。その結果、有効性、安全性及び薬物動態の結果から総合的に判断し、8 mg/kg 群を中止し、16 mg/kg 群を選択した。本剤 16 mg/kg を単剤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。MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の結果から、本剤 16 mg/kg での有効性が示された。8 mg/kg の用量での様々な投与スケジュールと比べ、16 mg/kg の用量での効果が一貫して高く、かつ深い奏効を示した。

再発又は難治性の MM 患者を対象に DRd 療法の有効性及び安全性を検討した GEN503 試験第 I 相部分では、本剤 4 用量（2, 4, 8 及び 16 mg/kg）の DRd 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（16 mg/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 16 mg/kg を選択した。本試験では、1 サイクルを 28 日間とし、本剤 16 mg/kg をサイクル 1 及び 2 では 1 週間隔（Day 1, 8, 15 及び 22）、サイクル 3～6 では 2 週間隔（Day 1 及び 15）、サイクル 7 以降では 4 週間隔（Day 1）で持続静脈内投与した。その結果、本剤 16 mg/kg を Rd 療法に上乗せしたときの本剤の薬物動態及び忍容性は単剤療法と同様であることが示された。

再発又は難治性の MM 患者を対象に DRd 療法の有効性及び安全性を検討した MMY3003 試験では、GEN503 試験と同じ用法・用量で、1 サイクルを 28 日間とし、Rd との併用で本剤 16 mg/kg をサイクル 1 及び 2 では 1 週間隔（Day 1, 8, 15 及び 22）、サイクル 3～6 では 2 週間隔（Day 1 及び 15）、サイクル 7 以降では 4 週間隔（Day 1）で持続静脈内投与した。DRd 群及び Rd 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 MM 患者を対象に DVd 療法の有効性及び安全性を検討した MMY3004 試験では、1 サイクルをサイクル 1～8 までは 21 日間とし、サイクル 9 以降は 28 日間とした。本試験では、Vd との併用で本剤 16 mg/kg を 1～3 サイクルは 1 週間隔（Day 1, 8 及び 15）、サイクル 4～8 は 3 週間隔（Day 1）、サイクル 9 以降は 4 週間隔（Day 1）で持続静脈内投与した。その結果、1.8.1.1(2)項に示したとおり、MMY3003 試験及び MMY3004 試験において、主要評価項目である PFS について、非併用群（Rd 群又は Vd 群）に対する本剤併用群（DRd 群又は DVd 群）の優越性が検証された。副次評価項目である OS の結果（2016 年 6 月 30 日クリニカルカットオフ）から、非併用群（Rd 群又は Vd 群）と比較して本剤併用群

（DRd 群又は DVd 群）で OS が延長する傾向が認められた。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、安全性に大きな問題はみられなかった。

再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象に、MMY1002 試験で本剤単剤療法、MMY3003 試験及び MMY1005 試験で本剤と標準治療（Rd 療法及び Vd 療法）との併用療法について安全性及び有効性を検討した。いずれの試験でも本剤 16 mg/kg を日本人患者に投与した場合に、海外試験及び全体集団（MMY3003 試験）の結果と同様に臨床的に意義のある有効性が期待できると考えられた。安全性では、日本人患者のみで特筆すべき有害事象は認められず、本剤単剤療法及び併用療法ともに日本人患者と外国人患者で大きな差異はないと考える。また、単剤及び併用療法での母集団薬物動態（PPK）解析及び曝露－応答（E-R）解析の結果、並びに日本人と外国人 MM 患者における薬物動態の類似性が示されたことから、16 mg/kg を本剤の推奨用量とし、単剤又はレナリドミド及びデキサメタゾンと併用する場合は、1 週間隔で 8 回、続いて 2 週間隔で 8 回、それ以降は 4 週間隔、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用する場合は、1 週間隔で 9 回、続いて 3 週間隔で 5 回、それ以降は 4 週間隔を本剤 16 mg/kg の推奨投与スケジュールとした。

以上より、本剤の申請用法・用量（案）は、1.8.1.2(1) 項に示したとおりとした。なお、「臨床成績」の項に、各試験で用いられた具体的な用法・用量（Rd 療法及び Vd 療法を含む）を明記する。

審査の過程において用法・用量を以下のとおり変更した。

通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 16 mg/kg を以下の投与間隔で点滴静注する。

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合：

1 週間間隔（1～8 週目）、2 週間間隔（9～24 週目）及び 4 週間間隔（25 週目以降）

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：

1 週間間隔（1～9 週目）、3 週間間隔（10～24 週目）及び 4 週間間隔（25 週目以降）

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【警告】</p> <p>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。</p>	<p>抗悪性腫瘍剤使用時における一般的な注意喚起として設定した。</p>
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌に設定した。</p>
<p>《効能・効果に関連する使用上の注意》</p> <p>1. 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。</p> <p>2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p>	<p>本剤の対象患者をより明確にし、治療法の選択に際してリスクとベネフィットの観点から十分な検討がなされるように設定した。</p>
<p>《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <p>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。</p> <p>2. 本剤の投与間隔、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。</p> <p>3. 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。なお、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には、本剤の投与後処置として気管支拡張薬及び吸入ステロイド薬の投与を考慮すること。</p> <p>4. 本剤は生理食塩液を用いて希釈後の総量を1,000 mL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。</p>	<p>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ため設定した。</p> <p>2. 本剤は他の抗悪性腫瘍剤との併用により用いられるため設定した。</p> <p>3. 本剤投与により infusion reaction が認められる。適切な管理下のもと infusion reaction のリスクを軽減させるため、臨床試験に基づき設定した。</p> <p>4.5. 本剤投与により infusion reaction が認められるため、本剤投与時の投与速度、希釈量等、並びに infusion reaction 発現時</p>

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	50	100	150	200
2回目投与	500mL* ¹				
3回目投与以降	500mL* ¹	100* ²	150	200	

*1：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。

*2：初回及び2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。

5. 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。

1) 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。

2) Grade 4：本剤の投与を中止すること。

における処置について、臨床試験に基づき設定した。

<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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。〕</p>	<p>審査の過程で、慢性閉塞性肺疾患もしくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴がある患者に対して投与をした際に、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ため設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤投与により、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 が報告されており、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。本剤投与中は、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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>2) 好中球減少、血小板減少及びリンパ球減少等の骨髓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。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>3) 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 ヶ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。¹⁾（「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照）</p>	<p>1) 本剤投与により infusion reaction が認められるため、臨床試験に基づき設定した。なお、アナフィラキシーは海外市販後における集積状況を考慮し設定した。</p> <p>2) 本剤投与により好中球減少や血小板減少が認められるため、臨床試験に基づき設定した。</p> <p>3) 本剤投与により間接クームス試験において陽性反応を示す可能性があるため、臨床試験に基づき設定した。</p>
<p>3. 副作用</p> <p>ドラツムマブ、レナリドミド、デキサメタゾン併用療法：</p> <p>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髓腫患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験において、283 例中 215 例（76.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、infusion reaction 158 例（55.8%）、好中球減少 43 例（15.2%）、上気道感染 43 例（15.2%）、疲労 35 例（12.4%）、咳嗽 34 例（12.0%）等であった。（承認時）</p> <p>ドラツムマブ、ボルテゾミブ、デキサメタゾン併用療法：</p> <p>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髓腫患者を対象とした海外第 III 相臨床試験において、243 例中 182 例（74.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用</p>	<p>副作用は、本剤の臨床試験に基づき設定した。MMY3003 試験及び MMY3004 試験における、本剤と合理的に関連性がある有害事象（可能性小、可能性大、ほぼ確実）を集計した。</p> <p>審査の過程で、感染症及び腫瘍崩壊症候群の発現状況を踏まえ、注意喚起するべ</p>

用は、infusion reaction 120 例（49.4%）、血小板減少 73 例（30.0%）、呼吸困難 34 例（14.0%）、咳嗽 30 例（12.3%）、疲労 27 例（11.1%）等であった。（承認時）

1) 重大な副作用

- (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（52.9%）があらわれることがあるので、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。（「用法・用量の使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) **骨髄抑制**：血小板減少（18.3%）、好中球減少（11.6%）及びリンパ球減少（6.3%）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、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。（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) **感染症**：肺炎（6.1%）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。
- (4) **腫瘍崩壊症候群**：腫瘍崩壊症候群（0.2%）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。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。

き重大な副作用として追記した。

2) その他の副作用

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満
感染症および寄生虫症	上気道感染		インフルエンザ
血液およびリンパ系障害		貧血	
神経系障害			頭痛、末梢性感覚ニューロパチー
心臓障害			心房細動
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難、咳嗽		
胃腸障害		下痢、悪心、嘔吐	
筋骨格系および結合組織障害			筋痙攣
一般・全身障害および投与部位の状	疲労	発熱	末梢性浮腫

態				
頻度は併用療法の海外第 III 相臨床試験及び国際共同第 III 相臨床試験の集計結果による。				
4.高齢者への投与 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。				65 歳未満の患者と比較し、有効性及び安全性に対して差は認められていないが、高齢者に対する一般的な注意喚起として設定した。
5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合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。また、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。 [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。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。] 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[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。]				妊婦及び授乳中の女性に対する本剤の安全性は確立されていないため本注意喚起を設定した。 審査の過程で本文を変更した。
6.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。				小児等を対象とした臨床試験は実施されていないことから設定した。
7. 臨床検査結果に及ぼす影響 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 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 抗体の評価が不能となる。したがって DTT を用いて不規則抗体をスクリーニングした場合は、Kell 抗原陰性の赤血球製剤を使用すること。 ¹⁾ （「重要な基本的注意」の項参照） 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。				(1) 本剤投与により間接クームス試験において陽性反応を示す可能性があるため臨床試験に基づき設定した。 (2) 本剤は血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果を干渉し治療効果判定に影響を及ぼす可能性があるため、本剤の海外添付文書に基づき設定した。

<p>8.適用上の注意</p> <p>1) 調製時</p> <p>(1) 患者の体重に基づいて本剤の投与量を算出し、投与に必要なバイアル数を決定する。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 穏やかに混和し、振盪又は凍結させないこと。</p> <p>2) 投与時</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 本剤の希釈液を投与する際は、パイロジェンフリーで蛋白結合性の低いポリエーテルスルホン製のインラインフィルター（ポアサイズ 0.2μm）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フローレギュレーターを備えた投与セットを用いること。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>臨床試験に基づき設定した。</p> <p>2) 投与時，(2)について，本剤の投与液は無菌的に調製されるため，微生物の混入リスクは低いと考えるが，使用時の安定性試験及び微生物チャレンジ試験の結果に基づき，本剤の希釈後の温度及び最大の投与時間を設定した。</p>
<p>9.その他の注意</p> <p>本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.7%（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。</p>	<p>本剤の臨床試験における抗体産生の発現頻度に基づき設定した。</p>

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

ダラツムマブ（遺伝子組換え）は、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長（平成28年7月14日付薬生薬審発0714第2号）により「INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称」に公示された。

JAN：

（日本名）ダラツムマブ（遺伝子組換え）

（英名）Daratumumab (Genetical Recombination)

化学名

（日本名）

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（ γ 1鎖）2本及び214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。

（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 (γ 1-chains) consisting of 452 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

1.9.2 INN

daratumumab（WHO Drug Information, Vol. 24 No. 1, 2010 Recommended INN: List 63, p. 49に掲載）

1.9.3 構造式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	SYLAWYQQKP	GQAPRLLIYD
ASNRATGIPA	RFSGSGSGTD	FTLTISSELP	EDFAVYYCQQ	RSNWPPTFGQ
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

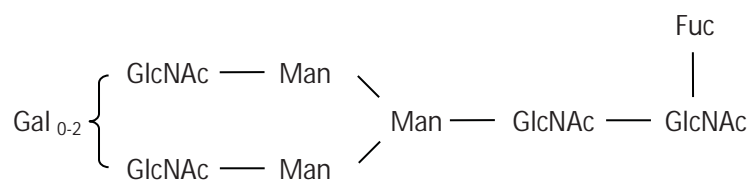
H 鎖

EVQLLESFGG	LVQPGGSLRL	SCAVSGFTFN	SFAMSWVRQA	PGKGLEWVSA
ISGSGGGTTY	ADSVKGRFTI	SRDNSKNTLY	LQMNSLRAED	TAVYFCAKDK
ILWFGEPEVFD	YWGQGTLLTV	SSASTKGPSV	FPLAPSSKST	SGGTAALGCL
VKDYFPEPVT	VSWNSGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSLV	VTVPSSSLGT
QTYICNVNHK	PSNTKVDKRV	EPKSCDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ
YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN	GKEYKCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSR	EEMTKNQVSL	TCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTTT
PVLDSGDSFF	LYSKLTVDKS	RWQQGNVFSC	SVMHEALHNN	YTQKSLSLSP

GK

H 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N302：糖鎖結合；H 鎖 K452：部分的プロセシング
L 鎖 C214－H 鎖 C225，H 鎖 C231－H 鎖 C231，H 鎖 C234－H 鎖 C234：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



$\text{C}_{6466}\text{H}_{9996}\text{N}_{1724}\text{O}_{2010}\text{S}_{42}$ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖： $\text{C}_{2204}\text{H}_{3404}\text{N}_{582}\text{O}_{672}\text{S}_{16}$

L 鎖： $\text{C}_{1029}\text{H}_{1598}\text{N}_{280}\text{O}_{333}\text{S}_5$

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について、本申請に係る内容を次ページより示す。

化学名・別名	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 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。（別名：ダラツムマブ（遺伝子組換え）及びその製剤）											
構造式	アミノ酸配列及び主な糖鎖の推定構造は別紙に記載する。											
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫											
用法・用量	通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 16 mg/kg を以下の投与間隔で点滴静注する。 レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合： 1 週間間隔（1～8 週目）、2 週間間隔（9～24 週目）及び 4 週間間隔（25 週目以降） ボルテゾミド及びデキサメタゾン併用の場合： 1 週間間隔（1～9 週目）、3 週間間隔（10～24 週目）及び 4 週間間隔（25 週目以降）											
劇薬等の指定												
市販名及び有効成分・分量	原体：ダラツムマブ（遺伝子組換え） 製剤：ダラザレックス点滴静注 100 mg（1 バイアル中、ダラツムマブ（遺伝子組換え）を 100 mg 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）を 400 mg 含有）											
毒性	単回投与毒性											
	<table><tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>概略の致死量（mg/kg）¹⁾</td></tr><tr><td>チンパンジー</td><td>静脈内</td><td>♂♀：5</td></tr></table>			動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg） ¹⁾	チンパンジー	静脈内	♂♀：5			
	動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg） ¹⁾									
	チンパンジー	静脈内	♂♀：5									
	1) 単回投与毒性試験を実施していないため、6 週間反復投与毒性試験の初回投与時の結果から求めた。											
反復投与毒性												
<table><tr><td>動物種</td><td>投与期間 投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/週)</td><td>無毒性量 (mg/kg/週)</td><td>主な所見</td></tr><tr><td>チンパンジー</td><td>6 週間 (1 回/週) 静脈内</td><td>0 → 5²⁾ 0 → 25³⁾</td><td>< 5</td><td>≥5: 気管粘液 ↑、排便、好中球・APTT ↑、リンパ球・血小板・IgG・IgM ↓ 5: 死亡（♀1） 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 ↑、気管及び鼻孔から泡沫状液体の大量排出） 25: サイトカイン放出反応（くしゃみ、粘液 ↑）、粘膜蒼白、下痢、軟便、食欲低下</td></tr></table>			動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見	チンパンジー	6 週間 (1 回/週) 静脈内	0 → 5 ²⁾ 0 → 25 ³⁾	< 5	≥5: 気管粘液 ↑、排便、好中球・APTT ↑、リンパ球・血小板・IgG・IgM ↓ 5: 死亡（♀1） 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 ↑、気管及び鼻孔から泡沫状液体の大量排出） 25: サイトカイン放出反応（くしゃみ、粘液 ↑）、粘膜蒼白、下痢、軟便、食欲低下
動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見								
チンパンジー	6 週間 (1 回/週) 静脈内	0 → 5 ²⁾ 0 → 25 ³⁾	< 5	≥5: 気管粘液 ↑、排便、好中球・APTT ↑、リンパ球・血小板・IgG・IgM ↓ 5: 死亡（♀1） 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 ↑、気管及び鼻孔から泡沫状液体の大量排出） 25: サイトカイン放出反応（くしゃみ、粘液 ↑）、粘膜蒼白、下痢、軟便、食欲低下								
2) 溶媒投与の 1 週間後に、ダラツムマブ 5 mg/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 5 mg/kg を計 6 回、静脈内持続投与）。												
3) 5 mg/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 10 mg を静脈内にボラスで前投与し、その 24 時間後にダラツムマブ 25 mg/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。												

副作用	<p>副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 511/ 674 例＝75.8% [日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（54767414MMY3003 試験），海外第Ⅲ相試験（54767414MMY3004 試験），海外第Ⅱ相試験（54767414MMY2002 試験 16mg/kg のみ），海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（GEN501 試験 Part 2 16mg/kgのみ）]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infusion reaction</td><td>312/674 (46.3%)</td></tr> <tr> <td>血小板減少症*</td><td>112/674 (16.6%)</td></tr> <tr> <td>疲労*</td><td>92/674 (13.6%)</td></tr> <tr> <td>咳嗽*</td><td>82/674 (12.2%)</td></tr> <tr> <td>呼吸困難*</td><td>79/674 (11.7%)</td></tr> <tr> <td>好中球減少症</td><td>73/674 (10.8%)</td></tr> <tr> <td>上気道感染*</td><td>73/674 (10.8%)</td></tr> <tr> <td>悪心*</td><td>63/674 (9.3%)</td></tr> <tr> <td>下痢*</td><td>54/674 (8.0%)</td></tr> <tr> <td>貧血*</td><td>53/674 (7.9%)</td></tr> <tr> <td>発熱*</td><td>45/674 (6.7%)</td></tr> <tr> <td>嘔吐*</td><td>45/674 (6.7%)</td></tr> </tbody> </table> <p>*Infusion reaction を含む</p>	副作用の種類	例数	Infusion reaction	312/674 (46.3%)	血小板減少症*	112/674 (16.6%)	疲労*	92/674 (13.6%)	咳嗽*	82/674 (12.2%)	呼吸困難*	79/674 (11.7%)	好中球減少症	73/674 (10.8%)	上気道感染*	73/674 (10.8%)	悪心*	63/674 (9.3%)	下痢*	54/674 (8.0%)	貧血*	53/674 (7.9%)	発熱*	45/674 (6.7%)	嘔吐*	45/674 (6.7%)
副作用の種類	例数																										
Infusion reaction	312/674 (46.3%)																										
血小板減少症*	112/674 (16.6%)																										
疲労*	92/674 (13.6%)																										
咳嗽*	82/674 (12.2%)																										
呼吸困難*	79/674 (11.7%)																										
好中球減少症	73/674 (10.8%)																										
上気道感染*	73/674 (10.8%)																										
悪心*	63/674 (9.3%)																										
下痢*	54/674 (8.0%)																										
貧血*	53/674 (7.9%)																										
発熱*	45/674 (6.7%)																										
嘔吐*	45/674 (6.7%)																										
会社	ヤンセンファーマ株式会社 製剤：製造																										

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	SYLAWYQQKP	GQAPRLLIYD
		└──────────┘		
ASNRATGIPA	RFSGSGSGTD	FTLTISSELP	EDFAVYYCQQ	RSNWPPTFGQ
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
			└──────────┘	
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

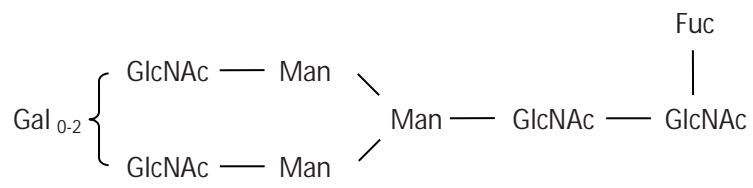
H鎖

EVQLLES GGG	LVQPGGSLRL	SCAVSGFTFN	SFAMSWVRQA	PGKGLEWVSA
		└──────────┘		
ISGSGGGTY Y	ADSVKGRFTI	SRDNSKNTLY	LQMNSLRAED	TAVYFCAKDK
ILWFGE PVFD	YWGQGT LVTV	SSASTKGPSV	FPLAPSSKST	SGGTAALGCL
		└──────────┘		
VKDYFPEPVT	VSWNSGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSSV	VTVPSSSLGT
└──┘				
QTYICNVN HK	PSNTKV DKRV	EPKSCDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ
	└──┘			
YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN	GKEYKCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSR	EEMTKNQVSL	TCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYK TTP
		└──┘		
PVLDS DGSFF	LYSKLTVDKS	RWQQGNVFSC	SVMHEALH NH	YTQKSLSLSP

GK

H鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N302：糖鎖結合；H鎖 K452：部分的プロセシング；
L鎖 C214－H鎖 C225，H鎖 C231－H鎖 C231，H鎖 C234－H鎖 C234：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



別紙様式 1

生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ

一般名：	ダラツムマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ダラザレックス [®] 点滴静注 100 mg, 同 400 mg
申請者：	ヤンセンファーマ株式会社
効能・効果：	再発又は難治性の多発性骨髄腫
用法・用量：	通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 16 mg/kg を以下の投与間隔で点滴静注する。 レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合： 1 週間間隔（1～8 週目）、2 週間間隔（9～24 週目）及び 4 週間間隔（25 週目以降） ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合： 1 週間間隔（1～9 週目）、3 週間間隔（10～24 週目）及び 4 週間間隔（25 週目以降）
生物由来原材料の使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 <input type="checkbox"/> 不使用
使用した生物由来原材料	<input type="checkbox"/> 人由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> 人由来成分（血液、尿、その他）、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞
生物由来原料の使用目的	<input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
原材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（ ）
当該生物由来原材料不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別添 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別添 1 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料 ()、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他 ()
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	宿主細胞 (CHO 細胞) を用いてダラツムマブ産生細胞株 XXXXXXXXXX を作製し、MCB 及び WCB を構築した。MCB 及び WCB は、ICH Q5A 及び Q5D に従って純度試験を行い、いずれも細菌、真菌、マイコプラズマ及びウシ又は外来性ウイルスの混入は認められなかった。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	実施せず
製造工程の概要 (フローチャート) ^{注5)} ^{注6)} (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別添 2 参照

注 1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料又は材料毎に作成する。

注 2) 動物種、使用部位も記載する。

注 3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

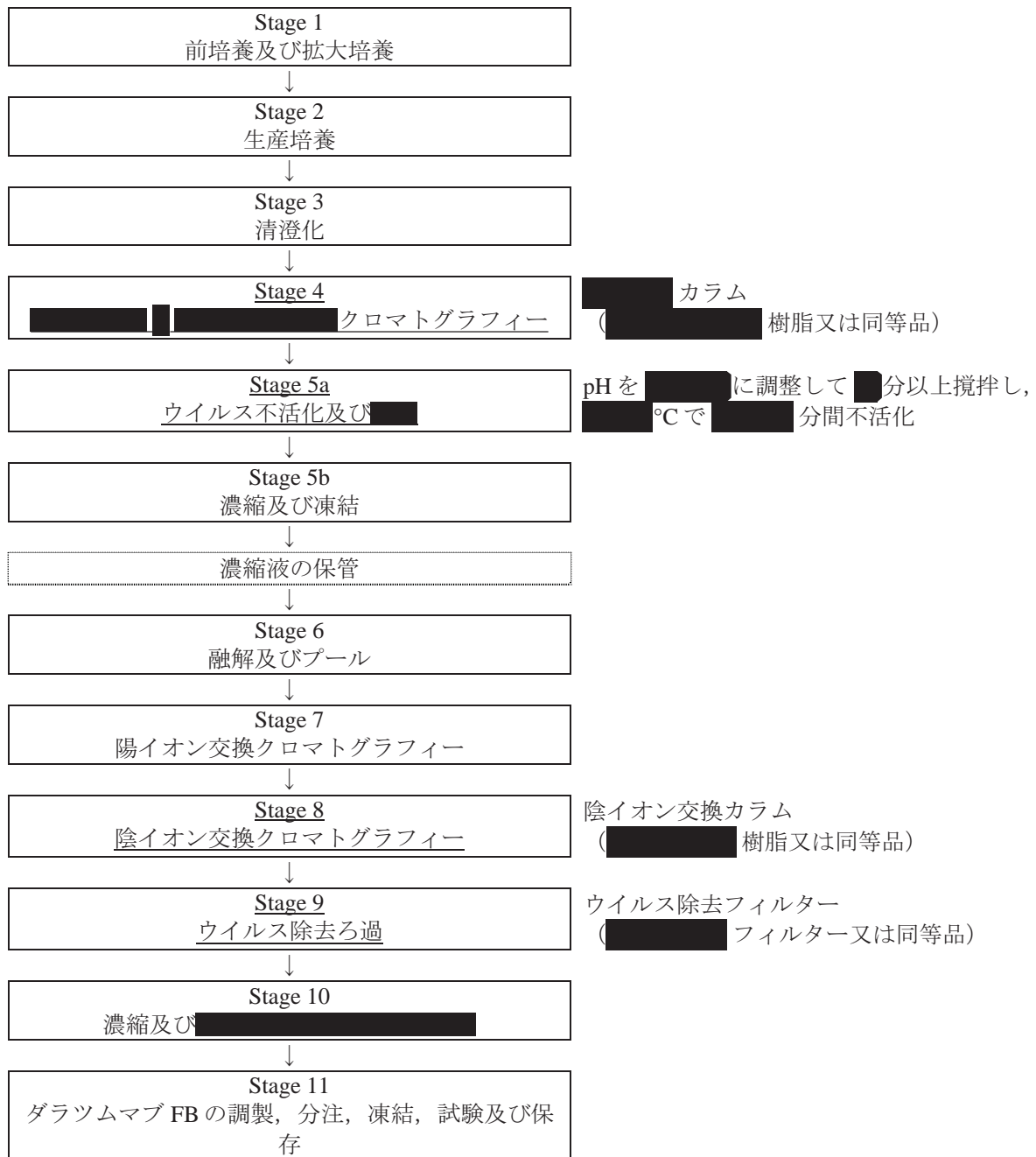
注 4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇 (共通となる原料又は材料名) と同じ」と記載してもよい。

注 6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注 7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別添 1 製造工程の概要（フローチャート）



_____ : ウイルスの不活化及び除去工程

別添 2 ウイルスクリアランス試験結果の概要

製造工程におけるウイルススクリアランス能は、ICH Q5A に従いウイルススクリアランス試験を実施し、評価した。特異的モデルウイルスとしては、CHO 細胞株に存在しうる内在性レトロウイルスと同じ科に属する異種指向性マウス白血病ウイルス（XMuLV）を、非特異的モデルウイルスとしては、特性の異なる様々なウイルスとしてマウスマイニュートウイルス（MVM）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）及びレオウイルス 3 型（REO）を選択した。

製造工程のうちウイルス除去／不活化に関与する[redacted]クロマトグラフィー（Stage 4）工程、ウイルス不活化及び[redacted]（Stage 5a）工程、陰イオン交換クロマトグラフィー（Stage 8）工程及びウイルス除去ろ過（Stage 9）工程におけるウイルススクリアランス指数を表 1 に示す。なお、ワーストケースでのウイルススクリアランス能を評価するため、測定結果のうち最も低い値で評価した。

表 1 ウイルスクリアランス指数

工程	ウイルススクリアランス指数 ¹⁾ (log ₁₀)			
	XMuLV	MVM	PRV	REO
[redacted]クロマトグラフィー（Stage 4）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス不活化及び[redacted]（Stage 5a）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
陰イオン交換クロマトグラフィー（Stage 8）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過（Stage 9）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総クリアランス指数	>16.7 (0.7)	9.6 (0.6)	>15.2(0.6) ³⁾	>9.2 (0.6) ³⁾
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				

以上の結果より、ダラツムマブの製造工程は十分なウイルススクリアランス能を有することが確認された。

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・ 参考資料
3.2 データ又は報告書			
3.2.S	m3-2-s-drug-substance	社内資料	評価資料
3.2.P	m3-2-p-drug-product	社内資料	評価資料
3.2.A	m3-2-a-appendices	社内資料	評価資料
3.2.R	m3-2-r-regional-information	社内資料	評価資料
3.3 参考文献			
3.3	m3-3-literature references	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1	Binding of HuMax-CD38 and HuMab-3003-003 to human CD38	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-002	評価資料
4.2.1.1.2	Binding epitopes of HuMax-CD38 and HuMab-3003-003	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-008	評価資料
4.2.1.1.3	Induction of complement-dependent cytotoxicity of CD38-specific antibodies HuMax-CD38 and HuMab-3003-003	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-003	評価資料
4.2.1.1.4	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity mediated by HuMab-3003-003 and HuMax-CD38	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-004	評価資料
4.2.1.1.5	Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of daratumumab in lymphoma and multiple myeloma	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-115	評価資料
4.2.1.1.6	Capacity of daratumumab (HuMax-CD38) and HuMab-3003-003 to affect CD38 enzyme activity	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-013	評価資料
4.2.1.1.7	Induction of B cell apoptosis by daratumumab and HuMab-3003-003	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-011	評価資料
4.2.1.1.8	Daratumumab induces programmed cell death <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> via Fc gamma receptor-mediated crosslinking	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-116	評価資料
4.2.1.1.9	Evaluation of therapy with HuMax-CD38 and HuMab-3003-003 in a human lymphoma xenograft model in SCID mice using optical imaging	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-007	評価資料
4.2.1.1.10	Assessment of minimal HuMax-CD38 dose required to inhibit outgrowth of a xenograft of human lymphoma cells in SCID mice, using optical imaging	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-017	評価資料
4.2.1.1.11	Immunohistochemical analysis of binding of HuMab-3003-003 and HuMax-CD38 to human lymphoid and non-lymphoid tissue	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-006	評価資料
4.2.1.1.12	Immunohistochemical analysis of binding of HuMab-3003-003 and HuMax-CD38 to lymphoid tissue of various species	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-010	評価資料
4.2.1.1.13	Examination of cynomolgus and rhesus monkey cross-reactivity of HuMax-CD38 and HuMab-3003-003	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-005	評価資料
4.2.1.1.14	Binding of HuMab-3003-003 and HuMax-CD38 to cynomolgus monkey and human blood cells	ヤンセンファーマ 社内資料 SR3003-06-31	評価資料
4.2.1.1.15	Comparison of human and chimpanzee CD38 and interaction with HuMax-CD38	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-014	評価資料
4.2.1.1.16	A Non-GLP Flow Cytometry Cross-reactivity Study with HuMax-CD38 () Test Article in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Chimpanzees and Humans	ヤンセンファーマ 社内資料 BKV00001	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.2 副次的薬理試験			
4.2.1.2.1	Studies on possible agonistic effects of HuMax-CD38 and HuMab-3003-003 on proliferation, IL-6 and IFN γ production by human PBMCs	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-012	評価資料
4.2.1.2.2	Investigation of the potential agonistic effect of HuMax-CD38 on cytokine release by human PBMCs	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-016	評価資料
4.2.1.2.3	Studies on the capacity of HuMax-CD38 to mediate proliferation and cytokine release of human blood cells: <i>ex vivo</i> treatment of whole blood samples and isolated Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs)	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-018	評価資料
4.2.1.2.4	Capacity of HuMax-CD38 to mediate cytokine release of <i>ex vivo</i> treated human blood cells. Comparison to other therapeutic antibodies	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-020	評価資料
4.2.1.2.5	Binding of HuMax-CD38 to Chimpanzee and Human Peripheral Blood Mononuclear Cells	ヤンセンファーマ 社内資料 BKV00013	評価資料
4.2.1.2.6	Binding of HuMax-CD38 to Chimpanzee and Human Platelets at 4° C and at Room Temperature	ヤンセンファーマ 社内資料 BKV00015	評価資料
4.2.1.2.7	Antibody induced complement mediated lysis of human erythrocytes	ヤンセンファーマ 社内資料 SR3003-06-67	評価資料
4.2.1.3 安全性薬理試験			
4.2.1.3.1 (4.2.3.2.2の 重複記載)	HuMax-CD38 Multiple Dose Safety Study in Chimpanzees with a 2-month Recovery Period	ヤンセンファーマ 社内資料 8754-0701	評価資料
4.2.1.3.2 (4.2.3.2.1の 重複記載)	HuMab-CD38 (): Pilot Toxicology and Pharmacokinetic Study in Cynomolgus Monkeys with a Two Month Recovery Period	ヤンセンファーマ 社内資料 509809	参考資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
4.2.1.4.1	Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody daratumumab	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-069	評価資料
4.2.1.4.2	The therapeutic human anti-CD38 antibody daratumumab improves the anti-myeloma effect of newly emerging multi-drug therapies	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB3003-070	評価資料
4.2.2 薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書			
4.2.2.1.1	Validation of ELISA Method for the Determination of HuMax-CD38 in Chimpanzee Serum Samples	ヤンセンファーマ 社内資料 BKV00009	評価資料
4.2.2.1.2	Validation of ELISA Method for the Detection of Antibodies Directed Against HuMax-CD38 F(ab') ₂ Fragments in Chimpanzee Serum Samples	ヤンセンファーマ 社内資料 BKV00005	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.2.2 吸収			
4.2.2.2.1 (4.2.3.2.2の 重複記載)	HuMax-CD38 Multiple Dose Safety Study in Chimpanzees with a 2-month Recovery Period	ヤンセンファーマ 社内資料 8754-0701	評価資料
4.2.2.3 分布			
	該当資料なし		
4.2.2.4 代謝			
	該当資料なし		
4.2.2.5 排泄			
	該当資料なし		
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
	該当資料なし		
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
	該当資料なし		
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
4.2.3.2.1	HuMab-CD38 () : Pilot Toxicology and Pharmacokinetic Study in Cynomolgus Monkeys with a Two Month Recovery Period	ヤンセンファーマ 社内資料 509809	参考資料
4.2.3.2.2	HuMax-CD38 Multiple Dose Safety Study in Chimpanzees with a 2-month Recovery Period	ヤンセンファーマ 社内資料 8754-0701	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.3 その他の試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
	該当資料なし		
4.2.3.6 局所刺激性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.4 依存性試験			
	該当資料なし		

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.7 その他の試験			
4.2.3.7.7.1	HuMab-CD38-FITC: An Immunohistochemical Investigation of Cross-Reactivity in a Range of Cynomolgus Monkey Tissues	ヤンセンファーマ 社内資料 510547	評価資料
4.2.3.7.7.2	Tissue Cross-Reactivity of FITC-labeled HuMax-CD38 with Chimpanzee Tissues <i>Ex Vivo</i>	ヤンセンファーマ 社内資料 BKV00003	評価資料
4.2.3.7.7.3	HuMax-CD38-FITC: An Immunohistochemical Investigation of Cross-Reactivity in a Range of Human Tissues	ヤンセンファーマ 社内資料 260571	評価資料
4.3 参考文献			
4.3.1 薬理試験			
4.3.1.1	CD38 and CD157: a long journey from activation markers to multifunctional molecules.	Quarona V, et al. Cytometry B Clin Cytom. 2013;84:207-17.	参考資料
4.3.1.2	Structures and activities of cyclic ADP-ribose, NAADP and their metabolic enzymes.	Lee HC, et al. Mol Cell Biochem. 1999;193:89-98.	参考資料
4.3.1.3	Human CD38 is an authentic NAD(P)+ glycohydrolase.	Berthelie V, et al. Biochem J. 1998;330:1383-90.	参考資料
4.3.1.4	CD38 in hematopoietic malignancies.	Konopleva M, et al. Chem Immunol. 2000;75:189-206.	参考資料
4.3.1.5	Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma.	Lin P, et al. Am J Clin Pathol. 2004;121:482-8.	参考資料
4.3.1.6	<i>In vivo</i> cytotoxicity of type I CD20 antibodies critically depends on Fc receptor ITAM signaling.	de Haij S, et al. Cancer Res. 2010;70:3209-17.	参考資料
4.3.1.7	ADP-ribosyl cyclase and CD38 catalyze the synthesis of a calcium-mobilizing metabolite from NADP.	Aarhus R, et al. J Biol Chem. 1995;270:30327-33.	参考資料
4.3.1.8	Topological requirements and signaling properties of T cell-activating, anti-CD28 antibody superagonists.	Lühder F, et al. J Exp Med. 2003;197(8):955-66.	参考資料
4.3.1.9	Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412.	Suntharalingam G, et al. N Engl J Med. 2006;355:1018-28.	参考資料
4.3.1.10	"Cytokine storm" in the phase I trial of monoclonal antibody TGN1412: better understanding the causes to improve preclinical testing of immunotherapeutics.	Stebbing R, et al. J Immunol. 2007;179:3325-31.	参考資料
4.3.1.11	Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology.	Malavasi F, et al. Physiol Rev. 2008;88:841-86.	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.1.12	CD38 autoimmunity: recent advances and relevance to human diabetes.	Antonelli A, et al. J Endocrinol Invest. 2004;27:695-707.	参考資料
4.3.1.13	CD38/CD31 interactions activate genetic pathways leading to proliferation and migration in chronic lymphocytic leukemia cells.	Deaglio S, et al. Mol Med. 2010;16:87-91.	参考資料
4.3.1.14	Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing.	Chapuy GI, et al. Transfusion. 2015;55:1545-54.	参考資料
4.3.1.15	Mice deficient for the ecto-nicotinamide adenine dinucleotide glycohydrolase CD38 exhibit altered humoral immune responses.	Cockayne DA, et al. Blood. 1998;92(4):1324-33.	参考資料
4.3.1.16	CD38 controls the innate immune response against Listeria monocytogenes.	Lischke T, et al. Infect Immun. 2013;81(11):4091-9.	参考資料
4.3.1.17	Mice deficient in CD38 develop an attenuated form of collagen type II-induced arthritis.	Postigo J, et al. PLoS One. 2012;7(3): e33534.	参考資料
4.3.1.18	Suppressed insulin signaling and increased apoptosis in CD38-null islets.	Johnson JD, et al. Diabetes. 2006;55:2737-46.	参考資料
4.3.1.19	Cluster of differentiation 38 (CD38) mediates bile acid-induced acinar cell injury and pancreatitis through cyclic ADP-ribose and intracellular calcium release.	Orabi AI, et al. J Biol Chem. 2013;288(38):27128-37.	参考資料
4.3.1.20	Regulation of renin release via cyclic ADP-ribose-mediated signaling: evidence from mice lacking CD38 gene.	Xiong J, et al. Cell Physiol Biochem. 2013;31:44-55.	参考資料
4.3.1.21	CD38 and its role in oxytocin secretion and social behavior.	Higashida H, et al. Horm Behav. 2012;61:351-8.	参考資料
4.3.1.22	The roles of oxytocin and CD38 in social or parental behaviors.	Lopatina O, et al. Front Neurosci. 2013;6:1-12.	参考資料
4.3.1.23	NAD(P)H oxidase-dependent intracellular and extracellular O ₂ ⁻ production in coronary arterial myocytes from CD38 knockout mice.	Xu M, et al. Free Radic Biol Med. 2012;52(2):357-65.	参考資料
4.3.1.24	Altered CD38/Cyclic ADP-ribose signaling contributes to the asthmatic phenotype.	Jude JA, et al. J Allergy (Cairo). 2012;2012:289468.	参考資料
4.3.1.25	Disordered osteoclast formation and function in a CD38 (ADP-ribosyl cyclase)-deficient mouse establishes an essential role for CD38 in bone resorption.	Sun L, et al. FASEB J. 2003;17:369-75.	参考資料
4.3.1.26	Anti-CD38 autoimmunity in patients with chronic autoimmune thyroiditis or Graves' disease.	Antonelli A, et al. Clin Exp Immunol. 2001;126:426-31.	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.3.1.27	All-trans retinoic acid upregulates reduced CD38 transcription in lymphoblastoid cell lines from Autism spectrum disorder.	Riebold M, et al. Mol Med. 2011;17(7-8):799-806.	参考資料
4.3.2 薬物動態試験			
	該当資料なし		
4.3.3 毒性試験			
4.3.3.1	Predictive power of preclinical studies in animals for the immunogenicity of recombinant therapeutic proteins in humans.	Bugelski PJ, Treacy G. Curr Opin Mol Ther. 2004;6(1):10-6.	参考資料
4.3.3.2	Production and Quality Control of Monoclonal Antibodies. Directive 75/318/EEC.	European Medicines Agency Guideline. 1995.	参考資料
4.3.3.3	Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. 1997.	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ有無
5.2 全臨床試験一覧表				
5.3 臨床試験報告書				
5.3.1 生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4.1	Validation of Daratumumab-specific Immunofixation Reflex Assay (DIRA) to confirm daratumumab interference in serum IFE testing (Report TR2015-V-015)	ヤンセンファーマ社内資料:VAL0001	参考資料	無
5.3.1.4.2	CP2014V-026: Partial Validation of the Method Transfer for the Quantification of JNJ-54767414 (Daratumumab; HuMax-CD38 Monoclonal Antibody) in Human Serum from the Bio Analytical Research Corporation (BARC) Laboratory to Biologics Clinical Pharmacology (BCP), Janssen R&D, LLC Laboratory	ヤンセンファーマ社内資料:CP2014V-026	参考資料	無
5.3.1.4.3	Full Validation of an Electrochemiluminescence-Based Immunoassay for the Quantification of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Human Serum on the Meso Scale Discovery Platform	ヤンセンファーマ社内資料:CP2015V-012	評価資料	無
5.3.1.4.4	Validation of ECL Methodology to Detect Antibodies to Daratumumab in Human Serum (Report 33199)	ヤンセンファーマ社内資料:33199	参考資料	無
5.3.1.4.5	Validation of a Method to Detect Antibodies to JNJ-54767414 (Daratumumab) in Serum Samples from Humans (Report CP2014V-052)	ヤンセンファーマ社内資料:CP2015V-052	評価資料	無
5.3.1.4.6	Cross-Validation of a Method to Detect Antibodies to daratumumab (JNJ-54767414) in Serum Samples from Humans (CP2014V-065)	ヤンセンファーマ社内資料:CP2014V-065	参考資料	無
5.3.1.4.7	Validation of a Cell-based Binding Assay to Detect Neutralizing Antibodies to JNJ-54767414 (Daratumumab) in Human Serum	ヤンセンファーマ社内資料:CP2014V-049	参考資料	無
5.3.1.4.8	Report for the Validation of Method BTM-1744-R0: Determination of Thalidomide in Acidified K2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	ヤンセンファーマ社内資料:FR0-R2936	参考資料	無
5.3.1.4.9	Report for the Validation of Method BTM-1729-R0: Determination of Pomalidomide in K2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	ヤンセンファーマ社内資料:FR0-R2935	参考資料	無
5.3.1.4.10	Validation of a method for the determination of bortezomib in human plasma samples	ヤンセンファーマ社内資料:PRA. NL. SML. 1554	参考資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書				
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書				
	該当資料なし			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ有無
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書				
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analysis Report – Relapsed and Refractory Multiple Myeloma	ヤンセンファーマ社内資料 (PPK Report-1 2015)	評価資料	有
5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Report – Population Pharmacokinetic Analysis Report of Daratumumab in Combination Therapy in Patients With Multiple Myeloma who Have Received at Least 1 Prior Therapy	ヤンセンファーマ社内資料 (PPK Report-2 2016)	評価資料	有
5.3.3.5.3	Population Pharmacokinetics Report	ヤンセンファーマ社内資料 (PPK Report-3 2016)	評価資料	有
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書				
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1.1-1	Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号 : 54767414MMY3003	評価資料	有
5.3.5.1.2-1	Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号 : 54767414MMY3004	評価資料	有
5.3.5.2 非対照試験報告書				
5.3.5.2.1-1	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号 : 54767414MMY2002	評価資料	有
5.3.5.2.1-2	Addendum to Clinical Study Report dated 12 May 2015 _Addendum 1	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号 : 54767414MMY2002	評価資料	無
5.3.5.2.1-3	Addendum to Clinical Study Report dated 12 May 2015 _Addendum 2	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号 : 54767414MMY2002	評価資料	有
5.3.5.2.2-1	Daratumumab (HuMax-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma - Open-label, Dose-Escalation Followed by Open-Label, Single-Arm Study	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号 : GEN501	評価資料	有
5.3.5.2.2-2	Addendum to Clinical Study Report dated 14 May 2015 Addendum 1	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号 : GEN501	評価資料	無
5.3.5.2.2-3	Addendum to Clinical Study Report dated 14 May 2015 Addendum 2	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号 : GEN501	評価資料	有
5.3.5.2.3-1	A Phase 1 Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Japanese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号 : 54767414MMY1002	評価資料	有
5.3.5.2.4-1	A Phase 1b Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Japanese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号 : 54767414MMY1005	評価資料	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				
5.3.5.3.1	120-Day Safety Update	ヤンセンファーマ社内資料	評価資料	有

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ有無
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Safety	ヤンセンファーマ社内資料	—	—
5.3.5.3.3	120-Day Safety Update	ヤンセンファーマ社内資料	評価資料	有
5.3.5.3.4	Integrated Summary of Safety	ヤンセンファーマ社内資料	—	—
5.3.5.3.5	追加解析報告書	ヤンセンファーマ社内資料	—	—
5.3.5.3.6	追加解析報告書	ヤンセンファーマ社内資料	—	—
5.3.5.4 その他の試験報告書				
5.3.5.4.1-1	An Open label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase 1/2 Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：GEN503	参考資料	無
5.3.5.4.2-1	An Open-label, Multicenter, Phase 1b Study of JNJ-54767414 (HuMax® CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination with Backbone Regimens for the Treatment of Subjects with Multiple Myeloma	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：54767414MMY1001	参考資料	無
5.3.5.4.3	Analysis of Potential Biomarkers (Immune Phenotyping, CD38 expression, and Cytokines) in Multiple Myeloma subjects treated with single-agent Daratumumab in MMY2002 clinical study	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：54767414MMY2002	参考資料	無
5.3.5.4.4	Analysis of minimal residual disease (MRD) in two Phase 3 relapsed or refractory multiple myeloma clinical studies adding Daratumumab to standard of care regimens: (1)MMY3003 (Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone) (2)MMY3004 (Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone vs. Bortezomib and Dexamethasone)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：54767414MMY3003, 54767414MMY3004	参考資料	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
5.3.6.1	市販後に報告された重篤な有害事象一覧	ヤンセンファーマ社内資料	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録				
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表				
5.3.7.1.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：54767414MMY3003	評価資料	無
5.3.7.1.2	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：54767414MMY3004	評価資料	無
5.3.7.1.3	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：54767414MMY2002	評価資料	無
5.3.7.1.4	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：GEN501	評価資料	無
5.3.7.1.5	5.3.5.2.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：54767414MMY1002	評価資料	無
5.3.7.1.6	5.3.5.2.4に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：54767414MMY1005	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ有無
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表				
5.3.7.2.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号： 54767414MMY3003	評価資料	無
5.3.7.2.2	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号： 54767414MMY3004	評価資料	無
5.3.7.2.3	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号： 54767414MMY2002	評価資料	無
5.3.7.2.4	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号：GEN501	評価資料	無
5.3.7.2.5	5.3.5.2.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号： 54767414MMY1002	評価資料	無
5.3.7.2.6	5.3.5.2.4に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号： 54767414MMY1005	評価資料	無
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表				
5.3.7.3.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号： 54767414MMY3003	評価資料	無
5.3.7.3.2	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号： 54767414MMY3004	評価資料	無
5.3.7.3.3	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号： 54767414MMY2002	評価資料	無
5.3.7.3.4	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号：GEN501	評価資料	無
5.3.7.3.5	5.3.5.2.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号： 54767414MMY1002	評価資料	無
5.3.7.3.6	5.3.5.2.4に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号： 54767414MMY1005	評価資料	無
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表				
5.3.7.4.1	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号： 54767414MMY3003	評価資料	無
5.3.7.4.2	5.3.5.1.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号： 54767414MMY3004	評価資料	無
5.3.7.4.3	5.3.5.2.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号： 54767414MMY2002	評価資料	無
5.3.7.4.4	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号：GEN501	評価資料	無
5.3.7.4.5	5.3.5.2.3に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号： 54767414MMY1002	評価資料	無
5.3.7.4.6	5.3.5.2.4に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内 資料 試験番号： 54767414MMY1005	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・ 参考資料	申請電子 データ有無
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図				
	該当資料なし			
5.4 参考文献				
5.4.1	参考文献	参考文献一覧表及び参 考文献を添付	参考資料	無