

**ダラキューロ[®]配合皮下注
に係る
医薬品リスク管理計画書**

ヤンセンファーマ株式会社

(別紙様式2)

ダラキューロ®配合皮下注に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ダラキューロ®配合皮下注	有効成分	ダラツムマブ (遺伝子組換え) / ボルヒアルロニダーゼアルファ (遺伝子組換え)
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和5年12月11日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
Infusion reaction	間質性肺疾患	低体重患者における安全性
間接クームス試験への干渉	溶血	
骨髄抑制		
感染症		
腫瘍崩壊症候群		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査 (DRQ1L)
全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査 (DRQ2L)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の提供
患者向け資材 (患者 ID カード) の提供
輸血検査部門向け資材 (輸血に関する注意点) の提供

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ヤンセンファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021年3月23日	薬効分類	87429
再審査期間	多発性骨髄腫：8年 全身性ALアミロイドーシス：10年	承認番号	30300AMX00250000
国際誕生日	2015年11月16日		
販売名	ダラキューロ®配合皮下注		
有効成分	ダラツムマブ（遺伝子組換え）／ ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1バイアル 15 mL 中にダラツムマブ（遺伝子組換え）として 1,800 mg 及び ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 30,000 単位を含有する注射剤		
用法及び用量	<p><多発性骨髄腫></p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には本剤 1 回 15 mL（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として 1,800 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え） 30,000 単位（2,000 単位/mL））を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法又は B 法の投与間隔で皮下投与する。</p> <p>A 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。</p> <p>B 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。</p> <p><全身性 AL アミロイドーシス></p> <p>他の薬剤との併用において、通常、成人には、本剤 1 回 15mL（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として 1,800mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 30,000 単位（2,000 単位/mL））を皮下投与する。</p> <p>投与間隔は、1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与とする。</p>		
効能又は効果	多発性骨髄腫 全身性 AL アミロイドーシス		

承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	承認履歴 2021年3月23日承認：多発性骨髄腫 2021年8月25日承認事項一部変更承認（効能・効果追加）：全身性ALアミロイドーシス

変更の履歴	
前回提出日：2023年9月12日	
変更内容の概要：	
<ol style="list-style-type: none"> 「2.医薬品安全性監視計画の概要」の「多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ1L）」に関する【安全性検討事項】の骨髄抑制に「（好中球減少・血小板減少・リンパ球減少）」を追記 「2.医薬品安全性監視計画の概要」の「多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ1L）」の登録期間を変更，特定使用成績調査（DRQ1L）実施計画書，実施要綱の改訂（添付資料） 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）」を改訂 	
変更理由：	
<ol style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（DRQ1L）の実施計画書の文言と統一するため。 特定使用成績調査（DRQ1L）の登録期間延長のため。 電子添文改訂に伴う追記・変更、及び記載整備のため。 	

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
Infusion reaction	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ダラキューロ®配合皮下注（以下、本配合剤）の同一有効成分を含むダラツムマブ点滴静注製剤の多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験において、ダラツムマブの投与を受けた被験者の半数以上に Infusion reaction の発現が認められており、また Grade 3 の事象も認められている。</p> <p>多発性骨髄腫（MM）：</p> <p>本配合剤の国際共同第Ⅲ相試験（以下、MMY3012 試験）における Infusion reaction の発現割合は、本配合剤投与群において 53.8%（140/260 例）、Grade 3 以上の事象は 8.1%（21/260 例）、重篤な事象は 1.9%（5 例/260 例）であった。主な Infusion reaction の症状は、悪寒、発熱及び疲労等であった。</p> <p>本配合剤の国際共同第Ⅱ相試験（本配合剤とレナリドミド/デキサメタゾン併用投与群及び本配合剤とボルテゾミブ/メルファラン/プレドニゾン併用投与群、以下、MMY2040 試験）における Infusion reaction の発現割合は 70.5%（93/132 例）、Grade 3 以上の事象は 5.3%（7/132 例）、重篤な事象は 1.5%（7/132 例）であった。</p> <p>本配合剤の海外共同第Ⅲ相試験（本配合剤投与群：本配合剤とポマリドミド/デキサメタゾン併用投与、対照群：ポマリドミド/デキサメタゾン併用投与、以下、MMY3013 試験）の本配合剤投与群における Infusion reaction の発現割合は 60.6%（86/142 例）、Grade 3 以上の事象は 12.0%（17/142 例）、重篤な事象は 2.1%（3/142 例）であった。</p> <p>全身性 AL アミロイドーシス（AMY）：</p> <p>未治療の AMY 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（本配合剤投与群：本配合剤とシクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用 193 例、対照群：シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用 188 例、以下 AMY3001 試験）における Infusion reaction の発現割合は、本配合剤投与群において 74.6%（144/193 例）、Grade 3 以上の事象は 6.7%（13/193 例）、重篤な事象は 2.6%（5/193 例）であった。</p> <p>以上の理由から、本配合剤の投与において Infusion reaction に関連した事象が発現する可能性があり、Grade 3 の事象も認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ1L）
 2. 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ2L）

【選択理由】

Infusion reaction に関連する情報を迅速に収集し、電子添文や適正使用資材を適切に改訂するなど、医療従事者及び患者に注意喚起し必要な安全対策を実施する。また、特定使用成績調査にて収集された症例データから発現状況を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供

【選択理由】

医療従事者に対し、重要な注意事項（Infusion reaction 軽減のための前投与及び投与後処置等）を情報提供し、適正使用に関する理解を促す。

間接クームス試験への干渉

重要な特定されたリスクとした理由：

赤血球の膜表面に微量に発現している CD38 に本配合剤の有効成分であるダラツムマブが結合すると、間接クームス試験の結果が偽陽性となる可能性がある。ダラツムマブを介した間接クームス試験結果への影響は、最終投与から 6 カ月後まで続く可能性がある。また、間接クームス試験への干渉は輸血遅延のリスクがあり、本配合剤の投与を受けている患者において輸血時の重要な情報であることから、重要な特定されたリスクに設定した。

多発性骨髄腫（MM）：

本配合剤の同一有効成分を含むダラツムマブ点滴静注製剤の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内外で実施された第 I 相及び第 II 相試験（MMY1001 試験，MMY1002 試験，MMY1005 試験，MMY2002 試験，GEN501 試験及び GEN503 試験，単独投与または併用療法；計 423 例）の併合解析では、0.9%（4/423 例）に認められ、当該 4 例はいずれも重篤な有害事象として報告された。本配合剤の MMY3012 試験の本配合剤投与群，MMY2040 試験及び MMY3013 試験の本配合剤投与群においては、間接クームス試験への干渉に関連した事象は認められなかった。

全身性 AL アミロイドーシス（AMY）：

AMY3001 試験の本配合剤投与群，対照群とも、間接クームス試験への干渉に関連した事象は認められなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

当該事象の発現率は低いものの、通常の安全性監視活動によって国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握し、電子添文や適正使用資材を適切に改訂するなど、医療従事者及び患者に注意喚起し必要な安全対策を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「臨床検査結果に及ぼす影響」の項及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供
 2. 患者向け資材（患者 ID カード）の提供
 3. 輸血検査部門向け資材（輸血に関する注意点）の提供

【選択理由】

医療従事者及び輸血検査部門に対し、重要な注意事項等（本配合剤投与前の輸血前検査、並びに不規則抗体検査におけるジチオスレイトール（DTT）処理等）を情報提供し、適正使用に関する理解を促す。加えて、患者向け資材として、輸血が予定されている又は輸血が必要になった場合に、本配合剤治療中又は最終投与から 6 カ月以内であることを医療従事者に提示できるよう、患者が常時携帯可能な患者 ID カードを配布する。

骨髓抑制

重要な特定されたリスクとした理由：

1) 好中球減少

多発性骨髄腫 (MM)：

MMY3012 試験における好中球減少の発現割合は、本配合剤投与群において 21.2% (55/260 例)，Grade 3 以上の事象は 14.6% (38/260 例)，重篤な事象は 0.8% (2/260 例) であった。MMY2040 試験における好中球減少の発現割合は 50.0% (66/132 例)，Grade 3 以上の事象は 41.7% (55/132 例)，重篤な事象は 6.1% (8/132 例) であった。

MMY3013 試験における好中球減少の発現割合は、本配合剤投与群 73.2% (104/142 例)，対照群 53.3% (80/150 例)，Grade 3 以上の事象は、本配合剤投与群 71.1% (101/142 例)，対照群 50.7% (76/150 例)，重篤な事象は、本配合剤投与群 4.9% (7/142 例)，対照群 2.7% (4/150 例) であった。

全身性 AL アミロイドーシス (AMY)：

AMY3001 試験における好中球減少の発現割合は、本配合剤投与群 11.4% (22/193 例)，対照群 6.4% (12/188 例)，Grade 3 以上の事象は、本配合剤投与群 5.7% (11/193 例)，対照群 2.7% (5/188 例)，重篤な事象は、本配合剤投与群 1.6% (3/193 例)，対照群 0% (0/188 例) であった。

2) 血小板減少

多発性骨髄腫 (MM)：

MMY3012 試験における血小板減少の発現割合は、本配合剤投与群において 19.6% (51/260 例)，Grade 3 以上の事象は 13.8% (36/260 例)，重篤な事象は 1.2% (3/260 例) であった。MMY2040 試験における血小板減少の発現割合は 43.2% (57/132 例)，Grade 3 以上の事象は 20.5% (27/132 例)，重篤な事象は 2.3% (3/132 例) であった。

MMY3013 試験における血小板減少の発現割合は、本配合剤投与群 33.1% (47/142 例)，対照群 33.3% (50/150 例)，Grade 3 以上の事象は、本配合剤投与群 17.6% (25/142 例)，対照群 18.0% (27/150 例)，重篤な事象は、本配合剤投与群 2.8% (4/142 例)，対照群 0.7% (1/150 例) であった。

全身性 AL アミロイドーシス (AMY)：

AMY3001 試験における血小板減少の発現割合は、本配合剤投与群 17.1% (33/193 例)，対照群 11.7% (22/188 例)，Grade 3 以上の事象は、本配合剤投与群 3.1% (6/193 例)，対照群 2.7% (5/188 例)，重篤な事象は、本配合剤投与群 0% (0/193 例)，対照群 0.5% (1/188 例) であった。

3) リンパ球減少

多発性骨髄腫 (MM) :

MMY3012 試験におけるリンパ球減少の発現割合は、本配合剤投与群において 7.7% (20/260 例) , Grade 3 以上の事象は 5.4% (14/260 例) , 重篤な事象は 0% (0/260 例) であった。

MMY2040 試験におけるリンパ球減少の発現割合は 18.2% (24/132 例) , Grade 3 以上の事象は 16.7% (22/132 例) , 重篤な事象は 0% (0/132 例) であった。

MMY3013 試験におけるリンパ球減少の発現割合は、本配合剤投与群 13.4% (19/142 例) , 対照群 8.0% (12/150 例) , Grade 3 以上の事象は、本配合剤投与群 10.6% (15/142 例) , 対照群 3.3% (5/150 例) , 重篤な事象は、本配合剤投与群 0% (0/142 例) , 対照群 0% (0/150 例) であった。

全身性 AL アミロイドーシス (AMY) :

AMY3001 試験におけるリンパ球減少の発現割合は、本配合剤投与群 18.7% (36/193 例) , 対照群 11.7% (22/188 例) , Grade 3 以上の事象は、本配合剤投与群 13.0% (25/193 例) , 対照群 10.1% (19/188 例) , 重篤な事象は、本配合剤投与群 0.5% (1/193 例) , 対照群 0% (0/188 例) であった。

また、本配合剤の同一有効成分を含むダラツムマブ点滴静注製剤の多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験においても、骨髄抑制に関連した事象、好中球減少及び血小板減少がダラツムマブの投与を受けている約 40~50%、リンパ球減少は約 10%の患者に認められており、また Grade 3 以上の有害事象も認められている。

以上の理由から、本配合剤の投与において骨髄抑制に関連した事象が発現する可能性があり、Grade 3 以上の事象が認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
 - ・ 追加の安全性監視活動として、以下を実施する。
1. 多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査 (DRQ1L)
 2. 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査 (DRQ2L)

【選択理由】

骨髄抑制に関連する情報を迅速に収集し、電子添文や適正使用資材を適切に改訂するなど、医療従事者及び患者に注意喚起し必要な安全対策を実施する。また、特定使用成績調査にて収集された症例データから発現状況を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供

【選択理由】

医療従事者に対し、重要な注意事項等を情報提供し、適正使用に関する理解を促す。

感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

多発性骨髄腫（MM）：

MMY3012 試験における感染症の発現割合は、本配合剤投与群において 50.4%（131/260 例）、Grade 3 以上の事象は 12.7%（33/260 例）、重篤な事象は 12.3%（32/260 例）、転帰死亡は 1.2%（3/260 例）であった。B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現割合は、本配合剤投与群において 0.8%（2/260 例）であった。

MMY2040 試験における感染症の発現割合は 70.5%（93/132 例）、Grade 3 以上の事象は 17.4%（23/132 例）、重篤な事象は 16.7%（22/132 例）、転帰死亡は 0.8%（1/132 例）であった。B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現割合は、0%（0/132 例）であった。

MMY3013 試験における感染症の発現割合は、本配合剤投与群 70.4%（100/142 例）、対照群 55.3%（83/150 例）、Grade 3 以上の事象は、本配合剤投与群 30.3%（43/142 例）、対照群 23.3%（35/150 例）、重篤な事象は、本配合剤投与群 33.8%（48/142 例）、対照群 24.7%（37/150 例）であった。B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現割合は、本配合剤投与群 0.7%（1/142 例）、対照群 0%（0/150 例）であった。

全身性 AL アミロイドーシス（AMY）：

AMY3001 試験における感染症の発現割合は、本配合剤投与群 65.8%（127/193 例）、対照群 53.7%（101/188 例）、Grade 3 以上の事象は、本配合剤投与群 16.6%（32/193 例）、対照群 10.1%（19/188 例）、重篤な事象は、本配合剤投与群 16.1%（31/193 例）、対照群 8.5%（16/188 例）、転帰死亡は、本剤投与群 1.0%（2/193 例）、対照群 0.5%（1/188 例）であった。本配合剤投与群、対照群ともに、B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現は認められなかった。

また、本配合剤の同一有効成分を含むダラツムマブ点滴静注製剤の多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験において、感染症に関連した Grade 3 以上の事象、重篤な事象及び転帰死亡の症例が報告されており、2018 年 9 月 13 日までに臨床試験及び海外の製造販売後において B 型肝炎ウイルスの再活性化が 15 例報告されている。

以上の理由から、本配合剤の投与においても感染症（B 型肝炎ウイルスの再活性化含む）が発現する可能性があり、Grade 3 以上の事象が認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ1L）
 2. 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ2L）

【選択理由】

感染症に関連する情報を迅速に収集し、電子添文や適正使用資材を適切に改訂するなど、医療従事者及び患者に注意喚起し必要な安全対策を実施する。また、特定使用成績調査にて収集された症例データから発現状況を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」，「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し，注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供

【選択理由】

医療従事者に対し，重要な注意事項等を情報提供し，適正使用に関する理解を促す。

腫瘍崩壊症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

本配合剤の同一有効成分を含むダラツムマブ点滴静注製剤の多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験及び製造販売後において、2017年7月4日までに報告され評価された腫瘍崩壊症候群は15例（患者登録プログラムを含む全ての臨床試験4例、海外の製造販売後11例）であった。これらの症例のうち2例は腫瘍崩壊症候群との関連が知られている薬剤を併用しており、残りの症例は併存疾患及び腫瘍崩壊症候群の危険因子に関する情報が不足していたが、14例でダラツムマブ点滴静注製剤との因果関係が否定されなかった。転帰死亡の症例は臨床試験1例、海外の製造販売後5例の計6例であり、うち5例はダラツムマブ点滴静注製剤との因果関係が否定されなかった。なお、報告された症例のうち、Cairo-Bishopの腫瘍崩壊症候群診断基準¹⁾を満たしていたのは3例であった。

多発性骨髄腫（MM）：

MMY3012試験の本配合剤投与群、MMY2040試験及びMMY3013試験においては、腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

全身性ALアミロイドーシス（AMY）：

AMY3001試験における腫瘍崩壊症候群の発現割合は、本配合剤投与群0%（0/193例）、対照群0.5%（1/188例）、Grade 3以上の事象は、対照群0.5%（1/188例）、重篤な事象は認められなかった。

多発性骨髄腫治療に腫瘍崩壊症候群はまれに合併することが知られている。また、本配合剤の同一有効成分を含むダラツムマブ点滴静注製剤の臨床試験及び製造販売後において、ダラツムマブ投与と因果関係を否定できない死亡例が認められていることから、本配合剤の投与においても腫瘍崩壊症候群が発現し、重症化する可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。

1) Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004;127(1):3-11.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

当該事象の発現率は低いものの、通常の安全性監視活動によって国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握し、電子添文や適正使用資材を適切に改訂するなど、医療従事者及び患者に注意喚起し必要な安全対策を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供

【選択理由】

医療従事者に対し、重要な注意事項等を情報提供し、適正使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク

間質性肺疾患

重要な潜在的リスクとした理由：

多発性骨髄腫（MM）：

MMY3012 試験における間質性肺疾患の発現割合は、本配合剤投与群において 0.8%（2/260 例）、Grade 3 以上の事象は 0.4%（1/260 例）、重篤な事象は 0.4%（1/260 例）であった。

MMY2040 試験における間質性肺疾患の発現割合は 0.8%（1/132 例）、Grade 3 以上の事象は 0.8%（1/132 例）、重篤な事象は 0.8%（1/132 例）であった。

MMY3013 試験における間質性肺疾患の発現割合は、本配合剤投与群 1.4%（2/142 例）、対照群 0%（0/150 例）、Grade 3 以上及び重篤な事象は認められなかった。

全身性 AL アミロイドーシス（AMY）：

AMY3001 試験における間質性肺疾患の発現割合は、本配合剤投与群 0.5%（1/193 例）、対照群 0.0%（0/188 例）、Grade 3 以上及び重篤な事象は認められなかった。

本配合剤の同一有効成分を含むダラツムマブ点滴静注製剤の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした主要第Ⅲ相臨床試験における、間質性肺疾患の発現割合は、ダラツムマブ投与群 1.2%（10/834 例）、対照群 0.7%（5/671 例）、Grade 3 以上の発現割合は、ダラツムマブ投与群 0.8%（7/834 例）、対照群 0.1%（1/671 例）であった。未治療の多発性骨髄腫を対象とした主要第Ⅲ相臨床試験における間質性肺疾患の発現割合はダラツムマブ投与群 1.1%（8/697 例）、対照群 0.4%（3/706 例）、Grade 3 以上の発現割合は、ダラツムマブ投与群 0.4%（3/697 例）、対照群 0%（0/706 例）であった。また、ダラツムマブ点滴静注製剤の国内外の製造販売後からの報告（2020 年 4 月 30 日時点）において、重篤な間質性肺疾患が 75 例報告され、うち 44 例において、ダラツムマブ点滴静注製剤との因果関係が否定されなかった。なお、日本人患者は 9 例であり、このうち 5 例はダラツムマブ点滴静注製剤との因果関係が否定されず、2 例は転帰死亡と報告された。

ダラツムマブ投与と間質性肺疾患の関連は明確ではないが、ダラツムマブ点滴静注製剤の一部の臨床試験において、対照群と比較してダラツムマブ投与群で間質性肺疾患の発現率が高い傾向が認められていること、ダラツムマブ点滴静注製剤の本邦の製造販売後において死亡に至った間質性肺疾患が認められていること等から、本配合剤においても、重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

当該事象の発現割合は低いものの、通常の安全性監視活動によって国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握し、電子添文や適正使用資材を適切に改訂するなど、医療従事者及び患者に注意喚起し必要な安全対策を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに間質性肺疾患に関する注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供

【選択理由】

医療従事者に対し、重要な注意事項等を情報提供し、適正使用に関する理解を促す。

溶血

重要な潜在的リスクとした理由：

本配合剤の有効成分であるダラツムマブの作用機序から、赤血球の膜表面に微量に発現している CD38 にダラツムマブが結合し、溶血を起こす可能性がある。

本配合剤の同一有効成分を含むダラツムマブ点滴静注製剤の多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験における溶血に関連した事象は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした主要第Ⅲ相試験のダラツムマブ投与群で 0.2% (2/834 例) 、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした主要第Ⅲ相試験では、ダラツムマブ投与群で 0.3% (2/697 例) であった。

多発性骨髄腫 (MM)：

MMY3012 試験の本配合剤投与群、MMY2040 試験及び MMY3013 試験においては、溶血は認められなかった。

全身性 AL アミロイドーシス (AMY)：

AMY3001 試験における溶血の発現割合は、本配合剤投与群 0.0% (0/193 例) 、対照群 0.5% (1/188 例) 、Grade 3 以上及び重篤な事象は認められなかった。

以上の理由から、発現割合は低いものの、本配合剤の投与においても、同様に溶血を発現する可能性が否定できず、また溶血を起こした患者は、輸血や対症療法を要することから、重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

当該事象の発現割合は低いものの、通常の安全性監視活動によって国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握し、電子添文や適正使用資材を適切に改訂するなど、医療従事者及び患者に注意喚起し必要な安全対策を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動はなし。
 - ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の提供

【選択理由】

- ・ 通常のリスク最小化活動については、本配合剤との因果関係が明確な溶血の症例がないことから、現時点において電子添文での注意喚起は不要と判断したが、今後の溶血の発現状況に応じて注意喚起の要否を検討する。
- ・ 医療従事者に対し、重要な注意事項等を情報提供し、適正使用に関する理解を促す。

重要な不足情報

低体重患者における安全性

重要な不足情報とした理由：

母集団薬物動態（PPK）解析の結果、本配合剤投与時におけるダラツムマブの最高血清中トラフ濃度は、体重の低下に伴い高値を示すことが推定された。また、本配合剤の臨床試験において、本配合剤を投与された 65 kg 超の集団と比較して 65 kg 以下の集団で好中球減少等の骨髄抑制の発現率が高い傾向が認められていること及び本配合剤の日本人低体重患者への投与経験は限られており、実臨床における当該患者集団での安全性について引き続き検討が必要であるため、重要な不足情報として設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ1L）
 2. 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ2L）

【選択理由】

通常の安全性監視活動によって国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該不足情報に係る情報を詳細に把握し、電子添文や適正使用資材を適切に改訂するなど、医療従事者及び患者に注意喚起し必要な安全対策を実施する。また、特定使用成績調査にて収集された症例データから体重別の発現状況を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に体重 65 kg 以下の患者に関する注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供

【選択理由】

医療従事者に対し、重要な注意事項等を情報提供し、適正使用に関する理解を促す。

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告及び臨床試験より報告される有害事象の評価，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。	
追加の医薬品安全性監視活動	
多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ1L）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>Infusion reaction, 骨髄抑制 (好中球減少・血小板減少・リンパ球減少), 感染症, 低体重患者における安全性</p> <p>【目的】</p> <p>多発性骨髄腫の患者を対象に, 本配合剤の使用実態下における安全性について検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：2021年5月から2025年11月15日 登録期間：2021年5月から2024年2月29日 目標症例数：200例（登録目標症例数として） 実施方法：中央登録方式で実施する。 観察期間：本配合剤投与開始日より最長52週 観察期間終了までに投与中止をした場合は最終投与から4週間まで, 又は52週を超えて投与する場合は52週間までを観察期間とし, 観察期間終了までに登録症例の転院・死亡等により観察が不可能となった場合は観察が不可能となった時点までを観察期間とする。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本調査の安全性検討事項として設定した事象の国際共同第Ⅲ相試験（MMY3012試験）における本配合剤の有害事象発現率は, Infusion Reaction 53.8%・骨髄抑制関連事象（好中球減少 21.2%・血小板減少 19.6%・リンパ球減少 7.7%）・感染症 50.4%であった。骨髄抑制に関連する有害事象として, 「好中球減少」についての有害事象発現率は, 本配合剤投与例で MMY3012 試験では上述のとおり 21.2%であり, ダラツムマブ点滴静注製剤投与例（MMY3003 試験, MMY3004 試験）での「好中球減少」の発現率は 40.3%（212/526 例）であった。これらの結果を鑑みて, 閾値としての有害事象発現率を 20.0%, 真のリスク比を 2 と仮定した場合, 有意水準 5.0%（両側）で検出力が 90%以上となるように推定精度を担保した上で「好中球減少」の発現を確認するためには, 安全性解析対象症例数として少なくとも 55 例が必要と算出される。また, 安全性検討事項の中で最も低い発現率であった有害事象「リンパ球減少」の有害事象発現率は, 7.7%（20/260 例）であったことを鑑みて, 閾値としての有害事象発現率を 7.0%とし, 真のリスク比を 2 とした場合, 安全性解析対象症例数として 196 例が必要と算出される。</p>

	<p>以上のことから、多発性骨髄腫患者 200 例を調査予定症例数とする。</p> <p>なお、本調査の安全性検討事項として設定した各事象が、MMY3012 試験における有害事象発現率（上述）と同程度の頻度で本調査においても発現すると仮定した場合、当該事象を 95%以上の確率で少なくとも Infusion Reaction 91 例・骨髄抑制（好中球減少 32 例・血小板減少 29 例・リンパ球減少 9 例）・感染症 85 例が収集可能と考える。</p> <p>また、ダラツムマブ点滴静注製剤を対象とした特定使用成績調査（DZX1L）の中間解析結果では、99.46%（554/557 例）の症例で体重情報を入手しており、45 kg 以下は 20.8%（116/557 例）、45 kg 超 55 kg 以下は 30.3%（169/557 例）、55 kg 超 65 kg 以下は 29.1%（162/557 例）、65 kg 超は 19.2%（107/557 例）であった。この体重分布を基に、本調査において 200 例収集したと仮定すると、45 kg 以下は 41 例、45 kg 超 55 kg 以下は 60 例、55 kg 超 65 kg 以下は 58 例、65 kg 超は 38 例収集することが見込まれる。本調査においても登録される患者背景に相違は無く、体重分布も同様と想定されることから、これらの事象に関しても、200 例であれば体重別の有害事象発現状況の把握が可能と考える。</p> <p>「Infusion reaction」、 「骨髄抑制（好中球減少・血小板減少・リンパ球減少）」及び「感染症」は、本配合剤投与開始から 12 カ月までの期間に殆どの事象が発現しており、また、全 Grade 及び Grade 3 以上の発現割合は、本配合剤投与継続に伴う増加傾向は認められていない。MMY3012 試験の 12 カ月超の期間において「Infusion reaction」、 「血小板減少」及び「感染症」が数例発現しているが、Grade 3 以上の発現は認められないことから、本配合剤投与の安全性検討事項の発現状況を確認するための観察期間を 52 週間と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告により定期的に報告を行い、全症例固定後に最終解析を実施する。また、再審査申請資料として最終的な報告を行う。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に関する収集情報に基づき、安全性監視活動及びリスク最小化活動の改訂の要否を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含め、本調査の計画内容の変更要否について検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動及びリスク最小化策の策定要否について検討する。
<p>全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査（DRQ2L）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>Infusion reaction, 骨髄抑制（好中球減少・血小板減少・リンパ球減少）、感染症、低体重患者における安全性</p> <p>【目的】</p> <p>全身性 AL アミロイドーシスの患者を対象に、ダラキューロ配合皮下注（ダラツムマブ（遺伝子組換え）／ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え））・シクロホスファミド</p>

水和物・ボルテゾミブ・デキサメタゾン併用時の使用実態下における、ダラキユーロ配合皮下注とベルケイド注射用 3mg（ボルテゾミブ）の安全性について検討する。

【実施計画】

登録期間：2021年10月から2025年4月（3年6ヵ月）

調査期間：2021年10月から2027年4月（5年6ヵ月）

目標症例数：120例（登録目標症例数として）

実施方法：中央登録方式で実施する。

観察期間：52週（観察期間終了までに中止をした場合は最終投与から4週間後まで、又は52週を超える場合は52週までを観察期間とし、観察期間終了までに登録症例の転院・死亡等により観察が不可能となった場合は観察が不可能となった時点までを観察期間とする。）

【実施計画の根拠】

臨床試験において、日本人症例数が限られていることから、使用実態下における安全性について検討するために、特定使用成績調査を実施する。

国際共同第Ⅲ相試験（AMY3001試験）にて、本調査の安全性検討事項として設定した事象で最も低い有害事象発現割合は11.4%であったことから、閾値としての有害事象発現割合を11.4%とし、真のリスク比を2と仮定した場合、有意水準5.0%（両側）で検出力が90%以上となるように推定精度を担保したとすると113例が必要と算出される。

登録症例から安全性解析対象症例の脱落例を考慮して、120例を調査予定症例数とする。

なお、AMY3001試験における、本配合剤の安全性検討事項として設定した事象の発現割合は、Infusion Reaction 74.6%・骨髄抑制関連事象（好中球減少 11.4%・血小板減少 17.1%・リンパ球減少 18.7%）・感染症 65.8%、ボルテゾミブの安全性検討事項として設定した事象の発現割合は、末梢神経障害 37.3%・骨髄抑制関連事象（好中球減少 28.0%・血小板減少 17.1%）・感染症 65.8%・心不全 11.4%・肝機能障害 17.6%・低血圧 18.1%であった。

安全性検討事項として設定した各事象が、AMY3001試験における有害事象発現割合（上述）と同程度の頻度で本調査においても発現すると仮定した場合、当該事象を95%以上の確率で少なくともInfusion Reaction 74例・骨髄抑制関連事象（好中球減少 8例・血小板減少 13例・リンパ球減少 15例）・感染症 65例・末梢神経障害 34例・心不全 8例・肝機能障害 14例・低血圧 14例が収集可能と考えられ、有害事象発現状況の把握が可能と考える。

また、AMY3001試験での日本人集団の体重区分の内訳は、50kg以下は21.4%（6/28例）、50kg超65kg以下は53.6%（15/28例）、65kg超は25.0%（7/28例）であった。本調査の登録患者も同様な体重分布となると仮定し、本調査において120例を収集した場合、50kg以下は25例、50kg超65kg以下は64例、65kg超は30例の収集が見込まれることから、65kg以下の患者の安全性情報は十分に得ることが可能であり、本配合剤の固定用量が低体重患者に及ぼす影響については検討可能と考える。

観察期間は、AMY3001 試験での本配合剤投与群の投与期間中央値は 9.6 ヶ月であったことから、52 週（約 12 ヶ月）観察することによって臨床試験と比較が可能となり、また長期使用実態化での安全性プロファイルを把握することが可能であると考え、52 週と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告により定期的に報告を行い、全症例固定後に最終解析を実施する。また、再審査申請資料として最終的な報告を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

- ・ 重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に関する収集情報に基づき、安全性監視活動及びリスク最小化活動の改訂の要否を検討する。
- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含め、本調査の計画内容の変更要否について検討する。
- ・ 新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動及びリスク最小化策の策定要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供	
	<p>【安全性検討事項】 Infusion reaction, 間接クームス試験への干渉, 骨髄抑制, 感染症, 腫瘍崩壊症候群, 間質性肺疾患, 溶血, 低体重患者における安全性</p> <p>【目的】 医療従事者に対して, 本配合剤の安全性の包括的な情報及び本配合剤投与前, 投与中に注意すべき事項について情報提供し, 適正使用に関する理解を促し安全性を確保することを目的とする。また, ダラツムマブ点滴静注製剤との取り違い及び用法用量の混同に起因する投薬過誤防止のための情報提供を目的とする。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に医薬情報担当者が提供, 説明し, 資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。 ・ 医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期, 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 販売開始後は安全性定期報告時及び再審査申請時において, 安全性検討事項に関する副作用の発現状況を確認する。また, 本配合剤による間接クームス試験への干渉により発生した輸血への影響に関連した報告についても確認する。これらの確認結果から, リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合, また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂, 配布方法等の実施方法の改訂, 追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期: 安全性定期報告書提出時及び再審査申請時</p>
患者向け資材（患者 ID カード）の提供	
	<p>【安全性検討事項】 間接クームス試験への干渉</p> <p>【目的】 患者がカード（本配合剤での治療開始前の血液抗原プロフィールの情報を含む）を携帯し, 輸血が必要になった際にカードを医療従事者に提示することで, 医療従事者に本配合剤の間接クームス試験への干渉リスクについて注意喚起する。</p>

	<p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本配合剤納入時に医薬情報担当者が本資材を医療従事者に提供し活用を依頼する。 ・ 医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>販売開始後は安全性定期報告時及び再審査申請時において，本配合剤による間接クームス試験への干渉により発生した輸血への影響に関連した報告について確認する。これらの確認結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時及び再審査申請時</p>
<p>輸血検査部門向け資材（輸血に関する注意点）の提供</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>間接クームス試験への干渉</p> <p>【目的】</p> <p>輸血部門の医療従事者に本配合剤の間接クームス試験への干渉に関連する事項（回避する方法等）について注意喚起する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本配合剤納入時に医薬情報担当者が本資材を輸血検査部門の医療従事者に提供し活用を依頼する。 ・ 医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>販売開始後は安全性定期報告時及び再審査申請時において，本配合剤による間接クームス試験への干渉により発生した輸血への影響に関連した報告について確認する。これらの確認結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時及び再審査申請時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告及び臨床試験より報告される有害事象の評価，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査 (DRQ1L)	200 例	・最終解析時 ・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	作成予定年月 (2026年5月)
全身性ALアミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査 (DRQ2L)	120 例	・最終解析時 ・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	作成予定年月 (2028年11月)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供	安全性定期報告時，再審査申請時	実施中
患者向け資材（患者 ID カード）の提供	安全性定期報告時，再審査申請時	実施中
輸血検査部門向け資材（輸血に関する注意点）の提供	安全性定期報告時，再審査申請時	実施中