

# 適正使用ガイド

薬価基準収載



ヒト型抗CD38モノクローナル抗体／ヒアルロン酸分解酵素配合剤

## ダラキューロ<sup>®</sup> 配合皮下注

DARZQURO<sup>®</sup> Combination Subcutaneous Injection

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)製剤

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品※

※ 注意－医師等の処方箋により使用すること

### 1. 警告

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

### 2. 禁忌(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

### 4. 効能又は効果

- 多発性骨髄腫
- 全身性ALアミロイドーシス

### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈多発性骨髄腫〉

5.1 「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.9参照]

〈全身性ALアミロイドーシス〉

5.2 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10参照]

# 「ダラキューロ<sup>®</sup>配合皮下注」と 「ダラザレックス<sup>®</sup>点滴静注」の 販売名類似による取り違い注意のお願い

「ダラキューロ<sup>®</sup>配合皮下注」は、2017年11月より発売されている「ダラザレックス<sup>®</sup>点滴静注 100mg・400mg」と同一の有効成分を含む皮下投与製剤として、2021年3月23日に製造販売承認を取得しましたが、販売名が類似していることから、薬剤選択時の取り違い（誤処方・誤調剤）が発生する可能性があるため、ご注意くださいますようお願いいたします。

標記薬剤を処方又は調剤いただく際には、**今一度販売名、投与経路、用法及び用量等**をご確認いただきますようお願いいたします。

標記薬剤の取り違い防止の対策につきまして、貴施設内にて周知及びご配慮いただきますようお願いいたします。

| 販売名 | ダラキューロ <sup>®</sup> 配合皮下注                                                           | ダラザレックス <sup>®</sup> 点滴静注100mg<br>ダラザレックス <sup>®</sup> 点滴静注400mg                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 包装  |  |  |

## 販売名類似による取り違い注意のお願い

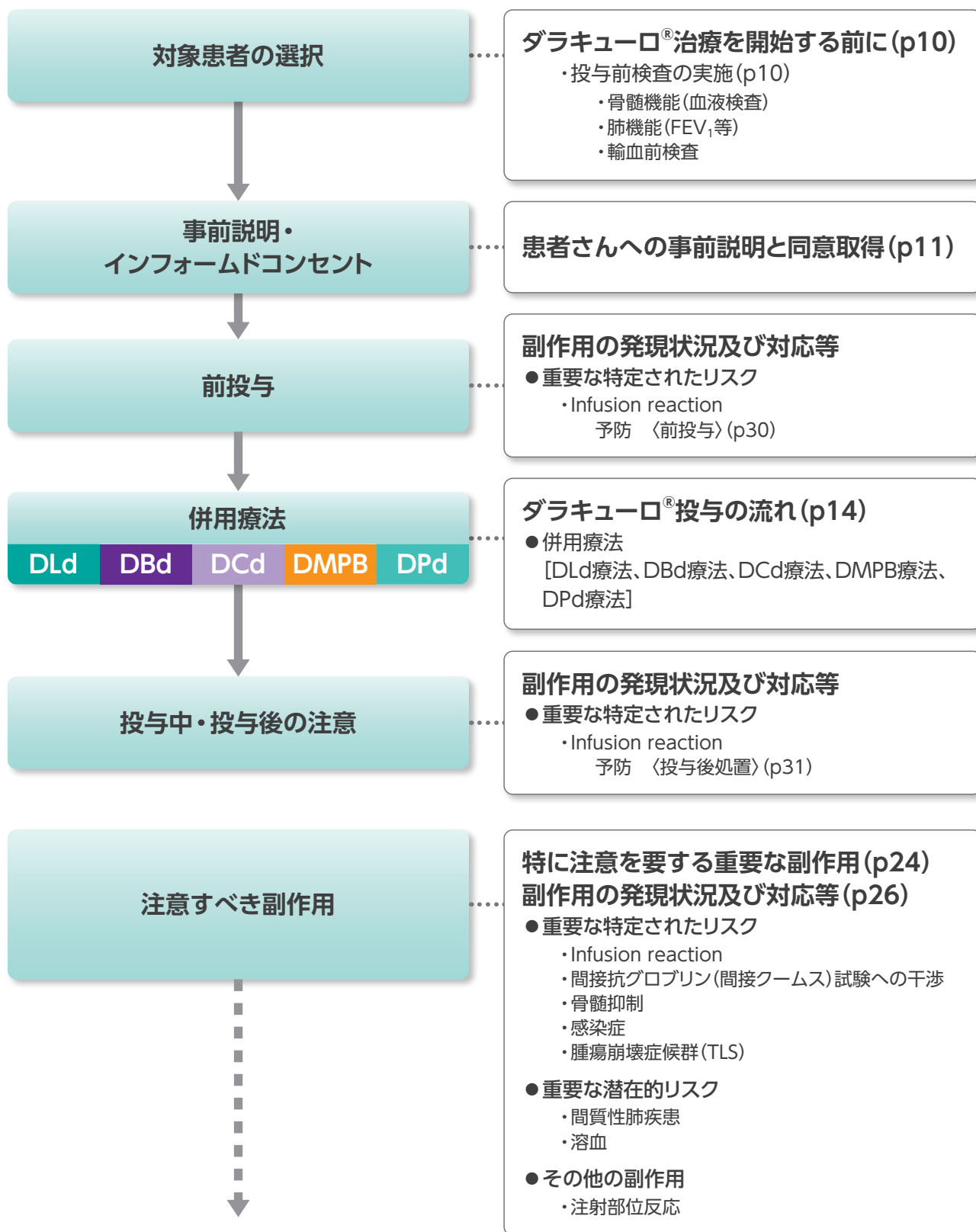
| 販売名     | ドラキューロ®配合皮下注                                                                                                                                                                                                                                    | ドラザレックス®点滴静注100mg<br>ドラザレックス®点滴静注400mg                                                                                                                                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 有効成分    | (1バイアル15mL中)<br>ドラツムマブ(遺伝子組換え)1800mg、<br>ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)30000単位                                                                                                                                                                         | 【ドラザレックス®点滴静注100mg】<br>(1バイアル中)<br>ドラツムマブ(遺伝子組換え)100mg/5mL<br>-----<br>【ドラザレックス®点滴静注400mg】<br>(1バイアル中)<br>ドラツムマブ(遺伝子組換え)400mg/20mL                                                                                              |
| 薬効分類名   | ヒト型抗CD38モノクローナル抗体／<br>ヒアルロン酸分解酵素配合剤                                                                                                                                                                                                             | ヒト型抗CD38モノクローナル抗体                                                                                                                                                                                                               |
| 投与経路    | <b>皮下投与</b>                                                                                                                                                                                                                                     | <b>点滴静注</b>                                                                                                                                                                                                                     |
| 効能又は効果※ | 多発性骨髄腫<br>全身性ALアミロイドーシス                                                                                                                                                                                                                         | 多発性骨髄腫                                                                                                                                                                                                                          |
| 用法及び用量  | (抜粋)<br>〈多発性骨髄腫〉<br>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15mL(ドラツムマブ(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、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。<br>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。<br>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。 | 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはドラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回16mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。なお、初回は分割投与(ドラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回8mg/kgを1日目及び2日目に投与)することもできる。<br>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。<br>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。 |

※ ドラキューロ®配合皮下注のみが「全身性ALアミロイドーシス」の効能又は効果を有する

本比較表は、処方又は調剤を行う際の参考としてご活用ください。  
なお、詳細につきましては、各製品の電子添文をご参照ください。

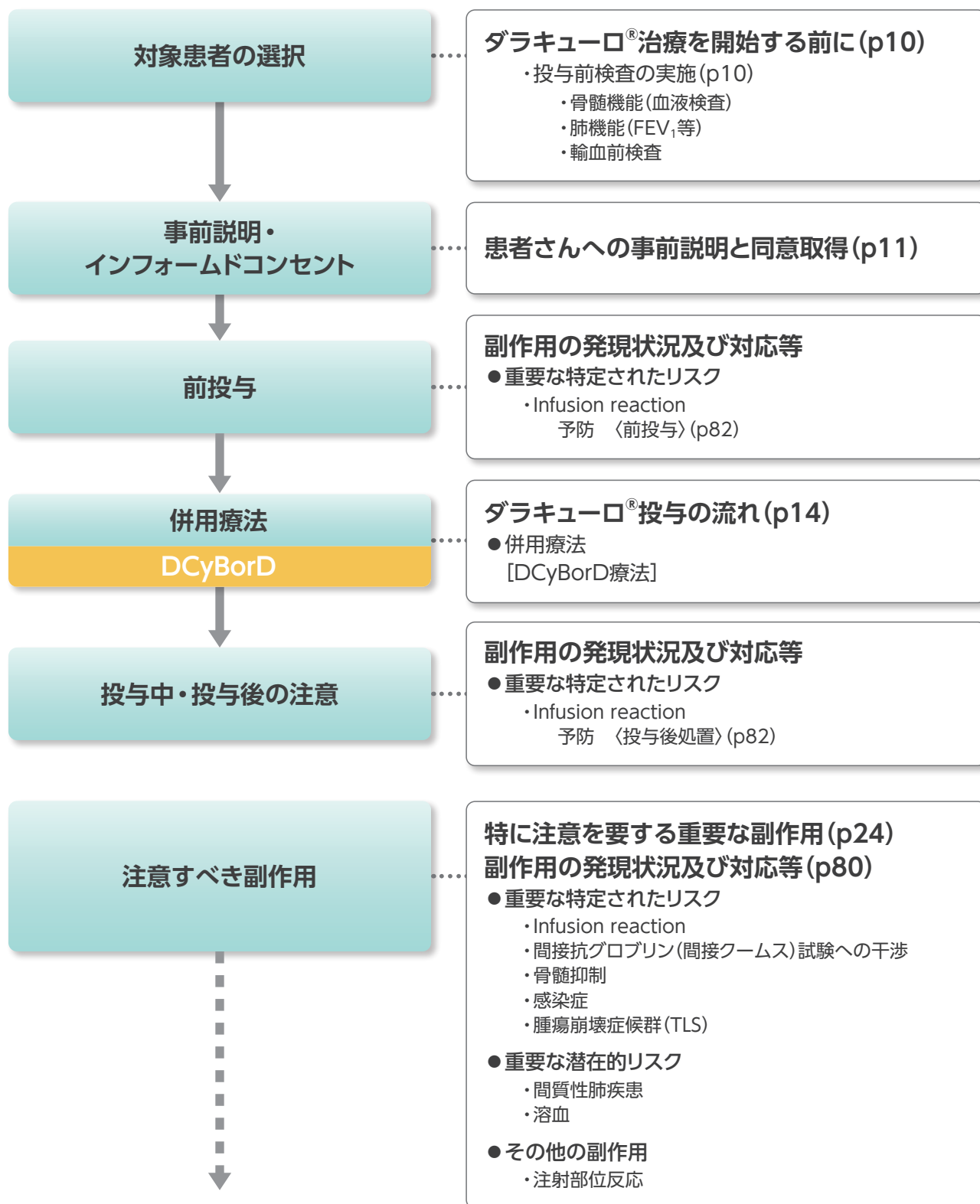
# ダラキューロ<sup>®</sup>による治療の流れと注意事項

## 多発性骨髄腫



DLd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン  
DBd: 本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン  
DCd: 本剤+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン  
DMPB: 本剤+メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ  
DPd: 本剤+ボマリドミド+デキサメタゾン  
併用療法にあたっては併用薬剤の最新の添付文書等をご参照ください。

## 全身性ALアミロイドーシス



# CONTENTS

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 「ダラキューロ®配合皮下注」と「ダラザレックス®点滴静注」の<br>販売名類似による取り違い注意のお願い | 2  |
| ダラキューロ®による治療の流れと注意事項                                 | 4  |
| 適正使用に関するお願い                                          | 8  |
| ダラキューロ®治療を開始する前に                                     |    |
| ・投与前検査の実施                                            | 10 |
| 患者さんへの事前説明と同意取得                                      |    |
| ・事前説明と同意の取得                                          | 11 |
| ・間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉について                          | 11 |
| ・生殖能を有する者、妊婦、授乳婦等への投与                                | 12 |
| ・高齢者への投与                                             | 13 |
| ダラキューロ®投与の流れ                                         |    |
| ・用法及び用量                                              | 14 |
| ・投与部位に関する注意事項                                        | 23 |
| ・血清中Mタンパク濃度に及ぼす影響                                    | 23 |
| 特に注意を要する重要な副作用                                       |    |
| ・重要な特定されたリスク                                         | 24 |
| ・重要な潜在的リスク                                           | 25 |
| ・その他の副作用                                             | 25 |
| <b>多発性骨髄腫</b>                                        |    |
| 副作用の発現状況及び対応等                                        |    |
| 重要な特定されたリスク                                          |    |
| ・Infusion reaction                                   | 26 |
| ・間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉                              | 33 |
| ・骨髄抑制                                                | 35 |
| ・感染症                                                 | 44 |
| ・腫瘍崩壊症候群(TLS)                                        | 48 |
| 重要な潜在的リスク                                            |    |
| ・間質性肺疾患                                              | 49 |
| ・溶血                                                  | 50 |
| その他の副作用                                              |    |
| ・注射部位反応                                              | 51 |

## 付録

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| ・ダラザレックス®(ダラツムマブ点滴静注製剤)からダラキューロ®への切り替えについて | 52 |
| ・ダラキューロ®及びダラザレックス®(ダラツムマブ点滴静注製剤)の薬物動態      | 53 |
| ・ベースライン時の体重別有害事象発現一覧                       | 54 |
| ・日本人患者及び外国人患者における有害事象発現状況                  | 57 |
| ・有害事象発現一覧                                  | 58 |
| ・ダラザレックス®(ダラツムマブ点滴静注製剤)における重要な副作用の発現状況     | 61 |

## 全身性ALアミロイドーシス

### 副作用の発現状況及び対応等

#### 重要な特定されたリスク

|                         |    |
|-------------------------|----|
| ・Infusion reaction      | 80 |
| ・間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉 | 83 |
| ・骨髄抑制                   | 84 |
| ・感染症                    | 87 |
| ・腫瘍崩壊症候群(TLS)           | 89 |

#### 重要な潜在的リスク

|         |    |
|---------|----|
| ・間質性肺疾患 | 90 |
| ・溶血     | 91 |

#### その他の副作用

|         |    |
|---------|----|
| ・注射部位反応 | 92 |
|---------|----|

## 付録

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| ・全身性ALアミロイドーシス患者における心臓障害関連の有害事象の発現状況及び<br>リスク要因別の発現状況 | 93 |
| ・ベースライン時の体重別有害事象発現一覧                                  | 96 |
| ・有害事象発現一覧                                             | 97 |

## Drug Information

# 適正使用に関するお願い

グラキューロ<sup>®</sup>配合皮下注(以下、本剤)は、ドラツムマブ(遺伝子組換え)(以下、ドラツムマブ)とボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)(以下、rHuPH20)を配合したドラツムマブ皮下投与製剤です。ドラツムマブは、ヒト型免疫グロブリンG1κモノクローナル抗体であり、多発性骨髄腫を含む造血器悪性腫瘍の腫瘍細胞表面に発現するCD38抗原に結合することにより抗腫瘍効果を発揮します。また、全身性免疫グロブリン軽鎖(AL)アミロイドーシスの病態生理は多発性骨髄腫に類似しており、ドラツムマブは全身性ALアミロイドーシスの骨髄で増殖しているCD38陽性形質細胞のCD38に結合することにより治療効果を発揮すると考えられます。rHuPH20は、併用投与することにより皮下組織にタンパク質製剤を注入する際の抵抗を減少させ、併用したタンパク質製剤の体内への浸透と分散を促進することができます。そのため、rHuPH20を配合することにより、有効用量のドラツムマブを皮下投与することが可能となります。

本適正使用ガイドでは、本剤による多発性骨髄腫及び全身性ALアミロイドーシスの適正な治療のため、対象患者の選択、使用上の注意事項、特に注意を要する重要な副作用とその対策について解説しています。

本剤のご使用に際しては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。また、他剤との併用に際しては、他剤の添付文書等を熟読いただきますようお願いいたします。

## ■ 安全性評価に用いられた臨床試験一覧(多発性骨髄腫)

下記の試験には一部承認外の用法及び用量のデータが含まれています。

| 試験番号    | 試験概要                                                                                                        | 試験対象疾患                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| MMY3012 | 本剤単独投与 <sup>1,2)</sup> 、ドラツムマブ点滴静注単独投与 <sup>1,3)</sup> 、国際共同第Ⅲ相試験(非劣性試験)                                    | 再発又は難治性の多発性骨髄腫                  |
| MMY2040 | 本剤/ボルテゾミブ/メルファラン/ブレドニゾン併用療法*、本剤/レナリドミド/デキサメタゾン併用療法**、本剤/ボルテゾミブ/レナリドミド/デキサメタゾン併用療法* <sup>1)</sup> 、国際共同第Ⅱ相試験 | *未治療の多発性骨髄腫<br>**再発又は難治性の多発性骨髄腫 |
| MMY3013 | 本剤又はドラツムマブ点滴静注/ポマリドミド/デキサメタゾン併用療法、海外第Ⅲ相試験                                                                   | 再発又は難治性の多発性骨髄腫                  |

1) 承認外の用法及び用量です。

2) 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ません。

3) ドラツムマブ点滴静注を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。

## ■ 参考: グラツムマブ点滴静注の安全性評価に用いられた臨床試験一覧(多発性骨髄腫)

下記の試験には一部承認外の用法及び用量のデータが含まれています。

| 試験番号              | 試験概要                                                                                 | 試験対象疾患         |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| MMY3003           | グラツムマブ点滴静注、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法、国際共同第Ⅲ相試験                                             | 再発又は難治性の多発性骨髄腫 |
| GEN503            | グラツムマブ点滴静注、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験                                             |                |
| MMY3004           | グラツムマブ点滴静注、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法、海外第Ⅲ相試験                                               |                |
| MMY1005           | グラツムマブ点滴静注、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法、国内第Ⅰb相試験                                              |                |
| MMY1001           | グラツムマブ点滴静注、ボマリドミド及びデキサメタゾン併用療法、海外第Ⅰb相試験<br>グラツムマブ点滴静注、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用療法、海外第Ⅰb相試験 |                |
| 20160275 (CANDOR) | グラツムマブ点滴静注、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用療法、国際共同第Ⅲ相試験                                           |                |
| MMY2002           | グラツムマブ点滴静注単独投与 <sup>1, 2)</sup> 、海外第Ⅱ相試験                                             |                |
| GEN501            | グラツムマブ点滴静注単独投与 <sup>1, 2)</sup> 、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験                                           |                |
| MMY1002           | グラツムマブ点滴静注単独投与 <sup>1, 2)</sup> 、国内第Ⅰ相試験                                             |                |
| MMY3007           | グラツムマブ点滴静注、ボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾロン併用療法、国際共同第Ⅲ相試験                                      | 未治療の多発性骨髄腫     |
| MMY1001           | グラツムマブ点滴静注、ボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾロン併用療法、海外第Ⅰb相試験                                       |                |
| MMY3008           | グラツムマブ点滴静注、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法、海外第Ⅲ相試験                                               |                |
| MMY1006           | グラツムマブ点滴静注、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法、国内第Ⅰb相試験                                              |                |

1) 承認外の用法及び用量です。

2) グラツムマブ点滴静注を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。

## ■ 安全性評価に用いられた臨床試験(全身性ALアミロイドーシス)

| 試験番号    | 試験概要                                         | 試験対象疾患            |
|---------|----------------------------------------------|-------------------|
| AMY3001 | 本剤/シクロホスファミド水和物/ボルテゾミブ/デキサメタゾン併用療法、国際共同第Ⅲ相試験 | 未治療の全身性ALアミロイドーシス |

### グラキューロ<sup>®</sup>

#### 4. 効能又は効果

- 多発性骨髄腫
- 全身性ALアミロイドーシス

#### 6. 用法及び用量

##### 〈多発性骨髄腫〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には本剤1回15mL(グラツムマブ(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、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。

A法: 1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法: 1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

##### 〈全身性ALアミロイドーシス〉

他の薬剤との併用において、通常、成人には本剤1回15mL(グラツムマブ(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。

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。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

##### 〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

### グラザレックス<sup>®</sup>

#### 4. 効能又は効果

多発性骨髄腫

#### 6. 用法及び用量

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

A法: 1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法: 1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

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

# ダラキューロ<sup>®</sup>治療を開始する前に

## 投与前検査の実施

本剤投与前に推奨される検査として、下記項目が挙げられます。

| 検査等                         | 解説                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 骨髄機能<br>(血液検査)              | <ul style="list-style-type: none"><li>・本剤投与により骨髄抑制が認められる場合があります。</li><li>・本剤投与に際しては血液検査結果から、治療開始時の好中球減少、血小板減少、リンパ球減少等の有無を確認してください。</li></ul>                                                                                                                                                                                                                              |
| 肺機能<br>(FEV <sub>1</sub> 等) | <ul style="list-style-type: none"><li>・本剤投与によりInfusion reactionが認められる場合があります、主な症状の1つとして呼吸器症状が認められています。</li><li>・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等、呼吸器系合併症のリスクが高い患者を確認してください。これらの患者では、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してください。</li></ul>                                                                                                                               |
| 輸血前検査                       | <ul style="list-style-type: none"><li>・本剤は赤血球膜表面上に発現しているCD38と結合し、間接抗グロブリン(間接クームス)試験結果に干渉し、不規則抗体の検出に関して偽陽性(汎反応性)になる可能性があります。</li><li>・この干渉は、本剤治療中及び本剤最終投与から6ヵ月後まで続く可能性があります。</li><li>・ABO型及びRh型の判定には影響しません。</li><li>・輸血の可能性に備え、本剤治療開始前に不規則抗体スクリーニング検査を含めた一般的な輸血前検査を実施してください。</li><li>・輸血が予定されている場合、本剤を介した間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉について、事前に輸血検査の専門機関及び検査部門に周知してください。</li></ul> |

詳細については以下をご参照ください。

### 〈多発性骨髄腫〉

- ・骨髄抑制:p24, 35～43
- ・Infusion reaction:p24, 26～32
- ・間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉:p24, 33～34

### 〈全身性ALアミロイドーシス〉

- ・骨髄抑制:p24, 84～86
- ・Infusion reaction:p24, 80～82
- ・間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉:p24, 83

# 患者さんへの事前説明と同意取得

## 事前説明と同意の取得

- 本剤を投与する患者さんやご家族の方に対しては、投与開始前に必ず治療法や本剤の有効性・安全性について十分に説明し、同意を得てから治療を開始してください。
- Infusion reaction、骨髄抑制、感染症、腫瘍崩壊症候群(TLS)等があらわれることがあります。初期症状等を患者さんに説明し、異常を感じたら速やかに医療スタッフに申し出るよう、指導してください。

## 間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉について

- 本剤治療開始前の輸血前検査結果(不規則抗体の有無)等を患者IDカードに記載し、患者さんへお渡しください。
- 輸血が予定されている又は輸血が必要になった場合は、本剤治療中又は最終投与から6ヵ月以内であることを医療スタッフに伝え、患者IDカードを医療スタッフに提示するように、患者さん及びご家族の方に指導してください。

「グラザレックス®/グラキューロ®患者IDカード」を作成しております。

入手ご希望の場合は、弊社担当MR又はメディカルインフォメーションセンターへご用命ください。

### グラザレックス®/グラキューロ®患者IDカード(2つ折りカード)

表面

中面

私は、**グラザレックス®/グラキューロ®** (抗CD38抗体) 治療中です

**グラザレックス®又はグラキューロ®治療を受けている / 受けた患者さんへ**

このカードの中面にはグラザレックス®又はグラキューロ®治療開始前(初回投与前)に行った輸血前検査結果を記載しています。  
グラザレックス®又はグラキューロ®治療中および最終投与から6ヵ月間は、このカードを常に携帯し、輸血が必要になった際は輸血を担当する医師または医療スタッフに提示してください。

janssen

**グラザレックス®/グラキューロ®患者ID** 記入日: 年 月 日

患者さん 氏名: 年 月 日

グラザレックス®/グラキューロ®治療開始日: 年 月 日

◆ **グラザレックス®/グラキューロ®治療状況:**  
☐ 治療中 ☐ 治療終了(最終投与日: 年 月 日)

◆ **グラザレックス®/グラキューロ®治療担当医師**  
 医療機関名: 担当医: 電話番号:

**グラザレックス®/グラキューロ®治療開始前(初回投与前)の患者プロフィール** 検査実施日: 年 月 日

◆ **不規則抗体:**  
☐ なし ☐ あり(抗体: )

◆ **輸血の既往:**  
☐ なし ☐ あり (輸血実施日: 年 月 日)  
 (輸血実施日: 年 月 日)  
 (輸血実施日: 年 月 日)

◆ **その他特記事項:**

間接抗グロブリン(間接クームス)試験の詳細については、以下をご参照ください。

### 〈多発性骨髄腫〉

- ・間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉:p24, 33~34

### 〈全身性ALアミロイドーシス〉

- ・間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉:p24, 83

## 生殖能を有する者、妊婦、授乳婦等への投与

- 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してください。
- 男性の受胎能に対する影響は検討されておらず不明です。
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。
- 本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていませんが、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ます。
- 授乳婦に投与する場合には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。
- 本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていませんが、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ります。

### 参考 本剤の臨床試験時(多発性骨髄腫)の避妊期間

#### MMY3012試験

- 妊娠可能な女性との性的活動がある男性及び妊娠可能な女性患者は、臨床試験中、本剤最終投与後3ヵ月間にわたり、適切な避妊法を実施しました。

#### MMY2040試験

- 妊娠可能な女性との性的活動がある男性及び妊娠可能な女性患者は、臨床試験中、臨床試験治療中止後3ヵ月間(男性)又は本剤最終投与後3ヵ月間(女性)にわたり、適切な避妊法を実施しました。

#### MMY3013試験

- 妊娠可能な女性との性的活動がある男性及び妊娠可能な女性患者は、臨床試験開始前4週間、臨床試験中、治験薬最終投与後3ヵ月間(男性)又は本剤最終投与後3ヵ月間とポマリドミド最終投与後4週間のいずれか長い期間(女性)にわたり、適切な避妊法を実施しました。

### 参考 ダラツムマブ点滴静注の臨床試験時(多発性骨髄腫)の避妊期間

#### MMY3003試験、MMY3008試験

- 妊娠可能な女性との性的活動がある男性及び妊娠可能な女性患者は、臨床試験中、レナリドミドの最終投与後4週間、ダラツムマブ点滴静注最終投与後3ヵ月間にわたり、適切な避妊法を実施しました。

#### MMY3007試験

- 妊娠可能な女性との性的活動がある男性及び妊娠可能な女性患者は、臨床試験中、ダラツムマブ点滴静注最終投与後3ヵ月間にわたり、適切な避妊法を実施しました。

#### 20160275(CANDOR)試験

- 妊娠可能な女性との性的活動がある男性及び妊娠可能な女性患者は、臨床試験中、カルフィルゾミブの最終投与後30日間、ダラツムマブ点滴静注最終投与後3ヵ月間にわたり、適切な避妊法を実施しました。

### 参考 本剤の臨床試験時(全身性ALアミロイドーシス)の避妊期間

#### AMY3001試験

- 妊娠可能な女性との性的活動がある男性患者は、臨床試験中、及びシクロホスファミド水和物の投与中止後6ヵ月間又は本剤投与中止後3ヵ月間のいずれか長い方の期間、適切な避妊法を実施しました。
- 妊娠可能な女性患者は、臨床試験開始の4週間前から、シクロホスファミド水和物の投与中止後1年間又は本剤投与中止後3ヵ月間のいずれか長い方の期間、適切な避妊法を実施しました。

## 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ますので、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。
- グラツムマブ点滴静注の臨床試験において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者のうち65歳未満と比較して65歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎、敗血症でした。造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者において、75歳未満と比較して75歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎でした。
- 未治療の全身性ALアミロイドーシス患者において、65歳以上における主な重篤な有害事象は肺炎でした。

### 参考 グラツムマブ点滴静注の臨床試験時(多発性骨髄腫)の高齢者における有害事象の発現状況

- これまでに実施された臨床試験の結果、非高齢者と比べ、高齢者の方が重篤な有害事象の発現頻度が高く、再発又は難治性の多発性骨髄腫(RRMM)患者では65歳以上で35.0%、65歳未満で27.7%、造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫(NDMM)患者では75歳以上で39.8%、75歳未満で29.7%でした。
- 臨床試験時にみられた主な重篤な有害事象は、RRMM患者(65歳以上)では肺炎(16.7%)及び敗血症(5.3%)、NDMM患者(75歳以上)では肺炎(16.2%)でした。

### 参考 グラツムマブ点滴静注の臨床試験時(多発性骨髄腫)の感染症及び寄生虫症における重篤な有害事象の発現状況(年齢別)

#### 再発又は難治性の多発性骨髄腫(RRMM)

例数(%)

| 試験<br>投与群           | 対照群を有するランダム化試験 <sup>*1</sup> |                  |                  |                  |
|---------------------|------------------------------|------------------|------------------|------------------|
|                     | 対照群                          |                  | グラツムマブ点滴静注群      |                  |
| 年齢<br>(例数)          | 65歳未満<br>(n=331)             | 65歳以上<br>(n=340) | 65歳未満<br>(n=422) | 65歳以上<br>(n=412) |
| 重篤な有害事象発現全例         | 73(22.1%)                    | 86(25.3%)        | 117(27.7%)       | 144(35.0%)       |
| 感染症および寄生虫症          |                              |                  |                  |                  |
| 肺炎 <sup>*2</sup>    | 39(11.8%)                    | 31(9.1%)         | 37(8.8%)         | 69(16.7%)        |
| 敗血症 <sup>*2</sup>   | 6(1.8%)                      | 8(2.4%)          | 7(1.7%)          | 22(5.3%)         |
| 気管支炎 <sup>*2</sup>  | 1(0.3%)                      | 5(1.5%)          | 4(0.9%)          | 14(3.4%)         |
| 上気道感染 <sup>*2</sup> | 8(2.4%)                      | 8(2.4%)          | 20(4.7%)         | 13(3.2%)         |
| インフルエンザ             | 3(0.9%)                      | 5(1.5%)          | 11(2.6%)         | 9(2.2%)          |
| 尿路感染                | 1(0.3%)                      | 4(1.2%)          | 1(0.2%)          | 6(1.5%)          |

MedDRA ver.22.0

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

※2 基本語(PT)のグループ化を含む。

#### 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫(NDMM)

例数(%)

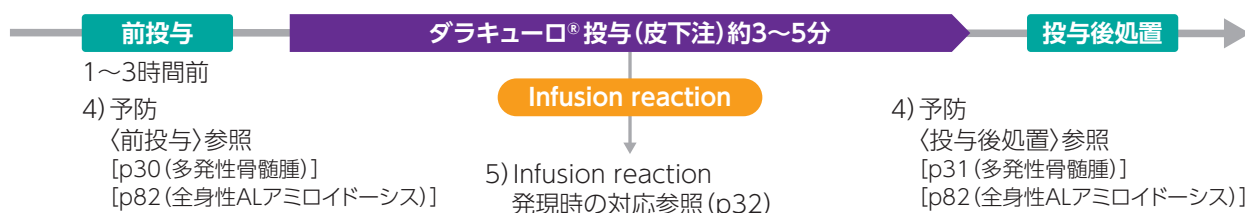
| 試験<br>投与群           | 対照群を有するランダム化試験 <sup>*3</sup> |                  |                  |                  |
|---------------------|------------------------------|------------------|------------------|------------------|
|                     | 対照群                          |                  | グラツムマブ点滴静注群      |                  |
| 年齢<br>(例数)          | 75歳未満<br>(n=454)             | 75歳以上<br>(n=265) | 75歳未満<br>(n=451) | 75歳以上<br>(n=259) |
| 重篤な有害事象発現全例         | 88(19.4%)                    | 76(28.7%)        | 134(29.7%)       | 103(39.8%)       |
| 感染症および寄生虫症          |                              |                  |                  |                  |
| 肺炎 <sup>*4</sup>    | 21(4.6%)                     | 21(7.9%)         | 52(11.5%)        | 42(16.2%)        |
| 気管支炎 <sup>*4</sup>  | 6(1.3%)                      | 3(1.1%)          | 12(2.7%)         | 9(3.5%)          |
| 敗血症 <sup>*4</sup>   | 14(3.1%)                     | 8(3.0%)          | 17(3.8%)         | 7(2.7%)          |
| 上気道感染 <sup>*4</sup> | 8(1.8%)                      | 3(1.1%)          | 14(3.1%)         | 7(2.7%)          |
| インフルエンザ             | 5(1.1%)                      | 3(1.1%)          | 10(2.2%)         | 4(1.5%)          |
| 尿路感染                | 2(0.4%)                      | 4(1.5%)          | 9(2.0%)          | 3(1.2%)          |

MedDRA ver.22.0

※3 MMY3007及びMMY3008試験の安全性解析対象集団

※4 基本語(PT)のグループ化を含む。

# ダラキューロ<sup>®</sup>投与の流れ



## 用法及び用量

これまでの臨床成績(ダラツムマブ点滴静注含む)から推奨されるレジメンは、多発性骨髄腫に対しては、本剤、メルファラン、プレドニゾロン、ボルテゾミブの併用療法[DMPB療法]、本剤、レナリドミド、デキサメタゾンの併用療法[DLd療法]、本剤、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの併用療法[DBd療法]、本剤、カルフィルゾミブ、デキサメタゾンの併用療法[DCd療法]、又は本剤、ポマリドミド、デキサメタゾンの併用療法[DPd療法]です。全身性ALアミロイドーシスに対しては、本剤、シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの併用療法[DCyBorD療法]です。治療開始に先立ち、併用薬剤の添付文書及び適正使用資材等を熟読し理解いただいた上で、本剤の投与を開始いただきますようお願いいたします。

注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ません。

注2)本剤では初回分割投与の用法及び用量は設定されていません。

### 6. 用法及び用量

#### 〈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、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。

A法:1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法:1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

#### 〈全身性ALアミロイドーシス〉

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。

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。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### 〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

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

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

・Grade 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のinfusion reactionが発現した場合は本剤の投与を中止すること。

#### 〈多発性骨髄腫〉

7.4 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.1-17.1.9参照]

7.5 ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン併用の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。

#### 〈全身性ALアミロイドーシス〉

7.6 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する薬剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.10参照]

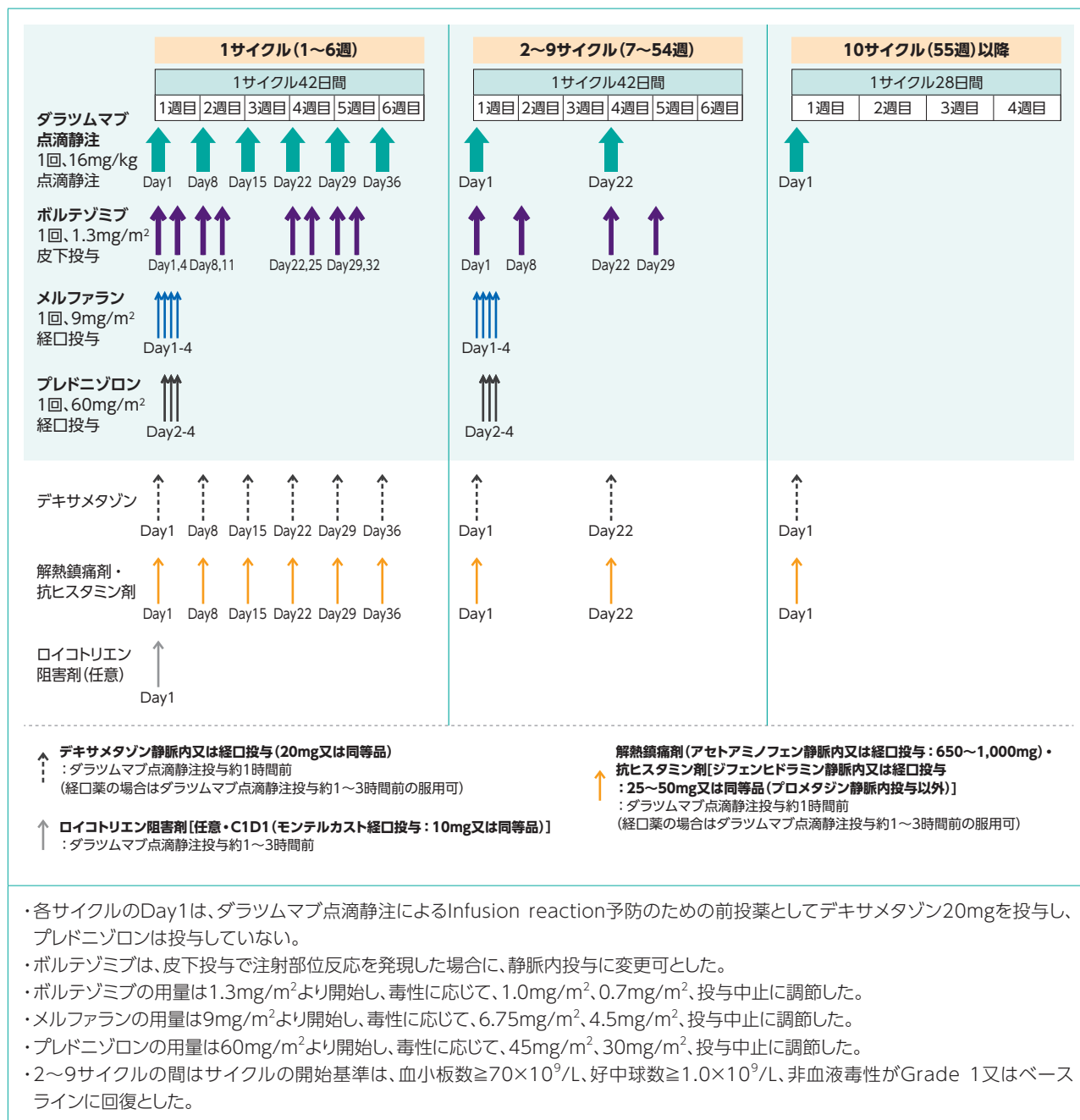
## 参考 臨床試験時(多発性骨髄腫)の治療スケジュール

本剤をDMPB療法、DLd療法、DBd療法及びDCd療法として使用する場合には、本剤と併用薬剤の投与タイミングは、原則ダラツムマブ点滴静注と同様になります。以下のダラツムマブ点滴静注の臨床試験時の投与スケジュールをご参照ください。

### 【未治療の多発性骨髄腫(NDMM)】

#### 〈ダラツムマブ点滴静注、メルファラン、プレドニゾロン、ボルテゾミブの併用療法[DMPB療法]: 国際共同第Ⅲ相試験(MMY3007)〉

対象: 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者



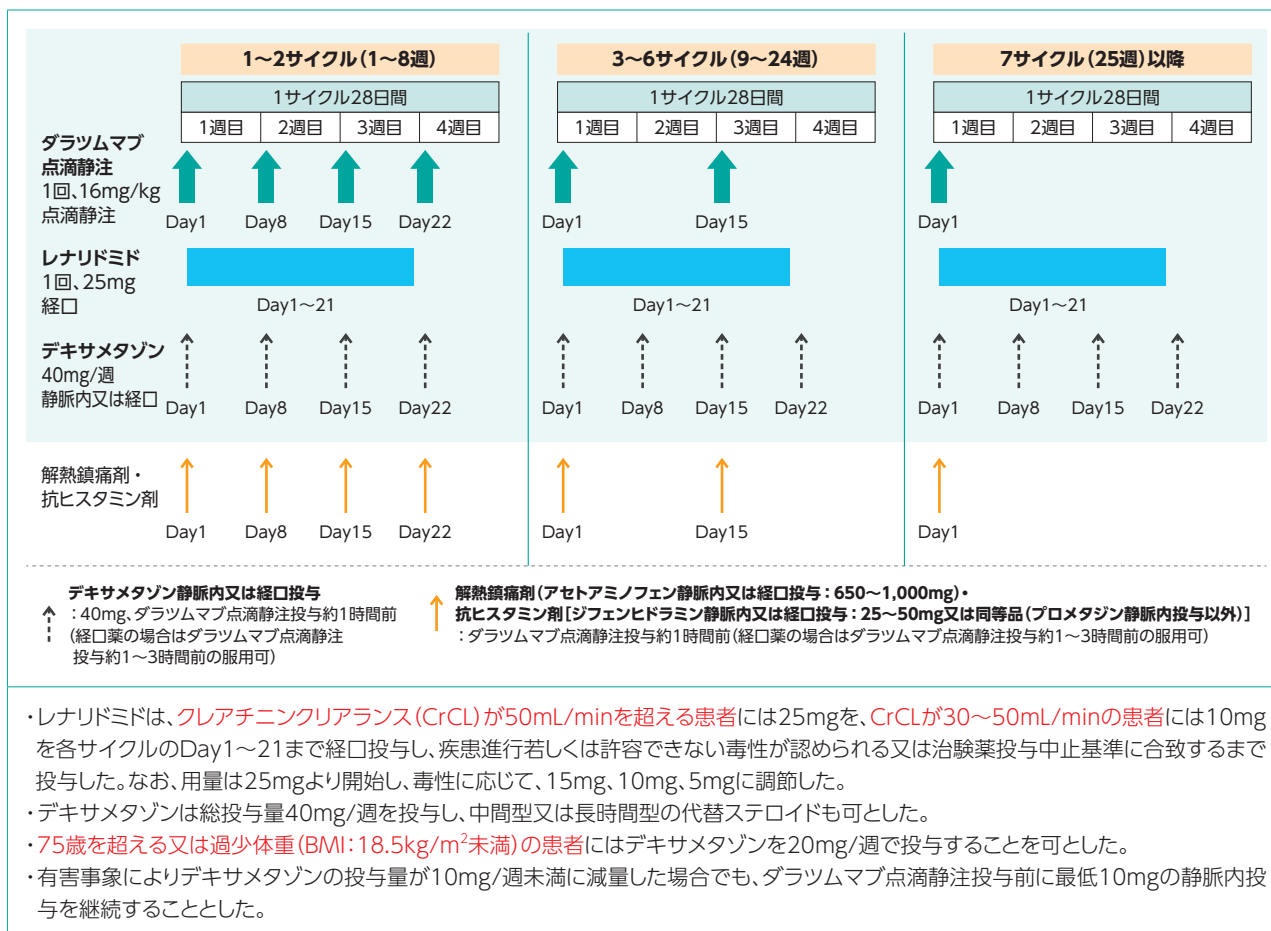
本剤の臨床試験時のInfusion reactionの軽減の詳細については、以下をご参照ください。

- ・参考 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与:p30
- ・参考 本剤の臨床試験時の遅発性Infusion reactionに対する投与後処置:p31

## 【未治療の多発性骨髄腫(NDMM)】

### 〈ダラツムマブ点滴静注、レナリドミド、デキサメタゾンの併用療法[DLd療法]: 海外第Ⅲ相試験(MMY3008)〉

対象: 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者



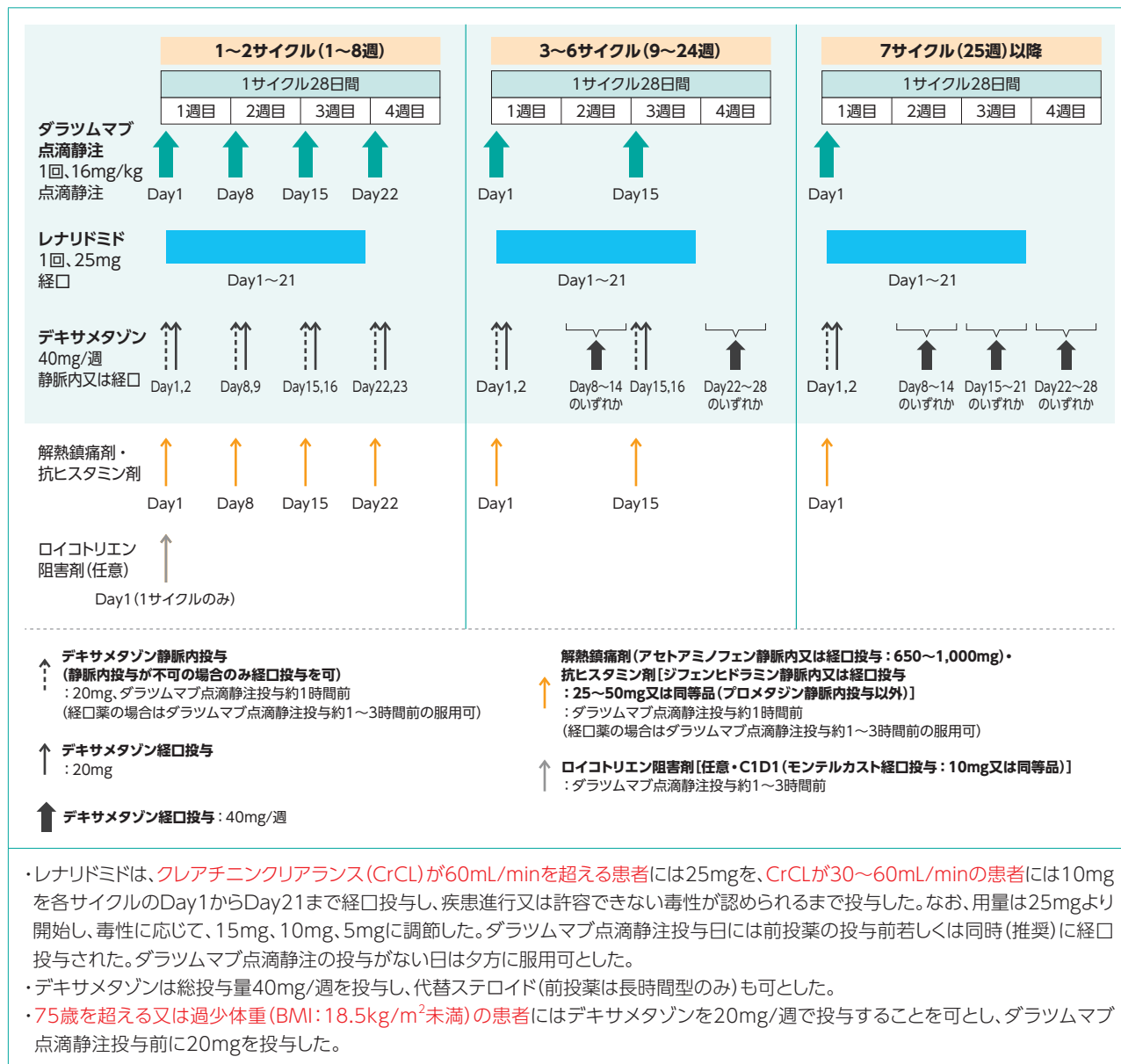
本剤の臨床試験時のInfusion reactionの軽減の詳細については、以下をご参照ください。

- ・参考 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与:p30
- ・参考 本剤の臨床試験時の遅発性Infusion reactionに対する投与後処置:p31

## 【再発又は難治性の多発性骨髄腫 (RRMM)】

### 〈ダラツムマブ点滴静注、レナリドミド、デキサメタゾンの併用療法 [DLd療法] : 国際共同第Ⅲ相試験 (MMY3003)〉

対象: 1レジメン<sup>※</sup>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  
(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を除く)



※本「レジメン」は治療開始後、progressive disease (PD)、再発、毒性によって治療方針を変えるまでの一連の予定された治療を指します。

本剤の臨床試験時のInfusion reactionの軽減の詳細については、以下をご参照ください。

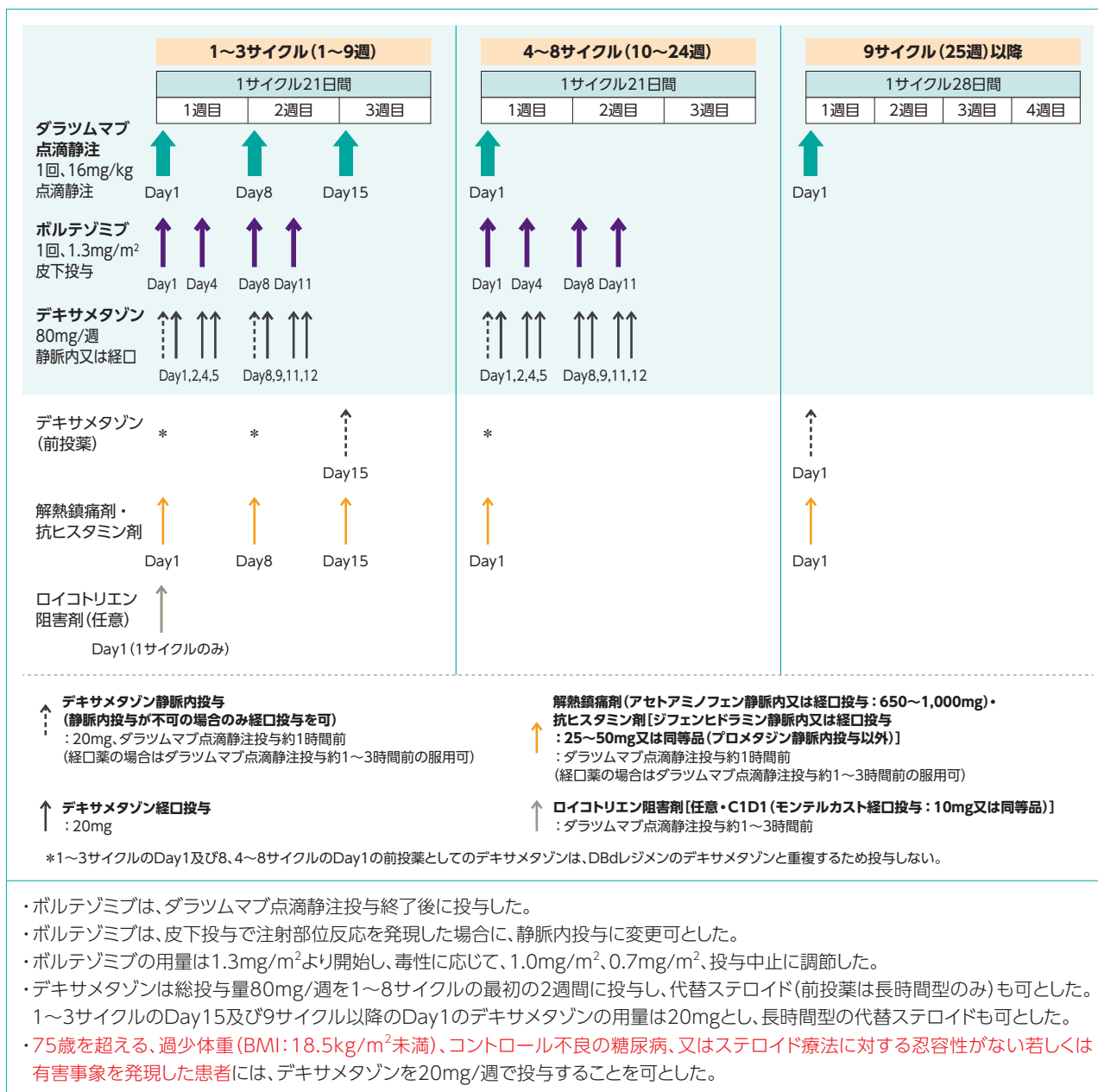
- ・参考 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与:p30
- ・参考 本剤の臨床試験時の遅発性Infusion reactionに対する投与後処置:p31

## 【再発又は難治性の多発性骨髄腫(RRMM)】

### 〈ダラツムマブ点滴静注、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの併用療法[DBd療法]:海外第Ⅲ相試験(MMY3004)〉

対象:1レジメン<sup>\*</sup>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

(ボルテゾミブ、イキサゾミブ、カルフィルゾミブ等の他のプロテアソーム阻害剤に対し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を除く)



※本「レジメン」は治療開始後、progressive disease(PD)、再発、毒性によって治療方針を変えるまでの一連の予定された治療を指します。

本剤の臨床試験時のInfusion reactionの軽減の詳細については、以下をご参照ください。

- ・参考 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与:p30
- ・参考 本剤の臨床試験時の遅発性Infusion reactionに対する投与後処置:p31

#### ダラキューロ<sup>®</sup>

##### 6. 用法及び用量(抜粋)

##### 〈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、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。

A法: 1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

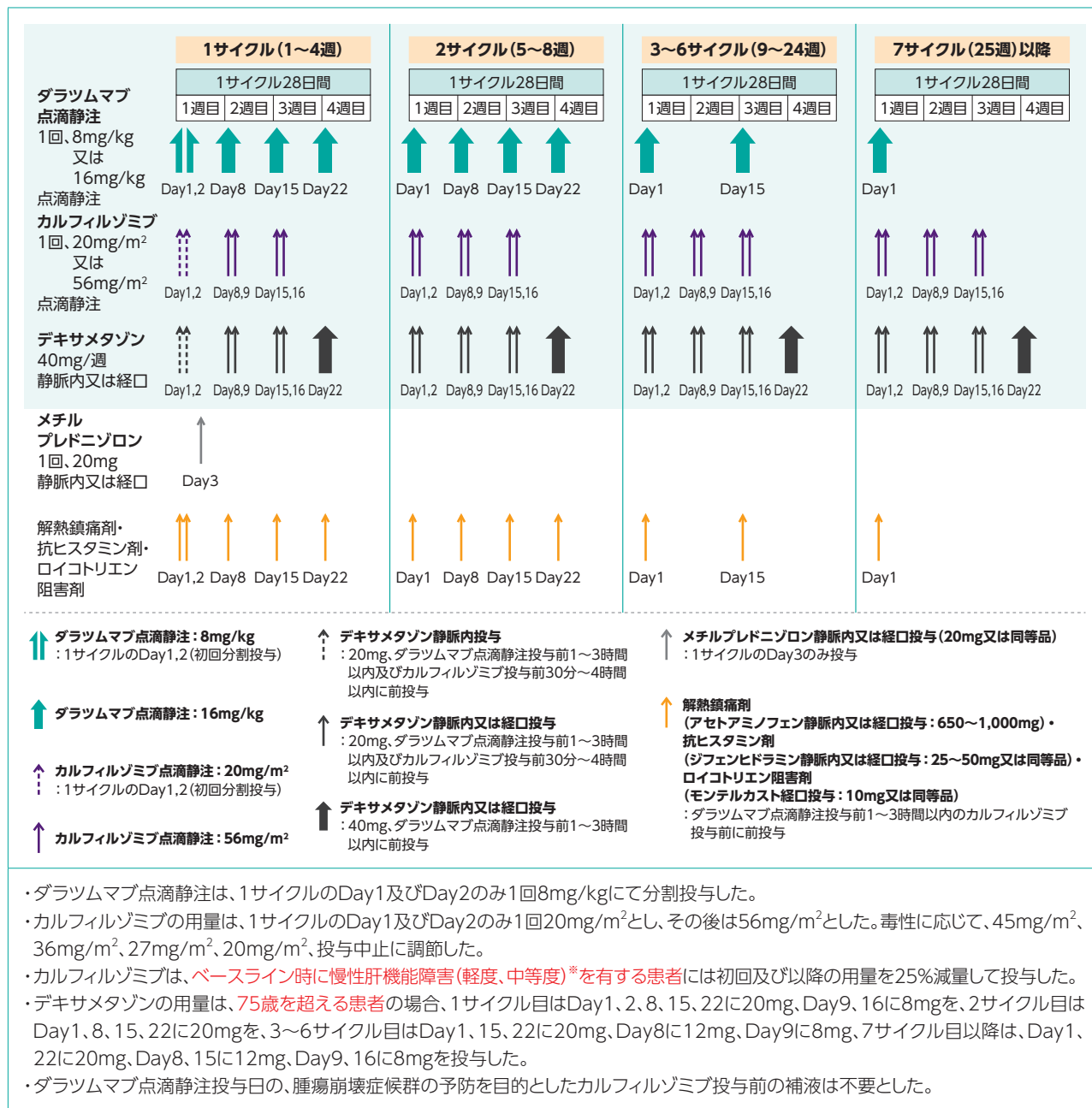
B法: 1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

## 【再発又は難治性の多発性骨髄腫(RRMM)】

〈ダラツムマブ点滴静注、カルフィルゾミブ、デキサメタゾンの併用療法[DCd療法]:国際共同第Ⅲ相試験[20160275(CANDOR)]〉

本剤ではダラツムマブ点滴静注と異なり、初回分割投与の用法及び用量は設定されておりません。

対象:1~3回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



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

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

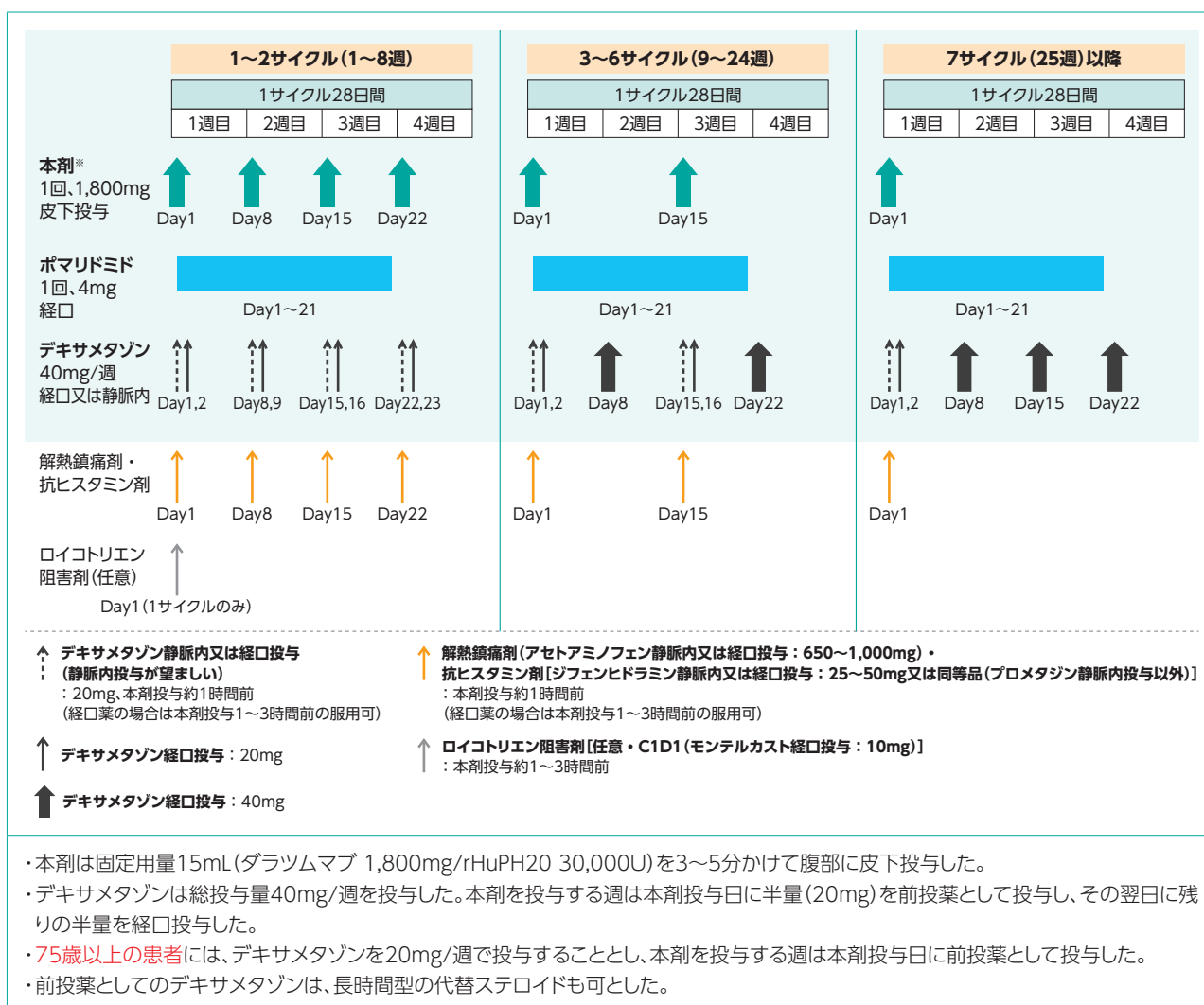
本剤の臨床試験時のInfusion reactionの軽減の詳細については、以下をご参照ください。

- ・参考 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与:p30
- ・参考 本剤の臨床試験時の遅発性Infusion reactionに対する投与後処置:p31

## 【再発又は難治性の多発性骨髄腫(RRMM)】

### 〈本剤、ボマリドミド、デキサメタゾンの併用療法[DPd療法]: 海外第Ⅲ相試験(MMY3013試験)〉

対象: レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む1ライ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



※ 試験開始時点ではダラツマブ点滴静注の投与が規定されていましたが、試験実施中に新規に投与開始する患者は本剤を投与するよう変更されました。

本剤の臨床試験時のInfusion reactionの軽減の詳細については、以下をご参照ください。

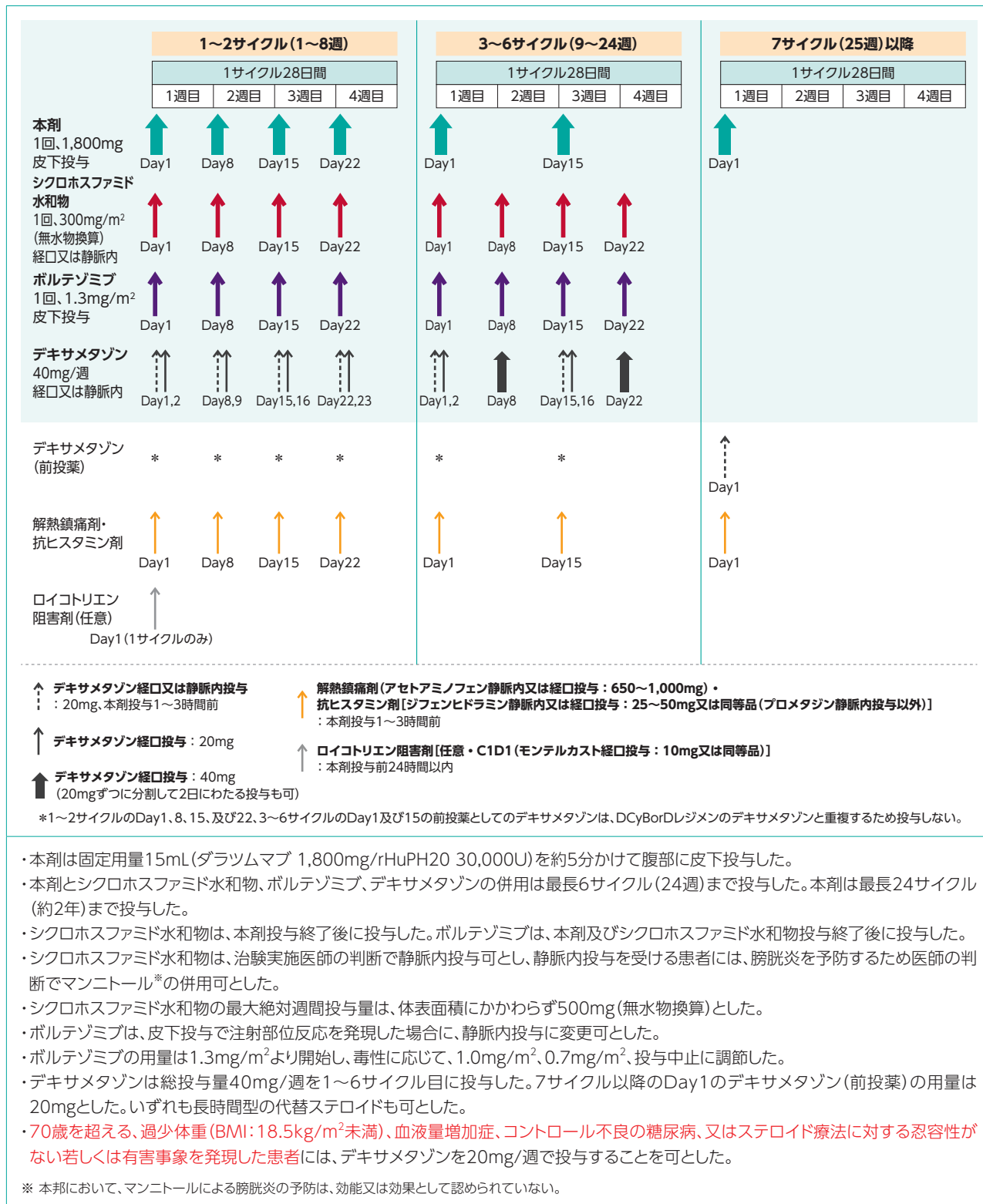
- ・参考 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与:p30
- ・参考 本剤の臨床試験時の遅発性Infusion reactionに対する投与後処置:p31

## 参考 臨床試験時(全身性ALアミロイドーシス)の治療スケジュール

### 【全身性ALアミロイドーシス】

#### 〈本剤、シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの併用療法 [DCyBorD療法] : 国際共同第Ⅲ相試験 (AMY3001)〉

対象: 未治療の全身性ALアミロイドーシス患者



本剤の臨床試験時のInfusion reactionの軽減の詳細については、以下をご参照ください。

- ・参考 臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与:p82
- ・参考 臨床試験時の遅発性Infusion reactionに対する投与後処置:p82

**参考** 臨床試験時のドラツムマブに起因する有害事象(Infusion reactionを除く)に対する  
用量調節・休薬の基準(多発性骨髄腫、MMY3012、MMY2040及びMMY3013試験)

**用量調節・休薬**

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 用量調節 | 本剤及びドラツムマブ点滴静注の用量調節(増減)は行わなかった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 休薬   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・血液毒性: Grade 4 (Grade 4のリンパ球減少症を除く)</li> <li>・出血を伴う血小板減少症: Grade 3以上※</li> <li>・発熱性好中球減少症: 全Grade</li> <li>・感染症を伴う好中球減少症: 全Grade</li> <li>・Grade 3以上の非血液毒性(ただし、下記を除く) <ul style="list-style-type: none"> <li>ー7日以内に制吐薬に反応したGrade 3の悪心又は嘔吐</li> <li>ー7日以内に止瀉薬に反応したGrade 3の下痢</li> <li>ーベースライン時に認められていた、又は本剤あるいはドラツムマブ点滴静注最終投与後7日未満持続するGrade 3の疲労又は無力症</li> <li>ー多発性骨髄腫の徴候に伴うGrade 3の疼痛(骨/関節痛)(MMY3012試験のみ)</li> </ul> </li> </ul> |

※ MMY3013試験では「血小板減少症: Grade 3以上」

Infusion reactionに対する本剤投与の中断については、以下をご参照ください。

- ・Infusion reaction発現時の対応: p32

**休薬後の投与再開基準**

|        |                                                                                                                                                                                   |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 投与再開基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性がGrade 2以下になった時点<br/>(発熱性好中球減少症及び感染症を伴う好中球減少症を除く)<br/>(MMY2040試験ではベースラインへと回復した時点も含むが、Grade 2の喉頭浮腫又は気管支痙攣は完全に回復していなければならなかった)</li> </ul> |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**参考** 臨床試験時の本剤に起因する有害事象(Infusion reactionを除く)に対する用量調節・  
休薬の基準(全身性ALアミロイドーシス、AMY3001試験)

**用量調節・休薬**

|      |                                                                                                                                                                                                                |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 用量調節 | 本剤の用量調節(増減)は行わなかった。                                                                                                                                                                                            |
| 休薬   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・血液毒性: Grade 4 (貧血、好中球減少症、又は血小板減少症)</li> <li>・出血を伴う血小板減少症: Grade 3以上</li> <li>・発熱性好中球減少症: 全Grade</li> <li>・感染症を伴う好中球減少症: 全Grade</li> <li>・Grade 3又は4のその他の毒性※</li> </ul> |

※ 試験実施医師が過剰なリスクをもたらす可能性があると判断したもの

Infusion reactionに対する本剤投与の中断については、以下をご参照ください。

- ・Infusion reaction発現時の対応: p32

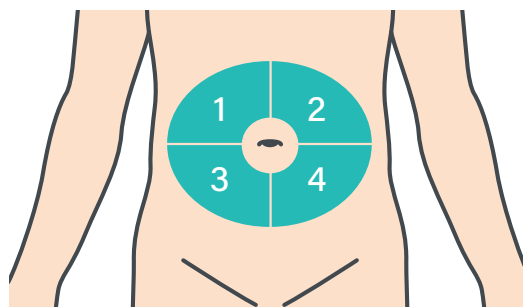
**休薬後の投与再開基準**

|        |                                                                                                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 投与再開基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性がGrade 2以下になった時点<br/>(発熱性好中球減少症及び感染症を伴う好中球減少症を除く)<br/>(貧血、好中球減少症、又は血小板減少症はGrade 3以下になった時点)</li> </ul> |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 投与部位に関する注意事項

- 本剤は皮下のみに投与し、静脈内には投与しないでください。
- 本剤は臍から左又は右に約7.5cmの腹部皮下に、15mLを約3～5分かけて投与してください。他の部位への投与はデータが得られていないため行わないでください。
- 同一部位への反復注射は行わないでください。
- 皮膚の発赤、挫傷、圧痛、硬結又は瘢痕がある部位には注射しないでください。
- 患者が痛みを感じた場合は、注射速度を減速又は注射を中断してください。減速しても痛みが軽減しない場合は、残りを左右逆側の腹部に投与することができます。
- 本剤投与中は、同一部位に他の薬剤を投与しないでください。

投与部位と投与順番例



本剤の臨床試験時の注射部位反応の発現状況については、以下をご参照ください。

### 〈多発性骨髄腫〉

・注射部位反応:p51

### 〈全身性ALアミロイドーシス〉

・注射部位反応:p92

## 血清中Mタンパク濃度に及ぼす影響

- 本剤はヒトIgGκ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ります。
- IgGκ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してください。

**参考** 本剤の臨床試験(多発性骨髄腫、MMY3012、MMY2040及びMMY3013)では、CR及びstringent CR (sCR)を正確に確認するため、ダラツムマブの干渉が疑われた場合、ダラツムマブを内因性Mタンパクと区別する反射測定(reflex assay)を実施する検査(SEBIA Hydrashift 2/4 Daratumumab IFE Interference Test)を行いました。同様に、ダラツムマブ点滴静注の臨床試験(多発性骨髄腫、MMY3003、MMY3004、MMY1001及びMMY3007)では、反射測定(DIRA:daratumumab-specific immunofixation reflex assay)を使用しました。

**参考** 本剤の臨床試験(全身性ALアミロイドーシス、AMY3001)では、最良部分奏効(VGPR)を達成し、電気泳動による血清Mタンパク定量(SPEP)によりMタンパク陰性であるDCyBorD群のすべての患者に対して、免疫固定法(IFE)における本剤の干渉を確認するために、中央検査機関が抗イディオタイプ抗体を用いて反射測定(reflex IFE testing)を実施してもよいとしました。

# 特に注意を要する重要な副作用

## 重要な特定されたリスク

### Infusion reaction

- Infusion reactionの管理を適切に実施できる体制下で本剤を投与してください。
- Infusion reactionは本剤投与を受けた患者さんの半数以上に認められます。
- Grade 3以上の事象も認められます。
- 本剤の投与により、アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、眼障害（脈絡膜滲出、急性近視、急性閉塞隅角緑内障等）、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等のInfusion reactionが発現する可能性があります。（発現した場合の対応についてはp32もご参照ください。）
- Infusion reactionを軽減させるため、前投与を実施してください。[p30（多発性骨髄腫）又はp82（全身性ALアミロイドーシス）もご参照ください。]
- 遅発性のInfusion reaction（本剤投与開始から24時間以降に発現）を軽減させるため、必要に応じて投与後処置を実施してください。[p31（多発性骨髄腫）又はp82（全身性ALアミロイドーシス）もご参照ください。]
- 本剤投与中及び投与後はInfusion reactionの症状がないか十分に観察してください。[発現時期の傾向についてはp29（多発性骨髄腫）又はp81（全身性ALアミロイドーシス）もご参照ください。]
- 違和感がある場合は速やかに医療スタッフに申し出るよう患者さんにご指導ください。

### 間接抗グロブリン（間接クームス）試験への干渉

- 本剤は赤血球膜表面上に発現しているCD38と結合すると、不規則抗体の検出を目的とする間接抗グロブリン（間接クームス）試験において偽陽性（汎反応性）になることがあります（ABO型及びRh型の判定には影響しません）。
- この干渉は、本剤治療中及び最終投与から6ヵ月後まで続く可能性があります。
- 本剤治療開始前は不規則抗体スクリーニング検査を含めた一般的な輸血前検査を実施し、検査結果（不規則抗体の有無）等を記載した患者IDカードを携帯するように患者さんに指導してください。
- 輸血の可能性がある場合は、本剤が投与中である旨を、事前に輸血検査の専門機関や検査部門へ周知してください。
- 間接抗グロブリン（間接クームス）試験への干渉を回避するには通常、ジチオスレイトール（DTT）処理が考慮されます。

### 骨髄抑制 好中球減少/リンパ球減少/血小板減少

- 骨髄抑制（好中球減少/リンパ球減少/血小板減少等）が認められます。Grade 3以上の事象も認められます。
- 体重65kg以下の集団では、本剤投与により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ます。[ベースライン時の体重別有害事象発現一覧についてはp54～56（多発性骨髄腫）又はp96（全身性ALアミロイドーシス）もご参照ください。]
- 関連検査値のモニタリングを実施し、好中球減少が発現した場合は、必要に応じて、本剤の中止、併用薬剤の休薬及び減量、G-CSF治療等を考慮してください。
- 関連検査値のモニタリングを実施し、血小板減少が発現した場合は、必要に応じて、本剤の中止、併用薬剤の休薬及び減量、血小板輸血等を考慮してください。

## 感染症

- B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることから、本剤投与前及び投与後の肝炎ウイルスマーカーや肝機能の定期的検査と適切な処置の実施を考慮してください。(p47もご参照ください。)
- 帯状疱疹、サイトメガロウイルス感染症が日和見感染として報告されています。
- 異常が認められた場合は、必要に応じて、本剤の中止等の適切な処置を実施してください。

## 腫瘍崩壊症候群(TLS)

- 腫瘍崩壊症候群(TLS)を起こす可能性があります。
- 高腫瘍量等のハイリスク患者では適切な予防措置及び注意深いモニタリングを実施してください。
- グラツムマブ点滴静注を含む併用療法との関連性が否定できない死亡例が報告されています。

## 重要な潜在的リスク

### 間質性肺疾患

- 本剤投与後に間質性肺疾患を発現した症例が報告されています。
- 間質性肺疾患の初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)が発現した場合には、必要に応じて、胸部X線検査、胸部CT検査、血清マーカー等の検査を実施いただき、適切な処置を行ってください。

### 溶血

- 本剤は赤血球上に発現するCD38に結合し、溶血を起こす可能性があります。
- 溶血が発現した場合は、必要に応じて適切な処置を実施してください。

## その他の副作用

### 注射部位反応

- 本剤投与後に注射部位反応を発現した症例が報告されています。

# 副作用の発現状況及び対応等

一部承認外の用法及び用量を対象とした臨床試験のデータが含まれています。

## 重要な特定されたリスク

### Infusion reaction

#### 1) 発現状況

MMY3012試験のいずれかの投与群で5%以上の割合でみられたInfusion reaction<sup>※1</sup>  
(有害事象)

例数(%)

| 試験<br>投与群<br>(例数) <sup>※3</sup> | MMY3012 <sup>※2</sup> |                         |                        |                         |
|---------------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
|                                 | 本剤群<br>(n=260)        |                         | グラツムマブ点滴静注群<br>(n=258) |                         |
|                                 | 全Grade                | Grade 3以上 <sup>※4</sup> | 全Grade                 | Grade 3以上 <sup>※4</sup> |
| Infusion reaction全発現例           | 140(53.8%)            | 21(8.1%)                | 155(60.1%)             | 35(13.6%)               |
| 一般・全身障害および投与部位の状態               | 51(19.6%)             | 1(0.4%)                 | 52(20.2%)              | 2(0.8%)                 |
| 疲労                              | 17(6.5%)              | 0                       | 9(3.5%)                | 0                       |
| 発熱                              | 16(6.2%)              | 0                       | 9(3.5%)                | 1(0.4%)                 |
| 悪寒                              | 13(5.0%)              | 1(0.4%)                 | 30(11.6%)              | 2(0.8%)                 |
| 筋骨格系および結合組織障害                   | 39(15.0%)             | 2(0.8%)                 | 27(10.5%)              | 3(1.2%)                 |
| 背部痛                             | 10(3.8%)              | 0                       | 13(5.0%)               | 3(1.2%)                 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                   | 35(13.5%)             | 2(0.8%)                 | 61(23.6%)              | 4(1.6%)                 |
| 呼吸困難                            | 11(4.2%)              | 1(0.4%)                 | 25(9.7%)               | 2(0.8%)                 |
| 咳嗽                              | 10(3.8%)              | 1(0.4%)                 | 16(6.2%)               | 0                       |
| 血液およびリンパ系障害                     | 31(11.9%)             | 12(4.6%)                | 29(11.2%)              | 14(5.4%)                |
| 貧血                              | 21(8.1%)              | 10(3.8%)                | 18(7.0%)               | 10(3.9%)                |
| 血小板減少症                          | 13(5.0%)              | 3(1.2%)                 | 15(5.8%)               | 5(1.9%)                 |
| 胃腸障害                            | 31(11.9%)             | 0                       | 41(15.9%)              | 1(0.4%)                 |
| 下痢                              | 16(6.2%)              | 0                       | 12(4.7%)               | 0                       |
| 悪心                              | 11(4.2%)              | 0                       | 18(7.0%)               | 0                       |
| 嘔吐                              | 5(1.9%)               | 0                       | 13(5.0%)               | 1(0.4%)                 |
| 神経系障害                           | 20(7.7%)              | 0                       | 22(8.5%)               | 1(0.4%)                 |
| 頭痛                              | 5(1.9%)               | 0                       | 13(5.0%)               | 1(0.4%)                 |
| 血管障害                            | 13(5.0%)              | 6(2.3%)                 | 30(11.6%)              | 11(4.3%)                |
| 高血圧                             | 8(3.1%)               | 4(1.5%)                 | 17(6.6%)               | 9(3.5%)                 |

※1 本剤及びグラツムマブ点滴静注投与開始日から投与翌日までに発現した196のMedDRA ver. 21.1 基本語(PT)に該当する事象

※2 本剤及びグラツムマブ点滴静注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。

※3 安全性解析対象集団

※4 Grade 5の事象は認められなかった。

## MMY2040試験のInfusion reaction※<sup>5</sup> (有害事象)

例数 (%)

| 試験<br>投与群<br>(例数)※ <sup>6</sup> | MMY2040            |                         |                   |                         |
|---------------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
|                                 | 本剤投与               |                         |                   |                         |
|                                 | DMPBコホート<br>(n=67) |                         | DLdコホート<br>(n=65) |                         |
|                                 | 全Grade             | Grade 3以上※ <sup>7</sup> | 全Grade            | Grade 3以上※ <sup>7</sup> |
| Infusion reaction全発現例           | 44 (65.7%)         | 2 (3.0%)                | 49 (75.4%)        | 5 (7.7%)                |

DMPB: 本剤+メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ、DLd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン  
 ※<sup>5</sup> 本剤投与開始日から投与翌日までに発現した196のMedDRA ver. 21.1 基本語 (PT) に該当する事象  
 ※<sup>6</sup> 全投与解析対象集団  
 ※<sup>7</sup> Grade 4、5の事象は認められなかった。

## MMY3013試験で5%以上の割合でみられたInfusion reaction※<sup>8</sup> (有害事象)

例数 (%)

| 試験<br>投与群<br>(例数)※ <sup>9</sup> | MMY3013                           |            |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------|
|                                 | DPd-SC群※ <sup>10</sup><br>(n=142) |            |
|                                 | 全Grade                            | Grade 3以上  |
| Infusion reaction全発現例           | 86 (60.6%)                        | 17 (12.0%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態               | 49 (34.5%)                        | 7 (4.9%)   |
| 無力症                             | 27 (19.0%)                        | 5 (3.5%)   |
| 疲労                              | 19 (13.4%)                        | 2 (1.4%)   |
| 血液およびリンパ系障害                     | 35 (24.6%)                        | 8 (5.6%)   |
| 貧血                              | 20 (14.1%)                        | 6 (4.2%)   |
| 血小板減少症                          | 20 (14.1%)                        | 4 (2.8%)   |
| 筋骨格系および結合組織障害                   | 31 (21.8%)                        | 0          |
| 筋痙攣                             | 10 (7.0%)                         | 0          |
| 骨痛                              | 9 (6.3%)                          | 0          |
| 胃腸障害                            | 24 (16.9%)                        | 1 (0.7%)   |
| 下痢                              | 12 (8.5%)                         | 1 (0.7%)   |
| 神経系障害                           | 16 (11.3%)                        | 1 (0.7%)   |
| 振戦                              | 10 (7.0%)                         | 1 (0.7%)   |

DPd-SC: 本剤+ボマリドミド+デキサメタゾン  
 ※<sup>8</sup> 本剤投与開始日から投与翌日までに発現した200のMedDRA ver. 23.0 基本語 (PT) に該当する事象  
 ※<sup>9</sup> 安全性解析対象集団  
 ※<sup>10</sup> DPd-SC群はDPd群149例のうちダラツムマップとして本剤のみを投与した142例を対象とした。

### ダラキューロ®

#### 7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

### ダラザレックス®

#### 7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

## 2) 発現までの時間

### MMY3012試験のInfusion reaction<sup>※1</sup> (有害事象) 発現までの時間<sup>※2</sup>

| 試験                                     | MMY3012 <sup>※3</sup> |                      |             |                      |
|----------------------------------------|-----------------------|----------------------|-------------|----------------------|
| 投与群                                    | 本剤群                   |                      | ダラツムマブ点滴静注群 |                      |
|                                        | 症例数                   | 発現までの時間、分<br>中央値(範囲) | 症例数         | 発現までの時間、分<br>中央値(範囲) |
| Infusion reaction<br>(発現時刻を正確に記録している)  | 49                    | 224.0<br>(3~1,900)   | 105         | 85.0<br>(10~1,440)   |
| すべての初発のInfusion reaction <sup>※4</sup> | 140                   | 1,440.0<br>(3~2,880) | 155         | 120.0<br>(10~2,880)  |

※1 本剤及びダラツムマブ点滴静注投与開始日から投与翌日までに発現した196のMedDRA ver. 21.1 基本語(PT)に該当する事象

※2 本剤及びダラツムマブ点滴静注投与開始からInfusion reaction発現までの時間

※3 本剤及びダラツムマブ点滴静注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。

※4 発現時刻の記録がないInfusion reactionを含め、すべての初発のInfusion reactionについて集計した。発現時刻の記録がないInfusion reactionについてはデータを日単位で収集していることから、発現までの時間の算出には、1日目の場合は1,440分、2日目の場合は2,880分を用いた。

### MMY2040試験の初回投与時Infusion reaction<sup>※5</sup> (副作用) 発現までの時間<sup>※6</sup>

| 試験                | MMY2040                                  |                      |
|-------------------|------------------------------------------|----------------------|
| 投与群               | 本剤投与                                     |                      |
|                   | 全コホート(DMPB、DLd及びDBLd <sup>※7</sup> コホート) |                      |
|                   | 症例数                                      | 発現までの時間、分<br>中央値(範囲) |
| Infusion reaction | 14                                       | 230.0<br>(14~534)    |

DMPB:本剤+メルファラン+プレドニゾロン+ボルテゾミブ、DLd:本剤+レナリドミド+デキサメタゾン、DBLd:本剤+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン

※5 治験実施医師が本剤の投与に伴うInfusion reactionと判断した事象

※6 本剤初回投与開始からInfusion reaction発現までの時間。発現までの時間が不明のInfusion reactionは除外した。

※7 承認外の用法及び用量

### MMY3013試験の初回投与時Infusion reaction<sup>※8</sup> (副作用) 発現までの時間<sup>※9</sup>

| 試験                | MMY3013                |                        |
|-------------------|------------------------|------------------------|
| 投与群               | DPd-SC群 <sup>※10</sup> |                        |
|                   | 症例数                    | 発現までの時間、分<br>中央値(範囲)   |
| Infusion reaction | 6                      | 190.0<br>(150.0~251.0) |

DPd-SC:本剤+ボマリドミド+デキサメタゾン

※8 治験実施医師が本剤の投与に伴うInfusion reactionと判断した事象

※9 本剤初回投与開始からInfusion reaction発現までの時間。発現までの時間が不明のInfusion reactionは除外した。

※10 DPd-SC群はDPd群149例のうちダラツムマブとして本剤のみを投与した142例を対象とした。

本剤投与による初回投与開始からInfusion reaction発現までの時間の中央値はダラツムマブ点滴静注と比較し長い傾向が認められています。

#### 参考 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する観察時間

#### 【MMY3012試験】

本剤群のすべての患者は、1サイクルのDay1の皮下投与終了後、少なくとも6時間の観察を実施するよう規定しました。

### 3) 発現時期

#### MMY3012試験の投与時期別Infusion reaction<sup>※1</sup> (有害事象) の発現状況

例数 (%)

| 試験                             | MMY3012 <sup>※2</sup> |            |               |                    |             |             |               |                    |
|--------------------------------|-----------------------|------------|---------------|--------------------|-------------|-------------|---------------|--------------------|
| 投与群                            | 本剤群                   |            |               |                    | ダラツムマブ点滴静注群 |             |               |                    |
| 投与時期<br>(サイクル数 <sup>※3</sup> ) | 症例数                   | 全Grade     | Grade 3<br>以上 | 初回発現症例<br>(全Grade) | 症例数         | 全Grade      | Grade 3<br>以上 | 初回発現症例<br>(全Grade) |
| 1                              | 260                   | 98 (37.7%) | 13 (5.0%)     | 98 (37.7%)         | 258         | 125 (48.4%) | 26 (10.1%)    | 125 (48.4%)        |
| 2                              | 246                   | 36 (14.6%) | 2 (0.8%)      | 17 (6.9%)          | 244         | 41 (16.8%)  | 5 (2.0%)      | 17 (7.0%)          |
| 3                              | 221                   | 16 (7.2%)  | 1 (0.5%)      | 7 (3.2%)           | 220         | 19 (8.6%)   | 1 (0.5%)      | 3 (1.4%)           |
| 4                              | 199                   | 21 (10.6%) | 1 (0.5%)      | 6 (3.0%)           | 196         | 7 (3.6%)    | 1 (0.5%)      | 4 (2.0%)           |
| 5                              | 168                   | 8 (4.8%)   | 1 (0.6%)      | 4 (2.4%)           | 178         | 9 (5.1%)    | 1 (0.6%)      | 1 (0.6%)           |
| 6                              | 144                   | 7 (4.9%)   | 2 (1.4%)      | 2 (1.4%)           | 154         | 7 (4.5%)    | 1 (0.6%)      | 1 (0.6%)           |
| 7～                             | 132                   | 32 (24.2%) | 2 (1.5%)      | 6 (4.5%)           | 139         | 23 (16.5%)  | 2 (1.4%)      | 4 (2.9%)           |

※1 本剤及びダラツムマブ点滴静注投与開始日から投与翌日までに発現した196のMedDRA ver. 21.1 基本語 (PT) に該当する事象

※2 本剤及びダラツムマブ点滴静注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。

※3 1サイクルは28日間とされた。

ダラキューロ<sup>®</sup> 治療を  
開始する前に

患者さんへの  
事前説明と同意取得

ダラキューロ<sup>®</sup> 投与の  
流れ

特に注意を要する  
重要な副作用

重要な特定されたリスク

重要な潜在的リスク

その他の副作用

(多発性骨髄腫)  
副作用の発現状況及び対応等

付録

#### ダラキューロ<sup>®</sup>

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

#### ダラザレックス<sup>®</sup>

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

## 4) 予防

### 〈前投与〉

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 ● 抗ヒスタミン剤

を投与してください。

#### 参考 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与

##### 【MMY3012、MMY2040及びMMY3013試験】

本剤又はダラツムマブ点滴静注投与1～3時間前<sup>※1</sup>に投与するが、必要に応じて、経口薬に関しては、本剤又はダラツムマブ点滴静注投与前1～3時間以内に患者宅で服用できることとした。

|            |                                                                                                                                                                                                  |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 副腎皮質ステロイド  | MMY3012試験では、最初の2回はメチルプレドニゾロン100mg又は同等品を静脈内又は経口投与。それ以降は60mg(最初の2回の投与でInfusion reactionを認めなかった場合)。MMY2040試験では、デキサメタゾン20mg又は同等品を投与。MMY3013試験では、デキサメタゾン20mg又は同等量の長時間型の代替ステロイドを静脈内又は経口投与(静脈内投与が望ましい)。 |
| アセトアミノフェン  | 650～1,000mg静脈内又は経口投与 <sup>※2</sup> 。                                                                                                                                                             |
| 抗ヒスタミン剤    | 抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン25～50mg又は同等品の静脈内又は経口投与 <sup>※2</sup> 。ただし、プロメタジンの静脈内投与は避けること。)                                                                                                                  |
| ロイコトリエン阻害剤 | 任意でサイクル1 Day1にモンテルカスト10mgの経口投与可 <sup>※3,4</sup> 。                                                                                                                                                |

※1 MMY3013試験では約1時間前

※2 MMY2040試験では経口投与のみ

※3 MMY3012、MMY2040試験では同等品も可

※4 MMY2040試験では、治験実施医師の指示に従い、本剤投与前24時間以内に投与することが可能であった。

#### 参考 ダラツムマブ点滴静注の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与

##### 【MMY3003、MMY3004、MMY3007、MMY3008及び20160275 (CANDOR) 試験】

原則、ダラツムマブ点滴静注投与約1時間前に投与するが、必要に応じて、経口薬に関しては、ダラツムマブ点滴静注投与約1～3時間前<sup>※1</sup>に患者宅で服用できることとした。

|                          |                                                                                                                                     |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 副腎皮質ステロイド                | デキサメタゾン20mg <sup>※2</sup> 又は、同等量の長時間型の代替ステロイド <sup>※3</sup> 静脈内又は経口投与 <sup>※4</sup> 。                                               |
| アセトアミノフェン                | 650～1,000mg静脈内投与又は経口投与。                                                                                                             |
| 抗ヒスタミン剤                  | 抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン25～50mg又は同等品の静脈内又は経口投与。ただし、プロメタジンの静脈内投与は避けること。 <sup>※5</sup> )                                                     |
| ロイコトリエン阻害剤 <sup>※5</sup> | MMY3003、MMY3004、MMY3007試験：治験実施医師の判断で、サイクル1 Day1にモンテルカスト10mg又は同等品の経口投与。<br>20160275 (CANDOR) 試験：ダラツムマブ点滴静注投与日にモンテルカスト10mg又は同等品の経口投与。 |

※1 20160275 (CANDOR) 試験では、ダラツムマブ点滴静注投与前1～3時間以内かつカルフィルゾミブ投与前とされた。

※2 MMY3008試験では40mgを推奨。

※3 MMY3007、MMY3008試験では中間型又は長時間型の代替ステロイドとされた。20160275 (CANDOR) 試験では代替ステロイドの規定はなかった。

※4 MMY3003、MMY3004試験では静脈内投与が不可の場合のみ。

※5 本邦におけるRRMM(MMY3003、MMY3004試験)の承認後にプロトコールに追記された。20160275 (CANDOR) 試験ではプロメタジンに関する規定はなかった。

## 〈投与後処置〉

遅発性(本剤投与開始から24時間以降に発現)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  
の経口投与を考慮してください。

### ＜慢性閉塞性肺疾患(COPD)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の場合＞

本剤の投与後処置として

● 気管支拡張薬 ● 吸入ステロイド薬  
の投与を考慮してください。

## 参考 本剤の臨床試験時の遅発性Infusion reactionに対する投与後処置

### 【MMY3012、MMY2040及びMMY3013試験】

|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>呼吸器系合併症の<br/>ハイリスク患者<br/>(FEV<sub>1</sub>&lt;80%のCOPD、<br/>又は気管支喘息)</p> | <p>抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン又は同等品)を投与。<sup>※1</sup><br/>短時間作用型β<sub>2</sub>アドレナリン受容体作用薬(サルブタモール エアゾール剤等)を投与。<br/>ロイコトリエン阻害剤(モンテルカスト又は同等品)を投与。<sup>※2</sup><br/>肺疾患のコントロールを目的とする薬剤</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>気管支喘息患者:吸入ステロイド薬±長時間作用型β<sub>2</sub>アドレナリン受容体作用薬<br/>COPD患者 :チオトロピウム又はサルメテロール等の長時間作用型気管支拡張薬±<br/>吸入ステロイド薬</p> </div> <p>これらハイリスク患者については、本剤投与後に最大2泊まで入院にてモニタリングを実施可能とし、退院前にFEV<sub>1</sub>を測定。<br/>入院しない場合は、毎回投与後48時間まで電話で状態をフォローアップ。</p> |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

※1 MMY3012、MMY3013試験では本剤又はダラツムマブ点滴静注投与終了の翌日から2日間

※2 MMY2040試験のみ

## 参考 ダラツムマブ点滴静注の臨床試験時の遅発性Infusion reactionに対する投与後処置

### 【MMY3003、MMY3004、MMY3007、MMY3008及び20160275(CANDOR)試験】

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>呼吸器系合併症の<br/>ハイリスク患者<br/>(FEV<sub>1</sub>&lt;80%<sup>※1</sup>の<br/>COPD、又は気管支喘息)</p> | <p>抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン又は同等品)を投与。<sup>※2</sup><br/>短時間作用型β<sub>2</sub>アドレナリン受容体作用薬(サルブタモール エアゾール剤等)を投与。<br/>ロイコトリエン阻害剤(モンテルカスト又は同等品)を投与。<sup>※3</sup><br/>肺疾患のコントロールを目的とする薬剤</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>気管支喘息患者:吸入ステロイド薬±長時間作用型β<sub>2</sub>アドレナリン受容体作用薬<br/>COPD患者 :チオトロピウム又はサルメテロール等の長時間作用型気管支拡張薬±<br/>吸入ステロイド薬</p> </div> <p>これらハイリスク患者については、ダラツムマブ点滴静注投与後に最大2泊まで入院にてモニタリングを実施可能とし、退院前にFEV<sub>1</sub>を測定。<br/>入院しない場合は、毎回投与後48時間まで電話で状態をフォローアップ。</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

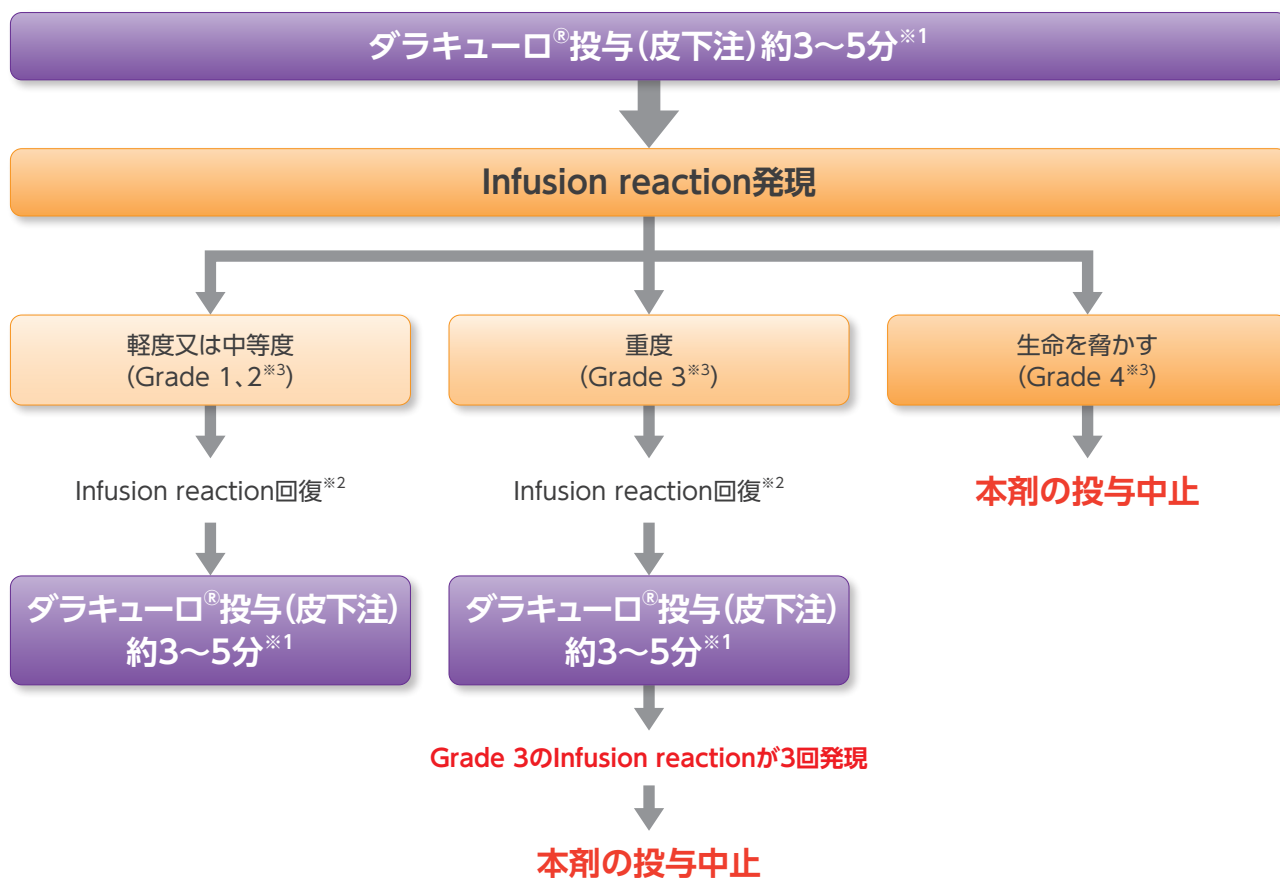
※1 20160275(CANDOR)試験では、既往歴がないにもかかわらず試験期間中にFEV<sub>1</sub><80%が認められた場合も、同様の投与後処置を行うこととした。

※2 MMY3003、MMY3004試験ではダラツムマブ点滴静注投与終了の翌日から2日間

※3 MMY3007及び20160275(CANDOR)試験のみ

## 5) Infusion reaction発現時の対応

Infusion reactionが発現した場合、本剤の次回以降の投与については、以下のように、適切な処置を行ってください。  
なお、アナフィラキシーが発現した場合には、本剤の投与中止を検討ください。



Gradeは、CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)に準じる

※1 本剤の投与中(約3～5分)にInfusion reactionが認められた場合には、患者の状態に応じて、医師の判断で注射速度の減速又は投与中断等、適切に対応ください。

※2 Infusion reactionが回復しない場合：患者の状態に応じて、本剤の次回投与の延期等、適切に対応ください。

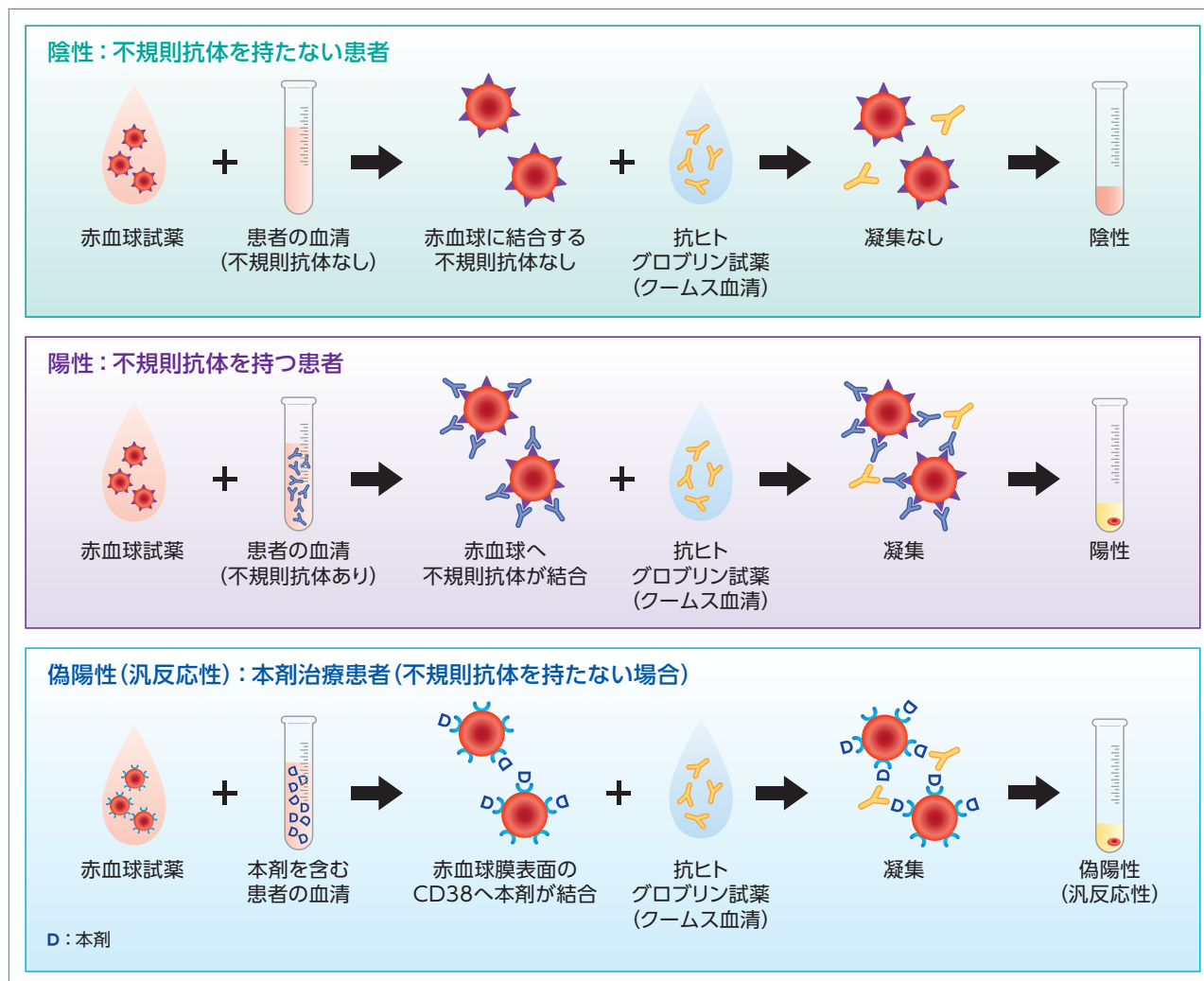
※3 CTCAEにおける[Infusion related reaction]のGrading

|         |                                                                                   |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Grade 1 | 軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない                                                      |
| Grade 2 | 治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療(例：抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液)には速やかに反応する；≤24時間の予防的投薬を要する |
| Grade 3 | 遷延(例：症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない)；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する               |
| Grade 4 | 生命を脅かす；緊急処置を要する                                                                   |
| Grade 5 | 死亡                                                                                |

[有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版] (CTCAE ver. 4.0 - JCOG) 2017年9月12日

## 間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉

### 1) 間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉<sup>1,2)</sup>



1) Chapuy, Cl., et al.: Transfusion, 55(6 Pt 2), 1545-1554, 2015  
2) Oostendorp, M., et al.: Transfusion, 55(6 Pt 2), 1555-1562, 2015

ダラキューロ® 治療を  
開始する前に

患者さんへの  
事前説明と同意取得

ダラキューロ® 投与の  
流れ

特に注意を要する  
重要な副作用

重要な特定されたリスク

重要な潜在的リスク

その他の副作用

(多発性骨髄腫)  
副作用の発現状況及び対応等

付録

## 2) 発現状況

MMY3012<sup>\*</sup>、MMY2040及びMMY3013試験において、間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉は認められませんでした。

<sup>\*</sup> 本剤及びグラツムマブ点滴静注を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。

## 3) 間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉に対する対応

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 本剤投与前の輸血前検査        | 本剤治療開始前に不規則抗体スクリーニング検査を含めた一般的な輸血前検査を実施してください。なお、本剤はABO型及びRh型の判定には影響しません。                                                                                                                                                                                                                               |
| 輸血検査の専門機関や検査部門への周知 | 輸血検査の専門機関又は検査部門に輸血前検査の実施を依頼し、本剤が投与予定である旨をお伝えください。<br>本剤を介した間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉について、事前に輸血検査の専門機関及び検査部門に周知する必要があります。                                                                                                                                                                                  |
| 不規則抗体検査におけるDTT処理   | 本剤による間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉を回避するための方法として、ジチオスレート(DTT)処理によりCD38の高次構造を破壊し、本剤と赤血球膜表面上のCD38との結合を阻害する方法があります。<br>ただし、DTT処理を行った場合、Kell血液型抗原などが変性・破壊されるため、不規則抗体スクリーニング検査において抗Kなどの抗体を検出できないことに注意する必要があります。<br>本剤投与前に実施した不規則抗体スクリーニング検査において抗Kell抗体の存在が確認された場合は、関連ガイドライン又は以下の手順を参考にしてKell血液型抗原陰性の赤血球製剤を準備してください。 |

<手順>

- ① 輸血予定の血液バッグに付属するセグメントチューブを用いて、該当するKell血液型抗原(例：K抗原)の有無を、抗Kell抗体(例：抗K抗体)を用いてご確認ください。
- ② 該当するKell血液型抗原の存在が否定された場合、確認された血液バッグに付属するセグメントチューブを用いて、DTT処理赤血球を作成してください。
- ③ 作成したDTT処理赤血球を用いて交差適合試験を実施し適合性をご確認ください。

## 4) 検査部門との連携

間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉に関して、検査部門の医療関係者向けのリーフレットを配布しております。

### 参考 関連ガイドライン

- 日本輸血・細胞治療学会「赤血球型検査(赤血球系検査)ガイドライン(改訂4版)」  
<http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2022/12/8dc589b9408d47df974d81475ab67797.pdf>
- 日本輸血・細胞治療学会「多発性骨髄腫治療薬(抗CD38)による偽陽性反応への対処法(一部改定版)」  
<http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2017/11/158dcb8f65fabdf76c2cdde9d008daee.pdf>  
(2023年10月17日アクセス)

### ドラキューロ<sup>®</sup>

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

### ドラザレックス<sup>®</sup>

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

## 骨髄抑制 好中球減少/リンパ球減少/血小板減少

### 1) 発現状況

MMY3012及びMMY2040試験でみられた好中球減少、発熱性好中球減少症、リンパ球減少、血小板減少(有害事象)

例数 (%)

| 試験            |                         | MMY3012 <sup>*1</sup> |                            |               |                           | MMY2040 <sup>*2</sup>  |                       |
|---------------|-------------------------|-----------------------|----------------------------|---------------|---------------------------|------------------------|-----------------------|
| 投与群<br>(例数)   |                         | 全体集団                  |                            | 日本人           |                           | 本剤投与                   |                       |
|               |                         | 本剤群<br>(n=260)        | ダラツムマブ<br>点滴静注群<br>(n=258) | 本剤群<br>(n=18) | ダラツムマブ<br>点滴静注群<br>(n=24) | DMPB<br>コホート<br>(n=67) | DLd<br>コホート<br>(n=65) |
| 好中球減少         | 全Grade                  | 51 (19.6%)            | 35 (13.6%)                 | 7 (38.9%)     | 0                         | 25 (37.3%)             | 38 (58.5%)            |
|               | Grade 3以上 <sup>*3</sup> | 34 (13.1%)            | 20 (7.8%)                  | 5 (27.8%)     | 0                         | 21 (31.3%)             | 31 (47.7%)            |
| 発熱性好中球<br>減少症 | 全Grade                  | 3 (1.2%)              | 6 (2.3%)                   | 0             | 0                         | 3 (4.5%)               | 2 (3.1%)              |
|               | Grade 3以上 <sup>*4</sup> | 3 (1.2%)              | 6 (2.3%)                   | 0             | 0                         | 3 (4.5%)               | 2 (3.1%)              |
| リンパ球減少        | 全Grade                  | 20 (7.7%)             | 17 (6.6%)                  | 3 (16.7%)     | 2 (8.3%)                  | 14 (20.9%)             | 10 (15.4%)            |
|               | Grade 3以上 <sup>*3</sup> | 14 (5.4%)             | 16 (6.2%)                  | 3 (16.7%)     | 2 (8.3%)                  | 14 (20.9%)             | 8 (12.3%)             |
| 血小板減少         | 全Grade                  | 51 (19.6%)            | 49 (19.0%)                 | 1 (5.6%)      | 4 (16.7%)                 | 36 (53.7%)             | 21 (32.3%)            |
|               | Grade 3以上 <sup>*3</sup> | 36 (13.8%)            | 35 (13.6%)                 | 1 (5.6%)      | 0                         | 23 (34.3%)             | 4 (6.2%)              |

MedDRA ver. 21.1 基本語 (PT)

DMPB: 本剤+メルファラン+ブレドニゾロン+ボルテゾミブ、DLd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

※1 安全性解析対象集団。本剤及びダラツムマブ点滴静注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 全投与解析対象集団

※3 Grade 5の事象は認められなかった。

※4 MMY3012試験の全体集団の本剤群の1例にGrade 5の事象が認められた。

MMY3013試験でみられた好中球減少、発熱性好中球減少症、リンパ球減少、血小板減少(有害事象)

例数 (%)

| 試験                        |                      | MMY3013                          |                      |
|---------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|
| 投与群<br>(例数) <sup>*5</sup> |                      | DPd-SC群 <sup>*7</sup><br>(n=142) | 対照 (Pd) 群<br>(n=150) |
| 好中球減少                     | 全Grade <sup>*6</sup> | 101 (71.1%)                      | 80 (53.3%)           |
|                           | Grade 3              | 34 (23.9%)                       | 49 (32.7%)           |
|                           | Grade 4              | 64 (45.1%)                       | 27 (18.0%)           |
| 発熱性好中球減少症                 | 全Grade <sup>*6</sup> | 12 (8.45%)                       | 4 (2.7%)             |
|                           | Grade 3              | 9 (6.3%)                         | 3 (2.0%)             |
|                           | Grade 4              | 3 (2.1%)                         | 1 (0.7%)             |
| リンパ球減少                    | 全Grade <sup>*6</sup> | 19 (13.4%)                       | 12 (8.0%)            |
|                           | Grade 3              | 7 (4.9%)                         | 3 (2.0%)             |
|                           | Grade 4              | 8 (5.6%)                         | 2 (1.3%)             |
| 血小板減少                     | 全Grade <sup>*6</sup> | 47 (33.1%)                       | 50 (33.3%)           |
|                           | Grade 3              | 12 (8.45%)                       | 19 (12.7%)           |
|                           | Grade 4              | 13 (9.15%)                       | 8 (5.3%)             |

MedDRA ver. 23.0 基本語 (PT)

DPd-SC: 本剤+ポマリドミド+デキサメタゾン、Pd: ポマリドミド+デキサメタゾン

※5 安全性解析対象集団

※6 Grade 5の事象は認められなかった。

※7 DPd-SC群はDPd群149例のうちダラツムマブとして本剤のみを投与した142例を対象とした。

## 2) 好中球減少への対応

- 定期的に血液検査等を行い、患者さんの状態を十分に観察してください。
- 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実施してください。

### 参考 本剤の臨床試験時の処置

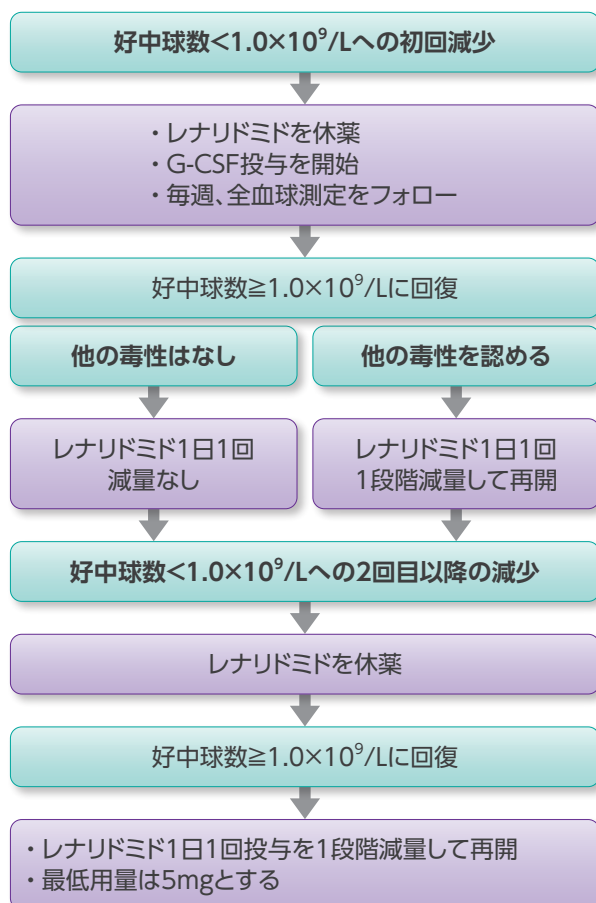
【MMY3012、MMY2040及びMMY3013試験】

#### 〈本剤又はグラツムマブ点滴静注に対する対応〉

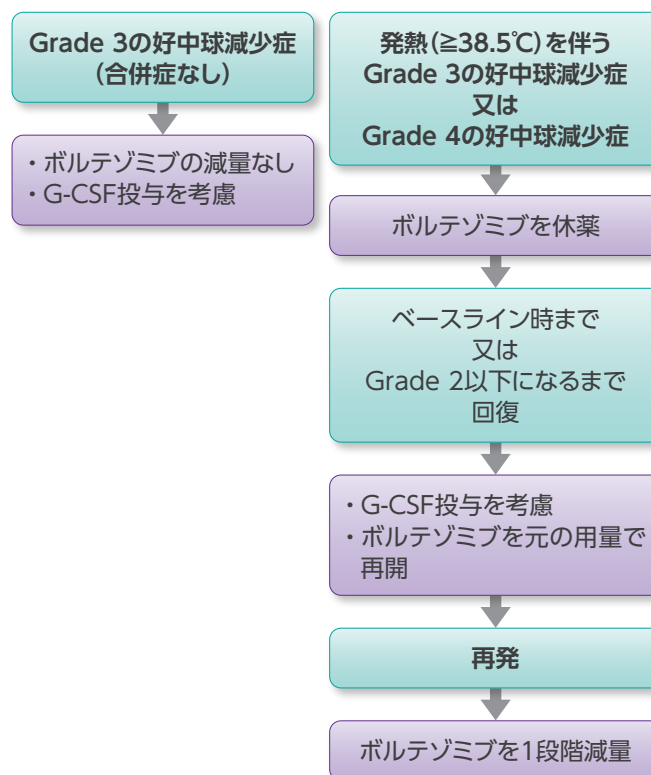
|    |                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 休薬 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球減少症: Grade 4</li> <li>・発熱性好中球減少症: 全Grade</li> <li>・感染症を伴う好中球減少症: 全Grade</li> </ul> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 〈併用療法におけるレナリドミド及びボルテゾミブに対する推奨された対応〉

##### レナリドミドに対する対応 (MMY2040)



##### ボルテゾミブに対する対応 (MMY2040)



なお、併用療法にあたっては併用薬剤の最新の添付文書等をご参照ください。

#### 併用療法において (MMY2040試験)

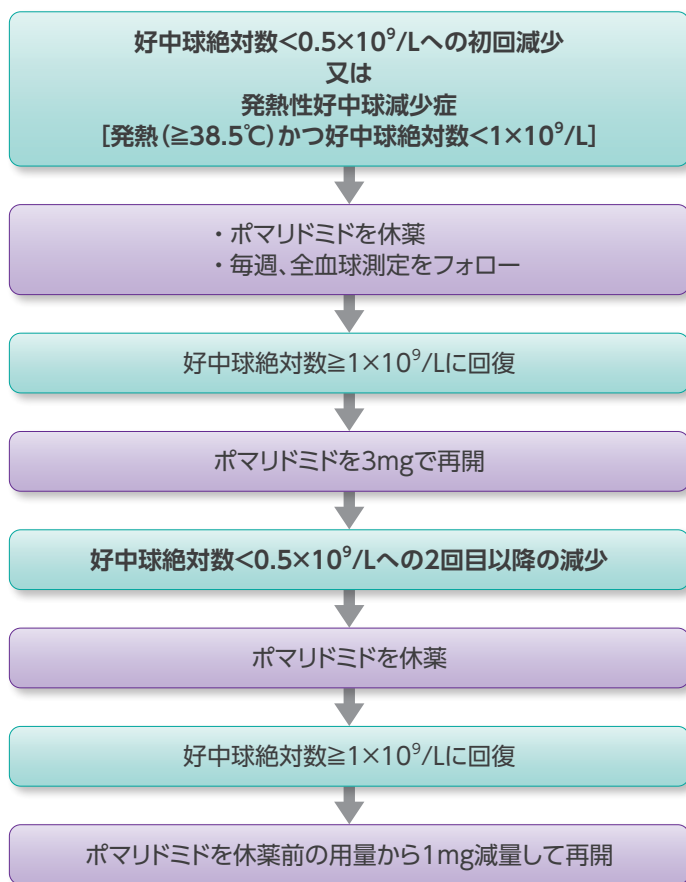
レナリドミドの用量は25mgより開始し、毒性に応じて、15mg、10mg、5mgに調節しました。

ボルテゾミブの用量は1.3mg/m<sup>2</sup>より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m<sup>2</sup>、0.7mg/m<sup>2</sup>、投与中止に調節しました。

メルファランへの対応は規定されていませんでした。

## 〈併用療法におけるポマリドミドに対する推奨された対応〉

### ポマリドミドに対する対応 (MMY3013)



なお、併用療法にあたっては併用薬剤の最新の添付文書等をご参照ください。

### 併用療法において (MMY3013試験)

ポマリドミドの用量は4.0mgより開始しました。また、好中球減少症がみられたときは、成長因子の投与を考慮する、とされました。

参考 ダラツムマブ点滴静注の臨床試験時の処置

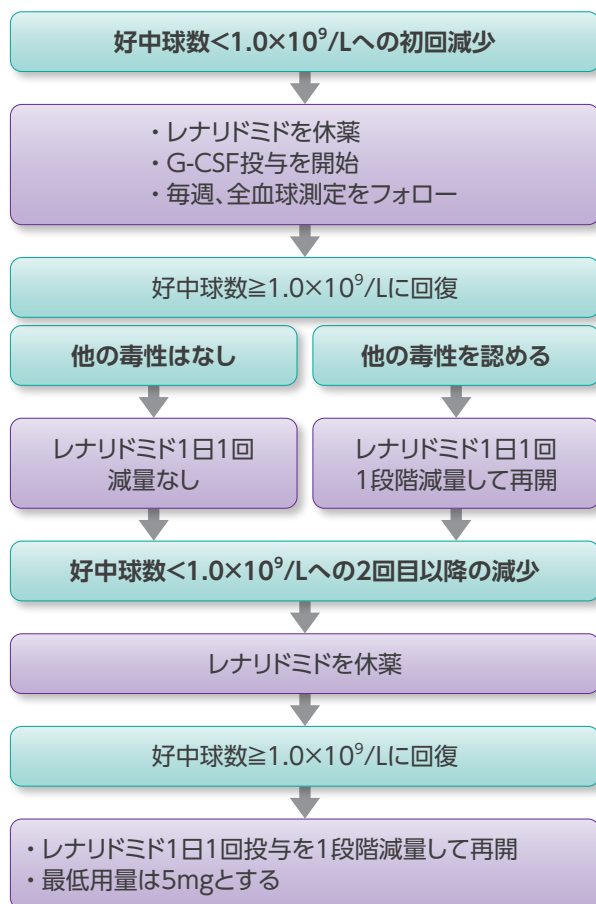
【MMY3003、MMY3004、MMY3007、MMY3008及び20160275 (CANDOR) 試験】

〈ダラツムマブ点滴静注に対する対応〉

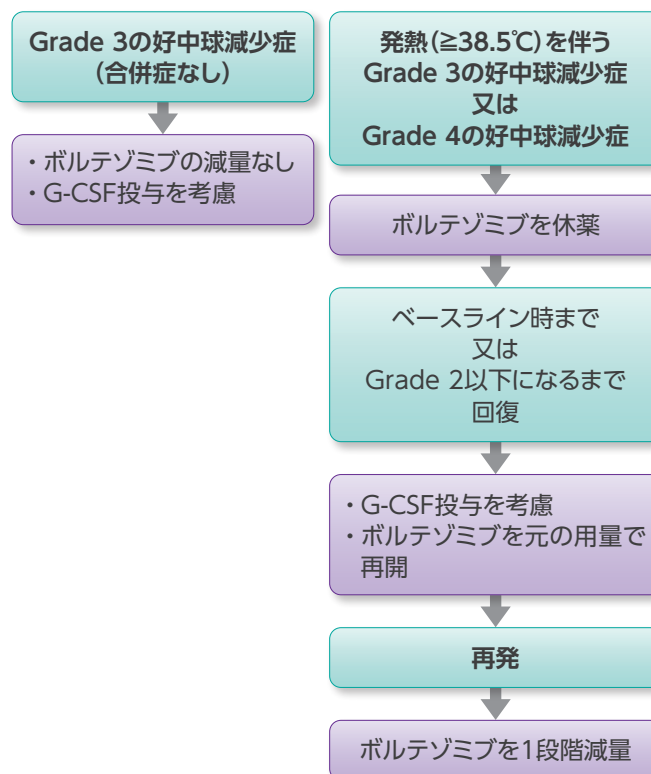
|    |                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 休薬 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球減少症: Grade 4</li> <li>・発熱性好中球減少症: 全Grade</li> <li>・感染症を伴う好中球減少症: 全Grade</li> </ul> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

〈併用療法におけるレナリドミド、ボルテゾミブ及びカルフィルゾミブに対する推奨された対応〉

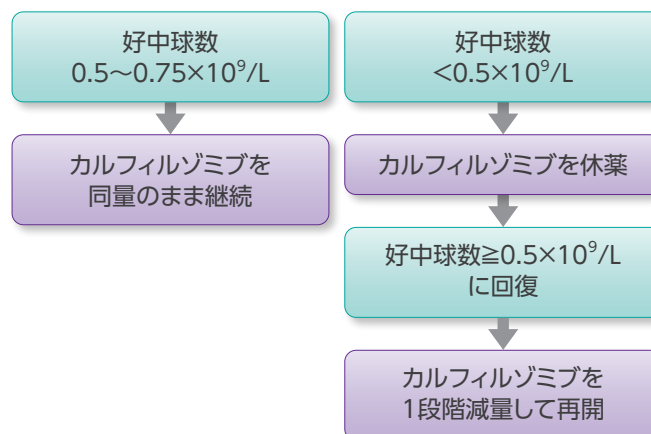
レナリドミドに対する対応 (MMY3003、MMY3008)



ボルテゾミブに対する対応 (MMY3004)



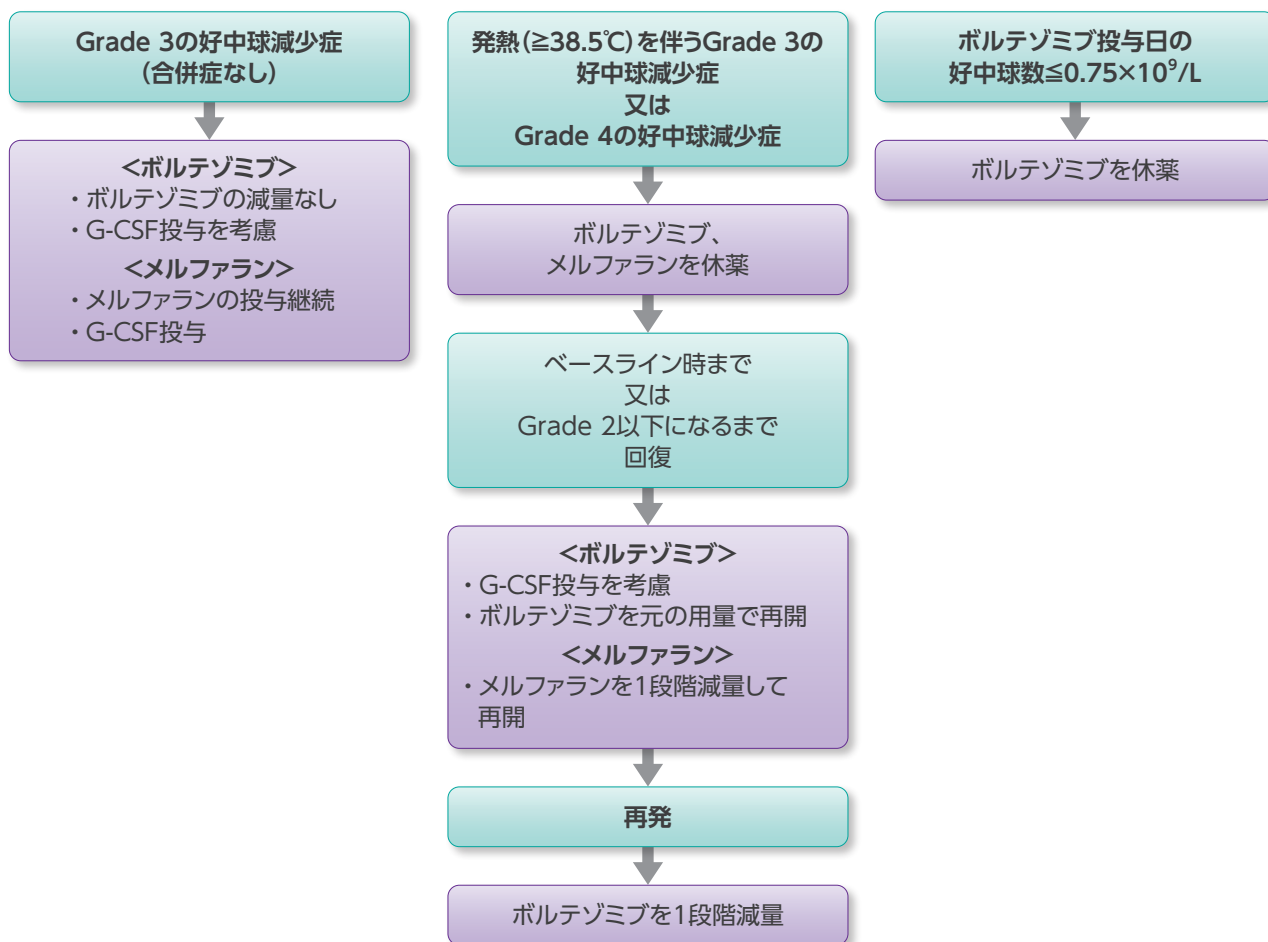
カルフィルゾミブに対する対応 [20160275 (CANDOR)]



なお、併用療法にあたっては併用薬剤の最新の添付文書等をご参照ください。

## 〈併用療法におけるボルテゾミブ及びメルファランに対する推奨された対応〉

### ボルテゾミブ及びメルファランに対する対応 (MMY3007)



なお、併用療法にあたっては併用薬剤の最新の添付文書等をご参照ください。

ダラキユーロ® 治療を  
開始する前に

患者さんへの  
事前説明と同意取得

ダラキユーロ® 投与の  
流れ

特に注意を要する  
重要な副作用

重要な特定されたリスク

重要な潜在的リスク

その他の副作用

(多発性骨髄腫)  
副作用の発現状況及び対応等

付録

### 3) 血小板減少への対応

- 定期的に血液検査等を行い、患者さんの状態を十分に観察してください。
- 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実施してください。

#### 参考 本剤の臨床試験時の処置

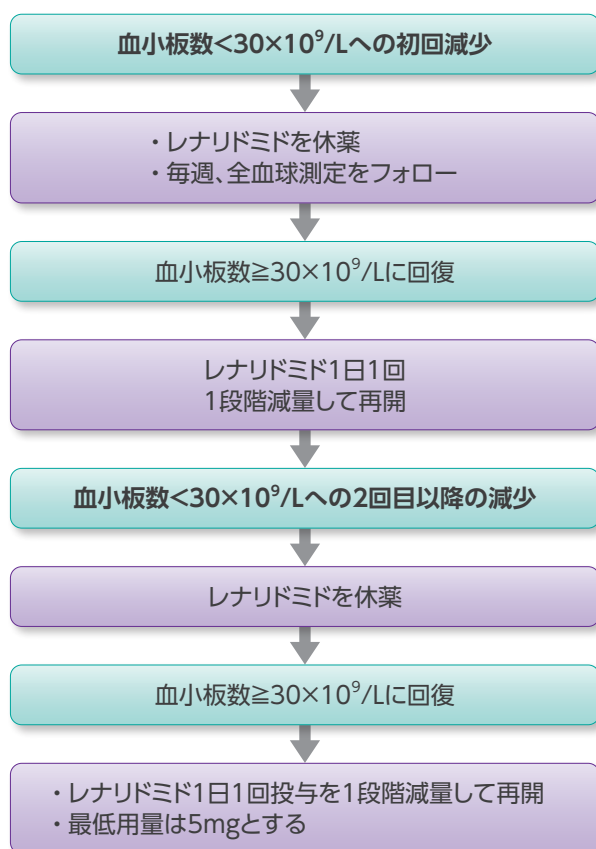
【MMY3012、MMY2040及びMMY3013試験】

#### 〈本剤又はグラツムマブ点滴静注に対する対応〉

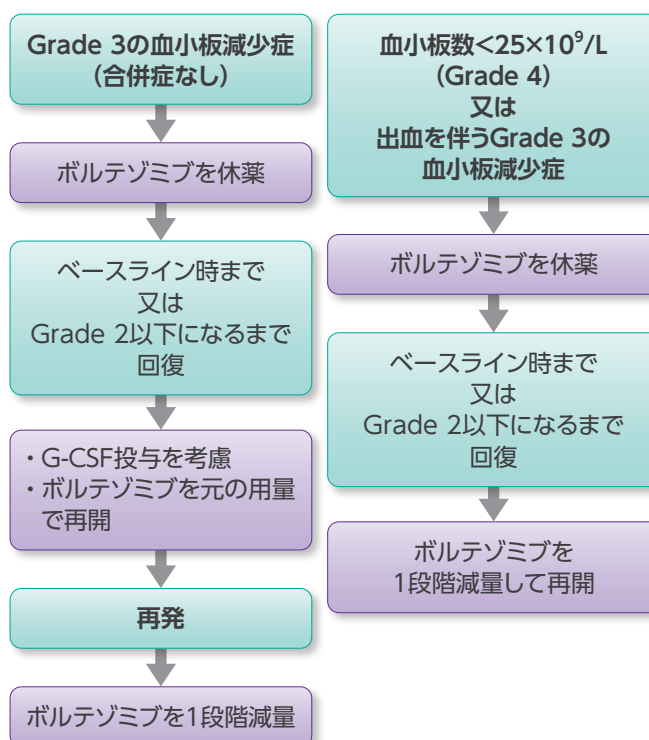
|    |                                                                                                                                             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 休薬 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・血小板減少症：Grade 4 (MMY3013試験はGrade 3以上)</li> <li>・出血を伴う血小板減少症：Grade 3以上 (MMY2040試験はGrade 3)</li> </ul> |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 〈併用療法におけるレナリドミド及びボルテゾミブに対する推奨された対応〉

##### レナリドミドに対する対応 (MMY2040)



##### ボルテゾミブに対する対応 (MMY2040)



なお、併用療法にあたっては併用薬剤の最新の添付文書等をご参照ください。

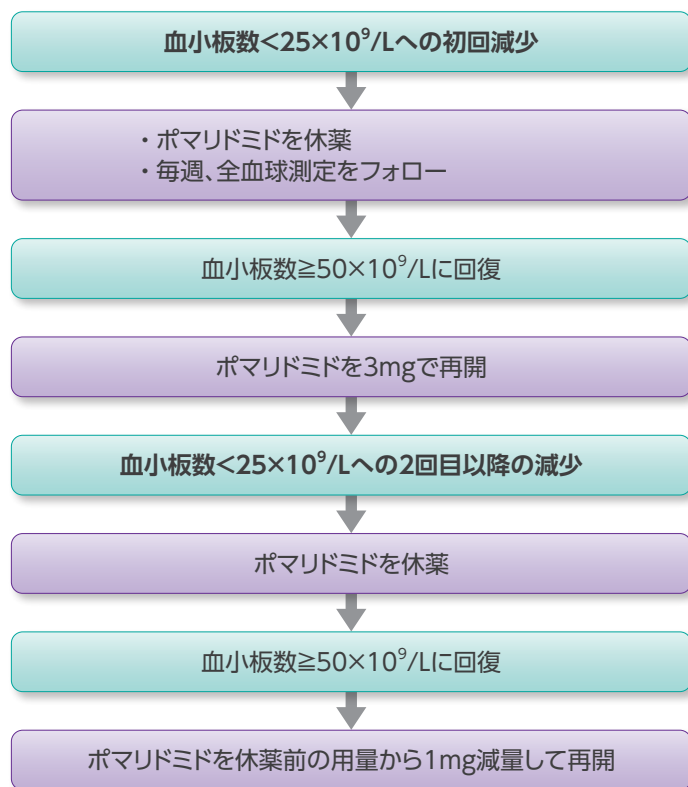
#### 併用療法において (MMY2040試験)

レナリドミドの用量は25mgより開始し、毒性に応じて、15mg、10mg、5mgに調節しました。

ボルテゾミブの用量は1.3mg/m<sup>2</sup>より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m<sup>2</sup>、0.7mg/m<sup>2</sup>、投与中止に調節しました。  
メルファランへの対応は規定されていませんでした。

## 〈併用療法におけるポマリドミドに対する推奨された対応〉

### ポマリドミドに対する対応 (MMY3013)



なお、併用療法にあたっては併用薬剤の最新の添付文書等をご参照ください。

### 併用療法において (MMY3013試験)

ポマリドミドの用量は4.0mgより開始しました。

参考 ドラツムマブ点滴静注の臨床試験時の処置

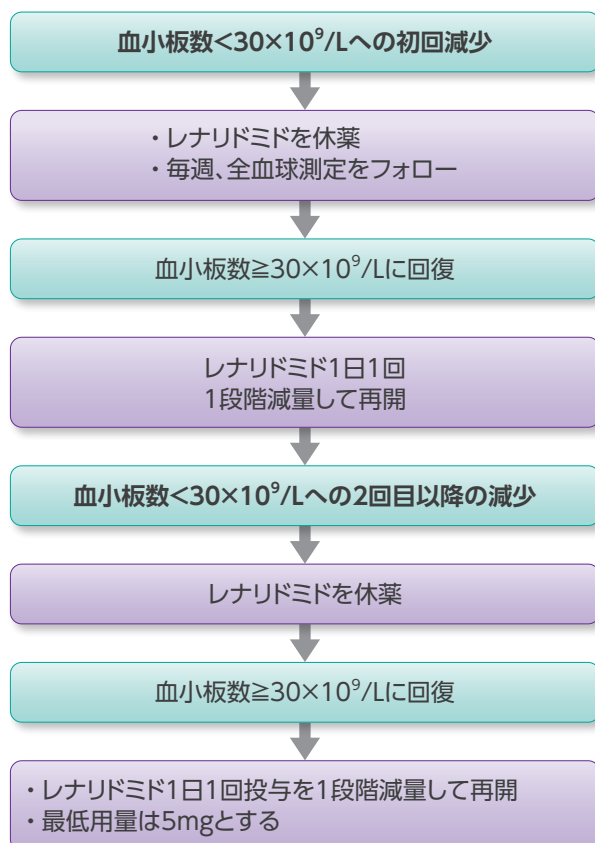
【MMY3003、MMY3004、MMY3007、MMY3008及び20160275 (CANDOR) 試験】

〈ドラツムマブ点滴静注に対する対応〉

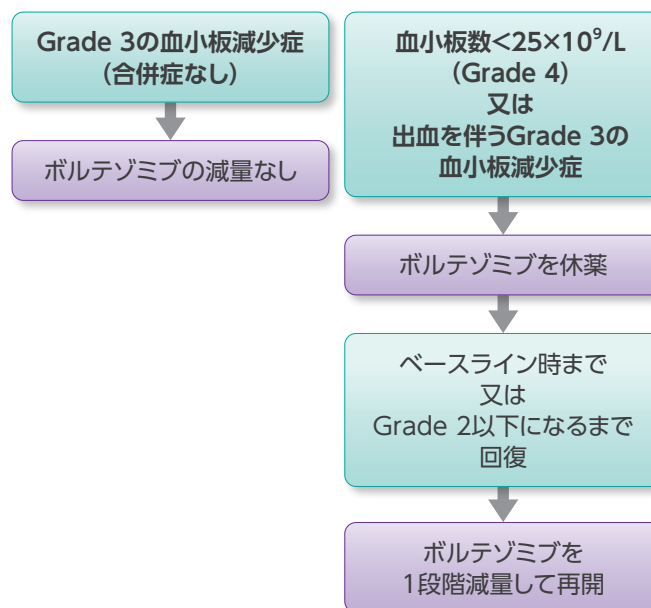
|    |                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 休薬 | <ul style="list-style-type: none"> <li>血小板減少症：Grade 4</li> <li>出血を伴う血小板減少症：Grade 3以上</li> </ul> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|

〈併用療法におけるレナリドミド、ボルテゾミブ及びカルフィルゾミブに対する推奨された対応〉

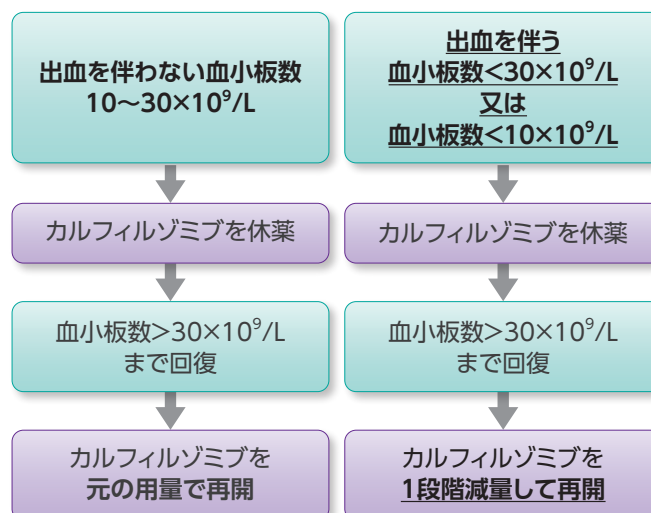
レナリドミドに対する対応 (MMY3003、MMY3008)



ボルテゾミブに対する対応 (MMY3004)



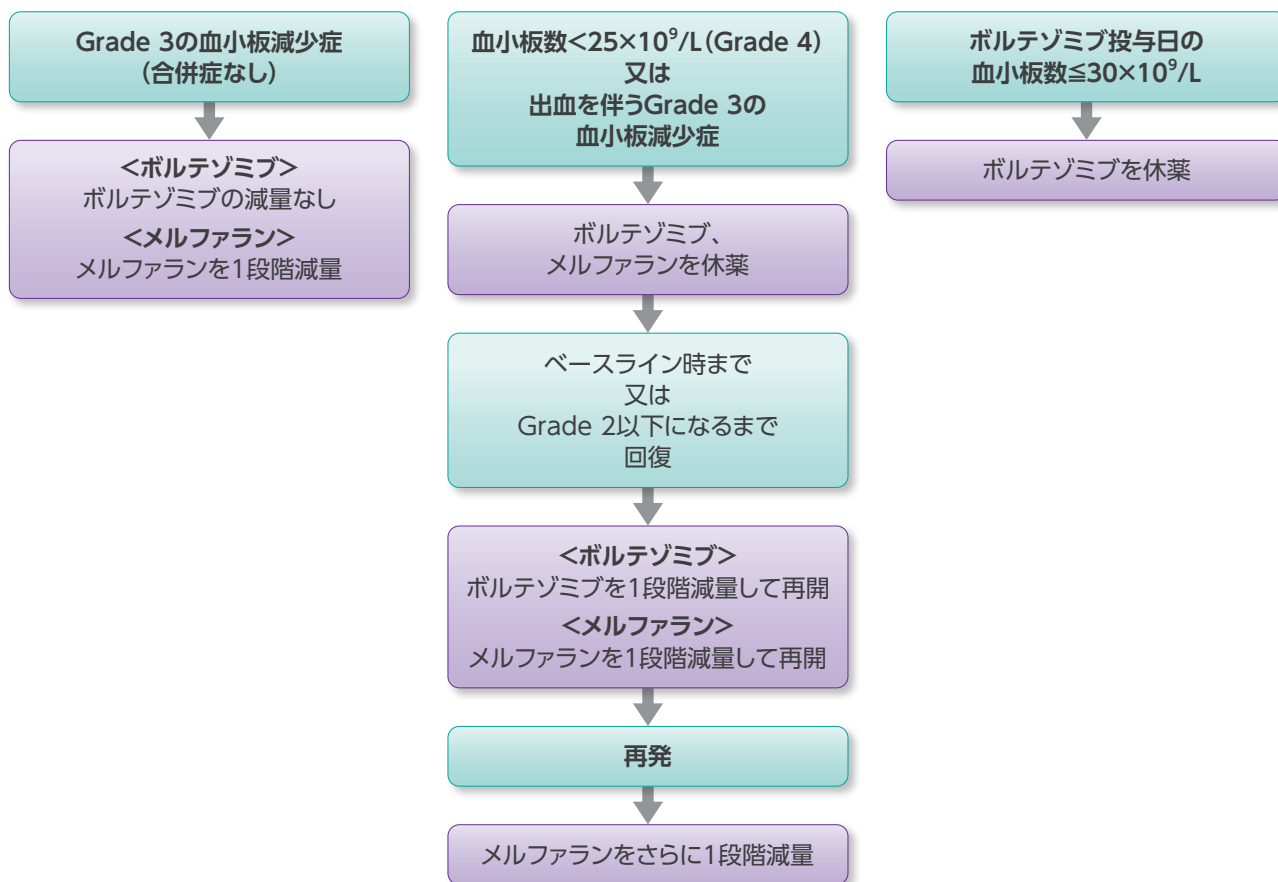
カルフィルゾミブに対する対応 [20160275 (CANDOR)]



なお、併用療法にあたっては併用薬剤の最新の添付文書等をご参照ください。

## 〈併用療法におけるボルテゾミブ及びメルファランに対する推奨された対応〉

### ボルテゾミブ及びメルファランに対する対応 (MMY3007)



なお、併用療法にあたっては併用薬剤の最新の添付文書等をご参照ください。

ダラキューロ® 治療を  
開始する前に

患者さんへの  
事前説明と同意取得

ダラキューロ® 投与の  
流れ

特に注意を要する  
重要な副作用

重要な特定されたリスク

重要な潜在的リスク

その他の副作用

(多発性骨髄腫)  
副作用の発現状況及び対応等

付録

# 感染症

## 1) 発現状況

### 1.1) 感染症及び寄生虫症関連事象 (有害事象)

MMY3012試験の本剤群又はMMY2040試験のいずれかのコホートで10%以上の割合でみられた感染症及び寄生虫症関連事象 (有害事象)

例数 (%)

| 試験                                        |            | MMY3012 <sup>※1</sup> |                            |               |                           | MMY2040 <sup>※2</sup>  |                       |
|-------------------------------------------|------------|-----------------------|----------------------------|---------------|---------------------------|------------------------|-----------------------|
| 投与群<br>(例数)                               |            | 全体集団                  |                            | 日本人           |                           | 本剤投与                   |                       |
|                                           |            | 本剤群<br>(n=260)        | ダラツムマブ<br>点滴静注群<br>(n=258) | 本剤群<br>(n=18) | ダラツムマブ<br>点滴静注群<br>(n=24) | DMPB<br>コホート<br>(n=67) | DLd<br>コホート<br>(n=65) |
| 全感染症<br>および<br>寄生虫症<br>関連事象 <sup>※3</sup> | 全Grade     | 131 (50.4%)           | 129 (50.0%)                | 11 (61.1%)    | 14 (58.3%)                | 46 (68.7%)             | 47 (72.3%)            |
|                                           | Grade 3又は4 | 32 (12.3%)            | 37 (14.3%)                 | 1 (5.6%)      | 2 (8.3%)                  | 8 (11.9%)              | 15 (23.1%)            |
|                                           | Grade 5    | 3 (1.2%)              | 11 (4.3%)                  | 0             | 1 (4.2%)                  | 1 (1.5%)               | 0                     |
| 上気道感染                                     | 全Grade     | 41 (15.8%)            | 29 (11.2%)                 | 2 (11.1%)     | 1 (4.2%)                  | 14 (20.9%)             | 17 (26.2%)            |
|                                           | Grade 3又は4 | 0                     | 2 (0.8%)                   | 0             | 0                         | 0                      | 1 (1.5%)              |
|                                           | Grade 5    | 0                     | 0                          | 0             | 0                         | 0                      | 0                     |
| 気管支炎                                      | 全Grade     | 13 (5.0%)             | 8 (3.1%)                   | 1 (5.6%)      | 0                         | 8 (11.9%)              | 8 (12.3%)             |
|                                           | Grade 3又は4 | 2 (0.8%)              | 0                          | 0             | 0                         | 0                      | 1 (1.5%)              |
|                                           | Grade 5    | 0                     | 0                          | 0             | 0                         | 0                      | 0                     |

MedDRA ver.21.1 基本語 (PT)

DMPB: 本剤+メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ, DLd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

※1 安全性解析対象集団。本剤及びダラツムマブ点滴静注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 全投与解析対象集団

※3 集計対象 (MedDRA ver.21.1 器官別大分類 (SOC)): 感染症および寄生虫症

## MMY3013試験のいずれかの投与群で10%以上の割合でみられた感染症及び寄生虫症関連事象(有害事象)

例数(%)

| 試験                                |            | MMY3013                          |                    |
|-----------------------------------|------------|----------------------------------|--------------------|
| 投与群<br>(例数) <sup>※4</sup>         |            | DPd-SC群 <sup>※6</sup><br>(n=142) | 対照(Pd)群<br>(n=150) |
| 全感染症および<br>寄生虫症関連事象 <sup>※5</sup> | 全Grade     | 100(70.4%)                       | 83(55.3%)          |
|                                   | Grade 3又は4 | 42(29.6%)                        | 34(22.7%)          |
|                                   | Grade 5    | 7(4.9%)                          | 5(3.3%)            |
| 上気道感染                             | 全Grade     | 31(21.8%)                        | 24(16.0%)          |
|                                   | Grade 3又は4 | 0                                | 3(2.0%)            |
|                                   | Grade 5    | 0                                | 0                  |
| 肺炎                                | 全Grade     | 30(21.1%)                        | 19(12.7%)          |
|                                   | Grade 3又は4 | 20(14.1%)                        | 10(6.7%)           |
|                                   | Grade 5    | 3(2.1%)                          | 2(1.3%)            |
| 下気道感染                             | 全Grade     | 28(19.7%)                        | 24(16.0%)          |
|                                   | Grade 3又は4 | 17(12.0%)                        | 14(9.3%)           |
|                                   | Grade 5    | 1(0.7%)                          | 1(0.7%)            |
| 気管支炎                              | 全Grade     | 20(14.1%)                        | 18(12.0%)          |
|                                   | Grade 3又は4 | 0                                | 3(2.0%)            |
|                                   | Grade 5    | 0                                | 0                  |

MedDRA ver. 23.0 基本語(PT)

DPd-SC:本剤+ボマリドミド+デキサメタゾン、Pd:ボマリドミド+デキサメタゾン

※4 安全性解析対象集団

※5 集計対象(MedDRA ver.23.0 器官別大分類(SOC)):感染症および寄生虫症

※6 DPd-SC群はDPd群149例のうちドラツムマップとして本剤のみを投与した142例を対象とした。

ダラキューロ<sup>®</sup>治療を  
開始する前に

患者さんへの  
事前説明と同意取得

ダラキューロ<sup>®</sup>投与の  
流れ

特に注意を要する  
重要な副作用

重要な特定されたリスク

重要な潜在的リスク

その他の副作用

(多発性骨髄腫)  
副作用の発現状況及び対応等

付録

### ダラキューロ<sup>®</sup>

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

### ダラザレックス<sup>®</sup>

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

## 1.2) B型肝炎ウイルス再活性化

MMY3012試験\*においてB型肝炎ウイルス再活性化が本剤群及びダラツムマブ点滴静注群に各2例(0.8%)報告されました。このうちダラツムマブ点滴静注群の1例は、投与開始後約11週にB型肝炎ウイルス再活性化により死亡しました。

MMY2040試験においてB型肝炎ウイルス再活性化は認められませんでした。

MMY3013試験において組入れ時にB型肝炎の病歴がある患者のうち、B型肝炎ウイルス再活性化がDPd-SC群の1例(0.7%)で認められました。治験薬初回投与207日後にGrade 2のB型肝炎ウイルス再活性化が発現し、テノホビルアラフェナミドを投与され、いずれの治験薬も投与調節及び中止することなく15日後に回復しました。

\* 本剤及びダラツムマブ点滴静注を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。

## 1.3) 帯状疱疹及びサイトメガロウイルス感染症(有害事象)

### MMY3012及びMMY2040試験でみられた帯状疱疹及びサイトメガロウイルス感染症(有害事象)

例数(%)

| 試験               |                      | MMY3012 <sup>*1</sup> |                            |               |                           | MMY2040 <sup>*2</sup>  |                       |
|------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------|---------------|---------------------------|------------------------|-----------------------|
| 投与群<br>(例数)      |                      | 全体集団                  |                            | 日本人           |                           | 本剤投与                   |                       |
|                  |                      | 本剤群<br>(n=260)        | ダラツムマブ<br>点滴静注群<br>(n=258) | 本剤群<br>(n=18) | ダラツムマブ<br>点滴静注群<br>(n=24) | DMPB<br>コホート<br>(n=67) | DLd<br>コホート<br>(n=65) |
| 帯状疱疹             | 全Grade <sup>*3</sup> | 3 (1.2%)              | 4 (1.6%)                   | 0             | 1 (4.2%)                  | 5 (7.5%)               | 1 (1.5%)              |
|                  | Grade 3又は4           | 0                     | 0                          | 0             | 0                         | 0                      | 0                     |
| 眼帯状疱疹            | 全Grade <sup>*3</sup> | 1 (0.4%)              | 0                          | 0             | 0                         | 0                      | 0                     |
|                  | Grade 3又は4           | 1 (0.4%)              | 0                          | 0             | 0                         | 0                      | 0                     |
| サイトメガロ<br>ウイルス感染 | 全Grade <sup>*3</sup> | 1 (0.4%)              | 0                          | 1 (5.6%)      | 0                         | 2 (3.0%)               | 0                     |
|                  | Grade 3又は4           | 0                     | 0                          | 0             | 0                         | 0                      | 0                     |

MedDRA ver.21.1 基本語(PT)

DMPB:本剤+メルファラン+プレドニゾロン+ボルテゾミブ、DLd:本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

\*1 安全性解析対象集団。本剤及びダラツムマブ点滴静注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 全投与解析対象集団

\*3 Grade 5の事象は認められなかった。

### MMY3013試験でみられた帯状疱疹及びサイトメガロウイルス感染症(有害事象)

例数(%)

| 試験                        |                      | MMY3013                          |                    |
|---------------------------|----------------------|----------------------------------|--------------------|
| 投与群<br>(例数) <sup>*4</sup> |                      | DPd-SC群 <sup>*6</sup><br>(n=142) | 対照(Pd)群<br>(n=150) |
| 帯状疱疹                      | 全Grade <sup>*5</sup> | 1 (0.7%)                         | 0                  |
|                           | Grade 3又は4           | 1 (0.7%)                         | 0                  |
| サイトメガロ<br>ウイルス感染          | 全Grade <sup>*5</sup> | 0                                | 0                  |
|                           | Grade 3又は4           | 0                                | 0                  |

MedDRA ver. 23.0 基本語(PT)

DPd-SC:本剤+ボマリドミド+デキサメタゾン、Pd:ボマリドミド+デキサメタゾン

\*4 安全性解析対象集団

\*5 Grade 5の事象は認められなかった。

\*6 DPd-SC群はDPd群149例のうちダラツムマブとして本剤のみを投与した142例を対象とした。

## 2) 感染症への対応

- 患者さんの状態を十分観察し、異常が認められた場合は、本剤の中止等の適切な処置を実施してください。

### 〈B型肝炎ウイルス再活性化の予防・観察・処置〉

日本肝臓学会による最新版「B型肝炎治療ガイドライン」に従い、本剤投与前及び投与後の定期的検査と処置を実施してください。

- HBs抗原陽性例に対する化学療法時には、抗ウイルス薬の予防投与を行うことを原則としてください。  
※抗ウイルス薬の予防投与期間についてエビデンスはなく、確立していません。
- HBs抗原陰性例については、初回化学療法の段階からHBc抗体、HBs抗体は必ずチェックしてください。
- HBs抗原陰性/ハイリスク群(HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)に対しては、HBV DNAモニタリング(月1回、化学療法中及び化学療法終了後少なくとも1年間)を行い、HBV DNA陽性化時点で抗ウイルス薬の投与を開始してください。

### 参考 本剤の臨床試験時の処置

#### 【MMY3012、MMY2040及びMMY3013試験】

#### 〈本剤又はダラツムマブ点滴静注に対する対応〉

|    |                                                                                                |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 休薬 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・感染症:Grade 3以上</li> <li>・感染症を伴う好中球減少症:全Grade</li> </ul> |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 〈带状疱疹の予防〉

带状疱疹の予防は、MMY3012試験では治療開始後1週間以内に開始し、治療後3ヵ月間継続することが推奨され、MMY3013試験では治療期に推奨され、以下のような抗ウイルス療法が本剤治療開始後1週間以内に開始されました。

| 薬剤名       | 処方例                                           |
|-----------|-----------------------------------------------|
| アシクロビル*   | 1回400mgを1日3回経口投与／1回800mgを1日2回経口投与、又は施設基準による投与 |
| ファムシクロビル* | 1回125mgを1日2回経口投与、又は施設基準による投与                  |
| バラシクロビル*  | 1回500mgを1日2回経口投与、又は施設基準による投与                  |

※ 本邦において、抗ウイルス薬による带状疱疹の予防は、効能又は効果として認められておりません。

MMY2040試験では、各施設のガイドラインに従って、治療期に带状疱疹の予防が推奨されました。

#### 〈ニューモシスチス肺炎の予防〉

ニューモシスチス肺炎の予防は、各施設のガイドラインに従って考慮することが必要とされました。

#### ダラキューロ®

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

#### ダラザレックス®

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

## 腫瘍崩壊症候群(TLS)

### 1) 発現状況

MMY3012\*、MMY2040及びMMY3013試験において、TLSは認められませんでした。

\* 本剤及びダラツムマブ点滴静注を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。

### 2) 腫瘍崩壊症候群への対応

高腫瘍量等のハイリスク患者は、適切な予防措置(補液、ラスブリカーゼ、フェブキソスタット、アロプリノール\*、利尿剤等の投与)と注意深いモニタリングを行ってください。異常が認められた場合には、適切な処置(補液、ラスブリカーゼ等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者さんの状態を十分に観察してください。

また、TLSのリスクが高い患者は、日本臨床腫瘍学会のガイダンス等を参考に、適切な予防措置及び処置を考慮してください。

**参考** 臨床試験時の予防措置(MMY3012、MMY2040及びMMY3013試験)  
ダラツムマブ点滴静注の臨床試験時の予防措置(MMY3003、MMY3004、  
MMY3007、MMY3008及び20160275 (CANDOR) 試験)

- 高腫瘍量等のハイリスク患者：水分補充、利尿剤、アロプリノール\*、尿酸排泄促進剤投与 等
- 20160275 (CANDOR) 試験では、ダラツムマブ点滴静注投与日の、腫瘍崩壊症候群の予防を目的としたカルフィルゾミブ投与前の補液は不要としました。

\* 本邦において、アロプリノールによるTLSの予防は、効能又は効果として認められておりません。

## 重要な潜在的リスク

### 間質性肺疾患

#### 1) 発現状況

#### MMY3012及びMMY2040試験でみられた間質性肺疾患※<sup>1</sup> (有害事象)

例数 (%)

| 試験          |            | MMY3012※ <sup>2</sup> |                            | MMY2040※ <sup>3</sup> |                   |
|-------------|------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------|
| 投与群<br>(例数) |            | 本剤群<br>(n=260)        | ダラツムマブ<br>点滴静注群<br>(n=258) | 本剤投与                  |                   |
|             |            |                       |                            | DMPBコホート<br>(n=67)    | DLdコホート<br>(n=65) |
| 間質性肺疾患      | 全Grade     | 2 (0.8%)              | 0                          | 1 (1.5%)              | 0                 |
|             | Grade 3又は4 | 1 (0.4%)              | 0                          | 0                     | 0                 |
|             | Grade 5    | 0                     | 0                          | 1 (1.5%)              | 0                 |

DMPB:本剤+メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ、DLd:本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

※<sup>1</sup> 集計対象: MedDRA SMQ (MedDRA ver. 21.1) の「間質性肺疾患」(狭域)に該当するMedDRA PT

※<sup>2</sup> 安全性解析対象集団。本剤及びダラツムマブ点滴静注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。

※<sup>3</sup> 全投与解析対象集団

#### MMY3013試験でみられた間質性肺疾患※<sup>4</sup> (有害事象)

例数 (%)

| 試験                        |            | MMY3013                          |                      |
|---------------------------|------------|----------------------------------|----------------------|
| 投与群<br>(例数)※ <sup>5</sup> |            | DPd-SC群※ <sup>6</sup><br>(n=142) | 対照 (Pd) 群<br>(n=150) |
|                           |            |                                  |                      |
| 間質性肺疾患                    | 全Grade     | 1 (0.7%)                         | 0                    |
|                           | Grade 3又は4 | 0                                | 0                    |
|                           | Grade 5    | 0                                | 0                    |
| 肺臓炎                       | 全Grade     | 1 (0.7%)                         | 0                    |
|                           | Grade 3又は4 | 0                                | 0                    |
|                           | Grade 5    | 0                                | 0                    |

MedDRA ver. 23.0 基本語 (PT)

DPd-SC:本剤+ボマリドミド+デキサメタゾン、Pd:ボマリドミド+デキサメタゾン

※<sup>4</sup> 集計対象: MedDRA SMQ (MedDRA ver. 23.0) の「間質性肺疾患」(狭域)に該当するMedDRA PT

※<sup>5</sup> 安全性解析対象集団

※<sup>6</sup> DPd-SC群はDPd群149例のうちダラツムマブとして本剤のみを投与した142例を対象とした。

#### ダラキューロ®

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

#### ダラザレックス®

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

ダラキューロ® 治療を  
開始する前に

患者さんへの  
事前説明と同意取得

ダラキューロ® 投与の  
流れ

特に注意を要する  
重要な副作用

重要な特定されたリスク

重要な潜在的リスク

その他の副作用

(多発性骨髄腫)  
副作用の発現状況及び対応等

付録

# 溶血

## 1)発現状況

MMY3012<sup>\*</sup>、MMY2040及びMMY3013試験において、溶血は認められませんでした。

<sup>\*</sup> 本剤及びガラツムマブ点滴静注を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。

## 2)溶血への対応

溶血が発現した場合は、必要に応じて、溶血に伴う貧血に対しては赤血球輸血やエリスロポエチン<sup>\*</sup>投与を考慮してください。

<sup>\*</sup> 本邦において、エリスロポエチンによる溶血の治療は、効能又は効果として認められておりません。

### ドラキューロ<sup>®</sup>

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

### ドラザレックス<sup>®</sup>

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

## その他の副作用

### 注射部位反応

#### 1) 発現状況

MMY3012試験の本剤群又はMMY2040試験のいずれかのコホートで1%以上の割合でみられた注射部位反応<sup>※1</sup> (有害事象)

例数 (%)

| 試験<br>投与群<br>(例数) | MMY3012 <sup>※2</sup> | MMY2040 <sup>※3</sup> |                   |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
|                   | 本剤群<br>(n=260)        | DMPBコホート<br>(n=67)    | DLdコホート<br>(n=65) |
|                   | 全Grade                | 全Grade                | 全Grade            |
| 注射部位反応全発現例        | 18 (6.9%)             | 4 (6.0%)              | 2 (3.1%)          |
| 注射部位紅斑            | 4 (1.5%)              | 2 (3.0%)              | 0                 |
| 紅斑                | 2 (0.8%)              | 0                     | 1 (1.5%)          |
| 注射部位そう痒感          | 2 (0.8%)              | 1 (1.5%)              | 0                 |
| 皮下出血              | 1 (0.4%)              | 1 (1.5%)              | 0                 |
| 注射部位出血            | 1 (0.4%)              | 0                     | 1 (1.5%)          |
| 注射部位発疹            | 0                     | 1 (1.5%)              | 0                 |

MedDRA ver. 21.1 基本語 (PT)

DMPB: 本剤+メルファラン+ブレドニゾロン+ボルテゾミブ、DLd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

※1 試験実施医師が本剤の投与に伴う注射部位反応と判定した有害事象

※2 安全性解析対象集団。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。

※3 全投与解析対象集団

MMY3012試験及びMMY2040試験において、Grade 3以上の注射部位反応、死亡に至った注射部位反応、重篤な注射部位反応、並びに治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った注射部位反応は認められませんでした。

#### MMY3013試験でみられた注射部位反応<sup>※4</sup> (有害事象)

例数 (%)

| 試験<br>投与群<br>(例数) <sup>※5</sup> | MMY3013<br>DPd-SC群 <sup>※6</sup><br>(n=142) |
|---------------------------------|---------------------------------------------|
|                                 | 全Grade                                      |
| 注射部位反応全発現例                      | 3 (2.1%)                                    |
| 紅斑                              | 1 (0.7%)                                    |
| 発疹                              | 1 (0.7%)                                    |
| 挫傷                              | 1 (0.7%)                                    |

MedDRA ver. 23.0 基本語 (PT)

DPd-SC: 本剤+ボマリドミド+デキサメタゾン

※4 試験実施医師が本剤の投与に伴う注射部位反応と判定した有害事象

※5 安全性解析対象集団

※6 DPd-SC群はDPd群149例のうちドラツムマップとして本剤のみを投与した142例を対象とした。

MMY3013試験において、Grade 2以上の注射部位反応、死亡に至った注射部位反応、並びに本剤の投与中止及び休薬に至った注射部位反応は認められませんでした。

#### 2) 発現までの時間

MMY3012試験の本剤群における注射部位反応の発現時期の中央値(範囲)は投与後5.5(0~6,821)分であり、最大でも投与後4.7日以内の発現でした。

ダラキユーロ<sup>®</sup>治療を開始する前に

患者さんへの事前説明と同意取得

ダラキユーロ<sup>®</sup>投与の流れ

特に注意を要する重要な副作用

重要な特定されたリスク

重要な潜在的リスク

その他の副作用

(多発性骨髄腫)  
副作用の発現状況及び対応等

付録

# 付録

## ドラザレックス<sup>®</sup> (ドラツムマブ点滴静注製剤) から ドラキューロ<sup>®</sup>への切り替えについて

### 参考 本剤及びドラツムマブ点滴静注の臨床試験時の切り替え状況

下記に示すドラツムマブ点滴静注の臨床試験等において、ドラツムマブ点滴静注から本剤へ切り替えた症例が報告されています。なお、本剤からドラツムマブ点滴静注へ切り替えた際の有効性、安全性及び薬物動態を検討した臨床試験成績等は得られていません。

- ドラツムマブ点滴静注/MPBの有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験 (MMY3007試験)において、ドラツムマブ点滴静注を4週間間隔で投与されていた患者23例が本剤投与に切り替えられました<sup>※</sup> (2020年7月3日データカットオフ)。当該23例について、本剤への切り替え後に発現した有害事象は1例 (Grade 4、重篤、急性骨髄性白血病)に認められ、本剤との因果関係が否定されました。なお、本剤への切り替え後にInfusion reaction及び注射部位反応は認められませんでした。

※ 切り替え後の投与回数の中央値 (範囲)は2 (1～2)回であり、投与時間の中央値は5分であった。

- MMY3012試験を含む計7試験において、187例の患者 (MMY3012試験の日本人患者2例を含む)がドラツムマブ点滴静注から本剤へ切り替えられました。当該患者において、新たな安全性上の懸念は認められませんでした。
- 海外 (英国) の患者アクセスプログラムであるNamed-patient programにおいて、欧州で本剤が承認されるまでの期間に本剤が投与された患者270例のうち、209例でドラツムマブ点滴静注から本剤へ切り替えられました。当該患者において、新たな安全性上の懸念は報告されませんでした。

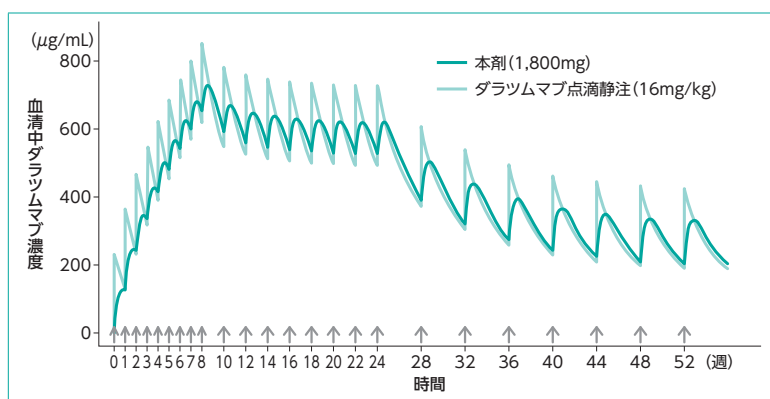
MPB:メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ

## ダラキューロ®及びダラザレックス®(ダラツムマブ点滴静注製剤)の薬物動態

本剤又はダラツムマブ点滴静注製剤をA法(1週間隔で8回、続いて2週間隔で8回、以降は4週間隔)、B法(1週間隔で9回、3週間隔で5回、その後4週間隔)、及びB法(1週間隔で6回、3週間隔で16回、その後4週間隔)で投与したときの予測血清中ダラツムマブ濃度-時間推移をそれぞれ示します。本剤又はダラツムマブ点滴静注製剤をA法又はB法で投与したとき、予測血清中ダラツムマブ濃度は、1週間隔での投与期間中に累積し、投与間隔の延長とともに徐々に低下しました。A法又はB法で本剤を投与したとき、ダラツムマブ点滴静注製剤を投与したときと比較してC<sub>max</sub>は低値、トラフ濃度は高値であると推定されました。A法又はB法で本剤を反復投与したときの血清中ダラツムマブ濃度の変動はダラツムマブ点滴静注製剤と比較して小さいと推定されました。

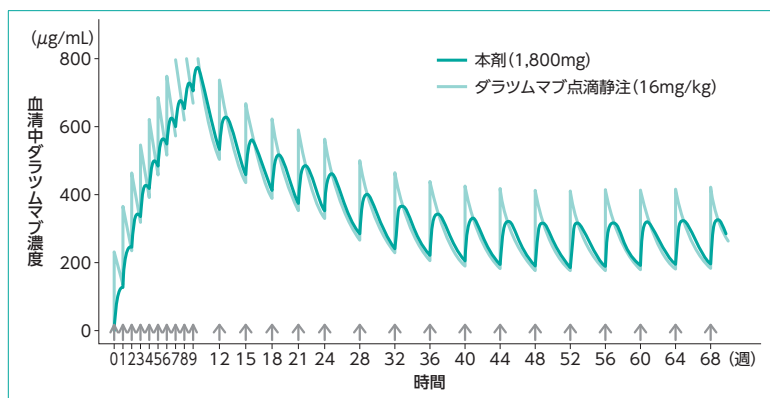
### 予測血清中ダラツムマブ濃度-時間推移

A法: 1週間隔で8回、続いて2週間隔で8回、以降は4週間隔で投与した場合



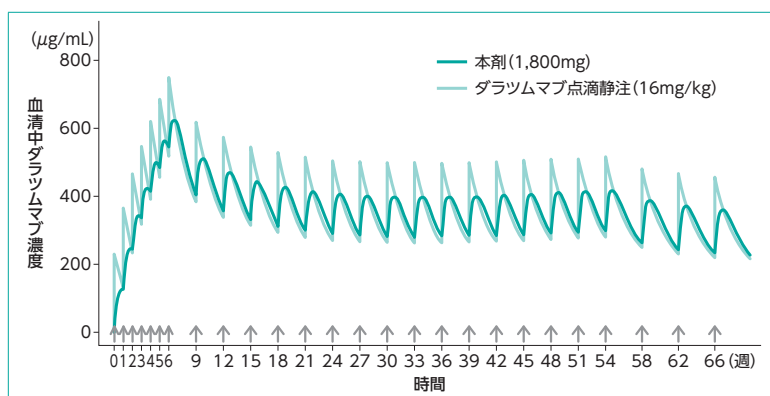
B法: 1週間隔で9回、3週間隔で5回、その後4週間隔で投与した場合

[ダラツムマブ、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用時の投与スケジュールを想定]



B法: 1週間隔で6回、3週間隔で16回、その後4週間隔で投与した場合

[ダラツムマブ、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン併用時の投与スケジュールを想定]



## ベースライン時の体重別有害事象発現一覧

体重65kg以下の患者において、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から、本剤の投与時には注意してください。

### MMY3012試験\*

体重別の安全性の概要：

例数 (%)

| 体重別集団<br>(例数)  | 本剤群              |                           |                            |                 | グラツマブ点滴静注群       |                           |                            |                 |
|----------------|------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
|                | 55kg以下<br>(n=34) | 55kg超<br>65kg以下<br>(n=59) | 65kg超<br>85kg以下<br>(n=102) | 85kg超<br>(n=65) | 55kg以下<br>(n=40) | 55kg超<br>65kg以下<br>(n=52) | 65kg超<br>85kg以下<br>(n=105) | 85kg超<br>(n=61) |
| 全有害事象          | 32 (94.1%)       | 57 (96.9%)                | 90 (88.2%)                 | 54 (83.1%)      | 37 (92.5%)       | 50 (96.2%)                | 96 (91.4%)                 | 54 (88.5%)      |
| Grade 3以上の有害事象 | 17 (50.0%)       | 32 (54.2%)                | 49 (48.0%)                 | 30 (46.2%)      | 25 (62.5%)       | 26 (50.0%)                | 53 (50.5%)                 | 30 (49.2%)      |
| 死亡に至った有害事象     | 1 (2.9%)         | 5 (8.5%)                  | 7 (6.9%)                   | 3 (4.6%)        | 3 (7.5%)         | 4 (7.7%)                  | 8 (7.6%)                   | 3 (4.9%)        |
| 重篤な有害事象        | 7 (20.6%)        | 17 (28.8%)                | 31 (30.4%)                 | 21 (32.3%)      | 15 (37.5%)       | 22 (42.3%)                | 34 (32.4%)                 | 17 (27.9%)      |
| 投与中止に至った有害事象   | 2 (5.9%)         | 6 (10.2%)                 | 9 (8.8%)                   | 2 (3.1%)        | 3 (7.5%)         | 5 (9.6%)                  | 9 (8.6%)                   | 5 (8.2%)        |
| 休薬に至った有害事象     | 7 (20.6%)        | 12 (20.3%)                | 19 (18.6%)                 | 9 (13.8%)       | 6 (15.0%)        | 13 (25.0%)                | 24 (22.9%)                 | 12 (19.7%)      |

65kg以下の集団において、グラツマブ点滴静注群と比較して本剤群で発現率が10%以上高かった有害事象：

例数 (%)

| 体重別集団<br>(例数) | 本剤群              |                       | グラツマブ点滴静注群       |                       |
|---------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|
|               | 55kg以下<br>(n=34) | 55kg超65kg以下<br>(n=59) | 55kg以下<br>(n=40) | 55kg超65kg以下<br>(n=52) |
| 貧血            | 9 (26.5%)        | 19 (32.2%)            | 11 (27.5%)       | 10 (19.2%)            |
| 好中球減少症        | 9 (26.5%)        | 15 (25.4%)            | 4 (10.0%)        | 9 (17.3%)             |
| 下痢            | 6 (17.6%)        | 15 (25.4%)            | 8 (20.0%)        | 6 (11.5%)             |
| 関節痛           | 4 (11.8%)        | 9 (15.3%)             | 2 (5.0%)         | 1 (1.9%)              |
| 上気道感染         | 3 (8.8%)         | 14 (23.7%)            | 2 (5.0%)         | 4 (7.7%)              |

65kg以下の集団において、グラツマブ点滴静注群と比較して本剤群で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象：

例数 (%)

| 体重別集団<br>(例数) | 本剤群              |                       | グラツマブ点滴静注群       |                       |
|---------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|
|               | 55kg以下<br>(n=34) | 55kg超65kg以下<br>(n=59) | 55kg以下<br>(n=40) | 55kg超65kg以下<br>(n=52) |
| 好中球減少症        | 8 (23.5%)        | 11 (18.6%)            | 2 (5.0%)         | 6 (11.5%)             |
| 血小板減少症        | 4 (11.8%)        | 11 (18.6%)            | 5 (12.5%)        | 7 (13.5%)             |
| 白血球減少症        | 1 (2.9%)         | 5 (8.5%)              | 1 (2.5%)         | 0                     |

65kg以下の集団において、グラツマブ点滴静注群と比較して本剤群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象：

例数 (%)

| 体重別集団<br>(例数) | 本剤群              |                       | グラツマブ点滴静注群       |                       |
|---------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|
|               | 55kg以下<br>(n=34) | 55kg超65kg以下<br>(n=59) | 55kg以下<br>(n=40) | 55kg超65kg以下<br>(n=52) |
| 発熱            | 0                | 2 (3.4%)              | 1 (2.5%)         | 0                     |

65kg以下の集団において、グラツマブ点滴静注群と比較して本剤群で発現率が高く複数例に認められた死亡に至った有害事象及び発現率が5%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められませんでした。

\* 本剤及びグラツマブ点滴静注を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。

## MMY2040試験

### DMPBコホートの体重別の骨髄抑制\*の発現率

65kg超の集団と比較して65kg以下の集団で発現率が10%以上高かった骨髄抑制:

例数 (%)

| 体重別集団<br>(例数) | DMPBコホート         |                       |                       |                 |
|---------------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
|               | 55kg以下<br>(n=13) | 55kg超65kg以下<br>(n=19) | 65kg超85kg以下<br>(n=25) | 85kg超<br>(n=10) |
| 血小板減少症        | 9 (69.2%)        | 8 (42.1%)             | 13 (52.0%)            | 5 (50.0%)       |
| 好中球減少症        | 9 (69.2%)        | 5 (26.3%)             | 6 (24.0%)             | 4 (40.0%)       |
| リンパ球減少症       | 6 (46.2%)        | 2 (10.5%)             | 3 (12.0%)             | 3 (30.0%)       |
| 白血球減少症        | 4 (30.8%)        | 2 (10.5%)             | 1 (4.0%)              | 1 (10.0%)       |

65kg超の集団と比較して65kg以下の集団で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の骨髄抑制:

例数 (%)

| 体重別集団<br>(例数) | DMPBコホート         |                       |                       |                 |
|---------------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
|               | 55kg以下<br>(n=13) | 55kg超65kg以下<br>(n=19) | 65kg超85kg以下<br>(n=25) | 85kg超<br>(n=10) |
| 好中球減少症        | 9 (69.2%)        | 3 (15.8%)             | 5 (20.0%)             | 3 (30.0%)       |
| 血小板減少症        | 7 (53.8%)        | 5 (26.3%)             | 7 (28.0%)             | 3 (30.0%)       |
| リンパ球減少症       | 6 (46.2%)        | 2 (10.5%)             | 3 (12.0%)             | 3 (30.0%)       |
| 白血球減少症        | 3 (23.1%)        | 0                     | 1 (4.0%)              | 0               |

65kg超の集団と比較して65kg以下の集団で発現率が5%以上高かった重篤な骨髄抑制、10%以上高かった治験薬の投与中止及び休薬に至った骨髄抑制は認められませんでした。

### DLdコホートの体重別の骨髄抑制\*の発現率

例数 (%)

| 体重別集団<br>(例数) | DLdコホート         |                      |                       |                 |
|---------------|-----------------|----------------------|-----------------------|-----------------|
|               | 55kg以下<br>(n=3) | 55kg超65kg以下<br>(n=6) | 65kg超85kg以下<br>(n=33) | 85kg超<br>(n=23) |
| 好中球減少症        | 3 (100.0%)      | 3 (50.0%)            | 20 (60.6%)            | 12 (52.2%)      |

65kg超の集団と比較して65kg以下の集団で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の骨髄抑制、重篤な骨髄抑制、10%以上高かった治験薬の投与中止及び休薬に至った骨髄抑制は認められませんでした。

DMPB: 本剤+メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ、DLd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

\* MMY3012試験の本剤群において、65kg超の集団と比較して65kg以下の集団で発現率が高かった事象。MedDRA器官別大分類(SOC)の「血液及びリンパ系障害」に該当する基本語(PT)について検討した。

#### ドラキューロ®

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

#### ドラザレックス®

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

# MMY3013試験

## DPd-SC群の体重別の骨髄抑制の発現率

65kg超の集団と比較して65kg以下の集団で発現率が10%以上高かった骨髄抑制：

例数(%)

| 体重別集団<br>(例数) | DPd-SC群 <sup>*1,2</sup> |                       |                       |                 |
|---------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
|               | 55kg以下<br>(n=7)         | 55kg超65kg以下<br>(n=39) | 65kg超85kg以下<br>(n=64) | 85kg超<br>(n=32) |
| 好中球減少症        | 5 (71.4%)               | 29 (74.4%)            | 47 (73.4%)            | 20 (62.5%)      |
| リンパ球減少症       | 0                       | 8 (20.5%)             | 9 (14.1%)             | 2 (6.3%)        |
| 白血球減少症        | 1 (14.3%)               | 16 (41.0%)            | 15 (23.4%)            | 6 (18.8%)       |

MedDRA ver. 23.0 基本語 (PT)

DPd-SC：本剤+ボマリドミド+デキサメタゾン

※1 DPd-SC群はDPd群149例のうちダラツムマップとして本剤のみを投与した142例を対象とした。

※2 安全性解析対象集団

65kg超の集団と比較して65kg以下の集団で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の骨髄抑制：

例数(%)

| 体重別集団<br>(例数) | DPd-SC群 <sup>*3,4</sup> |                       |                       |                 |
|---------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
|               | 55kg以下<br>(n=7)         | 55kg超65kg以下<br>(n=39) | 65kg超85kg以下<br>(n=64) | 85kg超<br>(n=32) |
| 好中球減少症        | 5 (71.4%)               | 28 (71.8%)            | 46 (71.9%)            | 19 (59.4%)      |
| 血小板減少症        | 0                       | 10 (25.6%)            | 10 (15.6%)            | 5 (15.6%)       |
| リンパ球減少症       | 0                       | 6 (15.4%)             | 7 (10.9%)             | 2 (6.3%)        |
| 白血球減少症        | 0                       | 11 (28.2%)            | 9 (14.1%)             | 4 (12.5%)       |

MedDRA ver. 23.0 基本語 (PT)

DPd-SC：本剤+ボマリドミド+デキサメタゾン

※3 DPd-SC群はDPd群149例のうちダラツムマップとして本剤のみを投与した142例を対象とした。

※4 安全性解析対象集団

65kg超の集団と比較して65kg以下の集団で発現率が10%以上高かった本剤の休薬に至った骨髄抑制：

例数(%)

| 体重別集団<br>(例数) | DPd-SC群 <sup>*5,6</sup> |                       |                       |                 |
|---------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
|               | 55kg以下<br>(n=7)         | 55kg超65kg以下<br>(n=39) | 65kg超85kg以下<br>(n=64) | 85kg超<br>(n=32) |
| 血小板減少症        | 0                       | 10 (25.6%)            | 4 (6.3%)              | 2 (6.3%)        |

MedDRA ver. 23.0 基本語 (PT)

DPd-SC：本剤+ボマリドミド+デキサメタゾン

※5 DPd-SC群はDPd群149例のうちダラツムマップとして本剤のみを投与した142例を対象とした。

※6 安全性解析対象集団

65kg超の集団と比較して65kg以下の集団で発現率が5%以上高かった重篤な骨髄抑制、10%以上高かった治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は認められませんでした。

## 日本人患者及び外国人患者における有害事象発現状況

### MMY3012試験\* (外国人患者との比較) (本剤群)

日本人患者で発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象：  
好中球減少症[27.8%(5/18例)]、リンパ球減少症[16.7%(3/18例)]

日本人患者で発現率が10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象：  
C-反応性蛋白増加[11.1%(2/18例)]

日本人患者で発現率が10%以上高かった重篤な有害事象は認められませんでした。

例数(%)

| 投与群<br>(例数)    | 日本人患者         |                       | 外国人患者          |                        |
|----------------|---------------|-----------------------|----------------|------------------------|
|                | 本剤群<br>(n=18) | ダラツムマブ点滴静注群<br>(n=24) | 本剤群<br>(n=242) | ダラツムマブ点滴静注群<br>(n=234) |
| 全有害事象          | 18(100.0%)    | 23(95.8%)             | 215(88.8%)     | 214(91.5%)             |
| Grade 3以上の有害事象 | 10(55.6%)     | 10(41.7%)             | 118(48.8%)     | 124(53.0%)             |
| 死亡に至った有害事象     | 1(5.6%)       | 1(4.2%)               | 15(6.2%)       | 17(7.3%)               |
| 重篤な有害事象        | 2(11.1%)      | 7(29.2%)              | 74(30.6%)      | 81(34.6%)              |
| 投与中止に至った有害事象   | 0             | 0                     | 19(7.9%)       | 22(9.4%)               |
| 休薬に至った有害事象     | 5(27.8%)      | 7(29.2%)              | 72(29.8%)      | 73(31.2%)              |

\* 本剤及びダラツムマブ点滴静注を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。

ダラキューロ® 治療を  
開始する前に

患者さんへの  
事前説明と同意取得

ダラキューロ® 投与の  
流れ

特に注意を要する  
重要な副作用

重要な特定されたリスク

重要な潜在的リスク

その他の副作用

副作用の発現状況及び対応等

#### ダラキューロ®

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

#### ダラザレックス®

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

付録

## 有害事象発現一覧

MMY3012試験の本剤群又はMMY2040試験のいずれかのコホートで10%以上の割合でみられた有害事象

例数(%)

| 試験<br>投与群<br>(例数) | MMY3012 <sup>※1</sup> |                            | MMY2040 <sup>※2</sup> |                   |
|-------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------|
|                   | 本剤群<br>(n=260)        | グラツムマブ<br>点滴静注群<br>(n=258) | 本剤投与                  |                   |
|                   |                       |                            | DMPBコホート<br>(n=67)    | DLdコホート<br>(n=65) |
| 有害事象全発現例          | 233(89.6%)            | 237(91.9%)                 | 67(100.0%)            | 65(100.0%)        |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 107(41.2%)            | 122(47.3%)                 | 47(70.1%)             | 43(66.2%)         |
| 発熱                | 37(14.2%)             | 36(14.0%)                  | 22(32.8%)             | 14(21.5%)         |
| 疲労                | 31(11.9%)             | 29(11.2%)                  | 9(13.4%)              | 16(24.6%)         |
| 末梢性浮腫             | 9(3.5%)               | 13(5.0%)                   | 8(11.9%)              | 5(7.7%)           |
| 無力症               | 15(5.8%)              | 16(6.2%)                   | 15(22.4%)             | 17(26.2%)         |
| 胃腸障害              | 89(34.2%)             | 95(36.8%)                  | 46(68.7%)             | 35(53.8%)         |
| 便秘                | 15(5.8%)              | 22(8.5%)                   | 23(34.3%)             | 15(23.1%)         |
| 下痢                | 40(15.4%)             | 31(12.0%)                  | 20(29.9%)             | 23(35.4%)         |
| 悪心                | 24(9.2%)              | 30(11.6%)                  | 24(35.8%)             | 7(10.8%)          |
| 嘔吐                | 16(6.2%)              | 21(8.1%)                   | 14(20.9%)             | 5(7.7%)           |
| 血液およびリンパ系障害       | 114(43.8%)            | 110(42.6%)                 | 49(73.1%)             | 46(70.8%)         |
| 血小板減少症            | 51(19.6%)             | 49(19.0%)                  | 36(53.7%)             | 21(32.3%)         |
| 好中球減少症            | 51(19.6%)             | 35(13.6%)                  | 25(37.3%)             | 38(58.5%)         |
| リンパ球減少症           | 20(7.7%)              | 17(6.6%)                   | 14(20.9%)             | 10(15.4%)         |
| 貧血                | 71(27.3%)             | 64(24.8%)                  | 24(35.8%)             | 17(26.2%)         |
| 白血球減少症            | 18(6.9%)              | 10(3.9%)                   | 8(11.9%)              | 10(15.4%)         |
| 神経系障害             | 55(21.2%)             | 62(24.0%)                  | 40(59.7%)             | 25(38.5%)         |
| 末梢性感覚ニューロパチー      | 9(3.5%)               | 8(3.1%)                    | 23(34.3%)             | 9(13.8%)          |
| 皮膚および皮下組織障害       | 36(13.8%)             | 37(14.3%)                  | 25(37.3%)             | 22(33.8%)         |
| 発疹                | 4(1.5%)               | 6(2.3%)                    | 8(11.9%)              | 5(7.7%)           |
| そう痒症              | 4(1.5%)               | 10(3.9%)                   | 7(10.4%)              | 2(3.1%)           |
| 感染症および寄生虫症        | 131(50.4%)            | 129(50.0%)                 | 46(68.7%)             | 47(72.3%)         |
| 上気道感染             | 41(15.8%)             | 29(11.2%)                  | 14(20.9%)             | 17(26.2%)         |
| 気管支炎              | 13(5.0%)              | 8(3.1%)                    | 8(11.9%)              | 8(12.3%)          |
| 筋骨格系および結合組織障害     | 107(41.2%)            | 94(36.4%)                  | 33(49.3%)             | 33(50.8%)         |
| 関節痛               | 28(10.8%)             | 18(7.0%)                   | 6(9.0%)               | 4(6.2%)           |
| 背部痛               | 28(10.8%)             | 36(14.0%)                  | 13(19.4%)             | 8(12.3%)          |
| 筋痙攣               | 5(1.9%)               | 6(2.3%)                    | 1(1.5%)               | 18(27.7%)         |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害     | 65(25.0%)             | 93(36.0%)                  | 21(31.3%)             | 21(32.3%)         |
| 呼吸困難              | 14(5.4%)              | 28(10.9%)                  | 2(3.0%)               | 12(18.5%)         |
| 咳嗽                | 25(9.6%)              | 35(13.6%)                  | 8(11.9%)              | 5(7.7%)           |
| 精神障害              | 22(8.5%)              | 28(10.9%)                  | 19(28.4%)             | 19(29.2%)         |
| 不眠症               | 14(5.4%)              | 14(5.4%)                   | 13(19.4%)             | 10(15.4%)         |

例数 (%)

| 試験<br>投与群<br>(例数) | MMY3012 <sup>※1</sup> |                            | MMY2040 <sup>※2</sup> |                   |
|-------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------|
|                   | 本剤群<br>(n=260)        | グラツムマブ<br>点滴静注群<br>(n=258) | 本剤投与                  |                   |
|                   |                       |                            | DMPBコホート<br>(n=67)    | DLdコホート<br>(n=65) |
| 臨床検査              | 27 (10.4%)            | 41 (15.9%)                 | 15 (22.4%)            | 17 (26.2%)        |
| 血中クレアチニン増加        | 6 (2.3%)              | 7 (2.7%)                   | 3 (4.5%)              | 7 (10.8%)         |
| 代謝および栄養障害         | 60 (23.1%)            | 66 (25.6%)                 | 33 (49.3%)            | 23 (35.4%)        |
| 食欲減退              | 12 (4.6%)             | 11 (4.3%)                  | 10 (14.9%)            | 4 (6.2%)          |
| 高血糖               | 9 (3.5%)              | 9 (3.5%)                   | 1 (1.5%)              | 7 (10.8%)         |
| 血管障害              | 26 (10.0%)            | 43 (16.7%)                 | 18 (26.9%)            | 10 (15.4%)        |
| 高血圧               | 15 (5.8%)             | 23 (8.9%)                  | 9 (13.4%)             | 1 (1.5%)          |

MedDRA ver. 21.1 器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT)

DMPB: 本剤+メルファラン+ブレドニゾロン+ボルテゾミブ、DLd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン

※1 安全性解析対象集団。本剤及びグラツムマブ点滴静注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 全投与解析対象集団

## MMY3013試験のいずれかの投与群で10%以上の割合でみられた有害事象

例数 (%)

| 試験<br>投与群<br>(例数) <sup>※3</sup> | MMY3013                          |                      |
|---------------------------------|----------------------------------|----------------------|
|                                 | DPd-SC群 <sup>※4</sup><br>(n=142) | 対照 (Pd) 群<br>(n=150) |
| 有害事象全発現                         | 138 (97.2%)                      | 146 (97.3%)          |
| 血液およびリンパ系障害                     | 124 (87.3%)                      | 118 (78.7%)          |
| 好中球減少症                          | 101 (71.1%)                      | 80 (53.3%)           |
| 貧血                              | 53 (37.3%)                       | 66 (44.0%)           |
| 血小板減少症                          | 47 (33.1%)                       | 50 (33.3%)           |
| 白血球減少症                          | 38 (26.8%)                       | 18 (12.0%)           |
| リンパ球減少症                         | 19 (13.4%)                       | 12 (8.0%)            |
| 感染症および寄生虫症                      | 100 (70.4%)                      | 83 (55.3%)           |
| 上気道感染                           | 31 (21.8%)                       | 24 (16.0%)           |
| 肺炎                              | 30 (21.1%)                       | 19 (12.7%)           |
| 下気道感染                           | 28 (19.7%)                       | 24 (16.0%)           |
| 気管支炎                            | 20 (14.1%)                       | 18 (12.0%)           |
| 一般・全身障害および投与部位の状態               | 94 (66.2%)                       | 79 (52.7%)           |
| 疲労                              | 34 (23.9%)                       | 38 (25.3%)           |
| 無力症                             | 33 (23.2%)                       | 24 (16.0%)           |
| 発熱                              | 28 (19.7%)                       | 21 (14.0%)           |
| 末梢性浮腫                           | 21 (14.8%)                       | 11 (7.3%)            |

### グラキューロ®

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

### グラザレックス®

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

| 試験<br>投与群<br>(例数) <sup>※3</sup> | MMY3013                          |                    |
|---------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|                                 | DPd-SC群 <sup>※4</sup><br>(n=142) | 対照(Pd)群<br>(n=150) |
| 胃腸障害                            | 66 (46.5%)                       | 52 (34.7%)         |
| 下痢                              | 32 (22.5%)                       | 21 (14.0%)         |
| 便秘                              | 21 (14.8%)                       | 22 (14.7%)         |
| 筋骨格系および結合組織障害                   | 63 (44.4%)                       | 62 (41.3%)         |
| 背部痛                             | 15 (10.6%)                       | 14 (9.3%)          |
| 骨痛                              | 14 (9.9%)                        | 19 (12.7%)         |
| 代謝および栄養障害                       | 42 (29.6%)                       | 42 (28.0%)         |
| 高血糖                             | 13 (9.15%)                       | 19 (12.7%)         |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                   | 44 (31.0%)                       | 36 (24.0%)         |
| 咳嗽                              | 17 (12.0%)                       | 10 (6.7%)          |
| 呼吸困難                            | 15 (10.6%)                       | 11 (7.3%)          |
| 精神障害                            | 28 (19.7%)                       | 29 (19.3%)         |
| 不眠症                             | 11 (7.75%)                       | 18 (12.0%)         |

MedDRA ver. 23.0 器官別大分類(SOC)、基本語(PT)

DPd-SC: 本剤+ボマリドミド+デキサメタゾン、Pd: ボマリドミド+デキサメタゾン

※3 安全性解析対象集団

※4 DPd-SC群はDPd群149例のうちダラツムマップとして本剤のみを投与した142例を対象とした。

## ダラザレックス® (ダラツムマブ点滴静注製剤) における 重要な副作用の発現状況

一部承認外の用法及び用量を対象とした臨床試験のデータが含まれています。

### Infusion reaction

#### MMY3003及びMMY3004試験(RRMM)のいずれかで5%以上の割合でみられた Infusion reaction※1 (有害事象)

例数 (%)

| 試験<br>投与群<br>(例数) ※2  | MMY3003         |             | MMY3004         |             | MMY1005       |             |
|-----------------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|---------------|-------------|
|                       | DLd群<br>(n=283) |             | DBd群<br>(n=243) |             | DBd群<br>(n=8) |             |
|                       | 全Grade          | Grade 3以上※3 | 全Grade          | Grade 3以上※3 | 全Grade        | Grade 3以上※3 |
| Infusion reaction全発現例 | 219 (77.4%)     | 34 (12.0%)  | 156 (64.2%)     | 29 (11.9%)  | 5 (62.5%)     | 0           |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害         | 115 (40.6%)     | 8 (2.8%)    | 94 (38.7%)      | 13 (5.3%)   | 4 (50.0%)     | 0           |
| 咳嗽                    | 40 (14.1%)      | 0           | 28 (11.5%)      | 0           | 0             | 0           |
| 呼吸困難                  | 36 (12.7%)      | 4 (1.4%)    | 30 (12.3%)      | 5 (2.1%)    | 0             | 0           |
| 気管支痙攣                 | 13 (4.6%)       | 1 (0.4%)    | 22 (9.1%)       | 6 (2.5%)    | 0             | 0           |
| 胃腸障害                  | 95 (33.6%)      | 3 (1.1%)    | 57 (23.5%)      | 2 (0.8%)    | 0             | 0           |
| 下痢                    | 33 (11.7%)      | 1 (0.4%)    | 25 (10.3%)      | 0           | 0             | 0           |
| 悪心                    | 30 (10.6%)      | 1 (0.4%)    | 16 (6.6%)       | 0           | 0             | 0           |
| 嘔吐                    | 24 (8.5%)       | 1 (0.4%)    | 16 (6.6%)       | 0           | 0             | 0           |
| 上腹部痛                  | 15 (5.3%)       | 0           | 6 (2.5%)        | 1 (0.4%)    | 0             | 0           |
| 一般・全身障害および投与部位の状態     | 91 (32.2%)      | 8 (2.8%)    | 50 (20.6%)      | 2 (0.8%)    | 2 (25.0%)     | 0           |
| 疲労                    | 46 (16.3%)      | 5 (1.8%)    | 20 (8.2%)       | 1 (0.4%)    | 0             | 0           |
| 皮膚および皮下組織障害           | 49 (17.3%)      | 1 (0.4%)    | 20 (8.2%)       | 1 (0.4%)    | 0             | 0           |
| そう痒症                  | 16 (5.7%)       | 1 (0.4%)    | 4 (1.6%)        | 0           | 0             | 0           |
| 神経系障害                 | 45 (15.9%)      | 3 (1.1%)    | 32 (13.2%)      | 0           | 1 (12.5%)     | 0           |
| 頭痛                    | 16 (5.7%)       | 0           | 15 (6.2%)       | 0           | 1 (12.5%)     | 0           |
| 筋骨格系および結合組織障害         | 36 (12.7%)      | 3 (1.1%)    | 27 (11.1%)      | 1 (0.4%)    | 0             | 0           |
| 背部痛                   | 23 (8.1%)       | 2 (0.7%)    | 11 (4.5%)       | 1 (0.4%)    | 0             | 0           |
| 血管障害                  | 31 (11.0%)      | 8 (2.8%)    | 31 (12.8%)      | 13 (5.3%)   | 1 (12.5%)     | 0           |
| 高血圧                   | 14 (4.9%)       | 7 (2.5%)    | 17 (7.0%)       | 12 (4.9%)   | 1 (12.5%)     | 0           |

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫、DLd: ダラツムマブ点滴静注+レナリドミド+デキサメタゾン、DBd: ダラツムマブ点滴静注+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※1 ダラツムマブ点滴静注投与開始日から投与翌日までに発現した131のMedDRA ver. 18.0 基本語(PT)に該当する事象

※2 安全性解析対象集団

※3 Grade 5の事象は認められなかった。

呼吸器系の症状が多く認められました。

主な症状 : 鼻閉、咳嗽、咽喉刺激感、悪寒、嘔吐、悪心 等

その他の症状: 喘鳴、アレルギー性鼻炎、発熱、胸部不快感、そう痒症、低血圧 等

重度の症状 : アナフィラキシー、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難、高血圧、喉頭浮腫、肺水腫 等

なお、MMY3004試験(DBd群)の1例で治験薬の投与中止に至りました。

## 20160275 (CANDOR) 試験 (RRMM) で5%以上の割合でみられた Infusion reaction<sup>※4</sup> (有害事象)

例数 (%)

| 試験                     | 20160275 (CANDOR) |                         |
|------------------------|-------------------|-------------------------|
| 投与群 (例数) <sup>※5</sup> | DCd群 (n=308)      |                         |
|                        | 全Grade            | Grade 3以上 <sup>※6</sup> |
| Infusion reaction全発現例  | 237 (76.9%)       | 85 (27.6%)              |
| 貧血                     | 60 (19.5%)        | 22 (7.1%)               |
| 高血圧                    | 55 (17.9%)        | 27 (8.8%)               |
| 血小板減少症                 | 52 (16.9%)        | 21 (6.8%)               |
| 疲労                     | 39 (12.7%)        | 9 (2.9%)                |
| 呼吸困難                   | 36 (11.7%)        | 3 (1.0%)                |
| 悪心                     | 31 (10.1%)        | 0                       |
| 下痢                     | 28 (9.1%)         | 2 (0.6%)                |
| 頭痛                     | 25 (8.1%)         | 1 (0.3%)                |
| 注入に伴う反応                | 24 (7.8%)         | 2 (0.6%)                |
| 嘔吐                     | 23 (7.5%)         | 0                       |
| 発熱                     | 21 (6.8%)         | 1 (0.3%)                |
| 咳嗽                     | 18 (5.8%)         | 0                       |
| 背部痛                    | 17 (5.5%)         | 0                       |
| 筋痙攣                    | 17 (5.5%)         | 0                       |

DCd: ダラツムマブ点滴静注+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン

※4 ダラツムマブ点滴静注投与開始日から投与翌日までに発現した196のMedDRA ver. 22.0 基本語 (PT)に該当する事象

※5 安全性解析対象集団

※6 Grade 5の事象は認められなかった。

## MMY1001試験 (RRMM) で5%以上の割合でみられたInfusion reaction<sup>※7</sup> (有害事象)

例数 (%)

| 試験                     | MMY1001 <sup>※8</sup> |                          |             |                          |
|------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| 投与群 (例数) <sup>※9</sup> | DCd群 (n=10)           |                          | DCd群 (n=75) |                          |
|                        | 初回一括投与群               |                          | 初回分割投与群     |                          |
| ダラツムマブ点滴静注の初回投与方法      | 全Grade                | Grade 3以上 <sup>※10</sup> | 全Grade      | Grade 3以上 <sup>※10</sup> |
| Infusion reaction全発現例  | 8 (80.0%)             | 0                        | 64 (85.3%)  | 10 (13.3%)               |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害          | 4 (40.0%)             | 0                        | 36 (48.0%)  | 2 (2.7%)                 |
| 呼吸困難                   | 2 (20.0%)             | 0                        | 18 (24.0%)  | 2 (2.7%)                 |
| 咳嗽                     | 1 (10.0%)             | 0                        | 13 (17.3%)  | 0                        |
| アレルギー性鼻炎               | 0                     | 0                        | 7 (9.3%)    | 0                        |
| 咽喉刺激感                  | 1 (10.0%)             | 0                        | 3 (4.0%)    | 0                        |
| 胃腸障害                   | 6 (60.0%)             | 0                        | 26 (34.7%)  | 1 (1.3%)                 |
| 悪心                     | 5 (50.0%)             | 0                        | 21 (28.0%)  | 0                        |
| 嘔吐                     | 4 (40.0%)             | 0                        | 15 (20.0%)  | 1 (1.3%)                 |
| 血管障害                   | 3 (30.0%)             | 0                        | 22 (29.3%)  | 7 (9.3%)                 |
| 高血圧                    | 2 (20.0%)             | 0                        | 16 (21.3%)  | 7 (9.3%)                 |
| 低血圧                    | 1 (10.0%)             | 0                        | 4 (5.3%)    | 0                        |
| 潮紅                     | 0                     | 0                        | 4 (5.3%)    | 0                        |
| 一般・全身障害および投与部位の状態      | 2 (20.0%)             | 0                        | 12 (16.0%)  | 0                        |
| 発熱                     | 2 (20.0%)             | 0                        | 10 (13.3%)  | 0                        |

例数 (%)

| 試験                     | MMY1001 <sup>※8</sup> |                          |             |                          |
|------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| 投与群 (例数) <sup>※9</sup> | DCd群 (n=10)           |                          | DCd群 (n=75) |                          |
| ダラツムマブ点滴静注の初回投与方法      | 初回一括投与群               |                          | 初回分割投与群     |                          |
|                        | 全Grade                | Grade 3以上 <sup>※10</sup> | 全Grade      | Grade 3以上 <sup>※10</sup> |
| 筋骨格系および結合組織障害          | 1 (10.0%)             | 0                        | 12 (16.0%)  | 0                        |
| 背部痛                    | 1 (10.0%)             | 0                        | 12 (16.0%)  | 0                        |
| 皮膚および皮下組織障害            | 1 (10.0%)             | 0                        | 12 (16.0%)  | 0                        |
| 紅斑                     | 1 (10.0%)             | 0                        | 4 (5.3%)    | 0                        |
| 発疹                     | 0                     | 0                        | 4 (5.3%)    | 0                        |
| 多汗症                    | 1 (10.0%)             | 0                        | 2 (2.7%)    | 0                        |
| 心臓障害                   | 2 (20.0%)             | 0                        | 7 (9.3%)    | 1 (1.3%)                 |
| 洞性頻脈                   | 0                     | 0                        | 4 (5.3%)    | 1 (1.3%)                 |
| 頻脈                     | 1 (10.0%)             | 0                        | 3 (4.0%)    | 0                        |
| 心室性頻脈                  | 1 (10.0%)             | 0                        | 0           | 0                        |
| 神経系障害                  | 1 (10.0%)             | 0                        | 4 (5.3%)    | 0                        |
| 浮動性めまい                 | 1 (10.0%)             | 0                        | 4 (5.3%)    | 0                        |
| 精神障害                   | 2 (20.0%)             | 0                        | 0           | 0                        |
| 神経過敏                   | 2 (20.0%)             | 0                        | 0           | 0                        |

DCd: ダラツムマブ点滴静注+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン

※7 ダラツムマブ点滴静注投与開始日から投与翌日までに発現した196のMedDRA ver. 22.0 基本語 (PT) に該当する事象

※8 MMY1001試験では、ダラツムマブ点滴静注の初回投与時、10例に一括投与を、残りの被験者に分割投与を行うこととされた。また、カルフィルゾミブの用量は、1サイクルのDay1 (初回投与時) のみ1回20mg/m<sup>2</sup>とし、その後は70mg/m<sup>2</sup>とされた。

※9 安全性解析対象集団

※10 Grade 5の事象は認められなかった。

ダラキューロ<sup>®</sup> 治療を開始する前に

患者さんへの事前説明と同意取得

ダラキューロ<sup>®</sup> 投与の流れ

特に注意を要する重要な副作用

重要な特定されたリスク

重要な潜在的リスク

その他の副作用

副作用の発現状況及び対応等

付録

## MMY3007試験(NDMM)で5%以上の割合でみられたInfusion reaction<sup>※11</sup>(有害事象)

例数(%)

| 試験                         | MMY3007          |                          |
|----------------------------|------------------|--------------------------|
| 投与群<br>(例数) <sup>※12</sup> | DMPB群<br>(n=333) |                          |
|                            | 全Grade           | Grade 3以上 <sup>※13</sup> |
| Infusion reaction全発現例      | 177 (53.2%)      | 28 (8.4%)                |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害              | 66 (19.8%)       | 14 (4.2%)                |
| 呼吸困難                       | 31 (9.3%)        | 8 (2.4%)                 |
| 咳嗽                         | 20 (6.0%)        | 0                        |
| 胃腸障害                       | 62 (18.6%)       | 7 (2.1%)                 |
| 悪心                         | 29 (8.7%)        | 2 (0.6%)                 |
| 下痢                         | 22 (6.6%)        | 2 (0.6%)                 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態          | 59 (17.7%)       | 1 (0.3%)                 |
| 悪寒                         | 22 (6.6%)        | 0                        |
| 発熱                         | 22 (6.6%)        | 0                        |
| 血管障害                       | 35 (10.5%)       | 10 (3.0%)                |
| 高血圧                        | 27 (8.1%)        | 10 (3.0%)                |

NDMM: 未治療の多発性骨髄腫、DMPB: グラツムマブ点滴静注+メルファラン+ブレドニゾロン+ボルテゾミブ

※11 グラツムマブ点滴静注投与開始日から投与翌日までに発現した145のMedDRA ver. 20.0 基本語(PT)に該当する事象

※12 安全性解析対象集団

※13 Grade 5の事象は認められなかった。

## MMY3008及びMMY1006試験(NDMM)のいずれかで5%以上の割合でみられたInfusion reaction<sup>※14</sup>(有害事象)

例数(%)

| 試験                         | MMY3008         |                          | MMY1006       |                          |
|----------------------------|-----------------|--------------------------|---------------|--------------------------|
| 投与群<br>(例数) <sup>※15</sup> | DLd群<br>(n=364) |                          | DLd群<br>(n=7) |                          |
|                            | 全Grade          | Grade 3以上 <sup>※16</sup> | 全Grade        | Grade 3以上 <sup>※16</sup> |
| Infusion reaction全発現例      | 317 (87.1%)     | 48 (13.2%)               | 4 (57.1%)     | 0                        |
| 胃腸障害                       | 154 (42.3%)     | 2 (0.5%)                 | 0             | 0                        |
| 下痢                         | 89 (24.5%)      | 1 (0.3%)                 | 0             | 0                        |
| 悪心                         | 65 (17.9%)      | 1 (0.3%)                 | 0             | 0                        |
| 腹痛                         | 21 (5.8%)       | 0                        | 0             | 0                        |
| 上腹部痛                       | 19 (5.2%)       | 0                        | 0             | 0                        |
| 筋骨格系および結合組織障害              | 137 (37.6%)     | 7 (1.9%)                 | 1 (14.3%)     | 0                        |
| 筋痙攣                        | 61 (16.8%)      | 1 (0.3%)                 | 0             | 0                        |
| 背部痛                        | 51 (14.0%)      | 2 (0.5%)                 | 1 (14.3%)     | 0                        |
| 筋骨格痛                       | 22 (6.0%)       | 0                        | 0             | 0                        |
| 骨痛                         | 20 (5.5%)       | 2 (0.5%)                 | 0             | 0                        |
| 一般・全身障害および投与部位の状態          | 134 (36.8%)     | 7 (1.9%)                 | 1 (14.3%)     | 0                        |
| 疲労                         | 75 (20.6%)      | 5 (1.4%)                 | 0             | 0                        |
| 悪寒                         | 32 (8.8%)       | 0                        | 1 (14.3%)     | 0                        |

例数 (%)

| 試験                         | MMY3008         |                          | MMY1006       |                          |
|----------------------------|-----------------|--------------------------|---------------|--------------------------|
| 投与群<br>(例数) <sup>※15</sup> | DLd群<br>(n=364) |                          | DLd群<br>(n=7) |                          |
|                            | 全Grade          | Grade 3以上 <sup>※16</sup> | 全Grade        | Grade 3以上 <sup>※16</sup> |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害              | 134(36.8%)      | 8(2.2%)                  | 2(28.6%)      | 0                        |
| 呼吸困難                       | 58(15.9%)       | 4(1.1%)                  | 0             | 0                        |
| 咳嗽                         | 49(13.5%)       | 0                        | 0             | 0                        |
| 鼻漏                         | 11(3.0%)        | 0                        | 1(14.3%)      | 0                        |
| 鼻閉塞                        | 0               | 0                        | 1(14.3%)      | 0                        |
| 口腔咽頭不快感                    | 0               | 0                        | 1(14.3%)      | 0                        |
| 神経系障害                      | 115(31.6%)      | 3(0.8%)                  | 0             | 0                        |
| 頭痛                         | 37(10.2%)       | 1(0.3%)                  | 0             | 0                        |
| 錯感覚                        | 34(9.3%)        | 0                        | 0             | 0                        |
| 振戦                         | 33(9.1%)        | 0                        | 0             | 0                        |
| 味覚異常                       | 22(6.0%)        | 0                        | 0             | 0                        |
| 浮動性めまい                     | 20(5.5%)        | 1(0.3%)                  | 0             | 0                        |
| 皮膚および皮下組織障害                | 77(21.2%)       | 6(1.6%)                  | 0             | 0                        |
| 発疹                         | 21(5.8%)        | 0                        | 0             | 0                        |
| 血管障害                       | 68(18.7%)       | 18(4.9%)                 | 1(14.3%)      | 0                        |
| 高血圧                        | 35(9.6%)        | 16(4.4%)                 | 0             | 0                        |
| 低血圧                        | 20(5.5%)        | 2(0.5%)                  | 0             | 0                        |
| ほてり                        | 7(1.9%)         | 0                        | 1(14.3%)      | 0                        |
| 眼障害                        | 18(4.9%)        | 0                        | 1(14.3%)      | 0                        |
| 結膜充血                       | 1(0.3%)         | 0                        | 1(14.3%)      | 0                        |

DLd: ダラツムマブ点滴静注+レナリドミド+デキサメタゾン

※14 ダラツムマブ点滴静注投与開始日から投与翌日までに発現した156のMedDRA ver. 20.0 基本語(PT)に該当する事象

※15 安全性母集団

※16 Grade 5の事象は認められなかった。

## MMY3003及びMMY3004試験(RRMM)の投与時期別Infusion reaction<sup>※1</sup> (有害事象)の発現状況

例数(%)

| 試験                             | MMY3003 |            |               |                    | MMY3004 |            |               |                    |
|--------------------------------|---------|------------|---------------|--------------------|---------|------------|---------------|--------------------|
| 投与群                            | DLd群    |            |               |                    | DBd群    |            |               |                    |
| 投与時期<br>(サイクル数 <sup>※2</sup> ) | 症例数     | 全Grade     | Grade 3<br>以上 | 初回発現症例<br>(全Grade) | 症例数     | 全Grade     | Grade 3<br>以上 | 初回発現症例<br>(全Grade) |
| 1                              | 283     | 181(64.0%) | 18(6.4%)      | 181(64.0%)         | 243     | 132(54.3%) | 21(8.6%)      | 132(54.3%)         |
| 2                              | 275     | 54(19.6%)  | 8(2.9%)       | 14(5.1%)           | 230     | 39(17.0%)  | 3(1.3%)       | 7(3.0%)            |
| 3                              | 270     | 25(9.3%)   | 2(0.7%)       | 1(0.4%)            | 221     | 28(12.7%)  | 3(1.4%)       | 9(4.1%)            |
| 4                              | 263     | 19(7.2%)   | 1(0.4%)       | 5(1.9%)            | 217     | 8(3.7%)    | 0             | 1(0.5%)            |
| 5                              | 259     | 17(6.6%)   | 1(0.4%)       | 5(1.9%)            | 204     | 8(3.9%)    | 1(0.5%)       | 1(0.5%)            |
| 6                              | 253     | 29(11.5%)  | 0             | 6(2.4%)            | 204     | 11(5.4%)   | 1(0.5%)       | 1(0.5%)            |
| 7～                             | 252     | 62(24.6%)  | 5(2.0%)       | 7(2.8%)            | 198     | 25(12.6%)  | 4(2.0%)       | 5(2.5%)            |

DLd: ダラツムマブ点滴静注+レナリドミド+デキサメタゾン, DBd: ダラツムマブ点滴静注+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※1 ダラツムマブ点滴静注投与開始日から投与翌日までに発現した131のMedDRA ver. 18.0 基本語(PT)に該当する事象

※2 1サイクルは、MMY3003で28日間、MMY3004で21日間(ただし、9サイクル以降は28日間)とされた。

## 20160275 (CANDOR) 試験(RRMM)の投与時期別Infusion reaction<sup>※3</sup>(有害事象)の 発現状況

例数(%)

| 試験                             | 20160275 (CANDOR) |            |           |                |
|--------------------------------|-------------------|------------|-----------|----------------|
| 投与群                            | DCd群              |            |           |                |
| 投与時期<br>(サイクル数 <sup>※4</sup> ) | 症例数               | 全Grade     | Grade 3以上 | 初回発現症例(全Grade) |
| 1 (Day1+Day2)                  | 308               | 106(34.4%) | 19(6.2%)  | 106(34.4%)     |
| Day1                           | 308               | 87(28.2%)  | 8(2.6%)   | 87(28.2%)      |
| Day2                           | 305               | 37(12.1%)  | 11(3.6%)  | 19(6.2%)       |
| 1 (Day1、Day2を除く)               | 300               | 104(34.7%) | 25(8.3%)  | 56(18.7%)      |
| 2                              | 298               | 101(33.9%) | 22(7.4%)  | 36(12.1%)      |
| 3                              | 290               | 64(22.1%)  | 13(4.5%)  | 16(5.5%)       |
| 4                              | 280               | 39(13.9%)  | 4(1.4%)   | 3(1.1%)        |
| 5                              | 271               | 44(16.2%)  | 6(2.2%)   | 6(2.2%)        |
| 6                              | 259               | 32(12.4%)  | 6(2.3%)   | 3(1.2%)        |
| 7～                             | 238               | 94(39.5%)  | 18(7.6%)  | 11(4.6%)       |

DCd: ダラツムマブ点滴静注+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン

※3 ダラツムマブ点滴静注投与開始日から投与翌日までに発現した196のMedDRA ver. 22.0 基本語(PT)に該当する事象

※4 1サイクルは28日間とされた。

## MMY1001試験 (RRMM) の投与時期別Infusion reaction<sup>※5</sup> (有害事象) の発現状況

例数 (%)

| 試験                             | MMY1001 <sup>※6</sup> |           |               |                    |         |            |               |                    |
|--------------------------------|-----------------------|-----------|---------------|--------------------|---------|------------|---------------|--------------------|
| 投与群                            | DCd群                  |           |               |                    |         |            |               |                    |
| 本剤の初回投与方法                      | 初回一括投与群               |           |               |                    | 初回分割投与群 |            |               |                    |
| 投与時期<br>(サイクル数 <sup>※7</sup> ) | 症例数                   | 全Grade    | Grade 3<br>以上 | 初回発現症例<br>(全Grade) | 症例数     | 全Grade     | Grade 3<br>以上 | 初回発現症例<br>(全Grade) |
| 1 (Day1+Day2)                  | 10                    | 6 (60.0%) | 0             | 6 (60.0%)          | 75      | 37 (49.3%) | 5 (6.7%)      | 37 (49.3%)         |
| Day1                           | 10                    | 6 (60.0%) | 0             | 6 (60.0%)          | 75      | 30 (40.0%) | 3 (4.0%)      | 30 (40.0%)         |
| Day2                           | 0                     | 0         | 0             | 0                  | 74      | 12 (16.2%) | 2 (2.7%)      | 7 (9.5%)           |
| 1 (Day1, Day2を除く)              | 10                    | 4 (40.0%) | 0             | 2 (20.0%)          | 75      | 17 (22.7%) | 1 (1.3%)      | 7 (9.3%)           |
| 2                              | 10                    | 3 (30.0%) | 0             | 0                  | 72      | 13 (18.1%) | 1 (1.4%)      | 6 (8.3%)           |
| 3                              | 9                     | 1 (11.1%) | 0             | 0                  | 68      | 4 (5.9%)   | 0             | 0                  |
| 4                              | 8                     | 1 (12.5%) | 0             | 0                  | 64      | 6 (9.4%)   | 1 (1.6%)      | 2 (3.1%)           |
| 5                              | 8                     | 1 (12.5%) | 0             | 0                  | 61      | 6 (9.8%)   | 1 (1.6%)      | 3 (4.9%)           |
| 6                              | 8                     | 0         | 0             | 0                  | 60      | 5 (8.3%)   | 0             | 1 (1.7%)           |
| 7~                             | 8                     | 2 (25.0%) | 0             | 0                  | 58      | 32 (55.2%) | 3 (5.2%)      | 8 (13.8%)          |

DCd: ダラツムマブ点滴静注+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン

※5 ダラツムマブ点滴静注投与開始日から投与翌日までに発現した196のMedDRA ver. 22.0 基本語 (PT) に該当する事象

※6 MMY1001試験では、ダラツムマブ点滴静注の初回投与時、10例に一括投与を、残りの被験者に分割投与を行うこととされた。また、カルフィルゾミブの用量は、1サイクルのDay1 (初回投与時) のみ1回20mg/m<sup>2</sup>とし、その後は70mg/m<sup>2</sup>とされた。

※7 1サイクルは28日間とされた。

## MMY3007及びMMY3008試験 (NDMM) の投与時期別Infusion reaction<sup>※8</sup> (有害事象) の発現状況

例数 (%)

| 試験                             | MMY3007 |             |           |                    | MMY3008 |             |           |                    |
|--------------------------------|---------|-------------|-----------|--------------------|---------|-------------|-----------|--------------------|
| 投与群                            | DMPB群   |             |           |                    | DLd群    |             |           |                    |
| 投与時期<br>(サイクル数 <sup>※9</sup> ) | 症例数     | 全Grade      | Grade 3以上 | 初回発現症例<br>(全Grade) | 症例数     | 全Grade      | Grade 3以上 | 初回発現症例<br>(全Grade) |
| 1                              | 333     | 145 (43.5%) | 23 (6.9%) | 145 (43.5%)        | 364     | 243 (66.8%) | 27 (7.4%) | 243 (66.8%)        |
| 2                              | 312     | 16 (5.1%)   | 2 (0.6%)  | 6 (1.9%)           | 352     | 106 (30.1%) | 6 (1.7%)  | 25 (7.1%)          |
| 3                              | 307     | 20 (6.5%)   | 3 (1.0%)  | 8 (2.6%)           | 345     | 44 (12.8%)  | 3 (0.9%)  | 6 (1.7%)           |
| 4                              | 302     | 14 (4.6%)   | 1 (0.3%)  | 3 (1.0%)           | 339     | 41 (12.1%)  | 2 (0.6%)  | 8 (2.4%)           |
| 5                              | 295     | 17 (5.8%)   | 0         | 6 (2.0%)           | 335     | 36 (10.7%)  | 2 (0.6%)  | 5 (1.5%)           |
| 6                              | 283     | 16 (5.7%)   | 1 (0.4%)  | 4 (1.4%)           | 333     | 29 (8.7%)   | 0         | 2 (0.6%)           |
| 7~                             | 281     | 41 (14.6%)  | 2 (0.7%)  | 5 (1.8%)           | 327     | 175 (53.5%) | 16 (4.9%) | 28 (8.6%)          |

DMPB: ダラツムマブ点滴静注+メルファラン+プレドニゾロン+ボルテゾミブ、DLd: ダラツムマブ点滴静注+レナリドミド+デキサメタゾン

※8 MMY3007: ダラツムマブ点滴静注投与開始日から投与翌日までに発現した145のMedDRA ver. 20.0 基本語 (PT) に該当する事象

MMY3008: ダラツムマブ点滴静注投与開始日から投与翌日までに発現した156のMedDRA ver. 20.0 基本語 (PT) に該当する事象

※9 1サイクルは、MMY3007で42日間 (ただし、10サイクル以降は28日間)、MMY3008で28日間とされた。

## 間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉

### MMY3003、GEN503、MMY3004、MMY1001及び20160275(CANDOR)試験(RRMM)

併用療法試験[MMY3003、GEN503、MMY3004、MMY1001、20160275(CANDOR)]において、ダラツムマブ点滴静注初回投与前のみに間接抗グロブリン(間接クームス)試験の評価を実施し、ダラツムマブ点滴静注投与による輸血の判断への影響は報告されませんでした。

単独投与試験\*のGEN501(第I/II相試験)では、16mg/kg群の3例に重篤な交差適合試験不適合が認められましたが、赤血球輸血の実施に関連した有害事象は認められず合併症を発現することなく輸血の継続が可能でした。

単独投与試験\*のMMY1002(第I相試験、8mg/kg群4例、16mg/kg群5例)では、ベースライン及びダラツムマブ点滴静注投与後に間接抗グロブリン(間接クームス)試験を実施し、ベースライン時にすでに陽性であった16mg/kg群の1例を除き、8例がダラツムマブ点滴静注初回投与後5時間以内に陽性となりましたが、ダラツムマブ点滴静注投与による輸血の判断への影響は報告されませんでした。

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫

\* ダラツムマブ点滴静注を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。

### MMY3007、MMY3008及びMMY1006試験(NDMM)

併用療法試験(MMY3007、MMY3008、MMY1006)において、間接抗グロブリン(間接クームス)試験の評価を実施し、ダラツムマブ点滴静注投与による輸血の判断への影響は報告されませんでした。

NDMM: 未治療の多発性骨髄腫

#### ダラザレックス®

#### 4. 効能又は効果 多発性骨髄腫

#### 6. 用法及び用量

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

A法: 1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法: 1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

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

## 骨髄抑制 好中球減少/リンパ球減少/血小板減少

### MMY3003、MMY3004、MMY1005及びMMY1002試験(RRMM)でみられた 好中球減少、発熱性好中球減少症、リンパ球減少、血小板減少(有害事象)

例数(%)

| 試験          |                      | 併用療法 <sup>*1</sup> |                 |                    |                 |                   |                |               | 単剤投与 <sup>*2</sup>        |              |
|-------------|----------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-------------------|----------------|---------------|---------------------------|--------------|
|             |                      | 日本人                |                 |                    |                 |                   |                |               | 統合解析<br>データ <sup>*3</sup> | 日本人          |
|             |                      | MMY3003            |                 |                    | MMY3004         |                   |                | MMY1005       | 単剤群<br>(n=156)            | 単剤群<br>(n=5) |
| 投与群<br>(例数) |                      | 対照(Ld)群<br>(n=281) | DLd群<br>(n=283) | 対照(Bd)群<br>(n=237) | DBd群<br>(n=243) | 対照(Ld)群<br>(n=15) | DLd群<br>(n=20) | DBd群<br>(n=8) |                           |              |
| 好中球減少       | 全Grade <sup>*4</sup> | 121(43.1%)         | 168(59.4%)      | 22(9.3%)           | 43(17.7%)       | 6(40.0%)          | 12(60.0%)      | 3(37.5%)      | 34(21.8%)                 | 5(100%)      |
|             | Grade 3              | 84(29.9%)          | 99(35.0%)       | 9(3.8%)            | 24(9.9%)        | 2(13.3%)          | 7(35.0%)       | 2(25.0%)      | 15(9.6%)                  | 4(80.0%)     |
|             | Grade 4              | 20(7.1%)           | 48(17.0%)       | 1(0.4%)            | 7(2.9%)         | 2(13.3%)          | 4(20.0%)       | 0             | 4(2.6%)                   | 0            |
| 発熱性好中球減少症   | 全Grade <sup>*4</sup> | 7(2.5%)            | 16(5.7%)        | 1(0.4%)            | 4(1.6%)         | 0                 | 0              | 0             | 0                         | 0            |
|             | Grade 3              | 6(2.1%)            | 12(4.2%)        | 1(0.4%)            | 3(1.2%)         | 0                 | 0              | 0             | 0                         | 0            |
|             | Grade 4              | 1(0.4%)            | 4(1.4%)         | 0                  | 1(0.4%)         | 0                 | 0              | 0             | 0                         | 0            |
| リンパ球減少      | 全Grade <sup>*4</sup> | 15(5.3%)           | 17(6.0%)        | 9(3.8%)            | 32(13.2%)       | 8(53.3%)          | 8(40.0%)       | 5(62.5%)      | 9(5.8%)                   | 5(100%)      |
|             | Grade 3              | 9(3.2%)            | 8(2.8%)         | 5(2.1%)            | 18(7.4%)        | 6(40.0%)          | 4(20.0%)       | 4(50.0%)      | 6(3.8%)                   | 2(40.0%)     |
|             | Grade 4              | 1(0.4%)            | 7(2.5%)         | 1(0.4%)            | 5(2.1%)         | 1(6.7%)           | 4(20.0%)       | 1(12.5%)      | 3(1.9%)                   | 3(60.0%)     |
| 血小板減少       | 全Grade <sup>*4</sup> | 77(27.4%)          | 76(26.9%)       | 104(43.9%)         | 143(58.8%)      | 6(40.0%)          | 3(15.0%)       | 7(87.5%)      | 31(19.9%)                 | 1(20.0%)     |
|             | Grade 3              | 24(8.5%)           | 18(6.4%)        | 45(19.0%)          | 64(26.3%)       | 1(6.7%)           | 0              | 3(37.5%)      | 13(8.3%)                  | 0            |
|             | Grade 4              | 14(5.0%)           | 18(6.4%)        | 33(13.9%)          | 46(18.9%)       | 1(6.7%)           | 1(5.0%)        | 3(37.5%)      | 9(5.8%)                   | 1(20.0%)     |

MedDRA ver.18.0又は17.0 基本語(PT)

RRMM:再発又は難治性の多発性骨髄腫、Ld:レナリドミド+デキサメタゾン、DLd:ダラツムマブ点滴静注+レナリドミド+デキサメタゾン、Bd:ボルテゾミブ+デキサメタゾン、DBd:ダラツムマブ点滴静注+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

<sup>\*1</sup> 安全性解析対象集団

<sup>\*2</sup> ダラツムマブ点滴静注16mg/kgが投与された全投与解析対象集団。ダラツムマブ点滴静注を単剤投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

<sup>\*3</sup> MMY2002、GEN501、MMY1002の全投与解析対象集団

<sup>\*4</sup> Grade 5の事象は認められなかった。

### 20160275(CANDOR)及びMMY1001試験(RRMM)でみられた好中球減少、 発熱性好中球減少症、リンパ球減少、血小板減少(有害事象)

例数(%)

| 試験          |                      | 併用療法 <sup>*5</sup> |                 |                       |                   |                |
|-------------|----------------------|--------------------|-----------------|-----------------------|-------------------|----------------|
|             |                      | 日本人                |                 |                       |                   |                |
|             |                      | 20160275(CANDOR)   |                 | MMY1001 <sup>*6</sup> | 20160275(CANDOR)  |                |
| 投与群<br>(例数) |                      | 対照(Cd)群<br>(n=153) | DCd群<br>(n=308) | DCd群<br>(n=85)        | 対照(Cd)群<br>(n=11) | DCd群<br>(n=20) |
| 好中球減少       | 全Grade <sup>*7</sup> | 15(9.8%)           | 43(14.0%)       | 26(30.6%)             | 3(27.3%)          | 7(35.0%)       |
|             | Grade 3又は4           | 9(5.9%)            | 26(8.4%)        | 18(21.2%)             | 2(18.2%)          | 6(30.0%)       |
| 発熱性好中球減少症   | 全Grade <sup>*7</sup> | 1(0.7%)            | 4(1.3%)         | 1(1.2%)               | 0                 | 1(5.0%)        |
|             | Grade 3又は4           | 1(0.7%)            | 4(1.3%)         | 1(1.2%)               | 0                 | 1(5.0%)        |
| リンパ球減少      | 全Grade <sup>*7</sup> | 12(7.8%)           | 27(8.8%)        | 25(29.4%)             | 8(72.7%)          | 17(85.0%)      |
|             | Grade 3又は4           | 11(7.2%)           | 21(6.8%)        | 21(24.7%)             | 7(63.6%)          | 17(85.0%)      |
| 血小板減少       | 全Grade <sup>*7</sup> | 45(29.4%)          | 115(37.3%)      | 58(68.2%)             | 5(45.5%)          | 14(70.0%)      |
|             | Grade 3又は4           | 25(16.3%)          | 75(24.4%)       | 27(31.8%)             | 3(27.3%)          | 11(55.0%)      |

MedDRA ver. 22.0又は21.0 基本語(PT)

Cd:カルフィルゾミブ+デキサメタゾン、DCd:ダラツムマブ点滴静注+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン

<sup>\*5</sup> 安全性解析対象集団

<sup>\*6</sup> MMY1001試験では、ダラツムマブ点滴静注の初回投与時、10例に一括投与を、残りの被験者に分割投与を行うこととされた。また、カルフィルゾミブの用量は、1サイクルのDay1(初回投与時)のみ1回20mg/m<sup>2</sup>とし、その後は70mg/m<sup>2</sup>とされた。

<sup>\*7</sup> Grade 5の事象は認められなかった。

## MMY3007試験 (NDMM) でみられた好中球減少、発熱性好中球減少症、リンパ球減少、血小板減少 (有害事象)

例数 (%)

|           |                      | 併用療法 <sup>※8</sup> |               |                   |              |
|-----------|----------------------|--------------------|---------------|-------------------|--------------|
|           |                      |                    |               | 日本人               |              |
| 試験        |                      | MMY3007            |               | MMY3007           |              |
| 投与群 (例数)  |                      | 対照 (MPB) 群 (n=341) | DMPB群 (n=333) | 対照 (MPB) 群 (n=13) | DMPB群 (n=11) |
| 好中球減少     | 全Grade <sup>※9</sup> | 181 (53.1%)        | 165 (49.5%)   | 11 (84.6%)        | 8 (72.7%)    |
|           | Grade 3              | 100 (29.3%)        | 101 (30.3%)   | 7 (53.8%)         | 4 (36.4%)    |
|           | Grade 4              | 32 (9.4%)          | 30 (9.0%)     | 4 (30.8%)         | 3 (27.3%)    |
| 発熱性好中球減少症 | 全Grade <sup>※9</sup> | 10 (2.9%)          | 5 (1.5%)      | 3 (23.1%)         | 0            |
|           | Grade 3              | 5 (1.5%)           | 4 (1.2%)      | 1 (7.7%)          | 0            |
|           | Grade 4              | 3 (0.9%)           | 0             | 1 (7.7%)          | 0            |
| リンパ球減少    | 全Grade <sup>※9</sup> | 33 (9.7%)          | 30 (9.0%)     | 7 (53.8%)         | 8 (72.7%)    |
|           | Grade 3              | 12 (3.5%)          | 14 (4.2%)     | 3 (23.1%)         | 5 (45.5%)    |
|           | Grade 4              | 8 (2.3%)           | 5 (1.5%)      | 3 (23.1%)         | 3 (27.3%)    |
| 血小板減少     | 全Grade <sup>※9</sup> | 182 (53.4%)        | 160 (48.0%)   | 8 (61.5%)         | 9 (81.8%)    |
|           | Grade 3              | 79 (23.2%)         | 79 (23.7%)    | 4 (30.8%)         | 6 (54.5%)    |
|           | Grade 4              | 49 (14.4%)         | 33 (9.9%)     | 3 (23.1%)         | 1 (9.1%)     |

MedDRA ver.20.0 基本語 (PT)

NDMM: 未治療の多発性骨髄腫、MPB: メルファラン+プレドニゾロン+ボルテゾミブ、DMPB: ダラツムマブ点滴静注+メルファラン+プレドニゾロン+ボルテゾミブ

※8 安全性解析対象集団

※9 Grade 5の事象は認められなかった。

## MMY3008及びMMY1006試験 (NDMM) でみられた好中球減少、発熱性好中球減少症、リンパ球減少、血小板減少 (有害事象)

例数 (%)

|           |                       | 併用療法 <sup>※10</sup> |              |            |
|-----------|-----------------------|---------------------|--------------|------------|
|           |                       |                     |              | 日本人        |
| 試験        |                       | MMY3008             |              | MMY1006    |
| 投与群 (例数)  |                       | 対照 (Ld) 群 (n=365)   | DLd群 (n=364) | DLd群 (n=7) |
| 好中球減少     | 全Grade <sup>※11</sup> | 154 (42.2%)         | 207 (56.9%)  | 4 (57.1%)  |
|           | Grade 3               | 93 (25.5%)          | 125 (34.3%)  | 3 (42.9%)  |
|           | Grade 4               | 36 (9.9%)           | 57 (15.7%)   | 0          |
| 発熱性好中球減少症 | 全Grade <sup>※11</sup> | 11 (3.0%)           | 11 (3.0%)    | 0          |
|           | Grade 3               | 8 (2.2%)            | 5 (1.4%)     | 0          |
|           | Grade 4               | 3 (0.8%)            | 6 (1.6%)     | 0          |
| リンパ球減少    | 全Grade <sup>※11</sup> | 45 (12.3%)          | 66 (18.1%)   | 5 (71.4%)  |
|           | Grade 3               | 35 (9.6%)           | 42 (11.5%)   | 3 (42.9%)  |
|           | Grade 4               | 4 (1.1%)            | 13 (3.6%)    | 2 (28.6%)  |
| 血小板減少     | 全Grade <sup>※11</sup> | 69 (18.9%)          | 68 (18.7%)   | 2 (28.6%)  |
|           | Grade 3               | 23 (6.3%)           | 20 (5.5%)    | 0          |
|           | Grade 4               | 9 (2.5%)            | 7 (1.9%)     | 0          |

MedDRA ver.20.0 基本語 (PT)

Ld: レナリドミド+デキサメタゾン、DLd: ダラツムマブ点滴静注+レナリドミド+デキサメタゾン

※10 安全性解析対象集団

※11 Grade 5の事象は認められなかった。

## 感染症

### MMY3003、MMY3004、MMY1005及びMMY1002試験(RRMM)のいずれかで10%以上の割合でみられた感染症及び寄生虫症関連事象(有害事象)

例数(%)

| 試験                                        |            | 併用療法 <sup>※1</sup> |                 |                    |                 |                   |                |               | 単独投与 <sup>※2</sup>    |                |
|-------------------------------------------|------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-------------------|----------------|---------------|-----------------------|----------------|
|                                           |            |                    |                 |                    |                 | 日本人               |                |               | 統合解析データ <sup>※3</sup> | 日本人<br>MMY1002 |
|                                           |            | MMY3003            |                 | MMY3004            |                 | MMY3003           |                | MMY1005       |                       |                |
| 投与群<br>(例数)                               |            | 対照(Ld)群<br>(n=281) | DLd群<br>(n=283) | 対照(Bd)群<br>(n=237) | DBd群<br>(n=243) | 対照(Ld)群<br>(n=15) | DLd群<br>(n=20) | DBd群<br>(n=8) | 単剤群<br>(n=156)        | 単剤群<br>(n=5)   |
| 全感染症<br>および<br>寄生虫症<br>関連事象 <sup>※4</sup> | 全Grade     | 204(72.6%)         | 238(84.1%)      | 126(53.2%)         | 164(67.5%)      | 13(86.7%)         | 17(85.0%)      | 5(62.5%)      | 85(54.5%)             | 3(60.0%)       |
|                                           | Grade 3又は4 | 60(21.4%)          | 76(26.9%)       | 42(17.7%)          | 50(20.6%)       | 2(13.3%)          | 5(25.0%)       | 2(25.0%)      | 15(9.6%)              | 1(20.0%)       |
|                                           | Grade 5    | 4(1.4%)            | 6(2.1%)         | 4(1.7%)            | 2(0.8%)         | 0                 | 0              | 0             | 1(0.6%)               | 0              |
| 上気道感染                                     | 全Grade     | 58(20.6%)          | 90(31.8%)       | 43(18.1%)          | 60(24.7%)       | 3(20.0%)          | 3(15.0%)       | 0             | 27(17.3%)             | 0              |
|                                           | Grade 3又は4 | 3(1.1%)            | 3(1.1%)         | 2(0.8%)            | 4(1.6%)         | 0                 | 0              | 0             | 1(0.6%)               | 0              |
|                                           | Grade 5    | 0                  | 0               | 0                  | 0               | 0                 | 0              | 0             | 0                     | 0              |
| 鼻咽頭炎                                      | 全Grade     | 43(15.3%)          | 68(24.0%)       | 9(3.8%)            | 17(7.0%)        | 4(26.7%)          | 9(45.0%)       | 2(25.0%)      | 18(11.5%)             | 1(20.0%)       |
|                                           | Grade 3又は4 | 0                  | 0               | 0                  | 0               | 0                 | 0              | 1(12.5%)      | 0                     | 0              |
|                                           | Grade 5    | 0                  | 0               | 0                  | 0               | 0                 | 0              | 0             | 0                     | 0              |
| 気管支炎                                      | 全Grade     | 34(12.1%)          | 38(13.4%)       | 13(5.5%)           | 28(11.5%)       | 1(6.7%)           | 1(5.0%)        | 1(12.5%)      | 5(3.2%)               | 0              |
|                                           | Grade 3又は4 | 6(2.1%)            | 4(1.4%)         | 3(1.3%)            | 5(2.1%)         | 0                 | 0              | 0             | 1(0.6%)               | 0              |
|                                           | Grade 5    | 0                  | 0               | 0                  | 0               | 0                 | 0              | 0             | 0                     | 0              |
| 肺炎                                        | 全Grade     | 37(13.2%)          | 40(14.1%)       | 28(11.8%)          | 29(11.9%)       | 3(20.0%)          | 2(10.0%)       | 0             | 13(8.3%)              | 1(20.0%)       |
|                                           | Grade 3又は4 | 21(7.5%)           | 20(7.1%)        | 21(8.9%)           | 19(7.8%)        | 2(13.3%)          | 2(10.0%)       | 0             | 8(5.1%)               | 1(20.0%)       |
|                                           | Grade 5    | 2(0.7%)            | 2(0.7%)         | 2(0.8%)            | 1(0.4%)         | 0                 | 0              | 0             | 1(0.6%)               | 0              |
| 気道感染                                      | 全Grade     | 22(7.8%)           | 31(11.0%)       | 3(1.3%)            | 0               | 0                 | 0              | 0             | 1(0.6%)               | 0              |
|                                           | Grade 3又は4 | 2(0.7%)            | 5(1.8%)         | 1(0.4%)            | 0               | 0                 | 0              | 0             | 0                     | 0              |
|                                           | Grade 5    | 0                  | 0               | 0                  | 0               | 0                 | 0              | 0             | 0                     | 0              |
| インフルエンザ                                   | 全Grade     | 13(4.6%)           | 21(7.4%)        | 7(3.0%)            | 8(3.3%)         | 0                 | 0              | 1(12.5%)      | 2(1.3%)               | 0              |
|                                           | Grade 3又は4 | 2(0.7%)            | 8(2.8%)         | 2(0.8%)            | 1(0.4%)         | 0                 | 0              | 0             | 0                     | 0              |
|                                           | Grade 5    | 0                  | 0               | 0                  | 0               | 0                 | 0              | 0             | 0                     | 0              |
| 帯状疱疹                                      | 全Grade     | 5(1.8%)            | 6(2.1%)         | 7(3.0%)            | 13(5.3%)        | 1(6.7%)           | 0              | 1(12.5%)      | 3(1.9%)               | 0              |
|                                           | Grade 3又は4 | 1(0.4%)            | 0               | 1(0.4%)            | 4(1.6%)         | 0                 | 0              | 1(12.5%)      | 2(1.3%)               | 0              |
|                                           | Grade 5    | 0                  | 0               | 0                  | 0               | 0                 | 0              | 0             | 0                     | 0              |

MedDRA ver.18.0又は17.0 基本語(PT)

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫、Ld: レナリドミド+デキサメタゾン、DLd: ダラツムマブ点滴静注+レナリドミド+デキサメタゾン、Bd: ボルテゾミブ+デキサメタゾン、DBd: ダラツムマブ点滴静注+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※1 安全性解析対象集団

※2 ダラツムマブ点滴静注16mg/kgが投与された全投与解析対象集団。ダラツムマブ点滴静注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。

※3 MMY2002、GEN501、MMY1002の全投与解析対象集団

※4 集計対象 [MedDRA ver. 18.0又は17.0 器官別大分類(SOC)]: 感染症および寄生虫症

ダラキユーロ<sup>®</sup> 治療を  
開始する前に

患者さんへの  
事前説明と同意取得

ダラキユーロ<sup>®</sup> 投与の  
流れ

特に注意を要する  
重要な副作用

重要な特定されたリスク

重要な潜在的リスク

副作用の発現状況及び対応等

その他の副作用

付録

#### ドラザレックス<sup>®</sup>

##### 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

## 20160275 (CANDOR) 及び MMY1001 試験 (RRMM) のいずれかで10%以上の割合で みられた感染症及び寄生虫症関連事象 (有害事象)

例数 (%)

| 試験                                |            | 併用療法 <sup>※5</sup>   |                       |                | 日本人                 |                |
|-----------------------------------|------------|----------------------|-----------------------|----------------|---------------------|----------------|
|                                   |            | 20160275 (CANDOR)    | MMY1001 <sup>※6</sup> |                | 20160275 (CANDOR)   |                |
| 投与群<br>(例数)                       |            | 対照 (Cd) 群<br>(n=153) | DCd群<br>(n=308)       | DCd群<br>(n=85) | 対照 (Cd) 群<br>(n=11) | DCd群<br>(n=20) |
| 全感染症および<br>寄生虫症関連事象 <sup>※7</sup> | 全Grade     | 102 (66.7%)          | 250 (81.2%)           | 72 (84.7%)     | 7 (63.6%)           | 17 (85.0%)     |
|                                   | Grade 3又は4 | 45 (29.4%)           | 115 (37.3%)           | 18 (21.2%)     | 3 (27.3%)           | 6 (30.0%)      |
|                                   | Grade 5    | 1 (0.7%)             | 6 (1.9%)              | 0              | 0                   | 0              |
| 上気道感染                             | 全Grade     | 35 (22.9%)           | 90 (29.2%)            | 38 (44.7%)     | 1 (9.1%)            | 4 (20.0%)      |
|                                   | Grade 3又は4 | 2 (1.3%)             | 8 (2.6%)              | 3 (3.5%)       | 0                   | 0              |
|                                   | Grade 5    | 0                    | 0                     | 0              | 0                   | 0              |
| 肺炎                                | 全Grade     | 19 (12.4%)           | 55 (17.9%)            | 7 (8.2%)       | 2 (18.2%)           | 5 (25.0%)      |
|                                   | Grade 3又は4 | 13 (8.5%)            | 41 (13.3%)            | 4 (4.7%)       | 1 (9.1%)            | 5 (25.0%)      |
|                                   | Grade 5    | 0                    | 1 (0.3%)              | 0              | 0                   | 0              |
| 気管支炎                              | 全Grade     | 18 (11.8%)           | 52 (16.9%)            | 16 (18.8%)     | 1 (9.1%)            | 4 (20.0%)      |
|                                   | Grade 3又は4 | 2 (1.3%)             | 8 (2.6%)              | 0              | 0                   | 0              |
|                                   | Grade 5    | 0                    | 0                     | 0              | 0                   | 0              |
| インフルエンザ                           | 全Grade     | 10 (6.5%)            | 34 (11.0%)            | 14 (16.5%)     | 2 (18.2%)           | 4 (20.0%)      |
|                                   | Grade 3又は4 | 1 (0.7%)             | 11 (3.6%)             | 3 (3.5%)       | 0                   | 1 (5.0%)       |
|                                   | Grade 5    | 1 (0.7%)             | 0                     | 0              | 0                   | 0              |
| 気道感染                              | 全Grade     | 8 (5.2%)             | 31 (10.1%)            | 17 (20.0%)     | 0                   | 0              |
|                                   | Grade 3又は4 | 2 (1.3%)             | 6 (1.9%)              | 0              | 0                   | 0              |
|                                   | Grade 5    | 0                    | 0                     | 0              | 0                   | 0              |
| 上咽頭炎                              | 全Grade     | 13 (8.5%)            | 27 (8.8%)             | 15 (17.6%)     | 3 (27.3%)           | 7 (35.0%)      |
|                                   | Grade 3又は4 | 1 (0.7%)             | 1 (0.3%)              | 0              | 0                   | 0              |
|                                   | Grade 5    | 0                    | 0                     | 0              | 0                   | 0              |
| 胃腸炎                               | 全Grade     | 5 (3.3%)             | 9 (2.9%)              | 12 (14.1%)     | 0                   | 0              |
|                                   | Grade 3又は4 | 2 (1.3%)             | 1 (0.3%)              | 0              | 0                   | 0              |
|                                   | Grade 5    | 0                    | 0                     | 0              | 0                   | 0              |

MedDRA ver. 22.0又は21.0 基本語 (PT)

Cd: カルフィルゾミブ+デキサメタゾン, DCd: グラツムマブ点滴静注+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン

※5 安全性解析対象集団

※6 MMY1001試験では、グラツムマブ点滴静注の初回投与時、10例に一括投与を、残りの被験者に分割投与を行うこととされた。また、カルフィルゾミブの用量は、1サイクルのDay1 (初回投与時) のみ1回20mg/m<sup>2</sup>とし、その後は70mg/m<sup>2</sup>とされた。

※7 集計対象 (MedDRA ver. 22.0又は21.0 器官別大分類 (SOC)): 感染症および寄生虫症

## MMY3007試験 (NDMM) で10%以上の割合でみられた感染症及び寄生虫症関連事象 (有害事象)

例数 (%)

| 試験                                |            | 併用療法 <sup>※8</sup>  |                  | 日本人                |                 |
|-----------------------------------|------------|---------------------|------------------|--------------------|-----------------|
|                                   |            | MMY3007             |                  | MMY3007            |                 |
| 投与群<br>(例数)                       |            | 対照(MPB)群<br>(n=341) | DMPB群<br>(n=333) | 対照(MPB)群<br>(n=13) | DMPB群<br>(n=11) |
| 全感染症および<br>寄生虫症関連事象 <sup>※9</sup> | 全Grade     | 162(47.5%)          | 222(66.7%)       | 10(76.9%)          | 9(81.8%)        |
|                                   | Grade 3又は4 | 47(13.8%)           | 73(21.9%)        | 2(15.4%)           | 2(18.2%)        |
|                                   | Grade 5    | 4(1.2%)             | 5(1.5%)          | 0                  | 0               |
| 上気道感染                             | 全Grade     | 49(14.4%)           | 89(26.7%)        | 4(30.8%)           | 2(18.2%)        |
|                                   | Grade 3又は4 | 5(1.5%)             | 6(1.8%)          | 1(7.7%)            | 0               |
|                                   | Grade 5    | 0                   | 1(0.3%)          | 0                  | 0               |
| 肺炎                                | 全Grade     | 17(5.0%)            | 52(15.6%)        | 1(7.7%)            | 3(27.3%)        |
|                                   | Grade 3又は4 | 14(4.1%)            | 37(11.1%)        | 0                  | 1(9.1%)         |
|                                   | Grade 5    | 0                   | 2(0.6%)          | 0                  | 0               |
| 気管支炎                              | 全Grade     | 26(7.6%)            | 48(14.4%)        | 1(7.7%)            | 1(9.1%)         |
|                                   | Grade 3又は4 | 3(0.9%)             | 8(2.4%)          | 0                  | 0               |
|                                   | Grade 5    | 0                   | 0                | 0                  | 0               |
| 鼻咽頭炎                              | 全Grade     | 19(5.6%)            | 15(4.5%)         | 5(38.5%)           | 2(18.2%)        |
|                                   | Grade 3又は4 | 0                   | 0                | 0                  | 0               |
|                                   | Grade 5    | 0                   | 0                | 0                  | 0               |
| 咽頭炎                               | 全Grade     | 7(2.1%)             | 9(2.7%)          | 1(7.7%)            | 2(18.2%)        |
|                                   | Grade 3又は4 | 1(0.3%)             | 1(0.3%)          | 0                  | 0               |
|                                   | Grade 5    | 0                   | 0                | 0                  | 0               |
| インフルエンザ                           | 全Grade     | 12(3.5%)            | 6(1.8%)          | 2(15.4%)           | 2(18.2%)        |
|                                   | Grade 3又は4 | 2(0.6%)             | 2(0.6%)          | 0                  | 1(9.1%)         |
|                                   | Grade 5    | 0                   | 0                | 0                  | 0               |

MedDRA ver.20.0 基本語(PT)

NDMM: 未治療の多発性骨髄腫、MPB: メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ、DMPB: ダラツムマブ点滴静注+メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ

※8 安全性解析対象集団

※9 集計対象 (MedDRA ver.20.0 器官別大分類(SOC)): 感染症および寄生虫症

## MMY3008及びMMY1006試験(NDMM)のいずれかで10%以上の割合でみられた感染症及び寄生虫症関連事象(有害事象)

例数(%)

| 試験                             |            | 併用療法 <sup>※10</sup> |                 | 日本人           |
|--------------------------------|------------|---------------------|-----------------|---------------|
|                                |            | MMY3008             |                 | MMY1006       |
| 投与群<br>(例数)                    |            | 対照(Ld)群<br>(n=365)  | DLd群<br>(n=364) | DLd群<br>(n=7) |
| 全感染症および寄生虫症関連事象 <sup>※11</sup> | 全Grade     | 268(73.4%)          | 314(86.3%)      | 3(42.9%)      |
|                                | Grade 3又は4 | 79(21.6%)           | 109(29.9%)      | 1(14.3%)      |
|                                | Grade 5    | 6(1.6%)             | 8(2.2%)         | 0             |
| 気管支炎                           | 全Grade     | 74(20.3%)           | 106(29.1%)      | 0             |
|                                | Grade 3又は4 | 4(1.1%)             | 9(2.5%)         | 0             |
|                                | Grade 5    | 0                   | 0               | 0             |
| 上気道感染                          | 全Grade     | 52(14.2%)           | 83(22.8%)       | 0             |
|                                | Grade 3又は4 | 4(1.1%)             | 5(1.4%)         | 0             |
|                                | Grade 5    | 0                   | 0               | 0             |
| 肺炎                             | 全Grade     | 46(12.6%)           | 82(22.5%)       | 1(14.3%)      |
|                                | Grade 3又は4 | 26(7.1%)            | 48(13.2%)       | 1(14.3%)      |
|                                | Grade 5    | 3(0.8%)             | 2(0.5%)         | 0             |
| 尿路感染                           | 全Grade     | 38(10.4%)           | 64(17.6%)       | 0             |
|                                | Grade 3又は4 | 8(2.2%)             | 9(2.5%)         | 0             |
|                                | Grade 5    | 0                   | 0               | 0             |
| ウイルス性上気道感染                     | 全Grade     | 46(12.6%)           | 56(15.4%)       | 2(28.6%)      |
|                                | Grade 3又は4 | 0                   | 1(0.3%)         | 0             |
|                                | Grade 5    | 0                   | 0               | 0             |

MedDRA ver.20.0 基本語(PT)

Ld:レナリドミド+デキサメタゾン、DLd:ダラツムマブ点滴静注+レナリドミド+デキサメタゾン

※10 安全性解析対象集団

※11 集計対象(MedDRA ver.20.0 器官別大分類(SOC)):感染症および寄生虫症

## B型肝炎ウイルス再活性化

MMY3003、MMY3004、MMY1005、MMY1002、MMY1001試験(RRMM)、MMY3007及びMMY3008試験(NDMM)においてB型肝炎ウイルス再活性化は認められませんでした。

20160275(CANDOR)試験(RRMM)において、B型肝炎ウイルス再活性化がDCd群に1例(0.3%)報告されました。DCd群の1例はGrade 2のウイルス性肝炎(非重篤)であり、転帰は報告されませんでした。

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型肝炎ウイルス再活性化が15例報告されました。臨床試験から6例(重篤1例、非重篤5例)、海外の製造販売後から9例(いずれも重篤)であり、転帰死亡の症例は臨床試験1例、海外の製造販売後1例でした。

## MMY3003、MMY3004、MMY1005及びMMY1002試験 (RRMM) でみられた 帯状疱疹及びサイトメガロウイルス感染症 (有害事象)

例数 (%)

|                  |                      | 併用療法 <sup>※1</sup> |                 |                    |                 |                   |                |               | 単独投与 <sup>※2</sup>    |              |
|------------------|----------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-------------------|----------------|---------------|-----------------------|--------------|
|                  |                      |                    |                 |                    |                 | 日本人               |                |               |                       | 日本人          |
| 試験               |                      | MMY3003            |                 | MMY3004            |                 | MMY3003           |                | MMY1005       | 統合解析データ <sup>※3</sup> | MMY1002      |
| 投与群<br>(例数)      |                      | 対照(Ld)群<br>(n=281) | DLd群<br>(n=283) | 対照(Bd)群<br>(n=237) | DBd群<br>(n=243) | 対照(Ld)群<br>(n=15) | DLd群<br>(n=20) | DBd群<br>(n=8) | 単剤群<br>(n=156)        | 単剤群<br>(n=5) |
| 帯状疱疹             | 全Grade <sup>※4</sup> | 5 (1.8%)           | 6 (2.1%)        | 7 (3.0%)           | 13 (5.3%)       | 1 (6.7%)          | 0              | 1 (12.5%)     | 3 (1.9%)              | 0            |
|                  | Grade 3又は4           | 1 (0.4%)           | 0               | 1 (0.4%)           | 4 (1.6%)        | 0                 | 0              | 1 (12.5%)     | 2 (1.3%)              | 0            |
| サイトメガロウイルス性肺炎    | 全Grade <sup>※4</sup> | 0                  | 0               | 0                  | 2 (0.8%)        | 0                 | 0              | 0             | 0                     | 0            |
|                  | Grade 3又は4           | 0                  | 0               | 0                  | 2 (0.8%)        | 0                 | 0              | 0             | 0                     | 0            |
| サイトメガロウイルス感染     | 全Grade <sup>※4</sup> | 0                  | 1 (0.4%)        | 0                  | 0               | 0                 | 1 (5.0%)       | 0             | 0                     | 0            |
|                  | Grade 3又は4           | 0                  | 1 (0.4%)        | 0                  | 0               | 0                 | 1 (5.0%)       | 0             | 0                     | 0            |
| サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎 | 全Grade <sup>※4</sup> | 0                  | 0               | 0                  | 0               | 0                 | 0              | 0             | 1 (0.6%)              | 0            |
|                  | Grade 3又は4           | 0                  | 0               | 0                  | 0               | 0                 | 0              | 0             | 0                     | 0            |

MedDRA ver.18.0又は17.0 基本語 (PT)

Ld: レナリドミド+デキサメタゾン, DLd: グラツムマブ点滴静注+レナリドミド+デキサメタゾン, Bd: ボルテゾミブ+デキサメタゾン, DBd: グラツムマブ点滴静注+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※1 安全性解析対象集団

※2 グラツムマブ点滴静注16mg/kgが投与された全投与解析対象集団。グラツムマブ点滴静注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。

※3 MMY2002、GEN501、MMY1002の全投与解析対象集団

※4 Grade 5の事象は認められなかった。

## 20160275 (CANDOR) 及び MMY1001 試験 (RRMM) でみられた帯状疱疹及び サイトメガロウイルス感染症 (有害事象)

例数 (%)

|                   |                      | 併用療法 <sup>※5</sup> |                 |                       | 日本人               |                |
|-------------------|----------------------|--------------------|-----------------|-----------------------|-------------------|----------------|
|                   |                      | 20160275(CANDOR)   |                 | MMY1001 <sup>※6</sup> | 20160275(CANDOR)  |                |
| 試験                |                      | 20160275(CANDOR)   |                 | MMY1001 <sup>※6</sup> | 20160275(CANDOR)  |                |
| 投与群<br>(例数)       |                      | 対照(Cd)群<br>(n=153) | DCd群<br>(n=308) | DCd群<br>(n=85)        | 対照(Cd)群<br>(n=11) | DCd群<br>(n=20) |
| 帯状疱疹              | 全Grade <sup>※7</sup> | 2 (1.3%)           | 5 (1.6%)        | 0                     | 0                 | 0              |
|                   | Grade 3又は4           | 0                  | 2 (0.6%)        | 0                     | 0                 | 0              |
| ヘルペスウイルス感染        | 全Grade <sup>※7</sup> | 1 (0.7%)           | 1 (0.3%)        | 1 (1.2%)              | 0                 | 0              |
|                   | Grade 3又は4           | 0                  | 0               | 1 (1.2%)              | 0                 | 0              |
| サイトメガロウイルス<br>性肺炎 | 全Grade <sup>※7</sup> | 0                  | 1 (0.3%)        | 0                     | 0                 | 1 (5.0%)       |
|                   | Grade 3又は4           | 0                  | 1 (0.3%)        | 0                     | 0                 | 1 (5.0%)       |

MedDRA ver. 22.0及び21.0 基本語 (PT)

Cd: カルフィルゾミブ+デキサメタゾン, DCd: グラツムマブ点滴静注+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン

※5 安全性解析対象集団

※6 MMY1001試験では、グラツムマブ点滴静注の初回投与時、10例に一括投与を、残りの被験者に分割投与を行うこととされた。また、カルフィルゾミブの用量は、1サイクルのDay1 (初回投与時) のみ1回20mg/m<sup>2</sup>とし、その後は70mg/m<sup>2</sup>とされた。

※7 Grade 5の事象は認められなかった。

### ドラザレックス®

#### 7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

## MMY3007試験 (NDMM) でみられた带状疱疹及びサイトメガロウイルス感染症 (有害事象)

例数 (%)

| 試験           |                      | 併用療法 <sup>※8</sup> |               | 日本人               |              |
|--------------|----------------------|--------------------|---------------|-------------------|--------------|
|              |                      | MMY3007            |               | MMY3007           |              |
| 投与群 (例数)     |                      | 対照 (MPB) 群 (n=341) | DMPB群 (n=333) | 対照 (MPB) 群 (n=13) | DMPB群 (n=11) |
| 带状疱疹         | 全Grade <sup>※9</sup> | 13 (3.8%)          | 16 (4.8%)     | 0                 | 1 (9.1%)     |
|              | Grade 3又は4           | 3 (0.9%)           | 2 (0.6%)      | 0                 | 0            |
| 播種性带状疱疹      | 全Grade <sup>※9</sup> | 0                  | 1 (0.3%)      | 0                 | 1 (9.1%)     |
|              | Grade 3又は4           | 0                  | 1 (0.3%)      | 0                 | 1 (9.1%)     |
| 水痘带状疱疹ウイルス感染 | 全Grade <sup>※9</sup> | 2 (0.6%)           | 1 (0.3%)      | 0                 | 1 (9.1%)     |
|              | Grade 3又は4           | 0                  | 0             | 0                 | 0            |
| サイトメガロウイルス感染 | 全Grade <sup>※9</sup> | 0                  | 2 (0.6%)      | 0                 | 1 (9.1%)     |
|              | Grade 3又は4           | 0                  | 2 (0.6%)      | 0                 | 1 (9.1%)     |

MedDRA ver.20.0 基本語 (PT)

MPB:メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ, DMPB:ダラツムマブ点滴静注+メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ

※8 安全性解析対象集団

※9 Grade 5の事象は認められなかった。

## MMY3008及びMMY1006試験 (NDMM) でみられた带状疱疹及びサイトメガロウイルス感染症 (有害事象)

例数 (%)

| 試験           |                       | 併用療法 <sup>※10</sup> |              | 日本人        |
|--------------|-----------------------|---------------------|--------------|------------|
|              |                       | MMY3008             |              | MMY1006    |
| 投与群 (例数)     |                       | 対照 (Ld) 群 (n=365)   | DLd群 (n=364) | DLd群 (n=7) |
| 带状疱疹         | 全Grade <sup>※11</sup> | 13 (3.6%)           | 5 (1.4%)     | 0          |
|              | Grade 3又は4            | 0                   | 0            | 0          |
| 水痘带状疱疹ウイルス感染 | 全Grade <sup>※11</sup> | 1 (0.3%)            | 0            | 0          |
|              | Grade 3又は4            | 1 (0.3%)            | 0            | 0          |
| サイトメガロウイルス血症 | 全Grade <sup>※11</sup> | 0                   | 1 (0.3%)     | 0          |
|              | Grade 3又は4            | 0                   | 1 (0.3%)     | 0          |
| サイトメガロウイルス感染 | 全Grade <sup>※11</sup> | 1 (0.3%)            | 0            | 0          |
|              | Grade 3又は4            | 0                   | 0            | 0          |

MedDRA ver.20.0 基本語 (PT)

Ld:レナリドミド+デキサメタゾン, DLd:ダラツムマブ点滴静注+レナリドミド+デキサメタゾン

※10 安全性解析対象集団

※11 Grade 5の事象は認められなかった。

## 腫瘍崩壊症候群(TLS)

### MMY3004試験(RRMM)での発現状況

併用療法試験のMMY3004〔第Ⅲ相試験、ダラツムマブ点滴静注、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの併用療法(DBd療法)〕においてDBd群の1例にGrade 3かつ重篤なTLSが有害事象として認められました。該当の症例は治験薬の中止等の処置は実施せず、ラスブリカーゼ及び静脈内輸液による治療を実施し、発現翌日に回復しました。

〔参考〕上記以外の臨床試験及び製造販売後において、ダラツムマブ点滴静注との関連性が否定できない14例のTLSの報告があり、このうち転帰死亡の症例が5例報告されています。

RRMM：再発又は難治性の多発性骨髄腫

### 20160275(CANDOR)及びMMY1001試験(RRMM)での発現状況

併用療法試験の20160275(CANDOR)〔第Ⅲ相試験、ダラツムマブ点滴静注、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法(DCd療法)〕において、DCd群の3例、Cd群の1例にGrade 3以上のTLSが認められました。重篤なTLSはDCd群の2例、Cd群の1例に認められ、そのうちDCd群の1例は転帰死亡に至りました。

併用療法試験のMMY1001〔海外第Ⅱb相試験、ダラツムマブ点滴静注、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法(DCd療法)〕において、TLSは認められませんでした。

### MMY3007試験(NDMM)での発現状況

併用療法試験のMMY3007〔第Ⅲ相試験、ダラツムマブ点滴静注、メルファラン、プレドニゾロン、ボルテゾミブの併用療法(DMPB療法)〕において、TLSはMPB群とDMPB群の各群2例に認められました。DMPB群に認められた2例のうち1例は、治験薬投与開始翌日にTLSを発現し、デキサメタゾン、ドパミン、Drotaverine(国内未承認)、フロセミド、二硝酸イソソルビド、モルヒネ、炭酸水素ナトリウム、スキサメトニウムの投与及び血液濾過により治療を実施しましたが、発現当日に転帰死亡に至りました。該当の症例はGrade 5かつ重篤な有害事象、ダラツムマブ点滴静注との関連性はないと判断されました。もう1例(日本人症例)は、治験薬投与開始翌日にTLSを発現し、治験薬の中止等の処置及びTLSへの治療は実施せず30日後に回復しました。該当の症例は、Grade 3かつ非重篤な有害事象、ダラツムマブ点滴静注との関連性はないと判断されました。なお、2例ともTLSの臨床的基準又は臨床検査値基準に合致しませんでした。

NDMM：未治療の多発性骨髄腫

### MMY3008及びMMY1006試験(NDMM)での発現状況

併用療法試験のMMY3008〔第Ⅲ相試験、ダラツムマブ点滴静注、レナリドミド、デキサメタゾンの併用療法(DLd療法)〕及びMMY1006〔国内第Ⅱb相試験、ダラツムマブ点滴静注、レナリドミド、デキサメタゾンの併用療法(DLd療法)〕において、TLSは認められませんでした。

## 間質性肺疾患

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

例数 (%)

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

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

※2 安全性解析対象集団

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

例数 (%)

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

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

※4 安全性解析対象集団

### 国内外の製造販売後において報告された間質性肺疾患 ※5

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

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

## 溶血

### MMY1001、MMY1002、MMY1005、MMY2002、GEN501及びGEN503試験(RRMM)での発現状況

第I相及び第II相試験併合解析(MMY1001、MMY1002、MMY1005、MMY2002、GEN501及びGEN503)において、0.9%(4/423例)に溶血が認められました。3例は単独投与試験\*のGEN501(第I/II相試験)で認められ、すべて1mg/kg以下の投与群でした。他の1例は、併用療法のMMY1001[第Ib相試験、ドラツマブ点滴静注、ポマリドミド、デキサメタゾンの併用療法(DPd療法)]で認められ、当該症例は、輸血から13日後に発現した事象でした。これら4例はいずれも臨床検査上の有害事象として報告され、貧血の進行等の臨床的に意味のある症状は認められませんでした。なお、その他の臨床試験及び海外の製造販売後(2017年3月16日時点)において、溶血2件、溶血性貧血1件及び血管内溶血1件が報告されています。

RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫

\* ドラツマブ点滴静注を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。

### 20160275(CANDOR)及びMMY1001試験(RRMM)での発現状況

20160275(CANDOR)[第III相試験、ドラツマブ点滴静注、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法(DCd療法)]において、溶血はDCd群で2例、Cd群で4例に認められました。そのうち、Cd群の1例にGrade 3以上の溶血が認められました。なお、重篤な溶血、死亡に至った溶血は認められませんでした。

併用療法試験のMMY1001[海外第Ib相試験、ドラツマブ点滴静注、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法(DCd療法)]において、溶血は認められませんでした。

### MMY3007試験(NDMM)での発現状況

MMY3007[第III相試験、ドラツマブ点滴静注、メルファラン、プレドニゾロン、ボルテゾミブの併用療法(DMPB療法)]において、溶血はDMPB群で2例、MPB群で1例認められました。DMPB群の1例は赤血球輸血後にGrade 2の溶血が認められましたが、当該事象は回復し、溶血を再発することなく治験は継続されました。溶血と輸血との関連は不明でした。DMPB群の他の1例は赤血球輸血を伴わないGrade 1の溶血でしたが、回復しました。

NDMM: 未治療の多発性骨髄腫

### MMY3008及びMMY1006試験(NDMM)での発現状況

併用療法試験のMMY3008[第III相試験、ドラツマブ点滴静注、レナリドミド、デキサメタゾンの併用療法(DLd療法)]及びMMY1006[国内第Ib相試験、ドラツマブ点滴静注、レナリドミド、デキサメタゾンの併用療法(DLd療法)]において、溶血は認められませんでした。

#### ドラザレックス®

#### 4. 効能又は効果 多発性骨髄腫

#### 6. 用法及び用量

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

A法: 1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法: 1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

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

# 副作用の発現状況及び対応等

一部承認外のレジメンを対象とした臨床試験のデータが含まれています。

## 重要な特定されたリスク

### Infusion reaction

#### 1) 発現状況

AMY3001試験のDCyBorD群で5%以上の割合でみられたInfusion reaction<sup>※1</sup> (有害事象)  
例数(%)

| 試験                        | AMY3001             |                         |
|---------------------------|---------------------|-------------------------|
| 投与群<br>(例数) <sup>※2</sup> | DCyBorD群<br>(n=193) |                         |
|                           | 全Grade              | Grade 3以上 <sup>※3</sup> |
| Infusion reaction全発現例     | 144 (74.6%)         | 13 (6.7%)               |
| 胃腸障害                      | 69 (35.8%)          | 4 (2.1%)                |
| 下痢                        | 32 (16.6%)          | 4 (2.1%)                |
| 悪心                        | 27 (14.0%)          | 0                       |
| 上腹部痛                      | 11 (5.7%)           | 0                       |
| 一般・全身障害および投与部位の状態         | 63 (32.6%)          | 3 (1.6%)                |
| 疲労                        | 22 (11.4%)          | 1 (0.5%)                |
| 無力症                       | 19 (9.8%)           | 2 (1.0%)                |
| 注射部位紅斑                    | 13 (6.7%)           | 0                       |
| 神経系障害                     | 54 (28.0%)          | 2 (1.0%)                |
| 浮動性めまい                    | 18 (9.3%)           | 0                       |
| 頭痛                        | 15 (7.8%)           | 0                       |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害             | 41 (21.2%)          | 1 (0.5%)                |
| 呼吸困難                      | 19 (9.8%)           | 1 (0.5%)                |
| 咳嗽                        | 12 (6.2%)           | 0                       |
| 筋骨格系および結合組織障害             | 40 (20.7%)          | 0                       |
| 関節痛                       | 13 (6.7%)           | 0                       |
| 背部痛                       | 11 (5.7%)           | 0                       |
| 筋痙攣                       | 11 (5.7%)           | 0                       |
| 血液およびリンパ系障害               | 24 (12.4%)          | 0                       |
| 貧血                        | 18 (9.3%)           | 0                       |
| 血小板減少症                    | 10 (5.2%)           | 0                       |
| 血管障害                      | 23 (11.9%)          | 2 (1.0%)                |
| 低血圧                       | 17 (8.8%)           | 1 (0.5%)                |

DCyBorD: 本剤+シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※1 本剤投与開始日から投与翌日まで発現した198のMedDRA ver. 23.0 基本語(PT)に該当する事象

※2 安全性解析対象集団

※3 Grade 5の事象は認められなかった。

ダラキューロ<sup>®</sup>治療を  
開始する前に

患者さんへの  
事前説明と同意取得

ドラキュール® 投与の流れ

特に注意を要する  
重要な副作用

## 例数(%)

|                           |                     |           |
|---------------------------|---------------------|-----------|
| 試験                        | AMY3001             |           |
| 投与群<br>(例数) <sup>※2</sup> | DCyBorD群<br>(n=193) |           |
| 投与時期                      | 初回投与                | 12 (6.2%) |
|                           | 2回目                 | 2 (1.0%)  |
|                           | 3回目以降               | 3 (1.6%)  |

※2 安全性解析対象集団

## 重要な特定されたリスク

## 重要な潜在的リスク

## その他の副作用

（全身性アレルギー性皮膚炎）  
副作用の発現状況及び対応等

付録

## 4) 予防

### 〈前投与〉

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
- 抗ヒスタミン剤

を投与してください。

#### 参考 臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与

##### 【AMY3001試験】

本剤投与1～3時間前に投与するが、必要に応じて、経口薬に関しては、本剤投与前3時間以内に患者宅で服用できることとした。

|            |                                                                  |
|------------|------------------------------------------------------------------|
| 副腎皮質ステロイド  | デキサメタゾン20mg又は同等量の長時間型の代替ステロイド静脈内又は経口投与。                          |
| アセトアミノフェン  | 650～1,000mg静脈内又は経口投与。                                            |
| 抗ヒスタミン剤    | 抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン25～50mg又は同等品の静脈内又は経口投与。ただし、プロメタジンの静脈内投与は避けること。) |
| ロイコトリエン阻害剤 | 任意でサイクル1 Day1にモンテルカスト10mg又は同等品の経口投与可 <sup>*</sup> 。              |

<sup>\*</sup> 治験実施医師の指示に従い、本剤投与前24時間以内に投与することが可能であった。

### 〈投与後処置〉

遅発性(本剤投与開始から24時間以降に発現)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

の経口投与を考慮してください。

#### ＜慢性閉塞性肺疾患(COPD)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の場合＞

本剤の投与後処置として

- 気管支拡張薬
- 吸入ステロイド薬

の投与を考慮してください。

#### 参考 臨床試験時の遅発性Infusion reactionに対する投与後処置

##### 【AMY3001試験】

|                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 呼吸器系合併症の<br>ハイリスク患者<br>(FEV <sub>1</sub> <80% <sup>*</sup> のCOPD、<br>又は気管支喘息) | 抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン又は同等品)を投与。<br>短時間作用型 $\beta_2$ アドレナリン受容体作用薬(サルブタモール エアゾール剤等)を投与。<br>ロイコトリエン阻害剤(モンテルカスト又は同等品)を投与。<br>肺疾患のコントロールを目的とする薬剤<br>[ 気管支喘息患者:吸入ステロイド薬+長時間作用型 $\beta_2$ アドレナリン受容体作用薬<br>COPD患者 :チオトロピウム又はサルメテロール等の長時間作用型気管支拡張薬+<br>吸入ステロイド薬 ]<br>これらハイリスク患者については、本剤投与後に最大2泊まで入院にてモニタリングを実施可能<br>とし、退院前にFEV <sub>1</sub> を測定。<br>入院しない場合は、毎回投与後48時間まで電話で状態をフォローアップ。 |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>\*</sup> 既往歴がないにもかかわらず試験期間中にFEV<sub>1</sub><80%が認められた場合も、同様の投与後処置を行うこととした。

## 5) Infusion reaction発現時の対応

p32をご参照ください。

## 間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉

### 1) 間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉

p33をご参照ください。

### 2) 発現状況

AMY3001試験において、間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉は認められませんでした。

### 3) 間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉に対する対応

p34をご参照ください。

### 4) 検査部門との連携

p34をご参照ください。

ダラキューロ<sup>®</sup>治療を  
開始する前に

患者さんへの  
事前説明と同意取得

ダラキューロ<sup>®</sup>投与の  
流れ

特に注意を要する  
重要な副作用

重要な特定されたリスク

重要な潜在的リスク

その他の副作用

(全身性アレルギー反応等)  
副作用の発現状況及び対応等

付録

## 骨髄抑制 好中球減少/リンパ球減少/血小板減少

### 1) 発現状況

AMY3001試験でみられた好中球減少、発熱性好中球減少症、リンパ球減少、血小板減少  
(有害事象)

例数(%)

| 試験                        |                      | AMY3001             |                                      |                    |                                     |
|---------------------------|----------------------|---------------------|--------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| 投与群<br>(例数) <sup>※1</sup> |                      | 全体集団                |                                      | 日本人                |                                     |
|                           |                      | DCyBorD群<br>(n=193) | 対照(CyBorD)群 <sup>※3</sup><br>(n=188) | DCyBorD群<br>(n=15) | 対照(CyBorD)群 <sup>※3</sup><br>(n=13) |
| 好中球減少                     | 全Grade <sup>※2</sup> | 21 (10.9%)          | 12 (6.4%)                            | 3 (20.0%)          | 1 (7.7%)                            |
|                           | Grade 3又は4           | 10 (5.2%)           | 5 (2.7%)                             | 2 (13.3%)          | 0                                   |
| 発熱性好中球減少症                 | 全Grade <sup>※2</sup> | 2 (1.0%)            | 0                                    | 1 (6.7%)           | 0                                   |
|                           | Grade 3又は4           | 2 (1.0%)            | 0                                    | 1 (6.7%)           | 0                                   |
| リンパ球減少                    | 全Grade <sup>※2</sup> | 36 (18.7%)          | 28 (14.9%)                           | 6 (40.0%)          | 6 (46.2%)                           |
|                           | Grade 3又は4           | 25 (13.0%)          | 19 (10.1%)                           | 6 (40.0%)          | 6 (46.2%)                           |
| 血小板減少                     | 全Grade <sup>※2</sup> | 33 (17.1%)          | 22 (11.7%)                           | 2 (13.3%)          | 1 (7.7%)                            |
|                           | Grade 3又は4           | 6 (3.1%)            | 5 (2.7%)                             | 0                  | 0                                   |

MedDRA ver. 22.1 基本語(PT)

DCyBorD:本剤+シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン、CyBorD:シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※1 安全性解析対象集団

※2 Grade 5の事象は認められなかった。

※3 国内未承認レジメン

## 2) 好中球減少への対応

- 定期的に血液検査等を行い、患者さんの状態を十分に観察してください。
- 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実施してください。

### 参考 本剤の臨床試験時の処置

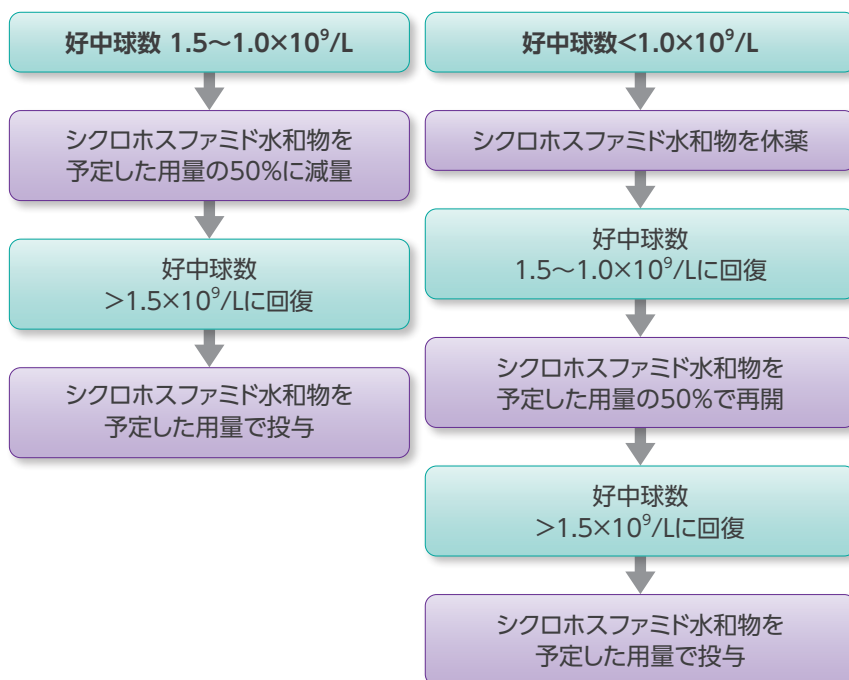
#### 【AMY3001試験】

#### 〈本剤に対する対応〉

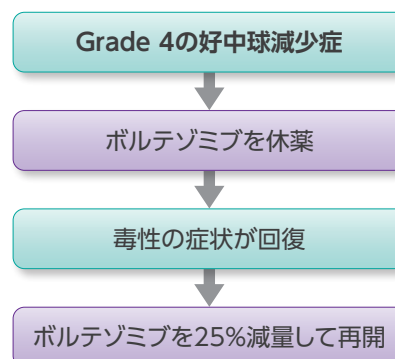
|    |                                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 休薬 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球減少症: Grade 4</li> <li>・発熱性好中球減少症: 全Grade</li> <li>・感染症を伴う好中球減少症: 全Grade</li> </ul> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 〈併用療法におけるシクロホスファミド水和物及びボルテゾミブに対する推奨された対応〉

##### シクロホスファミド水和物に対する対応



##### ボルテゾミブに対する対応



なお、併用療法にあたっては併用薬剤の最新の添付文書等をご参照ください。

#### 併用療法において (AMY3001試験)

シクロホスファミド水和物の用量は300mg/m<sup>2</sup>(無水物換算)より開始し、好中球数に応じて、50%減量、休薬に調節しました。また、シクロホスファミド水和物の投与に関連する好中球減少症の合併症リスクを低下させるため、G-CSFを投与可としました。

ボルテゾミブの用量は1.3mg/m<sup>2</sup>より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m<sup>2</sup>、0.7mg/m<sup>2</sup>、投与中止に調節しました。デキサメタゾンへの対応は規定されていませんでした。

### 3) 血小板減少への対応

- 定期的に血液検査等を行い、患者さんの状態を十分に観察してください。
- 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実施してください。

#### 参考 本剤の臨床試験時の処置

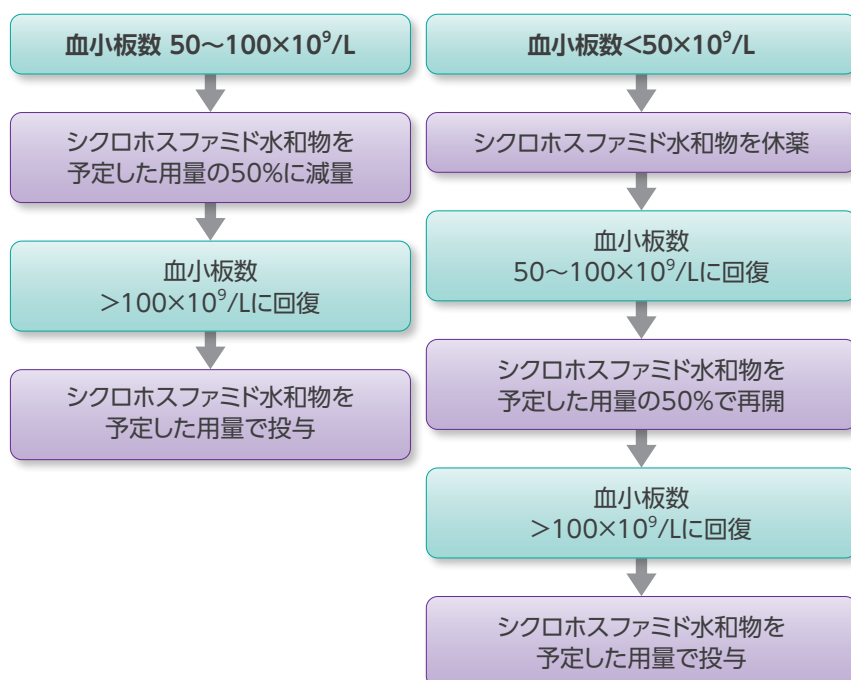
##### 【AMY3001試験】

##### 〈本剤に対する対応〉

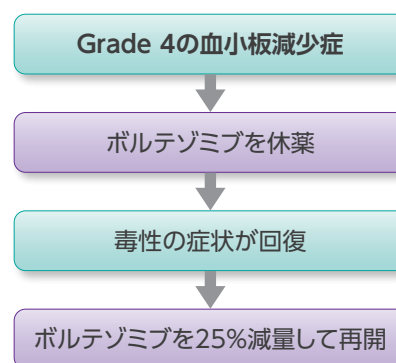
|    |                                                                                                   |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 休薬 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・血小板減少症：Grade 4</li> <li>・出血を伴う血小板減少症：Grade 3以上</li> </ul> |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------|

##### 〈併用療法におけるシクロホスファミド水和物及びボルテゾミブに対する推奨された対応〉

##### シクロホスファミド水和物に対する対応



##### ボルテゾミブに対する対応



なお、併用療法にあたっては併用薬剤の最新の添付文書等をご参照ください。

##### 併用療法において (AMY3001試験)

シクロホスファミド水和物の用量は300mg/m<sup>2</sup>(無水物換算)より開始し、血小板数に応じて、50%減量、休薬に調節しました。

ボルテゾミブの用量は1.3mg/m<sup>2</sup>より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m<sup>2</sup>、0.7mg/m<sup>2</sup>、投与中止に調節しました。  
デキサメタゾンへの対応は規定されていませんでした。

# 感染症

## 1) 発現状況

### 1.1) 感染症及び寄生虫症関連事象(有害事象)

AMY3001試験のDCyBorD群で10%以上の割合でみられた感染症及び寄生虫症関連事象(有害事象)

例数(%)

| 試験                                |            | AMY3001             |                                      |                    |                                     |
|-----------------------------------|------------|---------------------|--------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| 投与群<br>(例数) <sup>※1</sup>         |            | 全体集団                |                                      | 日本人                |                                     |
|                                   |            | DCyBorD群<br>(n=193) | 対照(CyBorD)群 <sup>※3</sup><br>(n=188) | DCyBorD群<br>(n=15) | 対照(CyBorD)群 <sup>※3</sup><br>(n=13) |
| 全感染症および<br>寄生虫症関連事象 <sup>※2</sup> | 全Grade     | 127 (65.8%)         | 101 (53.7%)                          | 10 (66.7%)         | 7 (53.8%)                           |
|                                   | Grade 3又は4 | 32 (16.6%)          | 19 (10.1%)                           | 4 (26.7%)          | 1 (7.7%)                            |
|                                   | Grade 5    | 2 (1.0%)            | 1 (0.5%)                             | 0                  | 0                                   |
| 上気道感染                             | 全Grade     | 50 (25.9%)          | 21 (11.2%)                           | 1 (6.7%)           | 0                                   |
|                                   | Grade 3又は4 | 1 (0.5%)            | 1 (0.5%)                             | 1 (6.7%)           | 0                                   |
|                                   | Grade 5    | 0                   | 0                                    | 0                  | 0                                   |
| 肺炎                                | 全Grade     | 21 (10.9%)          | 12 (6.4%)                            | 1 (6.7%)           | 1 (7.7%)                            |
|                                   | Grade 3又は4 | 15 (7.8%)           | 8 (4.3%)                             | 1 (6.7%)           | 1 (7.7%)                            |
|                                   | Grade 5    | 0                   | 0                                    | 0                  | 0                                   |

MedDRA ver. 22.1 基本語(PT)

DCyBorD:本剤+シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン、CyBorD:シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※1 安全性解析対象集団

※2 集計対象(MedDRA ver.22.1 器官別大分類(SOC)):感染症および寄生虫症

※3 国内未承認レジメン

### 1.2) B型肝炎ウイルス再活性化

AMY3001試験においてB型肝炎ウイルス再活性化は認められませんでした。

ダラキユーロ<sup>®</sup>治療を  
開始する前に

患者さんへの  
事前説明と同意取得

ダラキユーロ<sup>®</sup>投与の  
流れ

特に注意を要する  
重要な副作用

重要な特定されたリスク

重要な潜在的リスク

その他の副作用

(全身性アレルギー  
反応の発現状況及び対応等)

付録

### 1.3) 带状疱疹及びサイトメガロウイルス感染症(有害事象)

#### AMY3001試験でみられた带状疱疹及びサイトメガロウイルス感染症(有害事象)

例数(%)

| 試験                        |                      | AMY3001             |                                      |                    |                                     |
|---------------------------|----------------------|---------------------|--------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| 投与群<br>(例数) <sup>※1</sup> |                      | 全体集団                |                                      | 日本人                |                                     |
|                           |                      | DCyBorD群<br>(n=193) | 対照(CyBorD)群 <sup>※3</sup><br>(n=188) | DCyBorD群<br>(n=15) | 対照(CyBorD)群 <sup>※3</sup><br>(n=13) |
| 带状疱疹                      | 全Grade <sup>※2</sup> | 10(5.2%)            | 12(6.4%)                             | 2(13.3%)           | 0                                   |
|                           | Grade 3又は4           | 0                   | 2(1.1%)                              | 0                  | 0                                   |
| サイトメガロウイルス<br>性腸炎         | 全Grade <sup>※2</sup> | 1(0.5%)             | 0                                    | 1(6.7%)            | 0                                   |
|                           | Grade 3又は4           | 1(0.5%)             | 0                                    | 1(6.7%)            | 0                                   |
| サイトメガロウイルス<br>検査陽性        | 全Grade <sup>※2</sup> | 1(0.5%)             | 0                                    | 1(6.7%)            | 0                                   |
|                           | Grade 3又は4           | 0                   | 0                                    | 0                  | 0                                   |

MedDRA ver. 22.1 基本語(PT)

DCyBorD:本剤+シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン, CyBorD:シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※1 安全性解析対象集団

※2 Grade 5の事象は認められなかった。

※3 国内未承認レジメン

## 2) 感染症への対応

p47をご参照ください。

### 参考 本剤の臨床試験時の処置

#### 【AMY3001試験】

#### 〈本剤に対する対応〉

|    |                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 休薬 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・感染症:Grade 3又は4<sup>※</sup></li> <li>・感染症を伴う好中球減少症:全Grade</li> </ul> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

※ 試験実施医師が過剰なリスクをもたらす可能性があると判断したもの

#### 〈带状疱疹の予防〉

AMY3001試験では带状疱疹の予防が治療期に推奨され、以下のような抗ウイルス療法が本剤治療開始後1週間以内に開始されました。

| 薬剤名                   | 処方例                                           |
|-----------------------|-----------------------------------------------|
| アシクロビル <sup>※</sup>   | 1回200mgを1日3回経口投与／1回400mgを1日2回経口投与、又は施設基準による投与 |
| ファムシクロビル <sup>※</sup> | 1回125mgを1日2回経口投与、又は施設基準による投与                  |
| バラシクロビル <sup>※</sup>  | 1回500mgを1日1回経口投与、又は施設基準による投与                  |

※ 本邦において、抗ウイルス薬による带状疱疹の予防は、効能又は効果として認められておりません。

#### 〈ニューモシスチス肺炎の予防〉

ニューモシスチス肺炎の予防は、各施設のガイドラインに従って考慮することが必要とされました。

## 腫瘍崩壊症候群(TLS)

### 1)発現状況

AMY3001試験のDCyBorD群において、TLSは認められませんでした。

DCyBorD:本剤+シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

### 2)腫瘍崩壊症候群への対応

p48をご参照ください。

ダラキューロ<sup>®</sup>治療を  
開始する前に

患者さんへの  
事前説明と同意取得

ダラキューロ<sup>®</sup>投与の  
流れ

特に注意を要する  
重要な副作用

重要な特定されたリスク

重要な潜在的リスク

その他の副作用

(全身性アレルギー  
副作用の発現状況及び対応等)

付録

## 重要な潜在的リスク

### 間質性肺疾患

---

#### 1) 発現状況

AMY3001試験のDCyBorD群において、間質性肺疾患は認められませんでした。

DCyBorD: 本剤+シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

# 溶血

## 1)発現状況

AMY3001試験のDCyBorD群において、溶血は認められませんでした。

DCyBorD:本剤+シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

## 2)溶血への対応

p50をご参照ください。

ダラキューロ<sup>®</sup>治療を  
開始する前に

患者さんへの  
事前説明と同意取得

ダラキューロ<sup>®</sup>投与の  
流れ

特に注意を要する  
重要な副作用

重要な特定されたリスク

重要な潜在的リスク

その他の副作用

(全身性アレルギー  
副作用の発現状況及び対応等)

付録

## その他の副作用

### 注射部位反応

#### 1) 発現状況

AMY3001試験のDCyBorD群で1%以上の割合でみられた注射部位反応<sup>※1</sup> (有害事象)  
例数 (%)

| 試験                        | AMY3001             |
|---------------------------|---------------------|
| 投与群<br>(例数) <sup>※2</sup> | DCyBorD群<br>(n=193) |
|                           | 全Grade              |
| 注射部位反応全発現例                | 21 (10.9%)          |
| 注射部位紅斑                    | 10 (5.2%)           |
| 注射部位疼痛                    | 6 (3.1%)            |
| 注入部位疼痛                    | 2 (1.0%)            |

MedDRA ver. 22.1 基本語 (PT)

DCyBorD: 本剤+シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※1 治験実施医師が本剤の投与に伴う注射部位反応と判定した有害事象

※2 安全性解析対象集団

AMY3001試験において、Grade 3以上の注射部位反応、死亡に至った注射部位反応、重篤な注射部位反応、並びに治験薬の投与中止及び投与調節に至った注射部位反応は認められませんでした。

#### 2) 発現までの時間

AMY3001試験のDCyBorD群において、直前の本剤投与開始から注射部位反応発現までの時間の中央値 (範囲) は、初回投与時3.5 (0~18) 分、2回目投与時3.0 (3~3) 分、3回目以降の投与時2.0 (0~9,291) 分でした。

## 全身性ALアミロイドーシス患者における心臓障害関連の 有害事象の発現状況及びリスク要因別の発現状況

### AMY3001試験のいずれかの投与群で1%以上の割合でみられた心臓障害(有害事象)

例数(%)

| 試験                        | AMY3001             |                          |          |                                      |                          |         |
|---------------------------|---------------------|--------------------------|----------|--------------------------------------|--------------------------|---------|
|                           | DCyBorD群<br>(n=193) |                          |          | 対照(CyBorD)群 <sup>※2</sup><br>(n=188) |                          |         |
| 投与群<br>(例数) <sup>※1</sup> | 全Grade              | Grade 3又は4 <sup>※3</sup> | Grade 5  | 全Grade                               | Grade 3又は4 <sup>※3</sup> | Grade 5 |
| 心臓障害                      | 63(32.6%)           | 22(11.4%)                | 14(7.3%) | 41(21.8%)                            | 18(9.6%)                 | 7(3.7%) |
| 心不全                       | 16(8.3%)            | 10(5.2%)                 | 5(2.6%)  | 10(5.3%)                             | 5(2.7%)                  | 1(0.5%) |
| 心房細動                      | 11(5.7%)            | 3(1.6%)                  | 0        | 4(2.1%)                              | 1(0.5%)                  | 0       |
| 動悸                        | 11(5.7%)            | 0                        | 0        | 6(3.2%)                              | 0                        | 0       |
| 心停止                       | 7(3.6%)             | 2(1.0%)                  | 6(3.1%)  | 3(1.6%)                              | 0                        | 3(1.6%) |
| 狭心症                       | 4(2.1%)             | 2(1.0%)                  | 0        | 5(2.7%)                              | 1(0.5%)                  | 0       |
| 洞性頻脈                      | 4(2.1%)             | 0                        | 0        | 2(1.1%)                              | 1(0.5%)                  | 0       |
| 心嚢液貯留                     | 3(1.6%)             | 0                        | 0        | 1(0.5%)                              | 0                        | 0       |
| 心房粗動                      | 2(1.0%)             | 2(1.0%)                  | 0        | 1(0.5%)                              | 0                        | 0       |
| 徐脈                        | 2(1.0%)             | 0                        | 0        | 0                                    | 0                        | 0       |
| うっ血性心不全                   | 2(1.0%)             | 2(1.0%)                  | 0        | 4(2.1%)                              | 4(2.1%)                  | 0       |
| 拡張機能障害                    | 2(1.0%)             | 0                        | 0        | 0                                    | 0                        | 0       |
| 上室性頻脈                     | 2(1.0%)             | 1(0.5%)                  | 0        | 1(0.5%)                              | 0                        | 0       |
| 頻脈                        | 2(1.0%)             | 0                        | 0        | 2(1.1%)                              | 0                        | 0       |
| 洞性徐脈                      | 1(0.5%)             | 0                        | 0        | 2(1.1%)                              | 1(0.5%)                  | 0       |
| 不整脈                       | 0                   | 0                        | 0        | 3(1.6%)                              | 0                        | 1(0.5%) |
| 心筋梗塞                      | 0                   | 0                        | 0        | 2(1.1%)                              | 1(0.5%)                  | 1(0.5%) |

MedDRA ver. 22.1 器官別大分類(SOC)、基本語(PT)

DCyBorD:本剤+シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン、CyBorD:シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※1 安全性解析対象集団

※2 国内未承認レジメン

※3 Grade 3又は4の事象を発現し、その後Grade 5に至った症例も含む。

### AMY3001試験におけるベースライン時の心臓障害の有無別の心臓障害(有害事象)の 発現状況

例数/部分集団全例数(%)

| 試験                        |    | AMY3001             |                          |               |                                      |                          |             |
|---------------------------|----|---------------------|--------------------------|---------------|--------------------------------------|--------------------------|-------------|
| 投与群<br>(例数) <sup>※4</sup> |    | DCyBorD群<br>(n=193) |                          |               | 対照(CyBorD)群 <sup>※6</sup><br>(n=188) |                          |             |
|                           |    | 全Grade              | Grade 3又は4 <sup>※7</sup> | Grade 5       | 全Grade                               | Grade 3又は4 <sup>※7</sup> | Grade 5     |
| 心臓障害 <sup>※5</sup>        | あり | 58/140(41.4%)       | 22/140(15.7%)            | 14/140(10.0%) | 38/133(28.6%)                        | 16/133(12.0%)            | 7/133(5.3%) |
|                           | なし | 5/53(9.4%)          | 0/53                     | 0/53          | 3/55(5.5%)                           | 2/55(3.6%)               | 0/55        |

MedDRA ver. 22.1 器官別大分類(SOC)

DCyBorD:本剤+シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン、CyBorD:シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※4 安全性解析対象集団

※5 心臓障害の定義は、心エコーで平均壁厚が12mmを超え、かつ原因となる心臓の異常が他にみられない、若しくは腎不全又は心房細動がみられない状況においてNT-proBNPの高値(>332pg/mL)を認める、とした。

※6 国内未承認レジメン

※7 Grade 3又は4の事象を発現し、その後Grade 5に至った症例も含む。

## AMY3001試験におけるMayo Clinic Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期別 (ベースライン時)のGrade 5及び重篤な心臓障害

例数(%)

| 心臓病期別集団<br>(例数) <sup>※8</sup> | DCyBorD群          |                    |                           | 対照(CyBorD)群 <sup>※9</sup> |                    |                           |
|-------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|
|                               | Stage I<br>(n=46) | Stage II<br>(n=75) | Stage IIIa/IIIb<br>(n=72) | Stage I<br>(n=42)         | Stage II<br>(n=79) | Stage IIIa/IIIb<br>(n=67) |
| Grade 5又は重篤な心臓障害全発現例          | 0                 | 10(13.3%)          | 20(27.8%)                 | 1(2.4%)                   | 7(8.9%)            | 17(25.4%)                 |
| 急性左室不全                        | 0                 | 0                  | 0                         | 0                         | 0                  | 1(1.5%)                   |
| 急性心筋梗塞                        | 0                 | 0                  | 0                         | 0                         | 0                  | 1(1.5%)                   |
| 狭心症                           | 0                 | 2(2.7%)            | 0                         | 0                         | 1(1.3%)            | 0                         |
| 不整脈                           | 0                 | 0                  | 0                         | 0                         | 1(1.3%)            | 1(1.5%)                   |
| 冠動脈攣縮                         | 0                 | 1(1.3%)            | 0                         | 0                         | 0                  | 0                         |
| 心房細動                          | 0                 | 1(1.3%)            | 3(4.2%)                   | 0                         | 0                  | 2(3.0%)                   |
| 心房粗動                          | 0                 | 1(1.3%)            | 1(1.4%)                   | 0                         | 0                  | 0                         |
| 心房頻脈                          | 0                 | 0                  | 0                         | 0                         | 0                  | 1(1.5%)                   |
| 心房血栓症                         | 0                 | 0                  | 0                         | 0                         | 0                  | 1(1.5%)                   |
| 徐脈性不整脈                        | 0                 | 0                  | 1(1.4%)                   | 0                         | 0                  | 0                         |
| 心停止                           | 0                 | 2(2.7%)            | 5(6.9%)                   | 0                         | 2(2.5%)            | 1(1.5%)                   |
| 心不全                           | 0                 | 2(2.7%)            | 10(13.9%)                 | 0                         | 1(1.3%)            | 7(10.4%)                  |
| うっ血性心不全                       | 0                 | 1(1.3%)            | 0                         | 0                         | 0                  | 2(3.0%)                   |
| 心原性ショック                       | 0                 | 1(1.3%)            | 0                         | 0                         | 0                  | 0                         |
| 心筋症                           | 0                 | 0                  | 0                         | 1(2.4%)                   | 0                  | 0                         |
| 心血管不全                         | 0                 | 0                  | 1(1.4%)                   | 0                         | 0                  | 0                         |
| 左室機能不全                        | 0                 | 1(1.3%)            | 0                         | 0                         | 0                  | 0                         |
| 僧帽弁閉鎖不全症                      | 0                 | 0                  | 0                         | 0                         | 0                  | 1(1.5%)                   |
| 心筋梗塞                          | 0                 | 0                  | 0                         | 0                         | 1(1.3%)            | 1(1.5%)                   |
| 心膜炎                           | 0                 | 1(1.3%)            | 0                         | 0                         | 0                  | 0                         |
| 洞性徐脈                          | 0                 | 0                  | 0                         | 0                         | 1(1.3%)            | 0                         |
| 洞結節機能不全                       | 0                 | 0                  | 0                         | 0                         | 0                  | 1(1.5%)                   |
| 洞性頻脈                          | 0                 | 0                  | 0                         | 0                         | 1(1.3%)            | 0                         |

MedDRA ver. 22.1 基本語(PT)

DCyBorD:本剤+シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン、CyBorD:シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※8 安全性解析対象集団

※9 国内未承認レジメン

## AMY3001試験におけるNYHA分類別(ベースライン時)のGrade 5及び重篤な心臓障害

例数(%)

| NYHA分類別集団<br>(例数) <sup>※10</sup> | DCyBorD群       |                 |                    | 対照(CyBorD)群 <sup>※11</sup> |                 |                    |
|----------------------------------|----------------|-----------------|--------------------|----------------------------|-----------------|--------------------|
|                                  | クラスI<br>(n=99) | クラスII<br>(n=77) | クラスIII A<br>(n=17) | クラスI<br>(n=93)             | クラスII<br>(n=85) | クラスIII A<br>(n=10) |
| Grade 5又は重篤な心臓障害全発現例             | 3(3.0%)        | 19(24.7%)       | 8(47.1%)           | 6(6.5%)                    | 16(18.8%)       | 3(30.0%)           |
| 急性左室不全                           | 0              | 0               | 0                  | 0                          | 1(1.2%)         | 0                  |
| 急性心筋梗塞                           | 0              | 0               | 0                  | 0                          | 1(1.2%)         | 0                  |
| 狭心症                              | 0              | 2(2.6%)         | 0                  | 0                          | 1(1.2%)         | 0                  |
| 不整脈                              | 0              | 0               | 0                  | 0                          | 2(2.4%)         | 0                  |
| 冠動脈攣縮                            | 0              | 1(1.3%)         | 0                  | 0                          | 0               | 0                  |
| 心房細動                             | 0              | 4(5.2%)         | 0                  | 1(1.1%)                    | 1(1.2%)         | 0                  |
| 心房粗動                             | 0              | 2(2.6%)         | 0                  | 0                          | 0               | 0                  |
| 心房頻脈                             | 0              | 0               | 0                  | 0                          | 0               | 1(10.0%)           |
| 心房血栓症                            | 0              | 0               | 0                  | 0                          | 1(1.2%)         | 0                  |
| 徐脈性不整脈                           | 0              | 0               | 1(5.9%)            | 0                          | 0               | 0                  |
| 心停止                              | 1(1.0%)        | 3(3.9%)         | 3(17.6%)           | 0                          | 2(2.4%)         | 1(10.0%)           |
| 心不全                              | 2(2.0%)        | 6(7.8%)         | 4(23.5%)           | 2(2.2%)                    | 5(5.9%)         | 1(10.0%)           |
| うつ血性心不全                          | 0              | 1(1.3%)         | 0                  | 0                          | 2(2.4%)         | 0                  |
| 心原性ショック                          | 0              | 1(1.3%)         | 0                  | 0                          | 0               | 0                  |
| 心筋症                              | 0              | 0               | 0                  | 1(1.1%)                    | 0               | 0                  |
| 心血管不全                            | 0              | 1(1.3%)         | 0                  | 0                          | 0               | 0                  |
| 左室機能不全                           | 0              | 1(1.3%)         | 0                  | 0                          | 0               | 0                  |
| 僧帽弁閉鎖不全症                         | 0              | 0               | 0                  | 0                          | 1(1.2%)         | 0                  |
| 心筋梗塞                             | 0              | 0               | 0                  | 0                          | 2(2.4%)         | 0                  |
| 心膜炎                              | 0              | 1(1.3%)         | 0                  | 0                          | 0               | 0                  |
| 洞性徐脈                             | 0              | 0               | 0                  | 0                          | 1(1.2%)         | 0                  |
| 洞結節機能不全                          | 0              | 0               | 0                  | 1(1.1%)                    | 0               | 0                  |
| 洞性頻脈                             | 0              | 0               | 0                  | 1(1.1%)                    | 0               | 0                  |

MedDRA ver. 22.1 基本語(PT)

DCyBorD:本剤+シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン、CyBorD:シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※10 安全性解析対象集団

※11 国内未承認レジメン

### 参考 AMY3001試験の心機能関連の除外基準

AMY3001試験では、以下のいずれかの基準に該当する重要な心血管系のエビデンスを有する患者は組み入れ対象から除外されました。

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)&gt;8,500pg/mL。</li> <li>・NYHA分類クラスIII B又はIVの心不全。</li> <li>・治験実施医師の見解で、虚血性心疾患(例:心酵素上昇及び心電図変化を伴う心筋梗塞の既往)又は未治療の弁膜症に起因する、かつ主にALアミロイド心筋症を原因としない心不全。</li> <li>・初回投与前6ヵ月以内の不安定狭心症又は心筋梗塞による入院、又は6ヵ月以内のステントによる経皮的冠動脈インターベンション、又は6ヵ月以内の冠動脈バイパスグラフト術。</li> <li>・うつ血性心不全の患者の場合、ランダム化前4週間以内の心血管関連の入院。</li> <li>・持続性心室性頻脈又は救命できた心室細動の既往、又はペースメーカー/植込み型除細動器が適応であるが埋め込まれていない房室結節性又は洞房結節性機能不全の既往(ペースメーカー/植込み型除細動器を埋め込まれている患者は本試験に組み入れ可能)。</li> <li>・スクリーニング時の12誘導心電図において、ベースラインの補正QT間隔(Fridericia法)&gt;500msec。ペースメーカーを埋め込まれている患者は、補正QT間隔にかかわらず本試験に組み入れ可能。</li> <li>・仰臥位の収縮期血圧&lt;90mmHg、又は症候性起立性低血圧症(体液量減少のない状態で医学的管理にもかかわらず起立時の収縮期血圧の低下が&gt;20mmHgと定義)</li> </ul> |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## ベースライン時の体重別有害事象発現一覧

### AMY3001試験

DCyBorD群の体重別の安全性の概要：

例数 (%)

| 体重別集団<br>(例数) <sup>※1</sup> | DCyBorD群         |                       |                 |
|-----------------------------|------------------|-----------------------|-----------------|
|                             | 65kg以下<br>(n=62) | 65kg超85kg以下<br>(n=95) | 85kg超<br>(n=36) |
| 全有害事象                       | 61 (98.4%)       | 93 (97.9%)            | 35 (97.2%)      |
| Grade 3の有害事象                | 16 (25.8%)       | 46 (48.4%)            | 17 (47.2%)      |
| Grade 4の有害事象                | 7 (11.3%)        | 7 (7.4%)              | 4 (11.1%)       |
| 死亡に至った有害事象                  | 9 (14.5%)        | 9 (9.5%)              | 4 (11.1%)       |
| 重篤な有害事象                     | 25 (40.3%)       | 44 (46.3%)            | 14 (38.9%)      |
| すべての治験薬投与中止に至った有害事象         | 1 (1.6%)         | 6 (6.3%)              | 1 (2.8%)        |

DCyBorD: 本剤+シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※1 安全性解析対象集団

DCyBorD群の体重別の骨髄抑制：

例数 (%)

| 体重別集団<br>(例数) <sup>※2</sup> |            | DCyBorD群         |                       |                 |
|-----------------------------|------------|------------------|-----------------------|-----------------|
|                             |            | 65kg以下<br>(n=62) | 65kg超85kg以下<br>(n=95) | 85kg超<br>(n=36) |
| 好中球減少症                      | 全Grade     | 12 (19.4%)       | 9 (9.5%)              | 0               |
|                             | Grade 3又は4 | 6 (9.7%)         | 4 (4.2%)              | 0               |
| リンパ球減少症                     | 全Grade     | 15 (24.2%)       | 16 (16.8%)            | 5 (13.9%)       |
|                             | Grade 3又は4 | 13 (21.0%)       | 9 (9.5%)              | 3 (8.3%)        |
| 血小板減少症                      | 全Grade     | 13 (21.0%)       | 15 (15.8%)            | 5 (13.9%)       |
|                             | Grade 3又は4 | 4 (6.5%)         | 2 (2.1%)              | 0               |

MedDRA ver. 22.1

DCyBorD: 本剤+シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※2 安全性解析対象集団

## 有害事象発現一覧

### AMY3001試験のいずれかの投与群で10%以上の割合でみられた有害事象

例数 (%)

| 試験<br>投与群<br>(例数) <sup>※1</sup> | AMY3001             |                                      |
|---------------------------------|---------------------|--------------------------------------|
|                                 | DCyBorD群<br>(n=193) | 対照(CyBorD)群 <sup>※2</sup><br>(n=188) |
| 有害事象全発現例                        | 189 (97.9%)         | 185 (98.4%)                          |
| 一般・全身障害および投与部位の状態               | 147 (76.2%)         | 138 (73.4%)                          |
| 末梢性浮腫                           | 69 (35.8%)          | 68 (36.2%)                           |
| 疲労                              | 52 (26.9%)          | 53 (28.2%)                           |
| 無力症                             | 31 (16.1%)          | 20 (10.6%)                           |
| 発熱                              | 25 (13.0%)          | 16 (8.5%)                            |
| 注射部位紅斑                          | 18 (9.3%)           | 21 (11.2%)                           |
| 胃腸障害                            | 142 (73.6%)         | 134 (71.3%)                          |
| 下痢                              | 69 (35.8%)          | 57 (30.3%)                           |
| 便秘                              | 66 (34.2%)          | 54 (28.7%)                           |
| 悪心                              | 52 (26.9%)          | 52 (27.7%)                           |
| 嘔吐                              | 26 (13.5%)          | 21 (11.2%)                           |
| 感染症および寄生虫症                      | 127 (65.8%)         | 101 (53.7%)                          |
| 上気道感染                           | 50 (25.9%)          | 21 (11.2%)                           |
| 肺炎                              | 21 (10.9%)          | 12 (6.4%)                            |
| 神経系障害                           | 116 (60.1%)         | 103 (54.8%)                          |
| 末梢性感覚ニューロパチー                    | 60 (31.1%)          | 37 (19.7%)                           |
| 浮動性めまい                          | 29 (15.0%)          | 26 (13.8%)                           |
| 頭痛                              | 25 (13.0%)          | 18 (9.6%)                            |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                   | 105 (54.4%)         | 74 (39.4%)                           |
| 呼吸困難                            | 44 (22.8%)          | 32 (17.0%)                           |
| 咳嗽                              | 32 (16.6%)          | 19 (10.1%)                           |
| 代謝および栄養障害                       | 95 (49.2%)          | 84 (44.7%)                           |
| 低カリウム血症                         | 24 (12.4%)          | 28 (14.9%)                           |
| 食欲減退                            | 19 (9.8%)           | 23 (12.2%)                           |
| 血液およびリンパ系障害                     | 86 (44.6%)          | 77 (41.0%)                           |
| 貧血                              | 47 (24.4%)          | 44 (23.4%)                           |
| リンパ球減少症                         | 36 (18.7%)          | 28 (14.9%)                           |
| 血小板減少症                          | 33 (17.1%)          | 22 (11.7%)                           |
| 好中球減少症                          | 21 (10.9%)          | 12 (6.4%)                            |
| 筋骨格系および結合組織障害                   | 83 (43.0%)          | 52 (27.7%)                           |
| 背部痛                             | 23 (11.9%)          | 11 (5.9%)                            |
| 関節痛                             | 20 (10.4%)          | 9 (4.8%)                             |
| 精神障害                            | 66 (34.2%)          | 61 (32.4%)                           |
| 不眠症                             | 46 (23.8%)          | 47 (25.0%)                           |
| 血管障害                            | 53 (27.5%)          | 43 (22.9%)                           |
| 低血圧                             | 27 (14.0%)          | 21 (11.2%)                           |

MedDRA ver. 22.1 器官別大分類(SOC)、基本語(PT)

DCyBorD: 本剤+シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン、CyBorD: シクロホスファミド水和物+ボルテゾミブ+デキサメタゾン

※1 安全性解析対象集団

※2 国内未承認レジメン



ヒト型抗CD38モノクローナル抗体／ヒアルロン酸分解酵素配合剤

**ダラキューロ® 配合皮下注**

DARZQUORO® Combination Subcutaneous Injection

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)製剤

生物由来製品 創薬 処方箋医薬品®

※ 注意－医師等の処方箋により使用すること

|            |         |        |                  |
|------------|---------|--------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | 874291  |        |                  |
| 承認年月       | 2021年3月 | 承認番号   | 30300AMX00250000 |
| 販売開始年月     | 2021年5月 | 薬価収載年月 | 2021年5月          |
| 貯法         | 2～8℃保存  | *有効期間  | 24ヵ月             |

## 1. 警告

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

## 2. 禁忌(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

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

|      |                                                                                    |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名  | ダラキューロ配合皮下注                                                                        |
| 有効成分 | (1バイアル15mL中)<br>ダラツムマブ(遺伝子組換え) 1800mg、ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え) 30000単位              |
| 添加剤  | L-ヒスチジン 4.9mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 18.4mg、D-ソルビトール 735.1mg、L-メチオニン 13.5mg、ポリソルベート20 6.0mg |

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。

### 3.2 製剤の性状

|      |                |
|------|----------------|
| 性状   | 無色～黄色の液        |
| pH   | 5.1～6.1        |
| 浸透圧比 | 約1(生理食塩液に対する比) |

## 4. 効能又は効果

○多発性骨髄腫

○全身性ALアミロイドーシス

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈多発性骨髄腫〉

5.1 「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.9参照]

〈全身性ALアミロイドーシス〉

5.2 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.10参照]

## 6. 用法及び用量

〈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、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。

A法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法：1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

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。

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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

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

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

・ Grade 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のinfusion reactionが発現した場合は本剤の投与を中止すること。

〈多発性骨髄腫〉

7.4 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.1-17.1.9参照]

7.5 ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン併用の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

7.6 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する薬剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.10参照]

## 8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.3、11.1.2参照]

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

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

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

8.5 本剤の使用にあたっては、ダラツムマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤との取り違えに注意すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者  
本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

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

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

9.1.3 体重65kg以下の患者

好中球減少等の骨髄抑制の発現が増加することがある。[8.1、11.1.2参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。ダラツムマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の臨床試験において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者のうち65歳未満と比較して65歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎、敗血症であった。造血幹細胞移植の適応とされない未治療の多発性骨髄腫患者において、75歳未満と比較して75歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎であった。未治療の全身性ALアミロイドーシス患者において、65歳以上における主な重篤な有害事象は肺炎であった。

## 11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

\*\*\* 11.1.1 Infusion reaction

アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、眼障害(脈絡膜滲出、急性近視、急性閉塞隅角緑

内障等)、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等のinfusion reaction (24.9%) があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度のinfusion reactionが認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。[7.2、7.3参照]

#### 11.1.2 骨髄抑制

好中球減少 (15.8%)、血小板減少 (12.8%)、リンパ球減少 (9.2%) 及び発熱性好中球減少症 (1.2%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1、9.1.3参照]

#### 11.1.3 感染症

肺炎 (7.4%) や敗血症 (0.7%) 等の重篤な感染症や、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.4、9.1.2参照]

#### 11.1.4 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)

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

#### 11.1.5 間質性肺疾患 (0.3%)

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

#### 11.2 その他の副作用

|                  | 10%以上 | 10%未満<br>5%以上 | 5%未満                           | 頻度不明 |
|------------------|-------|---------------|--------------------------------|------|
| 感染症及び寄生虫症        |       | 上気道感染         | 気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、サイトメガロウイルス感染 |      |
| 血液及びリンパ系障害       | 貧血    | 白血球減少         |                                |      |
| 免疫系障害            |       |               | 低γグロブリン血症                      |      |
| 代謝及び栄養障害         |       |               | 食欲減退、低カルシウム血症、高血糖              | 脱水   |
| 精神障害             |       |               |                                | 不眠症  |
| 神経系障害            |       |               | 浮動性めまい、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚、失神  |      |
| 心臓障害             |       |               | 心房細動                           |      |
| 血管障害             |       |               | 高血圧                            |      |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害     |       |               | 呼吸困難、咳嗽                        | 肺水腫  |
| 胃腸障害             |       | 下痢            | 便秘、悪心、嘔吐                       |      |
| 皮膚および皮下組織障害      |       |               | そう痒症、発疹                        |      |
| 筋骨格系及び結合組織障害     |       |               | 筋痙攣、関節痛、背部痛、筋骨格系胸痛             |      |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 |       | 疲労、発熱、注射部位反応  | 無力症、悪寒、注射部位紅斑、末梢性浮腫            |      |

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

12.2 本剤はヒトIgGκ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。IgGκ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。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

\* 14.1.1 本剤の投与には、ポリプロピレン又はポリエチレンのシリンジとステンレス鋼製の注射針を用いること。翼状針で投与する場合は、ポリプロピレン、ポリエチレン又はポリ塩化ビニル (PVC) のチューブ、コネクタ等を用いること。

14.1.2 本剤は、無菌環境下において、調製すること。

14.1.3 本剤を冷蔵庫から取り出し、15～30℃に戻しておくこと。未穿刺バイアルは、室温及び室内光下で最長24時間保管ができる。

14.1.4 注射針の詰まりを避けるために、投与直前に皮下注射針又は皮下投与セットをシリンジに取り付ける。

\* 14.1.5 薬液入りシリンジを直ちに使用しない場合は、本剤調製後、室温及び室内光下で7時間まで保存することができる。本剤調製後直ちに冷蔵庫に保存した場合は、最長24時間保存の後、室温及び室内光下で7時間まで保存することができる。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与前に粒子や変色の有無を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 臍から左又は右に約7.5cmの腹部皮下に、本剤15mLを約3～5分かけて投与する。他の部位への投与はデータが得られていないため行わないこと。

14.2.3 同一部位への反復注射は行わないこと。

14.2.4 皮膚の発赤、挫傷、圧痛、硬結又は癰瘍がある部位には注射しないこと。

14.2.5 患者が痛みを感じた場合は、注射速度を減速又は注射を中断する。減速しても痛みが軽減しない場合は、残りを左右逆側の腹部に投与することができる。

14.2.6 本剤投与中は、同一部位に他剤を皮下投与しないこと。

14.2.7 本剤は1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与によりダラツムマブ (遺伝子組換え) に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.2% (1例) であり、この1例においては、ダラツムマブ (遺伝子組換え) に対する中和抗体を認めた。また、ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) に対する抗体産生が認められた患者の割合は、6.6% (41例) であった。

## 20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

## 21. 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。

## 22. 包装

15mL [1バイアル]

■詳細は電子添文をご参照ください。  
■電子添文の改訂にご留意ください。  
■最新の電子添文はこちらをご参照ください。



製造販売元 (文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

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

<https://www.janssen.com/japan/>

<https://www.janssenpro.jp> (医療関係者向けサイト)

\*\*2023年11月改訂 (第6版)  
\*2023年4月改訂

**<文献請求先及びお問い合わせ先>**

**ヤンセンファーマ株式会社**

**メディカルインフォメーションセンター**

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

当社製品について：0120-183-275

担当MRへの連絡・資材請求：0120-118-512

FAX 0120-275-831

（土・日・祝日および会社休日を除く）

医療関係者向けサイト <https://www.janssenpro.jp>