

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[®] 配合皮下注

DARZQURO[®] 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
- 高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延

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。[17.1.1-17.1.11参照]

〈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。[17.1.12参照]

〈高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延〉

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の高リスクの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。[17.1.13参照]

「ダラキューロ[®]配合皮下注」と 「ダラザレックス[®]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[®]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[®]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 [®] 配合皮下注	ダラザレックス [®] 点滴静注100mg ダラザレックス [®] 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

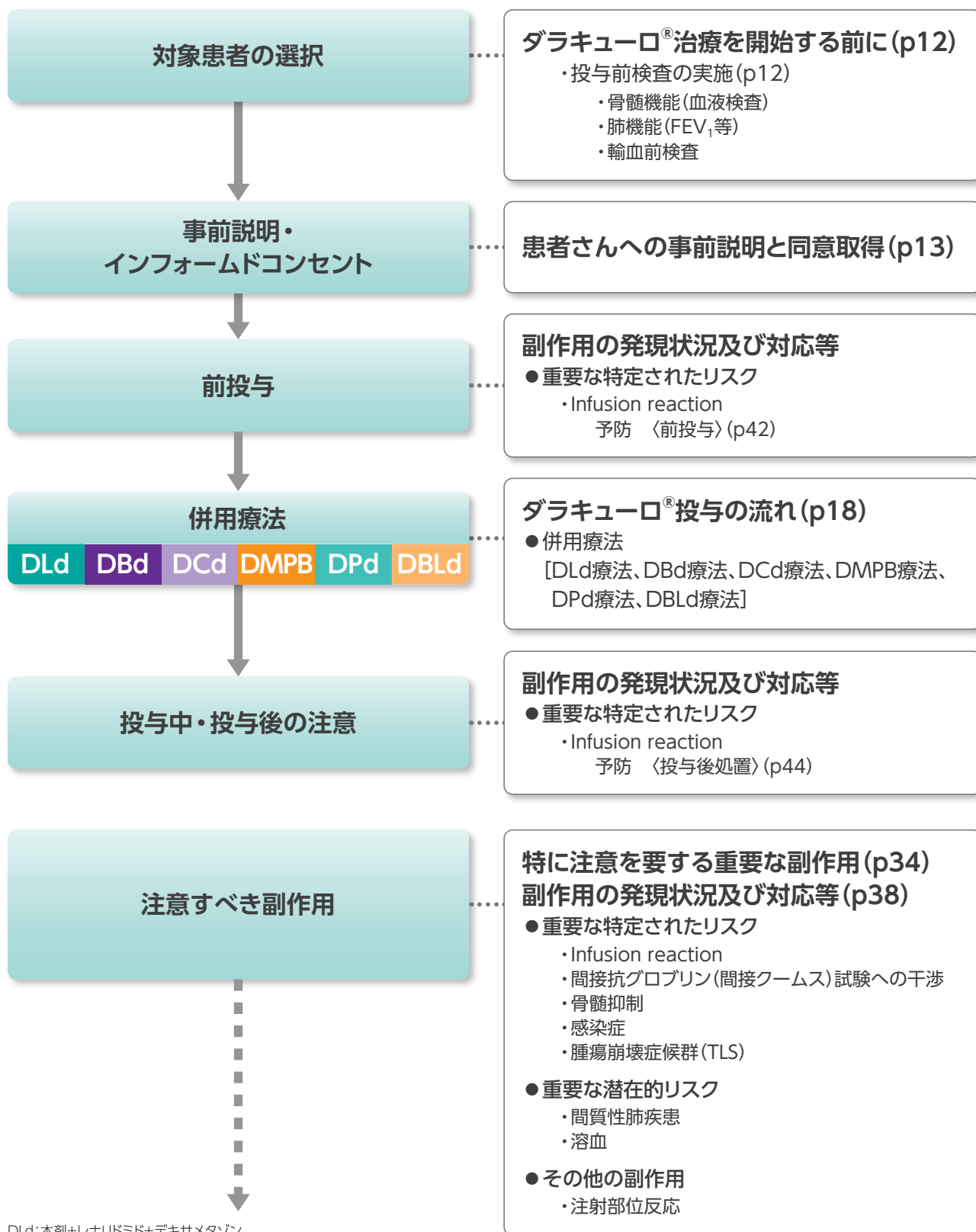
販売名	ドラキューロ [®] 配合皮下注	ドラザレックス [®] 点滴静注100mg ドラザレックス [®] 点滴静注400mg
有効成分	(1バイアル15mL中) ドラツムマブ(遺伝子組換え)1800mg、 ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)30000単位	【ドラザレックス [®] 点滴静注100mg】 (1バイアル中) ドラツムマブ(遺伝子組換え)100mg/5mL ----- 【ドラザレックス [®] 点滴静注400mg】 (1バイアル中) ドラツムマブ(遺伝子組換え)400mg/20mL
薬効分類名	ヒト型抗CD38モノクローナル抗体／ ヒアルロン酸分解酵素配合剤	ヒト型抗CD38モノクローナル抗体
投与経路	皮下投与	点滴静注
効能又は効果 [※]	多発性骨髄腫 全身性ALアミロイドーシス 高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫 における進展遅延	多発性骨髄腫
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(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。 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。	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。 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。

※ 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」及び「高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延」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。

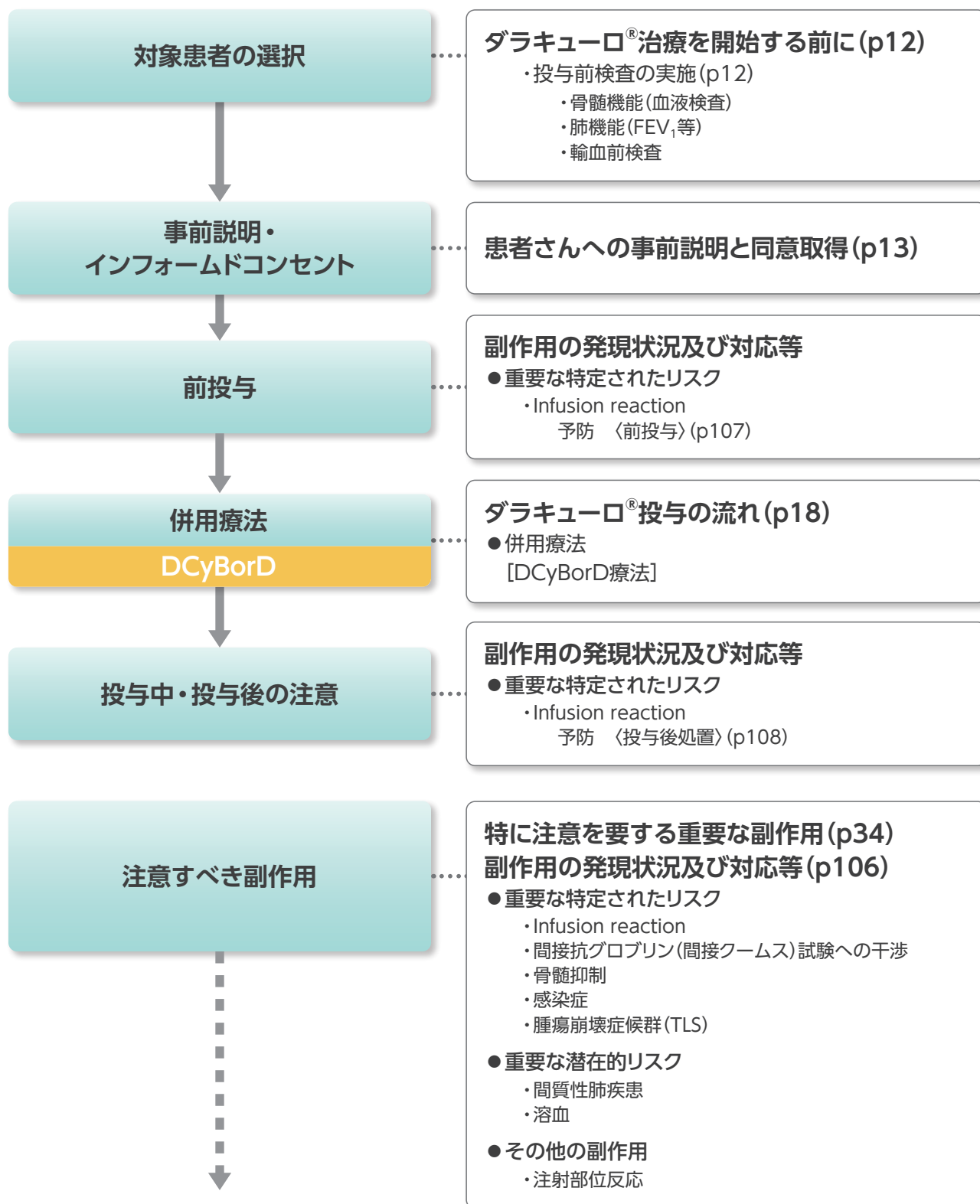
ダラキューロ[®]による治療の流れと注意事項

多発性骨髄腫



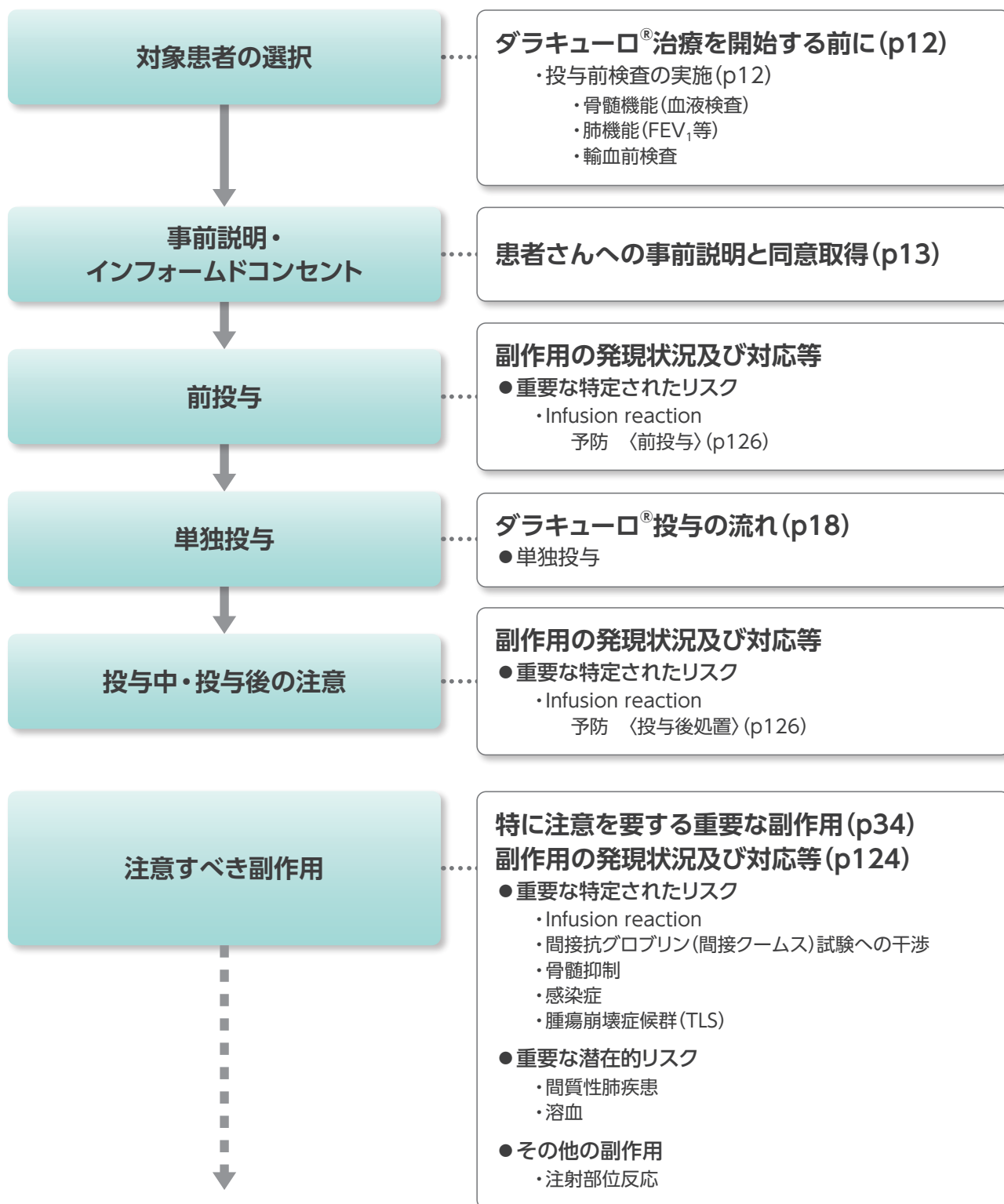
DLd: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン
DBd: 本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン
DCd: 本剤+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン
DMPB: 本剤+メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ
DPd: 本剤+ボマリドミド+デキサメタゾン
DBLd: 本剤+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン
併用療法にあたっては併用薬剤の最新の電子添文等をご参照ください。

全身性ALアミロイドーシス



高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫*における進展遅延

*対象患者の選択や事前説明に際しては
臨床成績 (p137) もご参照ください。



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 販売名類似による取り違え注意のお願い	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	10
ダラキューロ®治療を開始する前に	
・投与前検査の実施	12
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	13
・間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉について	13
・生殖能を有する者、妊婦、授乳婦等への投与	14
・高齢者への投与	16
ダラキューロ®投与の流れ	
・用法及び用量	18
・投与部位に関する注意事項	33
・血清中Mタンパク濃度に及ぼす影響	33
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	34
・重要な潜在的リスク	36
・その他の副作用	36

多発性骨髄腫

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	38
・間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉	46
・骨髄抑制	48
・感染症	62
・腫瘍崩壊症候群(TLS)	68

重要な潜在的リスク

・間質性肺疾患	69
・溶血	71

その他の副作用

・注射部位反応	72
---------	----

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	74
・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	75
・ベースライン時の体重別有害事象発現一覧	76
・日本人患者及び外国人患者における有害事象発現状況	81
・有害事象発現一覧	82
・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	87

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	106
・間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉	109
・骨髄抑制	110
・感染症	113
・腫瘍崩壊症候群(TLS)	115

重要な潜在的リスク

・間質性肺疾患	116
・溶血	117

その他の副作用

・注射部位反応	118
---------	-----

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 リスク要因別の発現状況	119
・ベースライン時の体重別有害事象発現一覧	122
・有害事象発現一覧	123

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	124
・間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉	127
・骨髄抑制	128
・感染症	129
・腫瘍崩壊症候群(TLS)	131

重要な潜在的リスク

・間質性肺疾患	132
・溶血	133

その他の副作用

・注射部位反応	134
---------------	-----

付録

・ベースライン時の体重別有害事象発現一覧	135
・有害事象発現一覧	136
・SMM3001試験の臨床成績	137

適正使用に関するお願い

ドラキューロ[®]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、多発性骨髄腫及びくすぶり型多発性骨髄腫を含む形質細胞腫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、全身性ALアミロイドーシス及び高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延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、他剤の電子添文等を熟読いただきますようお願いいたします。

ドラキューロ[®]

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
- 高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延

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(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。

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(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。

〈高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延〉

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))を皮下投与する。28日間を1サイクルとし、第1及び2サイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、第3～6サイクルは2週間間隔で2回(1、15日目)、第7サイクル以降は4週間間隔で1回(1日目)皮下投与する。ただし、投与期間は3年間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈多発性骨髄腫〉

7.3 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。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

7.10 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。

■ 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 ^{1,2)} 、グラツムマブ点滴静注単独投与 ^{1,3)} 、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/ブレドニゾロン併用療法*、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*、 ⁴⁾ 、国際共同第Ⅱ相試験	*未治療の多発性骨髄腫 **再発又は難治性の多発性骨髄腫
MMY3013	本剤又はグラツムマブ点滴静注/ボマリドミド/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
MMY3019	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、国際共同第Ⅲ相試験	未治療の多発性骨髄腫(移植非適応)
MMY3014	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、海外第Ⅲ相試験	未治療の多発性骨髄腫(移植適応)

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)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。

4)MMY2040試験における本剤/ボルテゾミブ/レナリドミド/デキサメタゾン併用療法は、承認外の用法及び用量です。

■ 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 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 ^{1, 2)} 、海外第Ⅱ相試験	
GEN501	グラツムマブ点滴静注単独投与 ^{1, 2)} 、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験	
MMY1002	グラツムマブ点滴静注単独投与 ^{1, 2)} 、国内第Ⅰ相試験	未治療の多発性骨髄腫
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	
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

■ 安全性評価に用いられた臨床試験(高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延)

試験番号	試験概要	試験対象疾患
SMM3001	本剤単独投与、国際共同第Ⅲ相試験	高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫

グラザレックス®

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[®]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 (血液検査)	・本剤投与により骨髄抑制が認められる場合があります。 ・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。
肺機能 (FEV ₁ 等)	・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。 ・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。
輸血前検査	・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。 ・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。 ・ABO型及びRh型の判定には影響しません。 ・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。 ・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。

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:p35, 48～61
- ・Infusion reaction:p34, 38～45
- ・間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉:p34, 46～47

〈全身性ALアミロイドーシス〉

- ・骨髄抑制:p35, 110～112
- ・Infusion reaction:p34, 106～108
- ・間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉:p34, 109

〈高リスクのくすり型多発性骨髄腫における進展遅延〉

- ・骨髄抑制:p35, 128
- ・Infusion reaction:p34, 124～126
- ・間接抗グロブリン(間接クームス)試験への干渉:p34, 127

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。

「ドラザレックス®/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。

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

ドラザレックス®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ドラザレックス®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。
ドラザレックス®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。

ヤンセンファーマ株式会社

Johnson & Johnson

ドラザレックス®/グラキューロ® 記入日: 年 月 日

患者 ID

患者さん 氏名: 年 月 日

ドラザレックス®/グラキューロ® 治療開始日: 年 月 日

◆ ドラザレックス®/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)

◆ ドラザレックス®/グラキューロ® 治療担当医師

医療機関名: 年 月 日

担 当 医: 年 月 日

電 話 番 号: 年 月 日

ドラザレックス®/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: 年 月 日)

◆ 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: 年 月 日

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:p34, 46~47
- ・全身性ALアミロイドーシス:p34, 109
- ・高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延:p34, 127

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。

MMY3019試験

- 妊娠可能な女性との性的活動があり精管切除術を受けていない男性患者は、治験中及び治験終了後の少なくとも4週間は、コンドーム等のバリア避妊法と殺精子フォーム/ゲル/フィルム/クリーム/座薬を併用しました。またすべての男性患者は、治験中、休薬中、レナリドミド最終投与後少なくとも4週間、及び本剤最終投与後3ヵ月間は、精子の提供を行いませんでした。
- 妊娠可能な女性患者は、避妊を本剤及びレナリドミドの初回投与の4週間前から開始し、治療期、休薬中、さらにレナリドミド最終投与後少なくとも4週、及び本剤最終投与後3ヵ月の時点まで継続しました。さらに女性患者は、治験中、レナリドミド最終投与後4週間及び本剤最終投与後3ヵ月間は卵子を提供しませんでした。

MMY3014試験

- 妊娠可能な女性との性的活動があり精管切除術を受けていない男性患者は、コンドーム等のバリア避妊法と殺精子フォーム/ゲル/フィルム/クリーム/座薬を併用しました。またすべての男性患者は、治験中、レナリドミド最終投与後少なくとも4週間、及び本剤最終投与後3ヵ月間は、精子の提供を行いませんでした。
- 妊娠可能な女性患者は、避妊を治験薬初回投与の少なくとも4週間前から開始し、治療期、休薬中、さらにレナリドミド最終投与後4週、及び本剤最終投与後3ヵ月の時点まで継続しました。さらに女性患者は、治験中、レナリドミド最終投与後4週間及び本剤最終投与後3ヵ月間は卵子を提供しませんでした。

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。

参考 本剤の臨床試験時(高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延)の避妊期間

SMM3001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、本剤投与期間中、本剤休薬中(女性)、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。

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。
- 本剤の臨床試験において、造血幹細胞移植の適応となる未治療の多発性骨髄腫患者、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、未治療の全身性ALアミロイドーシス患者及び高リスクのくすり型多発性骨髄腫患者において、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 本剤の臨床試験時(多発性骨髄腫)にいずれかの投与群で2%以上の割合でみられた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)

造血幹細胞移植の適応となる未治療の多発性骨髄腫患者(NDMM)

例数(%)

試験	MMY3014試験 ^{※1}					
投与群	対照(BLd)群			DBLd群		
年齢 (例数)	50歳未満 (n=53)	50歳以上65歳未満 (n=207)	65歳以上 (n=87)	50歳未満 (n=53)	50歳以上65歳未満 (n=205)	65歳以上 (n=93)
重篤な有害事象発現全例	17(32.1%)	105(50.7%)	49(56.3%)	23(43.4%)	112(54.6%)	65(69.9%)
感染症および寄生虫症						
肺炎	1(1.9%)	11(5.3%)	9(10.3%)	3(5.7%)	28(13.7%)	9(9.7%)
COVID-19	0	5(2.4%)	1(1.1%)	0	12(5.9%)	1(1.1%)
COVID-19肺炎	0	5(2.4%)	0	1(1.9%)	7(3.4%)	3(3.2%)
下気道感染	0	1(0.5%)	2(2.3%)	2(3.8%)	5(2.4%)	2(2.2%)
敗血症	0	6(2.9%)	3(3.4%)	0	2(1.0%)	5(5.4%)
上気道感染	2(3.8%)	2(1.0%)	4(4.6%)	0	4(2.0%)	3(3.2%)

MedDRA ver.26.0

BLd:ボルテゾミブ+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

※1 安全性解析対象集団

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(NDMM)

例数(%)

試験	MMY3019試験 ^{※2}					
投与群	対照(BLd)群			DBLd群		
年齢 (例数)	65歳未満 (n=35)	65歳以上70歳未満 (n=53)	70歳以上 (n=107)	65歳未満 (n=36)	65歳以上70歳未満 (n=52)	70歳以上 (n=109)
重篤な有害事象発現全例	20(57.1%)	37(69.8%)	74(69.2%)	24(66.7%)	35(67.3%)	83(76.1%)
感染症および寄生虫症						
肺炎	4(11.4%)	8(15.1%)	13(12.1%)	5(13.9%)	7(13.5%)	15(13.8%)
COVID-19	9(25.7%)	4(7.5%)	3(2.8%)	7(19.4%)	3(5.8%)	12(11.0%)
COVID-19肺炎	0	2(3.8%)	2(1.9%)	1(2.8%)	2(3.8%)	5(4.6%)
敗血症	2(5.7%)	0	2(1.9%)	1(2.8%)	1(1.9%)	5(4.6%)
尿路感染	1(2.9%)	2(3.8%)	1(0.9%)	0	1(1.9%)	6(5.5%)
敗血症性ショック	0	1(1.9%)	0	1(2.8%)	2(3.8%)	3(2.8%)
胃腸炎	1(2.9%)	1(1.9%)	2(1.9%)	0	0	4(3.7%)
インフルエンザ	0	0	1(0.9%)	1(2.8%)	0	3(2.8%)

MedDRA ver.23.0

BLd:ボルテゾミブ+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

※2 安全性解析対象集団

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 投与群	対照群を有するランダム化試験 ^{※1}			
	対照群		グラツムマブ点滴静注群	
年齢 (例数)	65歳未満 (n=331)	65歳以上 (n=340)	65歳未満 (n=422)	65歳以上 (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 ^{※2}	39(11.8%)	31(9.1%)	37(8.8%)	69(16.7%)
敗血症 ^{※2}	6(1.8%)	8(2.4%)	7(1.7%)	22(5.3%)
気管支炎 ^{※2}	1(0.3%)	5(1.5%)	4(0.9%)	14(3.4%)
上気道感染 ^{※2}	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(%)

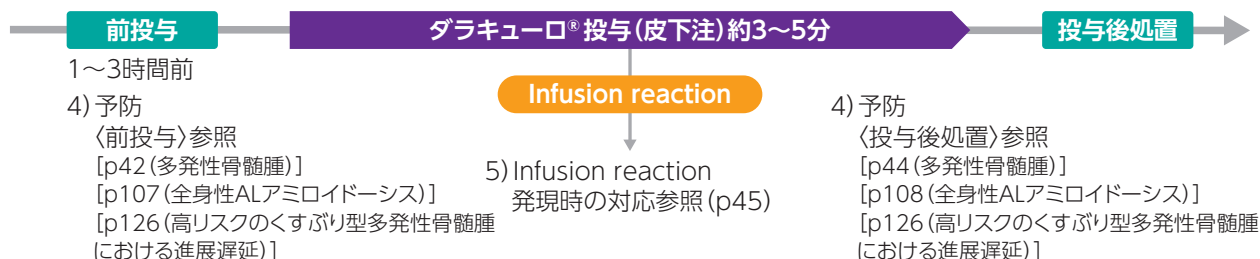
試験 投与群	対照群を有するランダム化試験 ^{※3}			
	対照群		グラツムマブ点滴静注群	
年齢 (例数)	75歳未満 (n=454)	75歳以上 (n=265)	75歳未満 (n=451)	75歳以上 (n=259)
重篤な有害事象発現全例	88(19.4%)	76(28.7%)	134(29.7%)	103(39.8%)
感染症および寄生虫症				
肺炎 ^{※4}	21(4.6%)	21(7.9%)	52(11.5%)	42(16.2%)
気管支炎 ^{※4}	6(1.3%)	3(1.1%)	12(2.7%)	9(3.5%)
敗血症 ^{※4}	14(3.1%)	8(3.0%)	17(3.8%)	7(2.7%)
上気道感染 ^{※4}	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®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]、本剤、ボマリドミド、デキサメタゾンの併用療法[DPd療法]、又は本剤、ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾンの併用療法[DBLd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。高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延に対しては、本剤を単独投与します。治療開始に先立ち、併用薬剤の電子添文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。

* テクリスタマブ(遺伝子組換え)との併用療法に関するレジメンは、テクリスタマブ(遺伝子組換え)の適正使用ガイド等をご確認ください。

注1) 多発性骨髄腫及び全身性ALアミロイドーシスに対して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。

〈高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延〉

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。28日間を1サイクルとし、第1及び2サイクルは1週間間隔で4回(1、8、15、22日目)、第3~6サイクルは2週間間隔で2回(1、15日目)、第7サイクル以降は4週間間隔で1回(1日目)皮下投与する。ただし、投与期間は3年間までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、投与回数及び併用薬によらず、本剤投与開始1~3時間前に解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、2回目投与までは、本剤投与開始1~3時間前に副腎皮質ホルモンも投与することとし、テクリスタマブ(遺伝子組換え)以外の薬剤と併用する場合は、3回目投与以降も投与すること。なお、単独投与時及びテクリスタマブ(遺伝子組換え)との併用時は、必要に応じて3回目以降も副腎皮質ホルモンを投与すること。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]

7.2 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〉

7.3 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 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。[17.1.1-17.1.11参照]

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。

7.6 未治療の多発性骨髄腫患者に対して、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用する場合、骨髄抑制、血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等、適切な処置を行うこと。

本剤の休薬基準

有害事象 ^{注)}	処置
Grade 4の骨髄抑制(Grade 4のリンパ球減少症を除く)	他に明らかな要因(併用薬又は基礎疾患(多発性骨髄腫)等)がない場合、ベースライン又はGrade 2以下に回復するまで本剤を休薬する。
出血を伴うGrade 3の血小板減少症(50,000/ μ L未満)	
Gradeを問わない発熱性好中球減少症	
Gradeを問わない感染症を伴う好中球減少症	

注) GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

7.7 自家造血幹細胞移植の適応となる未治療の多発性骨髄腫患者に対して、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用する場合、レナリドミドの用法及び用量は以下のとおりとすること。

本剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、レナリドミドとして1日1回25mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

その後は、本剤との併用において、レナリドミドとして1日1回10mgを連日経口投与し、12週間投与後に忍容性が認められる場合には1日1回15mgに増量できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

7.8 未治療の多発性骨髄腫患者に対して、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用する場合、血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照しレナリドミドの休薬・減量等を考慮すること。

減量する場合のレナリドミドの投与量(本剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用時)

通常投与量	25mg
1段階減量	20mg
2段階減量	15mg
3段階減量	10mg
4段階減量	5mg
5段階減量	投与中止

減量する場合のレナリドミドの投与量(本剤との併用時)

	通常時	増量時
通常投与量	1日1回10mgを連日経口投与する。	1日1回15mgを連日経口投与する。
1段階減量	1日1回5mgを連日経口投与する。	1日1回10mgを連日経口投与する。
2段階減量	1日1回5mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。	1日1回5mgを連日経口投与する。
3段階減量	—	1日1回5mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。

レナリドミドの休薬・減量基準

有害事象 ^{注)}	処置
Grade 3又は4の好中球減少症 (1,000/ μ L未満)	ベースライン又はGrade 2以下に回復するまでレナリドミドを休薬する。 回復後は、好中球減少症以外の骨髄抑制がない場合は休薬前の用量で再開する。好中球減少症以外の骨髄抑制がある場合は、1段階減量する。 再発が認められた場合は、1段階減量する。
Grade 3の血小板減少症 (50,000/ μ L未満) (出血を伴わないもの)	発現したサイクルでの投与においてレナリドミドを1段階減量する。
Grade 3の出血を伴う血小板減少症 (50,000/ μ L未満) Grade 4の血小板減少症 (25,000/ μ L未満)	ベースライン又はGrade 2以下に回復するまでレナリドミドを休薬する。 回復後は、発現したサイクルでは休薬し、次のサイクル開始時点で1段階減量する。

注) GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

7.9 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して、テクリスタマブ(遺伝子組換え)と併用する場合、血液学的毒性又は感染症が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等、適切な処置を行うこと。

本剤の休薬基準

副作用		重症度等 ^{注)}	処置
血液学的毒性		好中球数が500/ μ L未満 発熱性好中球減少症 好中球数が1,000/ μ L未満で、 かつ感染症を伴う	好中球数が1,000/ μ L以上になるまで、本剤 を休薬する。
		Grade 4の貧血	Grade 3以下になるまで、本剤を休薬する。
		血小板数が50,000/ μ L未満	血小板数が50,000/ μ L以上になるまで、本剤 を休薬する。
感 染 症	テクリスタマブ(遺伝子組換え) の漸増期	全Grade	活動性感染症の場合、回復するまで本剤を 休薬する。
	テクリスタマブ(遺伝子組換え) の継続投与期	Grade 3又は4	Grade 1以下に改善し、症状が無くなるまで 本剤を休薬する。

注) GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

7.10 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。

7.11 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。[17.1.12参照]

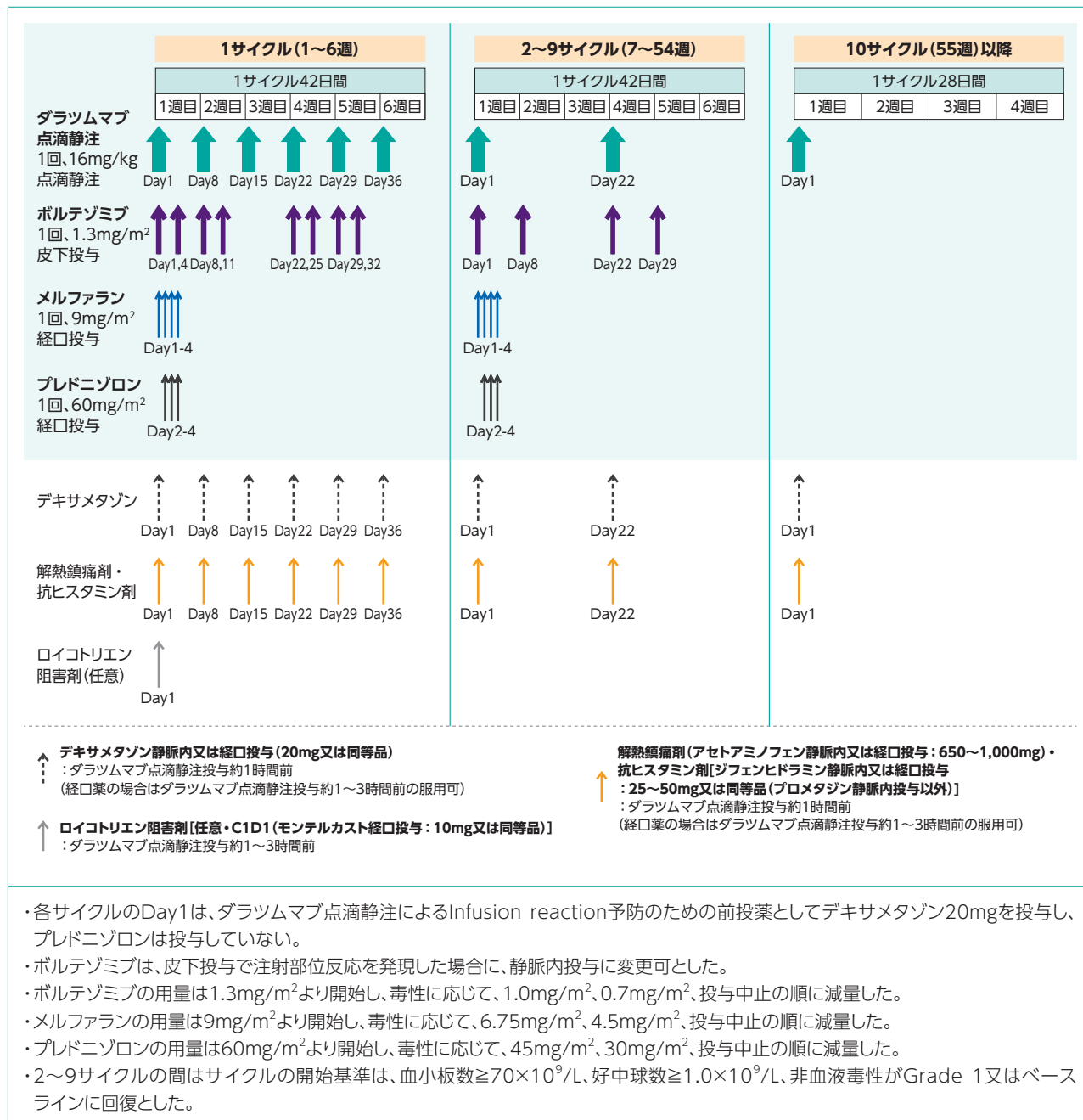
参考 臨床試験時(多発性骨髄腫)の治療スケジュール

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。

【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



上記の用量調節は本試験で設定している方法です。併用療法にあたっては併用薬剤の最新の電子添文等をご参照ください。

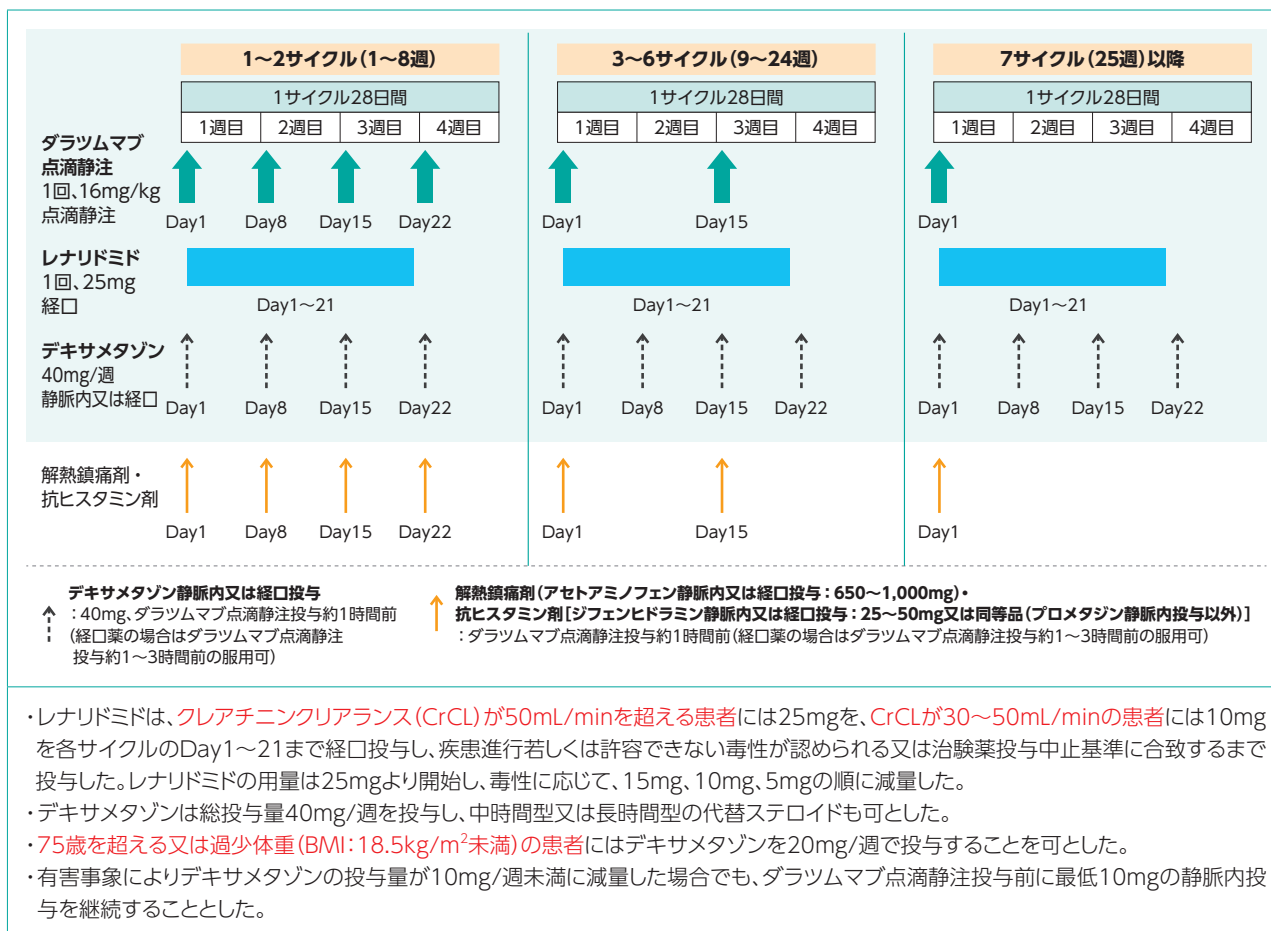
本剤の臨床試験時のInfusion reactionの軽減の詳細については、以下をご参照ください。

- ・参考 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与:p42
- ・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:p44

【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



上記の用量調節は本試験で設定している方法です。併用療法にあたっては併用薬剤の最新の電子添文等をご参照ください。

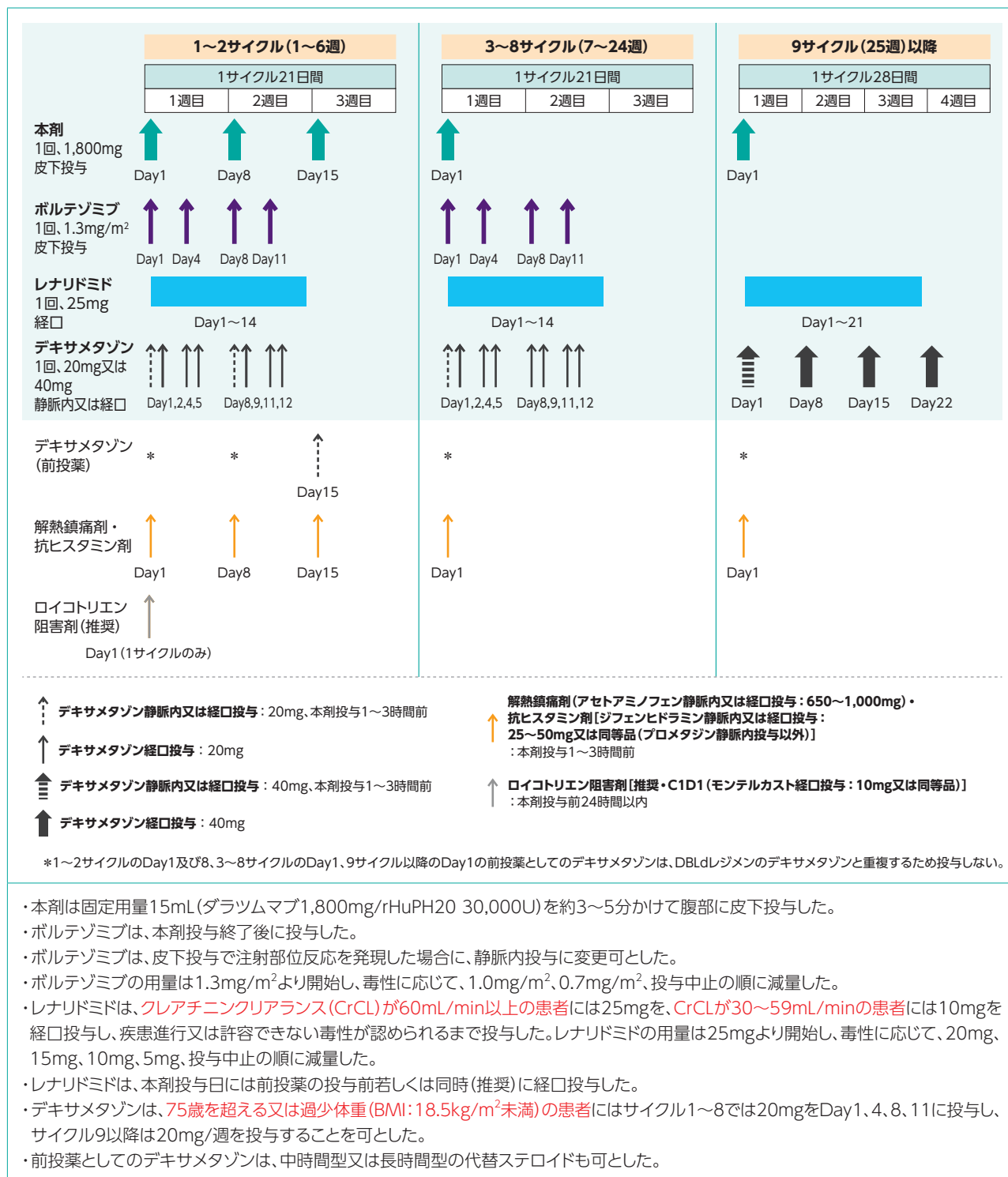
本剤の臨床試験時のInfusion reactionの軽減の詳細については、以下をご参照ください。

- ・**参考** 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与:p42
- ・**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:p44

【未治療の多発性骨髄腫(NDMM)】

〈本剤、ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾンの併用療法[DBLd療法]:国際共同第Ⅲ相試験(MMY3019)〉

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



上記の用量調節は本試験で設定している方法です。併用療法にあたっては併用薬剤の最新の電子添文等をご参照ください。

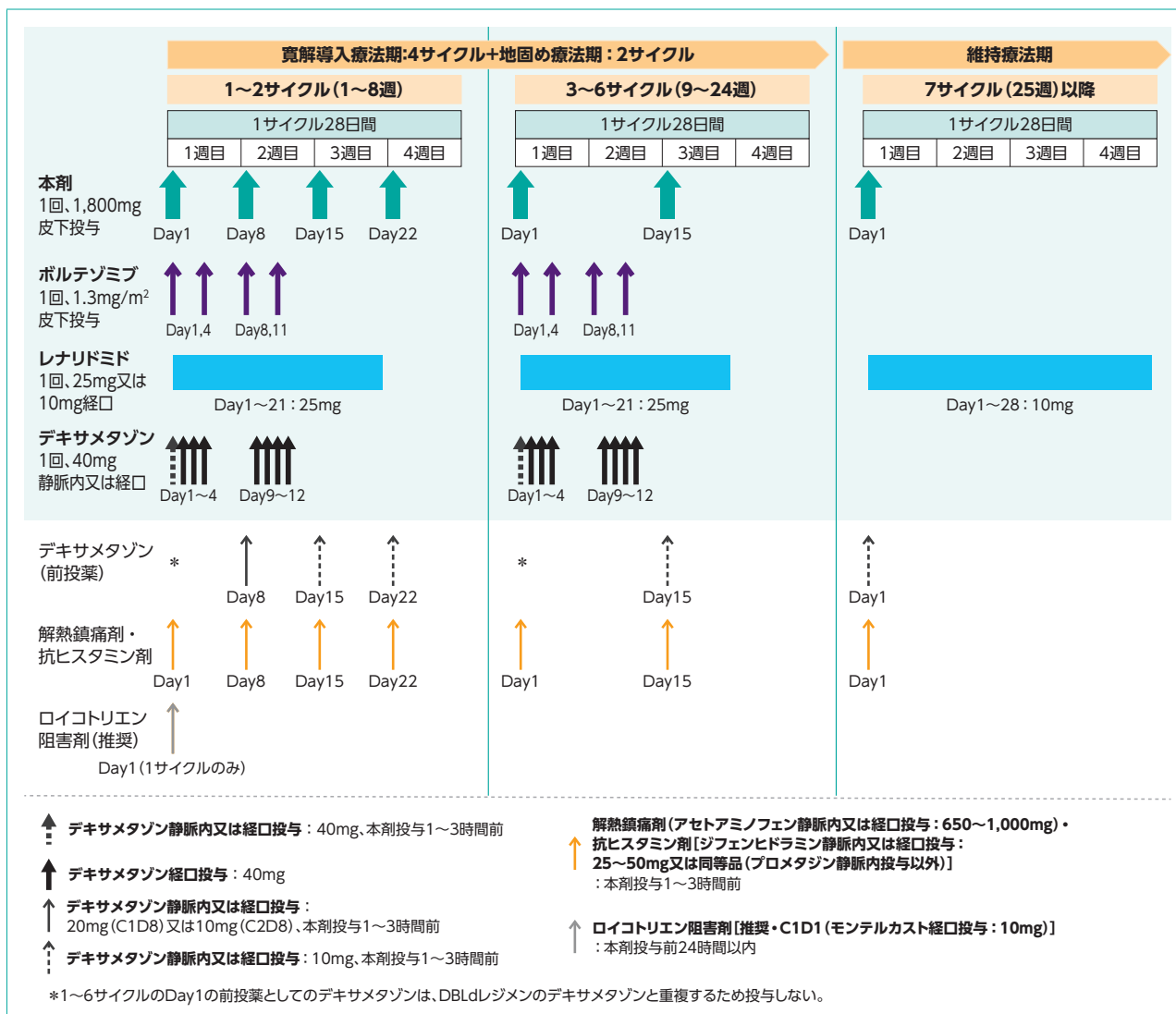
本剤の臨床試験時のInfusion reactionの軽減の詳細については、以下をご参照ください。

- ・参考 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与:p42
- ・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:p44

【未治療の多発性骨髄腫(NDMM)】

〈本剤、ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾンの併用療法[DBLd療法]:海外第Ⅲ相試験(MMY3014)〉

対象:造血幹細胞移植の適応となる未治療の多発性骨髄腫患者



- ・本剤は固定用量15mL(グラツムマブ1,800mg/rHuPH20 30,000U)を約3～5分かけて腹部に皮下投与した。
- ・本剤は、12ヵ月以上微小残存病変の陰性(10⁻⁵閾値)を維持し、かつ維持療法を24ヵ月以上実施している場合、投与を中止した。その後、完全奏効からの再発又は微小残存病変の陽性が認められた場合は投与を再開した。
- ・ボルテゾミブは、本剤投与終了後に投与した。
- ・ボルテゾミブは、皮下投与で注射部位反応を発現した場合に、静脈内投与に変更可とした。
- ・ボルテゾミブの用量は1.3mg/m²より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m²、0.7mg/m²、投与中止の順に減量した。
- ・レナリドミドは、**クレアチニンクリアランス(CrCL)が50mL/min以上の患者**には1～6サイクル目は25mgを、7サイクル以降(維持療法期)は10mgを、**CrCLが30～49mL/minの患者**には1～6サイクル目は10mgを、7サイクル以降(維持療法期)は5mgを経口投与し、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与した。レナリドミドの用量は25mgより開始し、毒性に応じて、20mg、15mg、10mg、5mg、投与中止の順に減量した。維持療法期を10mgより開始した場合は、毒性に応じて、5mg、5mgをDay1～21に投与の順に調節した。
- ・レナリドミドは、維持療法期の3サイクル投与後に忍容性が良好な場合、15mgに増量可とした。増量した場合は、毒性に応じて、10mg、5mg、5mgをDay1～21に投与の順に調節した。
- ・レナリドミドは、本剤投与日には前投薬の投与前若しくは同時(推奨)に経口投与した。
- ・前投薬としてのデキサメタゾンは、最初の2回は20mgを投与した。前2回の投与でInfusion reactionを認めなかった場合、それ以降は10mgを投与した。中時間型又は長時間型の代替ステロイドも可とした。

上記の用量調節は本試験で設定している方法です。併用療法にあたっては併用薬剤の最新の電子添文等をご参照ください。

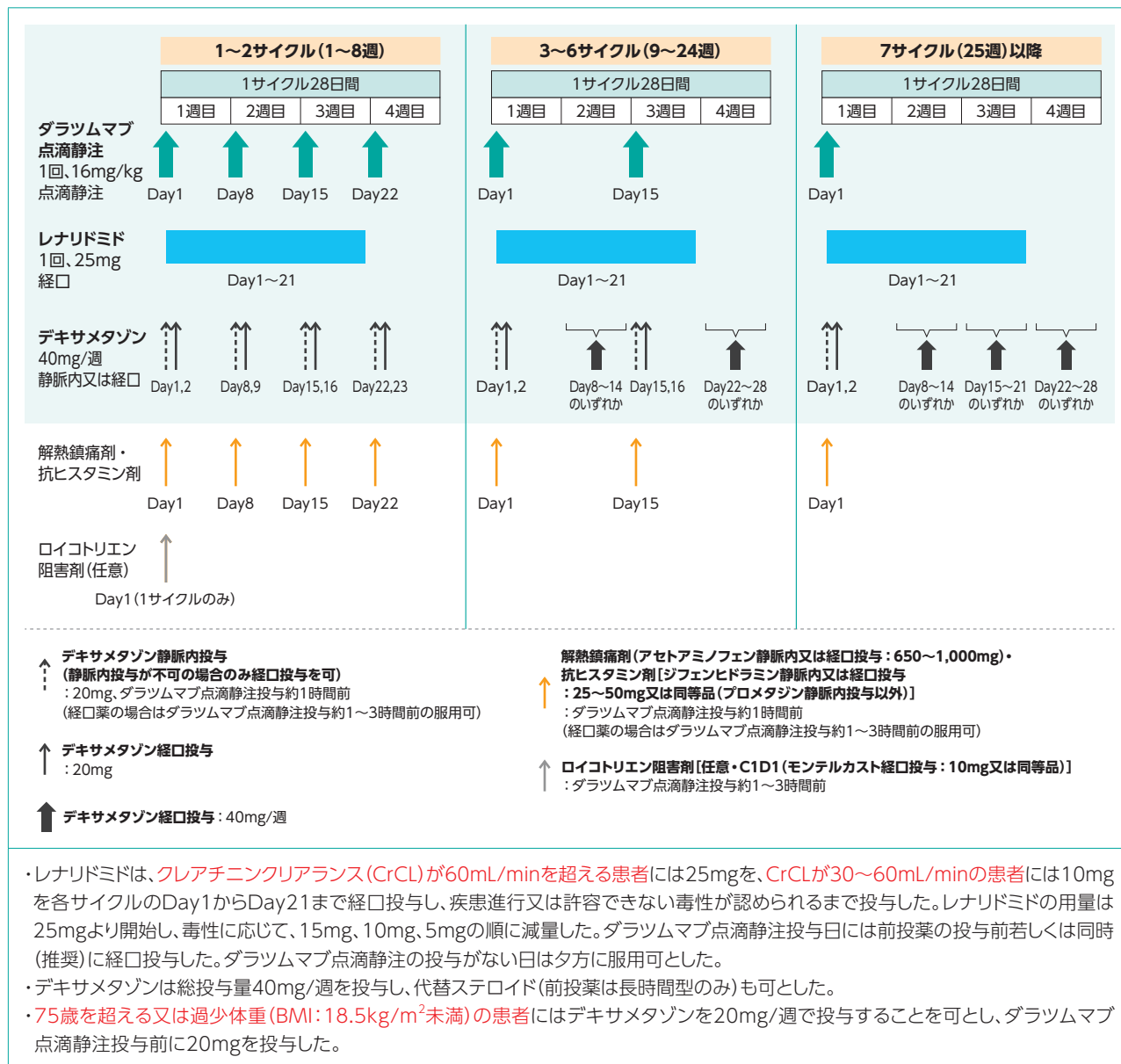
本剤の臨床試験時のInfusion reactionの軽減の詳細については、以下をご参照ください。

- ・参考 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与:p42
- ・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:p44

【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^{*}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)



上記の用量調節は本試験で設定している方法です。併用療法にあたっては併用薬剤の最新の電子添文等をご参照ください。

※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。

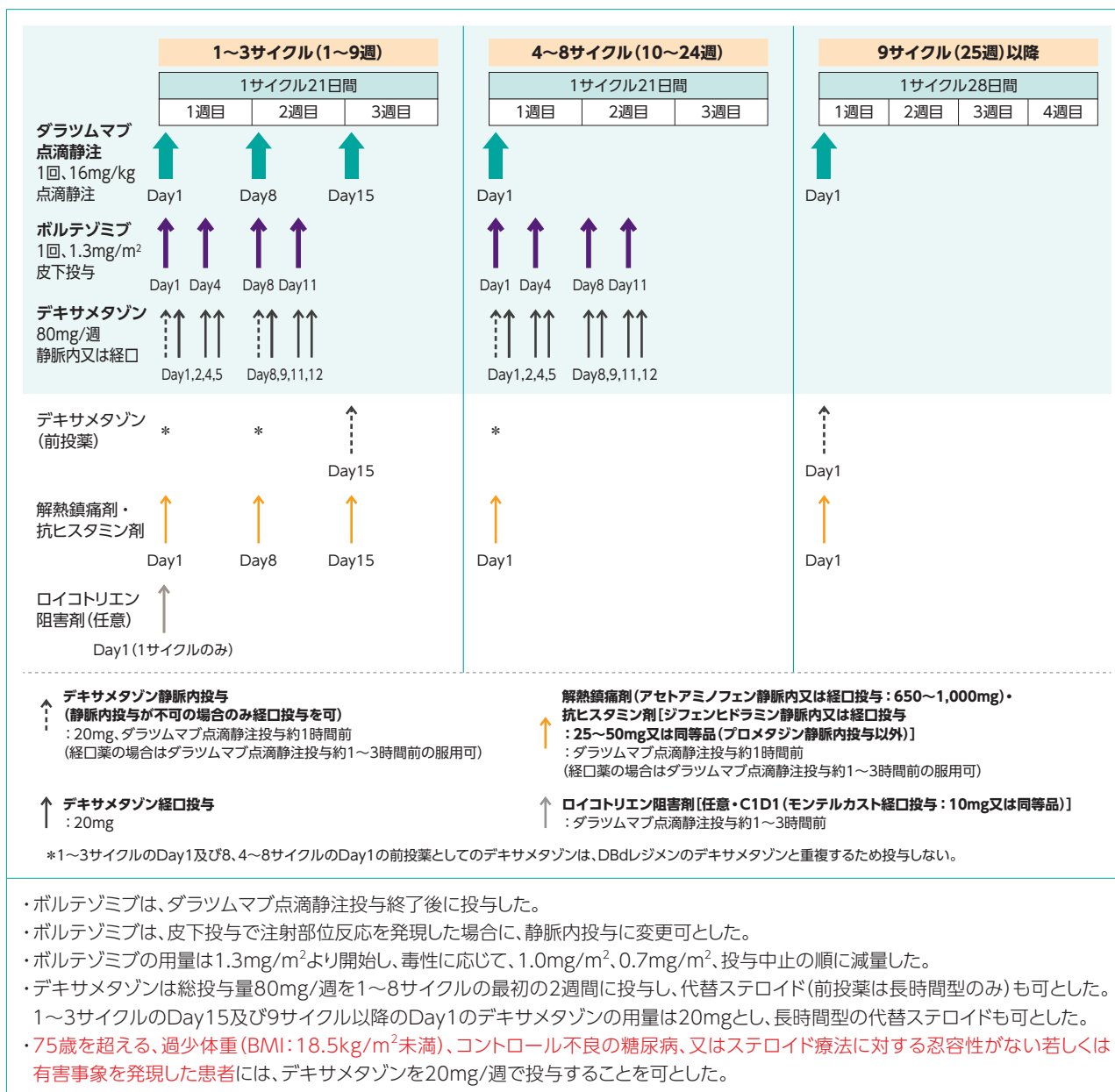
- ・ **参考** 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与：p42
- ・ **参考** 本剤の臨床試験時の遅発性Infusion reactionに対する投与後処置：p44

【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^{*}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)



上記の用量調節は本試験で設定している方法です。併用療法にあたっては併用薬剤の最新の電子添文等をご参照ください。

*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:p42
- ・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:p44

ダラキューロ[®]

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ジェ 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。

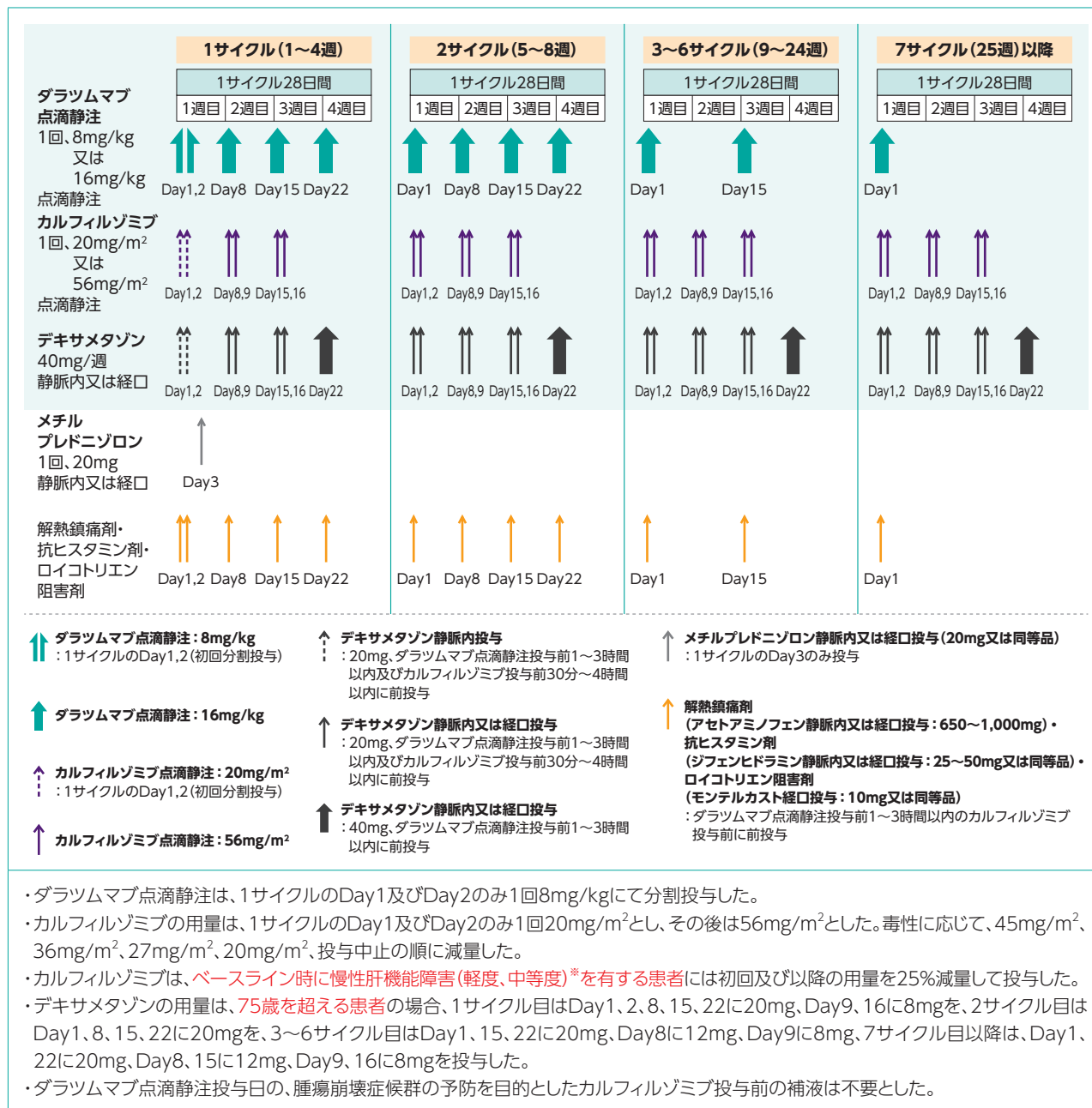
B法: 1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

【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



上記の用量調節は本試験で設定している方法です。併用療法にあたっては併用薬剤の最新の電子添文等をご参照ください。

※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した場合としました。

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

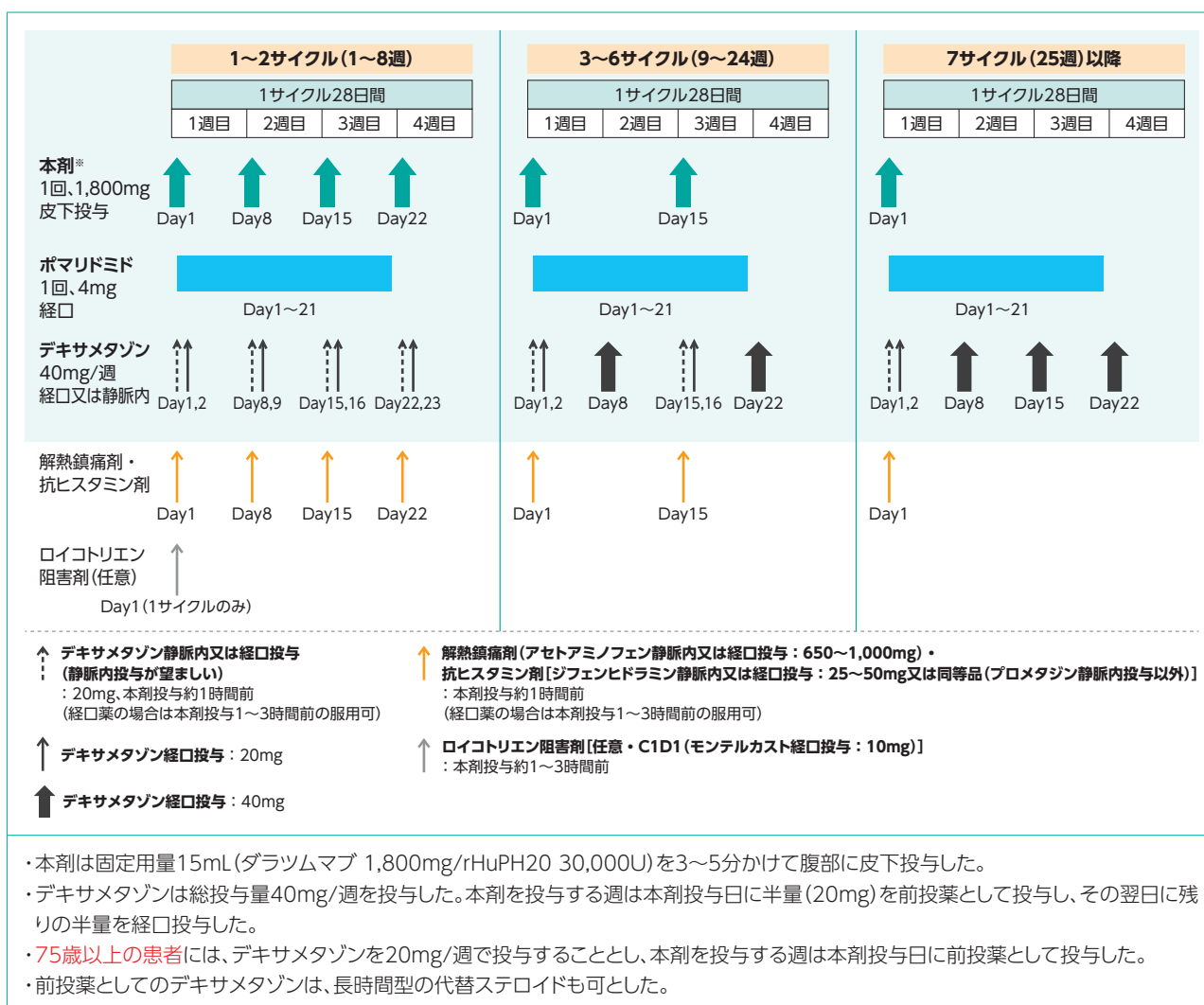
本剤の臨床試験時のInfusion reactionの軽減の詳細については、以下をご参照ください。

- ・ **参考** 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与:p42
- ・ **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:p44

【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)〉

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



上記の用量調節は本試験で設定している方法です。併用療法にあたっては併用薬剤の最新の電子添文等をご参照ください。

※ 試験開始時点ではガラツム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。

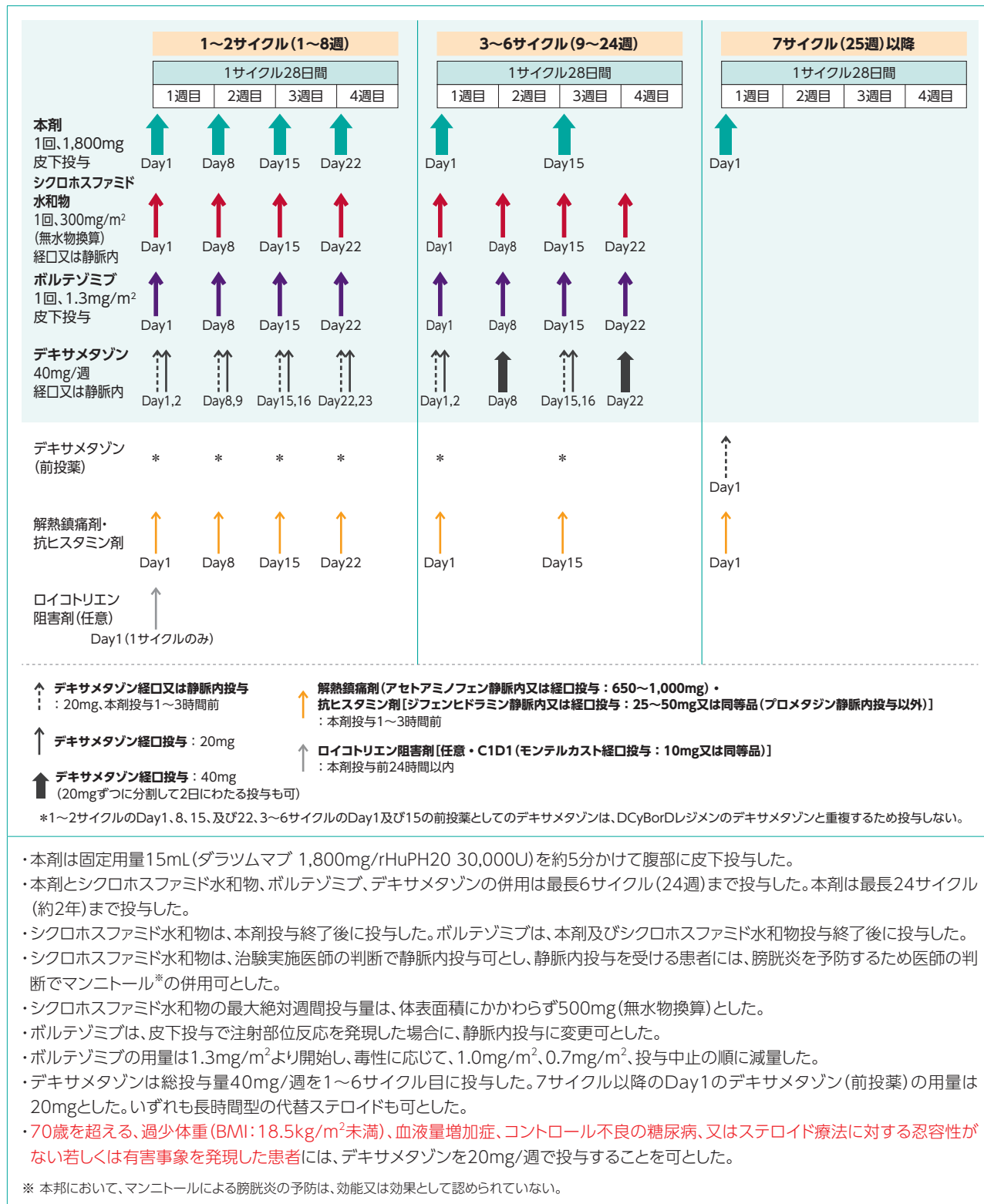
- ・参考 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与:p42
- ・参考 本剤の臨床試験時の遅発性Infusion reactionに対する投与後処置:p44

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



上記の用量調節は本試験で設定している方法です。併用療法にあたっては併用薬剤の最新の電子添文等をご参照ください。

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。

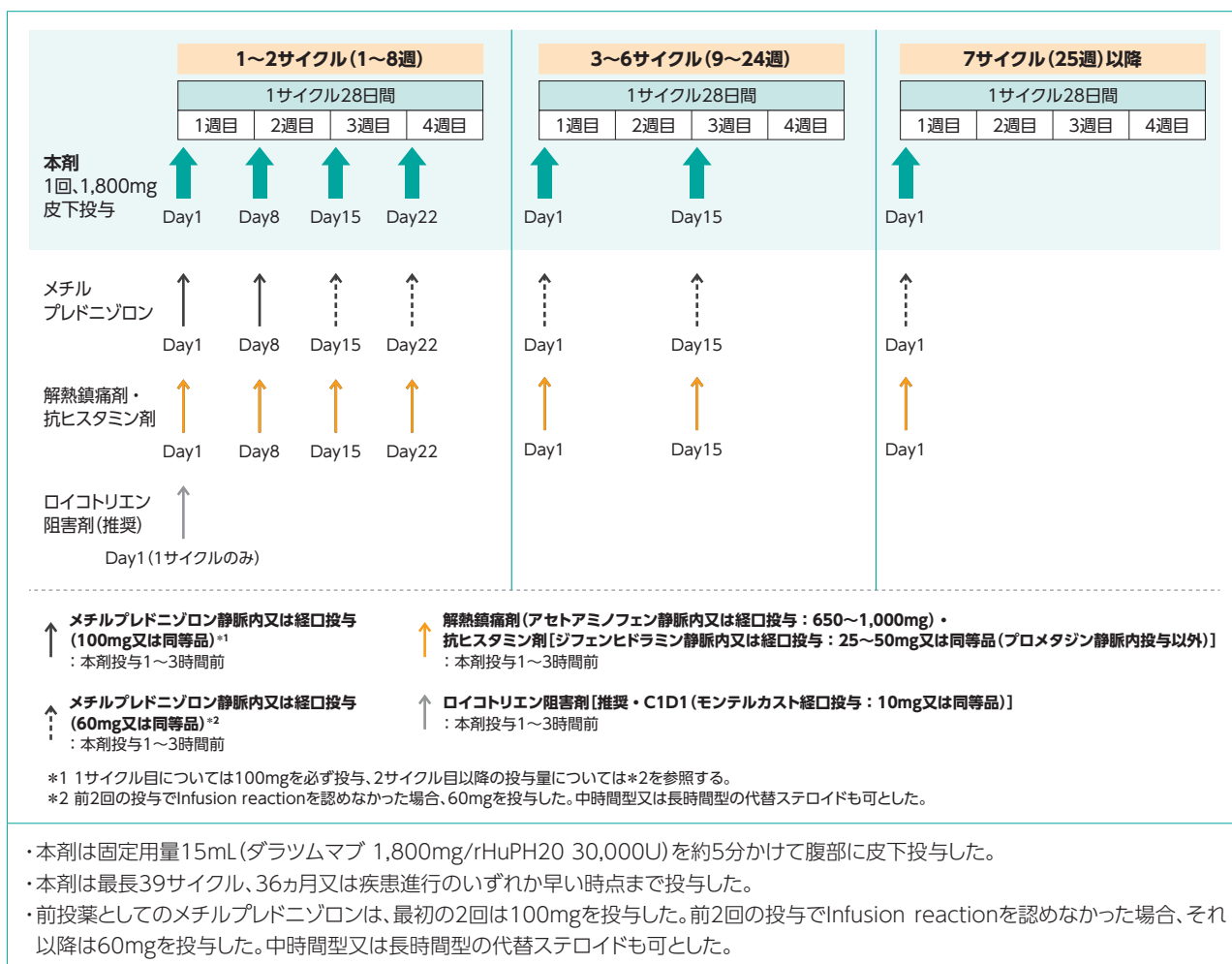
- ・ **参考** 臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与:p107
- ・ **参考** 臨床試験時の遅発性Infusion reactionに対する投与後処置:p108

【参考】臨床試験時(高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延)の治療スケジュール

【高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延】

〈本剤単独投与：国際共同第Ⅲ相試験(SMM3001)〉

対象：高リスク^{*}のくすぶり型多発性骨髄腫患者



※高リスクの基準は「SMM3001試験の臨床成績」の試験概要(p137)をご参照ください。

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：p126
- ・【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：p126

参考 臨床試験時のダ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、MMY3013、
MMY3019及びMMY3014試験)

用量調節・休薬

用量調節	本剤及びダ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	- 血液毒性: Grade 4 (Grade 4のリンパ球減少症を除く) - 出血を伴う血小板減少症: Grade 3* - 発熱性好中球減少症: 全Grade - 感染症を伴う好中球減少症: 全Grade - Grade 3以上の非血液毒性(ただし、下記を除く) 7日以内に制吐薬に反応したGrade 3の悪心又は嘔吐 7日以内に止瀉薬に反応したGrade 3の下痢 - ベースライン時に認められていた、又は本剤あるいはダラツムマブ点滴静注最終投与後7日未滿持続するGrade 3の疲労又は無力症(MMY3012、MMY2040、MMY3013、MMY3014試験) - ベースライン時に認められていた、又は本剤最終投与後7日未滿持続するGrade 3の無力症(MMY3019試験のみ) - ベースライン時に認められていた、本剤最終投与後の持続期間が7日未滿のGrade 3の疲労又は無力症(MMY3019試験のみ) - 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) - 補充療法で管理可能なGrade 3又は4の電解質障害(MMY3019試験のみ)

※ 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: p45

休薬後の投与再開基準

投与再開基準	・毒性がGrade 2以下になった時点 (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) (MMY2040、MMY3019及びMMY3014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)
--------	--

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	・血液毒性: Grade 4 (貧血、好中球減少症、又は血小板減少症) ・出血を伴う血小板減少症: Grade 3 ・発熱性好中球減少症: 全Grade ・感染症を伴う好中球減少症: 全Grade ・Grade 3又は4のその他の毒性*

※ 治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: p45

休薬後の投与再開基準

投与再開基準	・毒性がGrade 2以下になった時点 (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) (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)
--------	---

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(高リスクのくすり型多発性骨髄腫における進展遅延、SMM3001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	・血液毒性: Grade 4 (Grade 4のリンパ球減少症を除く) ・血小板減少症: Grade 3 ・発熱性好中球減少症 ・感染症を伴う好中球減少症: 全Grade ・Grade 3以上の非血液毒性(ただし、下記を除く) －7日以内に制吐薬に反応したGrade 3の悪心又は嘔吐 －7日以内に止瀉薬に反応したGrade 3の下痢 －ベースライン時に認められていた、又は本剤最終投与後7日未満持続するGrade 3の疲労又は無力症

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:p45

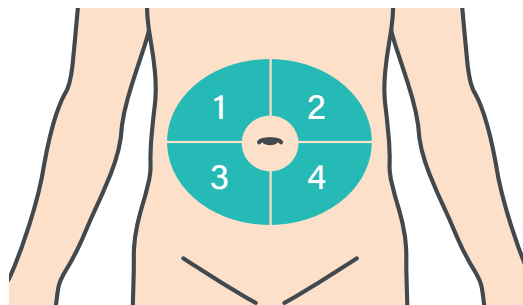
休薬後の投与再開基準

投与再開基準	・毒性がGrade 2以下になった時点 (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)
--------	--

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:p72～73
- ・全身性ALアミロイドーシス:p118
- ・高リスクのくすり型多発性骨髄腫における進展遅延:p134

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、MMY3013、MMY3019及びMMY3014)、高リスクのくすり型多発性骨髄腫における進展遅延(SMM3001)]では、CR及びstringent CR(sCR)を正確に確認するため、ダラツマブの干渉が疑われた場合、ダラツマブを内因性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p45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。[p42(多発性骨髄腫)、p107(全身性ALアミロイドーシス)又はp126(高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延)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。[p44(多発性骨髄腫)、p108(全身性ALアミロイドーシス)又はp126(高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延)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p42(多発性骨髄腫)、p107(全身性ALアミロイドーシス)又はp125(高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延)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ことを、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p76～80(多発性骨髄腫)、p122(全身性ALアミロイドーシス)又はp135(高リスクのくすり型多発性骨髄腫における進展遅延)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。
- 未治療の多発性骨髄腫患者さんに対して、ボルテゾミブ、レナリドミド、及びデキサメタゾンと併用する場合、骨髄抑制、血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、本剤の休薬等、適切な処置を行ってください。(p60もご参照ください。)

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。(p67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。

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

付録

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^{※1}
(有害事象)

例数(%)

試験 投与群 (例数) ^{※3}	MMY3012 ^{※2}			
	本剤群 (n=260)		グラツムマブ点滴静注群 (n=258)	
	全Grade	Grade 3以上 ^{※4}	全Grade	Grade 3以上 ^{※4}
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^{※5} (有害事象)

例数 (%)

試験 投与群 (例数) ^{※6}	MMY2040			
	本剤投与			
	DMPBコホート (n=67)		DLdコホート (n=65)	
	全Grade	Grade 3以上 ^{※7}	全Grade	Grade 3以上 ^{※7}
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
 ※5 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
 ※6 全投与解析対象集団
 ※7 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^{※8} (有害事象)

例数 (%)

試験 投与群 (例数) ^{※9}	MMY3013	
	DPd-SC群 ^{※10} (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
 ※8 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
 ※9 安全性解析対象集団
 ※10 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)
 〈多発性骨髄腫〉
 7.3 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。

MMY3019及びMMY3014試験のいずれかで5%以上の割合でみられたInfusion reaction^{※11} (有害事象)

例数(%)

試験	MMY3019		MMY3014	
投与群 (例数) ^{※12}	DBLd群 (n=197)		DBLd群 (n=351)	
	全Grade	Grade 3以上 ^{※13}	全Grade	Grade 3以上 ^{※13}
Infusion reaction全発現例	151(76.6%)	30(15.2%)	258(73.5%)	53(15.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	71(36.0%)	2(1.0%)	134(38.2%)	5(1.4%)
無力症	21(10.7%)	0	65(18.5%)	3(0.9%)
疲労	20(10.2%)	2(1.0%)	38(10.8%)	1(0.3%)
注射部位紅斑	22(11.2%)	0	13(3.7%)	0
胃腸障害	65(33.0%)	1(0.5%)	125(35.6%)	10(2.8%)
下痢	41(20.8%)	1(0.5%)	85(24.2%)	9(2.6%)
悪心	15(7.6%)	0	27(7.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	43(21.8%)	2(1.0%)	101(28.8%)	2(0.6%)
筋痙攣	12(6.1%)	0	38(10.8%)	1(0.3%)
背部痛	18(9.1%)	1(0.5%)	31(8.8%)	1(0.3%)
関節痛	15(7.6%)	1(0.5%)	23(6.6%)	0
神経系障害	38(19.3%)	0	78(22.2%)	5(1.4%)
錯感覚	8(4.1%)	0	28(8.0%)	0
振戦	3(1.5%)	0	18(5.1%)	3(0.9%)
頭痛	11(5.6%)	0	14(4.0%)	0
浮動性めまい	10(5.1%)	0	9(2.6%)	0
血液およびリンパ系障害	48(24.4%)	11(5.6%)	66(18.8%)	23(6.6%)
血小板減少症	27(13.7%)	4(2.0%)	57(16.2%)	21(6.0%)
貧血	31(15.7%)	7(3.6%)	22(6.3%)	4(1.1%)
皮膚および皮下組織障害	44(22.3%)	2(1.0%)	60(17.1%)	5(1.4%)
発疹	22(11.2%)	1(0.5%)	28(8.0%)	2(0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32(16.2%)	1(0.5%)	37(10.5%)	3(0.9%)
咳嗽	11(5.6%)	0	19(5.4%)	0
血管障害	32(16.2%)	13(6.6%)	25(7.1%)	3(0.9%)
高血圧	21(10.7%)	11(5.6%)	11(3.1%)	2(0.6%)
低血圧	10(5.1%)	2(1.0%)	11(3.1%)	1(0.3%)
眼障害	25(12.7%)	1(0.5%)	13(3.7%)	0
霧視	10(5.1%)	0	9(2.6%)	0
白内障	14(7.1%)	1(0.5%)	3(0.9%)	0

DBLd:本剤+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン

※11 MedDRA ver. 26.0 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。

グラキューロ[®]

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈多発性骨髄腫〉

7.3 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。

2) 発現までの時間

MMY3012試験のInfusion reaction^{※1} (有害事象) 発現までの時間^{※2}

試験 投与群	MMY3012 ^{※3}			
	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 中央値(範囲)	症例数	発現までの時間、分 中央値(範囲)
Infusion reaction (発現時刻を正確に記録している)	49	224.0 (3~1,900)	105	85.0 (10~1,440)
すべての初発のInfusion reaction ^{※4}	140	1,440.0 (3~2,880)	155	120.0 (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^{※5} (副作用) 発現までの時間^{※6}

試験 投与群	MMY2040	
	本剤投与	
	全コホート(DMPB、DLd及びDBLd ^{※7} コホート)	
	症例数	発現までの時間、分 中央値(範囲)
Infusion reaction	14	230.0 (14~534)

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、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 MMY2040試験におけるDBLd療法は、承認外の用法及び用量である。

MMY3013試験の初回投与時Infusion reaction^{※8} (副作用) 発現までの時間^{※9}

試験 投与群	MMY3013	
	DPd-SC群 ^{※10}	
	症例数	発現までの時間、分 中央値(範囲)
Infusion reaction	6	190.0 (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。

MMY3019試験の初回投与時Infusion reaction (副作用) 発現までの時間^{※11}

試験 投与群	MMY3019	
	DBLd群	
	症例数	発現までの時間、分 中央値(範囲)
Infusion reaction	7	140.0 (112~450)

DBLd:本剤+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン

※11 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。

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、MMY3019及びMMY3014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^{※1} (有害事象) の発現状況

例数 (%)

試験	MMY3012 ^{※2}							
投与群	本剤群				グラツマブ点滴静注群			
投与時期 (サイクル数 ^{※3})	症例数	全Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全Grade)	症例数	全Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (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 本剤及びグラツ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。

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

- 解熱鎮痛剤
- 抗ヒスタミン剤

を投与してください。

また、本剤2回目投与までは、本剤投与開始1～3時間前に

- 副腎皮質ホルモン

も投与してください。テクリスタマブ(遺伝子組換え)以外の薬剤と併用する場合は、本剤3回目投与以降も投与してください。テクリスタマブ(遺伝子組換え)との併用時、並びに他の併用薬の投与終了後も本剤単独投与を継続する場合は、必要に応じて本剤3回目投与以降も投与してください。

グラキューロ[®]

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈多発性骨髄腫〉

7.3 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。

7.5 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。

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。

参考 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与

【MMY3012、MMY2040、MMY3013、MMY3019及びMMY3014試験】

本剤又はダラツムマブ点滴静注投与1～3時間前^{※1}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^{※2}に患者宅で服用できることとした。

副腎皮質ステロイド ^{※3}	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。前2回の投与でInfusion reactionを認めなかった場合、それ以降は60mgを投与。 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）。 MMY3019試験では、サイクル1～8はデキサメタゾン20mg、サイクル9以降はデキサメタゾン40mgを静脈内又は経口投与。同等量の中時間型又は長時間型の代替ステロイドを可とした。 MMY3014試験では、最初の2回はデキサメタゾン20mgを静脈内又は経口投与。前2回の投与でInfusion reactionを認めなかった場合、それ以降は10mgを投与。同等量の中時間型又は長時間型の代替ステロイドを可とした。
アセトアミノフェン	650～1,000mg静脈内又は経口投与 ^{※4} 。
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 ^{※4} 。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 ^{※5} でサイクル1 Day1にモンテルカスト10mgの経口投与可 ^{※6,7} 。

※1 MMY3013試験では約1時間前

※2 MMY3019試験では3時間以内

※3 MMY2040 (Dldコホート)、MMY3013、MMY3019、MMY3014試験では、Dld療法、DPd療法又はDBLd療法のデキサメタゾンが前投与の副腎皮質ステロイドのすべて又は一部を代替した。

※4 MMY2040試験では経口投与のみ

※5 MMY3019、MMY3014試験では推奨

※6 MMY3012、MMY2040、MMY3019試験では同等品も可

※7 MMY2040、MMY3019、MMY3014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^{※1}に患者宅で服用できることとした。

副腎皮質ステロイド ^{※2}	デキサメタゾン20mg ^{※3} 又は、同等量の長時間型の代替ステロイド ^{※4} 静脈内又は経口投与 ^{※5} 。
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。 ^{※6} ）
ロイコトリエン阻害剤 ^{※6}	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。 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 MMY3003、MMY3004、MMY3008、20160275 (CANDOR) 試験では、Dld療法、DBd療法又はDCd療法のデキサメタゾンが前投与の副腎皮質ステロイドのすべて又は一部を代替した。

※3 MMY3008試験では40mgを推奨。

※4 MMY3007、MMY3008試験では中時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。

※5 MMY3003、MMY3004試験では静脈内投与が不可の場合のみ。

※6 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、MMY3013、MMY3019及びMMY3014試験】

呼吸器系合併症の ハイリスク患者 (FEV ₁ <80% ^{※1} の COPD、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。 ^{※2} 短時間作用型β 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。 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。 ^{※3} 肺疾患のコントロールを目的とする薬剤 [気管支喘息患者:吸入ステロイド薬±長時間作用型β ₂ アドレナリン受容体作用薬 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± 吸入ステロイド薬] 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 ₁ を測定。 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。
--	---

※1 MMY3019、MMY3014試験では、既往歴がないにもかかわらず試験期間中にFEV₁<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 MMY3012、MMY3013試験では本剤又はダラツマブ点滴静注投与終了の翌日から2日間

※3 MMY2040、MMY3014試験のみ

参考 ダラツ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】

呼吸器系合併症の ハイリスク患者 (FEV ₁ <80% ^{※1} の COPD、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。 ^{※2} 短時間作用型β 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。 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。 ^{※3} 肺疾患のコントロールを目的とする薬剤 [気管支喘息患者:吸入ステロイド薬±長時間作用型β ₂ アドレナリン受容体作用薬 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± 吸入ステロイド薬] これらハイリスク患者については、ダラツ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 ₁ を測定。 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。
--	--

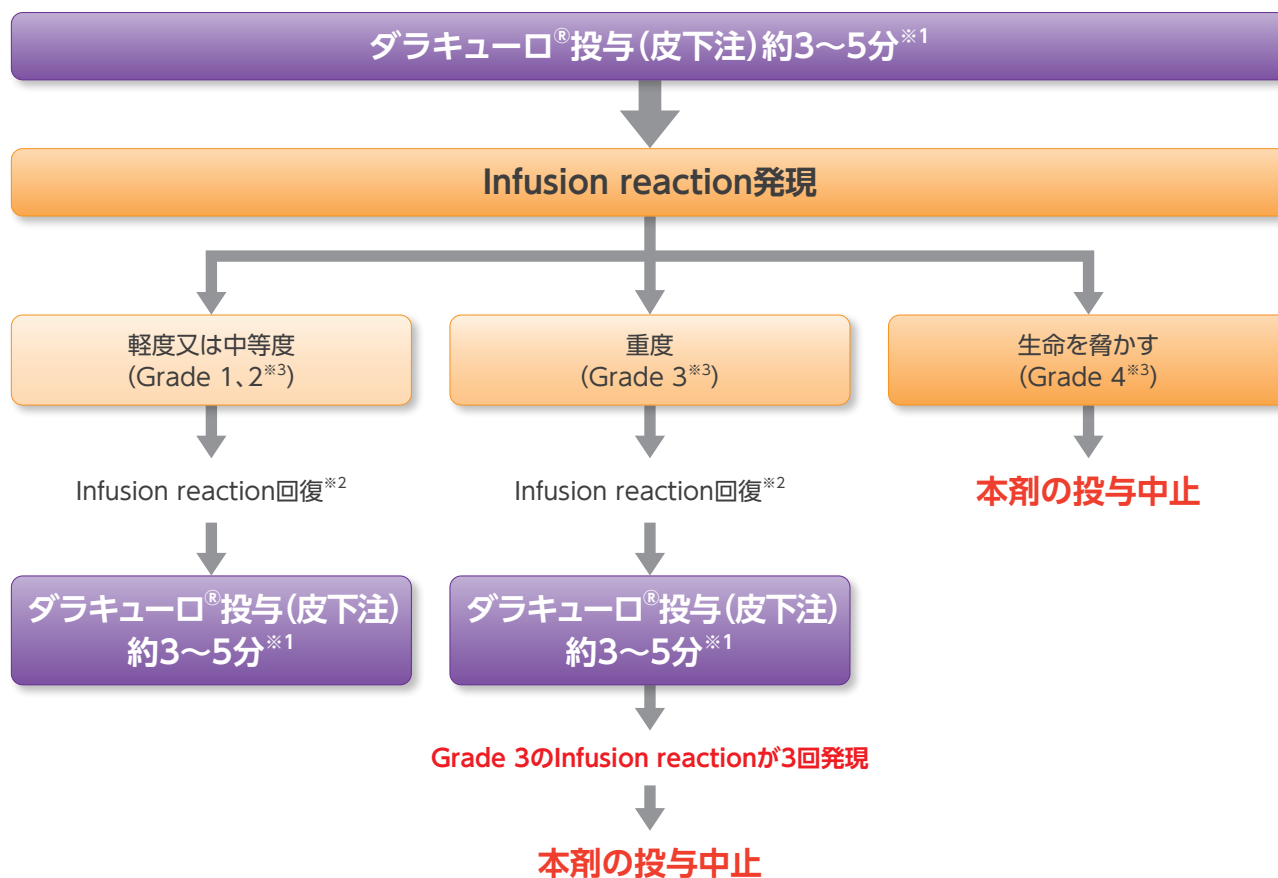
※1 20160275(CANDOR)試験では、既往歴がないにもかかわらず試験期間中にFEV₁<80%が認められた場合も、同様の投与後処置を行うこととした。

※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。

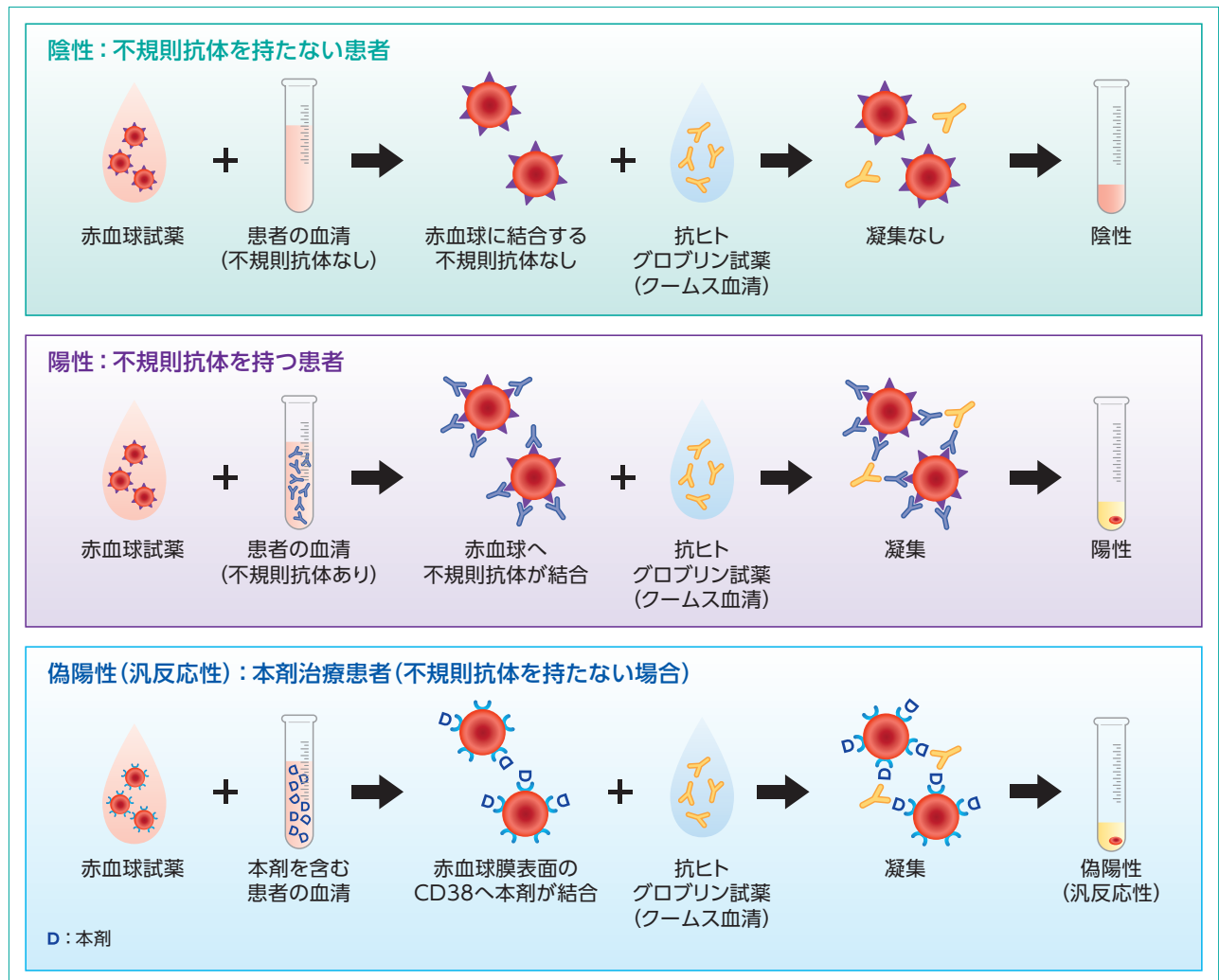
※3 CTCAEにおける「Infusion related reaction」のGrading

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^{1,2)}



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

2) 発現状況

MMY3012*, MMY2040, MMY3013, MMY3019及びMMY3014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。

* 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。

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。 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、ジチオスレイトール(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。 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。 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5版)」
https://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2025/09/sekkekkyukensa_ver5-071040597.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)」
<https://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2017/11/158dcb8f65fabdf76c2cdde9d008daee.pdf>
(2026年8月19日アクセス)

ダラキューロ®

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
<多発性骨髄腫>
7.3 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。

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 ^{※1}				MMY2040 ^{※2}	
投与群 (例数)		全体集団		日本人		本剤投与	
		本剤群 (n=260)	グラツマブ 点滴静注群 (n=258)	本剤群 (n=18)	グラツマブ 点滴静注群 (n=24)	DMPB コホート (n=67)	DLd コホート (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 ^{※3}	34(13.1%)	20(7.8%)	5(27.8%)	0	21(31.3%)	31(47.7%)
発熱性好中球 減少症	全Grade	3(1.2%)	6(2.3%)	0	0	3(4.5%)	2(3.1%)
	Grade 3以上 ^{※4}	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 ^{※3}	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 ^{※3}	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+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 (例数) ^{※5}		DPd-SC群 ^{※7} (n=142)	対照(Pd)群 (n=150)
好中球減少	全Grade ^{※6}	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 ^{※6}	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 ^{※6}	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 ^{※6}	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+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

※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例のうちグラツマブとして本剤のみを投与した142例を対象とした。

MMY3019及びMMY3014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		MMY3019		MMY3014	
投与群 (例数) ^{※8}		DBLd群 (n=197)	対照(BLd)群 (n=195)	DBLd群 (n=351)	対照(BLd)群 (n=347)
好中球減少	全Grade	110(55.8%)	76(39.0%)	243(69.2%)	204(58.8%)
	Grade 3以上 ^{※9}	87(44.2%)	58(29.7%)	218(62.1%)	177(51.0%)
発熱性好中球減少症	全Grade	7(3.6%)	4(2.1%)	34(9.7%)	38(11.0%)
	Grade 3以上 ^{※10}	7(3.6%)	4(2.1%)	33(9.4%)	35(10.1%)
リンパ球減少	全Grade	36(18.3%)	34(17.4%)	20(5.7%)	9(2.6%)
	Grade 3以上 ^{※9}	24(12.2%)	20(10.3%)	14(4.0%)	4(1.2%)
血小板減少	全Grade	92(46.7%)	66(33.8%)	170(48.4%)	119(34.3%)
	Grade 3以上 ^{※9}	56(28.4%)	39(20.0%)	102(29.1%)	60(17.3%)

MedDRA ver. 23.0又は26.0 基本語(PT)

DBLd:本剤+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン、BLd:ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン

※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。

※10 MMY3019試験のDBLd群の1例にGrade 5の事象が認められた。

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

ダラキューロ[®]

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈多発性骨髄腫〉

7.3 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) 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。
- 末治療の多発性骨髄腫患者さんに対して、ボルテゾミブ、レナリドミド、及びデキサメタゾンと併用する場合、好中球減少が発現した場合には、本剤の休薬等、適切な処置を行ってください。詳細については、以下をご参照ください。
 - ・4) 骨髄抑制、血小板減少又は好中球減少発現時の対応：p60

参考 本剤の臨床試験時の処置

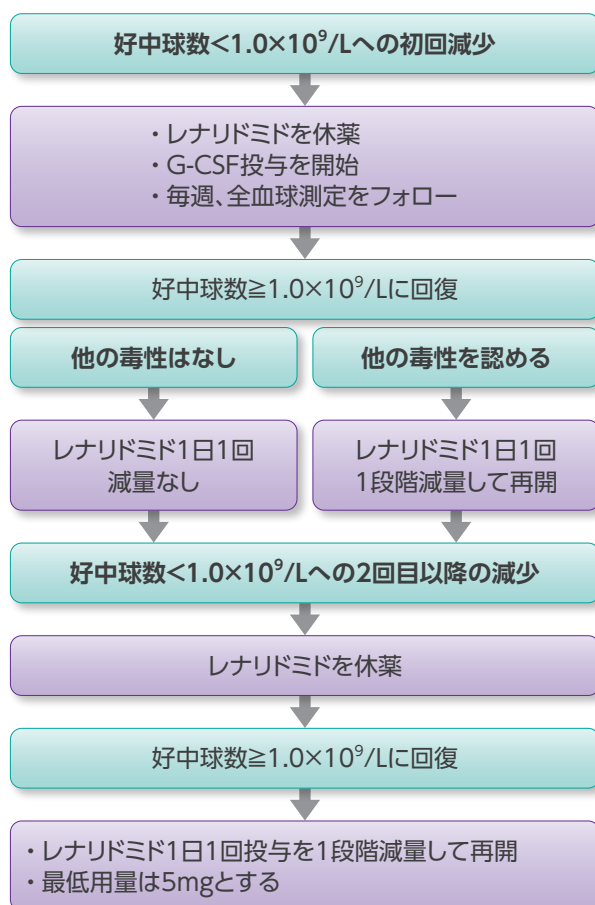
【MMY3012、MMY2040、MMY3013、MMY3019及びMMY3014試験】

〈本剤又はグラツムマブ点滴静注に対する対応〉

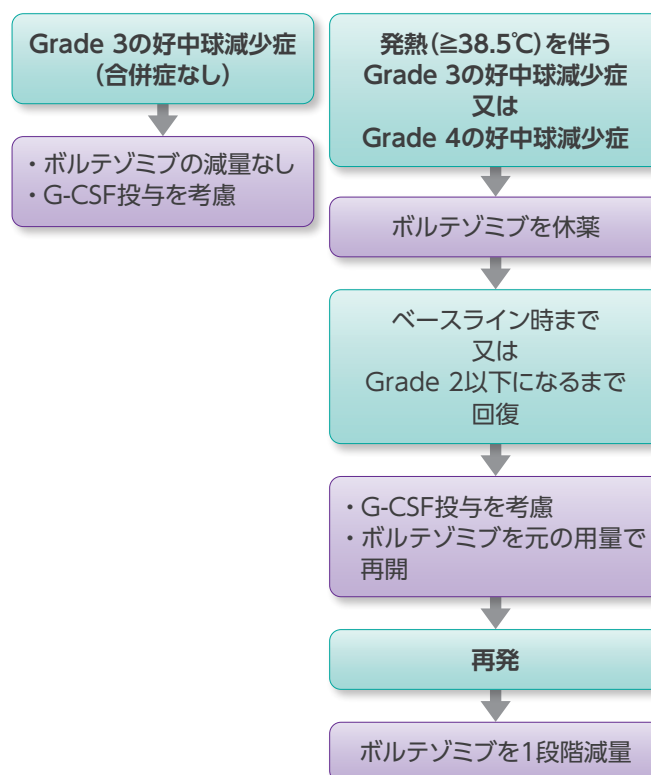
休薬	・好中球減少症：Grade 4 ・発熱性好中球減少症：全Grade ・感染症を伴う好中球減少症：全Grade
----	--

〈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)



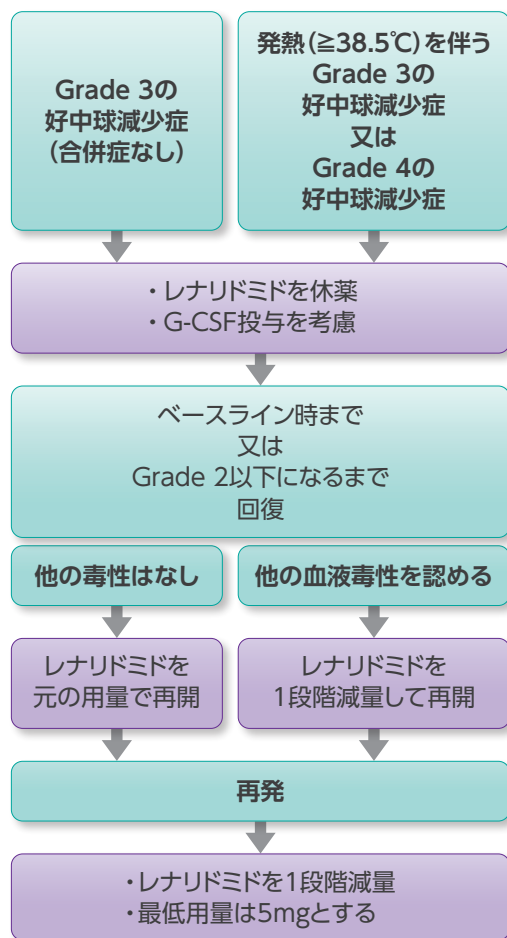
なお、併用療法にあたっては併用薬剤の最新の電子添文等をご参照ください。

併用療法において (MMY2040試験)

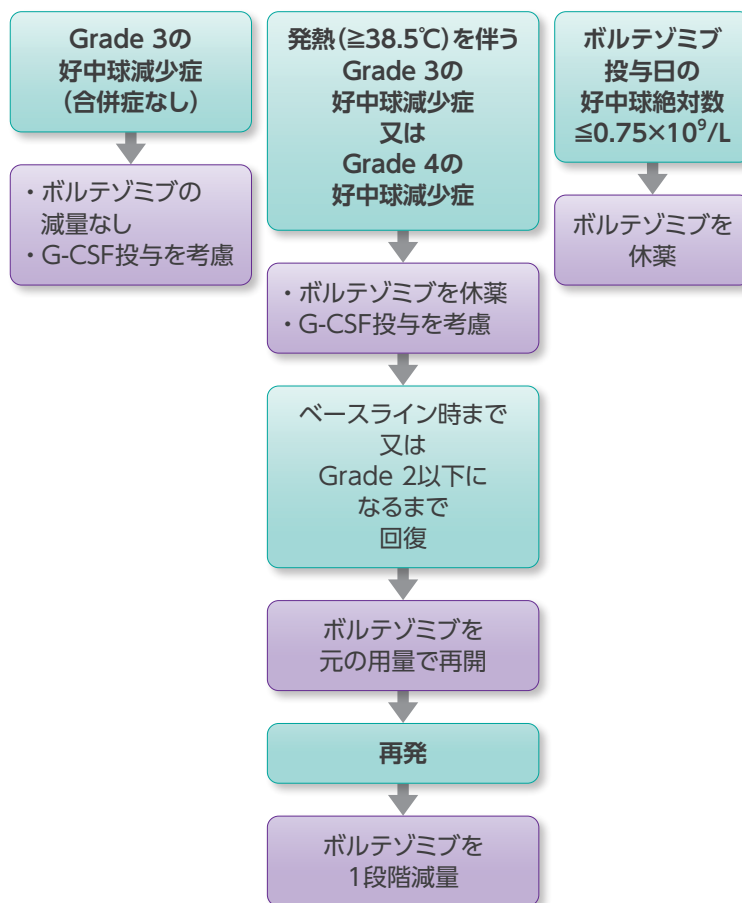
レナリドミドの用量は25mgより開始し、毒性に応じて、15mg、10mg、5mgの順に減量しました。

ボルテゾミブの用量は1.3mg/m²より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m²、0.7mg/m²、投与中止の順に減量しました。
メルファランへの対応は規定されていませんでした。

レナリドミドに対する対応(MMY3019、MMY3014)



ボルテゾミブに対する対応(MMY3019、MMY3014)



なお、併用療法にあたっては併用薬剤の最新の電子添文等をご参照ください。

併用療法において(MMY3019及びMMY3014試験)

レナリドミドの用量は25mgより開始し、毒性に応じて、20mg、15mg、10mg、5mg、投与中止の順に減量しました。レナリドミドの用量は、MMY3014試験の維持療法期(7サイクル以降)では、下表のとおり、10mgより開始した場合は、毒性に応じて、5mg、5mgをDay1～21に投与の順に調節しました。15mgに増量した場合は、毒性に応じて、10mg、5mg、5mgをDay1～21に投与の順に調節しました。ボルテゾミブの用量は1.3mg/m²より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m²、0.7mg/m²、投与中止の順に減量しました。

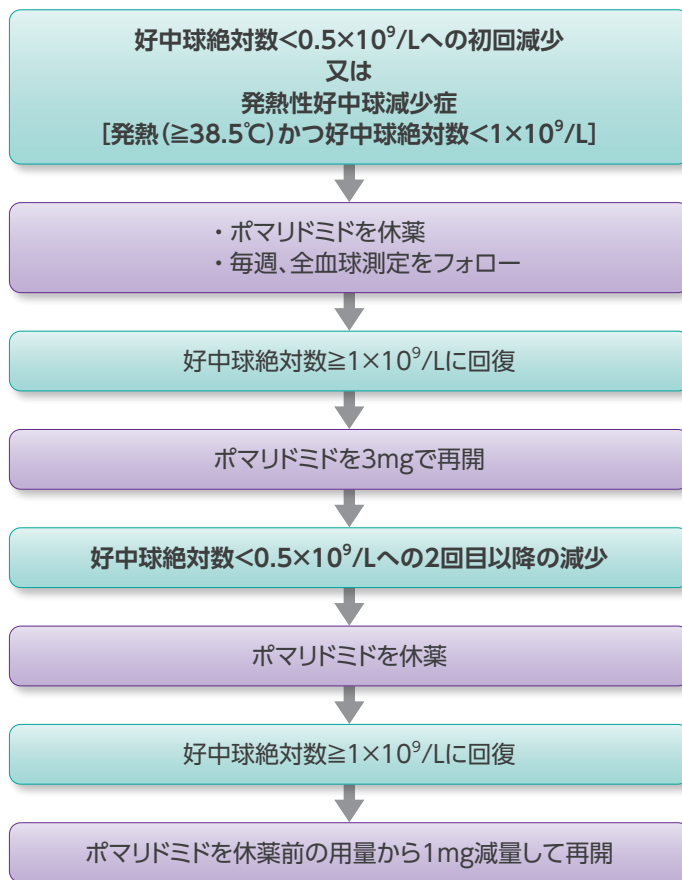
MMY3014試験の維持療法期(7サイクル以降)におけるレナリドミドの用量調節基準

	開始投与量(10mg)	増量時(15mg)*
1段階減量	5mg	10mg
2段階減量	5mg(Day1～21、28日毎)	5mg
3段階減量	該当なし	5mg(Day1～21、28日毎)
	5mg(Day1～21、28日毎)を下回らない	

※維持療法期の3サイクル投与後に忍容性が良好な場合、15mgに増量可とした。

〈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電子添文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 グラツムマブ点滴静注の臨床試験時の処置

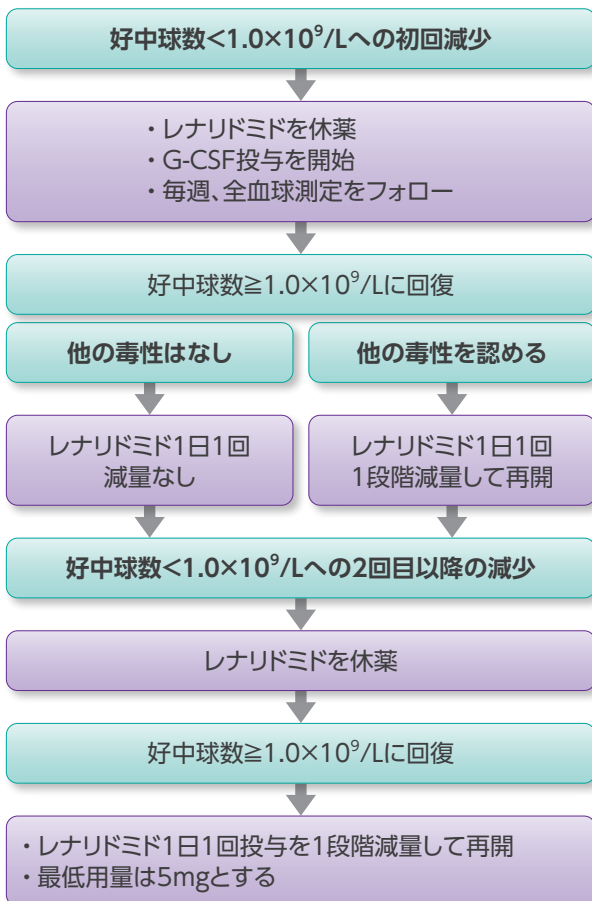
【MMY3003、MMY3004、MMY3007、MMY3008及び20160275 (CANDOR) 試験】

〈グラツムマブ点滴静注に対する対応〉

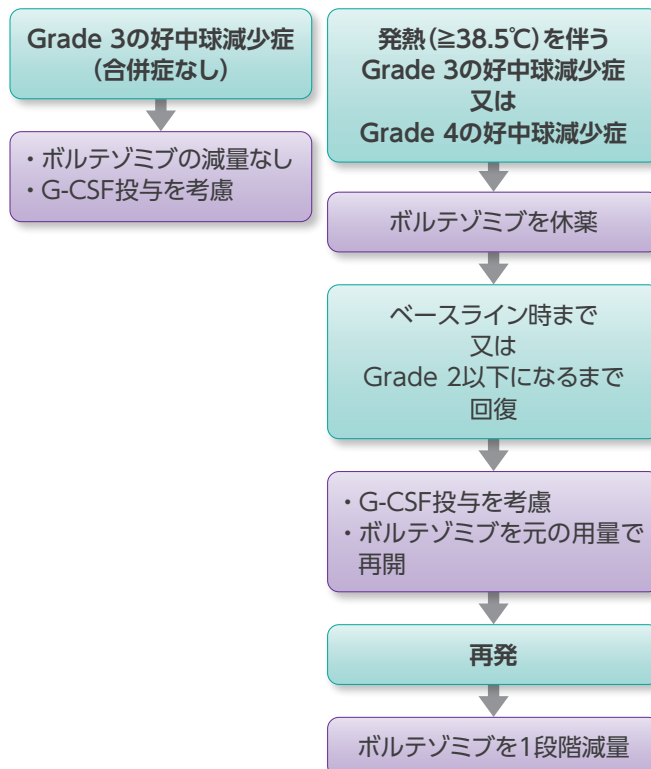
休薬	・好中球減少症: Grade 4 ・発熱性好中球減少症: 全Grade ・感染症を伴う好中球減少症: 全Grade
----	---

〈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〉

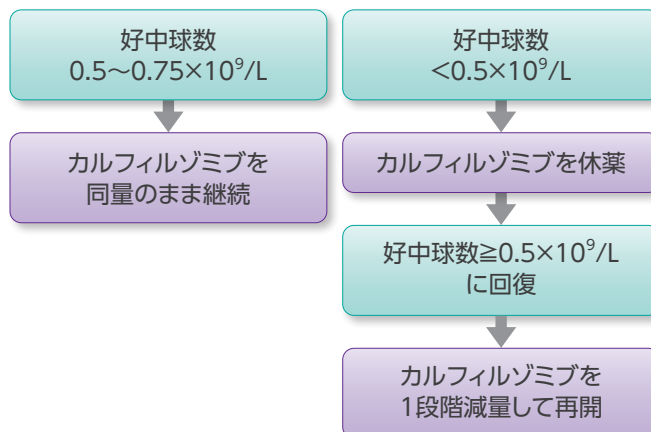
レナリドミドに対する対応 (MMY3003、MMY3008)



ボルテゾミブに対する対応 (MMY3004)



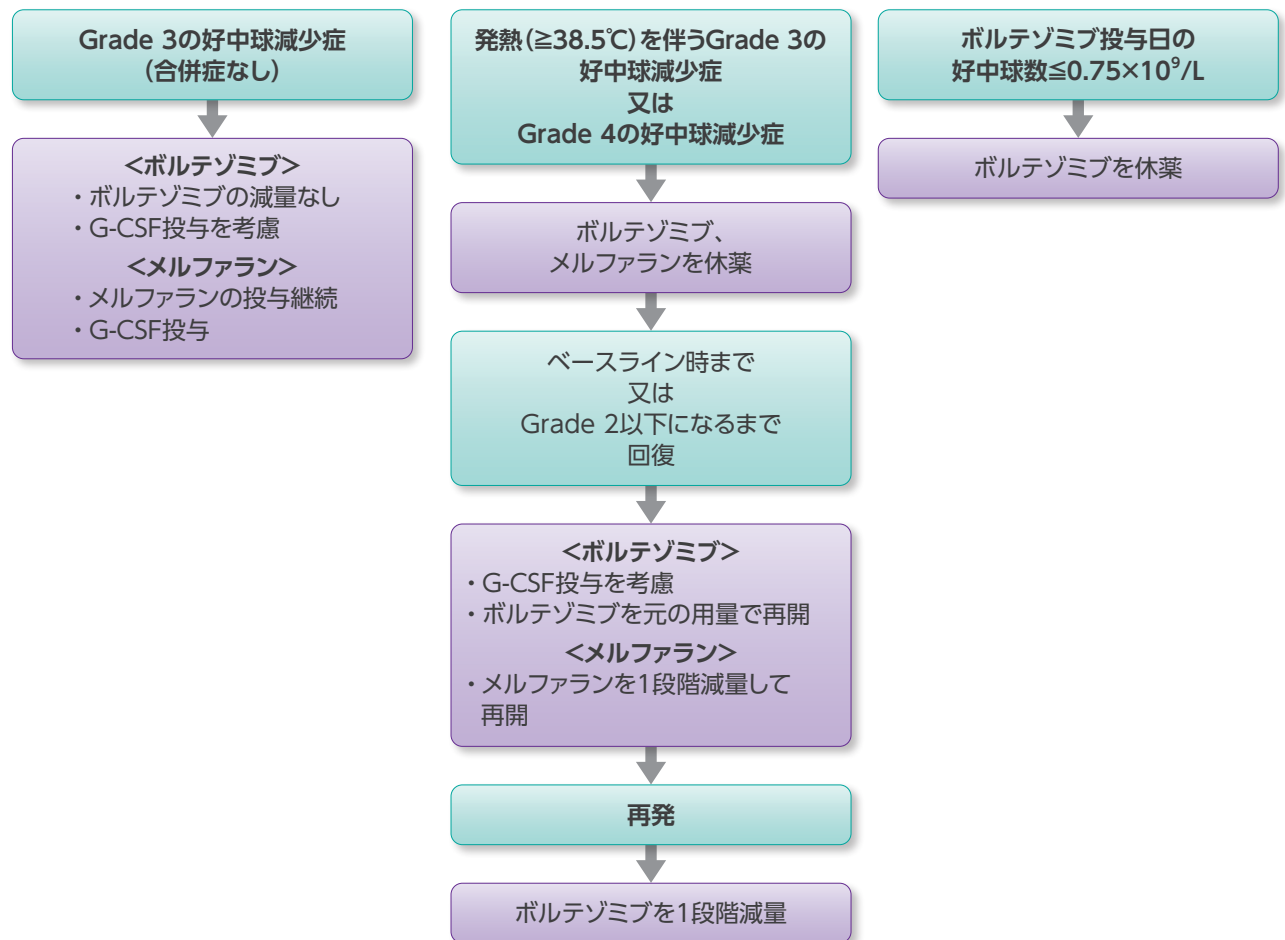
カルフィルゾミブに対する対応 (20160275 (CANDOR))



なお、併用療法にあたっては併用薬剤の最新の電子添文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電子添文等をご参照ください。

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。
- 未治療の多発性骨髄腫患者さんに対して、ボルテゾミブ、レナリドミド、及びデキサメタゾンと併用する場合、血小板減少が発現した場合には、本剤の休薬等、適切な処置を行ってください。詳細については、以下をご参照ください。
 - ・4) 骨髄抑制、血小板減少又は好中球減少発現時の対応: p60

参考 本剤の臨床試験時の処置

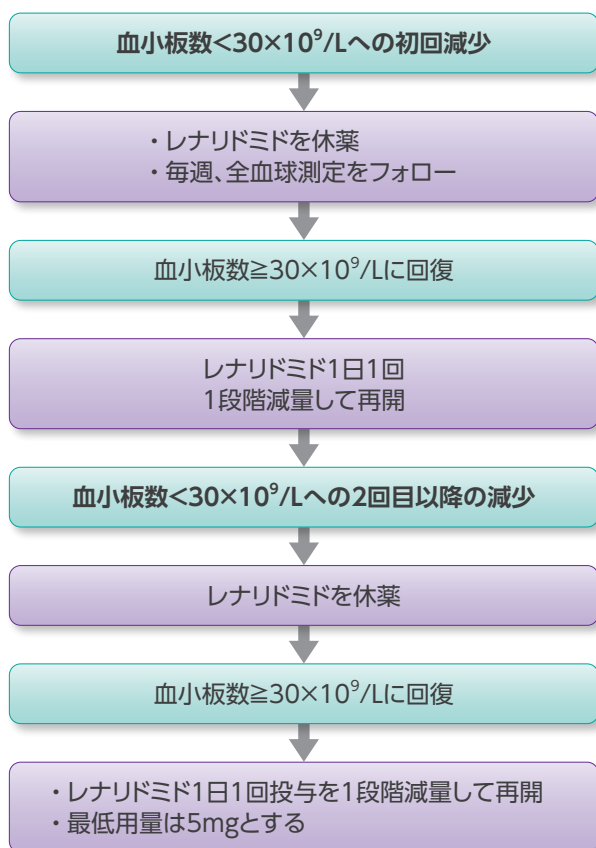
【MMY3012、MMY2040、MMY3013、MMY3019及びMMY3014試験】

〈本剤又はダラツムマブ点滴静注に対する対応〉

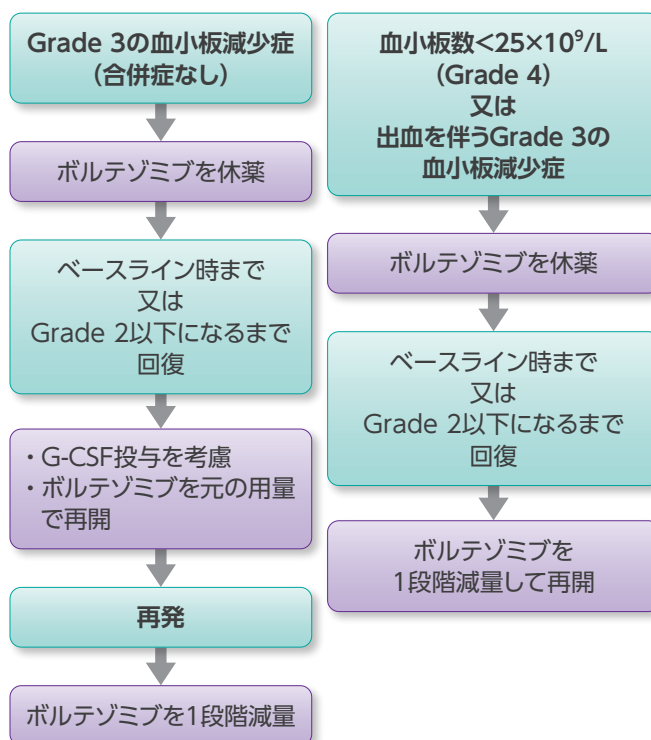
休薬	・血小板減少症：Grade 4 (MMY3013試験はGrade 3以上) ・出血を伴う血小板減少症：Grade 3
----	---

〈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電子添文等をご参照ください。

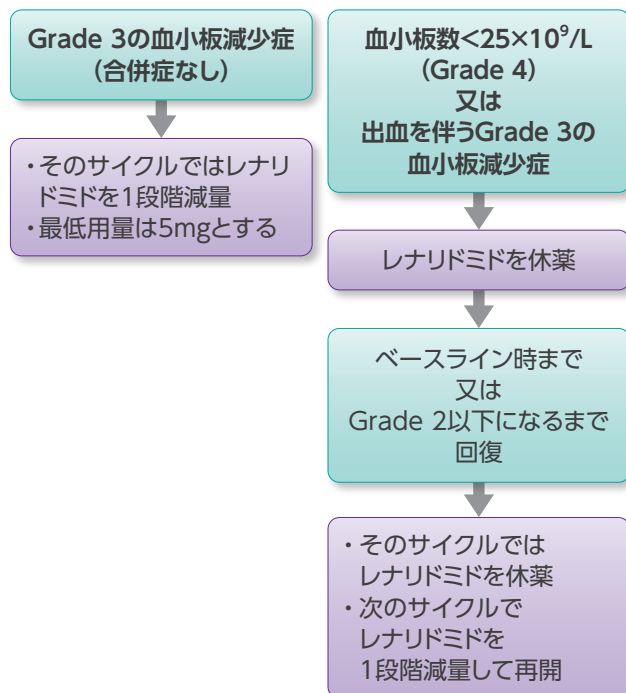
併用療法において (MMY2040試験)

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の順に減量しました。

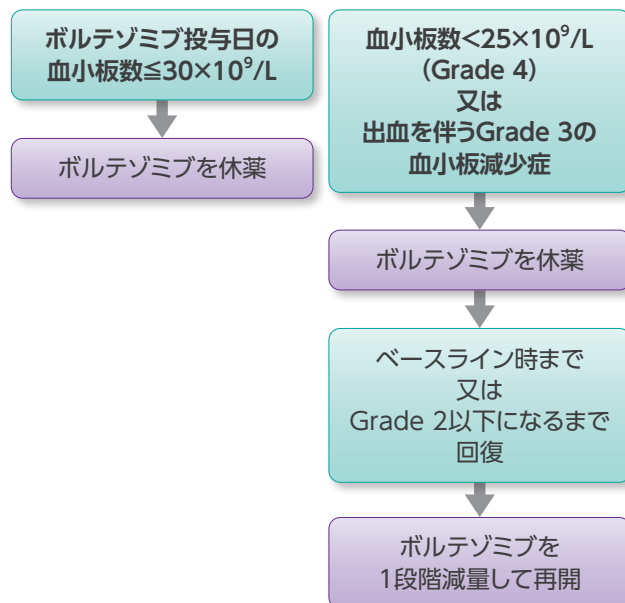
ボルテゾミブの用量は1.3mg/m²より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m²、0.7mg/m²、投与中止の順に減量しました。

メルファランへの対応は規定されていませんでした。

レナリドミドに対する対応 (MMY3019、MMY3014)



ボルテゾミブに対する対応 (MMY3019、MMY3014)



なお、併用療法にあたっては併用薬剤の最新の電子添文等をご参照ください。

併用療法において (MMY3019及びMMY3014試験)

レナリドミドの用量は25mgより開始し、毒性に応じて、20mg、15mg、10mg、5mg、投与中止の順に減量しました。

レナリドミドの用量は、MMY3014試験の維持療法期 (7サイクル以降) では、下表のとおり、10mgより開始した場合は、毒性に応じて、5mg、5mgをDay1～21に投与の順に調節しました。15mgに増量した場合は、毒性に応じて、10mg、5mg、5mgをDay1～21に投与の順に調節しました。

ボルテゾミブの用量は1.3mg/m²より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m²、0.7mg/m²、投与中止の順に減量しました。

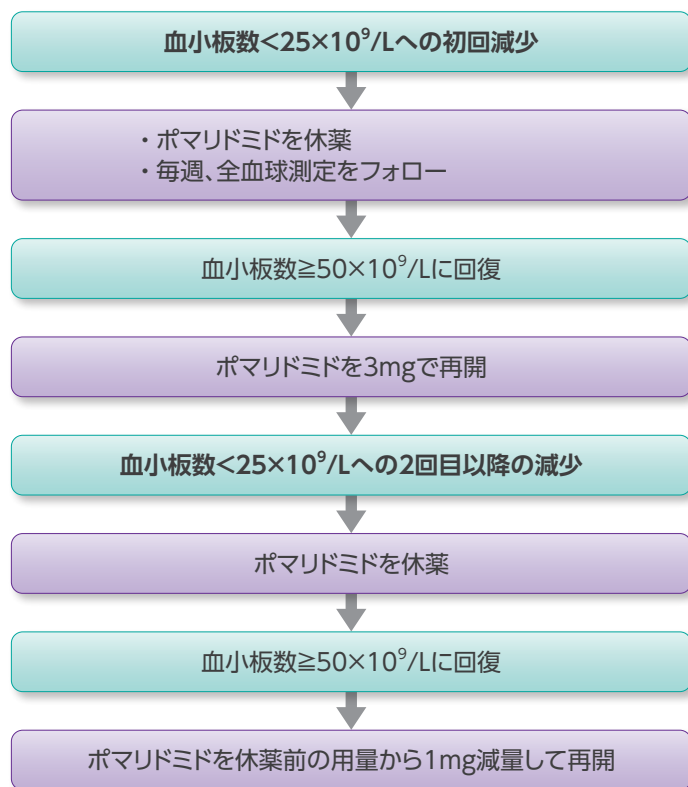
MMY3014試験の維持療法期 (7サイクル以降) におけるレナリドミドの用量調節基準

	開始投与量 (10mg)	増量時 (15mg) [*]
1段階減量	5mg	10mg
2段階減量	5mg (Day1～21、28日毎)	5mg
3段階減量	該当なし	5mg (Day1～21、28日毎)
	5mg (Day1～21、28日毎) を下回らない	

^{*}維持療法期の3サイクル投与後に忍容性が良好な場合、15mgに増量可とした。

〈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電子添文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

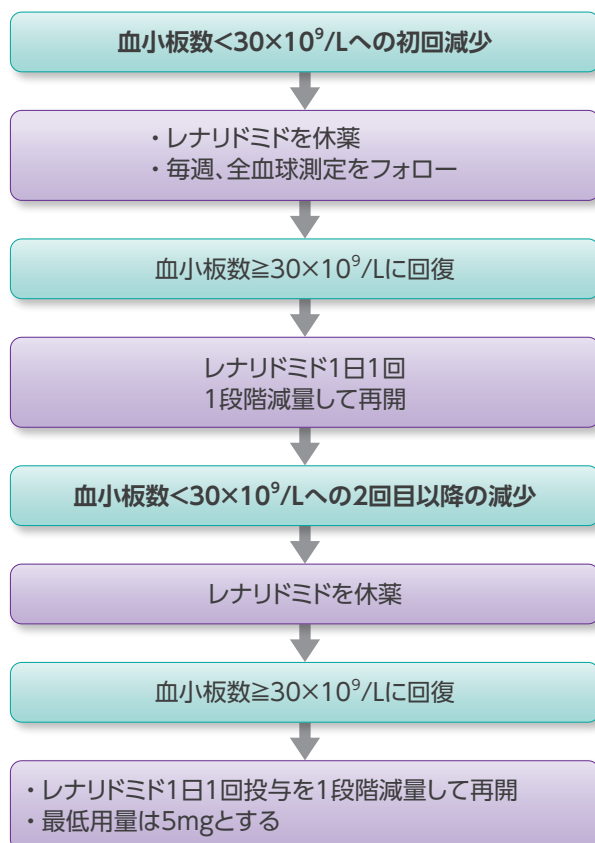
【MMY3003、MMY3004、MMY3007、MMY3008及び20160275 (CANDOR) 試験】

〈ドラツムマブ点滴静注に対する対応〉

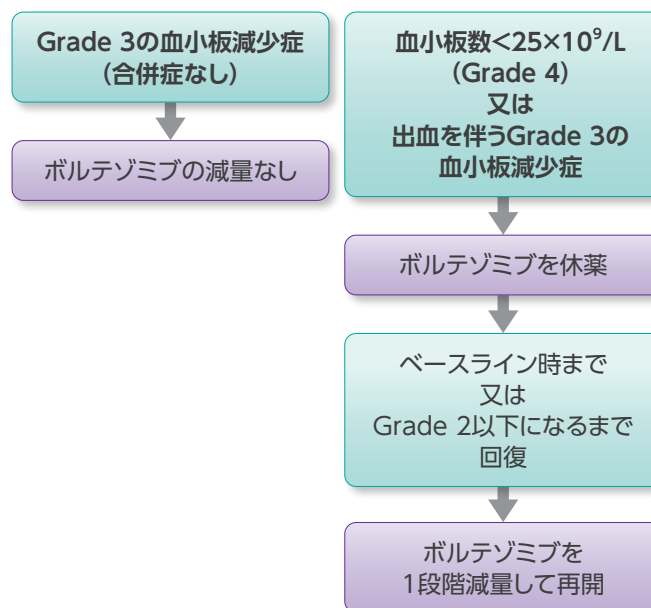
休薬	- 血小板減少症：Grade 4 - 出血を伴う血小板減少症：Grade 3以上
----	---

〈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〉

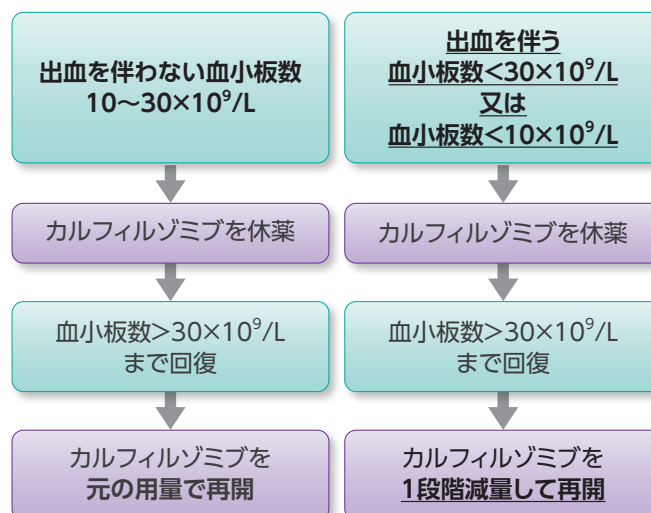
レナリドミドに対する対応 (MMY3003、MMY3008)



ボルテゾミブに対する対応 (MMY3004)



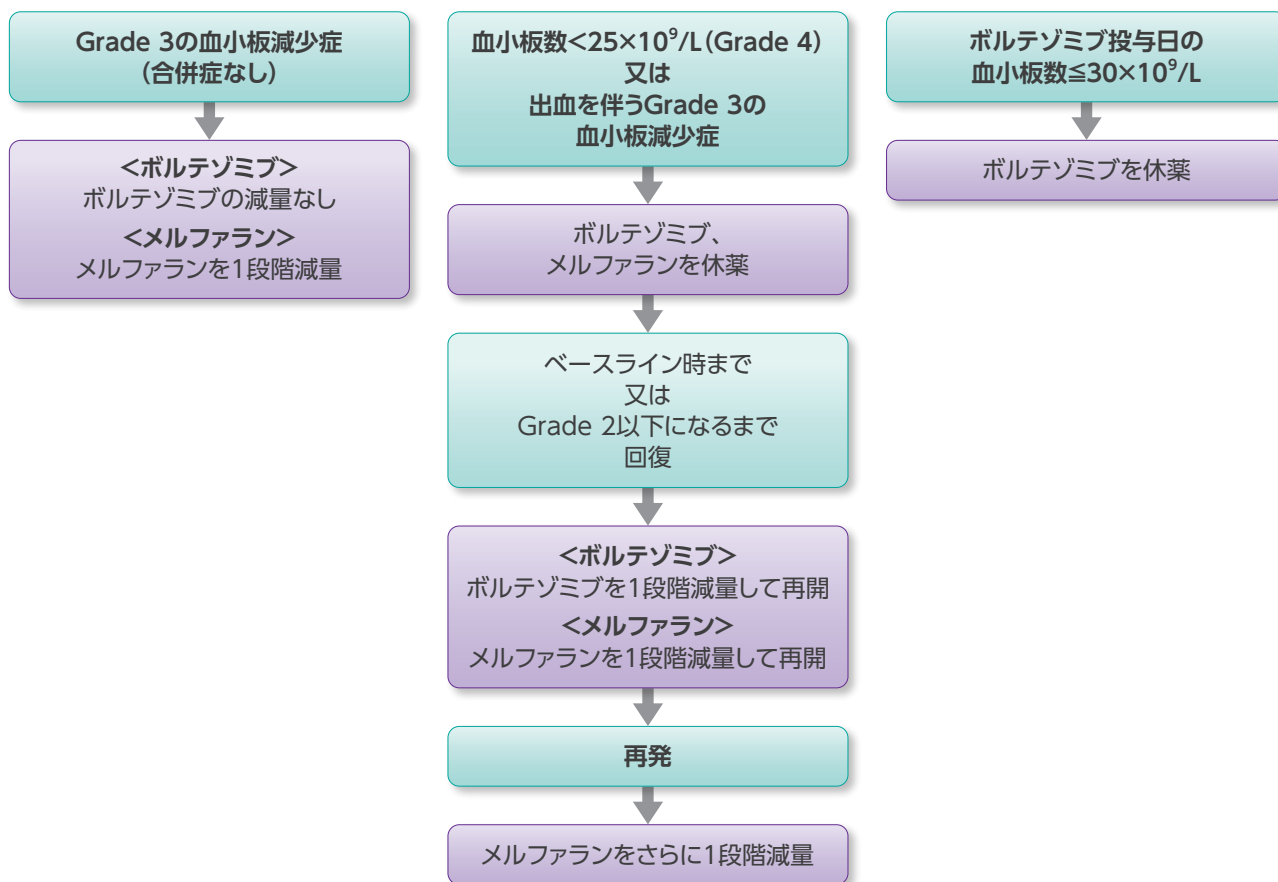
カルフィルゾミブに対する対応 [20160275 (CANDOR)]



なお、併用療法にあたっては併用薬剤の最新の電子添文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電子添文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

4) 骨髄抑制、血小板減少又は好中球減少発現時の対応

未治療の多発性骨髄腫患者に対して、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用する場合、骨髄抑制、血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等、適切な処置を行ってください。

本剤の休薬基準

有害事象 ^{注)}	処置
Grade 4の骨髄抑制(Grade 4のリンパ球減少症を除く) 出血を伴うGrade 3の血小板減少症(50,000/ μ L未満) Gradeを問わない発熱性好中球減少症 Gradeを問わない感染症を伴う好中球減少症	他に明らかな要因(併用薬又は基礎疾患(多発性骨髄腫)等)がない場合、ベースライン又はGrade 2以下に回復するまで本剤を休薬する。

注) GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して、テクリスタマブ(遺伝子組換え)と併用する場合、血液学的毒性が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等、適切な処置を行ってください。

本剤の休薬基準

副作用	重症度等 ^{注)}	処置
血液学的毒性	好中球数が500/ μ L未満 発熱性好中球減少症 好中球数が1,000/ μ L未満で、かつ感染症を伴う	好中球数が1,000/ μ L以上になるまで、本剤を休薬する。
	Grade 4の貧血	Grade 3以下になるまで、本剤を休薬する。
	血小板数が50,000/ μ L未満	血小板数が50,000/ μ L以上になるまで、本剤を休薬する。

注) GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

参考 レナリドミドの用法及び用量、用量調節・休薬の基準

未治療の多発性骨髄腫患者に対して、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用する場合、血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照しレナリドミドの休薬・減量等を考慮してください。

減量する場合のレナリドミドの投与量(本剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用時)

通常投与量	25mg
1段階減量	20mg
2段階減量	15mg
3段階減量	10mg
4段階減量	5mg
5段階減量	投与中止

減量する場合のレナリドミドの投与量(本剤との併用時)

	通常時	増量時
通常投与量	1日1回10mgを連日経口投与する。	1日1回15mgを連日経口投与する。
1段階減量	1日1回5mgを連日経口投与する。	1日1回10mgを連日経口投与する。
2段階減量	1日1回5mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。	1日1回5mgを連日経口投与する。
3段階減量	—	1日1回5mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。

レナリドミドの休薬・減量基準

有害事象 ^{注)}	処置
Grade 3又は4の好中球減少症(1,000/ μ L未満)	ベースライン又はGrade 2以下に回復するまでレナリドミドを休薬する。 回復後は、好中球減少症以外の骨髄抑制がない場合は休薬前の用量で再開する。好中球減少症以外の骨髄抑制がある場合は、1段階減量する。 再発が認められた場合は、1段階減量する。
Grade 3の血小板減少症(50,000/ μ L未満)(出血を伴わないもの)	発現したサイクルでの投与においてレナリドミドを1段階減量する。
Grade 3の出血を伴う血小板減少症(50,000/ μ L未満) Grade 4の血小板減少症(25,000/ μ L未満)	ベースライン又はGrade 2以下に回復するまでレナリドミドを休薬する。 回復後は、発現したサイクルでは休薬し、次のサイクル開始時点で1段階減量する。

注) GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

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 ^{※1}				MMY2040 ^{※2}	
投与群 (例数)		全体集団		日本人		本剤投与	
		本剤群 (n=260)	グラツムマブ 点滴静注群 (n=258)	本剤群 (n=18)	グラツムマブ 点滴静注群 (n=24)	DMPB コホート (n=67)	DLd コホート (n=65)
全感染症 および 寄生虫症 関連事象 ^{※3}	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

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

ドラキューロ[®]

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈多発性骨髄腫〉

7.3 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 (例数) ^{※4}		DPd-SC群 ^{※6} (n=142)	対照(Pd)群 (n=150)
全感染症および 寄生虫症関連事象 ^{※5}	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

MMY3019及びMMY3014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		MMY3019		MMY3014	
投与群 (例数) ^{※7}		DBLd群 (n=197)	対照(BLd)群 (n=195)	DBLd群 (n=351)	対照(BLd)群 (n=347)
全感染症および 寄生虫症関連事象 ^{※8}	全Grade	181(91.9%)	167(85.6%)	305(86.9%)	266(76.7%)
	Grade 3又は4	79(40.1%)	62(31.8%)	124(35.3%)	95(27.4%)
	Grade 5	16(8.1%)	12(6.2%)	8(2.3%)	9(2.6%)
上気道感染	全Grade	78(39.6%)	64(32.8%)	111(31.6%)	87(25.1%)
	Grade 3又は4	1(0.5%)	1(0.5%)	2(0.6%)	6(1.7%)
	Grade 5	0	0	0	0
COVID-19	全Grade	75(38.1%)	48(24.6%)	123(35.0%)	83(23.9%)
	Grade 3又は4	22(11.2%)	9(4.6%)	12(3.4%)	4(1.2%)
	Grade 5	7(3.6%)	5(2.6%)	2(0.6%)	1(0.3%)
肺炎	全Grade	48(24.4%)	39(20.0%)	64(18.2%)	38(11.0%)
	Grade 3又は4	28(14.2%)	25(12.8%)	37(10.5%)	21(6.1%)
	Grade 5	3(1.5%)	4(2.1%)	0	1(0.3%)
尿路感染	全Grade	41(20.8%)	29(14.9%)	34(9.7%)	27(7.8%)
	Grade 3又は4	7(3.6%)	5(2.6%)	4(1.1%)	1(0.3%)
	Grade 5	0	0	0	0
上咽頭炎	全Grade	35(17.8%)	22(11.3%)	58(16.5%)	39(11.2%)
	Grade 3又は4	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0
気管支炎	全Grade	29(14.7%)	19(9.7%)	68(19.4%)	39(11.2%)
	Grade 3又は4	1(0.5%)	1(0.5%)	2(0.6%)	1(0.3%)
	Grade 5	0	0	0	0
インフルエンザ	全Grade	27(13.7%)	15(7.7%)	21(6.0%)	23(6.6%)
	Grade 3又は4	3(1.5%)	1(0.5%)	2(0.6%)	0
	Grade 5	0	0	0	0

MedDRA ver. 23.0又は26.0 基本語(PT)

DBLd:本剤+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン, BLd:ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン

※7 安全性解析対象集団

※8 集計対象(MedDRA ver. 23.0又は26.0 器官別大分類(SOC)):感染症および寄生虫症

ダラキューロ®

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈多発性骨髄腫〉

7.3 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。

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。

MMY3019試験においてB型肝炎ウイルス再活性化がDBLd群に2例(1%)報告されましたが、投与中止や死亡に至ったB型肝炎ウイルス再活性化は認められませんでした。

MMY3014試験においてB型肝炎ウイルス再活性化がDBLd群及びBLd群に各5例(1.4%)報告されましたが、投与中止や死亡に至ったB型肝炎ウイルス再活性化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。

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 ^{*1}				MMY2040 ^{*2}	
投与群 (例数)		全体集団		日本人		本剤投与	
		本剤群 (n=260)	ダラツムマブ 点滴静注群 (n=258)	本剤群 (n=18)	ダラツムマブ 点滴静注群 (n=24)	DMPB コホート (n=67)	DLd コホート (n=65)
帯状疱疹	全Grade ^{*3}	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 ^{*3}	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 ウイルス感染	全Grade ^{*3}	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 (例数) ^{*4}		DPd-SC群 ^{*6} (n=142)	対照(Pd)群 (n=150)
帯状疱疹	全Grade ^{*5}	1 (0.7%)	0
	Grade 3又は4	1 (0.7%)	0
サイトメガロ ウイルス感染	全Grade ^{*5}	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。

MMY3019及びMMY3014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		MMY3019		MMY3014	
投与群 (例数) ^{※7}		DBLd群 (n=197)	対照(BLd)群 (n=195)	DBLd群 (n=351)	対照(BLd)群 (n=347)
带状疱疹	全Grade ^{※8}	10(5.1%)	10(5.1%)	18(5.1%)	23(6.6%)
	Grade 3又は4	0	2(1.0%)	2(0.6%)	1(0.3%)
带状疱疹再燃	全Grade ^{※8}	0	0	2(0.6%)	2(0.6%)
	Grade 3又は4	0	0	1(0.3%)	0
水痘带状疱疹ウイルス感染	全Grade ^{※8}	0	0	1(0.3%)	3(0.9%)
	Grade 3又は4	0	0	1(0.3%)	2(0.6%)
サイトメガロウイルス感染再燃	全Grade ^{※8}	1(0.5%)	0	5(1.4%)	2(0.6%)
	Grade 3又は4	1(0.5%)	0	1(0.3%)	1(0.3%)
サイトメガロウイルス感染	全Grade ^{※8}	0	1(0.5%)	2(0.6%)	3(0.9%)
	Grade 3又は4	0	0	2(0.6%)	1(0.3%)
サイトメガロウイルス性小腸炎	全Grade ^{※8}	0	0	1(0.3%)	1(0.3%)
	Grade 3又は4	0	0	1(0.3%)	0
サイトメガロウイルス性肺炎	全Grade ^{※8}	0	0	1(0.3%)	1(0.3%)
	Grade 3又は4	0	0	0	1(0.3%)
サイトメガロウイルス性腸炎	全Grade ^{※8}	0	0	0	1(0.3%)
	Grade 3又は4	0	0	0	1(0.3%)
サイトメガロウイルス検査陽性	全Grade ^{※8}	0	1(0.5%)	0	0
	Grade 3又は4	0	0	0	0

MedDRA ver. 23.0又は26.0 基本語(PT)

DBLd:本剤+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン、BLd:ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン

※7 安全性解析対象集団

※8 Grade 5の事象は認められなかった。

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。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して、テクリスタマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、感染症が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等、適切な処置を行ってください。

本剤の休薬基準

副作用		重症度等 ^{注)}	処置
感染症	テクリスタマブ（遺伝子組換え）の漸増期	全Grade	活動性感染症の場合、回復するまで本剤を休薬する。
	テクリスタマブ（遺伝子組換え）の継続投与期	Grade 3又は4	Grade 1以下に改善し、症状が無くなるまで本剤を休薬する。

注) GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

〈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、MMY3013、MMY3019及びMMY3014試験】

〈本剤又はダラツマブ点滴静注に対する対応〉

休薬	・感染症：Grade 3以上 ・感染症を伴う好中球減少症：全Grade
----	--

〈带状疱疹の予防〉

带状疱疹の予防は、MMY3012、MMY3019及びMMY3014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。

腫瘍崩壊症候群(TLS)

1) 発現状況

MMY3012*、MMY2040、MMY3013及びMMY3014試験において、TLSは認められませんでした。

MMY3019試験において、DBLd群の3例(Grade 3が2例、Grade 4が1例)、BLd群の1例(Grade 4)にTLSが認められました。重篤なTLSはDBLd群が2例、BLd群が1例でした。

* 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、フェブキシスタット、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ドンス等を参考に、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、MMY3013、MMY3019及びMMY3014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には、施設基準に基づいて予防的な治療(例えば、水分補充、利尿剤*、アロプリノール*、尿酸排泄促進剤*投与等)を行うことが推奨されていました。
- 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、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※¹ (有害事象)

例数 (%)

試験		MMY3012※ ²		MMY2040※ ³	
投与群 (例数)		本剤群 (n=260)	ダラツムマブ 点滴静注群 (n=258)	本剤投与	
				DMPBコホート (n=67)	DLdコホート (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

※¹ 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

※² 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。

※³ 全投与解析対象集団

MMY3013試験でみられた間質性肺疾患※⁴ (有害事象)

例数 (%)

試験		MMY3013	
投与群 (例数)※ ⁵		DPd-SC群※ ⁶ (n=142)	対照 (Pd) 群 (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

※⁴ 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

※⁵ 安全性解析対象集団

※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。

ダラキューロ®

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

〈多発性骨髄腫〉

7.3 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

MMY3019及びMMY3014試験のDBLd群でみられた間質性肺疾患^{※7}(有害事象)

例数(%)

試験		MMY3019	MMY3014
投与群 (例数) ^{※8}		DBLd群 (n=197)	DBLd群 (n=351)
肺臓炎	全Grade	1 (0.5%)	3 (0.9%)
	Grade 3又は4	0	1 (0.3%)
	Grade 5	0	0
急性呼吸窮迫症候群	全Grade	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	Grade 3又は4	0	0
	Grade 5	0	0
細気管支炎	全Grade	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	Grade 3又は4	0	0
	Grade 5	0	0
間質性肺疾患	全Grade	1 (0.5%)	1 (0.3%)
	Grade 3又は4	0	0
	Grade 5	0	0
過敏性肺臓炎	全Grade	1 (0.5%)	0
	Grade 3又は4	0	0
	Grade 5	0	0
肺陰影	全Grade	1 (0.5%)	0
	Grade 3又は4	0	0
	Grade 5	0	0

MedDRA ver. 26.0 基本語(PT)

DBLd:本剤+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン

※7 集計対象:MedDRA SMQ (MedDRA ver. 26.0)の「間質性肺疾患」(狭域)に該当するMedDRA PT

※8 安全性解析対象集団

溶血

1)発現状況

MMY3012^{*}、MMY2040、MMY3013、MMY3019及びMMY3014試験において、溶血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)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^{*}投与を考慮してください。

^{*} 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。

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

ダラキューロ[®]

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈多発性骨髄腫〉

7.3 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。

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^{※1} (有害事象)

例数 (%)

試験	MMY3012 ^{※2}	MMY2040 ^{※3}	
投与群 (例数)	本剤群 (n=260)	DMPBコホート (n=67)	DLdコホート (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+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 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。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^{※4} (有害事象)

例数 (%)

試験	MMY3013
投与群 (例数) ^{※5}	DPd-SC群 ^{※6} (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 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

※5 安全性解析対象集団

※6 DPd-SC群はDPd群149例のうちグ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。

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。

MMY3019及びMMY3014試験のいずれかのDBLd群で1%以上の割合でみられた注射部位反応※7(有害事象)

例数(%)

試験	MMY3019	MMY3014
投与群 (例数)※8	DBLd群 (n=197)	DBLd群 (n=351)
	全Grade	全Grade
注射部位反応全発現例	24(12.2%)	19(5.4%)
注射部位紅斑	10(5.1%)	9(2.6%)
発疹	5(2.5%)	3(0.9%)
注射部位内出血	2(1.0%)	0
注射部位反応	2(1.0%)	0

MedDRA ver. 23.0又は26.0 基本語(PT)

DBLd:本剤+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン

※7 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

※8 安全性解析対象集団

MMY3019試験において、治験薬の休薬に至った注射部位反応が2例に認められ、MMY3014試験において、本剤の休薬に至った注射部位反応が1例に認められました。

MMY3019試験及びMMY3014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。

ダラキューロ®

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈多発性骨髄腫〉

7.3 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

ドラザレックス[®] (ドラツムマブ点滴静注製剤) から ドラキューロ[®]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[※] (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。

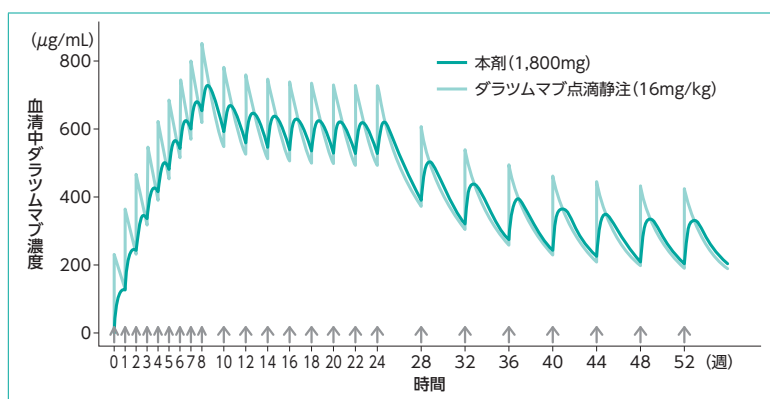
MPB:メルファラン+プレドニゾン+ボルテゾミブ

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_{max}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。

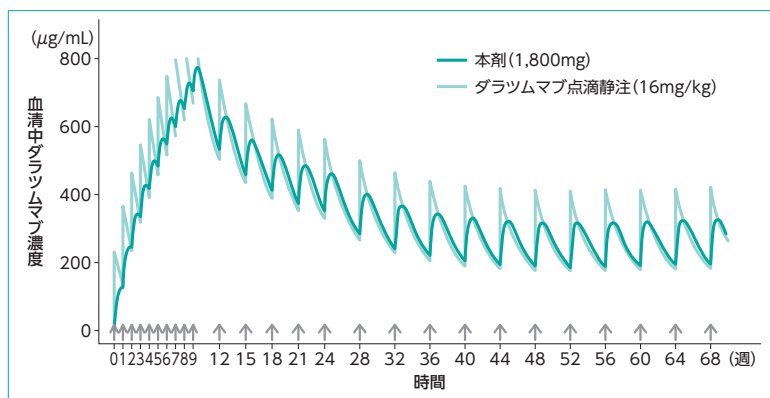
予測血清中ダラツムマブ濃度-時間推移

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



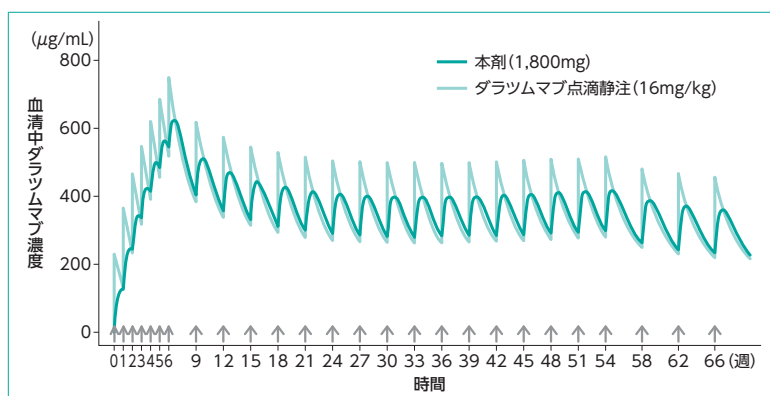
B法: 1週間隔で9回、3週間隔で5回、その後4週間隔で投与した場合

[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 (例数)	本剤群				グラツマブ点滴静注群			
	55kg以下 (n=34)	55kg超 65kg以下 (n=59)	65kg超 85kg以下 (n=102)	85kg超 (n=65)	55kg以下 (n=40)	55kg超 65kg以下 (n=52)	65kg超 85kg以下 (n=105)	85kg超 (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 (例数)	本剤群		グラツマブ点滴静注群	
	55kg以下 (n=34)	55kg超65kg以下 (n=59)	55kg以下 (n=40)	55kg超65kg以下 (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 (例数)	本剤群		グラツマブ点滴静注群	
	55kg以下 (n=34)	55kg超65kg以下 (n=59)	55kg以下 (n=40)	55kg超65kg以下 (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 (例数)	本剤群		グラツマブ点滴静注群	
	55kg以下 (n=34)	55kg超65kg以下 (n=59)	55kg以下 (n=40)	55kg超65kg以下 (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 (例数)	DMPBコホート			
	55kg以下 (n=13)	55kg超65kg以下 (n=19)	65kg超85kg以下 (n=25)	85kg超 (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 (例数)	DMPBコホート			
	55kg以下 (n=13)	55kg超65kg以下 (n=19)	65kg超85kg以下 (n=25)	85kg超 (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 (例数)	DLdコホート			
	55kg以下 (n=3)	55kg超65kg以下 (n=6)	65kg超85kg以下 (n=33)	85kg超 (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。

ダラキューロ®

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈多発性骨髄腫〉

7.3 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。

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 (例数)	DPd-SC群 ^{※1,2}			
	55kg以下 (n=7)	55kg超65kg以下 (n=39)	65kg超85kg以下 (n=64)	85kg超 (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 (例数)	DPd-SC群 ^{※3,4}			
	55kg以下 (n=7)	55kg超65kg以下 (n=39)	65kg超85kg以下 (n=64)	85kg超 (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 (例数)	DPd-SC群 ^{※5,6}			
	55kg以下 (n=7)	55kg超65kg以下 (n=39)	65kg超85kg以下 (n=64)	85kg超 (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。

MMY3019試験

DBLd群の体重別の安全性の概要:

例数 (%)

投与群	DBLd群 ^{※7}		
体重別集団 (例数)	65kg以下 (n=58)	65kg超85kg以下 (n=101)	85kg超 (n=38)
全有害事象	58 (100.0%)	101 (100.0%)	38 (100.0%)
Grade 3又は4の有害事象	56 (96.6%)	90 (89.1%)	36 (94.7%)
死亡に至った有害事象	8 (13.8%)	17 (16.8%)	8 (21.1%)
重篤な有害事象	42 (72.4%)	73 (72.3%)	27 (71.1%)
投与中止に至った有害事象	3 (5.2%)	9 (8.9%)	3 (7.9%)

DBLd: 本剤+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン

※7 安全性解析対象集団

DBLd群の体重別の骨髄抑制の発現率:

例数 (%)

投与群	DBLd群 ^{※8}		
体重別集団 (例数)	65kg以下 (n=58)	65kg超85kg以下 (n=101)	85kg超 (n=38)
好中球減少症	全Grade	29 (50.0%)	61 (60.4%)
	Grade 3又は4	21 (36.2%)	52 (51.5%)
	重篤	2 (3.4%)	1 (1.0%)
血小板減少症	全Grade	24 (41.4%)	47 (46.5%)
	Grade 3又は4	13 (22.4%)	30 (29.7%)
	重篤	1 (1.7%)	2 (2.0%)
リンパ球減少症	全Grade	12 (20.7%)	18 (17.8%)
	Grade 3又は4	8 (13.8%)	11 (10.9%)
	重篤	0	0
白血球減少症	全Grade	8 (13.8%)	14 (13.9%)
	Grade 3又は4	5 (8.6%)	9 (8.9%)
	重篤	1 (1.7%)	1 (1.0%)

MedDRA ver. 23.0 基本語(PT)

DBLd: 本剤+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン

※8 安全性解析対象集団

MMY3014試験

DBLd群の体重別の安全性の概要:

例数 (%)

投与群	DBLd群 ^{※9}		
体重別集団 (例数)	65kg以下 (n=82)	65kg超85kg以下 (n=174)	85kg超 (n=95)
全有害事象	82 (100.0%)	172 (98.9%)	95 (100.0%)
Grade 3又は4の有害事象	78 (95.1%)	155 (89.1%)	88 (92.6%)
死亡に至った有害事象	0	9 (5.2%)	4 (4.2%)
重篤な有害事象	36 (43.9%)	100 (57.5%)	64 (67.4%)
投与中止に至った有害事象	5 (6.1%)	18 (10.3%)	8 (8.4%)

DBLd: 本剤+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン

※9 安全性解析対象集団

DBLd群の体重別の骨髄抑制の発現率:

例数 (%)

投与群		DBLd群※10		
体重別集団 (例数)		65kg以下 (n=82)	65kg超85kg以下 (n=174)	85kg超 (n=95)
好中球減少症	全Grade	66 (80.5%)	113 (64.9%)	64 (67.4%)
	Grade 3又は4	63 (76.8%)	100 (57.5%)	55 (57.9%)
	重篤	0	0	2 (2.1%)
血小板減少症	全Grade	39 (47.6%)	90 (51.7%)	41 (43.2%)
	Grade 3又は4	18 (22.0%)	54 (31.0%)	30 (31.6%)
	重篤	0	0	0
リンパ球減少症	全Grade	8 (9.8%)	6 (3.4%)	6 (6.3%)
	Grade 3又は4	5 (6.1%)	3 (1.7%)	6 (6.3%)
	重篤	0	0	0
白血球減少症	全Grade	11 (13.4%)	11 (6.3%)	9 (9.5%)
	Grade 3又は4	4 (4.9%)	3 (1.7%)	6 (6.3%)
	重篤	0	0	0

MedDRA ver. 26.0 基本語 (PT)

DBLd:本剤+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン

※10 安全性解析対象集団

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 (例数)	日本人患者		外国人患者	
	本剤群 (n=18)	グラツムマブ点滴静注群 (n=24)	本剤群 (n=242)	グラツムマブ点滴静注群 (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。

ドラキューロ® 治療を
開始する前に

患者さんへの
事前説明と同意取得

流れ
ドラキューロ® 投与の

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

ドラキューロ®

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈多発性骨髄腫〉

7.3 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。

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 投与群 (例数)	MMY3012 ^{※1}		MMY2040 ^{※2}	
	本剤群 (n=260)	グラツムマブ 点滴静注群 (n=258)	本剤投与	
			DMPBコホート (n=67)	DLdコホート (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シー	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 投与群 (例数)	MMY3012 ^{※1}		MMY2040 ^{※2}	
	本剤群 (n=260)	グラツムマブ 点滴静注群 (n=258)	本剤投与	
			DMPBコホート (n=67)	DLdコホート (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 投与群 (例数) ^{※3}	MMY3013	
	DPd-SC群 ^{※4} (n=142)	対照 (Pd) 群 (n=150)
有害事象全発現例	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)

〈多発性骨髄腫〉

7.3 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 投与群 (例数) ^{※3}	MMY3013	
	DPd-SC群 ^{※4} (n=142)	対照(Pd)群 (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。

MMY3019又はMMY3014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 投与群 (例数) ^{*5}	MMY3019		MMY3014	
	DBLd群 (n=197)	対照 (BLd) 群 (n=195)	DBLd群 (n=351)	対照 (BLd) 群 (n=347)
有害事象全発現例	197 (100.0%)	195 (100.0%)	349 (99.4%)	344 (99.1%)
感染症および寄生虫症	181 (91.9%)	167 (85.6%)	305 (86.9%)	266 (76.7%)
上気道感染	78 (39.6%)	64 (32.8%)	111 (31.6%)	87 (25.1%)
COVID-19	75 (38.1%)	48 (24.6%)	123 (35.0%)	83 (23.9%)
肺炎	48 (24.4%)	39 (20.0%)	64 (18.2%)	38 (11.0%)
尿路感染	41 (20.8%)	29 (14.9%)	34 (9.7%)	27 (7.8%)
上咽頭炎	35 (17.8%)	22 (11.3%)	58 (16.5%)	39 (11.2%)
気管支炎	29 (14.7%)	19 (9.7%)	68 (19.4%)	39 (11.2%)
インフルエンザ	27 (13.7%)	15 (7.7%)	21 (6.0%)	23 (6.6%)
血液およびリンパ系障害	163 (82.7%)	126 (64.6%)	292 (83.2%)	254 (73.2%)
好中球減少症	110 (55.8%)	76 (39.0%)	243 (69.2%)	204 (58.8%)
血小板減少症	92 (46.7%)	66 (33.8%)	170 (48.4%)	119 (34.3%)
貧血	73 (37.1%)	62 (31.8%)	78 (22.2%)	72 (20.7%)
リンパ球減少症	36 (18.3%)	34 (17.4%)	20 (5.7%)	9 (2.6%)
白血球減少症	28 (14.2%)	19 (9.7%)	31 (8.8%)	14 (4.0%)
発熱性好中球減少症	7 (3.6%)	4 (2.1%)	34 (9.7%)	38 (11.0%)
神経系障害	161 (81.7%)	155 (79.5%)	262 (74.6%)	253 (72.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	110 (55.8%)	119 (61.0%)	188 (53.6%)	179 (51.6%)
浮動性めまい	41 (20.8%)	41 (21.0%)	27 (7.7%)	34 (9.8%)
頭痛	30 (15.2%)	16 (8.2%)	31 (8.8%)	37 (10.7%)
神経痛	28 (14.2%)	30 (15.4%)	35 (10.0%)	30 (8.6%)
錯感覚	25 (12.7%)	18 (9.2%)	46 (13.1%)	42 (12.1%)
味覚不全	19 (9.6%)	22 (11.3%)	24 (6.8%)	16 (4.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	159 (80.7%)	147 (75.4%)	265 (75.5%)	255 (73.5%)
末梢性浮腫	83 (42.1%)	76 (39.0%)	72 (20.5%)	74 (21.3%)
疲労	63 (32.0%)	60 (30.8%)	84 (23.9%)	92 (26.5%)
無力症	51 (25.9%)	40 (20.5%)	94 (26.8%)	89 (25.6%)
発熱	46 (23.4%)	30 (15.4%)	111 (31.6%)	109 (31.4%)
注射部位紅斑	25 (12.7%)	10 (5.1%)	17 (4.8%)	5 (1.4%)
インフルエンザ様疾患	24 (12.2%)	21 (10.8%)	39 (11.1%)	33 (9.5%)
倦怠感	10 (5.1%)	20 (10.3%)	14 (4.0%)	10 (2.9%)
胃腸障害	157 (79.7%)	159 (81.5%)	287 (81.8%)	268 (77.2%)
下痢	112 (56.9%)	115 (59.0%)	214 (61.0%)	188 (54.2%)
便秘	75 (38.1%)	82 (42.1%)	119 (33.9%)	118 (34.0%)
悪心	49 (24.9%)	48 (24.6%)	71 (20.2%)	58 (16.7%)
腹痛	31 (15.7%)	20 (10.3%)	31 (8.8%)	37 (10.7%)
消化不良	26 (13.2%)	17 (8.7%)	30 (8.5%)	24 (6.9%)
嘔吐	23 (11.7%)	23 (11.8%)	38 (10.8%)	28 (8.1%)

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

付録

試験	MMY3019		MMY3014	
投与群 (例数) ^{※5}	DBLd群 (n=197)	対照(BLd)群 (n=195)	DBLd群 (n=351)	対照(BLd)群 (n=347)
筋骨格系および結合組織障害	146(74.1%)	142(72.8%)	215(61.3%)	197(56.8%)
背部痛	55(27.9%)	43(22.1%)	80(22.8%)	66(19.0%)
関節痛	45(22.8%)	39(20.0%)	62(17.7%)	69(19.9%)
筋力低下	38(19.3%)	29(14.9%)	11(3.1%)	14(4.0%)
筋痙攣	36(18.3%)	31(15.9%)	67(19.1%)	56(16.1%)
四肢痛	35(17.8%)	30(15.4%)	40(11.4%)	38(11.0%)
筋骨格痛	24(12.2%)	21(10.8%)	11(3.1%)	7(2.0%)
代謝および栄養障害	120(60.9%)	105(53.8%)	141(40.2%)	119(34.3%)
低カリウム血症	58(29.4%)	25(12.8%)	51(14.5%)	44(12.7%)
食欲減退	42(21.3%)	39(20.0%)	30(8.5%)	22(6.3%)
低カルシウム血症	28(14.2%)	18(9.2%)	24(6.8%)	27(7.8%)
高血糖	24(12.2%)	19(9.7%)	18(5.1%)	16(4.6%)
低ナトリウム血症	15(7.6%)	20(10.3%)	7(2.0%)	13(3.7%)
皮膚および皮下組織障害	118(59.9%)	110(56.4%)	189(53.8%)	179(51.6%)
発疹	50(25.4%)	48(24.6%)	82(23.4%)	94(27.1%)
そう痒症	21(10.7%)	22(11.3%)	26(7.4%)	16(4.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	112(56.9%)	86(44.1%)	171(48.7%)	132(38.0%)
咳嗽	53(26.9%)	38(19.5%)	85(24.2%)	51(14.7%)
呼吸困難	35(17.8%)	29(14.9%)	37(10.5%)	24(6.9%)
眼障害	92(46.7%)	88(45.1%)	70(19.9%)	63(18.2%)
白内障	55(27.9%)	51(26.2%)	16(4.6%)	6(1.7%)
霧視	24(12.2%)	19(9.7%)	18(5.1%)	16(4.6%)
精神障害	91(46.2%)	96(49.2%)	132(37.6%)	106(30.5%)
不眠症	63(32.0%)	63(32.3%)	95(27.1%)	61(17.6%)
血管障害	90(45.7%)	73(37.4%)	100(28.5%)	87(25.1%)
高血圧	35(17.8%)	14(7.2%)	30(8.5%)	21(6.1%)
低血圧	31(15.7%)	23(11.8%)	23(6.6%)	16(4.6%)
臨床検査	79(40.1%)	80(41.0%)	111(31.6%)	104(30.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26(13.2%)	27(13.8%)	57(16.2%)	51(14.7%)
体重減少	15(7.6%)	22(11.3%)	12(3.4%)	8(2.3%)
腎および尿路障害	74(37.6%)	60(30.8%)	57(16.2%)	41(11.8%)
腎機能障害	14(7.1%)	20(10.3%)	11(3.1%)	7(2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	72(36.5%)	58(29.7%)	69(19.7%)	58(16.7%)
挫傷	24(12.2%)	20(10.3%)	6(1.7%)	2(0.6%)
心臓障害	56(28.4%)	49(25.1%)	60(17.1%)	35(10.1%)
心房細動	17(8.6%)	20(10.3%)	18(5.1%)	8(2.3%)

MedDRA ver. 23.0又は26.0 器官別大分類(SOC)、基本語(PT)

DBLd:本剤+ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン、BLd:ボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン

※5 安全性解析対象集団

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 投与群 (例数) ※ ²	MMY3003		MMY3004		MMY1005	
	DLd群 (n=283)		DBd群 (n=243)		DBd群 (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^{※4} (有害事象)

例数 (%)

試験	20160275 (CANDOR)	
投与群 (例数) ^{※5}	DCd群 (n=308)	
	全Grade	Grade 3以上 ^{※6}
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^{※7} (有害事象)

例数 (%)

試験	MMY1001 ^{※8}			
投与群 (例数) ^{※9}	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 ^{※10}	全Grade	Grade 3以上 ^{※10}
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 ^{※8}			
投与群 (例数) ^{※9}	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 ^{※10}	全Grade	Grade 3以上 ^{※10}
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/m²とし、その後は70mg/m²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

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^{※11}(有害事象)

例数(%)

試験	MMY3007	
投与群 (例数) ^{※12}	DMPB群 (n=333)	
	全Grade	Grade 3以上 ^{※13}
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^{※14}(有害事象)

例数(%)

試験	MMY3008		MMY1006	
投与群 (例数) ^{※15}	DLd群 (n=364)		DLd群 (n=7)	
	全Grade	Grade 3以上 ^{※16}	全Grade	Grade 3以上 ^{※16}
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 投与群 (例数) ^{※15}	MMY3008		MMY1006	
	DLd群 (n=364)		DLd群 (n=7)	
	全Grade	Grade 3以上 ^{※16}	全Grade	Grade 3以上 ^{※16}
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^{※1} (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 (サイクル数 ^{※2})	症例数	全Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全Grade)	症例数	全Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (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^{※3}(有害事象)の 発現状況

例数(%)

試験	20160275 (CANDOR)			
投与群	DCd群			
投与時期 (サイクル数 ^{※4})	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^{※5} (有害事象) の発現状況

例数 (%)

試験	MMY1001 ^{※6}							
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 (サイクル数 ^{※7})	症例数	全Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全Grade)	症例数	全Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (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/m²とし、その後は70mg/m²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^{※8} (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 (サイクル数 ^{※9})	症例数	全Grade	Grade 3以上	初回発現症例 (全Grade)	症例数	全Grade	Grade 3以上	初回発現症例 (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 ^{*1}						単剤投与 ^{*2}	
		日本人						統合解析 データ ^{*3}	日本人
		MMY3003		MMY3004		MMY3003		MMY1005	MMY1002
投与群 (例数)		対照(Ld)群 (n=281)	DLd群 (n=283)	対照(Bd)群 (n=237)	DBd群 (n=243)	対照(Ld)群 (n=15)	DLd群 (n=20)	DBd群 (n=8)	単剤群 (n=156)
好中球減少	全Grade ^{*4}	121 (43.1%)	168 (59.4%)	22 (9.3%)	43 (17.7%)	6 (40.0%)	12 (60.0%)	3 (37.5%)	34 (21.8%)
	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%)
	Grade 4	20 (7.1%)	48 (17.0%)	1 (0.4%)	7 (2.9%)	2 (13.3%)	4 (20.0%)	0	4 (2.6%)
発熱性好中球減少症	全Grade ^{*4}	7 (2.5%)	16 (5.7%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	0	0	0	0
	Grade 3	6 (2.1%)	12 (4.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	0	0	0
	Grade 4	1 (0.4%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
リンパ球減少	全Grade ^{*4}	15 (5.3%)	17 (6.0%)	9 (3.8%)	32 (13.2%)	8 (53.3%)	8 (40.0%)	5 (62.5%)	9 (5.8%)
	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%)
	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%)
血小板減少	全Grade ^{*4}	77 (27.4%)	76 (26.9%)	104 (43.9%)	143 (58.8%)	6 (40.0%)	3 (15.0%)	7 (87.5%)	31 (19.9%)
	Grade 3	24 (8.5%)	18 (6.4%)	45 (19.0%)	64 (26.3%)	1 (6.7%)	0	3 (37.5%)	13 (8.3%)
	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%)

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剤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 ^{*5}				日本人	
		20160275 (CANDOR)		MMY1001 ^{*6}		20160275 (CANDOR)	
投与群 (例数)		対照(Cd)群 (n=153)	DCd群 (n=308)	DCd群 (n=85)	対照(Cd)群 (n=11)	DCd群 (n=20)	
好中球減少	全Grade ^{*7}	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 ^{*7}	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 ^{*7}	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 ^{*7}	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

^{*5} 安全性解析対象集団

^{*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/m²とし、その後は70mg/m²とされた。

^{*7} 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 (%)

試験		併用療法 ^{※8}			
		MMY3007		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)
好中球減少	全Grade ^{※9}	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 ^{※9}	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 ^{※9}	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 ^{※9}	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 (%)

試験		併用療法 ^{※10}		
		MMY3008		日本人
		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 ^{※11}	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 ^{※11}	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 ^{※11}	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 ^{※11}	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 ^{※1}							単独投与 ^{※2}	
						日本人			統合解析データ ^{※3}	日本人 MMY1002
		MMY3003		MMY3004		MMY3003		MMY1005		
投与群 (例数)		対照(Ld)群 (n=281)	DLd群 (n=283)	対照(Bd)群 (n=237)	DBd群 (n=243)	対照(Ld)群 (n=15)	DLd群 (n=20)	DBd群 (n=8)	単剤群 (n=156)	単剤群 (n=5)
全感染症 および 寄生虫症 関連事象 ^{※4}	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

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。

ドラキニール® 治療を
開始する前に

患者さんへの
事前説明と同意取得

流れ
ドラキニール® 投与の

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

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 ^{※5}			日本人	
		20160275 (CANDOR)	MMY1001 ^{※6}		20160275 (CANDOR)	
投与群 (例数)		対照 (Cd) 群 (n=153)	DCd群 (n=308)	DCd群 (n=85)	対照 (Cd) 群 (n=11)	DCd群 (n=20)
全感染症および 寄生虫症関連事象 ^{※7}	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/m²とし、その後は70mg/m²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 ^{※8}		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)
全感染症および 寄生虫症関連事象 ^{※9}	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: グ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 器別大分類(SOC)): 感染症および寄生虫症

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

副作用の発現状況及び対応等

付録

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 ^{※10}		日本人
		MMY3008		MMY1006
投与群 (例数)		対照(Ld)群 (n=365)	DLd群 (n=364)	DLd群 (n=7)
全感染症および寄生虫症関連事象 ^{※11}	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 ^{※1}							単独投与 ^{※2}	
						日本人				日本人
試験		MMY3003		MMY3004		MMY3003		MMY1005	統合解析 データ ^{※3}	MMY1002
投与群 (例数)		対照(Ld)群 (n=281)	Dld群 (n=283)	対照(Bd)群 (n=237)	DBd群 (n=243)	対照(Ld)群 (n=15)	Dld群 (n=20)	DBd群 (n=8)	単剤群 (n=156)	単剤群 (n=5)
帯状疱疹	全Grade ^{※4}	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 ^{※4}	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 ^{※4}	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 ^{※4}	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 (%)

試験		併用療法 ^{※5}				日本人	
		20160275 (CANDOR)		MMY1001 ^{※6}		20160275 (CANDOR)	
		対照 (Cd) 群 (n=153)	DCd群 (n=308)	DCd群 (n=85)	対照 (Cd) 群 (n=11)	DCd群 (n=20)	
帯状疱疹	全Grade ^{※7}	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 ^{※7}	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 性肺炎	全Grade ^{※7}	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/m²とし、その後は70mg/m²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 ^{※8}		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 ^{※9}	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 ^{※9}	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 ^{※9}	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 ^{※9}	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 ^{※10}		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 ^{※11}	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 ^{※11}	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 ^{※11}	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 ^{※11}	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 (例数) ※2		対照 (Ld) 群 (n=281)	DLd群 (n=283)	対照 (Bd) 群 (n=237)	DBd群 (n=243)	対照 (Cd) 群 (n=153)	DCd群 (n=308)
間質性 肺疾患	全Grade	2 (0.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	0	2 (1.3%)	6 (1.9%)
	Grade 3又は4	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	5 (1.6%)
	Grade 5	0	0	0	0	0	0

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

※2 安全性解析対象集団

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

例数 (%)

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

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

※4 安全性解析対象集団

国内外の製造販売後において報告された間質性肺疾患 ※5

国内外の製造販売後の使用経験 (2020年4月30日時点) において、重篤な間質性肺疾患は75例 (PT名: 肺臓炎37例、間質性肺疾患20例、細気管支炎5例、肺毒性及び肺浸潤各3例、輸血関連急性肺障害及び胞隔炎各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、ドラツムマブ点滴静注、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。

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

20160275(CANDOR)[第III相試験、ド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、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、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、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Ib相試験、ド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、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。

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^{※1} (有害事象)
例数(%)

試験	AMY3001	
投与群 (例数) ^{※2}	DCyBorD群 (n=193)	
	全Grade	Grade 3以上 ^{※3}
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。

2) 発現までの時間

AMY3001試験において、直前の本剤投与開始からInfusion reaction*発現までの時間の中央値(範囲)は、初回投与時80.0(10～440)分、2回目投与時200.0(200～200)分、3回目以降の投与時75.0(70～80)分でした。

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

3) 発現時期

AMY3001試験の投与時期別Infusion reaction*¹(副作用)の発現状況

例数(%)

試験	AMY3001	
投与群 (例数) ^{※2}	DCyBorD群 (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%)

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Infusion reactionと判断した事象

※2 安全性解析対象集団

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

- 解熱鎮痛剤
- 抗ヒスタミン剤

を投与してください。

また、本剤2回目投与までは、本剤投与開始1～3時間前に

- 副腎皮質ホルモン

も投与してください。他の併用薬の投与終了後も本剤単独投与を継続する場合は、必要に応じて本剤3回目投与以降も投与してください。

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。DCyBorD療法のデキサメタゾンが6サイクルまで代替。
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*。

※ 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 ハイリスク患者 (FEV₁<80%※のCOPD、 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。 短時間作用型β_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。 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。 肺疾患のコントロールを目的とする薬剤 気管支喘息患者:吸入ステロイド薬+長時間作用型β_2アドレナリン受容体作用薬 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+ 吸入ステロイド薬 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FEV₁を測定。 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。
---	--

※ 既往歴がないにもかかわらず試験期間中にFEV₁<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

p45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

p46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

p47をご参照ください。

4) 検査部門との連携

p47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

(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 (例数) ^{※1}		全体集団		日本人	
		DCyBorD群 (n=193)	対照(CyBorD)群 ^{※3} (n=188)	DCyBorD群 (n=15)	対照(CyBorD)群 ^{※3} (n=13)
好中球減少	全Grade ^{※2}	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 ^{※2}	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 ^{※2}	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 ^{※2}	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

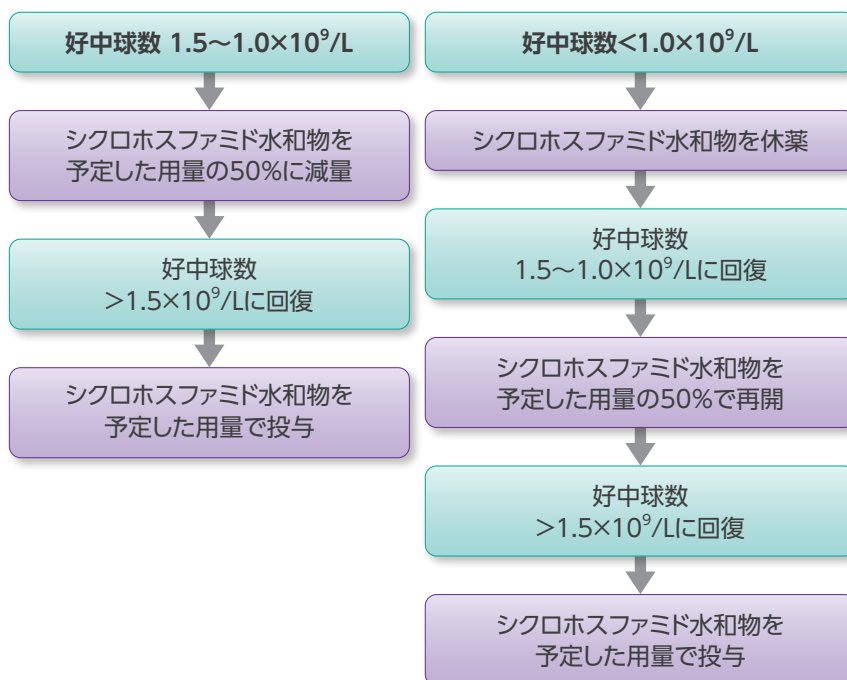
【AMY3001試験】

〈本剤に対する対応〉

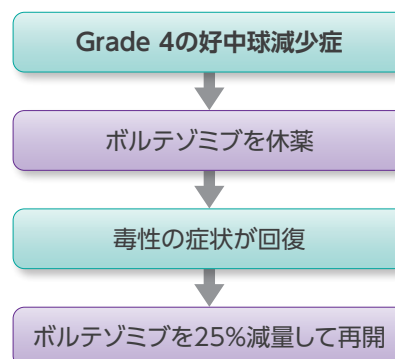
休薬	・好中球減少症: Grade 4 ・発熱性好中球減少症: 全Grade ・感染症を伴う好中球減少症: 全Grade
----	---

〈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電子添文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/m²(無水物換算)より開始し、好中球数に応じて、50%減量、休薬の順に減量しました。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/m²より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m²、0.7mg/m²、投与中止の順に減量しました。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

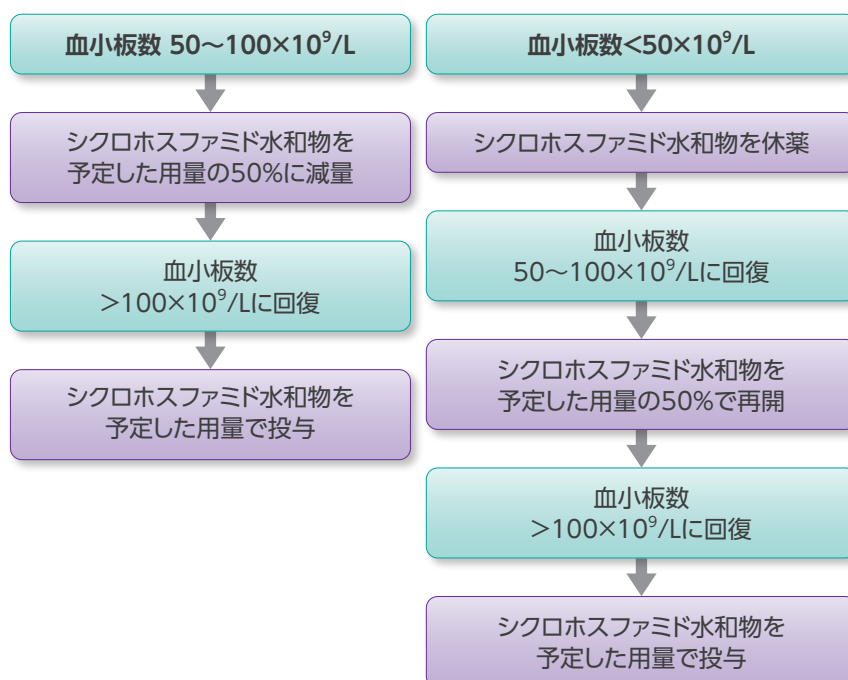
【AMY3001試験】

〈本剤に対する対応〉

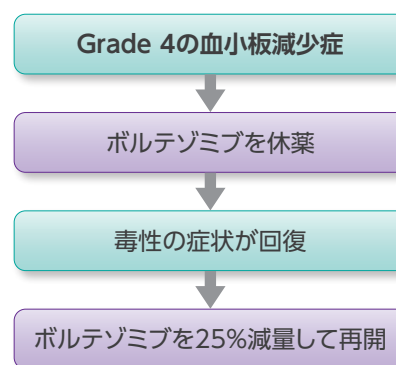
休薬	・血小板減少症：Grade 4 ・出血を伴う血小板減少症：Grade 3
----	---

〈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電子添文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/m²(無水物換算)より開始し、血小板数に応じて、50%減量、休薬の順に減量しました。

ボルテゾミブの用量は1.3mg/m²より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m²、0.7mg/m²、投与中止の順に減量しました。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 (例数) ^{※1}		全体集団		日本人	
		DCyBorD群 (n=193)	対照(CyBorD)群 ^{※3} (n=188)	DCyBorD群 (n=15)	対照(CyBorD)群 ^{※3} (n=13)
全感染症および 寄生虫症関連事象 ^{※2}	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[®]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

(全身性アレルギー反応)
副作用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 (例数) ^{※1}		全体集団		日本人	
		DCyBorD群 (n=193)	対照(CyBorD)群 ^{※3} (n=188)	DCyBorD群 (n=15)	対照(CyBorD)群 ^{※3} (n=13)
带状疱疹	全Grade ^{※2}	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 性腸炎	全Grade ^{※2}	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 検査陽性	全Grade ^{※2}	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

p67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	・感染症:Grade 3又は4[※] ・感染症を伴う好中球減少症:全Grade
----	---

※ 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 [※]	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 [※]	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

p68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

(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

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

p71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

(全身性アレルギー
副反応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^{※1} (有害事象)
例数 (%)

試験	AMY3001
投与群 (例数) ^{※2}	DCyBorD群 (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					
投与群 (例数) ^{※1}	DCyBorD群 (n=193)			対照 (CyBorD)群 ^{※2} (n=188)		
	全Grade	Grade 3又は4 ^{※3}	Grade 5	全Grade	Grade 3又は4 ^{※3}	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 (例数) ^{※4}	DCyBorD群 (n=193)			対照(CyBorD)群 ^{※6} (n=188)		
		全Grade	Grade 3又は4 ^{※7}	Grade 5	全Grade	Grade 3又は4 ^{※7}	Grade 5
心臓障害 ^{※5}	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 (例数) ^{※8}	DCyBorD群			対照(CyBorD)群 ^{※9}		
	Stage I (n=46)	Stage II (n=75)	Stage IIIa/IIIb (n=72)	Stage I (n=42)	Stage II (n=79)	Stage IIIa/IIIb (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 (例数) ^{※10}	DCyBorD群			対照(CyBorD)群 ^{※11}		
	クラスI (n=99)	クラスII (n=77)	クラスIII A (n=17)	クラスI (n=93)	クラスII (n=85)	クラスIII A (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	・N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)>8,500pg/mL。 ・NYHA分類クラスIII B又はIVの心不全。 ・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。 ・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。 ・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。 ・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)。 ・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)>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。 ・仰臥位の収縮期血圧<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>20mmHgと定義)
------	--

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 (例数) ^{※1}	DCyBorD群		
	65kg以下 (n=62)	65kg超85kg以下 (n=95)	85kg超 (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群の体重別の骨髓抑制：

例数 (%)

体重別集団 (例数) ^{※2}		DCyBorD群		
		65kg以下 (n=62)	65kg超85kg以下 (n=95)	85kg超 (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 投与群 (例数) ^{※1}	AMY3001	
	DCyBorD群 (n=193)	対照(CyBorD)群 ^{※2} (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

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

1) 発現状況

SMM3001試験の本剤群で5%以上の割合でみられたInfusion reaction^{※1} (有害事象)

例数(%)

試験 投与群 (例数) ^{※2}	SMM3001	
	本剤群 (n=193)	
	全Grade	Grade 3以上 ^{※3}
Infusion reaction全発現例	136 (70.5%)	9 (4.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	71 (36.8%)	1 (0.5%)
疲労	35 (18.1%)	1 (0.5%)
注射部位紅斑	29 (15.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	42 (21.8%)	1 (0.5%)
呼吸困難	16 (8.3%)	1 (0.5%)
咳嗽	11 (5.7%)	0
胃腸障害	41 (21.2%)	0
悪心	19 (9.8%)	0
下痢	14 (7.3%)	0
神経系障害	38 (19.7%)	1 (0.5%)
頭痛	21 (10.9%)	0
皮膚および皮下組織障害	38 (19.7%)	0
紅斑	13 (6.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	37 (19.2%)	0
関節痛	18 (9.3%)	0
背部痛	12 (6.2%)	0
血管障害	20 (10.4%)	5 (2.6%)
高血圧	10 (5.2%)	5 (2.6%)

※1 MedDRA ver. 26.1 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。

2) 発現までの時間

SMM3001試験の初回投与時Infusion reaction^{※1} (有害事象) 発現までの時間^{※2}

試験	SMM3001	
投与群	本剤群	
	件数	発現までの時間、分 中央値(範囲)
Infusion reaction	46	315(15~1,786)

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

※2 本剤投与開始から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。

3) 発現時期

SMM3001試験の投与時期別Infusion reaction^{※1} (有害事象) の発現状況

例数(%)

試験	SMM3001	
投与群 (例数) ^{※2}	本剤群 (n=193)	
投与時期	初回投与	29(15.0%)
	2回目	4(2.1%)
	3回目以降	5(2.6%)

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

※2 安全性解析対象集団

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

- 解熱鎮痛剤
- 抗ヒスタミン剤

を投与してください。

また、本剤2回目投与までは、本剤投与開始1～3時間前に

- 副腎皮質ホルモン

も投与してください。必要に応じて本剤3回目投与以降も投与してください。

参考 本剤の臨床試験時のInfusion reactionに対する前投与

【SMM3001試験】

本剤投与1～3時間前(1時間前が好ましい)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	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。前2回の投与でInfusion reactionを認めなかった場合、それ以降は60mgを投与。
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	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を推奨。

〈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

【SMM3001試験】

呼吸器系合併症の ハイリスク患者 (FEV ₁ <80%のCOPD、 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。 [*] 短時間作用型 β_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。 肺疾患のコントロールを目的とする薬剤 気管支喘息患者:吸入ステロイド薬±長時間作用型β_2アドレナリン受容体作用薬 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±吸入ステロイド薬 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 ₁ を測定。 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。
---	---

^{*} 本剤投与終了の翌日から2日間

5) Infusion reaction発現時の対応

p45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

p46をご参照ください。

2) 発現状況

SMM3001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

p47をご参照ください。

4) 検査部門との連携

p47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

(高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延)
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

SMM3001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		SMM3001			
投与群 (例数) ^{※1}		全体集団		日本人	
		本剤群 (n=193)	対照 (積極的経過観察)群 (n=196)	本剤群 (n=15)	対照 (積極的経過観察)群 (n=13)
好中球減少	全Grade ^{※2}	13 (6.7%)	5 (2.6%)	2 (13.3%)	0
	Grade 3又は4	8 (4.1%)	4 (2.0%)	2 (13.3%)	0
発熱性好中球減少症	全Grade ^{※2}	0	1 (0.5%)	0	0
	Grade 3又は4	0	1 (0.5%)	0	0
リンパ球減少	全Grade ^{※2}	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (6.7%)	0
	Grade 3又は4	2 (1.0%)	0	1 (6.7%)	0
血小板減少	全Grade ^{※2}	4 (2.1%)	3 (1.5%)	0	0
	Grade 3又は4	1 (0.5%)	0	0	0

MedDRA ver. 26.1 基本語(PT)

※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。

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

【SMM3001試験】

〈本剤に対する対応〉

休薬	・好中球減少症: Grade 4 ・発熱性好中球減少症 ・感染症を伴う好中球減少症: 全Grade
----	---

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

【SMM3001試験】

〈本剤に対する対応〉

休薬	・血小板減少症: Grade 3以上
----	--

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)

SMM3001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		SMM3001	
投与群 (例数) ^{※1}		本剤群 (n=193)	対照(積極的経過観察)群 (n=196)
全感染症および寄生虫症関連事象 ^{※2}	全Grade	154(79.8%)	88(44.9%)
	Grade 3又は4	31(16.1%)	9(4.6%)
	Grade 5	2(1.0%)	0
上気道感染	全Grade	58(30.1%)	15(7.7%)
	Grade 3又は4	0	0
	Grade 5	0	0
上咽頭炎	全Grade	49(25.4%)	23(11.7%)
	Grade 3又は4	0	0
	Grade 5	0	0
肺炎	全Grade	22(11.4%)	10(5.1%)
	Grade 3又は4	9(4.7%)	2(1.0%)
	Grade 5	0	0

MedDRA ver. 26.1 基本語(PT)

※1 安全性解析対象集団

※2 集計対象(MedDRA ver. 26.1 器官別大分類(SOC)):感染症および寄生虫症

1.2) B型肝炎ウイルス再活性化

SMM3001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。

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)

SMM3001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		SMM3001			
投与群 (例数) ^{※1}		全体集団		日本人	
		本剤群 (n=193)	対照 (積極的経過観察)群 (n=196)	本剤群 (n=15)	対照 (積極的経過観察)群 (n=13)
带状疱疹	全Grade ^{※2}	9 (4.7%)	2 (1.0%)	4 (26.7%)	0
	Grade 3又は4	1 (0.5%)	0	0	0

MedDRA ver. 26.1 基本語(PT)

※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。

SMM3001試験において、サイトメガロウイルス感染症は認められませんでした。

2) 感染症への対応

p67をご参照ください。

参考 本剤の臨床試験時の処置

【SMM3001試験】

〈本剤に対する対応〉

休薬	・感染症:Grade 3以上 ・感染症を伴う好中球減少症:全Grade
----	--

〈带状疱疹の予防〉

SMM3001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。

腫瘍崩壊症候群(TLS)

1) 発現状況

SMM3001試験において、TLSは認められませんでした。

2) 腫瘍崩壊症候群への対応

p68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

(高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延)
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

SMM3001試験でみられた間質性肺疾患^{※1} (有害事象)

例数 (%)

試験		SMM3001	
投与群 (例数) ^{※2}		本剤群 (n=193)	対照 (積極的経過観察) 群 (n=196)
肺臓炎	全Grade ^{※3}	0	1 (0.5%)
	Grade 3又は4	0	0

MedDRA ver. 26.1 基本語 (PT)

※1 集計対象: MedDRA SMQ (MedDRA ver. 26.1) 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

※3 Grade 5の事象は認められなかった。

溶血

1)発現状況

SMM3001試験において、溶血は認められませんでした。

2)溶血への対応

p71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

(高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延)
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

SMM3001試験の本剤群で1%以上の割合でみられた注射部位反応^{※1} (有害事象)

例数 (%)

試験	SMM3001
投与群 (例数) ^{※2}	本剤群 (n=193)
	全Grade
注射部位反応全発現例	53 (27.5%)
注射部位紅斑	30 (15.5%)
注射部位疼痛	8 (4.1%)
注射部位血腫	4 (2.1%)
注射部位内出血	3 (1.6%)
注射部位そう痒感	3 (1.6%)
注射部位発疹	3 (1.6%)
注射部位変色	2 (1.0%)
注射部位腫脹	2 (1.0%)
注射部位蕁麻疹	2 (1.0%)
紅斑	10 (5.2%)
挫傷	3 (1.6%)

MedDRA ver. 26.1 基本語 (PT)

※1 eCRF (症例報告書)に注射部位反応と記録された有害事象

※2 安全性解析対象集団

SMM3001試験において、Grade 3以上の注射部位反応は認められませんでした。

ベースライン時の体重別有害事象発現一覧

SMM3001試験

本剤群の体重別の安全性の概要：

例数 (%)

体重別集団 (例数) ^{※1}	本剤群		
	65kg以下 (n=43)	65kg超85kg以下 (n=95)	85kg超 (n=55)
全有害事象	42 (97.7%)	91 (95.8%)	54 (98.2%)
Grade 3の有害事象	10 (23.3%)	34 (35.8%)	23 (41.8%)
Grade 4の有害事象	1 (2.3%)	4 (4.2%)	4 (7.3%)
死亡に至った有害事象	0	0	2 (3.6%)
重篤な有害事象	11 (25.6%)	22 (23.2%)	23 (41.8%)
投与中止に至った有害事象	2 (4.7%)	7 (7.4%)	2 (3.6%)

※1 安全性解析対象集団

本剤群の体重別の骨髄抑制：

例数 (%)

体重別集団 (例数) ^{※2}		本剤群		
		65kg以下 (n=43)	65kg超85kg以下 (n=95)	85kg超 (n=55)
好中球減少症	全Grade	4 (9.3%)	6 (6.3%)	3 (5.5%)
	Grade 3又は4	2 (4.7%)	5 (5.3%)	1 (1.8%)
	重篤	0	0	0
血小板減少症	全Grade	2 (4.7%)	2 (2.1%)	0
	Grade 3又は4	0	1 (1.1%)	0
	重篤	0	0	0
リンパ球減少症	全Grade	0	2 (2.1%)	1 (1.8%)
	Grade 3又は4	0	1 (1.1%)	1 (1.8%)
	重篤	0	0	0
白血球減少症	全Grade	1 (2.3%)	3 (3.2%)	0
	Grade 3又は4	0	1 (1.1%)	0
	重篤	0	0	0

MedDRA ver. 26.1 基本語 (PT)

※2 安全性解析対象集団

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

(高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延)
副作用の発現状況及び対応等

有害事象発現一覧

SMM3001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 投与群 (例数)*	SMM3001	
	本剤群 (n=193)	対照(積極的経過観察)群 (n=196)
有害事象全発現例	187 (96.9%)	162 (82.7%)
感染症および寄生虫症	154 (79.8%)	88 (44.9%)
上気道感染	58 (30.1%)	15 (7.7%)
上咽頭炎	49 (25.4%)	23 (11.7%)
肺炎	22 (11.4%)	10 (5.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	126 (65.3%)	57 (29.1%)
疲労	66 (34.2%)	26 (13.3%)
発熱	33 (17.1%)	6 (3.1%)
注射部位紅斑	31 (16.1%)	0
末梢性浮腫	20 (10.4%)	3 (1.5%)
筋骨格系および結合組織障害	121 (62.7%)	89 (45.4%)
関節痛	52 (26.9%)	35 (17.9%)
背部痛	46 (23.8%)	38 (19.4%)
四肢痛	28 (14.5%)	15 (7.7%)
筋肉痛	20 (10.4%)	9 (4.6%)
胃腸障害	119 (61.7%)	52 (26.5%)
下痢	53 (27.5%)	10 (5.1%)
悪心	37 (19.2%)	9 (4.6%)
神経系障害	94 (48.7%)	43 (21.9%)
頭痛	35 (18.1%)	13 (6.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	85 (44.0%)	41 (20.9%)
咳嗽	33 (17.1%)	12 (6.1%)
呼吸困難	29 (15.0%)	10 (5.1%)
精神障害	68 (35.2%)	16 (8.2%)
不眠症	43 (22.3%)	5 (2.6%)
血管障害	51 (26.4%)	23 (11.7%)
高血圧	20 (10.4%)	19 (9.7%)

MedDRA ver. 26.1 器官別大分類(SOC)、基本語(PT)

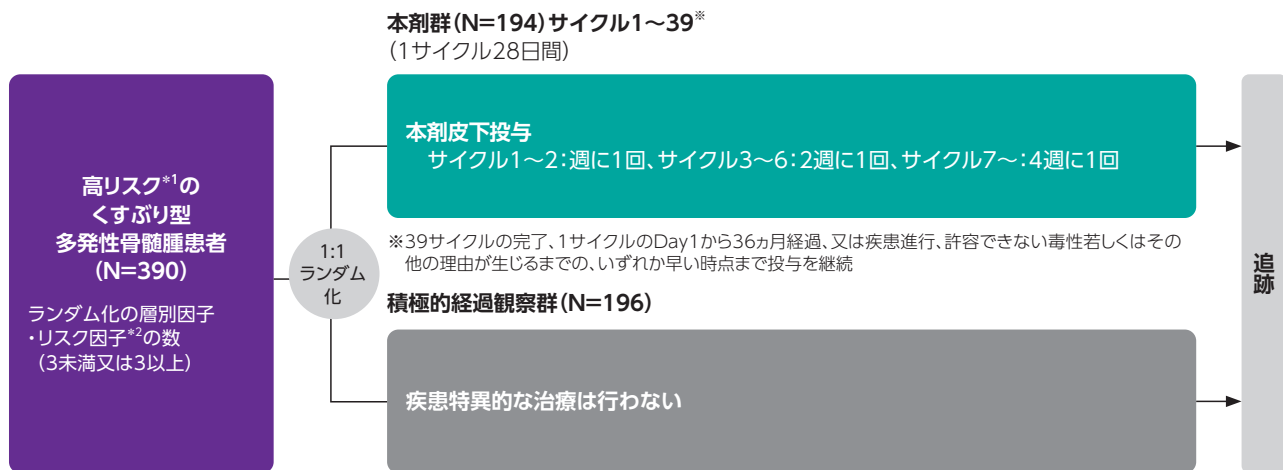
* 安全性解析対象集団

SMM3001試験の臨床成績

試験概要

【試験デザイン】

ランダム化、非盲検、多施設、国際共同第Ⅲ相試験



【目的】

高リスク^{*1}のくすぶり型多発性骨髄腫患者を対象に、本剤を投与したときの有効性を積極的経過観察と比較検討し、積極的経過観察に対する本剤投与の優越性を検証すること。

【対象】

高リスク^{*1}のくすぶり型多発性骨髄腫患者390例 (本剤群194例、積極的経過観察群196例。うち、日本人患者は本剤群15例、積極的経過観察群13例)

【主な選択基準】

- 18歳、又は治験実施地域における同意の法定年齢のいずれか高い方の年齢以上。
- ランダム化時点でくすぶり型多発性骨髄腫 [国際骨髄腫作業部会 (IMWG) 規準に従う] が診断されてから5年以内であり、測定可能病変を有する。測定可能病変は血清Mタンパク濃度が10g/L以上、又は尿タンパクが200mg/24時間以上、又はinvolved FLC (血清遊離軽鎖) が100mg/L以上、かつinvolved/uninvolved FLC比異常により定義される。

*1 高リスクの基準:以下の基準を1つ以上満たす場合、高リスクと定義。

- (1) 血清Mタンパク濃度30g/L以上
- (2) 免疫グロブリン (Ig) A型のくすぶり型多発性骨髄腫
- (3) IgA、IgM及びIgGのうち2種類のuninvolved (非腫瘍由来) Igの減少を伴う免疫不全
- (4) involved/uninvolved FLC比が8以上100未満
- (5) クローナルな骨髄形質細胞 (BMPC) が50%超かつ60%未満で測定可能病変を有する

参考

Mayo 2018規準¹⁾における高リスクの基準:下記の因子のうち、2つ以上を有する。

【リスク因子】

- ・血清Mタンパク濃度20g/L超
- ・involved/uninvolved FLC比が20超
- ・BMPCが20%超

IMWG 2020規準²⁾における高リスクの基準:下記の因子のうち、3つ以上を有する。

【リスク因子】

- ・血清Mタンパク濃度20g/L超
- ・involved/uninvolved FLC比が20超
- ・BMPCが20%超
- ・t(4;14)、t(14;16)、gain1q、del(13q)/monosomy 13 のいずれかが認められる

1) Lakshman A., et al.: Blood Cancer J, 8(6), 59, 2018

2) Mateos MV., et al.: Blood Cancer J, 10(10), 102, 2020

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

副作用の発現状況及び対応等

付録

【主要評価項目】

多発性骨髄腫への進展又は死亡までの期間(PFS):ランダム化した日から、IMWG診断規準で定義される多発性骨髄腫への進展が初めて記録された日又は死亡日のいずれか早い方までの期間

【解析計画】

有効性の解析はランダム化された全患者を対象とした(ITT解析対象集団)。PFSは、多発性骨髄腫への進行に関連するリスク因子^{*2}の数(3未満又は3以上)を層別因子とする層別log-rank検定で群間比較し、Kaplan-Meier法を用いて中央値とその95%信頼区間を推定した。ハザード比の推定値及びその95%信頼区間は、層別Cox比例ハザードモデルにより推定した。

^{*2} リスク因子:血清Mタンパク濃度30g/L以上、IgA型のくすぶり型多発性骨髄腫、IgA・IgM及びIgGのうち2種類のuninvolved Igの減少を伴う免疫不全、involved/uninvolved FLC比が8以上100未満、クローナルなBMPCが50%超かつ60%未満で測定可能病変を有する

有効性の結果

独立評価委員会(IRC)判定に基づくPFS

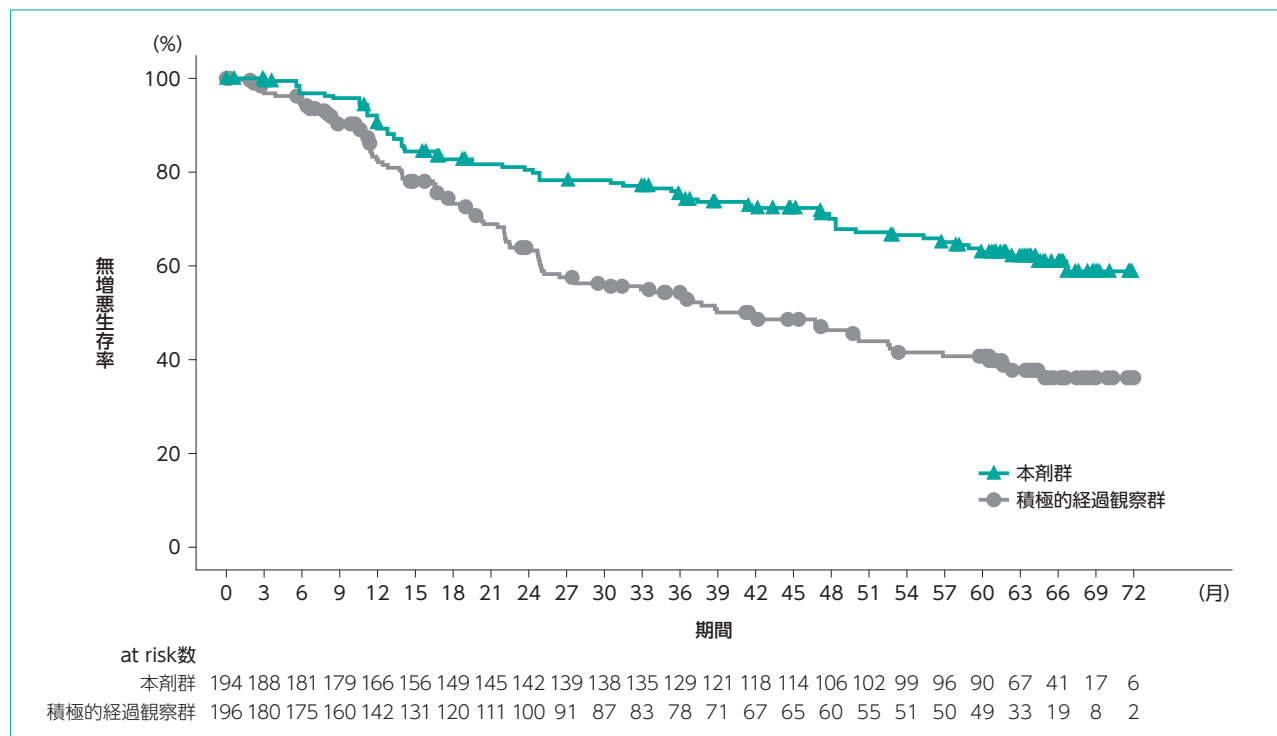
PFS^{*1}の主要解析時点における観察期間の中央値(範囲)は本剤群65.87(7~76.6)ヵ月、積極的経過観察群64.82(0~76.4)ヵ月でした。PFSイベント数は本剤群67件、積極的経過観察群99件であり、PFSの中央値(95%信頼区間)は本剤群で推定不能、積極的経過観察群で41.46(26.41~53.32)ヵ月でした。積極的経過観察群と比較して本剤群でPFSが統計学的に有意に延長し、本剤群でprogressive disease(PD)又は死亡のリスクが51%低下しました[ハザード比^{*2}(95%信頼区間):0.49(0.36~0.67)、 $p<0.0001$ (層別log-rank検定^{*3})]。

^{*1} ランダム化した日から、IMWG診断規準で定義される多発性骨髄腫への進展(SLiM-CRAB基準を満たす)が初めて記録された日又は死亡日のいずれか早い方までの期間
SLiM-CRAB基準:クローナルなBMPCが60%以上、involved/uninvolved FLC比が100以上、MRI検査による限局性病変が2ヵ所以上、高カルシウム血症、腎機能障害、貧血、又は巣状骨病変

^{*2} 治療群を説明変数とする層別Cox比例ハザードモデル^{*3}

^{*3} 層別因子:リスク因子の数(<3、≥3) [リスク因子:血清Mタンパク濃度30g/L以上、IgA型のくすぶり型多発性骨髄腫、IgA・IgM及びIgGのうち2種類のuninvolved Igの減少を伴う免疫不全、involved/uninvolved FLC比が8以上100未満、クローナルなBMPCが50%超かつ60%未満で測定可能病変を有する]

PFSのKaplan-Meier曲線



IRC判定に基づくPFSのサブグループ解析

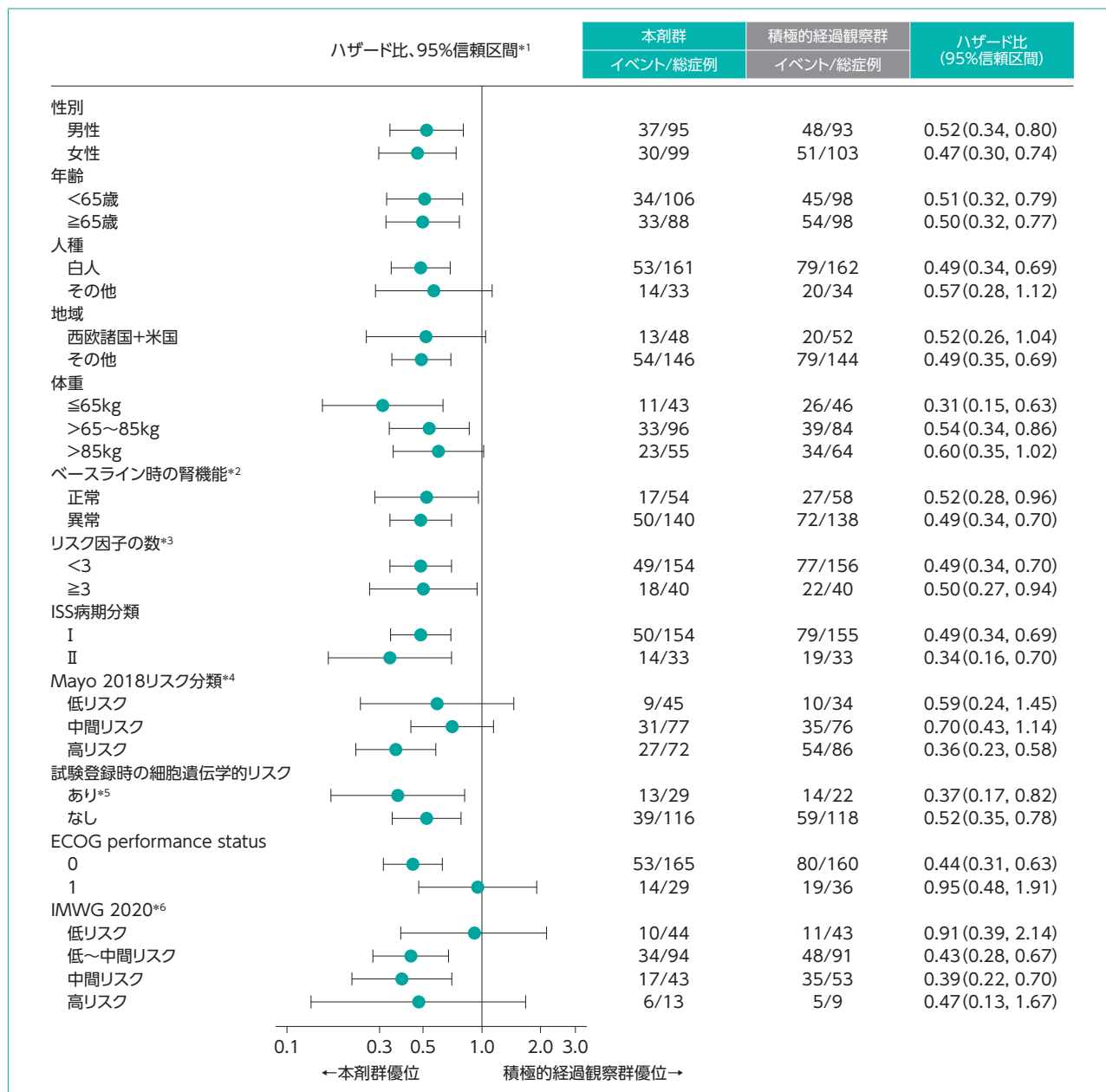
IRC判定に基づくPFSのサブグループ解析の結果は、性別、年齢、人種、地域、ベースライン時の腎機能、多発性骨髄腫への進行と関連するリスク因子数、及びMayo 2018リスク分類のサブグループ間で、以下のとおりでした。

Mayo 2018リスク分類における高リスクの定義は、以下のリスクのうち2つ以上に該当する患者を対象とした¹⁾。

- ・血清Mタンパク濃度2g/dL超
- ・involved/uninvolved FLC比が20超
- ・BMPCが20%超

1) Lakshman A., et al.: Blood Cancer J, 8(6), 59, 2018

サブグループ別のPFS



*1 治療群を説明変数とするCox比例ハザードモデル

*2 正常範囲: GFR ≥ 90 mL/分/1.73m²

*3 リスク因子: 血清Mタンパク濃度30g/L以上、IgA型のくすり型多発性骨髄腫、IgA・IgM及びIgGのうち2種類のuninvolved Igの減少を伴う免疫不全、involved/uninvolved FLC比が8以上100未満、クローナルなBMPCが50%超かつ60%未満で測定可能病変を有する

*4 次の因子が0の患者は低リスク、1つの患者は中間リスク、2つ以上の患者は高リスク [1] 血清Mタンパク濃度2g/dL超、2) involved/uninvolved FLC比が20超、3) BMPCが20%超]

*5 del(17p13)、t(4;14)又はt(14;16)が認められる

*6 1) involved/uninvolved FLC比が0~10を0点、10~25を2点、25~40を3点、40超を5点、2) 血清Mタンパク濃度0~1.5g/dLを0点、1.5~3g/dLを3点、3g/dL超を4点、3) BMPCが0~15%を0点、15~20%を2点、20~30%を3点、30~40%を5点、40%超を6点、4) FISH法による染色体異常なしを0点、ありを2点とし、合計が0~4点を低リスク、5~8点を低~中間リスク、9~12点を中間リスク、12点超を高リスクとする。染色体異常はt(4;14)、t(14;16)、及びgain1qとする。

Mayo 2018規準及びIMWG 2020規準の高リスクくすぶり型多発性骨髄腫患者におけるPFS (IRC判定)

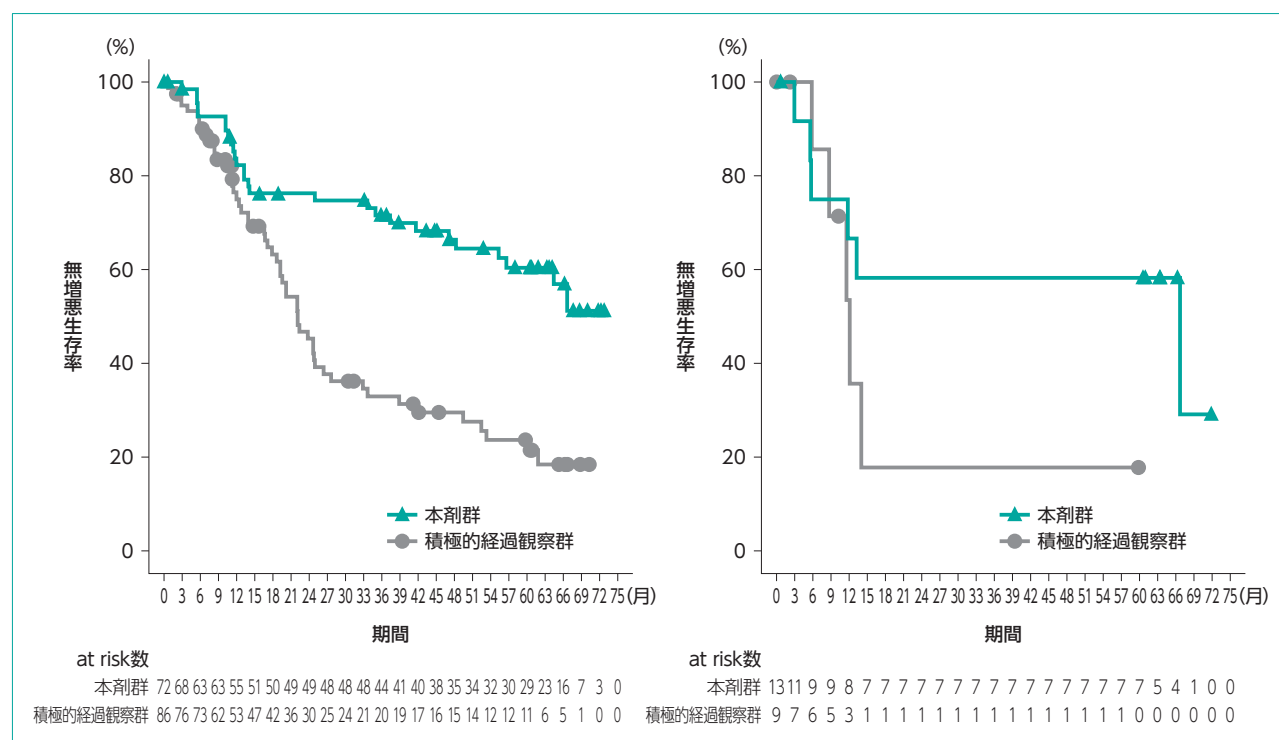
Mayo 2018規準及びIMWG 2020規準の高リスクに該当するくすぶり型多発性骨髄腫患者は、Mayo 2018規準では本剤群72/194例(37.1%)及び積極的経過観察群86/196例(43.9%)、IMWG 2020規準では本剤群13/194例(6.7%)及び積極的経過観察群9/196例(4.6%)でした。それぞれの患者集団におけるPFSの解析結果及びKaplan-Meier曲線は、以下のとおりでした。

Mayo 2018規準又はIMWG 2020規準の高リスクに該当する患者集団におけるPFSの解析結果

投与群 (例数)	Mayo 2018規準		IMWG 2020規準	
	本剤群 (n=72)	積極的経過観察群 (n=86)	本剤群 (n=13)	積極的経過観察群 (n=9)
PFS(多発性骨髄腫への進展又は死亡) イベント(%)	27(37.5%)	54(62.8%)	6(46.2%)	5(55.6%)
PFS中央値、ヵ月 (95%信頼区間)	推定不能 (55.33~推定不能)	22.11 (18.69~26.41)	66.69 (5.55~推定不能)	12.02 (5.82~推定不能)
ハザード比*(95%信頼区間)	0.36(0.23~0.58)		0.39(0.11~1.38)	

* 層別Cox比例ハザードモデル

Mayo 2018規準(左図)又はIMWG 2020規準(右図)の高リスクに該当する患者集団におけるPFSのKaplan-Meier曲線



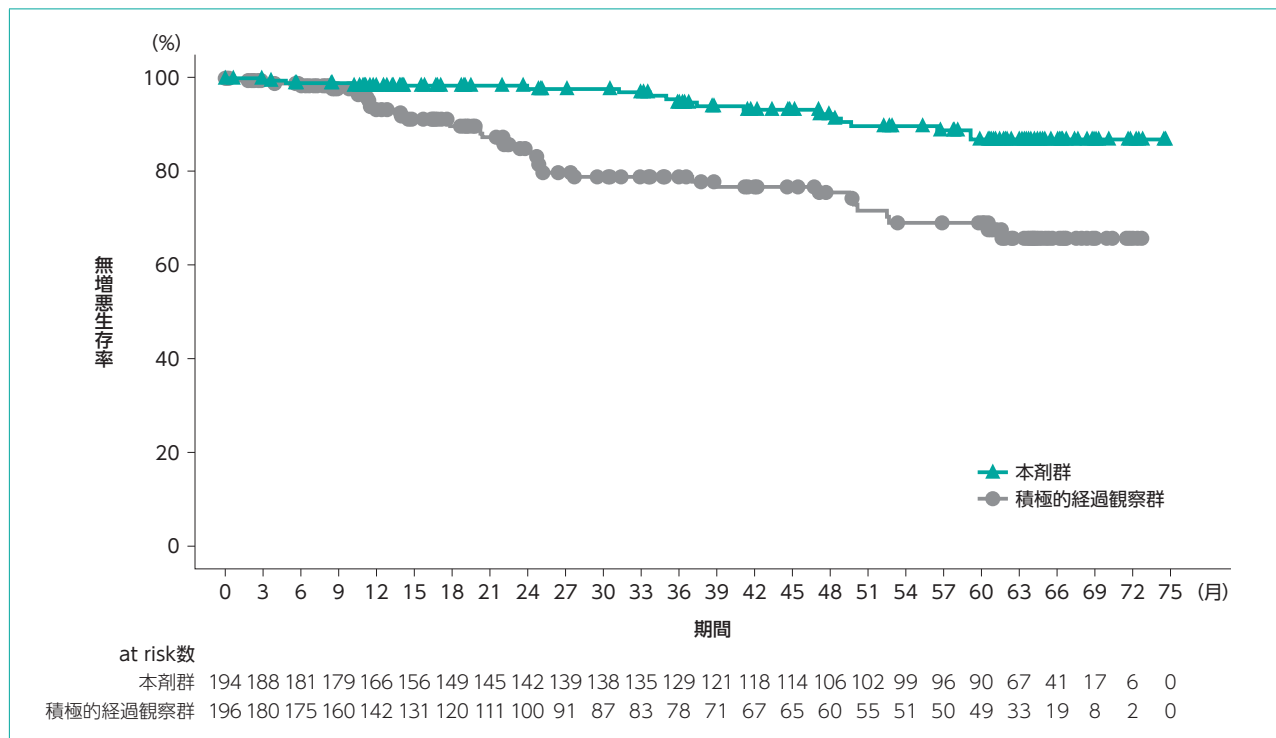
CRAB^{*1}基準に合致した疾患進行のみ (SLiM^{*2}基準を打ち切りとして扱う) をPDとしたPFS (IRC判定)

CRAB基準に合致した疾患進行のみをPDイベントとした感度分析 (事後解析) においても、本剤群でPFSの延長が認められました [PFSの中央値 (95%信頼区間) は本剤群及び積極的経過観察群ともに推定不能、ハザード比 (95%信頼区間) : 0.29 (0.16~0.52)]。PFSイベント数は本剤群17件、積極的経過観察群39件でした。

*1 高カルシウム血症、腎不全、貧血、骨病変の臓器障害のうち1つ以上を有する

*2 クローナルなBMPCが60%以上、involved/uninvolved FLC比が100以上、MRI検査による限局性病変が2ヵ所以上

CRAB基準に合致した疾患進行のみ (SLiM基準を打ち切りとして扱う) をPDとしたPFSのKaplan-Meier曲線



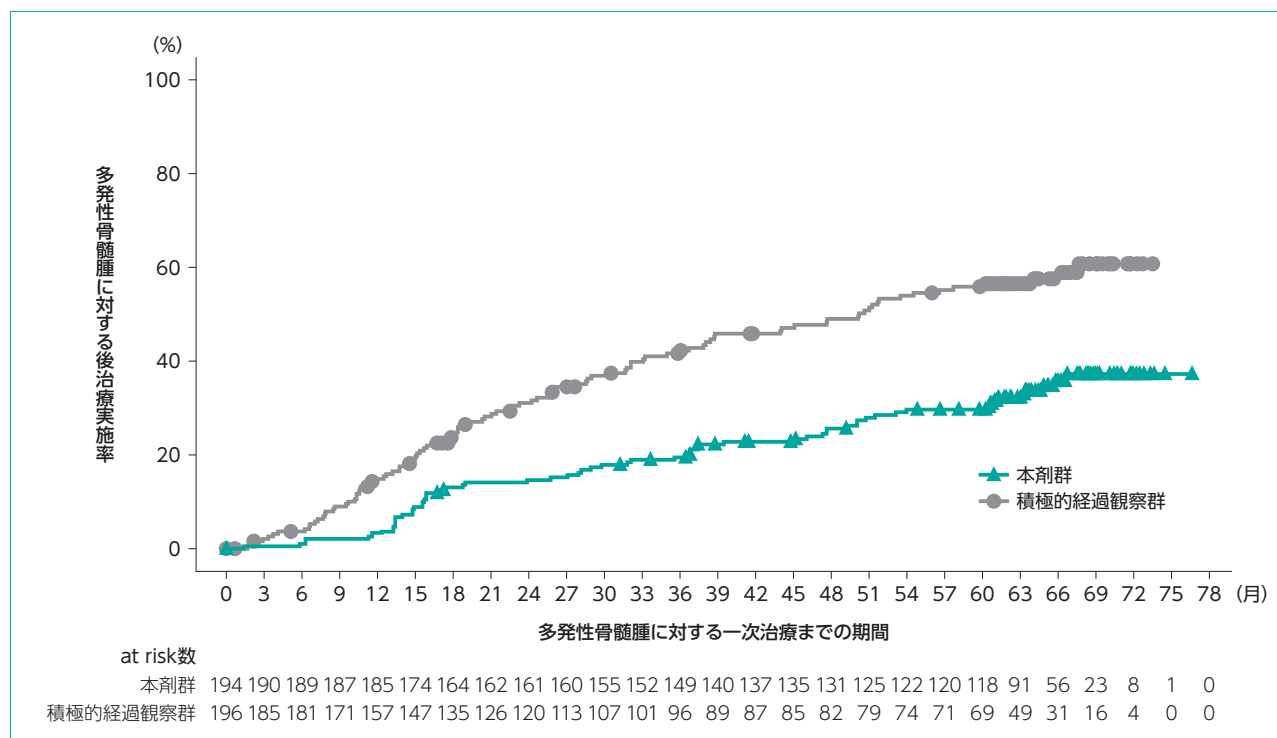
多発性骨髄腫に対する一次治療までの期間

多発性骨髄腫に対する一次治療の開始又はPDによる死亡のイベント数は本剤群64件(33.0%)、積極的経過観察群102件(52.0%)であり、多発性骨髄腫に対する一次治療開始又はPDによる死亡までの期間の中央値(95%信頼区間)は本剤群で推定不能、積極的経過観察群で50.20(36.70~63.93)ヵ月でした。ハザード比^{*1}(95%信頼区間)は0.46(0.33~0.62)でした。

*1 治療群を説明変数とする層別Cox比例ハザードモデル^{*2}

*2 層別因子:リスク因子の数(<3、≥3) [リスク因子:血清Mタンパク濃度30g/L以上、IgA型のくすぶり型多発性骨髄腫、IgA・IgM及びIgGのうち2種類のuninvolved Igの減少を伴う免疫不全、involved/uninvolved FLC比が8以上100未満、クローナルなBMPCが50%超かつ60%未満で測定可能病変を有する]

多発性骨髄腫に対する一次治療までの期間のKaplan-Meier曲線



多発性骨髄腫に進行した患者に対する後治療(多発性骨髄腫に対する一次治療)の概要

例数(%)

	本剤群	積極的経過観察群	合計
多発性骨髄腫に進行し後治療 (多発性骨髄腫に対する一次治療)を受けた患者	48	75	123
抗CD38抗体含有レジメン*	10(20.8%)	24(32.0%)	34(27.6%)
抗CD38抗体非含有レジメン	38(79.2%)	51(68.0%)	89(72.4%)

* ダラツムマブ又はイサツキシマブ含有レジメンが含まれる

後治療(多発性骨髄腫に対する一次治療)実施例における全奏効率(ORR)

全体の結果

後治療(多発性骨髄腫に対する一次治療)実施例におけるORRは本剤群で66.7%(32/48例)、積極的経過観察群で88.0%(66/75例)でした。後治療(多発性骨髄腫に対する一次治療)を実施した症例のうち、本剤群で12例(25.0%)、積極的経過観察群で3例(4.0%)がNot evaluableと判断されました。Not evaluableと判断された理由の内訳は、治療期間又は観察期間が短いため(9例;本剤群6例、積極的経過観察群3例)、治療継続中のため(本剤群4例)、及び他施設での後治療実施で情報が得られないため(本剤群2例)でした。評価可能例のみを対象にした場合、後治療(多発性骨髄腫に対する一次治療)実施例におけるORRは本剤群で88.9%(32/36例)、積極的経過観察群で91.7%(66/72例)でした。

後治療として抗CD38抗体含有レジメンを使用したときの結果

後治療(多発性骨髄腫に対する一次治療、抗CD38抗体含有レジメン)実施例におけるORRは本剤群で50.0%(5/10例)、積極的経過観察群で95.8%(23/24例)でした。後治療(多発性骨髄腫に対する一次治療、抗CD38抗体含有レジメン)を実施した症例のうち、本剤群で5例(50.0%)、積極的経過観察群で1例(4.2%)がNot evaluableと判断されました。評価可能例のみを対象にした場合、後治療(多発性骨髄腫に対する一次治療、抗CD38抗体含有レジメン)実施例におけるORRは本剤群で100%(5/5例)、積極的経過観察群で100%(23/23例)でした。

後治療として抗CD38抗体非含有レジメンを使用したときの結果

後治療(多発性骨髄腫に対する一次治療、抗CD38抗体非含有レジメン)実施例におけるORRは本剤群で71.1%(27/38例)、積極的経過観察群で84.3%(43/51例)でした。後治療(多発性骨髄腫に対する一次治療、抗CD38抗体非含有レジメン)を実施した症例のうち、本剤群で7例(18.4%)、積極的経過観察群で2例(3.9%)がNot evaluableと判断されました。評価可能例のみを対象にした場合、後治療(多発性骨髄腫に対する一次治療、抗CD38抗体非含有レジメン)実施例におけるORRは本剤群で87.1%(27/31例)、積極的経過観察群で87.8%(43/49例)でした。

- 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。

〈GS1バーコード〉

「添文ナビ[®]」アプリで本バーコードを読み取ることで、最新の電子添文情報等を閲覧できます。



(01)04987672414228

製造販売元（輸入）

（文献請求先・製品情報お問合せ先）

Johnson & Johnson Innovative Medicine

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://jnj.com/innovativemedicine/japan/>

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