

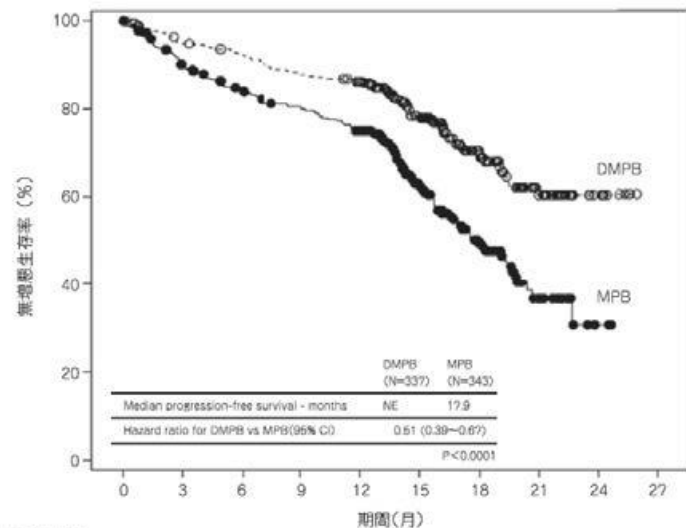
ダラツムマブ（遺伝子組換え）の「臨床成績」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	ダラツムマブ（遺伝子組換え）	ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg（ヤンセンファーマ株式会社）
効能・効果	多発性骨髄腫	
改訂の概要	「臨床成績」の項に、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を対象とした臨床試験（54767414MMY3007 試験）における第2回中間解析（全生存期間）の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	54767414MMY3007 試験において、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン又は prednisone（本邦未承認）の併用投与への本剤の上乗せ投与により統計学的に有意な全生存期間の延長が示され、当該結果を医療現場に情報提供する必要性により、改訂することが適切と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>17.臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.2 (略) 17.1.3 MMY3007 試験 (国際共同第Ⅲ相臨床試験) 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者 680 例 (日本人患者 24 例を含む) を対象に、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン又は prednisone*の併用療法 (MPB 療法) と MPB 療法に本剤を上乗せした DMPB 療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DMPB 群では未到達、MPB 群で 17.9 ヶ月 (95%信頼区間: 16.1～19.8) であり、DMPB 群で統計学的に有意な延長を示した [ハザード比: 0.51、95%信頼区間: 0.39～0.67、$p<0.0001$ (層別 Log-rank 検定)、2017 年 6 月 12 日クリニカルカットオフ]。³⁾</p>	<p>17.臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1～17.1.2 (略) 17.1.3 MMY3007 試験 (国際共同第Ⅲ相臨床試験) 造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者 680 例 (日本人患者 24 例を含む) を対象に、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン又は prednisone*の併用療法 (MPB 療法) と MPB 療法に本剤を上乗せした DMPB 療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DMPB 群では未到達、MPB 群で 17.9 ヶ月 (95%信頼区間: 16.1～19.8) であり、DMPB 群で統計学的に有意な延長を示した [ハザード比: 0.51、95%信頼区間: 0.39～0.67、$p<0.0001$ (層別 Log-rank 検定)、2017 年 6 月 12 日クリニカルカットオフ]。<u>副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、DMPB 群で統計学的に有意な延長を示した [ハザード比: 0.63、95%信頼区間: 0.47～0.83、$p=0.0009$ (非層別 Log-rank 検定)、(2019 年 6 月 24 日クリニカルカットオフ)]。</u>^{3)・9)}</p>



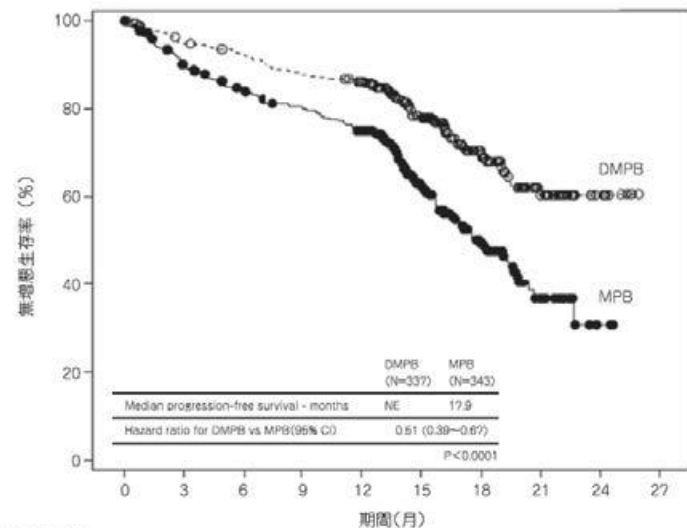
Subjects at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MPB	343	291	265	250	222	122	59	18	2	0
DMPB	337	309	299	285	272	170	87	34	10	0

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 [MMY3007 試験]

DMPB 群：本剤＋ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾン又は prednisone*，MPB 群：ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾン又は prednisone*

注 1) 本剤の用法及び用量：1～9 サイクルまでは 42 日間を 1 サイクル、10 サイクル以降は 28 日間を 1 サイクルとし、1 回 16 mg/kg を、1 週間間隔（1～6 週目）、3 週間間隔（7～54 週目）及び 4 週間間隔（55 週目以降）で点滴静注した。

注 2) ボルテゾミブの用法及び用量：21 日間を 1 サイクルとし、1.3 mg/m² を第 1～2 サイクルでは週 2 回（1、4、8 及び 11 日目）、第 3～18 サイクルでは週 1 回（1 及び 8 日目）皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状



Subjects at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
MPB	343	291	265	250	222	122	59	18	2	0
DMPB	337	309	299	285	272	170	87	34	10	0

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 [MMY3007 試験]

に応じ適宜減量した。

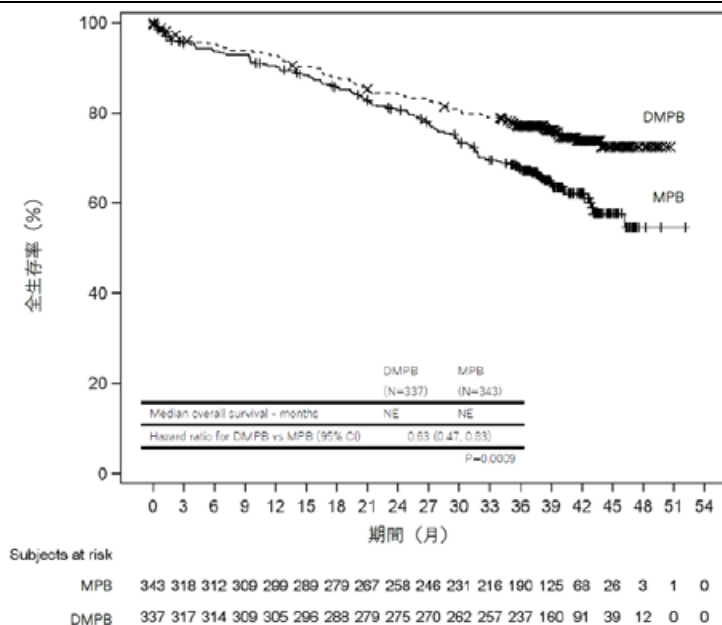
注 3) メルファランの用法及び用量：42 日間を 1 サイクルとし、9 サイクルまで 9 mg/m² を 1、2、3 及び 4 日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注 4) プレドニゾロン又は prednisone*の用法及び用量：42 日間を 1 サイクルとし、9 サイクルまで 60 mg/m² を 1、2、3 及び 4 日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

*：国内未承認

DMPB 群 333 例中 193 例 (58.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 103 例 (30.9%)、好中球減少 71 例 (21.3%)、血小板減少 63 例 (18.9%)、貧血 28 例 (8.4%)、呼吸困難 24 例 (7.2%) 等であった。

17.1.4～17.1.5 (略)



全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 [MMY3007 試験]

DMPB 群：本剤＋ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾロン又は prednisone*，MPB 群：ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾロン又は prednisone*

注 1) 本剤の用法及び用量：1～9 サイクルまでは 42 日間を 1 サイクル、10 サイクル以降は 28 日間を 1 サイクルとし、1 回 16 mg/kg を、1 週間間隔 (1～6 週目)、3 週間間隔 (7～54 週目) 及び 4 週間間隔 (55 週目以降) で点滴静注した。

注 2) ボルテゾミブの用法及び用量：21 日間を 1 サイクルとし、1.3 mg/m² を第 1～2 サイクルでは週 2 回 (1、4、8 及び 11 日目)、第 3～18 サイクルでは週 1 回 (1 及び 8 日目) 皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状

	<p>に応じ適宜減量した。</p> <p>注 3) メルファランの用法及び用量：42 日間を 1 サイクルとし、9 サイクルまで 9 mg/m² を 1、2、3 及び 4 日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。</p> <p>注 4) プレドニゾロン又は prednisone*の用法及び用量：42 日間を 1 サイクルとし、9 サイクルまで 60 mg/m² を 1、2、3 及び 4 日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。</p> <p style="text-align: right;">*：国内未承認</p> <p>DMPB 群 333 例中 193 例（58.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 103 例（30.9%）、好中球減少 71 例（21.3%）、血小板減少 63 例（18.9%）、貧血 28 例（8.4%）、呼吸困難 24 例（7.2%）等であった。<u>（2017 年 6 月 12 日クリニカルカットオフ）</u></p> <p>17.1.4～17.1.5（略）</p>
<p>18.薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序</p> <p>ダラツムマブはヒト CD38 に結合し、補体依存性細胞傷害（CDC）活性、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性、抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。^{9) -14)}</p>	<p>18.薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序</p> <p>ダラツムマブはヒト CD38 に結合し、補体依存性細胞傷害（CDC）活性、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性、抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。^{10) -15)}</p>
<p>23.主要文献</p> <p>1) ～8)（略）</p> <p>9) 社内資料：ダラツムマブの補体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-003）（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.2.2）</p> <p>10) 社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-004）（2017 年 9 月 27 日</p>	<p>23.主要文献</p> <p>1) ～8)（略）</p> <p>9) <u>社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3007 試験）</u></p> <p>10) 社内資料：ダラツムマブの補体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-003）（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.2.2）</p>

<p>承認、CTD2.6.2.2)</p> <p><u>11)</u> 社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞貪食作用に関する非臨床成績（GMB3003-115）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）</p> <p><u>12)</u> 社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-011）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）</p> <p><u>13)</u> 社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-116）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）</p> <p><u>14)</u> 社内資料：ダラツムマブのCD38酵素活性の調節作用に関する非臨床成績（GMB3003-013）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）</p>	<p><u>11)</u> 社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-004）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）</p> <p><u>12)</u> 社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞貪食作用に関する非臨床成績（GMB3003-115）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）</p> <p><u>13)</u> 社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-011）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）</p> <p><u>14)</u> 社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-116）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）</p> <p><u>15)</u> 社内資料：ダラツムマブのCD38酵素活性の調節作用に関する非臨床成績（GMB3003-013）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）</p>
---	--