令和　7 年　5 月　27 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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）の「使用上の注意」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）/ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	ダラキューロ配合皮下注（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	1. 「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に、未治療の多発性骨髄腫患者に対して本剤、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用する場合のレナリドミドの用法・用量、並びに本剤及びレナリドミドの休薬・減量基準を追記する。 2. 「9.8 高齢者」の項に、未治療の多発性骨髄腫患者を対象に、本剤、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用投与した臨床試験（54767414MMY3019 試験及び 54767414MMY3014 試験）における重篤な有害事象の発現状況を追記する。 3. 「17. 臨床成績」の項に、未治療の多発性骨髄腫患者を対象に、本剤、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンを併用投与した臨床試験（54767414MMY3019 試験及び 54767414MMY3014 試験）の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験成績より、上記の併用投与の臨床的有用性が認められたこと等から、専門委員の意見も踏まえた検討の結果、改訂することが適切と判断した。	

本改訂相談に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

別添

【新旧対照表】

下線は変更箇所

<table>
<tr><th>改訂前</th><th>改訂後</th></tr>
<tr><td>5. 効能又は効果に関連する注意
＜多発性骨髄腫＞
5.1 「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1-17.1.9 参照］
＜全身性アミロイドーシス＞
5.2 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.10 参照］</td><td>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］</td></tr>
<tr><td>7. 用法及び用量に関連する注意
＜効能共通＞
7.1～7.3（略）
＜多発性骨髄腫＞
7.4 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知した上で選択すること。［17.1.1-9 参照］
7.5（略）
（新設）</td><td>7. 用法及び用量に関連する注意
＜効能共通＞
7.1～7.3（略）
＜多発性骨髄腫＞
7.4 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知した上で選択すること。［17.1.1-11 参照］
7.5（略）
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
<table><tr><th>有害事象注）</th><th>処置</th></tr><tr><td>Grade 4 の骨髄抑制（Grade 4 のリンパ球</td><td>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</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>（新設）

（新設）</td>
<td>
<table>
<tr><td>減少症を除く）

出血を伴う Grade 3 の血小板減少症（50,000/μL 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</td><td>又は Grade 2 以下に回復するまで本剤を休薬する。</td></tr>
</table>
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 25 mg 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 10 mg 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 15 mg 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）
<table>
<tr><td>通常投与量</td><td>25 mg</td></tr>
<tr><td>1 段階減量</td><td>20 mg</td></tr>
<tr><td>2 段階減量</td><td>15 mg</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

3 段階減量	10 mg
4 段階減量	5 mg
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 10 mg を連日経口投与する。	1 日 1 回 15 mg を連日経口投与する。
1 段階減量	1 日 1 回 5 mg を連日経口投与する。	1 日 1 回 10 mg を連日経口投与する。
2 段階減量	1 日 1 回 5 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。	1 日 1 回 5 mg を連日経口投与する。
3 段階減量	―	1 日 1 回 5 mg 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/μL 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/μL 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/μL 未満） Grade 4 の血小板減少症（25,000/μL 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。

＜全身性アミロイドーシス＞ 7.6 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する薬剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。［17.1.10 参照］	＜全身性アミロイドーシス＞ 7.9 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］
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.8（略） 9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の臨床試験において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者のうち 65 歳未満と比較して 65 歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎、敗血症であった。造血幹細胞移植の適応と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あった。未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者において、65 歳以上における主な重篤な有害事象は肺炎であった。	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.8（略） 9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の臨床試験において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者のうち 65 歳未満と比較して 65 歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎、敗血症であった。造血幹細胞移植の適応と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あった。 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、及び未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者において、65 歳以上における主な重篤な有害事象は肺炎であった。
11. 副作用 （略） 11.1 重大な副作用 11.1.1 Infusion reaction アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、眼障害（脈絡膜滲出、急性近視、急性閉塞隅角緑内障等）、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等の infusion reaction（24.9%）があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2 回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度	11. 副作用 （略） 11.1 重大な副作用 11.1.1 Infusion reaction アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、眼障害（脈絡膜滲出、急性近視、急性閉塞隅角緑内障等）、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等の infusion reaction（30.2%）があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2 回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度

の infusion reaction が認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。［7.2、7.3 参照］

11.1.2 骨髄抑制

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

11.1.3 感染症

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

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

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

11.1.5 間質性肺疾患（0.3%）

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

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		上気道感染	気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、サイトメガロウイルス感染	
血液及びリンパ系障害	貧血	白血球減少		
免疫系障害			（略）	
代謝及び栄養障害			食欲減退、低カルシウム血症、高血糖	脱水

の infusion reaction が認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。［7.2、7.3 参照］

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少（22.0%）、血小板減少（17.1%）、リンパ球減少（8.2%）及び発熱性好中球減少症（1.3%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［8.1、9.1.3 参照］

11.1.3 感染症

肺炎（9.0%）や敗血症（1.2%）等の重篤な感染症や、B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。［8.4、9.1.2 参照］

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

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

11.1.5 間質性肺疾患（0.2%）

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

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	上気道感染		気管支炎、尿路感染、COVID-19、サイトメガロウイルス感染	
血液及びリンパ系障害	貧血	白血球減少		
免疫系障害			（略）	
代謝及び栄養障害			食欲減退、低カリウム血症、低カルシウム血症、脱水、高血糖	

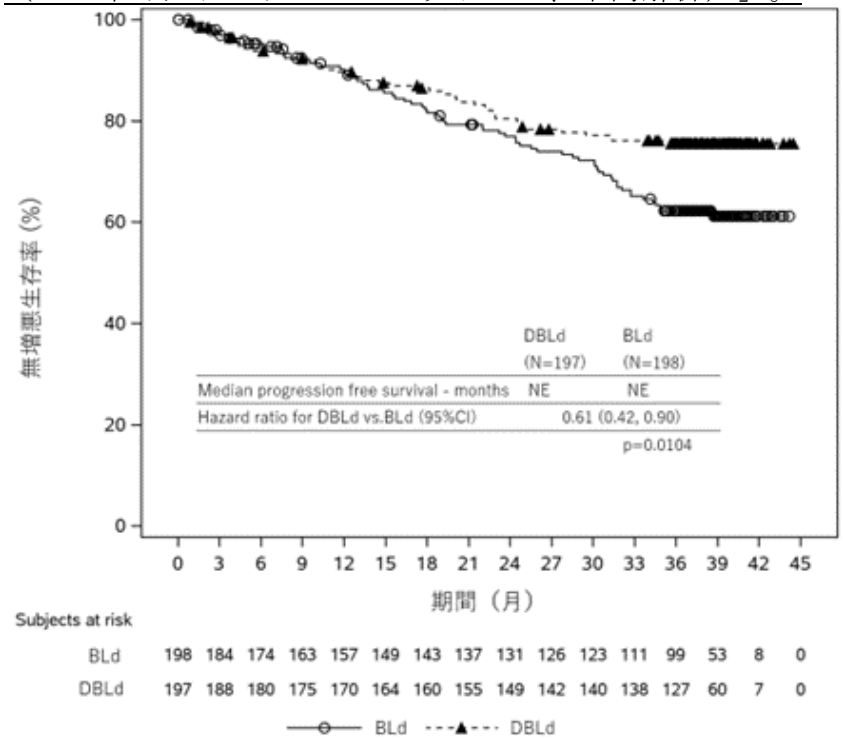
精神障害				不眠症
神経系障害			浮動性めまい、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚、失神	
心臓障害			（略）	
血管障害			（略）	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、咳嗽	肺水腫
胃腸障害		下痢	便秘、悪心、嘔吐	
皮膚および皮下組織障害			そう痒症、発疹	
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙縮、関節痛、背部痛、筋骨格系胸痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱、注射部位反応	無力症、悪寒、注射部位紅斑、末梢性浮腫	

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）
（新設）

精神障害			不眠症	
神経系障害			末梢性ニューロパチー、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、失神	
心臓障害			（略）	
血管障害			（略）	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難	肺水腫
胃腸障害		下痢	悪心、便秘、腹痛、嘔吐	
皮膚および皮下組織障害			発疹、そう痒症	
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙縮、関節痛、筋骨格痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱、無力症	悪寒、末梢性浮腫、注射部位反応	

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 MMY3019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395例（日本人患者22例を含む）を対象に、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（BLd療法）とBLd療法に本剤を上乗せしたDBLd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微小残存病変（MRD）陰性率は、DBLd群では53.3%（105/197例）、BLd群では35.4%（70/198例）であり、DBLd群で統計学的に有意な改善を示した［オッズ比：2.07、95%信頼区間：1.38～3.10、p＝0.0004（フィッシャーの正確検定）、（2021年4月8日クリニカルカットオフ）］。副次評価項目である無増悪生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であった［ハザード比：0.61、95%信頼区間：0.42～0.90、p＝0.0104（層別Log-rank検定、有意水準両側0.0145）、

（2022年9月8日クリニカルカットオフ、中間解析）］。



無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線［MMY3019 試験］

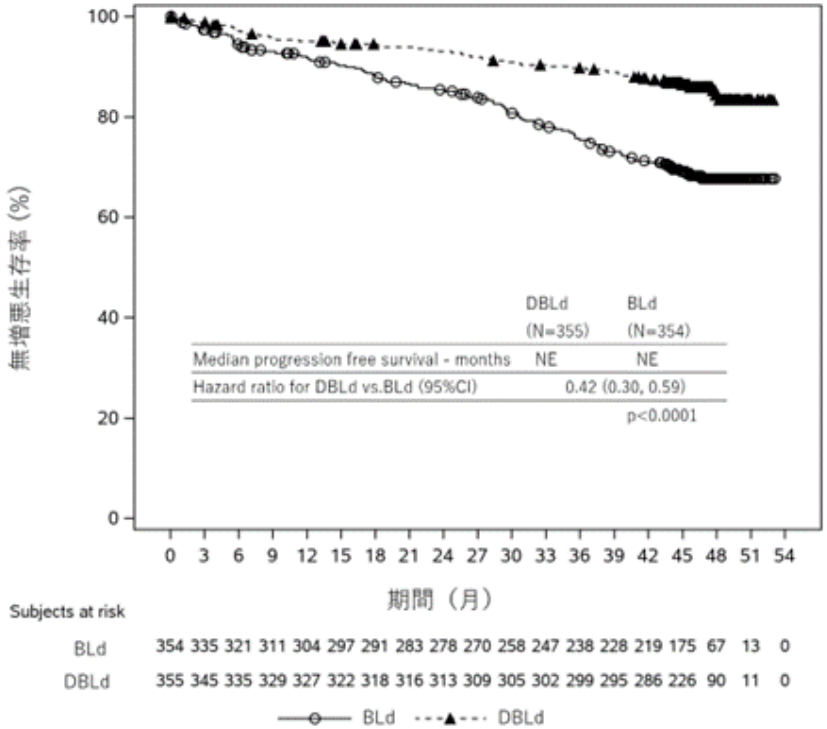
DBLd群：本剤＋ボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン、BLd群：ボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン

注1）本剤の用法及び用量：1～8サイクルまでは21日間を1サイクル、9サイクル以降は28日間を1サイクルとし、ダラツムマブとして1回1,800 mg（ボルヒアルロニダーゼ　アルファ30,000単位を含む）を、1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で皮下投与した。

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、8サイクルまで1.3 mg/m^{2}を週2回（1、4、8及び11日目）皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

（新設）	注3）レナリドミドの用法及び用量：1～8サイクルまでは21日間を1サイクル、9サイクル以降は28日間を1サイクルとし、CrCL≧60mL/minの被験者には25 mgを、CrCL30～59 mL/minの被験者には10 mgを1日1回、8サイクルまでは14日間、9サイクル以降は21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。 注4）デキサメタゾンの用法及び用量：1～8サイクルまでは21日間を1サイクル、9サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1～8サイクルまでは20 mgを1、2、4、5、8、9、11及び12日目（75歳超又はBMIが18.5未満の場合、1、4、8及び11日目でもよいとされた）に経口投与した。9サイクル以降は40 mg（75歳超又はBMIが18.5未満の場合、20 mgでもよいとされた）を1、8、15及び22日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。 注5）微小残存病変（MRD）陰性率：ランダム化後、疾患進行前又は新規抗骨髄腫療法開始前に実施した骨髄穿刺により、完全奏効（CR）以上の奏効が得られ、微小残存病変（MRD）陰性（10^{-5}未満）となった被験者の割合。 DBLd群197例中152例（77.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 79例（40.1%）、好中球減少60例（30.5%）、血小板減少47例（23.9%）、貧血31例（15.7%）、下痢28例（14.2%）等であった。（2024年5月7日クリニカルカットオフ）［5.1、7.4参照］ 17.1.4 MMY3014試験（海外第Ⅲ相臨床試験） 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709例を対象に、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン併用（BLd）療法（BLdによる寛解導入療法、造血幹細胞移植後のBLdによる地固め療法及びレナリドミド単剤による維持療法）とBLd療法に本剤を上乗せしたDBLd療法（DBLdによる寛解導入療法、造血幹細胞移植後のDBLdによる地固め療法及びレナリドミドと本剤の併用による維持療法）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、いずれの群も未到達であり、DBLd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.42、95%信頼区間：0.30

～0.59、p＜0.0001（層別Log-rank検定、有意水準両側0.0126）、（2023年8月1日クリニカルカットオフ、中間解析）］。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3014試験］

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

注1）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、ダラツムマブとして1回1,800 mg（ボルヒアルロニダーゼ　アルファ30,000単位を含む）を、寛解導入療法期（第1～4サイクル）の第1～2サイクルでは1週間間隔、寛解導入療法期（第1～4サイクル）の第3～4サイクル及び地固め療法期（第5～6サイクル）では2週間間隔、維持療法期（第7サイクル以降）では4週間間隔で皮下投与した。12カ月間以上微小残存病変（MRD）陰性（10^{-5}未満）を維持し、かつ維持療法を24カ月以上実施している場合、

	本剤の投与を中止し、レナリドミド単剤による維持療法を継続した。その後完全奏効（CR）からの再発又は微小残存病変（MRD）陽性が認められた場合は本剤の投与を再開した。 注2）ボルテゾミブの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、寛解導入療法期（第1～4サイクル）及び地固め療法期（第5～6サイクル）まで1.3 mg/m^2を週2回（1、4、8及び11日目）皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。 注3）レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、寛解導入療法期（第1～4サイクル）及び地固め療法期（第5～6サイクル）はCrCL≧50 mL/minの被験者には25 mgを、CrCL30～49 mL/minの被験者には10 mgを1日1回、21日間経口投与した。維持療法期（第7サイクル以降）はCrCL≧50 mL/minの被験者には10 mgを、CrCL30～49 mL/minの被験者には5 mgを1日1回、28日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。維持療法期の3サイクル終了後（第10サイクル以降）、忍容可能な場合は15 mgに増量可能とした。 注4）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、寛解導入療法期（第1～4サイクル）及び地固め療法期（第5～6サイクル）まで40 mgを1～4及び9～12日目に経口投与した。 注5）造血幹細胞移植：DBLd群及びBLd群において、寛解導入療法期の後に造血幹細胞を採取し、造血幹細胞移植に伴う大量化学療法を実施した。 DBLd群351例中244例（69.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 100例（28.5%）、好中球減少101例（28.8%）、血小板減少75例（21.4%）、上気道感染36例（10.3%）、無力症28例（8.0%）等であった。（2023年8月1日クリニカルカットオフ）［5.1、7.4参照］
17.1.3（略） 17.1.4（略） 17.1.5（略） 17.1.6（略） 17.1.7（略） 17.1.8（略） 17.1.9（略） 17.1.10（略）	17.1.5（略） 17.1.6（略） 17.1.7（略） 17.1.8（略） 17.1.9（略） 17.1.10（略） 17.1.11（略） 17.1.12（略）

23. 主要文献 1）～12）（略） （新設） （新設） 13）（略） 14）（略） 15）（略） 16）（略） 17）（略） 18）（略） 19）（略）	23. 主要文献 1）～12）（略） 13）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（54767414MMY3019試験） 14）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（54767414MMY3014試験） 15）（略） 16）（略） 17）（略） 18）（略） 19）（略） 20）（略） 21）（略）