

ヒト型抗CD38モノクローナル抗体

ダラツムマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品*

ダラザレックス® 点滴静注100mg

ダラザレックス® 点滴静注400mg

DARZALEX® Intravenous Infusion

※注意－医師等の処方箋により使用すること

	100mg	400mg
承認番号	22900AMX00983000	22900AMX00984000
販売開始	2017年11月	

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ダラザレックス 点滴静注100mg	ダラザレックス 点滴静注400mg
有効成分	(1バイアル中) ダラツムマブ (遺伝子組換え) 100mg/5mL	(1バイアル中) ダラツムマブ (遺伝子組換え) 400mg/20mL
添加剤		
D-マンニトール	127.5mg	510.0mg
塩化ナトリウム	17.5mg	70.1mg
酢酸ナトリウム水和物	14.8mg	59.3mg
ポリソルベート20	2.0mg	8.0mg
氷酢酸	0.9mg	3.7mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～黄色の液
pH	5.3～5.8
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

多発性骨髄腫

5. 効能又は効果に関連する注意

「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。

* 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

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

* 7.2 本剤の投与間隔、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」の項の内容を熟知した上で選択すること。

* 7.3 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。

* 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。

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

* 7.6 本剤は生理食塩液を用いて希釈後の総量を1,000mLとし、50mL/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら希釈後の総量及び投与速度を以下のように変更することができる。ただし、投与速度の上限は200mL/時とする。

本剤の希釈後の総量及び投与速度

投与時期	希釈後の総量	投与開始からの投与速度 (mL/時)			
		0～1時間	1～2時間	2～3時間	3時間以降
初回投与	1,000mL ^{注1}				
2回目投与 (分割投与を選択した場合は3回目投与)	500mL ^{注2}	50	100	150	200
3回目投与以降 (分割投与を選択した場合は4回目投与以降)	500mL	100 ^{注3}	150	200	

注1：分割投与を選択した場合、本剤8mg/kgを希釈後の総量として500mLに調製し、1日目と2日目にそれぞれ投与すること。また、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用においては、初回の分割投与により、infusion reactionが認められた場合は、infusion reactionが認められなくなるまで3回目以降も分割投与を継続すること。

注2：初回投与開始時から3時間以内にinfusion reactionが認められなかった場合、500mLとすることができる。

注3：初回及び2回目(分割投与した場合は3回目)投与時に最終速度が100mL/時以上でinfusion reactionが認められなかった場合、100mL/時から開始することができる。

7.7 Infusion reactionが発現した場合、以下のように、本剤の投与中断、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 1～3：本剤の投与を中断すること。Infusion reactionが回復した場合には、infusion reaction発現時の半分以下の投与速度で投与を再開することができる。Infusion reactionの再発が認められなかった場合は、上記の表「本剤の希釈後の総量及び投与速度」を参照し、投与速度を変更することができる。ただし、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：本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]
- 8.2 本剤は、赤血球上に発現しているCD38と結合し、間接クームス試験結果が偽陽性となる可能性がある。当該干渉は本剤最終投与より6ヵ月後まで持続する可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査の実施をすること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。¹⁾ [12.1参照]
- 8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]
- 8.4 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

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

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

* * 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

* * 11.1.1 Infusion reaction

アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等のinfusion reaction (46.4%) 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。[7.5、7.7参照]

* * 11.1.2 骨髄抑制

血小板減少 (17.6%)、好中球減少 (16.1%)、リンパ球減少 (7.0%) 及び発熱性好中球減少症 (1.0%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1参照]

* * 11.1.3 感染症

肺炎 (6.9%) や敗血症 (1.3%) 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 (0.3%)

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 (0.5%)

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
* * 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	
* 代謝及び栄養障害			食欲減退、低カルシウム血症、脱水、高血糖
* 神経系障害			頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚
心臓障害			心房細動
血管障害			高血圧
* * 精神障害			不眠症
* 呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	咳嗽	肺水腫
* 胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐	便秘
* 筋骨格系及び結合組織障害			筋痙攣、背部痛
* 一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱、悪寒	無力症、末梢性浮腫

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤は赤血球上のCD38と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するために、ジチオスレイトール (DTT) 処理 (本剤と赤血球上のCD38との結合を阻害する) を考慮すること。Kell血液型抗原はDTT処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいてKell血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。¹⁾ [8.2参照]

12.2 本剤はヒトIgGκ型モノクローナル抗体であり、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgGκ型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効 (CR) の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤が無色から黄色であることを確認する。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.1.2 無菌環境下において、日局生理食塩液の点滴バッグ又は容器より、追加する本剤と同量抜き取る。

14.1.3 本剤を必要量抜き取り、日局生理食塩液の点滴バッグ及び容器に本剤を加える。ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリオレフィン混合製又はエチレンビニルアセテートの点滴バッグ及び容器を用いるこ

と。希釈は無菌環境下で行うこと。未使用残液については適切に廃棄すること。

14.1.4 穏やかに混和し、振盪又は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与前に粒子や変色の有無を目視で確認すること。本剤はタンパク質であるため、本剤の希釈液は半透明又は白色の粒子が認められる可能性がある。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤は保存剤を含んでいないため、室内光下にて室温のもと、本剤の希釈液は投与時間も含め15時間以内に投与すること。

14.2.3 希釈後直ちに投与しない場合は、遮光下にて2℃～8℃で24時間保管することができる。冷凍しないこと。

14.2.4 本剤の希釈液を投与する際は、パイロジェンフリー（エンドトキシムフリー）で蛋白結合性の低いポリエーテルスルホン、ポリスルホン製のインラインフィルター（ポアサイズ0.22μm又は0.2μm）を用いて投与すること。また、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン又はポリエチレン製で輸液ポンプを備えた投与セットを用いること。

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。

14.2.6 再利用のために、未使用残液を保管しないこと。未使用残液については適切に廃棄すること。

* 15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

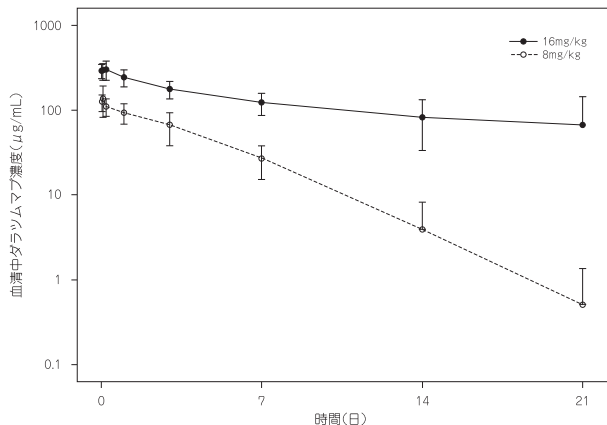
本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.3%（2例）であり、このうち1例においては、本剤に対する中和抗体を認めた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 MMY1002試験（国内試験、単剤療法³⁾）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者9例に、本剤8³⁾又は16mg/kgを初回投与し、21日間ウォッシュアウト後、第22日から1週間隔で6週にわたり反復投与（合計7回）した。本剤16mg/kg群の平均血中濃度は、初回投与終了時に321μg/mL、1週間隔での最終（7回目）投与前に601μg/mL、投与終了時に1094μg/mLであった。²⁾



日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を初回投与したときの血中ダラツムマブ（遺伝子組換え）濃度推移（平均値±標準偏差、片対数プロット）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本剤初回投与時及び1週間隔での最終（7回目、第57日）投与時の薬物動態パラメータ

	8mg/kg ³⁾ (N=4)	16mg/kg (N=5)
第1日		
C _{max} (μg/mL)	140 (52)	321 (73)
AUC _{inf} (h・μg/mL)	13370 (4547)	122203 (143037)
AUC _{0-7day} (h・μg/mL)	10156 (2989)	28897 (6903)
T _{1/2} (h)	68 (15)	407 (515)
V (mL/kg)	65 (26)	72 (18)
第57日	8mg/kg ³⁾ (N=3)	16mg/kg (N=3)
C _{trough} (μg/mL)	138 (11)	601 (236)
C _{max} (μg/mL)	350*	1094 (399)
AUC _{0-7day} (h・μg/mL)	36753*	125836 (37082)

平均（標準偏差）

*N=2

注) 承認用量は16mg/kg（併用療法）である。

16.1.2 MMY3007試験（国際共同試験、ボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾロン又はprednisone*との併用療法）

未治療の多発性骨髄腫患者329例（うち日本人11例）に、本剤16mg/kgをボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾロン又はprednisone*との併用療法にて1週間隔で6週、続いて3週間隔で4週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に267μg/mL、3週間隔での3回目投与の投与前に274μg/mL、投与終了時に596μg/mL、3週間隔での9回目投与の投与前に296μg/mL、投与終了時に636μg/mLであった。³⁾

*: 国内未承認

16.1.3 MMY3003試験（国際共同試験、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者283例（うち日本人20例）に、本剤16mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に329μg/mL、1週間隔での最終（8回目）投与から1週間後（2週間隔投与への移行日）の投与前に608μg/mL、投与終了時に972μg/mL、4週間隔投与への移行から約5ヵ月後に255μg/mLであった。⁴⁾

16.1.4 MMY3004試験（海外試験、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者243例に、本剤16mg/kgをボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で9週、続いて3週間隔で15週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に318μg/mL、1週間隔での7回目投与の投与前に502μg/mL、投与終了時に860μg/mL、3週間隔での最終投与から3週間後（4週間隔投与への移行日）の投与前に371μg/mL、4週間隔投与への移行から約3ヵ月後に289μg/mLであった。⁵⁾

** 16.1.5 MMY1001試験（海外試験、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法）

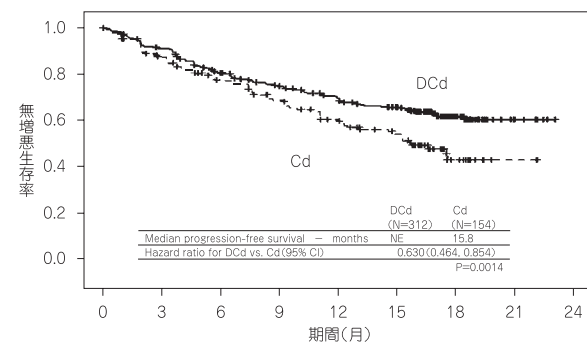
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者75例に、本剤16mg/kgをカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復投与し、初回のみ分割投与（本剤8mg/kgを1日目及び2日目に投与）した。平均血清中濃度は、1日目投与終了時に156μg/mL、2日目投与前に113μg/mL、投与終了時に255μg/mL、1週間隔での最終投与から1週間後（2週間隔投与への移行日）の投与前に619μg/mL、投与終了時に951μg/mLであった。⁶⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

** 17.1.1 20160275（CANDOR）試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）

1～3レジメン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466例（日本人患者31例を含む。）を対象に、カルフィルゾミブ（週2回投与）及びデキサメタゾンの併用療法（Cd療法）とCd療法に本剤を上乗せしたDCd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、DCd群では未到達、Cd群で15.8ヵ月（95%信頼区間：12.1～推定不能）であり、DCd群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比0.630、95%信頼区間：0.464～0.854、p=0.0014（層別log-rank検定）、2019年7月14日クリニカルカットオフ〕。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、統計学的に有意な延長は認められていない〔ハザード比0.745、95%信頼区間：0.491～1.131、p=0.0836（層別log-rank検定）、2019年7月14日クリニカルカットオフ〕。⁷⁾



at risk数

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Cd	154	122	100	85	70	55	13	2	0
DCd	312	279	236	211	189	165	57	14	0

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線〔20160275（CANDOR）試験〕

DCd群：本剤+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン、Cd群：カルフィルゾミブ+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、1回16mg/kgを、1週間隔（1～8週目、初回のみ2日間に分割して8mg/kgずつ投与）、2週間隔（9～24週目）及び4週間隔（25週目以降）で点滴静注した。

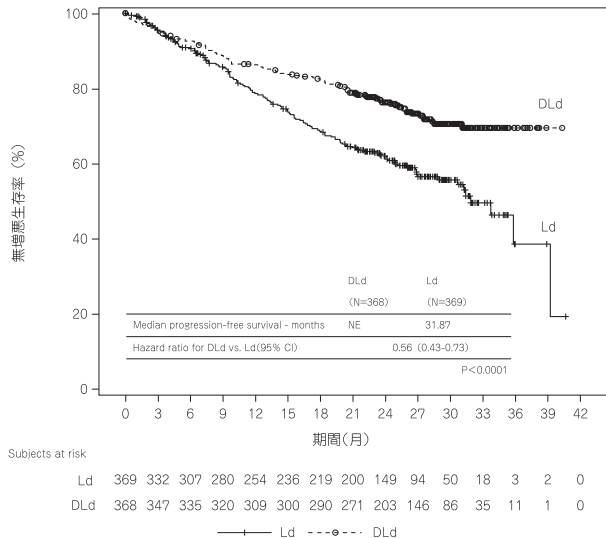
注2) カルフィルゾミブの用法及び用量（週2回投与）：28日間を1サイクルとし、1日1回、1、2、8、9、15、16日目に点滴静注した。投与量は、1サイクル目の1、2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は56mg/m²（体表面積）で点滴静注した。

注3) 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、20mgを1、2、8、9、15、16日目に、40mgを22日目に静脈内又は経口投与した。デキサメタゾンの投与日がカルフィルゾミブと同日の場合、カルフィルゾミブ投与の4時間～30分前、本剤投与の1～3時間前に投与した。

DCd群308例中198例(64.3%)に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 127例(41.2%)、血小板減少症65例(21.1%)、貧血41例(13.3%)、上気道感染27例(8.8%)、肺炎26例(8.4%)、疲労23例(7.5%)であった。

***17.1.2 MMY3008試験(海外第Ⅲ相臨床試験)**

造血幹細胞移植が適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者737例を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法(Ld療法)とLd療法に本剤を上乗せしたDLd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、DLd群では未到達、Ld群で31.9ヵ月(95%信頼区間:28.9~推定不能)であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した[ハザード比:0.56、95%信頼区間:0.43~0.73、p<0.0001(層別Log-rank検定)、2018年9月24日クリニカルカットオフ]。⁸⁾



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 [MMY3008試験]

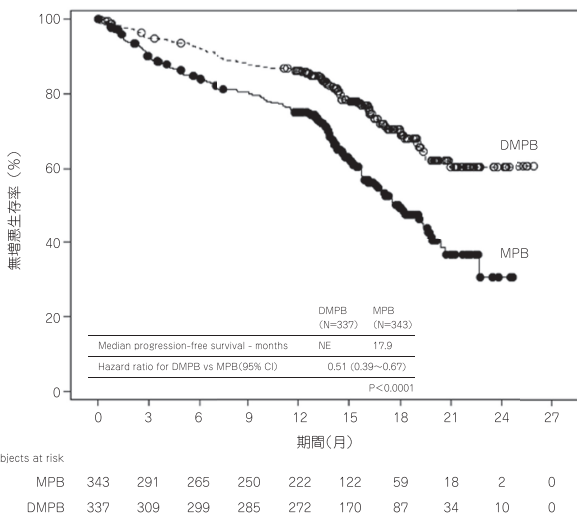
DLd群: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン、Ld群: レナリドミド+デキサメタゾン

- 注1) 本剤の用法及び用量: 28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔(1~8週目)、2週間間隔(9~24週目)及び4週間間隔(25週目以降)で点滴静注した。
- 注2) レナリドミドの用法及び用量: 28日間を1サイクルとし、CrCL>50mL/minの被験者には25mgを、CrCL30~50mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) 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、40mgを1、8、15及び22日に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

DLd群364例中308例(84.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 203例(55.8%)、好中球減少96例(26.4%)、疲労70例(19.2%)、呼吸困難50例(13.7%)、貧血49例(13.5%)等であった。

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、メルファラン及びブレドニゾロン又は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ヵ月(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⁾



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+ブレドニゾロン又はprednisone*、MPB群: ボルテゾミブ+メルファラン+ブレドニゾロン又はprednisone*

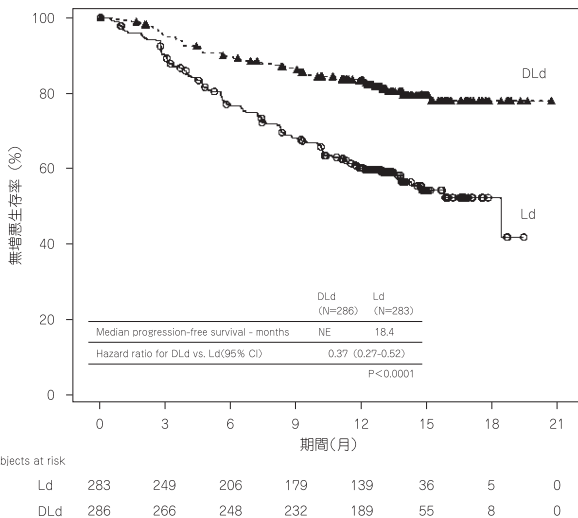
- 注1) 本剤の用法及び用量: 1~9サイクルまでは42日間を1サイクル、10サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔(1~6週目)、3週間間隔(7~54週目)及び4週間間隔(55週目以降)で点滴静注した。
- 注2) ボルテゾミブの用法及び用量: 21日間を1サイクルとし、1.3mg/m²を第1~2サイクルでは週2回(1、4、8及び11日目)、第3~18サイクルでは週1回(1及び8日目)皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) メルファランの用法及び用量: 42日間を1サイクルとし、9サイクルまで9mg/m²を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注4) ブレドニゾロン又は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60mg/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 MMY3003試験(国際共同第Ⅲ相臨床試験)

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569例(日本人患者36例を含む)を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法(Ld療法)とLd療法に本剤を上乗せしたDLd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、DLd群では未到達、Ld群で18.4ヵ月(95%信頼区間:13.9~推定不能)であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した[ハザード比:0.37、95%信頼区間:0.27~0.52、p<0.0001(層別Log-rank検定)]。副次評価項目である全生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で20.3ヵ月であり、統計学的に有意な延長は認められていない[ハザード比:0.64、95%信頼区間:0.40~1.01、p=0.0534(非層別Log-rank検定)、2016年3月7日クリニカルカットオフ]。⁴⁾



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 [MMY3003試験]

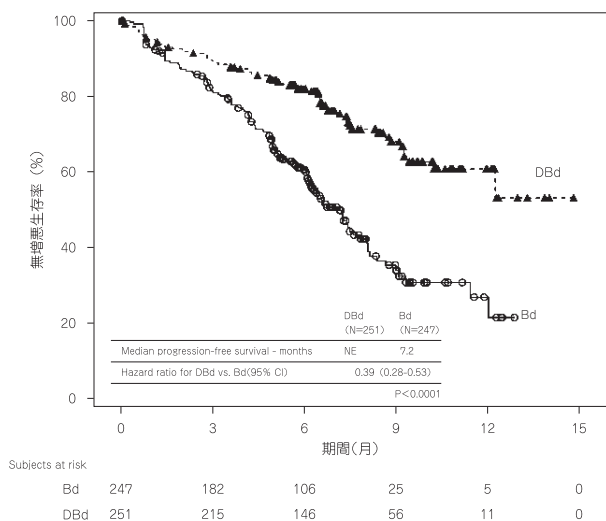
DLd群: 本剤+レナリドミド+デキサメタゾン、Ld群: レナリドミド+デキサメタゾン

- 注1) 本剤の用法及び用量: 28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔(1~8週目)、2週間間隔(9~24週目)及び4週間間隔(25週目以降)で点滴静注した。
- 注2) レナリドミドの用法及び用量: 28日間を1サイクルとし、CrCL>60mL/minの被験者には25mgを、CrCL30~60mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) 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、40mgを1、8、15及び22日に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注4) 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は除外した。

DLd群283例中215例(76.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 158例(55.8%)、好中球減少43例(15.2%)、上気道感染43例(15.2%)、疲労35例(12.4%)、咳嗽34例(12.0%)等であった。

17.1.5 MMY3004試験(海外第Ⅲ相臨床試験)

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498例を対象に、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法(Bd療法)とBd療法に本剤を上乗せしたDBd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、DBd群では未到達、Bd群で7.2ヵ月(95%信頼区間:6.2~7.9)であり、DBd群で統計学的に有意な延長を示した[ハザード比:0.39、95%信頼区間:0.28~0.53、p<0.0001(層別Log-rank検定)]。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、統計学的に有意な延長は認められていない[ハザード比:0.77、95%信頼区間:0.47~1.26、p=0.2975(非層別Log-rank検定)、(2016年1月11日クリニカルカットオフ)]。⁵⁾



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 [MM3004試験]

DBd群：本剤+ボルテゾミブ+デキサメタゾン、Bd群：ボルテゾミブ+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、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～9週目）、3週間間隔（10～24週目）及び4週間間隔（25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、1.3mg/m²を週2回（1、4、8及び11日目）8サイクルまで静脈内投与又は皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) デキサメタゾンの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、8サイクルまで20mgを1、2、4、5、8、9、11及び12日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注4) ボルテゾミブ、イキサゾミブ若しくはカルフィルゾミブに対して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は除外した。

DBd群243例中182例（74.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 120例（49.4%）、血小板減少73例（30.0%）、呼吸困難34例（14.0%）、咳嗽30例（12.3%）、疲労27例（11.1%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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)}

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ダラツムマブ（遺伝子組換え）
[Daratumumab (Genetical Recombination)]

分子量：約148,000

本質：ヒトCD38に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される452個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈ダラザレックス点滴静注100mg〉

5mL [1バイアル]

〈ダラザレックス点滴静注400mg〉

20mL [1バイアル]

23. 主要文献

- 1) Chapuy CI, et al.: Transfusion. 2016; 56: 2964-2972 (doi:10.1111/trf.13789)
- 2) 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（54767414MMY1002試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.5）
- 3) 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）（2019年8月22日承認、CTD2.7.6.1）
- 4) 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（54767414MMY3003試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.1）
- 5) 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（54767414MMY3004試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2）

- * * 6) 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（54767414MMY1001試験）（2020年11月承認、CTD2.7.6.2.3）
- * * 7) 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（20160275試験）（2020年11月承認、CTD2.7.6.1）
- * 8) 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（54767414MMY3008試験）（2019年12月20日承認、CTD2.7.6.1）
- 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）
- 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日承認、CTD2.6.2.2）
- 11) 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）
- 12) 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）
- 13) 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）
- 14) 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）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
www.janssenpro.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

製造販売元
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
JP503080HN

Janssen