

ポマリドミドの「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）
	ポマリドミド	ポマリストカプセル1mg、同カプセル2mg、同カプセル3mg、同カプセル4mg（ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社）
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫	
改訂の概要	「臨床成績」の項に、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、本剤、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）及びデキサメタゾンを用いた臨床試験（54767414MMY3013試験）、並びに本剤、ダラツムマブ（遺伝子組換え）及びデキサメタゾンを用いた臨床試験（CC-4047-MM-014試験）の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	再発又は難治性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。

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 (略)</p> <p>5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.3参照]</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 (略)</p> <p>5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.5参照]</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 本剤を含むがん化学療法は、「17.臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。[17.1.1-17.1.3参照]</p> <p>7.2 (略)</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 本剤を含むがん化学療法は、「17.臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。[17.1.1-17.1.5参照]</p> <p>7.2 (略)</p>
<p>11. 副作用 (略)</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 深部静脈血栓症、肺塞栓症 深部静脈血栓症(2.8%)、肺塞栓症(2.2%)、静脈塞栓症(0.7%)、静脈血栓症(0.5%)等があらわれることがある。[1.6、9.1.1参照]</p> <p>11.1.2 脳梗塞(0.3%)</p> <p>11.1.3 骨髄抑制 好中球減少(42.9%)、血小板減少(24.7%)、貧血(19.2%)、発熱性好中球減少症(5.0%)、汎血球減少症(頻度不明)等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.2、8.2、9.1.2参照]</p> <p>11.1.4 感染症</p>	<p>11. 副作用 (略)</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 深部静脈血栓症、肺塞栓症 深部静脈血栓症(2.0%)、肺塞栓症(1.6%)、静脈塞栓症(0.4%)、静脈血栓症(0.3%)等があらわれることがある。[1.6、9.1.1参照]</p> <p>11.1.2 脳梗塞(0.2%)</p> <p>11.1.3 骨髄抑制 好中球減少(48.3%)、血小板減少(23.9%)、貧血(17.5%)、発熱性好中球減少症(4.9%)、汎血球減少症(頻度不明)等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.2、8.2、9.1.2参照]</p> <p>11.1.4 感染症</p>

<p>肺炎 (8.3%)、敗血症 (2.1%) 等の重篤な感染症があらわれることがある。 [8.5 参照]</p> <p>11.1.5～11.1.6 (略)</p> <p>11.1.7 心不全、不整脈 心不全 (0.7%)、心房細動 (0.9%)、頻脈性不整脈 (0.2%) 等があらわれることがある。 [8.7 参照]</p> <p>11.1.8 急性腎障害 (0.5%) (略)</p> <p>11.1.9 過敏症 血管浮腫 (頻度不明)、発疹 (4.8%)、蕁麻疹 (頻度不明) 等の過敏症があらわれることがある。</p> <p>11.1.10 末梢神経障害 末梢性感覚ニューロパチー (8.3%)、多発ニューロパチー (0.9%)、末梢性ニューロパチー (0.7%) 等の末梢神経障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.11～11.1.13 (略)</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>5～10%未満</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘、<u>下痢</u></td> <td><u>悪心</u></td> <td>口内炎、腹痛、口内乾燥、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、痔出血</td> <td>(略)</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td><u>呼吸困難</u></td> <td>咳嗽、労作性呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、発声障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td></td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td></td> <td></td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明	消化器	便秘、 <u>下痢</u>	<u>悪心</u>	口内炎、腹痛、口内乾燥、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、痔出血	(略)	循環器			(略)		呼吸器		<u>呼吸困難</u>	咳嗽、労作性呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、発声障害		筋骨格		(略)	(略)		代謝			(略)		<p>肺炎 (8.9%)、敗血症 (1.6%) 等の重篤な感染症があらわれることがある。 [8.5 参照]</p> <p>11.1.5～11.1.6 (略)</p> <p>11.1.7 心不全、不整脈 心不全 (0.4%)、心房細動 (0.8%)、頻脈性不整脈 (0.1%) 等があらわれることがある。 [8.7 参照]</p> <p>11.1.8 急性腎障害 (0.3%) (略)</p> <p>11.1.9 過敏症 血管浮腫 (頻度不明)、発疹 (5.6%)、蕁麻疹 (0.2%) 等の過敏症があらわれることがある。</p> <p>11.1.10 末梢神経障害 末梢性感覚ニューロパチー (7.2%)、<u>末梢性ニューロパチー (0.7%)</u>、多発ニューロパチー (0.6%) 等の末梢神経障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.11～11.1.13 (略)</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>5～10%未満</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘</td> <td><u>下痢</u></td> <td>悪心、口内炎、腹痛、口内乾燥、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、痔出血</td> <td>(略)</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>(削除)</td> <td><u>呼吸困難</u>、咳嗽、労作性呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、発声障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格</td> <td></td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td></td> <td></td> <td>(略)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明	消化器	便秘	<u>下痢</u>	悪心、口内炎、腹痛、口内乾燥、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、痔出血	(略)	循環器			(略)		呼吸器		(削除)	<u>呼吸困難</u> 、咳嗽、労作性呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、発声障害		筋骨格		(略)	(略)		代謝			(略)	
	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明																																																									
消化器	便秘、 <u>下痢</u>	<u>悪心</u>	口内炎、腹痛、口内乾燥、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、痔出血	(略)																																																									
循環器			(略)																																																										
呼吸器		<u>呼吸困難</u>	咳嗽、労作性呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、発声障害																																																										
筋骨格		(略)	(略)																																																										
代謝			(略)																																																										
	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明																																																									
消化器	便秘	<u>下痢</u>	悪心、口内炎、腹痛、口内乾燥、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、痔出血	(略)																																																									
循環器			(略)																																																										
呼吸器		(削除)	<u>呼吸困難</u> 、咳嗽、労作性呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、発声障害																																																										
筋骨格		(略)	(略)																																																										
代謝			(略)																																																										

精神・神経系		浮動性めまい	振戦、味覚異常、錯感覚、頭痛、失神、感覚鈍麻、錯乱状態、不眠症、うつ病、意識レベルの低下、傾眠		精神・神経系	(削除)	浮動性めまい、振戦、味覚異常、錯感覚、頭痛、失神、感覚鈍麻、錯乱状態、不眠症、うつ病、意識レベルの低下、傾眠	
皮膚			(略)		皮膚		(略)	
その他	(略)	(略)	(略)		その他	(略)	(略)	(略)

<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈デキサメタゾン併用〉 17.1.1～17.1.2 (略)</p> <p>(新設)</p>	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈デキサメタゾン併用〉 17.1.1～17.1.2 (略)</p> <p><u>17.1.3 国際共同第Ⅱ相試験</u> レナリドミドを含む 1 又は 2 レジメンの治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (MM-014 試験) を実施し、日本人コホート (18 例) で本剤^{注1)}、低用量デキサメタゾン^{注2)} 及びダラツムマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤^{注3)} 併用投与の有効性及び安全性を評価した。その結果、主要評価項目の奏効率は、83.3% [95% 信頼区間：58.6～96.4%] [完全奏効 4 例 (22.2%)、最良部分奏効 7 例 (38.9%)、部分奏効 4 例 (22.2%)] であった¹⁹⁾。 <u>安全性評価症例において、18 例中 16 例 (88.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、好中球減少症 14 例 (77.8%)、発疹 6 例 (33.3%)、白血球減少症 5 例 (27.8%)、血小板減少症 4 例 (22.2%)、便秘 2 例 (11.1%)、発熱 2 例 (11.1%) であった¹⁹⁾。 [5.2、7.1 参照]</u> <u>注 1) 本剤の用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、1 日 1 回 4 mg を 1～21 日目に経口投与する。なお、本国際共同試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は</u></p>
--	--

(新設)

抗凝固薬を投与する規定であった。

注 2) デキサメタゾンの用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、1 日 1 回 40 mg (75 歳を超える患者には 20 mg) を 1、8、15、22 日目に経口投与する。

注 3) ダラツムマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤の用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、1 回 16 mg/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) で静脈内投与する。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む 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 304 例を対象とした海外第Ⅲ相試験 (MMY3013 試験) を実施し、本剤^{注 1)} 及びデキサメタゾン^{注 2)} の併用療法 (Pd 療法) と Pd 療法にダラツムマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤^{注 3)} 又はダラツムマブ (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) 配合皮下注製剤^{注 4)} を上乗せした DPd 療法^{注 5)} との有効性及び安全性を評価した。その結果、DPd 療法群では主要評価項目の PFS が Pd 療法群と比べて有意に延長した²⁰⁾。

有効性成績の要約 (2020 年 7 月 21 日データカットオフ)

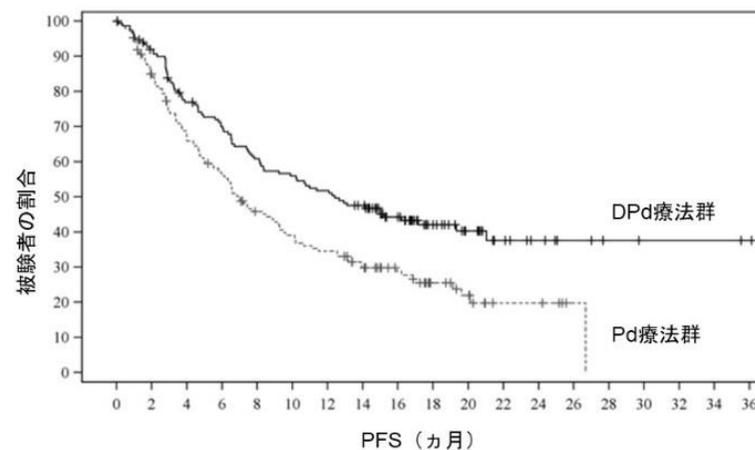
	<u>DPd 療法群</u> <u>(151 例)</u>	<u>Pd 療法群</u> <u>(153 例)</u>
<u>PFS</u>		
<u>イベント発生者数</u> <u>(%)</u>	<u>84 (55.6)</u>	<u>106 (69.3)</u>
<u>中央値^a (カ月)</u> <u>[95%信頼区間]^b</u>	<u>12.4</u> <u>[8.34, 19.32]</u>	<u>6.9</u> <u>[5.52, 9.26]</u>
<u>ハザード比^c</u> <u>[95%信頼区間]</u>		<u>0.63</u> <u>[0.47, 0.85]</u>
<u>p 値 (Log-rank 検定)</u>		<u>0.0018</u>

IMWG 基準に基づくコンピュータ・アルゴリズムによる判定

a : 中央値は Kaplan-Meier 法による推定値

b: 中央値の 95%信頼区間

c: Cox 比例ハザードモデルに基づく Pd 療法群に対する DPd 療法群のハザードの比



リスク数

Pd	153	121	93	79	61	52	46	36	27	17	12	5	5	1	0				
DPd	151	135	111	100	87	80	74	66	48	30	20	12	8	5	3	2	2	2	1

PFS の Kaplan-Meier 曲線

DPd 療法群の安全性評価症例において、149 例中 131 例 (87.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、好中球減少症 97 例 (65.1%)、血小板減少症 34 例 (22.8%)、白血球減少症 33 例 (22.2%)、貧血 23 例 (15.4%)、疲労 23 例 (15.4%)、無力症 23 例 (15.4%)、肺炎 18 例 (12.1%)、リンパ球減少症 15 例 (10.1%) であった²⁰⁾。 [5.2、7.1 参照]

注 1) 本剤の用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、1 日 1 回 4 mg を 1~21 日目に経口投与する。

注 2) デキサメタゾンの用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、40 mg (75 歳以上の患者には 20 mg) を 1 週間隔で静脈内又は経口投与する。

<p>〈ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用〉 17.1.3 (略)</p>	<p>注 3) <u>ダラツムマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤の用法・用量は 28 日を 1 サイクルとし、1 回 16 mg/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) で静脈内投与する。</u></p> <p>注 4) <u>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) 配合皮下注製剤の用法・用量は 28 日間を 1 サイクルとし、ダラツムマブとして 1 回 1,800mg (ボルヒアルロニダーゼ アルファとして 30,000 単位を含む) 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) で皮下投与する。</u></p> <p>注 5) <u>本試験開始時点ではダラツムマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤の投与が規定されていたが、試験実施中に新規に投与開始する患者はダラツムマブ (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) 配合皮下注製剤を投与するよう変更された。この変更前にダラツムマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤の投与を開始していた患者は 9 週目以降にダラツムマブ (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) 配合皮下注製剤の投与への切替えが許容されていた。ダラツムマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤の投与例は DPd 療法群の 151 例中 7 例であり、そのうち 4 例は投与期間中にダラツムマブ (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) 配合皮下注製剤の投与に切り替えた。</u></p> <p>〈ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用〉 17.1.5 (略)</p>
<p>18. 薬効薬理 18.1 作用機序 ポマリドミドはサイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用等を有すると考えられているが、詳細な作用機序は解明されていない¹⁹⁾。</p> <p>18.2 <i>In vitro</i> 試験 18.2.1 ポマリドミドはヒト多発性骨髄腫由来 H929、RPMI-8226、OPM-2 及び LP-1 細胞株、並びにレナリドミド</p>	<p>18. 薬効薬理 18.1 作用機序 ポマリドミドはサイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用等を有すると考えられているが、詳細な作用機序は解明されていない²¹⁾。</p> <p>18.2 <i>In vitro</i> 試験 18.2.1 ポマリドミドはヒト多発性骨髄腫由来 H929、RPMI-8226、OPM-2 及び LP-1 細胞株、並びにレナリドミド</p>

<p>耐性の細胞株（H929-1051、H929-1052、H929-1053 及び H929-1054）の細胞増殖を抑制した ¹⁹⁾、²⁰⁾。</p> <p>18.2.2 ポマリドミドはヒト末梢血単核球に対し、リポポリサッカライド（LPS）刺激による炎症性サイトカイン（TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-12 等）産生を阻害し、抗炎症性サイトカイン（IL-10）の産生を促進した。また、ポマリドミドはヒト末梢血における Th1 サイトカイン（IL-2、IFN-γ 等）産生を促進した ¹⁹⁾。</p> <p>18.2.3 ポマリドミドはヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）を用いた検討により、血管内皮細胞の遊走又は管腔の形成を抑制した ¹⁹⁾。</p> <p>18.3 <i>In vivo</i> 試験 ポマリドミドはヒト多発性骨髄腫由来 H929 及び H929-1051 細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した ¹⁹⁾。</p>	<p>耐性の細胞株（H929-1051、H929-1052、H929-1053 及び H929-1054）の細胞増殖を抑制した ²¹⁾、²²⁾。</p> <p>18.2.2 ポマリドミドはヒト末梢血単核球に対し、リポポリサッカライド（LPS）刺激による炎症性サイトカイン（TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-12 等）産生を阻害し、抗炎症性サイトカイン（IL-10）の産生を促進した。また、ポマリドミドはヒト末梢血における Th1 サイトカイン（IL-2、IFN-γ 等）産生を促進した ²¹⁾。</p> <p>18.2.3 ポマリドミドはヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）を用いた検討により、血管内皮細胞の遊走又は管腔の形成を抑制した ²¹⁾。</p> <p>18.3 <i>In vivo</i> 試験 ポマリドミドはヒト多発性骨髄腫由来 H929 及び H929-1051 細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した ²¹⁾。</p>
<p>23. 主要文献 1) ~18) (略) <u>19)</u> 社内資料：薬理試験の概要文（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.6.2） <u>20)</u> Lopez-Girona A, et al. : Leukemia. 2012; 26: 2326-2335.</p>	<p>23. 主要文献 1) ~18) (略) <u>19)</u> 社内資料：CC-4047-MM-014 試験コホート C <u>20)</u> Meletios A Dimopoulos, et al. : The Lancet Oncology. 2021; <u>22(6): 801-812</u> <u>21)</u> 社内資料：薬理試験の概要文（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.6.2） <u>22)</u> Lopez-Girona A, et al. : Leukemia. 2012; 26: 2326-2335.</p>

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「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）・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	「臨床成績」の項に、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、本剤、ポマリドミド及びデキサメタゾンを併用投与した臨床試験（54767414MMY3013 試験）、並びにダラツムマブ（遺伝子組換え）、ポマリドミド及びデキサメタゾンを併用投与した臨床試験（CC-4047-MM-014 試験）の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	再発又は難治性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。

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈多発性骨髄腫〉</p> <p>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。[17.1.1-17.1.7参照]</p> <p>〈全身性 AL アミロイドーシス〉</p> <p>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。[17.1.8参照]</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈多発性骨髄腫〉</p> <p>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]</p> <p>〈全身性 AL アミロイドーシス〉</p> <p>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]</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉</p> <p>7.1～7.3 （略）</p> <p>〈多発性骨髄腫〉</p> <p>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。[17.1.1-17.1.7参照]</p> <p>7.5 （略）</p> <p>〈全身性 AL アミロイドーシス〉</p> <p>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。[17.1.8参照]</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉</p> <p>7.1～7.3 （略）</p> <p>〈多発性骨髄腫〉</p> <p>7.4 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.1-17.1.9参照]</p> <p>7.5 （略）</p> <p>〈全身性 AL アミロイドーシス〉</p> <p>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]</p>
<p>11. 副作用 （略）</p>	<p>11. 副作用 （略）</p>

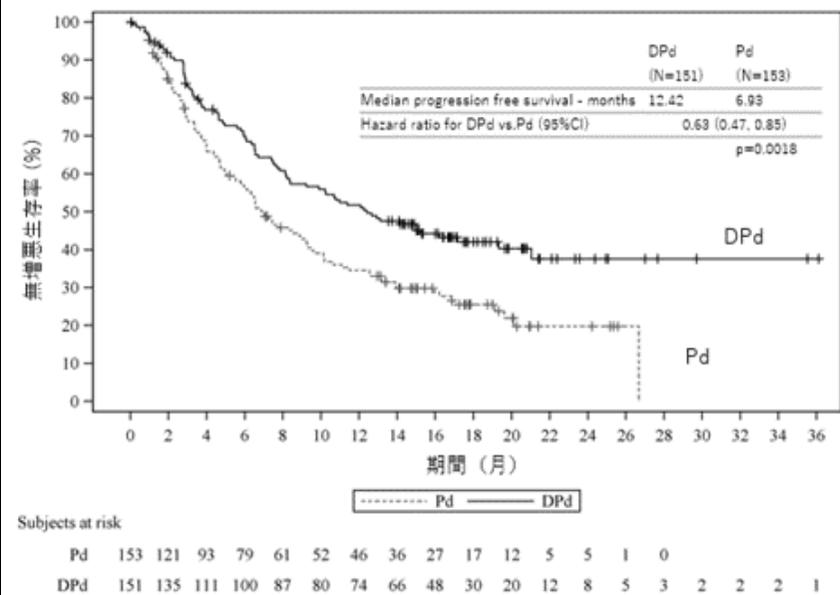
11.1 重大な副作用			
11.1.1 Infusion reaction			
アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等の infusion reaction (25.8%) があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度の infusion reaction が認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 [7.2、7.3 参照]			
11.1.2 骨髄抑制			
好中球減少 (12.3%)、血小板減少 (12.3%)、リンパ球減少 (9.7%) 及び発熱性好中球減少症 (0.9%) 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 (4.8%) 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]			
11.1.4～11.1.5 (略)			
11.2 その他の副作用			
	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	(略)	気管支炎、尿路感染、インフルエンザ、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	

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 (24.9%) があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度の infusion reaction が認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 [7.2、7.3 参照]				
11.1.2 骨髄抑制				
好中球減少 (15.8%)、血小板減少 (12.8%)、リンパ球減少 (9.2%) 及び発熱性好中球減少症 (1.2%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。 [8.1、9.1.3 参照]				
11.1.3 感染症				
肺炎 (7.4%) や敗血症 (0.7%) 等の重篤な感染症や、B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。 [8.4、9.1.2 参照]				
11.1.4～11.1.5 (略)				
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		(略)	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	(削除)	

代謝及び栄養障害		(略)	(略)	代謝及び栄養障害			(略)	(略)
精神障害			(略)	精神障害				(略)
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		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)		心臓障害			(略)	
血管障害		(略)		血管障害			(略)	
呼吸器、胸部及び縦隔障害		(略)	(略)	呼吸器、胸部及び縦隔障害			(略)	(略)
胃腸障害	(略)	(略)		胃腸障害		(略)	(略)	
皮膚および皮下組織障害		(略)		皮膚および皮下組織障害			(略)	
筋骨格系及び結合組織障害		(略)		筋骨格系及び結合組織障害			(略)	
一般・全身障害及び投与部位の状態	(略)	悪寒、無力症、注射部位紅斑、末梢性浮腫		一般・全身障害及び投与部位の状態		(略)	無力症、悪寒、注射部位紅斑、末梢性浮腫	
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>〈多発性骨髄腫〉</p> <p>17.1.1～17.1.2 (略)</p> <p>(新設)</p>				<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>〈多発性骨髄腫〉</p> <p>17.1.1～17.1.2 (略)</p> <p><u>17.1.3 MMY3013 試験 (海外第Ⅲ相臨床試験)</u></p> <p><u>レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む 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 304 例を対象に、ポマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法 (Pd 療法) と Pd 療法に本剤又はダラツムマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤を上乗せした DPd 療法^{注1)}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、DPd 群では 12.4 カ月 (95% 信頼区間 : 8.34～19.32)、Pd 群では 6.9 カ月 (95% 信頼区間 :</u></p>				

5.52~9.26) であり、DPd 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: 0.47~0.85、 $p=0.0018$ (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: 0.91、95%信頼区間: 0.61~1.35、 $p=0.6359$ (層別 Log-rank 検定)、(2020年7月21日クリニカルカットオフ)]。⁶⁾

注1) MMY3013 試験開始時点ではダラツムマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤の投与が規定されていたが、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た。この変更前にダラツムマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤の投与を開始していた患者は9週目以降に本剤投与への切替えが許容されていた。ダラツムマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤の投与例は DPd 群の 151 例中 7 例であり、そのうち 4 例は投与期間中に本剤に切り替えた。



(新設)	<p><u>無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 [MMY3013 試験]</u></p> <p><u>DPd 群：本剤又はダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋ポマリドミド＋デキサメタゾン、Pd 群：ポマリドミド＋デキサメタゾン</u></p> <p><u>注 2) 本剤又はダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：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）又は点滴静注製剤 1 回 16 mg/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）で皮下投与又は点滴静注した。</u></p> <p><u>注 3) ポマリドミドの用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、4 mg を 1 日 1 回、1～21 日目まで経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。</u></p> <p><u>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、75 歳未満は 40 mg、75 歳以上は 20 mg を 1 週間間隔で静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。</u></p> <p><u>DPd 群（ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤投与例を除く）の安全性評価対象例 142 例中 86 例（60.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少 43 例（30.3%）、Infusion reaction 30 例（21.1%）、白血球減少 23 例（16.2%）、肺炎 23 例（16.2%）、血小板減少 21 例（14.8%）等であった。[5.1、7.4 参照]</u></p> <p><u>17.1.4 （参考）MM-014 試験（国際共同第 II 相臨床試験）</u> <u>コホート C：点滴静注製剤</u> <u>レナリドミドを含む 1 又は 2 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者 18 例を対象に、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、ポマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施した。主要評価項目である奏効率は、83.3%（95%信頼区間：58.6～96.4）であった（2020 年 8 月 3 日クリニカルカットオフ）。</u>⁷⁾</p>
------	--

<p>17.1.3 (参考) 20160275 (CANDOR) 試験 (国際共同第Ⅲ相臨床試験) : 点滴静注製剤 (略)</p> <p>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 カ月 (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]。⁶⁾ (略)</p> <p>17.1.4 (参考) MMY3008 試験 (海外第Ⅲ相臨床試験) : 点</p>	<p>注 1) <u>ダラツムマブ (遺伝子組換え) 点滴静注製剤の用法及び用量 : 28 日間を 1 サイクルとし、1 回 16 mg/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。</u></p> <p>注 2) <u>ポマリドミドの用法及び用量 : 28 日間を 1 サイクルとし、4 mg を 1 日 1 回、1~21 日目まで経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。</u></p> <p>注 3) <u>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、75 歳以下は 40 mg、75 歳超は 20 mg を 1 週間間隔で経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。</u></p> <p><u>安全性評価症例において、18 例中 17 例 (94.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少 12 例 (66.7%)、Infusion reaction 5 例 (27.8%)、白血球減少 4 例 (22.2%)、血小板減少 3 例 (16.7%) であった。 [5.1、7.4 参照]</u></p> <p>17.1.5 (参考) 20160275 (CANDOR) 試験 (国際共同第Ⅲ相臨床試験) : 点滴静注製剤 (略)</p> <p>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 カ月 (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]。⁸⁾ (略)</p> <p>17.1.6 (参考) MMY3008 試験 (海外第Ⅲ相臨床試験) : 点</p>
--	--

<p>滴静注製剤 (略) 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 カ月 (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]。²⁾ (略)</p> <p>17.1.5 (参考) MMY3007 試験 (国際共同第Ⅲ相臨床試験) : 点滴静注製剤 (略) 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 カ月 (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]。⁸⁾ (略)</p> <p>17.1.6 (参考) MMY3003 試験 (国際共同第Ⅲ相臨床試験) : 点滴静注製剤 (略) 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 カ月 (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 カ月であり、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</p>	<p>滴静注製剤 (略) 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 カ月 (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]。²⁾ (略)</p> <p>17.1.7 (参考) MMY3007 試験 (国際共同第Ⅲ相臨床試験) : 点滴静注製剤 (略) 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 カ月 (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]。¹⁰⁾ (略)</p> <p>17.1.8 (参考) MMY3003 試験 (国際共同第Ⅲ相臨床試験) : 点滴静注製剤 (略) 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 カ月 (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 カ月であり、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</p>
---	--

<p>年 3 月 7 日クリニカルカットオフ]。⁹⁾ (略)</p> <p>17.1.7 (参考) MMY3004 試験 (海外第Ⅲ相臨床試験) : 点滴静注製剤 (略) 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 カ月 (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)]。¹⁰⁾ (略)</p> <p>〈全身性 AL アミロイドーシス〉</p> <p>17.1.8 (略)</p>	<p>年 3 月 7 日クリニカルカットオフ]。¹¹⁾ (略)</p> <p>17.1.9 (参考) MMY3004 試験 (海外第Ⅲ相臨床試験) : 点滴静注製剤 (略) 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 カ月 (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)]。¹²⁾ (略)</p> <p>〈全身性 AL アミロイドーシス〉</p> <p>17.1.10 (略)</p>
<p>18. 薬効薬理 18.1 作用機序 本剤は、ダラツムマブ及びボルヒアルロニダーゼ アルファを含有する配合剤である。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。^{11)~16)} ボルヒアルロニダーゼ アルファは、結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解する酵素である。¹⁷⁾ 本剤は、ボルヒアルロニダーゼ アルファによりヒアルロン酸が加水分解され、皮下組織における浸透性が増加することで、拡散吸収されたダラツ</p>	<p>18. 薬効薬理 18.1 作用機序 本剤は、ダラツムマブ及びボルヒアルロニダーゼ アルファを含有する配合剤である。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。^{13)~18)} ボルヒアルロニダーゼ アルファは、結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解する酵素である。¹⁹⁾ 本剤は、ボルヒアルロニダーゼ アルファによりヒアルロン酸が加水分解され、皮下組織における浸透性が増加することで、拡散吸収されたダラツ</p>

ムマブが腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。	ムマブが腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。
<p>23. 主要文献</p> <p>1) ~5) (略)</p> <p>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 (20160275 試験)</p> <p>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 (54767414MMY3008 試験)</p> <p>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 (54767414MMY3007 試験)</p> <p>9) 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)</p> <p>10) 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)</p> <p>11) 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)</p> <p>12) 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)</p> <p>13) 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)</p> <p>14) 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)</p> <p>15) 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)</p> <p>16) 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)</p> <p>17) Frost GI.: Expert Opin Drug Deliv 2007;4(4):427-440</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>1) ~5) (略)</p> <p>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 (54767414MMY3013 試験)</p> <p>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 (MM-014 試験)</p> <p>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 (20160275 試験)</p> <p>9) 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)</p> <p>10) 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)</p> <p>11) 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)</p> <p>12) 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)</p> <p>13) 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)</p> <p>14) 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)</p> <p>15) 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)</p> <p>16) 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)</p> <p>17) 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)</p> <p>18) 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)</p> <p>19) Frost GI.: Expert Opin Drug Deliv 2007;4(4):427-440</p>