

- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 -

「警告」、「効能又は効果」、「用法及び用量」、等
改訂のお知らせ

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

(一般名：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)

2021年8月

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社



この度、標記製品の「警告」、「効能又は効果」、「用法及び用量」、等を一部改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては、下記の改訂部分にご留意の上、改訂添付文書をご参照下さいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

承認事項一部変更承認による改訂

部：追記箇所、部：削除箇所

改訂後	改訂前
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。 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 5. 効能又は効果に関連する注意 ＜多発性骨髄腫＞ 5.1 ＜略＞ ＜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。[17.1.8参照]	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。 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 ＜略＞

《今回の「警告」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量に関連する注意」等の改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報 (Drug Safety Update) No.303 (2021 年 11 月発行) に掲載される予定です。》

改訂後	改訂前
6. 用法及び用量 ＜多発性骨髄腫＞ ＜略＞ ＜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。 7. 用法及び用量に関連する注意 ＜効能共通＞ 7.1 ＜略＞ 7.24 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] 7.35 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] ・Grade3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。 ・Grade4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＞ 7.42 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] 7.53 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。 ＜全身性AL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。[17.1.8参照]	6. 用法及び用量 ＜略＞ 7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 ＜略＞ 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] 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 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] 7.5 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] ・Grade3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。 ・Grade4のinfusion reactionが発現した場合は本剤の投与を中止すること。

改訂後	改訂前
9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.7 <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。<u>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。</u> 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、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。[7.42、7.53参照] 11.1.2 骨髄抑制 好中球減少（12.3116.6%）、血小板減少（12.3114.3%）、リンパ球減少（9.779%）及び発熱性好中球減少症（0.910%）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（4.833.6%）や敗血症（0.790.5%）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 <略> 11.1.5 間質性肺疾患（0.53%） 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。	9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1～9.7 <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。 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、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。[7.4、7.5参照] 11.1.2 骨髄抑制 好中球減少（16.6%）、血小板減少（14.3%）、リンパ球減少（7.9%）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、9.1.3参照] 11.1.3 感染症 肺炎（3.6%）や敗血症（0.5%）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 <略> 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。

改 訂 後				改 訂 前			
11.2 その他の副作用				11.2 その他の副作用			
	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明		10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
<略>				<略>			
代謝及び栄養 障害		食欲減退、低カルシ ウム血症、高血糖	高血糖、 脱水	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
<略>				<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、頭痛、錯 覚		神経系障害		浮動性めまい、末 梢性感覚ニューロ パチー、頭痛、錯 覚	
<略>				<略>			
胃腸障害	下痢	便秘、悪心、便秘、 嘔吐		胃腸障害	下痢	悪心、便秘、嘔吐	
皮膚および皮 下組織障害		そう痒症、発疹	発疹	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		筋痙攣、関節痛、背 部痛、筋骨格系胸 痛、背部痛		筋骨格系及び 結合組織障害		筋痙攣、関節痛、筋 骨格系胸痛、背部痛	
一般・全身障 害及び投与部 位の状態	疲労、発 熱、疲労、 注射部位反 応	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	発熱、疲 労、注射部 位反応	悪寒、無力症、注 射部位紅斑、末梢 性浮腫	
15. その他の注意				15. その他の注意			
15.1 臨床使用に基づく情報				15.1 臨床使用に基づく情報			
本剤投与によりダラツマブ（遺伝子組換え）に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.2%（1例）であり、この1例においては、ダラツマブ（遺伝子組換え）に対する中和抗体を認めた。また、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体産生が認められた患者の割合は、6.8%（30/41例）であった。				本剤投与によりダラツマブ（遺伝子組換え）に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.2%（1例）であり、この1例においては、ダラツマブ（遺伝子組換え）に対する中和抗体を認めた。また、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体産生が認められた患者の割合は、6.8%（30例）であった。			
17. 臨床成績				17. 臨床成績			
17.1 有効性及び安全性に関する試験				17.1 有効性及び安全性に関する試験			
<多発性骨髄腫>				<多発性骨髄腫>			
17.1.1～17.1.7 <略>				17.1.1～17.1.7 <略>			
<全身性ALアミロイドーシス>				<全身性ALアミロイドーシス>			
17.1.8 AMY3001試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）				17.1.8 AMY3001試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）			
未治療の全身性ALアミロイドーシス患者388例を対象に、シクロホスファミド水和物、ボルテソミブ及びデキサメタゾンの併用療法（CyBorD療法）と本剤を上乗せしたDCyBorD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血液学的完全奏効（CR）率は、DCyBorD群では53.3%（95%信頼区間：46.1～60.5）（104/195例）、CyBorD群では18.1%（95%信頼区間：13.0～24.3）（35/193例）であり、DCyBorD群で統計学的に有意な改善を示した〔オッズ比：5.13、95%信頼区間：3.22～8.16、 $p<0.0001$ （層別Cochran-Mantel-Haenszel検定）、有意水準：0.04999、2020年2月14日クリ				未治療の全身性ALアミロイドーシス患者388例を対象に、シクロホスファミド水和物、ボルテソミブ及びデキサメタゾンの併用療法（CyBorD療法）と本剤を上乗せしたDCyBorD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血液学的完全奏効（CR）率は、DCyBorD群では53.3%（95%信頼区間：46.1～60.5）（104/195例）、CyBorD群では18.1%（95%信頼区間：13.0～24.3）（35/193例）であり、DCyBorD群で統計学的に有意な改善を示した〔オッズ比：5.13、95%信頼区間：3.22～8.16、 $p<0.0001$ （層別Cochran-Mantel-Haenszel検定）、有意水準：0.04999、2020年2月14日クリ			

改 訂 後	改 訂 前
<u>ニカルカットオフ】。</u> <u>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1,800mg(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(1～8週目)、2週間間隔(9～24週目)及び4週間間隔(25週目以降)で24サイクルまで皮下投与した。</u> <u>注2) シクロホスファミド水和物の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、300mg/m²(無水物換算)を1週間間隔で6サイクルまで経口又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。</u> <u>注3) ボルテゾミブの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1.3mg/m²を1週間間隔で6サイクルまで皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。</u> <u>注4) デキサメタソンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1週間間隔で6サイクルまで経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。</u> <u>DCyBorD群193例中110例(57.0%)に副作用が認められた。</u> <u>主な副作用は、infusion reaction53例(27.5%)、リンパ球減少26例(13.5%)、貧血21例(10.9%)、上気道感染21例(10.9%)、注射部位反応21例(10.9%)、疲労18例(9.3%)、血小板減少症16例(8.3%)等であった。</u> <u>DCyBorD群の72.5%がベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。心臓障害関連の有害事象は、心不全8.3%、動悸5.7%、心房細動5.7%であり、重篤又は致死的な心臓障害関連の有害事象は心不全6.2%、心停止3.6%、心房細動2.1%であった。重篤又は致死的な心臓障害を発現した患者はベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。なお、臨床試験ではMayo Clinic Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期stageIIb(NT-proBNP>8,500pg/mL)、NYHA分類クラスIIIb又はIVの患者は除外された。[5.2、7.6参照]</u>	

【改訂理由】

承認事項一部変更承認による改訂

未治療の全身性免疫グロブリン軽鎖アミロイドーシス（以下、全身性 AL アミロイドーシス）患者に対するダラツムマブ、シクロホスファミド水和物、ボルテソミブ及びデキサメタゾン（DCyBorD）療法の有効性及び安全性を検討する国際共同第Ⅲ相臨床試験（AMY3001 試験）が実施され、用法追加に関する製造販売承認事項一部変更承認を取得したことに伴い添付文書改訂を実施いたしました。

「警告」の項

全身性 AL アミロイドーシスへの治療へ本剤を使用する場合においても多発性骨髄腫へ治療する際と同様の医療施設や医師のもとで投与されるべきであることより、一部記載を変更しました。

「効能又は効果」の項

治験における対象患者は未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者でした。ただ、海外のガイドラインでは再発した全身性 AL アミロイドーシス患者に対しては、初回治療レジメンでの再治療、又はこれまでに投与していない代替併用レジメンでの治療が選択肢となっていることから、未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者で有用性が検証された治療レジメンは、再発した全身性 AL アミロイドーシス患者にも有益な治療選択肢の 1 つとなると考え、「全身性 AL アミロイドーシス」としました。

「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項

治験における対象の患者の詳細等については、臨床成績の項の内容を確認する必要があるため、その旨を追記しました。

「用法及び用量」の項

全身性 AL アミロイドーシスに対する本剤の用法及び用量を追記しました。

「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項

全身性 AL アミロイドーシスに対する本剤の用法及び用量の詳細等については、臨床成績の項の内容を確認する必要があるため、その旨を追記しました。

「特定の背景を有する患者に関する注意」の項

AMY3001 試験の高齢者（65 歳以上）における主な重篤な有害事象の発現状況について、追記しました。

「副作用」の「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項

重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度について、AMY3001 試験における副作用発現状況も含め再集計を行い発現頻度を更新しました。

「その他の注意」の項

AMY3001 試験における抗体産生に関する状況も含め再集計を行いました。

「臨床成績」の項

AMY3001 試験の結果を記載しました。治験における心臓障害に関連した除外基準及び心臓障害に関連した有害事象の発現頻度も併せて記載しております。

※「薬物動態」の項も改訂していますので、添付文書をご参照ください。

最新添付文書情報は医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）に掲載されていますので、あわせてご利用ください。