

- 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。 -

「使用上の注意」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12月

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社



この度、医薬品添付文書改訂相談に基づき標記製品の「使用上の注意」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】

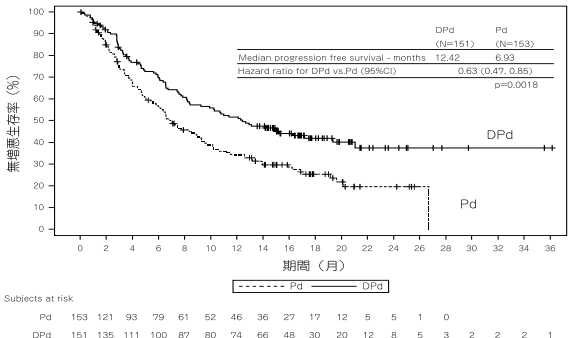
医薬品添付文書改訂相談に基づく添付文書改訂

——部：追記箇所、——部：削除箇所

改 訂 後	改 訂 前
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 (24.9 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 (15.8 12.3 %)、血小板減少 (12.8 12.3 %)、リンパ球減少 (9.2 9.7 %) 及び発熱性好中球減少症 (1.2 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 (7.4 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. 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。[7.2、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]

《今回の「使用上の注意」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.305 (2022 年 1 月発行) に掲載される予定です。》

改 訂 後					改 訂 前			
11.1.4～11.1.5 <略> 11.2 その他の副作用					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		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、 インフル エンザ 、サイ トメガロ ウイルス 感染		感染症及び寄 生虫症	上気道感染	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	貧血 白血 球減少	白血球減 少		血液及びリン パ系障害	貧血	白血球減少	
<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、錯 感覚、失 神		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	
<略>					<略>			
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、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	疲労、発 熱、注射部 位反応	悪寒、無力症、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 <多発性骨髄腫> 17.1.1～17.1.2 <略> 17.1.3 MMY3013試験（海外第Ⅲ相臨床試験） 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例を対象に、ボマリドミド及 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：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 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～					17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 <多発性骨髄腫> 17.1.1～17.1.2 <略>			

改訂後	改訂前
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。  無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 〔MMY3013試験〕 DPd群：本剤又はダラツムマブ（遺伝子組換え） 点滴静注製剤＋ボマリドミド＋デキサメタゾン、 Pd群：ボマリドミド＋デキサメタゾン 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1,800mg （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）で皮下 投与又は点滴静注した。 注3）ボマリドミドの用法及び用量：28日間を1サ イクルとし、4mg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。 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40mg、75歳以上 は20mg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。 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 reaction30例（21.1％）、白血球減少23例	

改 訂 後	改 訂 前
(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] 17.1.4 (参考) MM-O14 試験(国際共同第Ⅱ相臨床試験) コホートC：点滴静注製剤 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、ボ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)。⁷⁾ 注1) 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) ボマリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、4mg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。 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、75歳以下は40mg、75歳超は20mg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。 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 reaction5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] 17.1.53 (参考) 20160275 (CANDOR) 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、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]。^{8e)} ＜略＞	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＞ 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]。⁶⁾ ＜略＞

改 訂 後	改 訂 前
17.1.64 (参考) MMY3008 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、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]。⁹⁷⁾ <略> 17.1.75 (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]。¹⁰⁸⁾ <略> 17.1.86 (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]。¹¹⁹⁾ <略> 17.1.97 (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	17.1.4 (参考) MMY3008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、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]。⁷⁾ <略> 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]。⁸⁾ <略> 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]。⁹⁾ <略> 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）、

改 訂 後	改 訂 前
別Log-rank検定)、(2016年1月11日クリニカルカットオフ)]. ¹²⁴⁹⁾ <略> 〈全身性ALアミロイドーシス〉 17.1.108 <略>	(2016年1月11日クリニカルカットオフ)]. ¹⁰⁾ <略> 〈全身性ALアミロイドーシス〉 17.1.8 <略>

【改訂理由】

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を対象に本剤とボマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法（DPd 療法）の有効性及び安全性を検討する海外第Ⅲ相臨床試験（MMY3013 試験）が実施され、添付文書改訂相談の結果改訂が認められたため、添付文書改訂を実施いたしました。

「副作用」の項

ドラツムマブの新たな副作用として、失神が特定されたため「その他の副作用」の項に追記いたしました。また、重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度については、MMY3013 試験における副作用発現状況も含め再集計を行いました。

「臨床成績」の項

DPd 療法の有効性及び安全性を検討した MMY3013 試験の結果に加え、参考情報として MM-O14 試験コホート C の結果についても掲載いたしました。MM-O14 試験は、ドラツムマブ点滴静注製剤を使用した日本人における DPd 療法の有効性及び安全性を検討した試験です。

※「薬効薬理」、「主要文献」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（<https://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。

また、下記バーコードを「添文ナビ」で読み取ることで、電子化された添付文書及び関連文書を閲覧いただけます。

GS1

