

ダラツムマブってどんな薬？

—初発の患者さん(初めて治療を受ける患者さん)の治験募集について—

米国で承認された「ダラツムマブ」という新薬についてQ&A形式でご紹介します。
Q&Aの監修は、名古屋市立大学病院 血液・腫瘍内科 診療部長 飯田真介先生です。

Q1 ダラツムマブという薬が米国で承認されたと聞きました。どのような薬ですか？

○ダラツムマブはどのような薬？

私たちの体は、病原菌などの異物(抗原)に対して、その抗原と結合する抗体をつくり、抗原を排除する働きをもっています。これは「抗原抗体反応」と呼ばれ、人間に本来備わっている免疫機能です。抗体医薬品とは、このような免疫機能の主役のひとつである抗体を利用した医薬品のことです。

ダラツムマブは、このような抗体の中でも、ヒト化モノクローナル抗体という最新のバイオ技術で作成された医薬品です。このようなモノクローナル抗体は、がん細胞などの細胞表面の目印となる抗原にピンポイントで結合します。これがきっかけとなり免疫機能を活性化し、ナチュラルキラー細胞などのエフェクター細胞等が呼び寄せられて細胞標的となったがん細胞を攻撃します。

多発性骨髄腫の患者さんでは、多発性骨髄腫細胞というがん細胞が増殖しています。ダラツムマブは、このがん細胞のほとんどの発現している CD38 という抗原に選択的に結合することで、がん細胞を攻撃します(図 1)。

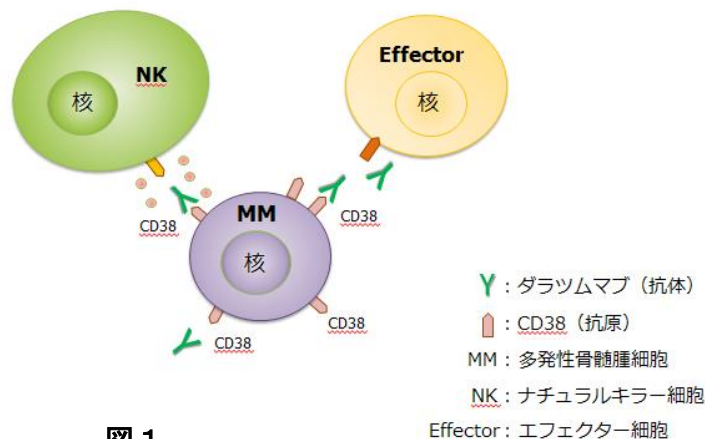


図 1

○ 米国ではどのような条件で承認されましたか？

米国の承認日は、2015年11月16日です。

米国での承認条件は、

『プロテアソーム阻害薬、免疫調節薬を含む3種類以上の治療歴がある[再発・難治性の多発性骨髄腫患者]か、プロテアソーム阻害薬、免疫調節薬の両方に難治性の多発性骨髄腫患者に対する単剤療法』です。

*「プロテアソーム阻害薬」や「免疫調整薬」の詳細は次にご紹介します。

○ 米国で承認される根拠となったASCO2015(2015年度アメリカ臨床腫瘍学会)で発表されたデータをご紹介します。

米国では、主にMMY2002と呼ばれる試験の結果が評価され承認が得られています。

この試験の対象は、プロテアソーム阻害薬(ボルテゾミブ:ベルケイド®)や免疫調節薬(レナリドミド:レブラミド®やサリドマイド:サレド®など)を含む3種類以上の治療後に再発または難治性に移行した患者さん、またはプロテアソーム阻害薬、免疫調節薬の両方に難治性を示した患者さんでした。

MMY2002試験には、日本人の患者さんは含まれていませんが、欧米人の患者さん106人にダラツムマブ単剤で16mg/kgを1週に1回8週間(8回)投与後、2週に1回16週間(8回)投与、その後4週に1回投与を継続したところ、29%(sCR 3%, VGPR 9%, PR 17%)の患者さんに奏効が認められました。また、奏効持続期間の中央値は7.4ヵ月でした。

ダラツムマブ投与による主な有害事象(副作用)は、疲労40%、貧血33%、悪心29%、血小板減少症26%、好中球減少症23%、背部痛22%、咳嗽21%でした。グレード3(重度)または、グレード4(重篤)の有害事象の発現割合は下表に示したとおりでした。

種類	全グレード n (%)	グレード3(重度) n (%)	グレード4(重篤) n (%)
疲労	42 (40)	3 (3)	-
貧血	35 (33)	25 (24)	-
悪心	31 (29)	-	-
血小板減少症	27 (26)	18 (17)	8 (8)
好中球減少症	24 (23)	12 (11)	3 (3)
背部痛	23 (22)	3 (3)	-
咳嗽	22 (21)	-	-

nとは対象患者数のこと

ほかに、輸注反応(薬を点滴中やその直後に起きる副作用)が、43%の患者さんに認められました。輸注反応の90%以上が初回投与時に現れ、多くがグレード1(軽度)もしくはグレード2(中等度)でした。グレード3(重度)が5%に認められましたが、グレード4(重篤)は認められませんでした。輸注反応として認められた具体的な症状は、鼻閉、咽喉刺激感、咳嗽、呼吸困難、悪寒、嘔吐などでした。

Q2 ダラツムマブ投与時の輸注反応(薬を点滴中やその直後に起きる副作用)の予防法や起きた時の対応について教えてください。

○ **輸注反応とは？ 輸注反応の予防法や起きた時の対応は？**

薬の点滴が原因となって起こる反応を輸注反応と呼びます。

輸注反応を予防したり、最小限にしたりするために、デキサメタゾン(ステロイドの一種)、アセトアミノフェン(解熱鎮痛剤の一種)およびジフェンヒドラミン(抗ヒスタミン薬)、またはこれらと同等の薬を、薬の点滴前に使用します。点滴中は、発赤などの点滴部位の変化がないか注意深く観察します。

もし輸注反応が起こった時には、点滴の速度を遅くするか、点滴そのものを中止します。

また、あらかじめ輸注反応が起こる可能性が高いと考えられる場合には、吸入ステロイドなどの薬も、点滴後に使用することがあります。

Q3 輸注反応以外の副作用についても詳しく教えてください

○ **副作用の内容、頻度、程度について**

米国の添付文書(薬の説明書。主に医師や薬剤師が、患者さんに薬を投与するに際して必読するもの)に記載されている有害事象の発現頻度と重症度を下表で紹介します。

*先に紹介した MMY2002 試験の他に実施された試験で発現した有害事象も合算されていますので、患者数が増えています。

10%以上の頻度で認められる有害事象(米国添付文書より)

器官別大分類	ダラツムマブ 16 mg/kg (n=156)		
	発現率 (%)		
Adverse Reaction	全グレード	グレード3	グレード4
輸注反応	48	3	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	39	2	0
発熱	21	1	0
悪寒	10	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	21	0	0
鼻閉	17	0	0
呼吸困難	15	1	0
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	23	2	0
関節痛	17	0	0
四肢痛	15	1	0
筋骨格系胸痛	12	1	0
感染症および寄生虫症			
上気道感染	20	1	0
鼻咽頭炎	15	0	0
肺炎	11	6	0
胃腸障害			
悪心	27	0	0
下痢	16	1	0
便秘	15	0	0
嘔吐	14	0	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	15	1	0
神経系障害			
頭痛	12	1	0
血管障害			
高血圧	10	5	0

nとは対象患者数のこと

10%以上の頻度で認められるグレード 3-4 の臨床検査値異常(米国添付文書より)

	ダラツムマブ 16 mg/kg (n=156)		
	全グレード (%)	グレード3(%)	グレード4 (%)
貧血	45	19	0
血小板減少症	48	10	8
好中球減少症	60	17	3
リンパ球減少症	72	30	10

nとは対象患者数のこと

Q4 米国で承認される根拠となったMMY2002試験に、日本人の患者は入っていないとのことですが、注意する点がありますか？

○ ダラツムマブの有効性(効果)、安全性(副作用)が欧米人の患者さんと日本人の患者さんで同じかどうかは、現時点ではわかりません。

日本人の患者さんでは、有効性や副作用が現れる傾向が異なることがあります。

Q5 ところで、ダラツムマブはどのように投与されるのですか？

○ 注射で投与する薬

ダラツムマブは、静脈内に点滴投与する注射剤です。

○ 単剤で投与する薬

米国での承認は、他の薬と併用せず、ダラツムマブだけ投与する「単剤治療」です。

*現在、再発・難治や初発の多発性骨髄腫患者に対して、他の多発性骨髄腫の治療薬(プロテアソーム阻害薬や免疫調節薬など)との併用した試験も進められており、将来併用で使用される可能性もあります。詳しくは、次のQ6、Q7をご参照下さい。

○ 投与スケジュール

米国で承認されたダラツムマブ単剤治療においては、

16mg/kg を1週に1回の頻度で8週間(8回)投与後 ⇒ 2週に1回の頻度で16週間(8回)投与後 ⇒ 4週に1回の頻度で投与を継続する

こととされています。

*他の多発性骨髄腫治療薬との併用試験においては、併用相手により治療スケジュールが多少異なっ

ています。

Q6 日本での治験の状況はどのようになっていますか？

○日本での再発・難治の患者さんに関する開発状況

再発・難治の多発性骨髄腫の患者さんを対象とした治験は、日本では以下の3つの治験が行われていますが、いずれの試験も既に治験参加登録は終了しています。

治験の相	併用薬	対照薬	被験者募集状況
第1相	なし、単剤投与	なし	登録終了
第1相	ボルテゾミブ、 デキサメタゾン	なし	登録終了
第3相	レナリドマイド、 デキサメタゾン	レナリドマイド、 デキサメタゾン	登録終了

○日本での初発(初めて治療を受ける患者さん)の開発状況

初発の患者さん(初めて治療を受ける患者さん)を対象とした治験は、日本では以下の治験が行われており、治験参加登録中です。

治験の相	併用薬	対照薬	被験者募集状況
第3相	ボルテゾミブ、 メルファラン、 プレドニゾン	ボルテゾミブ、 メルファラン、 プレドニゾン	被験者募集中

Q7 日本での初発治験について

○ 日本での初発治験

日本では、Q6のとおり、多発性骨髄腫の診断を受けた後、初めて治療を受ける患者さんを対象に、

ボルテゾミブ(ベルケイド®)+メルファラン(アルケラン®)+プレドニン(プレドニゾロン®)の併用療法にダラツムマブを上乗せするかしないかを、ランダム(無作為)に割付ける国際共同第3相治験が実施されています。この治験は、現在治験に参加する患者さんを募集しています。

治験の詳細な情報は、財団法人日本医薬情報センター(JAPIC)のwebサイト <http://www.japic.or.jp/> に掲載されています。JAPICのWebサイトにある「臨床試験情報」のページから <http://www.clinicaltrials.jp/user/cteSearch.jsp>、疾患名の欄に「多発性骨髄腫」と入力して検索してください。

この治験に関する問い合わせは、JAPICのWebサイトに掲載されている問合せ先にご連絡ください。

治験に関心がある場合は、上記のJAPICのWebサイトをご覧の上、主治医の先生とよく相談してください。

ダラツムマブQ&Aのおわりに

○ **ダラツムマブは、多発性骨髄腫の治療に2つ目の抗体治療薬です。**

○ **米国では、再発・難治の多発性骨髄腫患者さんに対する「ダラツムマブ単剤療法」が既に承認されています。日本でも、一日も早く、日本人の患者さんの治験結果に基づき、承認が得られるように患者の会は努力します。**

○ **輸注反応等、注意すべき副作用もあるようです。副作用がまったくない薬はほとんどなく残念なことですが、注意深く副作用をコントロールし、効果のある治療を受け続けて病気を押さえられるよう患者の私たちも知識をたずさえてがんばりましょう。**

ダラツムマブ 治験情報

○ 日本における治験情報

日本では、初発の多発性骨髄腫患者さん(診断後初めて治療を受ける患者さん)対象の治験参加を募集しています。

○ 2016年3月現在、多発性骨髄腫の初発の患者さん(診断後初めて治療を受ける患者さん)対象の治療法は、ベルケイド® やレブラミド® を中心に、ステロイド剤等を併用した治療です。

○ 今ある初発の患者さん向けの、ボルテゾミブ(ベルケイド®)+メルファラン(アルケラン®)+プレドニン(プレドニゾロン®)治療にダラツムマブを上乗せした方が、病気が抑えられるのかあるいは抑えられないのかを確かめるための大切な治験が日本でも行われています。

○ これから治療をスタートする患者さんには、治験参加は選択肢のひとつです。

このQ&Aや上記の JAPIC の Web サイトをご覧になり、興味や関心がある患者さんは、主治医の先生とよくご相談ください。

○ 骨髄腫患者の会が相談に乗れることがあれば、お気軽にご相談ください。

「初発の治験に興味があるのだけれど、JAPICのWebサイトのどこを見たらいいの？」

「問い合わせ先はどこ？」

「主治医の先生にどういう風に話せばいいのかな？」 等々、一緒に考えます。

日本骨髄腫患者の会

FAQ ダラツムマブってどんな薬? -治験情報-

http://myeloma.gr.jp/medical_info/2016/03/new---.html

出典:2015 ASCO Annual Meeting、米国添付文書、および Clinical Trial.gov