

研究機関名：仙台医療センター

受付番号：

【研究課題名】

ダラツムマブ皮下注製剤投与時の有害事象に関する多施設共同後方視的観察研究

【研究期間】

西暦 2023 年 3 月(倫理委員会承認後) ～ 2024 年 3 月

【研究の対象】

2021 年 5 月 19 日から 2022 年 12 月 31 日までの間に多発性骨髄腫に対してダラツムマブ皮下注製剤の投与を受けた患者

【研究の目的・方法】

ダラツムマブ（遺伝子組み換え）（以下、ダラツムマブ）はヒト型免疫グロブリン G1 κ モノクローナル抗体であり、多発性骨髄腫を含む造血器悪性腫瘍の腫瘍細胞表面に発現する CD38 抗原に結合することにより作用を発揮する。ダラツムマブを含む医薬品は 2017 年 11 月に発売された点滴静注製剤（商品名：ダラザレックス®点滴静注）（以下、DARA[IV]）、2021 年 5 月に発売されたボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組み換え）とダラツムマブを配合した皮下注製剤（商品名：ダラキューロ®配合皮下注）（以下、DARA[SC]）がある。Infusion Related Reaction（以下、IRR）とは薬理的、または生物学的な物質の注入に伴う有害反応を特徴とする障害である。抗体製剤の特徴的な副作用の一つにサイトカイン放出による非アレルギー的な IRR がある。IRR 発現後の再投与の可否は IRR のグレードによって異なるが、IRR の発現によって治療選択肢が狭まることが懸念される。これまでの DARA[IV]で前投薬に用いられていた抗ヒスタミン剤のジフェンヒドラミン塩酸塩（商品名：レスタミンコーワ錠）（以下、ジフェンヒドラミン）は第一世代抗ヒスタミン薬であり、抗コリン作用や中枢抑制作用によって眠気や口渇、かすみ目等の副作用を引き起こす。第一世代および第二世代抗ヒスタミン薬の IRR 発現予防効果はリツキシマブ（遺伝子組み換え）（以下、リツキシマブ）、パクリタキセル等に対してセチリジン塩酸塩、ジフェンヒドラミンを投与した研究で比較検討されているがいずれも海外の報告であり症例数も限られている。日本においては DARA[IV]に対してオロパタジン塩酸塩や d-クロルフェニラミンマレイン酸塩を用いた報告、リツキシマブに対してベポタスチンベシル酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩を用いた報告がある。しかし、副作用である鎮静作用については十分に検討されておらず、第二世代抗ヒスタミン薬をがん薬物療法の前投薬に用いた場合の有効性、安全性に関するエビデンスは不十分である。多発性骨髄腫に対しダラツムマブ皮下注製剤を投与した患者の有害事象を後方視的に調査し、第二世代抗ヒスタミン薬による前投薬の有効性・安全性を検討する。

【研究に用いる試料・情報の種類】

2021 年 5 月 19 日から 2022 年 12 月 31 日までの間に多発性骨髄腫に対してダラツムマブ皮下注製剤の投与を受けた患者において、患者基本情報（生年月日、性別、入院・外来の別、診療科、身長、体重、アレルギー歴、副作用歴、ECOG PS）、疾患に関連する情報（原疾患名、M 蛋白タイプ、ISS 病期、R-ISS 病期、予後不良因子、治療歴、前治療レジメン数、診断時期）、ダラツムマブ製剤投与時のバイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数、SpO₂）、臨床検査所見（WBC、好中球数、リンパ球数、好酸球数、RBC、HGB、Ht、PLT、TB、AST、ALT、SCr、LDH、血清 Ca 値、血清 K 値、血清 P 値、UA、TP、A1b、A/G 比、血清 M 蛋白値、尿中 M 蛋白値、血中 β 2 ミクログロブリン値など）、ダラツムマブ製剤使用状況（投与回数、投与サイクル、医薬品名、投与量、投与開始から終了までの時間、使用期間）、併用薬（レジメン関連およびダラツムマブ投与期間に使用されたものの医薬品名、投与経路、1 回量および 1 日量、使用期間）、患者からの訴えに関する診療記録

【外部への試料・情報の提供】

少なくとも研究終了報告日から5年、または最終の研究結果報告日から3年の、いずれか遅い方まで保管。

慶應義塾大学病院 薬剤部

連絡先 〒160-0016 東京都新宿区信濃町 35 番地

電話 03-5363-3698 (慶應義塾大学病院診療日 8:30~17:00)

個人情報管理者 村松 博 (薬剤部 次長)

【試料・情報を利用する者の範囲】

責任機関：慶應義塾大学薬学部 (病院)

けいゆう病院 薬剤部

東海大学医学部附属病院 薬剤部薬剤科

日本大学医学部附属板橋病院 薬剤部

群馬県立がんセンター 薬剤部

国立病院機構仙台医療センター 薬剤部

【問い合わせ先】

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせください。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申し出ください。

また情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

仙台医療センター 薬剤部 鈴木 訓史 (代表研究者)

〒983-8520 仙台市宮城野区宮城野 2-11-12

TEL: 022 - 293 - 1111

多発性骨髄腫に対する治療のため、 当院にてダラツムマブ（ダラキューロ®配合皮下注）の 投与を受けられた患者さんの診療情報を用いた 医学的研究に対するご協力をお願い

研究責任者 所属 慶應義塾大学病院薬剤部 職名 副部長
氏名 青森 達
連絡先電話番号 03-5400-2486

このたび当院では、上記のご病気に対してダラキューロ®配合皮下注の投与を入院あるいは通院で受けられた患者さんの診療情報を用いた下記の医学系研究を、医学部倫理委員会の承認ならびに病院長の許可のもと、倫理指針および法令を遵守して実施しますので、ご協力をお願いいたします。

この研究を実施することによる、患者さんへの新たな負担は一切ありません。また患者さんのプライバシー保護については下記 7 に従い最善を尽くします。

本研究への協力を望まれない患者さんは、その旨を「11 お問い合わせ」に示しました連絡先までお申し出下さいますようお願いいたします。

1 対象となる方

2021 年 5 月 19 日から 2022 年 12 月 31 日までの間に、当院および共同研究機関にて多発性骨髄腫の診断に対してダラキューロ®配合皮下注を投与された方

2 研究課題名

承認番号 **20221153**

研究課題名 **ダラツムマブ皮下注製剤投与時の有害事象に関する多施設共同後方視的観察研究**

3 研究実施機関

| 研究機関名 | 責任者 |
|--------------------|--------|
| 慶應義塾大学病院 薬剤部 | 青森 達 |
| 慶應義塾大学 薬学部 | 青森 達 |
| けいゆう病院 薬剤部 | 小澤 有輝 |
| 東海大学医学部附属病院 薬剤部薬剤科 | 谷川 大夢 |
| 日本大学医学部附属板橋病院 薬剤部 | 葉山 達也 |
| 群馬県立がんセンター 薬剤部 | 藤田 行代志 |
| 仙台医療センター 薬剤部 | 鈴木 訓史 |

4 本研究の意義、目的、方法

ダラツムマブは、多発性骨髄腫を含む血液がんの特徴的な細胞をとらえ、体内の免疫細胞などと協力してがん細胞の増殖を抑える抗体医薬品です。抗体医薬品の特徴的な副作用にインフュージョン・リアクションがあります。これは注射に伴う反応のことです。

ダラツムマブを含む医薬品は、点滴で投与するダラザレックス®点滴静注とダラキューロ®配合

皮下注があります。2017 年 11 月よりダラザレックス®点滴静注が使用されていますが、インフュージョン・リアクション予防のためには 3-4 時間以上かけて点滴を行う必要があります、患者さんへの負担が問題でした。

この問題について、2021 年 5 月に発売されたダラキューロ®配合皮下注は製剤的な工夫により皮下投与が可能になり、投与時間は 5 分程度と大幅に短縮されました。このため、当院では 2021 年 8 月より、ダラキューロ®配合皮下注への切り替えを進めています。

ダラザレックス®点滴静注とダラキューロ®配合皮下注は、どちらもインフュージョン・リアクションの予防としてアレルギー症状を抑える抗ヒスタミン薬を使用します。従来使用していたレスタミンコーワ錠は、インフュージョン・リアクションの予防薬として推奨されている抗ヒスタミン薬です。しかし、眠気などの副作用の頻度が比較的高く、帰宅後にも影響を及ぼす可能性が懸念されました。そのため、当院では、比較的效果が早く現れ、眠気の副作用が少ないとされる新しい抗ヒスタミン薬、ザイザル®錠を使用しています。

上記の運用は、過去の研究結果を参考にして開始しているものの、ザイザル®錠によるインフュージョン・リアクション予防効果やザイザル®錠によって起こる可能性のある眠気などの副作用については、実際に治療が行われている臨床現場で更なる調査が必要だと考えられます。

そこで本研究では、当院でダラキューロ®配合皮下注による治療を受けた患者さんの診療情報を調査させていただき、治療に伴う安全性を確認するとともに、患者さんに対してより安全で質の高い医療の提供体制を目指すことを目的にしています。

この研究は 2021 年 5 月 19 日～2022 年 12 月 31 日の期間に当院でダラキューロ®配合皮下注による治療を受けられたすべての患者さんを対象に、診療録（カルテ）から治療に関連する情報を収集させていただくものです。収集した情報は匿名化して誰の情報かわからないように当院内で加工します。データは匿名化した状態で USB メモリに保存し、パスワードをかけます。これらは慶應義塾大学薬学部に移送し、解析を行います。

5 協力をお願いする内容

診療記録から以下の情報を調査します。これらは全て通常の診療の範囲で取得されるものであり、研究目的で行われる項目はありません。そのため、本研究に起因する健康被害が起こる可能性はありません。また、本研究に協力することで新たに経済的負担が生じることはありません。研究の実施や継続に同意しない、また同意を撤回することで不利益になることはありません。

- ・ 患者基本情報（生年月日、性別、入院・外来の別、診療科、身長、体重、アレルギー歴、医薬品副作用歴、EGOG Performance Status）
- ・ 疾患関連情報（原疾患名、M 蛋白タイプ、ISS 病期、revised ISS 病期、予後不良因子、治療歴、前治療レジメン数、診断時期）
- ・ ダラツムマブ製剤使用状況（投与回数、投与コース数、医薬品名、投与量、開始投与・終了時間、使用期間）
- ・ ダラツムマブ投与中のバイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数、SpO₂）
- ・ 併用薬（医薬品名、投与経路、1 回量および 1 日量、使用期間）
- ・ 臨床検査所見（白血球数、好中球数、リンパ球数、好酸球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数、総ビリルビン値、AST、ALT、血清クレアチニン値、LDH、血清カルシウム値、血清カリウム値、血清リン値、尿酸値、総蛋白値、アルブミン値、アルブミン/グロブリン比、血清 M 蛋白値、血中 β_2 ミクログロブリン値、尿中 M 蛋白値など）
- ・ 患者さんの訴えに関するカルテ記載

6 本研究の実施期間

研究実施許可日（通知書発行日）～2026 年 3 月 31 日

7 プライバシーの保護について

- 1) 本研究で取り扱う患者さんの個人情報（【氏名および患者番号】のみです。その他の個人情報（住所、電話番号など）は一切取り扱いません。
- 2) 本研究で取り扱う患者さんの診療情報は、個人情報をすべて削除し、第 3 者にはどなたのものか一切わからない形で使用します。
- 3) 患者さんの個人情報と、匿名化した診療情報を結びつける情報（連結情報）は、本研究の個人情報管理者が研究終了まで厳重に管理し、研究の実施に必要な場合のみに参照します。また研究計画書に記載された所定の時点で完全に抹消し、破棄します。
- 4) 連結情報は取得した施設内でのみ管理し、他の研究機関等には一切公開いたしません。

8 研究計画書等の開示

ご希望があれば、この研究計画の内容をご覧になることができます。下のお問合せ先にご連絡ください。

9 研究結果の公表

研究結果は、個人の情報が特定できないようにした上で、学会発表や学術雑誌などで公表されます。

10 研究資金に関する事項

研究資金は慶應義塾大学薬学部病院薬学講座 講座費を使用します。
本研究に関する研究機関および研究者等の利益相反はありません。

11 お問い合わせ

本研究に関する質問や確認のご依頼は、下記へご連絡下さい。

また本研究の対象となる方またはその代理人（ご本人より本研究に関する委任を受けた方など）より、診療情報の利用の停止を求める旨のお申し出があった場合は、適切な措置を行いますので、その場合も下記へのご連絡をお願いいたします。

慶應義塾大学病院 薬剤部

連絡先 〒160-0016 東京都新宿区信濃町 35 番地

電話 03-5363-3698（慶應義塾大学病院診療日 8:30～17:00）

個人情報管理者 村松 博（薬剤部 次長）

以上