

審議結果報告書

令和3年3月3日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ダラキью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)
[申請者名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年4月17日

[審議結果]

令和3年2月22日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体のうちボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和3年2月2日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ダラキユーロ配合皮下注
[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）
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年4月17日
[剤形・含量] 1バイアル（15mL）中にダラツムマブ（遺伝子組換え）1,800mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）30,000単位を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品、（2）新医療用配合剤
[本質] <ダラツムマブ（遺伝子組換え）>
ダラツムマブは、ヒトCD38に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ダラツムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ダラツムマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214アミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。

Daratumumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human CD38. Daratumumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Daratumumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 452 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

<ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）>
ボルヒアルロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼPH-20類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼPH-20のアミノ酸配列の36～482番目に相当する。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、447個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：60,000～65,000）である。

Vorhyaluronidase Alfa is a recombinant human hyaluronidase PH-20 analog corresponding to the amino acid sequence of human hyaluronidase PH-20 at positions 36 - 482. Vorhyaluronidase Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Vorhyaluronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: 60,000 – 65,000) consisting of 447 amino acid residues.

[構 造]

<ダラツムマブ（遺伝子組換え）>

アミノ酸配列：

L鎖

EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	SYLAWYQQKP	GQAPRLLIYD
ASN RATGIPA	RFSGSGSGTD	FTLTISSELP	EDFAVYYCQQ	RSNWPPTFGQ
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

H鎖

EVQLLESGGG	LVQPGGSLRL	SCAVSGFTFN	SFAMSWVRQA	PGKGLEWVSA
ISGSGGGTYY	ADSVKGRFTI	SRDNSKNLY	LQMNSLRAED	TAVYFCAKDK
ILWFGEPVFD	YWGQGTLVTV	SSASTKGPSV	FPLAPSSKST	SGGTAALGCL
VKDYFPEPVFT	VSWNSGALT S	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSSV	VTVPSSSLGT
QTYICNVNHK	PSNTKVDKRV	EPKSCDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ
YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN	GKEYKCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKGQPREG
PQVYTLPPSR	EEMTKNQVSL	TCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTTP
PVLDSDGSFF	LYSKLTVDKS	RWQQGNVFSC	SVMHEALHNH	YTQKSLSLSP
GK				

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214—H鎖 C225、H鎖 C231—H鎖 C231、H鎖 C234—H鎖 C234

部分的ピログルタミン酸：H鎖 E1

糖鎖結合：H鎖 N302

部分的プロセシング：H鎖 K452

主な糖鎖構造の推定構造：



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式 : C₆₄₆H₉₉₉N₁₇₂₄O₂₀₁₀S₄₂ (タンパク部分)

分子量 : 約 148,000

<ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え) >

アミノ酸配列 :

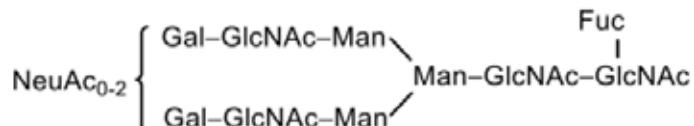
LNFRAAPPVIP NVPFLWAWNA PSEFCLGKFD EPLDMSLFSF IGSPRINATG
QGVТИFYVDR LGYYPYIDSİ TGVTVNGGIP QKISLQDHLD KAKKDITFYM
PVDNLGMAVI DWEEWRPTWA RNWKPKDVYK NRSIELVQQQ NVQLSLTEAT
EKAKQEFEKA GKDFLVETIK LGKLLRPNHL WGYYLFPDCY NHHYKKPGYN
GSCFNVEIKR NDDLSWLWNE STALYPSIYL NTQQSPVAAT LYVRNRVREA
IRVSKIPDAK SPLPVFAYTR IVFTDQVLKF LSQDELVYTF GETVALGASG
IVIWGTLSIM RSMKSCLLD NYMETILNPY IINVTLAAKM CSQVLCQEQQ
VCIRKNWNSS DYLHLNPDNF AIQLEKGGKF TVRGKPTLED LEQFSEKFYC
SCYSTLSCKE KADVKDTDAV DVCIAADGVCI DAFLKPPMET EEPQIFY

糖鎖結合 : N47、N131、N200、N219、N333、N358、T440

部分的プロセシング : Q444～Y457、I445～Y447、F446～Y447、又は Y447

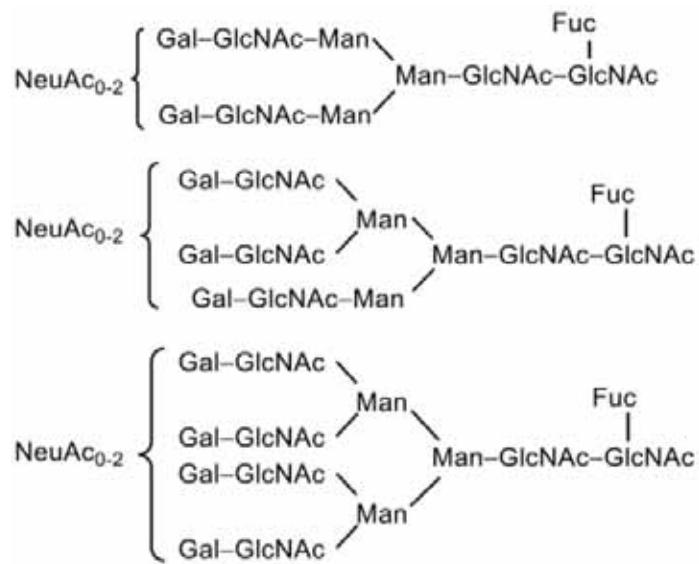
主な糖鎖構造の推定構造 :

N47、N219 :



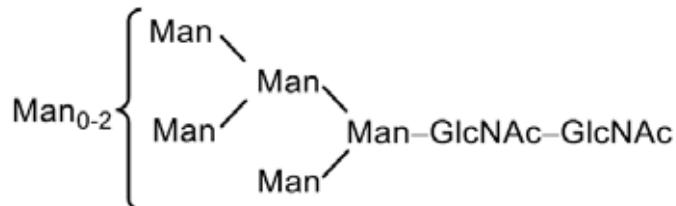
NeuAc : N-アセチルノイロマニン酸、Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、
Man : マノース、Fuc : フコース

N131 :



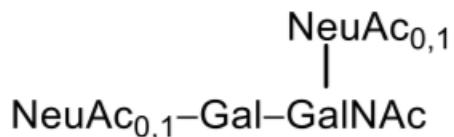
NeuAc : *N*-アセチルノイロイミン酸、Gal : ガラクトース、GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、
Man : マンノース、Fuc : フコース

N220、N333、N358 :



GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース

T440 :



NeuAc : *N*-アセチルノイロイミン酸、Gal : ガラクトース

分子式 : C₂₃₂₇H₃₅₅₃N₅₈₉O₆₆₇S₂₀ (タンパク部分)

分子量 : 60,000~65,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の多発性骨髄腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、infusion reaction、骨髓抑制、感染症及び低体重患者における安全性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

多発性骨髓腫

[用法及び用量]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には本剤 1 回 15 mL（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として 1,800 mg 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、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法又は B 法の投与間隔で皮下投与する。

A 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

B 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別 紙

審査報告 (1)

令和 2 年 12 月 18 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名]	ダラキユーロ皮下注 1800 mg
[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）
[申 請 者]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	令和 2 年 4 月 17 日
[剤形・含量]	1 バイアル（15 mL）中にダラツムマブ（遺伝子組換え）1,800 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）30,000 単位を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	多発性骨髄腫
[申請時の用法・用量]	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1,800 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）30,000 単位（2,000 単位/mL）を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法又は B 法の投与間隔で皮下注射する。 A 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。 B 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	25
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	54
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	54

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本剤は、デンマーク Genmab 社により創製されたダラツムマブと米国 Halozyme Therapeutics 社により創製された rHuPH20 を含有する配合剤である。ダラツムマブは、MM 細胞の細胞膜上に発現するヒト CD38 に結合する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。また、rHuPH20 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り、rHuPH20 を配合することで、大容量の薬剤を短時間で投与することが可能となり、薬剤を点滴静注した際と比較して、投与時間の短縮による患者負担の軽減等が期待できると考えられている。本剤は、rHuPH20 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 (J Control Release 2006; 114: 230-41 等) 、拡散吸収されたダラツムマブが MM 細胞に対して CDC、ADCP 及び ADCC 活性を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

なお、本邦において、Dara-IV は、2017 年 9 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として、Dara-IV/Ld 投与及び Dara-IV/Bd 投与の用法・用量にて承認され、2019 年 8 月に「多発性骨髄腫」を効能・効果として、Dara-IV/MPB 投与の用法・用量にて、2019 年 12 月に「多発性骨髄腫」を効能・効果として、Dara-IV/Ld 投与の用法・用量にて、2020 年 11 月に、MM に対する Dara-IV の初回分割投与の用法・用量、及び再発又は難治性の MM に対する Dara-IV/Cd 投与の用法・用量にて追加承認されている。また、遺伝子組換え製剤ではないヒアルロニダーゼは、本邦において、1977 年 7 月に「化学療法剤の病巣内移行の促進」等を効能・効果として、承認されていたが、2001 年 4 月に薬価基準上の経過措置品目となり、その後承認整理されている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Janssen Research & Development, LLC 社により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした本剤単独投与の海外第 I b 相試験 (1004 試験) が、2015 年 10 月から実施された。その後、同社により、①再発又は難治性の MM 患者を対象とした本剤単独投与の国際共同第 III 相試験 (3012 試験) 並びに②未治療の MM 患者を対象とした本剤/MPB 投与又は本剤/BLd 投与、及び再発又は難治性の MM 患者を対象とした本剤/Ld 投与の国際共同第 II 相試験 (2040 試験) が、それぞれ①2017 年 10 月及び②2018 年 5 月から実施された。

米国及び EU では、3012 試験及び 2040 試験を主要な試験成績として、いずれも 2019 年 7 月に MM に対する本剤投与に係る承認申請が行われ、それぞれ 2020 年 5 月及び 2020 年 6 月に表 1 に示す効能・効果にて承認された。

表 1 米国及び EU における本剤の効能・効果

米国	DARZALEX FASPRO is a combination of daratumumab, a CD38-directed cytolytic antibody, and hyaluronidase, an endoglycosidase, for the treatment of adult patients with multiple myeloma: <ul style="list-style-type: none">• in combination with bortezomib, melphalan and prednisone in newly diagnosed patients who are ineligible for autologous stem cell transplant• in combination with lenalidomide and dexamethasone in newly diagnosed patients who are ineligible for autologous stem cell transplant and in patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least one prior therapy• in combination with bortezomib and dexamethasone in patients who have received at least one prior therapy• as monotherapy, in patients who have received at least three prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory agent or who are double-refractory to a PI and an immunomodulatory agent.
EU	DARZALEX is indicated: <ul style="list-style-type: none">• in combination with lenalidomide and dexamethasone or with bortezomib, melphalan and prednisone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant.• in combination with bortezomib, thalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are eligible for autologous stem cell transplant.• in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients

	with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. • as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who have demonstrated disease progression on the last therapy.
--	---

なお、2020年11月時点において、本剤はMMに係る効能・効果にて、7の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性のMM患者を対象とした第I相試験（1008試験）が2017年8月から実施された。また、上記の3012試験及び2040試験への患者の組入れが、20■年■月及び20■年■月からそれぞれ開始された。

今般、3012試験及び2040試験を主要な試験成績として、本剤の申請が行われた。

なお、本剤は、「ダラキユーロ皮下注 1800 mg」を販売名として申請されたが、医療安全上の観点から「ダラキユーロ配合皮下注」へ変更することとされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 ダラツムマブ

本剤の製造に使用するダラツムマブは、Dara-IVの原薬と同一のMCB及びWCBを用いて製造されるが、製造方法、原薬濃度等¹⁾が異なる。

2.1.1.1 細胞基材の調製及び管理

ダラツムマブの製造に使用する遺伝子導入CHO細胞セルバンクに対して、MCB、WCB及びCALに対する特性解析及び純度試験がICH Q5A（R1）、Q5B及びQ5Dガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、外来性のウイルス性及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB及びWCBは液体窒素の気相中で保管される。MCBの更新は予定されていないものの、WCBは必要に応じて更新される。

2.1.1.2 製造方法

ダラツムマブの製造工程は、前培養及び拡大培養、生産培養、清澄化、クロマトグラフィー、低pHウイルス不活化及びCEX、AEX、ウイルス除去ろ過、濃縮及び並びにダラツムマブの調製、分注、凍結、試験及び保管工程からなる。

重要工程は、上記の工程のうち、以外の工程とされている。

ダラツムマブの製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

¹⁾ 精製工程の変更により、Dara-IVよりも高濃度の原薬として製造される。

2.1.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

ダラツムマブの製造工程において、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について、純度試験が実施されている（2.1.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、微生物検査、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対する上記の試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示されている（表 2）。

表 2 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指數 (\log_{10})			
	X-MuLV	MMV	PRV	Reo-3
クロマトグラフィー	■	■	■	■
低 pH ウィルス不活化及び [REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CEX	■	■	[REDACTED]	■
AEX	■	■	[REDACTED]	■
ウイルス除去ろ過	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指數	>23.9	>13.5	>21.9*	>13.4*

* : [REDACTED] MMV に対するウイルスクリアランス指數を推定値として加算した場合の総ウイルスクリアランス指數は、PRV 及び Reo-3 について、それぞれ >28.3 及び >19.8 である旨が説明されている。

2.1.1.4 製造工程の開発の経緯

開発過程を通じ、ダラツムマブの製造方法に変更はなかった。また、本剤の製造に使用する原薬中のダラツムマブ濃度以外の品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、Dara-IV の原薬との同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.1.5 特性

2.1.1.5.1 構造及び特性

表 3 に示す特性解析が実施された。

表 3 特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（N 末端の環化、脱アミド化、糖化、酸化、異性化、非グリコシル化、C 末端 Lys 欠失）、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、高次構造、熱安定性
物理的化学的性質	分子量、電荷バリアント、サイズバリアント
糖鎖構造	N 結合型糖鎖の構造、中性单糖の組成分析
生物活性	CD38 結合活性 [REDACTED] 活性 ([REDACTED]) ADCC 活性、CDC 活性

生物活性に関する検討の結果は、以下のとおりであった。

- ダラツムマブの CD38 結合活性が、[REDACTED] 法により確認された。
- ダラツムマブの [REDACTED]への結合が [REDACTED] 法により評価され、IgG1 に特徴的な [REDACTED]への高い親和性が確認された。

- ・ [REDACTED] を [REDACTED] として導入した [REDACTED] 発現 [REDACTED] 細胞を [REDACTED] 細胞として、[REDACTED] 発現が確認されている [REDACTED] 細胞を標的細胞として用いた系で、[REDACTED] 発現による [REDACTED] を測定する [REDACTED] により、ADCC 活性が評価された。その結果、用量依存的な ADCC 活性が確認された。
- ・ 標的細胞である [REDACTED] 細胞に [REDACTED] とともにダラツムマブを反応させることにより、細胞溶解によって生じる [REDACTED] を [REDACTED] 用いて測定することで CDC 活性が評価された。その結果、用量依存的な CDC 活性が確認された。

2.1.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果に基づき、糖化体、酸化体、凝集体、切断体及び脱アミド化体が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、ダラツムマブ及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。また、これらの目的物質由来不純物以外の分子種が目的物質関連物質とされた。

2.1.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、レトロウイルス様粒子及びプロテイン A が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.1.6 ダラツムマブの管理

ダラツムマブの規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ドットプロット、ペプチドマップ）、pH、純度試験（cSDS（還元及び非還元）、SEC）、オリゴ糖分析、電荷不均一性（cIEF）、微生物限度、エンドトキシン、生物活性（ADCC 活性、CDC 活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.1.7 ダラツムマブの安定性

ダラツムマブの主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 ダラツムマブの主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	8	−40±10°C	[REDACTED] カ月 ^{*1}	[REDACTED] 製 [REDACTED] キャップ [REDACTED]
	7	−70±10°C	[REDACTED] カ月 ^{*2}	
加速試験	8	[REDACTED] ±[REDACTED] °C	[REDACTED] カ月	[REDACTED] 製容器
苛酷試験	8	[REDACTED] ±[REDACTED] °C	[REDACTED] カ月 ^{*3}	

*1：1 ロットは [REDACTED] カ月まで実施、いずれも [REDACTED] カ月まで安定性試験継続中、*2：2 ロットは [REDACTED] カ月まで、1 ロットは [REDACTED] カ月まで実施、いずれも [REDACTED] カ月まで安定性試験継続中、*3：1 ロットは [REDACTED] カ月まで実施

長期保存試験（−40±10°C 及び−70±10°C）及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、[REDACTED] における [REDACTED] の減少傾向及び [REDACTED] の増加傾向が認められた。

以上より、ダラツムマブの有効期間は、[REDACTED] 製 [REDACTED] キャップ [REDACTED] 製容器を用いて、−40±10°C 又は−70±10°C で保存するとき、24 カ月とされた。

2.1.2 rHuPH20

rHuPH20 は、[REDACTED]。

2.1.2.1 細胞基材の調製及び管理

別添のとおりである。

2.1.2.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.2.3 外来性感染性物質の安全性評価

rHuPH20 の製造工程において、宿主細胞である CHO 細胞 (DG44 細胞株) 以外に生物由来原料は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について、純度試験が ICH Q5A (R1) ガイドラインに従って実施されている。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、エンドトキシン、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、透過型電子顕微鏡観察、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び *in vivo* 外来性ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するマイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示されている（表 5）。

表 5 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (\log_{10})			
	X-MuLV	MMV	PRV	Reo-3
[REDACTED] 処理	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ナノろ過	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指数	≥ 19.53	≥ 8.39	≥ 11.76	≥ 9.36

2.1.2.4 製造工程の開発の経緯

別添のとおりである。

2.1.2.5 特性

2.1.2.5.1 構造及び特性

表 6 に示す特性解析が実施された。

表6 特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、N末端及びC末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、三次構造
物理的化学的性質	分子量、電荷プロファイル、高分子量体、不純物A*、 <small>類縁物質A、不純物B*</small>
糖鎖構造	単糖、シアル酸、N-結合型糖鎖プロファイル、O-結合型糖鎖プロファイル、N-結合型糖鎖結合部位、O-結合型糖鎖結合部位
生物活性	ヒアルロン酸ナトリウムを基質とした酵素活性試験により、ヒアルロニダーゼ活性が確認された。 雌ヌードマウスに rHuPH20 を [] w/v% [] と共に単回皮内投与し、色素の拡散面積を測定することにより皮内拡散促進作用が評価された。その結果、濃度及び時間依存的な皮内拡散促進作用が確認された。

生物活性に関する検討の結果は、以下のとおりであった。

- ヒアルロン酸ナトリウムを基質とした酵素活性試験により、ヒアルロニダーゼ活性が確認された。
- 雌ヌードマウスに rHuPH20 を [] w/v% [] と共に単回皮内投与し、色素の拡散面積を測定することにより皮内拡散促進作用が評価された。その結果、濃度及び時間依存的な皮内拡散促進作用が確認された。

2.1.2.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.2.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果に基づき、類縁物質A* ([]) ([]) が目的物質関連物質とされた。また、不純物A*、不純物B* ([]) ([]) 、[]、高分子量体が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、[] は製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、不純物A*、不純物B* ([]) ([]) 及び高分子量体は rHuPH20 の規格及び試験方法により管理されている。

2.1.2.5.3 製造工程由来不純物

不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J*、HCP 及び宿主細胞由来 DNA が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.2.6 rHuPH20 の管理

rHuPH20 の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、糖鎖プロファイル、IEF、酵素活性）、pH、純度試験（RP-HPLC、SEC）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（比活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.2.7 rHuPH20 の安定性

rHuPH20 の主要な安定性試験は、表7のとおりである。

表7 rHuPH20 の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	7	[] ± [] °C	[] カ月*1	パーフルオロアルコキシ製容器
加速試験	2	[] ± [] °C	[] カ月*2	
	2	[] ± [] °C / [] ± [] %RH	[] カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux·h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 以上		パーフルオロアルコキシ製容器又はシリコーン製ゴム栓付きガラス製バイアル

*1: 1ロットは [] カ月まで実施、3ロットは [] カ月まで安定性試験継続中、*2: 1ロットは [] カ月まで実施

長期保存試験 (■℃±■℃) では、RP-HPLC における ■量の減少傾向及び ■量の増加傾向が認められたが、いずれも設定された規格の範囲内であった。

加速試験 (■±■℃及び ■±■℃/■±■%RH) では、RP-HPLC における ■(■) 量の增加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、rHuPH20 は光に不安定であった。

以上より、rHuPH20 の有効期間は、パーフルオロアルコキシ製容器を用いて、遮光下、■～■℃で保存するとき、■カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル (15 mL) 中にダラツムマブ 1,800 mg 及び rHuPH20 30,000 U を含有する注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、D-ソルビトール、L-メチオニン、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、受入れ試験、原薬の融解、薬液調製、■ろ過、無菌ろ過、充填及び試験、二次包装、試験及び保管工程からなる。重要工程は、■、■並びに ■及び ■工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

開発過程を通じ、製剤の製造方法に変更はなかった。なお、海外第 Ib 相試験 (1004 試験) では、Dara-IV の原薬であるダラツムマブと rHuPH20 が用時混合とされ、ダラツムマブ 1,200 又は 1,800 mg、rHuPH20 30,000 U となるよう調製され、使用された。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 参照)。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ドットプロット、■)、浸透圧、pH、純度試験 (濁度、cSDS (還元及び非還元)、SEC)、電荷不均一性 (cIEF)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子、無菌、■、生物活性 (ADCC 活性、CDC 活性、ヒアルロニダーゼ活性) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 8 のとおりである。

表8 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	10	5±3°C	■カ月*1	プロモブチルゴム栓及びガラス 製バイアル
加速試験	9	■°C/■%RH	■カ月	
苛酷試験	9	■°C/■%RH	■カ月*2	
9	■°C/■%RH	■カ月*3		
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux·h 以上及び総近紫外放射 エネルギー 200 W·h/m ² 以上		

*1: 2 ロットは ■ カ月まで、5 ロットは ■ カ月まで実施、*2: 7 ロットは ■ カ月まで実施、*3: 6 ロットは ■ カ月まで実施

長期保存試験では、■の増加が認められ、■ カ月時点で規格を逸脱した。また、■の増加傾向、■における■の減少傾向、■における■の減少傾向、■における■の減少傾向及び■の増加傾向、■の変化、■の増加傾向、並びに■の低下傾向が認められた。

加速試験では、■の増加傾向、■における■の減少、■における■の減少、■における■の減少、■における■の減少及び■の増加傾向、■の変化、■の減少傾向、■及び■の増加傾向、■(■及び■)の低下傾向が認められた。

苛酷試験 (■°C/■%RH) では、加速試験で認められた上記の変化がより顕著に認められた。また、■の低下が認められた。

苛酷試験 (■°C/■%RH) では、■の■変化のみ測定され、実施期間を通して変化は認められなかった。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、プロモブチルゴム栓及びガラス製バイアルを用いて、紙箱による遮光下、2~8°Cで保存するとき、12 カ月と設定された。

2.3 QbD

ダラツムマップ及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、表9に示す CQA の特定等により、品質の管理戦略が構築された。なお、目的物質関連物質、目的物質由来不純物（2.1.1.5.2 参照）、製造工程由来不純物（2.1.1.5.3 参照）及び製剤特性を含む品質特性については、開発段階で得られた情報、関連する知見等に基づき、CQA が特定された。

表9 特定された CQA 一覧

ダラツムマップ	■ ■ ■ ■、外来性ウイルス、エンドトキシン、マイコプラズマ、微生物汚染、■
製剤	■ ■ ■、エンドトキシン、微生物汚染、■

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬（ダラツムマブ及び rHuPH20）及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、皮下投与における使用前例を超える新添加剤である L-ヒスチジン塩酸塩水和物、D-ソルビトール、L-メチオニン及びポリソルベート 20 が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、製剤に使用する L-ヒスチジン塩酸塩水和物、D-ソルビトール及び L-メチオニンは日本薬局方適合品であり、ポリソルベート 20 は医薬品添加物規格適合品であることから、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、D-ソルビトール、L-メチオニン及びポリソルベート 20 について、提出された資料から、申請された製剤の使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請においては、rHuPH20 の「非臨床薬理試験に関する資料」が提出された。なお、ダラツムマブの「非臨床薬理試験に関する資料」は、初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 拡散促進作用（CTD 4.2.1.1.1）

■% ■色素液とともに、rHuPH20 を皮内投与したヌードマウス（5 又は 6 例/群）を用いて、投与 48 時間後までの拡散吸収促進作用が、色素の拡散面積を指標に検討された。その結果、投与 0.5、1.0 及び 6.0 時間後において、対照（溶媒²⁾）群と比較して、rHuPH20 群で統計学的に有意な拡散促進作用が認められた（いずれも $p < 0.05$ 、両側 t 検定）。

3.2 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験において、rHuPH20 投与による一般状態、心電図、血圧及び呼吸数に対する影響が検討された（5.2 参照）。その結果、rHuPH20 投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

²⁾ 10 mmol/L リン酸ナトリウム、145 mmol/L 塩化ナトリウム、2.7 mmol/L 塩化カルシウム、2.7 mmol/L EDTA 及び 1 mg/mL ヒト血清アルブミン。

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本剤の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本剤の作用機序及び有効性について

申請者は、本剤の作用機序及びMMに対する有効性について、以下のように説明している。

ダラツムマブは、CD38に結合し、MM細胞に対してCDC、ADCC及びADCP活性を誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている（「平成29年8月30日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注100mg、同点滴静注400mg」参照）。

rHuPH20は、結合組織のヒアルロン酸を加水分解することにより（J Control Release 2006; 114: 230-41等）、皮下に投与された薬剤の浸透及び分散を促進すると考えられる（3.1.1参照）。

皮下投与製剤は、皮下投与部位の腫脹による圧痛や硬結等を避けるために、1回の薬液量は2mL未満に制限される旨が報告されている（Br J Cancer 2013; 109: 1556-61）。

また、rHuPH20と併用することにより、①大容量の薬剤（最大20mL）が短時間で皮下投与することが可能となること、②皮下投与速度の増加及び投与時間の短縮が可能となること等が報告されている（Drug Deliv 2019; 26: 98-106等）。

以上より、本剤は、Dara-IVと同程度のダラツムマブの薬効を得るために必要な用量（約15mL）を投与することが可能となり、Dara-IVと同様に、MMに対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ヒトMM由来細胞株に対する本剤の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られておらず、MMに対する本剤の有効性が期待できる旨の申請者の説明には限界があるものの、本剤の作用機序の観点からは理解可能である。ただし、ダラツムマブの拡散吸収に対するrHuPH20の寄与の程度等については、現時点では不明な点が残されていると考える。当該情報については、本剤の臨床使用時における有効性の予測の観点から重要な可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ダラツムマブの静脈内投与に係る「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされた。なお、本申請においては、ダラツムマブの皮下投与に係る「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない³⁾。

動物におけるrHuPH20のPKは、ヒアルロニダーゼ活性値を指標として、マウス及びサルにおいて検討された。

4.1 分析法

4.1.1 ヒアルロニダーゼ活性値の測定法

サル血漿中のヒアルロニダーゼ活性値の定量は、サル血漿とヒアルロン酸を反応させた後に酸性化血清を加え、生成した沈殿の吸光度（640 nm）を測定することにより行われた。

³⁾ ダラツムマブはヒト及びチンパンジーのCD38に結合すること（「平成29年8月30日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注100mg、同点滴静注400mg」参照）に加え、チンパンジーを用いた新たな非臨床試験の実施が困難であること等から、ダラツムマブの皮下投与に係る非臨床薬物動態の評価は行われていない。

4.1.2 抗 rHuPH20 抗体の測定法

サル血漿中の抗 rHuPH20 抗体の検出は、固相化した rHuPH20、ビオチン標識した rHuPH20 及び HRP 標識したストレプトアビシンを用いた ELISA 法により行われた。

サル血漿中の抗 rHuPH20 中和抗体の検出は、サル血漿と rHuPH20 及びヒアルロン酸を反応させた後に酸性化血清を加え、生成した沈殿の吸光度 (650 nm) を測定することにより行われた。

4.2 吸収

4.2.1 単回投与

雌性サルに rHuPH20 0.3、3、15 及び 30 mg/kg を単回静脈内投与、又は rHuPH20 1、3、10 及び 30 mg/kg を単回皮下投与し、血漿中ヒアルロニダーゼ活性値が検討された（表 10）。その結果、ヒアルロニダーゼ活性値の AUC_{inf} は、静脈内投与時では用量比を上回って増加した一方で、皮下投与時では概ね用量に比例して増加した。rHuPH20 30 mg/kg を皮下投与した際の BA は 1.49% であった。

表 10 ヒアルロニダーゼ活性値の PK パラメータ（雌性サル、単回静脈内又は皮下投与）

投与 経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (U/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{inf} (U·h/mL)	t _{1/2} (h ^{*2})	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
静脈内	0.3	1,240±180	—	178±49.5	4.96±0.697	208±65.6	23.4±2.39
	3	13,400±1,160	—	7,200±1,140	14.1±4.39	49.1±7.26	19.4±5.55
	15	60,700±6,300	—	93,200±16,000	64.4±5.86	19.0±2.98	29.3±3.79
	30	130,000±22,600	—	290,000±59,300	91.4±5.88	12.3±2.48	26.5±4.88
皮下	1	11.0±10.4	1、4 ^{*3}	—	—	—	—
	3	26.4±5.76	1 (1, 8)	463、660 ^{*3}	7.68、23.7 ^{*3}	—	—
	10	141±119	4 (1, 8)	1,580±276	11.8±9.95	—	—
	30	480±253	4 (4, 4)	6,100±1,980	10.3±2.84	—	—

平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、n=3、*1：中央値（範囲）、*2：静脈内投与時では min、*3：n=2、—：算出せず

4.2.2 反復投与

雌雄サルに rHuPH20 0.02、0.2 及び 2 mg/kg を QW で 39 週間反復皮下投与し、血漿中ヒアルロニダーゼ活性値⁴⁾ が検討された（表 11）。rHuPH20 2 mg/kg 投与時におけるヒアルロニダーゼ活性値の C_{max} 及び AUC_{last} は、雄と比較して雌で高値を示した。

抗 rHuPH20 抗体は全例で検出された。また、中和抗体は 0.02 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 4 例、0.2 mg/kg 群の雄 6 例及び雌 5 例、並びに 2 mg/kg 群の雄 6 例及び雌 5 例で検出された。

⁴⁾ 投与前にヒアルロニダーゼ活性が認められたため、各動物における投与前後のヒアルロニダーゼ活性値の差を算出した結果、0.02 及び 0.2 mg/kg 群では、ほとんどの測定時点においてヒアルロニダーゼ活性値が定量下限値 (10 U/mL) 未満であったことから、PK パラメータは算出されなかった。

表 11 ヒアルロニダーゼ活性値の PK パラメータ (雌雄サル、39 週間反復皮下投与)

測定日 (日)	性別	C _{max} (U/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{last} (U·h/mL)
1	雄	12.5±5.21	2.0 (2.0, 2.0)	20.5±22.8
	雌	20.8±9.54	2.0 (0.25, 2.0)	47.8±34.2
85	雄	28.8±48.4	6.0 (4.0, 6.0) ^{*2}	177±274
	雌	64.7±61.1	4.0 (2.0, 4.0)	395±433
183	雄	12.0±22.4	4.0 (4.0, 6.0) ^{*3}	89.6±176
	雌	64.2±110	4.0 (4.0, 4.0) ^{*2}	467±795
267 ^{*4}	雌	10.0±11.2	4.0 (4.0, 6.0) ^{*3}	56.2±68.3

平均値±標準偏差、n=6、*1：中央値（範囲）、*2：n=4、*3：n=3、*4：第 267 日目の雄ではいずれも定量下限値未満であり、PK パラメータは算出されなかった

4.3 分布

4.3.1 組織分布

雌性マウスに rHuPH20 0.73 µg を単回皮内投与し、rHuPH20 の組織分布が検討された。皮膚中ヒアルロニダーゼ活性値は投与 15 分後までに最高値に達し、投与 4 時間後には定量下限値（約 0.02 U/mg）未満となったことから、投与部位である皮膚における rHuPH20 は速やかに消失することが示唆された、と申請者は説明している。

雌雄マウスに ¹²⁵I 標識体 1.73 µg を単回皮下又は皮内投与し、放射能の組織分布が検討された。皮下及び皮内投与時において、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織における放射能濃度は投与 1 時間後までに最高値に達した後、大部分の組織において投与 24 時間後まで放射能が検出された。皮下投与時の①投与部位皮膚、並びに②甲状腺及び副甲状腺における組織中放射能の AUC_t（雄及び雌でそれぞれ①14,010 及び 14,511 ng Eq·h/g、並びに②71,569 及び 243,430 ng Eq·h/g）は、血液中放射能の AUC_t（雄及び雌でそれぞれ 525 及び 122 ng Eq·h/g）と比較して特に高値を示し、皮内投与でも同様の傾向が認められた。

4.3.2 胎盤通過性及び胎児移行性

rHuPH20 の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。ヒトに rHuPH20 を皮下投与した際の rHuPH20 の全身への曝露は極めて限定的であること（6.2 参照）を考慮すると、ヒトに皮下投与された rHuPH20 が胎盤を通過し、胎児に移行する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.4 代謝

rHuPH20 はタンパク製剤であり、低分子のペプチド及びアミノ酸へ分解されると考えることから、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、rHuPH20 の代謝に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

4.5 排泄

4.5.1 尿及び糞中排泄

雌雄マウスに ¹²⁵I 標識体 1.73 µg を単回皮下投与し、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。投与 24 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、雄でそれぞれ 99.8 及び 6.73%、

雌でそれぞれ 90.5 及び 12.3% であった。以上より、¹²⁵I 標識体を皮下投与した際に、放射能は主に尿中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

4.5.2 乳汁中排泄

rHuPH20 の乳汁中排泄は検討されていない。ヒトに rHuPH20 を皮下投与した際の rHuPH20 の全身への曝露は極めて限定的であること（6.2 参照）を考慮すると、ヒトに皮下投与された rHuPH20 が乳汁に排泄される可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、rHuPH20 の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請においては、rHuPH20 の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物試験、抗 rHuPH20 抗体に関する試験に加え、ダラツムマブと rHuPH20 との併用投与時の局所刺激性に関する試験成績が提出された。なお、ダラツムマブの「毒性試験に関する資料」は、初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

rHuPH20 の投与量 (mg/kg) は、rHuPH20 の平均比活性 (110,000 U/mg) を用いて (U/kg) に換算された。対照群として、カニクイザルを用いた試験では 10 mmol/L ヒスチジン、130 mmol/L 塩化ナトリウム水溶液 (pH 6.0) が、マウスを用いた試験では 10 mmol/L ヒスチジン、130 mmol/L 塩化ナトリウム水溶液 (pH 6.5) が、ウサギを用いた局所刺激性試験では 25 mmol/L 酢酸ナトリウム、60 mmol/L 塩化ナトリウム、140 mmol/L マンニトール、0.04% ポリソルベート 20 水溶液 (pH 5.5) が投与された。

5.1 単回投与毒性試験

rHuPH20 の単回投与毒性試験は実施されていないものの、カニクイザルを用いた以下の非臨床薬物動態試験の結果に基づき、rHuPH20 の急性毒性が評価され（4.2.1 参照）、概略の致死量は 30 mg/kg (3,300,000 U/kg) 超と判断された（表 12）。

表 12 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌 カニクイザル	皮下	1、3、10、30	特記すべき所見なし	>30	4.2.2.2.2
	静脈内	0.3、3、15、30			

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験 (QW 投与) が実施された（表 13）。rHuPH20 投与により、投与部位皮下の血管周囲へのリンパ形質細胞浸潤のみが認められ、当該試験の無毒性量は 2 mg/kg/週 (220,000 U/kg/週) と判断された。なお、ヒト皮下投与時における rHuPH20 の曝露量は定量下限未満であると考えられ、臨床試験においても測定されていないことから、rHuPH20 の安全域は、動物に対する投与量をヒト等価用量に換算した値 (0.65 mg/kg (70,968 U/kg)) を用いて算出され、当該試験の無毒性量における安全域はヒト（体重 50 kg）に本剤 30,000 U を投与した場合と比較して 118 倍であった。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイ ザル	皮下	39 週間 + 回復 4 週間	0、0.02、0.2、2	≥0.2 : 投与部位皮下の血管周囲への リンパ形質細胞浸潤 回復性：あり	2	4.2.3.2.2

5.3 遺伝毒性試験

本剤はダラツムマブ（抗体医薬品）及び rHuPH20（タンパク製剤）の配合剤であり、いずれも DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本剤は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

マウスを用いた胚・胎児発生試験、並びにマウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 14）。なお、受胎能に関しては、カニクイザルの反復投与試験における生殖関連パラメータから評価され、特段の影響はないものと判断された。

マウスを用いた胚・胎児発生試験では、親動物に対する無毒性量は 18 mg/kg/日（1,980,000 U/kg/日）、胚・胎児発生に対する無毒性量は 3 mg/kg/日（330,000 U/kg/日）であり、これらをヒト等価用量に換算した値は 1.46 mg/kg/日（160,976 U/kg/日）及び 0.24 mg/kg/日（26,829 U/kg/日）であり、ヒト（体重 50 kg）に本剤（rHuPH20 として 30,000 U を含有）を投与した場合と比較して安全域はそれぞれ 268 倍及び 45 倍であった。

マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、親動物及び F1 出生児に対する無毒性量は 9 mg/kg/日（990,000 U/kg/日）であり、これをヒト等価用量に換算した値は 0.73 mg/kg/日（80,488 U/kg/日）であり、ヒト（体重 50 kg）に本剤（rHuPH20 として 30,000 U を含有）を投与した場合と比較して安全域は 134 倍であった。

幼若マウスを用いた試験が実施され、幼若マウスにおける rHuPH20 の忍容性、並びに生殖発生及び慢性毒性に与える抗 rHuPH20 抗体の影響が検討された。

マウスを用いた胚・胎児発生試験の rHuPH20 9 mg/kg/日以上の投与群で認められた胎児体重の低値及び後期吸収胚数の高値について、以下の点等を考慮すると、本剤の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

- ヒアルロン酸は心臓形成等の胚発生に必要な役割を有しており（Circ Res 1994; 74: 244-52）、rHuPH20 投与により、ヒアルロン酸が分解されることで胚・胎児毒性が生じた可能性があると考えること。
- 胎児に対する rHuPH20 の無毒性量である 3 mg/kg/日は、ヒト等価用量に換算すると 0.24 mg/kg/日（26,829 U/kg/日）であり、ヒト（体重 50 kg）に本剤（rHuPH20 として 30,000 U を含有）を投与した場合の約 45 倍であること。
- 本剤は皮下投与された後、全身循環にはほとんど移行しないと考えられること（4.3 参照）。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌マウス(CD-1)	皮下	妊娠 6 日～15 日	0、3、9、18	親動物： 死亡 ^{a)} : 9 (2/25 例)、18 (1/25 例) 胎児： ≥9 : 体重の低値、後期吸収胚の高値	親動物（一般毒性）: 18 親動物（生殖能）: 18 胚・胎児: 3	4.2.3.5.2.2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌マウス(CD-1)	皮下	母動物： 妊娠 6 日～分娩後 20 日	0、3、6、9	親動物： 死亡・瀕死屠殺 ^{a)} : 6 (1/25 例)、9 (2/25 例) F1 出生児： 死亡 ^{a)} : 0 (1/25 例)	親動物: 9 F1 出生児: 9	4.2.3.5.3.1
幼若マウスを用いた 8 カ月間反復投与試験	雌雄幼若マウス(CD-1)	皮下	生殖発生毒性評価: 生後 7 日～129 日 慢性毒性評価: 生後 7 日～241 日	0、1	生殖発生毒性評価： 死亡・瀕死屠殺 ^{a)} : 0 (雌 2/22 例)、1 (雄 2/22 例) 1: 早期分娩 ^{a)} 慢性毒性評価： 死亡・瀕死屠殺 ^{a)} : 0 (雌 3/22 例)、1 (雄 2/22 例) 1: 投与部位皮下の混合性細胞浸潤	N/A ^{b)}	4.2.3.5.4.2

a) いずれも rHuPH20 に関連しないものと判断された、b) 1 mg/kg 群で忍容性ありと判断されたが、無毒性量は評価できなかった

5.6 局所刺激性試験

rHuPH20 の局所刺激性試験は実施されていないものの、カニクイザルを用いた反復皮下投与試験 (5.2 参照) 等に基づき rHuPH20 の投与部位に対する影響が評価された。その結果、明確な局所刺激性は認められなかつたものの、rHuPH20 投与により、投与部位における一過性の紅斑及び投与部位皮下における可逆性の炎症細胞浸潤を生じる可能性が示唆された。

ダラツムマブと rHuPH20 との併用投与時の局所刺激性については、ウサギを用いた局所刺激性試験が実施され、弱い局所刺激性が認められたが、ダラツムマブと rHuPH20 との併用による明らかな局所刺激性の増強は認められなかつた (表 15)。

表 15 局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (New Zealand White)	皮下	rHuPH20 (200 U/mL)、rHuPH20 (1,000 U/mL)、rHuPH20 (200 U/mL) + ダラツムマブ 20 mg/mL、rHuPH20 (1,000 U/mL) + ダラツムマブ 20 mg/mL 総投与量を 14 mL として単回投与	投与部位の変色、紅斑、落屑	4.2.3.6.1

5.7 その他の試験

5.7.1 rHuPH20 に対する抗 rHuPH20 抗体の生殖発生毒性に与える影響に関する検討

PH20 は、雄性生殖器系に発現しており、rHuPH20 投与によって生じた抗 rHuPH20 抗体が生殖発生毒性に影響を与える可能性が示唆されたことから、ウサギを用いた生殖発生毒性に与える抗 rHuPH20 抗体の影響が検討され、抗 rHuPH20 抗体が生殖発生毒性に与える懸念が低いことが示された (表 16)。

表 16 生殖発生毒性に与える抗 rHuPH20 抗体の影響の検討

試験の種類	試験系	用量 (mg/kg/回)	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ受胎能及び生殖能に及ぼす抗 rHuPH20 抗体の影響	雌雄 ウサギ (New Zealand White)	0、0.76	雄ウサギに rHuPH20 を週 1 回、6 回投与（交配後、剖検までに 1 回追加投与）した後、未処置の雌ウサギと交配し、生殖パラメータへの影響を確認。	特になし	4.2.3.7.7.3
雌ウサギ受胎能及び生殖能に及ぼす抗 rHuPH20 抗体の影響	雌雄 ウサギ (New Zealand White)	0、0.76	雌ウサギに rHuPH20 を週 1 回、6 回投与（交配後、妊娠 15 日に 1 回追加投与）した後、未処置の雄ウサギと交配し、F1 児の発達までの影響を確認。	特になし	4.2.3.7.7.4

5.7.2 rHuPH20 に対する抗 rHuPH20 抗体の組織交差反応性に関する検討

ヒトの正常組織に対するヒト抗 PH20 抗体又はヒト抗 rHuPH20 抗体の組織交差反応性試験が実施され、PH20 を発現する精巣に対する結合が認められた（表 17）。

上記の結果について、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において雄性生殖器系への影響は認められなかったこと（5.2 参照）から、otoxicological の影響が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

表 17 抗 rHuPH20 抗体の組織交差反応性に関する検討

試験の種類	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト正常組織を用いたヒト抗 PH20 抗体又はヒト抗 rHuPH20 抗体の組織交差反応性試験	血漿検体から精製したヒト抗 PH20 抗体又はヒト抗 rHuPH20 抗体をビオチン標識し、ヒト正常組織（精巣、心臓、結腸）への結合性を確認。	精巣内の精祖細胞に結合	4.2.3.7.7.7

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本剤の毒性に関する申請者の説明について、受け入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ダラツムマブ及び rHuPH20 の皮下投与製剤として、用時混合製剤及び配合製剤があり、当該製剤を用いてダラツムマブの PK 等が検討された（表 18）。なお、市販予定製剤は配合製剤である。

表 18 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
用時混合製剤	海外第 I b 相試験（1004 試験）のパート 1
配合製剤	国内第 I 相試験（1008 試験）、海外第 I b 相試験（1004 試験）のパート 2、国際共同第 II 相試験（2040 試験）、国際共同第 III 相試験（3012 試験）

6.1.1 分析法

6.1.1.1 ダラツムマブの測定法

ヒト血清中のダラツムマブの定量は、固相化したストレプトアビシン、ビオチン標識したマウス抗ダラツムマブ抗体及びルテニウム標識したマウス抗ダラツムマブ抗体を用いた ECL 法により行われた（定量下限：5 ng/mL）。

6.1.1.2 抗ダラツムマブ抗体の測定法

ヒト血清中の抗ダラツムマブ抗体の検出は、ポリエチレングリコール抽出及び酸解離により検体中のダラツムマブと抗ダラツムマブ抗体を分離し、ルテニウム標識したダラツムマブを用いた ECL 法により行われた（検出感度：24.42 ng/mL）。

申請者は、検体中のダラツムマブが抗ダラツムマブ抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

上記の抗ダラツムマブ抗体の測定方法において、測定結果に影響を及ぼさない検体中ダラツムマブ濃度の上限値は 4,000 µg/mL であった。当該測定方法が使用された臨床試験では、検体中のダラツムマブ濃度が概ね 4,000 µg/mL 未満であったことを考慮すると、当該臨床試験では概ねダラツムマブの影響を受けずに抗ダラツムマブ抗体の測定が可能であったと考える。

6.1.1.3 抗 rHuPH20 抗体の測定法

ヒト血漿中の抗 rHuPH20 抗体の検出は、固相化したストレプトアビシン、ビオチン化した rHuPH20 及びルテニウム標識した rHuPH20 を用いた ECL 法により行われた（検出感度：1.4 ng/mL）。

ヒト血漿中の抗 rHuPH20 中和抗体の検出は、rHuPH20、固相化及びビオチン化したヒアルロン酸、並びに HRP 標識したストレプトアビシンを用いた測定法により行われた（検出感度：52.4～53.2 µg/mL）。

6.2 臨床薬理試験

がん患者におけるダラツムマブの PK は、本剤単独投与時、本剤/MPB 投与時、本剤/Ld 投与時及び本剤/BLd 投与時について検討された。

がん患者における rHuPH20 の PK は検討されていない。しかしながら、以下の点等を考慮すると、本剤を皮下投与した際の rHuPH20 の全身への曝露は極めて限局的であると考えられると申請者は説明している。

- rHuPH20 30,000 U、ペルツズマブ（遺伝子組換え）及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）を含有する皮下投与製剤を投与した際の、血清中 rHuPH20 濃度はすべての測定時点において定量下限値（0.6144 ng/mL）未満であったこと（J Clin Pharmacol 2019; 59: 702-16）。
- rHuPH20 を静脈内投与した際の $t_{1/2}$ は 5～6 分であったこと（AAPS J 2015; 17: 1144-56）から、循環血中に移行した rHuPH20 は速やかに消失すると考えられること。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.3-1 : 1008 試験<2017 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 10 月 31 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 6 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、ダラツムマブの PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、本剤（ダラツムマブ 1,800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を、第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で皮下投与することとされ、血清中ダラツムマブ濃度が検討された。

ダラツムマブの PK パラメータは表 19 のとおりであった。

本剤投与開始後に抗ダラツムマブ抗体が評価された6例のうち、1例（16.7%）で抗ダラツムマブ抗体及び中和抗体が検出された。また、本剤投与開始後に抗rHuPH20抗体が評価された6例において、抗rHuPH20抗体は検出されなかった。

表19 ダラツムマブのPKパラメータ

投与日	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} [*] (h)	AUC _{7day} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
第1サイクル第1日目	177±27.8	71.8 (70.3, 168)	23,760±3,480
第2サイクル第22日目	1,092±318	21.7 (20.3, 74.4)	168,360±45,480

平均値±標準偏差、n=6、*：中央値（範囲）

6.2.2 国際共同試験

6.2.2.1 国際共同第II相試験 (CTD 5.3.5.2.1-1 : 2040 試験<2018年5月～実施中 [データカットオフ日：2019年3月4日] >)

MM患者199例（PK解析対象は199例）を対象に、ダラツムマブのPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、血清中ダラツムマブ濃度が検討された。

本剤/MPB群：第1～9サイクルは、1サイクルを42日間として、MPB⁵⁾との併用で、本剤（ダラツムマブ1,800mg及びrHuPH2030,000U）を、第1サイクルはQW、第2～9サイクルはQ3Wで皮下投与。第10サイクル以降は、1サイクルを28日間として、本剤をQ4Wで皮下投与。

本剤/Ld群：1サイクルを28日間として、Ld⁶⁾との併用で、本剤（ダラツムマブ1,800mg及びrHuPH2030,000U）を、第1及び2サイクルはQW、第3～6サイクルはQ2W、第7サイクル以降はQ4Wで皮下投与。

本剤/BLd群：1サイクルを21日間として、BLd⁷⁾との併用で、本剤（ダラツムマブ1,800mg及びrHuPH2030,000U）を、第1～3サイクルはQW、第4サイクルは第1日目のみ皮下投与。

血清中ダラツムマブ濃度は表20のとおりであった。いずれの群においても、QWの最終投与後に投与前濃度が最高値に達した。

本剤投与開始後に抗ダラツムマブ抗体が評価された190例において、抗ダラツムマブ抗体は検出されなかった。また、本剤投与開始後に抗rHuPH20抗体が評価された187例のうち、11例（5.9%）で抗rHuPH20抗体が検出され、中和抗体は検出されなかった。

⁵⁾ BTZ 1.3 mg/m²を、第1サイクルの第1、4、8、11、22、25、29及び32日目、第2～9サイクルの第1、8、22及び29日目に皮下投与、メルファラン9 mg/m²及びプレドニゾロン又はprednisone（本邦未承認）60 mg/m²を各サイクルの第1～4日目に経口投与。

⁶⁾ レナリドミド25mg（CrCL 30～60 mL/分の患者では10mg、各サイクル終了時にCrCLが>60 mL/分であった場合、以降25mgに增量できる）を第1～21日目にQDで経口投与、DEX 40mg（75歳超の患者又はBMI 18.5未満の患者では20mg）を第1及び2サイクルではQW、第3サイクル以降は第1、8、15及び22日に経口又は静脈内投与。ただし、本剤投与日とDEX投与日が重なる場合は、本剤投与日及びその翌日にDEX 20mgをそれぞれ投与する。

⁷⁾ BTZ 1.3 mg/m²を第1、4、8及び11日に皮下投与、レナリドミド25mg（CrCL 30～60 mL/分の患者では10mg、各サイクル終了時にCrCLが>60 mL/分であった場合、以降25mgに增量できる）を第1～14日目にQDで経口投与、DEX 20mgを第1、2、8、9、15及び16日に経口又は静脈内投与。

表 20 血清中ダラツムマブ濃度

測定時点	本剤/MPB 群		本剤/Ld 群		本剤/BLd 群	
	n	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	n	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	n	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
第 1 サイクル第 4 日目	66	98.6±51.6	56	108±49.9	60	100±48.5
第 2 サイクル第 1 日目投与前	65	482±217	—	—	—	—
第 2 サイクル第 4 日目	55	612±256	—	—	—	—
第 3 サイクル第 1 日目投与前	60	392±187	56	526±226	62	450±199
第 3 サイクル第 4 日目	—	—	50	648±238	—	—
第 4 サイクル第 1 日目投与前	—	—	—	—	61	635±253
第 6 サイクル第 1 日目投与前	—	—	19	495±148	—	—

平均値±標準偏差、—：測定せず

6.2.2.2 國際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1-2 : 3012 試験<2017 年 10 月～実施中 [データカットオフ日：2019 年 7 月 8 日] >）

再発又は難治性の MM 患者⁸⁾ 522 例（PK 解析対象⁹⁾ は 516 例）を対象に、本剤と Dara-IV の有効性、安全性及び PK を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、①本剤群及び②Dara-IV 群では、それぞれ①本剤（ダラツムマブ 1,800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）、並びに②ダラツムマブ 16 mg/kg を、第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で①皮下及び②静脈内投与することとされ、血清中ダラツムマブ濃度が検討された。

血清中ダラツムマブ濃度は表 21 のとおりであった。各サイクル投与前の血清中ダラツムマブ濃度は、Dara-IV 群と比較して本剤群で高値を示した。なお、本試験の主要評価項目の一つとされた、主要解析時点の最高血清中トラフ濃度の解析対象における、ダラツムマブの最高血清中トラフ濃度（第 3 サイクルの第 1 日目投与前）の結果は、7.1.2.2 に記載する。

本剤又は Dara-IV 投与開始後に抗ダラツムマブ抗体が評価された 436 例のうち、Dara-IV 群の 3 例（1.4%）で抗ダラツムマブ抗体及び中和抗体が検出された。また、本剤投与開始後に抗 rHuPH20 抗体が評価された 224 例のうち、15 例（6.7%）で抗 rHuPH20 抗体が検出され、中和抗体は検出されなかった。

表 21 血清中ダラツムマブ濃度

測定時点	本剤群		Dara-IV 群	
	n	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	n	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
初回投与終了時	—	—	243	264±89.6
第 1 サイクル第 4 日目	246	124±60.4	—	—
第 3 サイクル第 1 日目投与前	205	582±315	213	496±231
第 3 サイクル第 1 日目投与終了時	—	—	203	770±278
第 3 サイクル第 4 日目	187	738±386	—	—
第 7 サイクル第 1 日目投与前	126	555±334	135	453±252
第 12 サイクル第 1 日目投与前	69	297±221	75	250±161

平均値±標準偏差、—：測定せず

⁸⁾ 本剤群及び Dara-IV 群における体重の中央値（範囲）（kg）は、それぞれ 72.4（39.0; 130.0）及び 73.0（28.6; 138.0）であった。

⁹⁾ 追加解析時点において、本剤又は Dara-IV が 1 回以上投与され、本剤又は Dara-IV 投与後に 1 時点以上の血清中ダラツムマブ濃度のデータが得られた患者。

6.2.3 海外臨床試験

6.2.3.1 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2.2-1 : 1004 試験<2015年10月～実施中 [データカットオフ日 : 20■年■月■日] >)

再発又は難治性の MM 患者 78 例 (PK 解析対象は 78 例) を対象に、ダラツムマブの PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、パート 1 では用時混合製剤 (ダラツムマブ 1,200 mg 及び rHuPH20 30,000 U) 又は用時混合製剤 (ダラツムマブ 1,800 mg 及び rHuPH20 45,000 U) を、パート 2 では本剤 (ダラツムマブ 1,800 mg 及び rHuPH20 30,000 U) を、第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で皮下投与することとされ、血清中ダラツムマブ濃度が検討された。

ダラツムマブの PK パラメータは表 22 のとおりであった。ダラツムマブの曝露量は、用量の増加に伴い増加した。

本剤投与開始後に抗ダラツムマブ抗体が評価された 78 例において、抗ダラツムマブ抗体は検出されなかった。また、本剤投与開始後に抗 rHuPH20 抗体が評価された 78 例のうち、10 例 (12.8%) で抗 rHuPH20 抗体が検出され、中和抗体は検出されなかった。

表 22 ダラツムマブの PK パラメータ

パート	ダラツムマブの投与量 (mg)	投与日	n	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{7day} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
1	1,200	第 1 サイクル第 1 日目	5	81.3±42.1	72.6 (69.2, 145)	10,098±5,774
		第 2 サイクル第 22 日目	4	633±366	70.0 (46.5, 168)	96,722±52,805
	1,800	第 1 サイクル第 1 日目	42	161±72.9	71.8 (45.8, 171)	21,636±10,581 ^{*2}
		第 2 サイクル第 22 日目	33	883±431	69.3 (21.8, 73.0)	133,040±67,593
2	1,800	第 1 サイクル第 1 日目	24	209±77.3	71.7 (46.1, 190)	29,016±11,806
		第 2 サイクル第 22 日目	18	1,011±382	69.2 (18.5, 168)	156,669±61,193

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=41

6.2.4 PPK 解析

国内臨床試験 (1008 試験)、国際共同試験 (2040 試験及び 3012 試験) 及び海外臨床試験 (1004 試験、パート 2) で得られたダラツムマブの PK データ (742 例、5,159 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いた PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.2)。なお、ダラツムマブの PK は、1 次吸収過程並びに線形及びミカエリス-メンテン型の非線形の消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、Dara-IV 単独投与時の試験成績に基づき実施された PPK 解析の結果 (「平成 29 年 8 月 30 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」参照) を踏まえ、①CL 及び ②V₁に対する共変量として、それぞれ①アルブミン、体重及び骨髄腫の型、並びに②体重及び性別を組み込んだ最終モデルが構築された。ダラツムマブの最高血清中トラフ濃度 (第 3 サイクル第 1 日目投与前) に対する共変量として、体重、年齢、性別、人種、アルブミン、腎機能障害¹⁰⁾、肝機能障害¹¹⁾、前治療数、治療抵抗性の状態、ECOG PS 及び骨髄腫の型が検討された。申請者は、当該検討結果について、以下のように説明している。

- 年齢、性別、人種、腎機能障害、肝機能障害、前治療数、治療抵抗性の状態及び ECOG PS がダラツムマブの最高血清中トラフ濃度に及ぼす影響は限定的であったことから、当該共変量がダラツムマ

¹⁰⁾ CrCL (mL/min) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、15 以上 30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

¹¹⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

ブの PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い。

- 下記の点等を考慮すると、アルブミン、骨髄腫の型（IgG 型又は非 IgG 型）及び体重がダラツムマブの PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い。
 - 本剤及び Dara-IV 投与時におけるダラツムマブの最高血清中トラフ濃度は、アルブミンが正常値（35 g/L 以上）の患者と比較してアルブミンが低値（35 g/L 未満）の患者で低値を示すことが推定されたものの、3012 試験では、両患者間で有効性及び安全性に明確な差異は認められなかつたこと。
 - 本剤及び Dara-IV 投与時におけるダラツムマブの最高血清中トラフ濃度は、非 IgG 型の患者と比較して IgG 型の患者で低値を示すことが推定されたものの、3012 試験では、両患者間で有効性及び安全性に明確な差異は認められなかつたこと。
 - 本剤投与時におけるダラツムマブの最高血清中トラフ濃度は、体重の低下に伴い高値を示すことが推定された（表 23）。なお、体重が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、7.R.4 に記載する。

表 23 本剤又は Dara-IV 単独投与時におけるダラツムマブの最高血清中トラフ濃度*（推定値）

体重	本剤（1,800 mg）		Dara-IV（16 mg/kg）	
	n	濃度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）	n	濃度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）
55 kg 以下	35	779±320	39	441±183
55 kg 超 65 kg 以下	67	690±271	51	425±175
65 kg 超 85 kg 以下	115	548±276	104	473±212
85 kg 超	71	472±202	61	546±218

平均値±標準偏差、*：本剤又は Dara-IV を QW で 8 回単独投与後におけるダラツムマブの血清中トラフ濃度

また、上記の PPK 解析に基づき、本剤投与時におけるダラツムマブの①絶対的 BA 及び② $t_{1/2}$ は、それぞれ①68.9% 及び②20.4 日と推定された。

6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

国内第 I 相試験（1008 試験）、海外第 I b 相試験（1004 試験）のパート 2 及び国際共同第 III 相試験（3012 試験）の結果に基づき、ダラツムマブの曝露量と有効性及び安全性との関連について検討された。なお、ダラツムマブの曝露量は PPK 解析（6.2.4 参照）により推定された。

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

本剤投与時におけるダラツムマブの最高血清中トラフ濃度（第 3 サイクルの第 1 日目投与前）の四分位点¹²⁾で分割し、奏効率との関連について検討された。その結果、ダラツムマブの曝露量と奏効率との間で相関が認められ、最高血清中トラフ濃度の増加に伴い、奏効率が増加する傾向が認められた。なお、Dara-IV 投与時についても、本剤投与時で認められた結果と同様の傾向が認められた。

¹²⁾ 最高血清中トラフ濃度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の四分位点で分割した各群の範囲は、9.25～320、320～493、493～674 及び 674～1,730 であった。

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

本剤投与時におけるダラツムマブの初回投与時の C_{max} の四分位点¹³⁾で分割し、重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象、infusion reaction 及び注射部位反応の発現率との関連について検討された。その結果、いずれの有害事象の発現率についても、ダラツムマブの曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.6 PK の国内外差

申請者は、本剤投与時におけるダラツムマブの PK の国内外差について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（3012 試験）の本剤群において、血清中ダラツムマブ濃度は、外国人患者と比較して日本人患者でやや高値を示す傾向が認められたものの、個別値の分布は概ね重なっていた（表 24）。

また、①3012 試験の日本人患者と外国人患者との間で体重の平均値に差異が認められたこと（それぞれ 54.4 及び 76.0 kg）、及び②PPK 解析において本剤投与時の最高血清中トラフ濃度に体重の影響が認められたこと（6.2.4 参照）から、血清中ダラツムマブ濃度を体重で標準化（体重 70 kg）し、日本人患者及び外国人患者における PK を比較した（表 25）。その結果、日本人患者と外国人患者との間で、体重で標準化した血清中ダラツムマブ濃度に明確な差異は認められなかった。

以上より、3012 試験の本剤群において、血清中ダラツムマブ濃度が日本人患者で外国人患者より見かけ上やや高値となった原因として体重差が影響した可能性があり、3012 試験の本剤群に組み入れられた日本人患者と外国人患者の体重差等を考慮すると、本剤投与時におけるダラツムマブの PK に明確な国内外差は認められていないと考える。

表 24 血清中ダラツムマブ濃度

測定時点	日本人患者		外国人患者	
	n	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	n	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
第 1 サイクル第 4 日目	18	163±69.0 150 (108, 226)	228	121±58.7 113 (78.4, 158)
第 3 サイクル第 1 日目投与前	16	812±350 776 (605, 1,059)	189	563±305 513 (348, 756)
第 3 サイクル第 4 日目	14	998±417 947 (773, 1,284)	173	717±376 665 (430, 950)
第 7 サイクル第 1 日目投与前	11	770±350 698 (581, 1,152)	115	535±326 469 (291, 738)

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（四分位範囲）

表 25 血清中ダラツムマブ濃度（体重 70 kg 換算）

測定時点	日本人患者		外国人患者	
	n	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	n	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
第 1 サイクル第 4 日目	18	125±47.9 131 (90.1, 161)	228	127±57.5 124 (85.5, 163)
第 3 サイクル第 1 日目投与前	16	615±246 602 (496, 722)	189	584±293 578 (363, 798)
第 3 サイクル第 4 日目	14	736±299 685 (578, 889)	173	742±362 715 (454, 1,002)
第 7 サイクル第 1 日目投与前	11	583±255 633 (382, 738)	115	559±303 565 (310, 775)

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（四分位範囲）

¹³⁾ 初回投与時の C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) の四分位点で分割した各群の範囲は、8.68～124、124～194、194～254 及び 254～807 であった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本剤の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 本剤及びDara-IV 投与時におけるダラツムマブのPKの差異が有効性に及ぼす影響について

申請者は、本剤投与時とDara-IV 投与時との間におけるダラツムマブのPKの差異が有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

PPKモデル（6.2.4 参照）を用いたシミュレーションにより、本剤又はDara-IV を申請用法・用量のA法¹⁴⁾で投与した際の血清中ダラツムマブ濃度推移を推定した（図1）。いずれの製剤を投与した場合においても、血清中ダラツムマブ濃度は、QW投与期間中に累積した後、投与間隔の延長とともに低下し、Q4W投与開始後5カ月で定常状態に達することが推定された。本剤投与時の各時点におけるダラツムマブのトラフ濃度及びC_{max}は、Dara-IV 投与時と比較して、それぞれ高値及び低値を示し、本剤投与時の血清中ダラツムマブ濃度の変動は、投与期間を通してDara-IV 投与時と比較して小さいことが推定された。なお、3012試験で得られた血清中ダラツムマブ濃度の実測値についても、同様の傾向が認められた（6.2.2.2 参照）。また、本剤又はDara-IV を申請用法・用量のB法¹⁵⁾で投与した際にについても、A法で認められた結果と同様の傾向が認められることが推定された。

しかしながら、①投与期間を通じたダラツムマブの血清中濃度推移は図1のとおりであり、Dara-IV 投与時と比較して本剤投与時で概ね同様となることが推定されたこと、②本剤投与時においてもDara-IV 投与時と同様に最高血清中トラフ濃度と奏効率との間に相関が認められたこと（6.2.5.1 参照）等を考慮すると、両製剤間におけるダラツムマブのPKの差異が有効性に影響を及ぼす可能性は低く、本剤を申請用法・用量で投与した際には、Dara-IV を承認用法・用量で投与した際と同程度の有効性が期待できると考える。

¹⁴⁾ 本剤ではダラツムマブ 1,800 mg、Dara-IV ではダラツムマブ 16 mg/kg をQWで8週間投与した後、Q2Wで16週間投与し、その後はQ4Wで投与。

¹⁵⁾ 本剤ではダラツムマブ 1,800 mg、Dara-IV ではダラツムマブ 16 mg/kg を、①QWで9週間投与した後、Q3Wで5週間投与し、その後はQ4Wで投与、又は②QWで6週間投与した後、Q3Wで16週間投与し、その後はQ4Wで投与。

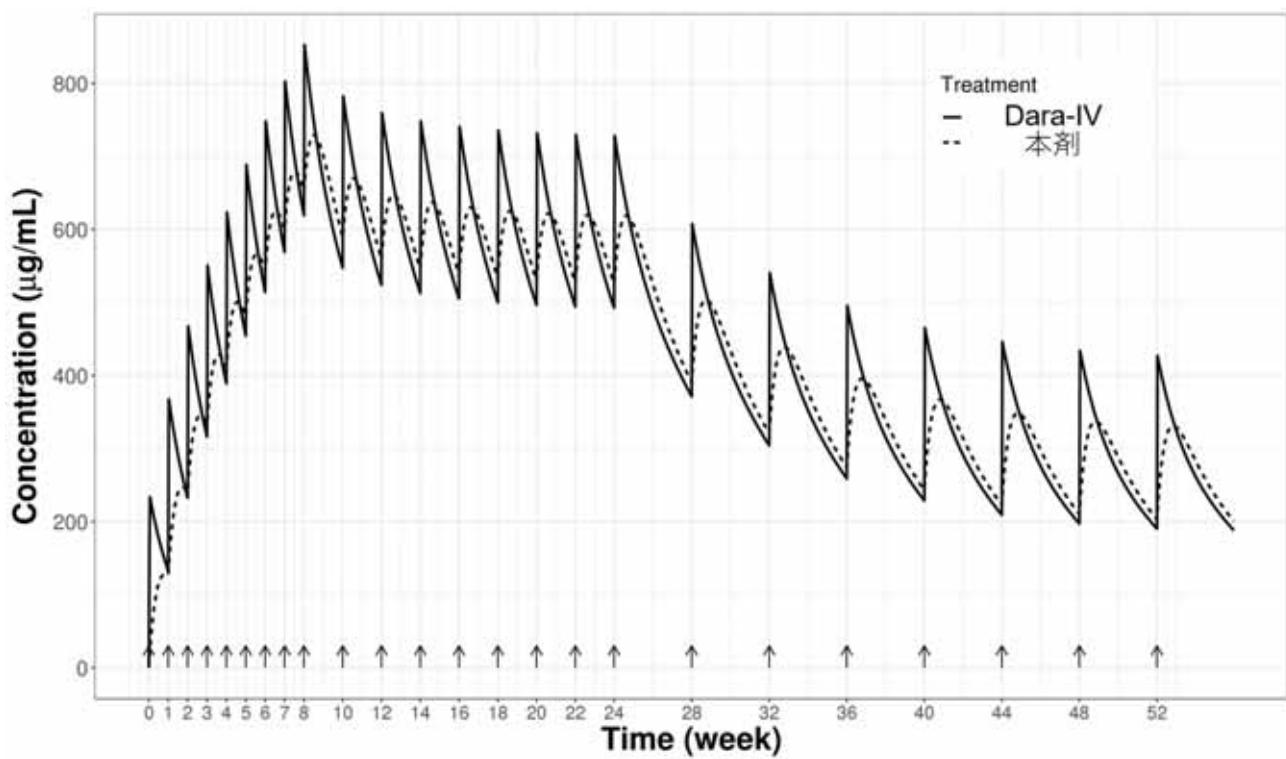


図1 本剤又はDara-IVを申請用法・用量のA法で投与した際の血清中ダラツムマブ濃度推移（推定値）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について、一定の理解は可能である。なお、3012試験の主要評価項目の一つとして最高血清中トラフ濃度が設定され、Dara-IVとの非劣性が検討されているが、当該結果及び本剤の有効性の評価については、7.R.2で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第I相試験1試験、国際共同第II相試験1試験、国際共同第III相試験1試験及び海外第Ib相試験1試験の計4試験が提出された（表26）。

表 26 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	1008 試験	I	再発又は難治性の MM 患者	6	1 サイクルを 28 日間として、本剤 ^{*1} を第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3~6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で皮下投与	安全性 PK
	国際共同	2040 試験	II	①ASCT の適応とならない未治療の MM 患者 ②再発又は難治性の MM 患者 ③ASCT の適応となる未治療の MM 患者	199 ①67 ②65 ③67	①第 1~9 サイクルは、1 サイクルを 42 日間として、MPB ⁵⁾ との併用で、本剤 ^{*1} を第 1 サイクルは QW、第 2~9 サイクルは Q3W で皮下投与。第 10 サイクル以降は 1 サイクルを 28 日間として、本剤 ^{*1} を Q4W で皮下投与 ②1 サイクルを 28 日間として、Ld ⁶⁾ との併用で、本剤 ^{*1} を第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3~6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で皮下投与 ③1 サイクルを 21 日間として、BLd ⁷⁾ との併用で、本剤 ^{*1} を第 1~3 サイクルは QW、第 4 サイクルは第 1 日目のみ皮下投与	有効性 安全性 PK
				再発又は難治性の MM 患者	522 ①263 ②259	1 サイクルを 28 日間として、第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3~6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で、 ①本剤 ^{*1} を皮下投与又は②Dara-IV 16 mg/kg を静脈内投与	有効性 安全性 PK
	海外	1004 試験	I b	再発又は難治性の MM 患者	78 ①53 ②25	1 サイクルを 28 日間として、①ダラツムマブと rHuPH20 の用時混合製剤 ^{*2} （パート 1）又は②本剤 ^{*1} （パート 2）を第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3~6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で皮下投与	安全性 PK

*1：本剤の用量は、ダラツムマブとして 1,800 mg 及び rHuPH20 として 30,000 U、*2：ダラツムマブ及び rHuPH20 として、それぞれ 1,200 mg 及び 30,000 U 又は 1,800 mg 及び 45,000 U を含有する 2 種の用時混合製剤

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.3-1 : 1008 試験<2017 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 10 月 31 日] >)

再発又は難治性の MM 患者（目標症例数：6 例以上）を対象に、本剤¹⁶⁾の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、本剤（ダラツムマブ 1,800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3~6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で皮下投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 6 例全例に本剤が投与され、安全性の解析対象及び DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、DLT は認められず、忍容可能と判断された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

¹⁶⁾ ダラツムマブに rHuPH20 を添加した製剤。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第II相試験 (CTD 5.3.5.2.1-1 : 2040 試験<2018年5月～実施中 [データカットオフ日：2019年3月4日]>)

MM患者¹⁷⁾（目標症例数：180例、各群60例）を対象に、本剤/MPB、本剤/Ld又は本剤/BLd投与の有効性、安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む8の国又は地域、43施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされ、本剤/MPB群及び本剤/Ld群では疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続、本剤/BLd群では最大4サイクル実施することとされた。

本剤/MPB群：第1～9サイクルは、1サイクルを42日間として、MPB⁵⁾との併用で、本剤（ダラツムマブ1,800mg及びrHuPH20 30,000U）を、第1サイクルはQW、第2～9サイクルはQ3Wで皮下投与。第10サイクル以降は、1サイクルを28日間として、本剤（ダラツムマブ1,800mg及びrHuPH20 30,000U）をQ4Wで皮下投与。

本剤/Ld群：1サイクルを28日間として、Ld⁶⁾との併用で、本剤（ダラツムマブ1,800mg及びrHuPH20 30,000U）を、第1及び2サイクルはQW、第3～6サイクルはQ2W、第7サイクル以降はQ4Wで皮下投与。

本剤/BLd群：1サイクルを21日間として、BLd⁷⁾との併用で、本剤（ダラツムマブ1,800mg及びrHuPH20 30,000U）を、第1～3サイクルはQW、第4サイクルは第1日目のみ皮下投与。

本試験に登録された199例（本剤/MPB群67例（うち、日本人患者は4例）、本剤/Ld群65例及び本剤/BLd群67例）全例に本剤が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされたIMWG基準（Leukemia 2006; 20: 1467-73等）に基づく中央判定による奏効率（本剤/MPB群及び本剤/Ld群ではPR以上の奏効率、本剤/BLd群ではVGPR以上の奏効率）¹⁸⁾は、表27のとおりであった。

表27 最良総合効果及び奏効率
(中央判定、有効性の解析対象、2019年3月4日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	本剤/MPB群 67例	本剤/Ld群 65例	本剤/BLd群 67例
sCR	5 (7.5)	4 (6.2)	6 (9.0)
CR	7 (10.4)	8 (12.3)	5 (7.5)
VGPR	31 (46.3)	30 (46.2)	37 (55.2)
PR	16 (23.9)	17 (26.2)	17 (25.4)
MR	0	3 (4.6)	0
SD	6 (9.0)	1 (1.5)	1 (1.5)
PD	0	0	0
NE	2 (3.0)	2 (3.1)	1 (1.5)
奏効 (sCR、CR、VGPR又はPR) (奏効率 [90%CI] (%))	59 (88.1 [79.5, 93.9])	59 (90.8 [82.6, 95.9])	65 (97.0 [90.9, 99.5])
VGPR以上の奏効 (sCR、CR又はVGPR) (奏効率 [90%CI] (%))	43 (64.2 [53.5, 73.9])	42 (64.6 [53.7, 74.5])	48 (71.6 [61.2, 80.6])

¹⁷⁾ 本剤/MPB群ではASCTの適応とならない未治療のMM患者、本剤/Ld群では再発又は難治性のMM患者、本剤/BLd群ではASCTの適応となる未治療のMM患者が、それぞれ組入れ対象とされた。

¹⁸⁾ 閾値奏効率は、①本剤/MPB群では、MPB（N Engl J Med. 2018; 378: 518-28）、②本剤/Ld群では、Ld（N Engl J Med. 2016; 375: 1319-31）、③本剤/BLd群ではBLd（N Engl J Med. 2017; 376: 1311-20）の臨床試験成績を参考に、それぞれ①PR以上が70%、②PR以上が75%、及び③VGPR以上が50%と設定された。

本剤/MPB 群の日本人患者における IMWG 基準に基づく中央判定による奏効率 [90%CI] (%) は 100 [47.3, 100] (4/4 例)¹⁹⁾ であった。

安全性について、本剤投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本剤/MPB 群 2/67 例 (3.0%)、本剤/Ld 群 1/65 例 (1.5%) 及び本剤/BLd 群 1/67 例 (1.5%) に認められた。死因は、本剤/MPB 群で好中球減少性敗血症及び肺臓炎各 1 例、本剤/Ld 群で心筋梗塞 1 例、本剤/BLd 群で呼吸不全 1 例であり、うち、本剤/MPB 群の好中球減少性敗血症及び肺臓炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかつた（日本人患者における死亡は認められなかつた）。

7.1.2.2 國際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1-1、5.3.5.1.1-2：3012 試験<2017 年 10 月～実施中 [データカットオフ日：2019 年 7 月 8 日] >）

再発又は難治性の MM 患者²⁰⁾（目標症例数：480 例、各群 240 例）を対象に、本剤と Dara-IV の有効性、安全性及び PK を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 18 の国又は地域、147 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で、本剤群では本剤（ダラツムマブ 1,800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を皮下投与、Dara-IV 群では Dara-IV 16 mg/kg を静脈内投与することとされた。いずれの群においても、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 522 例²¹⁾（本剤群 263 例、Dara-IV 群 259 例）が ITT 集団とされ（うち、日本人患者は本剤群 18 例、Dara-IV 群 24 例）、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 518 例（本剤群 260 例、Dara-IV 群 258 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本剤群 18 例、Dara-IV 群 24 例）。なお、最高血清中トラフ濃度（第 3 サイクルの第 1 日目投与前）の解析対象²²⁾は、本剤群 149 例、Dara-IV 群 146 例（うち、日本人患者は本剤群 5 例、Dara-IV 群 11 例）とされた。

本試験の主要評価項目は、IMWG 基準（Leukemia 2006; 20: 1467-73 等）に基づく中央判定による奏効率及び最高血清中トラフ濃度（第 3 サイクルの第 1 日目投与前）とされた。本試験では、①奏効率について、Dara-IV 群に対する本剤群の奏効率の比の 95%CI の下限値が非劣性マージンとされた 60%以上であり、かつ②最高血清中トラフ濃度について、Dara-IV 群に対する本剤群の幾何平均比の 90%CI の下限値が非劣性マージンとされた 80%以上の場合に、当該 2 群間での非劣性が検証されたとすることとされた²³⁾。なお、主要解析は、3012 試験に組み入れられた 480 例目の無作為化から約 6 カ月後の時点に実施することとされた²⁴⁾。

¹⁹⁾ 最良総合効果は、CR 1/4 例 (25%) 及び VGPR 3/4 例 (75%) であった。

²⁰⁾ PI 及び免疫調節薬を含む 3 レジメン以上の前治療歴がある、又は PI 及び免疫調節薬に治療抵抗性の MM 患者。

²¹⁾ 目標症例数について、試験開始時は 480 例（うち、日本人患者 42 例）と設定されたが、試験全体の患者組入れが予定より早く進行し、日本人患者が目標症例数に到達しなくなる可能性があったため、治験実施計画書が改訂され、日本人患者の目標症例数に到達するまで患者組入れが継続された。

²²⁾ 第 1 及び 2 サイクルで投与予定の治験薬を全て投与され、かつ、第 3 サイクル第 1 日目の投与の 8 時間前までに PK 評価用検体が採取できた患者。

²³⁾ 非劣性マージンの設定根拠については 7.R.2.2 参照。

²⁴⁾ 主要解析時点について、試験開始時は最終症例の無作為化から約 6 カ月後と設定されていたが、日本人患者が目標症例数に到達しない可能性があったことを考慮し、治験実施計画書が改訂され、日本人患者の登録を継続するとともに、主要解析時点を、480 例目が無作為化されてから約 6 カ月後の時点へと変更された。また、日本人の最終症例の無作為化から約 6 カ月後の時点において、追加解析が実施された。

有効性について、主要解析時点（2019年1月8日データカットオフ）におけるIMWG基準に基づく中央判定による奏効率の結果は表28のとおりであった。また、本剤群及びDara-IV群の最高血清中トラフ濃度（第3サイクルの第1日目投与前）はそれぞれ 593 ± 306 及び $522 \pm 226 \mu\text{g/mL}$ であり、最高血清中トラフ濃度の幾何平均比[90%CI]は107.93[95.74, 121.67]であった。以上の結果より、Dara-IV群に対する本剤群の非劣性が検証された。

表28 最良総合効果及び奏効率
(中央判定、主要解析時点、有効性の解析対象、2019年1月8日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	本剤群 263例	Dara-IV群 259例
sCR	2 (0.8)	2 (0.8)
CR	3 (1.1)	5 (1.9)
VGPR	45 (17.1)	37 (14.3)
PR	58 (22.1)	52 (20.1)
MR	25 (9.5)	28 (10.8)
SD	102 (38.8)	94 (36.3)
PD	19 (7.2)	27 (10.4)
NE	9 (3.4)	14 (5.4)
奏効(sCR、CR、VGPR又はPR) (奏効率[95%CI]%)	108 (41.1 [35.1, 47.3])	96 (37.1 [31.2, 43.3])
奏効率の比[95%CI]*	1.11 [0.89, 1.37]	

*：非劣性マージンを考慮したFarrington-Manning信頼区間

また、日本人患者におけるIMWG基準に基づく中央判定による奏効率は、本剤群38.9%（7/18例）、Dara-IV群29.2%（7/24例）であった（7.R.2.3参照）。

なお、再発²⁵⁾のMM患者の奏効率は、本剤群40.9%（18/44例）及びDara-IV群38.9%（14/36例）、難治性²⁶⁾のMM患者の奏効率は、本剤群41.3%（85/206例）及びDara-IV群36.7%（80/218例）であった。

安全性について、本剤投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本剤群14/260例（5.4%）、Dara-IV群19/258例（7.4%）に認められた。疾患進行（本剤群1例、Dara-IV群3例）以外の死因は、本剤群で、敗血症性ショック及び全身健康状態悪化各2例、心肺不全、腎不全、発熱性好中球減少症、脳梗塞、慢性心不全、リステリア症、多臓器機能不全症候群、呼吸不全及び呼吸不全/心不全各1例、Dara-IV群で、敗血症性ショック3例、全身健康状態悪化、肺炎及び敗血症各2例、心肺不全、ニューモシスチス・イロベチャ肺炎、B型肝炎再活性化、循環虚脱、脳浮腫、尿路感染及び肺感染各1例であった。このうち、本剤群の発熱性好中球減少症1例、Dara-IV群の敗血症2例、ニューモシスチス・イロベチャ肺炎及びB型肝炎再活性化各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡は、Dara-IV群で敗血症1例が認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった）。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第Ib相試験（CTD 5.3.5.2.2-2 : 1004 試験<2015年10月～実施中 [データカットオフ日： 20■年■月■日] >）

再発又は難治性のMM患者（目標症例数：パート1 48例、パート2 20例）を対象に、本剤の安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外11施設で実施された。

用法・用量は、1サイクルを28日間として、第1及び2サイクルはQW、第3～6サイクルはQ2W、

²⁵⁾直近の治療に対して奏効が得られ、治療終了後60日を過ぎてPDとなった患者。

²⁶⁾直近の治療中又は治療終了後60日以内に、Mタンパクの減少が25%未満であった、又はPDであった患者。

第7サイクル以降はQ4Wで、パート1では、①用時混合製剤（ダラツムマブ1,200mg及びrHuPH2030,000U）又は②用時混合製剤（ダラツムマブ1,800mg及びrHuPH2045,000U）を、パート2では、本剤（ダラツムマブ1,800mg及びrHuPH2030,000U）を皮下投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された78例（パート1：①の投与群8例、②の投与群45例、パート2：25例）全例に本剤が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、②の投与群1/45例（2.2%）に認められ、死因は疾患進行であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本剤の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、MM患者を対象とした国際共同第III試験（3012試験）及び国際共同第II相試験（2040試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における本剤の有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について（平成24年9月5日付け事務連絡）等に基づき、3012試験及び2040試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、MM患者に対する本剤の有効性は、Dara-IVと同様に期待できると判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、3012試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

3012試験が開始された2017年当時、NCCNガイドライン（v.3.2017）において、PI及び免疫調節薬による3レジメン以上の前治療歴を有する、又はPI及び免疫調節薬に治療抵抗性の再発又は難治性のMM患者に対する治療として、海外臨床試験成績（Lancet 2016; 387: 1551-60）に基づき、Dara-IV投与が推奨されていた。また、下記の点等を考慮すると、有効成分が本剤と共通するDara-IVと比較することで本剤の有効性を評価することは可能と考え、3012試験の対照群としてDara-IV群を設定した。

- 本剤は、Dara-IVと同様に、腫瘍増殖抑制作用を有するダラツムマブを含有し、皮下からのダラツムマブの拡散吸収を促進するrHuPH20を配合した皮下投与製剤であること。
- Dara-IVは他の抗悪性腫瘍剤との併用投与により本邦において承認を得ているが、本剤単独投与であれば、有効性、安全性及びPKを評価するにあたって他の抗悪性腫瘍剤の影響は受けないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、3012試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

以下の点等を考慮すると、奏効率及びダラツムマブの血清中トラフ濃度に係る達成基準を同時に満たすことを条件として Dara-IV に対する本剤の非劣性を評価することにより、本剤の有効性を評価可能と考え、3012 試験の主要評価項目を奏効率及びダラツムマブの最高血清中トラフ濃度（第 3 サイクルの第 1 日目投与前）と設定した。

- Dara-IV において、再発又は難治性の MM に対して time to event に関する評価項目を指標として有効性が既に示されていること。
- 本剤は、Dara-IV と同様に、腫瘍増殖抑制作用を有するダラツムマブを含有し、皮下からのダラツムマブの拡散吸収を促進する rHuPH20 を配合した皮下投与製剤であることを考慮すると、奏効率及びダラツムマブの血清中トラフ濃度について Dara-IV 投与時と同程度の結果が得られれば、Dara-IV で確認されている time to event に関する有効性が本剤投与時でも期待できると考えること。
- Dara-IV について、単独投与及び併用投与のいずれにおいても、第 3 サイクルの第 1 日目におけるダラツムマブのトラフ濃度と奏効率及び PFS との間に相関が認められたこと²⁷⁾。

なお、①奏効率及び②ダラツムマブのトラフ濃度に関する非劣性の判定基準については、以下の点等を考慮し、それぞれ Dara-IV 群に対する本剤群の①奏効率の比の 95%CI の下限値が 60%以上、及び②最高血清中トラフ濃度の幾何平均比の 90%CI の下限値が 80%以上を満たすことと設定した。

- 奏効率について、投与時間の差異等の Dara-IV に対する本剤の利便性等を踏まえると、Dara-IV 群の奏効率の 60%を維持することは、臨床的に許容されると考えること。なお、3012 試験と同様の対象患者における Dara-IV 単独投与時の奏効率²⁸⁾ が 29.2%であったこと等を考慮し、3012 試験における Dara-IV の奏効率を 30%と仮定した場合に、上記①の基準を満たすために本剤群で必要な最小の奏効率は 25%であり、3012 試験の対象患者において当該奏効率が得られることは臨床的意義があると考えること。
- 最高血清中トラフ濃度について、生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号）における生物学的同等性の判定基準は 90%CI の下限値が 80%とされていること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について一定の理解は可能であるものの、奏効率に関する非劣性マージンの適切性について明確に結論付けることには限界があることから、3012 試験の本剤群及び Dara-IV 群で認められた奏効率の大きさも踏まえて評価することが適切であると判断した。また、①3012 試験は time to event に関する評価項目を指標として本剤と Dara-IV を比較した臨床試験ではないこと、②既承認の Dara-IV は他の抗悪性腫瘍剤との併用で承認されている一方で、3012 試験は本剤及び Dara-IV 単独投与の臨床試験であること等を考慮すると、本剤の有効性評価については、3012 試験において副次評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS 及び OS の結果、並びに MM 患者を対象に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性を検討した国際共同第 II 相試験（2040 試験）の結果についても確認することとした。

²⁷⁾ 単独投与については海外第 I / II 相試験（GEN501 試験）及び海外第 II 相試験（2002 試験）の結果、併用投与については国際共同第 III 相試験（3003 試験）、海外第 I b 相試験（54767414MMY1001 試験）及び海外第 III 相試験（54767414MMY3004 試験）の結果に基づき検討された。

²⁸⁾ Dara-IV 単独投与での有効性が検討された海外第 II 相試験（2002 試験）の結果。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、本剤の有効性について、Dara-IV に対する本剤の非劣性が検討された 3012 試験成績、及び本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性が検討された 2040 試験成績に基づき、以下のように説明している。なお、3012 試験において、最初に設定されていた目標症例数である 480 例が登録された時点では日本人患者が目標症例数（42 例）に到達していなかったことから、治験実施計画書を改訂し、日本人患者が目標症例数に到達するまで患者の組入れが継続され、当該対応に伴う追加解析（日本人最終被験者の無作為化から 6 カ月後、データカットオフ日：2019 年 7 月 8 日）が実施された。当該改訂を踏まえ、日本人集団における評価は、主要解析時点に加え、追加解析時点についても検討することとした。

3012 試験において主要評価項目とされた、IMWG 基準に基づく中央判定による奏効率及び最高血清中トラフ濃度（第 3 サイクルの第 1 日目投与前）の結果から、Dara-IV 群に対する本剤群の非劣性が示された（7.1.2.2 参照）。なお、追加解析時点における Dara-IV 群に対する本剤群の、①奏効率の比 [95%CI] 及び②最高血清中トラフ濃度（第 3 サイクルの第 1 日目投与前）の幾何平均比 [90%CI] (%) は、それぞれ①1.10 [0.90, 1.35] 及び②110.30 [98.08, 124.05] であった。

また、感度解析及び補足的な解析として実施された、①ITT 集団での治験責任医師判定、②最初の 480 例²⁹⁾ の患者集団での中央判定、及び③PPS 解析対象集団³⁰⁾ での中央判定による奏効率について、Dara-IV 群に対する本剤群の比 [95%CI] は、それぞれ①1.11 [0.89, 1.37]、②1.07 [0.86, 1.33] 及び③1.14 [0.92, 1.41] であった。

なお、本試験では、主要評価項目において非劣性が示された場合に、副次評価項目について、①infusion reaction³¹⁾ の発現率、②PFS、③VGPR 以上の奏効が認められた患者の割合、④OS の順序で階層的な仮説検定を実施する計画とされていた。上記①の infusion reaction の発現率では Dara-IV 群に対する本剤群の統計学的な有意差が認められたものの、上記②の PFS では統計学的な有意差は認められなかった。

副次評価項目の一つとされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS の主要解析時点の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 29 及び図 2 のとおりであった。

表 29 PFS の主要解析時点での解析結果 (ITT 集団、中央判定、2019 年 1 月 8 日データカットオフ)

	本剤群	Dara-IV 群
例数	263	259
死亡又は増悪数 (%)	133 (50.6)	133 (51.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.59 [4.67, 7.56]	6.08 [4.67, 8.31]
ハザード比*1 [95%CI]	0.99 [0.78, 1.26]	
p 値 (片側) *2	0.9258	

*1 : ベースラインの体重（65 kg 以下、65 kg 超 85 kg 以下、85 kg 超）、前治療数（4 回以下、4 回超）、骨髄腫の型（IgG 型、非 IgG 型）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2 : 層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）

²⁹⁾ 主要解析の対象は、3012 試験に組み入れられた 522 例であるが、主要解析時点は、最初の 480 例の無作為化から約 6 カ月後とされた。

³⁰⁾ 本剤群 257 例、Dara-IV 群 257 例。

³¹⁾ 治験実施計画書で規定された、治験担当医師がダラツムマブの投与に伴う infusion reaction と判定した有害事象に基づく集計。

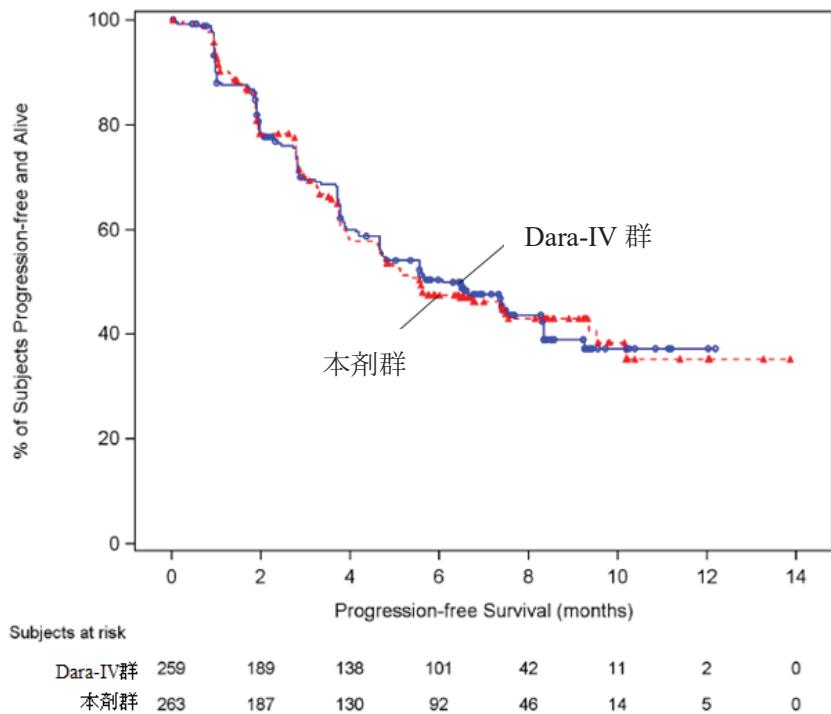


図 2 PFS の主要解析時点での Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2019 年 1 月 8 日データカットオフ)

また、副次評価項目の一つとされた OS について、主要解析時点の結果並びに Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 30 及び図 3 のとおりであった。

表 30 OS の主要解析時点での解析結果 (ITT 集団、2019 年 1 月 8 日データカットオフ)

	本剤群	Dara-IV 群
例数	263	259
死亡数 (%)	45 (17.1)	48 (18.5)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	NE [11.63, NE]	13.08 [NE, NE]
ハザード比 ^{*1} [95%CI]		0.90 [0.59, 1.35]
p 値 (片側) ^{*2}		0.6032

*1：ベースラインの体重（65 kg 以下、65 kg 超 85 kg 以下、85 kg 超）、前治療数（4 回以下、4 回超）、骨髄腫の型（IgG 型、非 IgG 型）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）

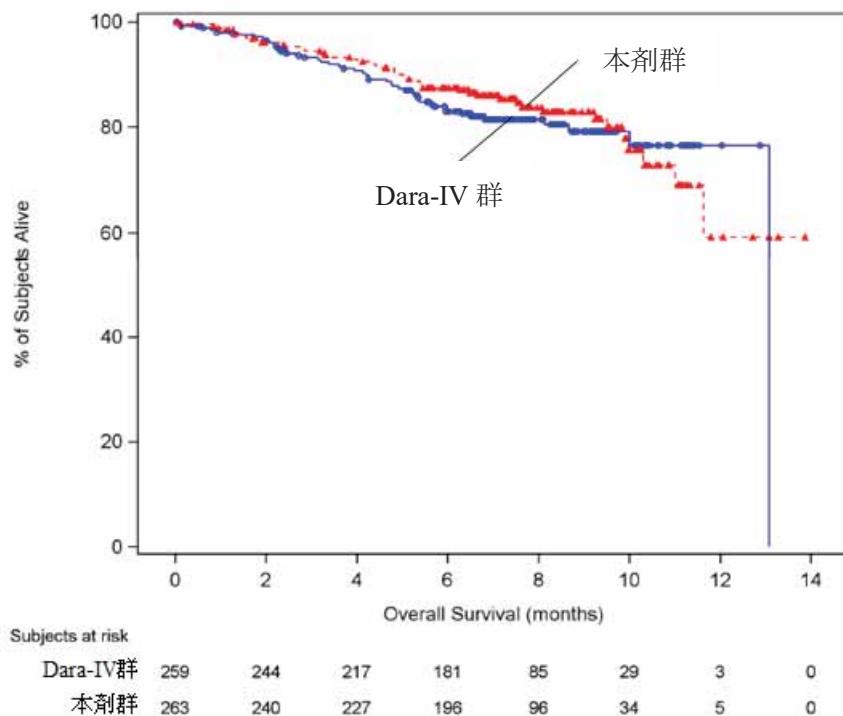


図3 OS の主要解析時点の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2019年1月8日データカットオフ)

日本人集団における、主要解析及び追加解析時点での Dara-IV 群に対する本剤群の奏効率の比 [95%CI] は表 31 のとおりであった³²⁾。また、同様に、①主要解析時点及び②追加解析時点での最高血清中トラフ濃度³³⁾ (第 3 サイクルの第 1 日目投与前) の幾何平均比 [90%CI] は、それぞれ①131.34 [88.96, 193.91] 及び②148.02 [113.32, 193.34] であった。

³²⁾ 全体集団における Dara-IV 群に対する本剤群の奏効率の比 [95%CI] について、主要解析時点では 1.11 [0.89, 1.37] 、追加解析時点では 1.10 [0.90, 1.35] であった。

³³⁾ 日本人集団における、①本剤群及び②Dara-IV 群の最高血清中トラフ濃度は、主解析時点でそれぞれ① $805 \pm 301 \mu\text{g/mL}$ (5 例) 及び② $616 \pm 230 \mu\text{g/mL}$ (11 例) 、追加解析時点でそれぞれ① $886 \pm 339 \mu\text{g/mL}$ (13 例) 及び② $592 \pm 217 \mu\text{g/mL}$ (14 例) であった。また、全体集団における Dara-IV 群に対する本剤群の最高血清中トラフ濃度の幾何平均比 [90%CI] (%) について、主要解析時点では 107.93 [95.74, 121.67] 、追加解析時点では 110.30 [98.08, 124.05] であった。

表31 日本人集団における最良総合効果及び奏効率（ITT集団、中央判定）

最良総合効果	例数 (%)			
	主要解析時点 ^{*1}		追加解析時点 ^{*2}	
	本剤群 18例	Dara-IV群 24例	本剤群 18例	Dara-IV群 24例
sCR	0	0	0	0
CR	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
VGPR	2 (11.1)	3 (12.5)	7 (38.9)	5 (20.8)
PR	5 (27.8)	3 (12.5)	4 (22.2)	7 (29.2)
MR	0	5 (20.8)	0	3 (12.5)
SD	7 (38.9)	5 (20.8)	5 (27.8)	4 (16.7)
PD	2 (11.1)	4 (16.7)	2 (11.1)	4 (16.7)
NE	2 (11.1)	3 (12.5)	0	0
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI] (%))	7 (38.9 [17.3, 64.3])	7 (29.2 [12.6, 51.1])	11 (61.1 [35.7, 82.7])	13 (54.2 [32.8, 74.4])
奏効率の比 [95%CI] ^{*3}	1.33 [0.57, 3.10]		1.13 [0.64, 1.93]	

*1：データカットオフ日（2019年1月8日）、*2：データカットオフ日（2019年7月8日）、*3：非劣性マージンを考慮したFarrington-Manning信頼区間

2040試験の本剤/MPB群、本剤/Ld群及び本剤/BLd群において、主要評価項目とされたIMWG基準に基づく中央判定による奏効率の90%CIの下限値は、いずれも事前に設定された奏効率の閾値（本剤/MPB群及び本剤/Ld群ではPR以上の奏効率がそれぞれ70及び75%、本剤/BLd群ではVGPR以上の奏効率が50%と設定された）を上回った（7.1.2.1参照）。加えて、2040試験の奏効率の結果は、既承認のDara-IV/MPB投与時及びDara-IV/Ld投与時の奏効（PR以上）率（奏効率[90%CI] (%)）：それぞれ86.8 [83.3, 89.7] 及び88.7 [85.1, 91.7] ³⁴⁾と比較して、明確な差異は認められなかった。

また、2040試験における本剤/MPB群の日本人患者の奏効率[90%CI] (%)は100% [47.3, 100] (4/4例)であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、MM患者に対して、本剤は、Dara-IVと同様の有効性が期待できると判断した。

- 以下の点に加えて、3012試験の本剤群及びDara-IV群で認められた奏効率の群間差の結果等を考慮すると、Dara-IV群に対する本剤群の非劣性が示されたと考えること。
 - 3012試験において、事前に設定された非劣性の判定基準を満たしたこと。
 - ITT集団において、奏効率にかかる非劣性の評価を行う上で問題となる治験実施計画書からの逸脱例は認められなかったこと。
 - 3012試験の対象患者等は、奏効率の非劣性マージンの設定に際し参考とされたDara-IV単独投与の臨床試験（2002試験）と同様であり、また、当該試験と3012試験のDara-IV群の奏効率の結果は概ね同程度であったこと。
- 3012試験において、副次評価項目とされたPFS及びOSについて、Dara-IV群と比較して本剤群で明確な差異は認められなかったこと。

³⁴⁾ ASCTの適応とならない未治療のMM患者を対象とした国際共同第III相試験（3007試験）におけるDara-IV/MPB群の奏効率の結果（「令和元年7月16日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注100mg、同点滴静注400mg」参照）、及び再発又は難治性のMM患者を対象とした国際共同第III相試験（3003試験）におけるDara-IV/Ld群の奏効率の結果（「平成29年8月30日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注100mg、同点滴静注400mg」参照）。

- MM 患者を対象とした 2040 試験において、未治療の患者に対する本剤/MPB 並びに再発又は難治性の患者に対する本剤/Ld との併用投与時の奏効率は、既承認の Dara-IV と MPB 又は Ld との併用投与時の奏効率と比較して明確な差異は認められなかったこと。
- 3012 試験及び 2040 試験における日本人患者数は限られており評価には限界があるものの、以下の点等を考慮すると、日本人患者においても本剤の有効性は期待できると考えること。
 - 3012 試験における、主要評価項目における評価指標の一つである Dara-IV 群に対する本剤群の奏効率の比について、全体集団と日本人集団との間で明確な差異は認められていないと考えること。また、もう一つの評価指標である Dara-IV 群に対する本剤群の最高血清中トラフ濃度の比について、全体集団と比較して日本人集団で高値を示す傾向が認められ、当該差異の要因は体重差が影響した可能性があるものの、両集団の個別値の分布は概ね重なっていたことを踏まえると、本剤の PK に明確な国内外差は認められていないこと（6.2.4、6.2.6 参照）。
 - 2040 試験の本剤/MPB 群において、全体集団の有効性と明確な差異は認められなかったこと。
 - MM の診断及び治療体系並びにダラツムマブの PK に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 29 年 8 月 30 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」等参照）。
 - Dara-IV の既承認の効能・効果及び用法・用量において、有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 29 年 8 月 30 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」等参照）。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、MM 患者に対する本剤投与時に特に注意を要する有害事象は、Dara-IV の既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象（infusion reaction、骨髓抑制、感染症、溶血、TLS、HBV の再活性化及び間質性肺疾患）（「平成 29 年 8 月 30 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」、「令和元年 7 月 16 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」、「令和元年 11 月 7 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」及び「令和 2 年 10 月 9 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」参照）であると判断した。

また、機構は、本剤投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本剤投与は容忍可能であると判断した。

7.R.3.1 本剤投与に係る安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、3012 試験において認められた安全性情報を基に、本剤投与の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、以下のように説明している。

3012 試験における安全性の概要は、表 32 のとおりであった。

表 32 安全性の概要（3012 試験）

	例数 (%)					
	全体		日本人患者		外国人患者	
	本剤群 260 例	Dara-IV 群 258 例	本剤群 18 例	Dara-IV 群 24 例	本剤群 242 例	Dara-IV 群 234 例
全有害事象	233 (89.6)	237 (91.9)	18 (100)	23 (95.8)	215 (88.8)	214 (91.5)
Grade 3 以上の有害事象	128 (49.2)	134 (51.9)	10 (55.6)	10 (41.7)	118 (48.8)	124 (53.0)
死亡に至った有害事象	16 (6.2)	18 (7.0)	1 (5.6)	1 (4.2)	15 (6.2)	17 (7.3)
重篤な有害事象	76 (29.2)	88 (34.1)	2 (11.1)	7 (29.2)	74 (30.6)	81 (34.6)
投与中止に至った有害事象	19 (7.3)	22 (8.5)	0	0	19 (7.9)	22 (9.4)
休薬に至った有害事象	77 (29.6)	80 (31.0)	5 (27.8)	7 (29.2)	72 (29.8)	73 (31.2)

3012 試験において、Dara-IV 群と比較して本剤群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、好中球減少症（本剤群：51 例（19.6%）、Dara-IV 群：35 例（13.6%）、以下、同順）であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（34 例（13.1%）、20 例（7.8%））であった。同様に、発現率が 1%以上高かった死亡に至った有害事象、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象、治験薬の投与中止及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

3012 試験の本剤群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった有害事象は、好中球減少症（日本人患者：7 例（38.9%）、外国人患者：44 例（18.2%）、以下、同順）、上咽頭炎（5 例（27.8%）、20 例（8.3%））、倦怠感（3 例（16.7%）、0 例）、C-反応性蛋白增加（2 例（11.1%）、2 例（0.8%））、しゃっくり、上気道の炎症及び皮膚乾燥（各 2 例（11.1%）、0 例）であった。同様に、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（5 例（27.8%）、29 例（12.0%））及びリンパ球減少症（3 例（16.7%）、11 例（4.5%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、C-反応性蛋白增加（2 例（11.1%）、0 例）であった。日本人患者で複数例に認められ、かつ外国人患者と比較して発現率が高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構は、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時と既承認の Dara-IV と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時との間での安全性プロファイルの差異について説明を求める、申請者は以下のように回答した。

再発又は難治性の MM 患者を対象とした 2040 試験の本剤/Ld 群及び国際共同第Ⅲ相試験（3003 試験）の Dara-IV/Ld 群³⁵⁾、並びに ASCT の適応とならない未治療の MM 患者を対象とした 2040 試験の本剤/MPB 群及び国際共同第Ⅲ相試験（3007 試験）の Dara-IV/MPB 群³⁶⁾における安全性の概要は、表 33 とおりであった。

³⁵⁾ 1 サイクルを 28 日間として、Ld（レナリドミド 25 mg を第 1～21 日目に QD で経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与）との併用で、Dara-IV 16 mg/kg を、第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で静脈内投与することとされた。

³⁶⁾ 1 サイクルを 42 日間として、MPB（ボルテゾミブ 1.3 mg/m² を、第 1 サイクルの第 1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目、第 2～9 サイクルの第 1、8、22 及び 29 日目に皮下又は静脈内投与、メルファラン 9 mg/m² 及びプレドニゾロン又は prednisone（本邦未承認）60 mg/m² を各サイクルの第 1～4 日目に経口投与）との併用で、Dara-IV 16 mg/kg を、第 1 サイクルは QW、第 2～9 サイクルは Q3W で静脈内投与、第 10 サイクル以降では、1 サイクルを 28 日間として、本剤 16 mg/kg を Q4W で静脈内投与することとされた。

**表 33 2040 試験の本剤/Ld 群及び 3003 試験の Dara-IV/Ld 群、
2040 試験の本剤/MPB 群及び 3007 試験の Dara-IV/MPB 群における安全性の概要³⁷⁾**

	例数 (%)			
	2040 試験	3003 試験	2040 試験	3007 試験
	本剤/Ld 群 65 例	Dara-IV/Ld 群 283 例	本剤/MPB 群 67 例	Dara-IV/MPB 群 333 例
全有害事象	65 (100)	277 (97.9)	67 (100)	311 (93.4)
Grade 3 以上の有害事象	49 (75.4)	205 (72.4)	45 (67.2)	230 (69.1)
死亡に至った有害事象	1 (1.5)	9 (3.2)	2 (3.0)	13 (3.9)
重篤な有害事象	23 (35.4)	99 (35.0)	24 (35.8)	109 (32.7)
投与中止 ¹⁾ に至った有害事象	3 (4.6)	16 (5.7)	2 (3.0)	11 (3.3)
休薬 ²⁾ に至った有害事象	40 (61.5)	206 (72.8)	31 (46.3)	186 (55.9)
減量 ³⁾ に至った有害事象	34 (52.3)	127 (44.9)	27 (40.3)	108 (32.4)

*1：本剤及び Dara-IV を含むすべての治験薬の投与中止、*2：本剤、Dara-IV 又は併用薬のいずれか 1 剤以上の休薬、*3：併用薬のいずれか 1 剤以上の減量。なお、本剤及び Dara-IV の減量基準は設定されなかった。

Dara-IV/Ld 群と比較して本剤/Ld 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は認められず、同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症（本剤/Ld 群 7 例（10.8%）、Dara-IV/Ld 群 15 例（5.3%）、以下同順）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、好中球減少症（3 例（4.6%）、2 例（0.7%））、発熱（2 例（3.1%）、3 例（1.1%））、急性腎障害（2 例（3.1%）、2 例（0.7%））及び心不全（2 例（3.1%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は肺炎（2 例（3.1%）、3 例（1.1%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、5%以上高かった治験薬の休薬及び減量に至った有害事象は認められなかった。

Dara-IV/MPB 群と比較して本剤/MPB 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、貧血（本剤/MPB 群 24 例（35.8%）、Dara-IV/MPB 群 79 例（23.7%）、以下同順）、悪心（24 例（35.8%）、55 例（16.5%））、末梢性感覺ニューロパチー（23 例（34.3%）、80 例（24.0%））、便秘（23 例（34.3%）、55 例（16.5%））、発熱（21 例（31.3%）、64 例（19.2%））、無力症（15 例（22.4%）、32 例（9.6%））、リンパ球減少症（14 例（20.9%）、27 例（8.1%））、不眠症（13 例（19.4%）、15 例（4.5%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（本剤/MPB 群 22 例（32.8%）、Dara-IV/MPB 群 27.6%（92 例））及びリンパ球減少症（14 例（20.9%）、17 例（5.1%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱（5 例（7.5%）、4 例（1.2%））、発熱性好中球減少症（2 例（3.0%）、2 例（0.6%））、低血圧（2 例（3.0%）、1 例（0.3%））及び好中球減少性敗血症（2 例（3.0%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象、5%以上高かった治験薬の休薬及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3012 試験において、Dara-IV 群と比較して本剤群で発現率が高かった有害事象については、本剤投与により発現する事象として注意が必要である。

また、本剤投与の安全性の国内外差について、日本人患者数が極めて限られていることから、3012 試験の結果を基に当該投与の安全性の国内外差について明確に結論付けることは困難であるが、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。

³⁷⁾ 主要解析時点の観察期間（中央値）が 2040 試験では、本剤/MPB 群 6.90 カ月、本剤/Ld 群 7.13 カ月であったが、3007 試験（Dara-IV/MPB 群 16.89 カ月）及び 3003 試験（Dara-IV/Ld 群 13.60 カ月）の観察期間と異なるため、各被験者の治験薬投与開始から 6 カ月までの結果で比較した。

Dara-IV の既承認の用法・用量である、Dara-IV/Ld 投与及び Dara-IV/MPB 投与との安全性の比較について、3003 試験の Dara-IV/Ld 群又は 3007 試験の Dara-IV/MPB 群と比較して、2040 試験の本剤/Ld 群又は本剤/MPB 群で発現率が高かった事象には注意が必要である。

しかしながら、①他の抗悪性腫瘍剤との併用投与を含め本剤投与時に認められた有害事象は、いずれも Dara-IV 又は併用投与する抗悪性腫瘍剤（レナリドミド、ボルテゾミブ、メルファラン、プレドニゾロン又は DEX）の既知の有害事象であること、②Dara-IV の既承認の用法・用量と比較して、未治療、再発又は難治性の MM 患者に対する本剤併用投与で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、MM 患者において、本剤投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、本剤は Dara-IV と投与速度及び投与経路が異なることを踏まえ、infusion reaction 及び注射部位反応に着目して検討を行った。

7.R.3.2 infusion reaction

① 発現状況及び発現時期について

申請者は、本剤投与による infusion reaction の発現状況について、以下のように説明している。

Infusion reaction に関する有害事象として、本剤の投与開始日から投与翌日までに発現した 196 の MedDRA PT (MedDRA ver.21.1) に該当する事象³⁸⁾ を集計した。

3012 試験における infusion reaction の発現状況は、表 34 のとおりであった。

³⁸⁾ 腹部不快感、腹痛、上腹部痛、抑うつ気分を伴う適応障害、激越、アレルギー性咳嗽、アレルギー性呼吸器症状、貧血、狭心症、不安、関節痛、窒息、喘息、背部痛、血圧上昇、骨痛、徐脈、呼吸音異常、気管支痙攣、白内障、胸部不快感、胸痛、悪寒、冷汗、結膜充血、結膜浮腫、結膜炎、咳嗽、サイトカイン放出症候群、譫妄、うつ病、アレルギー性皮膚炎、下痢、浮動性めまい、体位性めまい、薬物過敏症、咽喉乾燥、異常感覺、味覚異常、消化不良、嚥下障害、発声障害、呼吸困難、耳そう痒症、心電図 QT 延長、口蓋垂腫大、紅斑、多形紅斑、溢出、眼のアレルギー、眼脂、眼の障害、眼刺激、眼そう痒症、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面痛、疲労、冷感、体温変動感、側腹部痛、潮紅、単径部痛、喀血、頭痛、心拍数増加、ほてり、多汗症、過敏症、高血圧、高血圧クリーゼ、高熱、口の感覺鈍麻、低圧症、低血糖、低血圧、低体温、低酸素症、思考散乱、インフルエンザ様疾患、注入に伴う反応、注入部位内出血、注入部位そう痒感、注入部位発疹、注入部位熱感、注射部位紅斑、流涙増加、喉頭不快感、喉頭浮腫、喉頭狭窄、アレルギー性喉頭炎、喉頭痙攣、喉頭刺激感、口唇そう痒症、口唇腫脹、意識消失、倦怠感、縮瞳、筋不快感、筋痙攣、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格痛、筋肉痛、鼻閉、鼻部不快感、鼻部障害、鼻閉塞、鼻浮腫、鼻そう痒症、上咽頭炎、恶心、神経過敏、非心臓性胸痛、眼充血、嚥下痛、粘膜浮腫、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、口腔咽頭腫脹、酸素飽和度低下、疼痛、口蓋浮腫、動悸、錯覚、口の錯覚、副鼻腔不快感、眼窩周囲腫脹、咽頭浮腫、咽頭異常感覺、咽頭腫脹、湿性咳嗽、呼気延長、そう痒症、アレルギー性そう痒症、全身性そう痒症、肺水腫、発熱、ラ音、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、赤血球凝集、気道うっ血、鼻炎、アレルギー性鼻炎、鼻漏、低音性連続性ラ音、流涎過多、季節性アレルギー、分泌物分泌、苦悶感、洞性徐脈、副鼻腔うっ血、副鼻腔障害、副鼻腔痛、洞性頻脈、皮膚病変、皮膚反応、くしゃみ、会話障害、上気道性喘鳴、窒息感、上室性頻脈、顔面腫脹、眼瞼腫脹、失神、頻脈、頻呼吸、味覚障害、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、血小板減少症、舌浮腫、舌そう痒症、振戦、上気道感染、上気道咳症候群、尋麻疹、血管拡張、心室性頻脈、回転性めまい、霧視、嘔吐、喘鳴、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー性輸血反応、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様ショック、アナフィラキシー様反応、透析膜反応、及び羊水塞栓症

表 34 いずれかの群で発現率が 5%以上の infusion reaction の発現状況（3012 試験）

MedDRA PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	本剤群 260 例		Dara-IV 群 258 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	140 (53.8)	21 (8.1)	155 (60.1)	35 (13.6)
貧血	21 (8.1)	10 (3.8)	18 (7.0)	10 (3.9)
疲労	17 (6.5)	0	9 (3.5)	0
下痢	16 (6.2)	0	12 (4.7)	0
発熱	16 (6.2)	0	9 (3.5)	0
悪寒	13 (5.0)	1 (0.4)	30 (11.6)	2 (0.8)
血小板減少症	13 (5.0)	3 (1.2)	15 (5.8)	5 (1.9)
呼吸困難	11 (4.2)	1 (0.4)	25 (9.7)	2 (0.8)
恶心	11 (4.2)	0	18 (7.0)	0
咳嗽	10 (3.8)	1 (0.4)	16 (6.2)	0
背部痛	10 (3.8)	0	13 (5.0)	3 (1.2)
高血圧	8 (3.1)	4 (1.5)	17 (6.6)	9 (3.5)
嘔吐	5 (1.9)	0	13 (5.0)	1 (0.4)
頭痛	5 (1.9)	0	13 (5.0)	1 (0.4)

重篤な infusion reaction は、本剤群 5 例（1.9%：発熱 2 例、胸痛、頻脈、酸素飽和度低下、骨痛、咳嗽及び高血圧各 1 例（重複あり））、Dara-IV 群 5 例（1.9%：発熱、血圧上昇、気管支痙攣、低血圧及び嘔吐各 1 例（重複あり））に認められ、本剤群及び Dara-IV 群のいずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った infusion reaction は Dara-IV 群 2 例（0.8%）に認められた。治験薬の休薬に至った infusion reaction は Dara-IV 群で 3 例（1.2%）に認められた。死亡に至った infusion reaction は認められなかった。

また、本剤投与による infusion reaction の発現時期について、3012 試験における本剤の投与時期別の infusion reaction の発現状況は表 35 のとおりであり、投与開始から infusion reaction 発現までの中央値（範囲）は、本剤群では 224 分（3～1,900 分）、Dara-IV 群では 85 分（10～1,440 分）であった³⁹⁾。

表 35 投与時期別の infusion reaction の発現状況（3012 試験）

投与時期 (サイクル数)	本剤群				Dara-IV 群			
	症例数	例数 (%)			症例数	例数 (%)		
		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)
1	260	98 (37.7)	13 (5.0)	98 (37.7)	258	125 (48.4)	26 (10.1)	125 (48.4)
2	246	36 (14.6)	2 (0.8)	17 (6.9)	244	41 (16.8)	5 (2.0)	17 (7.0)
3	221	16 (7.2)	1 (0.5)	7 (3.2)	220	19 (8.6)	1 (0.5)	3 (1.4)
4	199	21 (10.6)	1 (0.5)	6 (3.0)	196	7 (3.6)	1 (0.5)	4 (2.0)
5	168	8 (4.8)	1 (0.6)	4 (2.4)	178	9 (5.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
6	144	7 (4.9)	2 (1.4)	2 (1.4)	154	7 (4.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
7～	132	32 (24.2)	2 (1.5)	6 (4.5)	139	23 (16.5)	2 (1.4)	4 (2.9)

② 前投与及び後投与について

申請者は、3012 試験及び 2040 試験における本剤投与時の前投与及び後投与について、以下のように説明している。

³⁹⁾ 発現時刻を正確に記録している症例（本剤群 49 例、Dara-IV 群 105 例）の結果に基づく集計。なお、発現時刻の記録がない症例を含め、1 及び 2 日目をそれぞれ 1,440 分、2,880 分として集計した場合、本剤群（140 例）で 1,440 分（3～2,880 分）、Dara-IV 群（155 例）で 120 分（10～2,880 分）であった。

3012 試験において、本剤投与の 1~3 時間前（1 時間前が望ましい）に下記の薬剤を前投与する旨が設定された⁴⁰⁾。

- 解熱鎮痛剤：アセトアミノフェン 650~1,000 mg の静脈内投与又は経口投与。
- 抗ヒスタミン剤：ジフェンヒドラミン 25~50 mg 又は同等品の静脈内投与又は経口投与（ただし、プロメタジンの静脈内投与は避けること）。
- 副腎皮質ステロイド：最初の 2 回の投与については、メチルプレドニゾロン 100 mg 静脈内投与若しくは経口投与、又は同等薬を投与すること。最初の 2 回の投与で infusion reaction が認められなかった場合、メチルプレドニゾロン 60 mg 又はメチルプレドニゾロンの代替薬の使用も可能。

また、3012 試験において、下記の薬剤を後投与する旨が設定された。

- 治験薬投与後の 2 日間（治験薬投与の翌日から開始）は、長時間又は中時間作用型副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾロン 20 mg）静脈内投与若しくは経口投与、又は同等薬を投与すること。最初の 3 回の投与後に infusion reaction が認められなかつた場合、医師による判断で副腎皮質ステロイドの後投薬を行うことができる。
- 呼吸器合併症のリスクが高い患者（一秒量が 80%未満の慢性閉塞性肺疾患患者又は喘息）に対しては、後投与として、抗ヒスタミン剤（本剤投与の翌日から 2 日間）、短時間若しくは長時間作用型吸入 β_2 刺激剤、吸入ステロイド剤又は吸入抗コリン剤の使用を考慮すること。
- 4 回目投与後までに infusion reaction が認められなかつた場合には、医師の判断により吸入薬等による後投与を中止できる。

2040 試験における前投与及び後投与は、副腎皮質ステロイド以外は 3012 試験と同様の設定であった。当該副腎皮質ステロイドの設定について、3012 試験では本剤単独投与であったことから副腎皮質ステロイドの前投与及び後投与が設定された一方で、2040 試験では、前投与として、DEX 20 mg 又は同等薬を投与することとされたが、併用する抗悪性腫瘍剤に副腎皮質ステロイドが含まれることから、後投与は設定されなかつた。

本邦で既承認の Dara-IV は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与であり、本剤も同様に他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与するにあたり、当該併用療法には副腎皮質ステロイドが含まれることから、副腎皮質ステロイドに関する後投与は、必要に応じて使用することとした上で、Dara-IV と同様に前投与及び後投与について、用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

③ 本剤の投与速度について

申請者は、本剤の投与速度について、以下のように説明している。

3012 試験において、本剤は約 3~5 分かけて手動注入により皮下投与することとされた。また、本剤投与により infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与について下記のように対応することとされた。

- Grade 1~3 の場合：本剤の投与を中断する。Grade 1 又は 2 の場合、infusion reaction の症状が消失した場合、再開できる。Grade 3 の場合は、中断前の半分以下の投与速度で再開できる。ただし、Grade 3 が 3 回発現した場合は、本剤の投与を中止する。

⁴⁰⁾ ロイコトリエン阻害剤を前投与することで、infusion reaction の発現が減少するという報告があつたことから、第 1 サイクルの第 1 日目にはロイコトリエン阻害剤の前投薬も任意で使用可能とされた。

- Grade 4 の場合：本剤の投与を中止する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本剤投与により、本剤との因果関係が否定されていない重篤な infusion reaction が複数例に認められていること等を考慮すると、本剤投与時には Dara-IV 投与時と同様に、infusion reaction の発現に注意が必要である。また、Dara-IV 投与時と同様に infusion reaction は初回投与時に最も多く認められており、複数サイクル投与後に infusion reaction が初めて発現した患者、及び infusion reaction が複数回発現した患者も認められていることを考慮すると、当該状況も含め、臨床試験における infusion reaction の発現状況等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。なお、infusion reaction の発現時期について、本剤は、Dara-IV 群と比較して投与開始から infusion reaction 発現までの中央値が長い傾向が認められたことから、当該内容については資材等を用いて医療現場に情報提供する必要があると考える。

また、3012 試験で設定された前投与、後投与、投与速度及び infusion reaction 発現時の本剤の中止、投与中止等の基準については、添付文書等を用いて適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.3 注射部位反応

申請者は、本剤投与による注射部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

3012 試験の本剤群及び 2040 試験で、治験担当医師が本剤投与に伴う注射部位反応と判定した有害事象を注射部位反応に関連する有害事象とした。

表 36 いずれかの群で発現率が 1%以上の全 Grade の注射部位反応の発現状況（3012 試験及び 2040 試験）

MedDRA PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	3012 試験		2040 試験	
	本剤群 260 例	本剤/MPB 群 67 例	本剤/Ld 群 65 例	本剤/BLd 群 67 例
注射部位反応	18 (6.9)	4 (6.0)	2 (3.1)	9 (13.4)
注射部位紅斑	4 (1.5)	2 (3.0)	0	5 (7.5)
紅斑	2 (0.8)	0	1 (1.5)	1 (1.5)
注射部位そう痒感	2 (0.8)	1 (1.5)	0	0
皮下出血	1 (0.4)	1 (1.5)	0	0
注射部位出血	1 (0.4)	0	1 (1.5)	0
注射部位発疹	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)
発疹	0	0	0	2 (3.0)
注射部位硬結	0	0	0	1 (1.5)

Grade 3 以上の注射部位反応、死亡に至った注射部位反応、重篤な注射部位反応、並びに治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った注射部位反応は認められなかった。

また、申請者は、本剤の注射部位反応を考慮した皮下投与方法について、以下のように説明している。

3012 試験では、本剤の皮下投与方法は下記のとおり設定されていた。

- ① 本剤は 1 回当たりの投与量を 15 mL として 3~5 分かけて皮下投与する⁴¹⁾。

⁴¹⁾ 患者が痛み等を感じ、投与速度を減速しても軽減しない場合には、投与残液を左右反対側の部位に投与してもよい、と設定されていた。

- ② 投与部位については、本剤投与による注射部位反応を考慮して、腹部の皮下⁴²⁾に左右交互に投与する。

上記①について、1回の投与で同一カ所に投与できなかつた事例は1件のみであり、99.9% (4,171/4,172回) は1回で同一カ所に投与可能であったことから、当該投与方法にて適切に投与することが可能と考える。また、上記②について、3012試験の本剤群における注射部位反応の発現時期の中央値(範囲)は投与後5.5(0~6,821)分であり、最大でも投与後4.7日以内の発現であったことから、本剤の用法・用量で規定した投与間隔を考慮すると、必ずしも左右交互に実施する必要はないと考える。

以上より、本剤の皮下投与にあたっては、左右交互に実施する必要はないものの、同一部位への反復注射は行わないこと、及び皮膚の発赤、挫傷、圧痛、硬結又は瘢痕がある部位には注射しないことについて、添付文書を用いて注意喚起することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本剤投与時において、重篤な注射部位反応及びGrade 3以上の注射部位反応は認められていないものの、本剤の投与経路は皮下投与であること等を考慮すると、本剤投与時には注射部位反応の発現について注意する必要があると考える。また、3012試験において認められた注射部位反応の発現時期を考慮すると、皮下投与方法に関する申請者の説明は理解可能と考える。ただし、3012試験で設定された投与方法により本剤は忍容可能であったことを考慮すると、3012試験で設定された皮下投与方法、注射部位反応の発現期間等については、資材等を用いて医療現場に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 体重の影響について

申請者は、本剤のPKは体重による影響を受ける可能性が示唆されたこと(6.2.4参照)を踏まえ、本剤の体重別の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

体重別の有効性及び安全性について、55kg以下、55kg超65kg以下、65kg超85kg以下及び85kg超の各集団に区分して検討を行った。

① 体重別の有効性について

3012試験、2040試験の本剤/Ld群及び3003試験のDara-IV/Ld群、2040試験の本剤/MPB群及び3007試験のDara-IV/MPB群の奏効率⁴³⁾は、それぞれ表37~39のとおりであった。

**表37 単独投与時における体重別の奏効率
(3012試験、中央判定、有効性の解析対象、2019年7月8日データカットオフ)**

体重	本剤群		Dara-IV群	
	例数	奏効率 [95%CI] (%)	例数	奏効率 [95%CI] (%)
55kg以下	36	33.3 [18.6, 51.0]	41	51.2 [35.1, 67.1]
55kg超65kg以下	59	55.9 [42.4, 68.8]	52	34.6 [22.0, 49.1]
65kg超85kg以下	102	37.3 [27.9, 47.4]	105	41.0 [31.5, 51.0]
85kg超	66	47.0 [34.6, 59.7]	61	32.8 [21.3, 46.0]

⁴²⁾ 肋骨下部から臍のくびれ部分までの間、臍の右側又は左側約3インチ(約7.5cm)の腹部の圧痛、内出血、刺青による腫脹、又は硬化のない部位(左右上下4カ所)。

⁴³⁾ 主要解析時点の観察期間が2040試験と3003試験及び3007試験では異なるため、各患者の治験薬投与開始から6カ月までの奏効率とした。

表 38 Ld 併用時における体重別の奏効率（2040 試験及び 3003 試験、中央判定、有効性の解析対象）

体重	本剤/Ld 群（2040 試験）		Dara-IV/Ld 群（3003 試験）	
	例数	奏効率 [95%CI] (%)	例数	奏効率 [95%CI] (%)
55 kg 以下	3	100 [29.2, 100]	31	90.3 [74.2, 98.0]
55 kg 超 65 kg 以下	6	100 [54.1, 100]	63	87.3 [76.5, 94.4]
65 kg 超 85 kg 以下	33	87.9 [71.8, 96.6]	121	87.6 [80.4, 92.9]
85 kg 超	23	91.3 [72.0, 98.9]	65	90.8 [81.0, 96.5]

表 39 MPB 併用時における体重別の奏効率（2040 試験及び 3007 試験、中央判定、有効性の解析対象）

体重	本剤/MPB 群（2040 試験）		Dara-IV/MPB 群（3007 試験）	
	例数	奏効率 [95%CI] (%)	例数	奏効率 [95%CI] (%)
55 kg 以下	13	92.3 [64.0, 99.8]	43	83.7 [69.3, 93.2]
55 kg 超 65 kg 以下	19	94.7 [74.0, 99.9]	76	86.8 [77.1, 93.5]
65 kg 超 85 kg 以下	25	80.0 [59.3, 93.2]	169	88.2 [82.3, 92.6]
85 kg 超	10	70.0 [34.8, 93.3]	45	84.4 [70.5, 93.5]

② 体重別の安全性について

3012 試験の体重別の安全性の概要は、表 40 のとおりであった。また、本剤投与時には、体重が小さいほどダラツムマブの血中濃度が上昇する可能性が考えられたため、65 kg 以下の集団で発現率が高い有害事象についても着目して検討することとした。

表 40 体重別の安全性の概要（3012 試験）

	例数 (%)							
	本剤群				Dara-IV 群			
	55 kg 以下	55 kg 超 65 kg 以下	65 kg 超 85 kg 以下	85 kg 超	55 kg 以下	55 kg 超 65 kg 以下	65 kg 超 85 kg 以下	85 kg 超
	34 例	59 例	102 例	65 例	40 例	52 例	105 例	61 例
全有害事象	32 (94.1)	57 (96.9)	90 (88.2)	54 (83.1)	37 (92.5)	50 (96.2)	96 (91.4)	54 (88.5)
Grade 3 以上の有害事象	17 (50.0)	32 (54.2)	49 (48.0)	30 (46.2)	25 (62.5)	26 (50.0)	53 (50.5)	30 (49.2)
死亡に至った有害事象	1 (2.9)	5 (8.5)	7 (6.9)	3 (4.6)	3 (7.5)	4 (7.7)	8 (7.6)	3 (4.9)
重篤な有害事象	7 (20.6)	17 (28.8)	31 (30.4)	21 (32.3)	15 (37.5)	22 (42.3)	34 (32.4)	17 (27.9)
投与中止に至った有害事象	2 (5.9)	6 (10.2)	9 (8.8)	2 (3.1)	3 (7.5)	5 (9.6)	9 (8.6)	5 (8.2)
休薬に至った有害事象	7 (20.6)	12 (20.3)	19 (18.6)	9 (13.8)	6 (15.0)	13 (25.0)	24 (22.9)	12 (19.7)

3012 試験の本剤群において、65 kg 超 85 kg 以下及び 85 kg 超の集団と比較して、55 kg 以下又は 55 kg 超 65 kg 以下の集団で発現率が 10%以上高かった有害事象⁴⁴⁾ は認められなかった。65 kg 超 85 kg 以下及び 85 kg 超の集団と比較して、55 kg 以下又は 55 kg 超 65 kg 以下の集団で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（55 kg 以下：8 例（23.5%）、55 kg 超 65 kg 以下：11 例（18.6%）、65 kg 超 85 kg 以下：10 例（9.8%）、85 kg 超：5 例（7.7%）、以下、同順）及びリンパ球減少症（3 例（8.8%）、6 例（10.2%）、3 例（2.9%）、2 例（3.1%））であった。55 kg 以下又は 55 kg 超 65 kg 以下の集団において複数例に認められた事象のうち、65 kg 超 85 kg 以下及び 85 kg 超の両集団と比較して、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、血小板減少症（0 例、2 例（3.4%）、1 例（1.0%）、0 例）及

⁴⁴⁾ 55 kg 以下又は 55 kg 超 65 kg 以下のいずれかの集団で、65 kg 超 85 kg 以下及び 85 kg 超の両集団よりも発現率が高い事象。

び全身健康状態悪化（1例（2.9%）、2例（3.4%）、1例（1.0%）、0例）であった。55 kg以下又は55 kg超65 kg以下の集団において複数例に認められた事象のうち、65 kg超85 kg以下及び85 kg超の集団と比較して、発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象、発現率が5%以上高かった治験薬の投与中止及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、本剤とDara-IVとの間における65 kg以下の集団における体重別の安全性の結果は、以下のとおりであった。

3012試験の65 kg以下の集団⁴⁵⁾において、Dara-IV群と比較して、本剤群で発現率が10%以上高かった有害事象は、貧血（本剤群55 kg以下：9例（26.5%）、Dara-IV群55 kg以下：11例（27.5%）、本剤群55 kg超65 kg以下：19例（32.2%）、Dara-IV群55 kg超65 kg以下：10例（19.2%）、以下同順）、好中球減少症（9例（26.5%）、4例（10.0%）、15例（25.4%）、9例（17.3%））、下痢（6例（17.6%）、8例（20.0%）、15例（25.4%）、6例（11.5%））、関節痛（4例（11.8%）、2例（5.0%）、9例（15.3%）、1例（1.9%））及び上気道感染（3例（8.8%）、2例（5.0%）、14例（23.7%）、4例（7.7%））であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症（8例（23.5%）、2例（5.0%）、11例（18.6%）、6例（11.5%））、血小板減少症（4例（11.8%）、5例（12.5%）、11例（18.6%）、7例（13.5%））及び白血球減少症（1例（2.9%）、1例（2.5%）、5例（8.5%）、0例）であった。3012試験の65 kg以下の集団において複数例に認められた事象のうち、Dara-IV群と比較して、本剤群で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱（0例、1例（2.5%）、2例（3.4%）、0例）であった。同様に、発現率が5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、血小板減少症（4例（11.8%）、1例（2.5%）、3例（5.1%）、5例（9.6%））であった。同様に、本剤群で発現率が高く複数例に認められた死亡に至った有害事象及び5%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

次に、3012試験の本剤群において、65 kg超の集団と比較して65 kg以下の集団で発現率が高かった骨髓抑制⁴⁶⁾について、本邦で承認されているDara-IV/Ld及びDara-IV/MPBにおける発現率も確認することとし、2040試験の本剤/Ld群及び本剤/MPB群の体重別の発現率について検討を行った。

(i) 本剤/Ld群において、65 kg超の集団と比較して、65 kg以下の集団で発現率が10%以上高かった骨髓抑制⁴⁶⁾は、好中球減少症（55 kg以下：3例（100%）、55 kg超65 kg以下：3例（50.0%）、65 kg超85 kg以下：20例（60.6%）、85 kg超：12例（52.2%）、以下、同順）であった。65 kg以下の集団において複数例に認められた事象のうち、65 kg超の集団と比較して、発現率が5%以上高かったGrade 3以上の骨髓抑制、重篤な骨髓抑制、10%以上高かった治験薬の投与中止及び休薬に至った骨髓抑制は認められなかった。また、(ii) 本剤/MPB群において、65 kg超の集団と比較して、65 kg以下の集団で発現率が10%以上高かった骨髓抑制は、血小板減少症（9例（69.2%）、8例（42.1%）、13例（52.0%）、5例（50.0%））、好中球減少症（9例（69.2%）、5例（26.3%）、6例（24.0%）、4例（40.0%））、リンパ球減少症（6例（46.2%）、2例（10.5%）、3例（12.0%）、3例（30.0%））、白血球減少症（4例（30.8%）、2例（10.5%）、1例（4.0%）、1例（10.0%））であった。同様に、5%以上高かったGrade 3以上の骨髓抑制は、好中球減少症（9例（69.2%）、3例（15.8%）、5例（20.0%）、3例（30.0%））、血小板減少症（7例（53.8%）、5例（26.3%）、7例（28.0%）、3例（30.0%））、リンパ球減少症（6例（46.2%）、2例（10.5%）、3例（12.0%）、3例（30.0%））、白血球減少症（3例（23.1%）、0例、

⁴⁵⁾ 55 kg以下、又は55 kg超65 kg以下のいずれかの群で一定以上高かった事象。

⁴⁶⁾ MedDRA SOCの「血液及びリンパ系障害」に該当するPTについて検討した。

1例（4.0%）、0例）であった。同様に、5%以上高かった重篤な骨髓抑制、10%以上高かった治験薬の投与中止及び休薬に至った骨髓抑制は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

体重別の有効性について、上記の検討結果は検討例数が限られていることに加えて、一部は外部比較に基づくものであることを考慮すると評価には限界があるものの、本剤投与と Dara-IV 投与との間での体重別の奏効率に明確な差異は認められていないと考える。

また、体重別の安全性について、下記の点等を踏まえると、65kg以下の中年以下の患者において本剤を使用する際には特に好中球減少症等の骨髓抑制の発現に注意が必要であり、当該内容について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起することが適切と判断した。なお、認められた骨髓抑制はいずれも Dara-IV の既知の事象であること、当該事象が認められた患者は治療継続が可能であったこと等を考慮すると、本剤は忍容可能であると判断した。

- 本剤投与時に 65kg 超の集団と比較して 65kg 以下の集団で好中球減少症等の骨髓抑制の発現率が高い傾向が認められていること。また、本剤を他の抗悪性腫瘍剤（Ld 又は MPB）と併用投与した際にも 65kg 以下の集団において同様の傾向が認められていること。
- 65kg 以下の患者において、Dara-IV と比較して本剤群で骨髓抑制の発現率が高い傾向が認められていること。

7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の申請効能・効果は、「多発性骨髓腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 「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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、効能・効果を申請どおり設定するとともに、効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項及び Dara-IV 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。

7.R.5.1 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドラインにおける、MMに対する本剤の記載内容については、以下のとおりであった。なお、NCCN ガイドラインにおいて、本剤と Dara-IV は区別されず、ダラツムマブとして併記されていた。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（v4.2020）：ASCT の適応となる未治療の MM 患者に対して、ダラツムマブと BTd との併用投与（Category 2A⁴⁷⁾）、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対して、ダラツムマブと MPB 又は Ld との併用投与（いずれも Category 1⁴⁸⁾）等が推奨される。再発又は難治性の

⁴⁷⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

⁴⁸⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

MM 患者に対して、ダラツムマブと Bd 又は Ld との併用投与（いずれも Category 1⁴⁸⁾）、ダラツムマブと Cd 又は Pd との併用投与及びダラツムマブ単独投与（いずれも Category 2A⁴⁷⁾）等が推奨される。

申請者は、本剤投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

3012 試験及び 2040 試験の結果から、本剤投与により Dara-IV と同様の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、本剤は、Dara-IV と同様に、MM 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、本剤と①Dara-IV 及び②Dara-IV 以外の抗悪性腫瘍剤との使い分けについては、それぞれ以下のように考える。

- ① 本剤は皮下投与製剤であり、点滴静注製剤である Dara-IV 投与時の輸液量による負荷、長時間点滴等を回避できる点を考慮すると、Dara-IV よりも優先的に選択されるものと考える。
- ② 本邦において、MM に対して Dara-IV、ボルテゾミブ、レナリドミド、カルフィルゾミブ、ポマリドミド等が承認されている。本剤は Dara-IV と同様の臨床的有用性が期待できると考えることから、Dara-IV と同様に使用され、それぞれの薬剤の有効性及び安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に選択されるものと考える。

以上より、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項については、Dara-IV と同一の内容を設定した。なお、添付文書の臨床成績の項については、3012 試験の成績を記載した上で、Dara-IV の臨床成績についても参考情報として記載する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本剤の臨床的位置付け等に関する上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本剤（ダラツムマブの皮下投与製剤）が投与経路の選択肢として増えることにより、臨床上の利便性の向上等に寄与することは考えるものの、現時点で本剤が Dara-IV よりも優先して使用されることを示す根拠は示されていないことから、本剤と Dara-IV との使い分けについては、患者の状態等に応じて選択されるものと考える。また、本剤の投与対象は、Dara-IV と同様であることを考慮すると、本剤の投与にあたっては、臨床成績の項の内容に加え、Dara-IV の臨床成績も踏まえて判断する必要があると考えることから、効能・効果に関連する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項及び Dara-IV 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。

7.R.6 用法・用量について

本剤の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ以下のように設定されていた。

<用法・用量>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1,800 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）30,000 単位（2,000 単位/mL）を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法又は B 法の投与間隔で皮下注射する。

A 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

B 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

<用法・用量に関する注意>

- 本剤を投与開始時より単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 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、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 本剤はダラツムマブ（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）として 1,800 mg/30,000 単位を、約 3～5 分かけて皮下投与する。
- Infusion reaction を軽減させる目的の副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与について。
- Infusion reaction が発現した際の対応について。
- ダラツムマブ点滴静注製剤を投与中の患者は、次の投与予定日から本剤に切り替えることができる。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本剤の用法・用量及び用法・用量に関する注意の項を、それぞれ下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には本剤 1 回 15 mL（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として 1,800 mg 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、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法又は B 法の投与間隔で皮下投与する。

A 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

B 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

<用法・用量に関する注意>

- 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 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、「臨床成績」の項及び Dara-IV の添付文書の内容を熟知した上で選択すること。
- Bd 又は MPB と併用する場合は、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること⁴⁹⁾。
- 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 を軽減するために、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。
- Infusion reaction が発現した場合、以下のように、本剤の投与中断、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。
 - Grade 1～3：本剤の投与を中断すること。Infusion reaction が回復した場合には、投与を再開することができるが、Grade 3 の infusion reaction が認められた場合は、発現時の半分以下の投与速度で投与を再開すること。ただし、Grade 3 の infusion reaction が 3 回発現した場合は本剤の

⁴⁹⁾ 本申請中に、Dara-IV/Cd 投与が承認（承認日：2020 年 11 月 27 日）されたことによる追記内容。

- 投与を中止すること。
- Grade 4：本剤の投与を中止すること。

7.R.6.1 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

再発又は難治性の MM 患者を対象とした 1004 試験において、ダラツムマブと rHuPH20 の配合量を検討した結果、ダラツムマブ 1,800 mg 及び rHuPH20 30,000 U 投与時の最高血清中トラフ濃度は、Dara-IV 16 mg/kg 投与時と比較して同程度以上であった。以上の結果に加えて、当該投与における有効性及び安全性の結果を踏まえ、本剤中のダラツムマブ及び rHuPH20 の用量を、それぞれ 1,800 mg 及び 30,000 U と設定した。その後、再発又は難治性の MM 患者を対象とした 3012 試験の結果等から、本剤は Dara-IV と同様の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、本剤の申請用量は 3012 試験で設定された用量とした上で、本剤の申請用法（投与間隔）については、Dara-IV と同じ投与間隔を設定した。また、上記の点を考慮すると、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤については、既承認の Dara-IV と同じ抗悪性腫瘍剤とすることは可能と考えている。

以上より、臨床成績の項に Dara-IV の添付文書に記載されている臨床成績を参考情報として記載した上で、用法・用量に関連する注意の項において、Dara-IV と同様の下記の内容を注意喚起する。

- 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、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、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は、3012 試験及び 2040 試験の結果に加えて、Dara-IV の臨床成績も熟知した上で選択する必要があると考えることから、用法・用量に関連する注意の項の本剤の投与間隔等に関する注意喚起を、以下のように変更した上で設定することが適切であると判断した。

- 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、「臨床成績」の項及び Dara-IV の添付文書の内容を熟知した上で選択すること。

7.R.6.2 本剤と Dara-IV との切替えについて

申請者は、本剤と Dara-IV との切替えについて、以下のように説明している。

Dara-IV から本剤へ切り替えた際の有効性、安全性及び PK を検討した臨床試験成績は得られていないものの、下記に示す Dara-IV の臨床試験等において、Dara-IV から本剤へ切り替えた症例が報告されている。なお、本剤から Dara-IV へ切り替えた際の有効性、安全性及び PK を検討した臨床試験成績等は得られていない。

- Dara-IV/MPB の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（3007 試験）において、Dara-IV を Q4W で投与されていた患者 23 例が本剤投与に切り替えられた⁵⁰⁾（2020 年 7 月 3 日データカットオフ）。当該 23 例について、本剤切替え後に発現した有害事象⁵¹⁾は 1 例（Grade 4、重篤、急性骨髓性白血病）に認められ、本剤との因果関係が否定された。

⁵⁰⁾ 切替え後の投与回数の中央値（範囲）は 2（1～2）回であり、投与時間の中央値は 5 分であった。

⁵¹⁾ 本剤への切替え後に infusion reaction 及び注射部位反応は認められなかった。

- 3012 試験を含む計 7 試験において、187 例の患者（3012 試験の日本人患者 2 例含む）が Dara-IV から本剤へ切り替えられた。当該患者において、新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 海外（英国）の患者アクセスプログラムである Named-patient program において、欧州において本剤が承認されるまでの期間に本剤が投与された患者 270 例のうち、209 例の患者で Dara-IV から本剤へ切り替えられた⁵²⁾。当該患者において、新たな安全性上の懸念は報告されなかった。

以上に加え、3012 試験の本剤群と Dara-IV 群との間で血清中ダラツムマブ濃度の分布が概ね重なっていたこと等も考慮すると、本剤と Dara-IV との間で切替えを行った場合でも、同程度の有効性が期待でき、かつ安全性上重大な問題が生じる可能性は低いと考えることから、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を設定し、切替えに関する注意喚起を行うこととした。

- ダラツムマブ点滴静注製剤を投与中の患者は、次の投与予定日から本剤に切り替えることができる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本剤と Dara-IV との間で切替えを行った際の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、用法・用量に関連する注意において、Dara-IV を投与中の患者は、次の投与予定日から本剤に切り替えることができる旨を設定し、当該切替えを推奨する根拠は乏しいと考える。したがって、現時点において、本剤と Dara-IV との間での切替えが推奨されるか否かについて明確に結論付けることは困難であり、両製剤については、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師が臨床試験における有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の状態等に応じて適切に選択されるものと考える。なお、本剤の使用にあたっては、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択する旨を注意喚起することから、上記の注意喚起は設定不要であるが、現時点で得られている切替えに関する情報については、資材を用いて医療現場に情報提供することが適切と判断した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本剤の安全性を検討することを目的として、本剤が投与された MM 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、3012 試験において高頻度で発現が認められ、かつ本剤投与時に特に注意すべき事象である（7.R.3 参照）、infusion reaction、骨髄抑制及び感染症を設定した。

調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 3012 試験における発現率等を考慮し、200 例と設定した。

観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 2040 試験及び 3012 試験における発現時期を考慮し、52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の MM 患者に対して本剤を投与した際の安全性情報は限られていることから、製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を適切に医療現場に提供する必要があると判断した。

⁵²⁾ 本剤投与開始時点における Dara-IV 投与状況は、未投与が 22%、QW が 24%、Q2W が 13%、Q3W が 36%、Q4W が 4%、及び不明が 1% であった。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 体重の影響について」の項における検討を踏まえ、申請者が設定した項目に加えて、低体重患者における安全性を設定し、当該患者集団において本剤投与時に注意を要すると考えられる骨髄抑制等の発現状況を検討できる調査計画とすることが適切であると判断した。

調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象の臨床試験における発現状況を踏まえ、体重別の安全性情報も検討可能な症例数となるように再検討する必要があると判断した。

観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第I相試験（1008試験）

有害事象は6/6例（100%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。2例以上に認められた有害事象は、注射部位紅斑4例（66.7%）、上咽頭炎3例（50.0%）、リンパ球減少症、好中球減少症、不眠症及び紫斑各2例（33.3%）であった。

重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 國際共同第II相試験（2040試験）

有害事象は、本剤/MPB群、本剤/Ld群及び本剤/BLd群いずれも全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤/MPB群64/67例（95.5%）、本剤/Ld群60/65例（92.3%）、本剤/BLd群64/67例（95.5%）に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は表41のとおりであった。

表41 いずれかの群で10%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)					
	本剤/MPB群 67例		本剤/Ld群 65例		本剤/BLd群 67例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	67 (100)	46 (68.7)	65 (100)	51 (78.5)	67 (100)	39 (58.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	22 (32.8)	0	14 (21.5)	1 (1.5)	24 (35.8)	1 (1.5)
疲労	9 (13.4)	0	16 (24.6)	1 (1.5)	19 (28.4)	3 (4.5)
末梢性浮腫	8 (11.9)	1 (1.5)	5 (7.7)	0	13 (19.4)	0
無力症	15 (22.4)	1 (1.5)	17 (26.2)	1 (1.5)	10 (14.9)	0
注射部位紅斑	5 (7.5)	0	0	0	9 (13.4)	0
悪寒	3 (4.5)	0	3 (4.6)	0	8 (11.9)	0
胃腸障害						
便秘	23 (34.3)	0	15 (23.1)	1 (1.5)	26 (38.8)	0
下痢	20 (29.9)	2 (3.0)	23 (35.4)	2 (3.1)	16 (23.9)	1 (1.5)
恶心	24 (35.8)	0	7 (10.8)	0	12 (17.9)	1 (1.5)
嘔吐	14 (20.9)	0	5 (7.7)	0	8 (11.9)	1 (1.5)
血液及びリンパ系障害						
血小板減少症	36 (53.7)	23 (34.3)	21 (32.3)	4 (6.2)	26 (38.8)	10 (14.9)
好中球減少症	25 (37.3)	21 (31.3)	38 (58.5)	31 (47.7)	25 (37.3)	19 (28.4)
リンパ球減少症	14 (20.9)	14 (20.9)	10 (15.4)	8 (12.3)	13 (19.4)	11 (16.4)
貧血	24 (35.8)	8 (11.9)	17 (26.2)	3 (4.6)	12 (17.9)	3 (4.5)
白血球減少症	8 (11.9)	4 (6.0)	10 (15.4)	6 (9.2)	9 (13.4)	5 (7.5)

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)					
	本剤/MPB 群 67 例		本剤/Ld 群 65 例		本剤/BLd 群 67 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害						
末梢性感覺ニューロパシー	23 (34.3)	1 (1.5)	9 (13.8)	1 (1.5)	28 (41.8)	2 (3.0)
頭痛	4 (6.0)	0	4 (6.2)	0	7 (10.4)	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	8 (11.9)	0	5 (7.7)	0	9 (13.4)	0
そう痒症	7 (10.4)	0	2 (3.1)	0	4 (6.0)	1 (1.5)
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	14 (20.9)	0	17 (26.2)	1 (1.5)	5 (7.5)	0
気管支炎	8 (11.9)	0	8 (12.3)	1 (1.5)	2 (3.0)	0
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	13 (19.4)	2 (3.0)	8 (12.3)	0	7 (10.4)	0
筋痙攣	1 (1.5)	0	18 (27.7)	1 (1.5)	4 (6.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
呼吸困難	2 (3.0)	0	12 (18.5)	2 (3.1)	9 (13.4)	1 (1.5)
咳嗽	8 (11.9)	0	5 (7.7)	0	5 (7.5)	0
精神障害						
不眠症	13 (19.4)	0	10 (15.4)	3 (4.6)	12 (17.9)	0
臨床検査						
血中クレアチニン増加	3 (4.5)	1 (1.5)	7 (10.8)	0	2 (3.0)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	10 (14.9)	1 (1.5)	4 (6.2)	0	2 (3.0)	0
高血糖	1 (1.5)	1 (1.5)	7 (10.8)	4 (6.2)	1 (1.5)	1 (1.5)
血管障害						
高血圧	9 (13.4)	4 (6.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)

重篤な有害事象は、本剤/MPB 群 25/67 例 (37.3%)、本剤/Ld 群 26/65 例 (40.0%)、本剤/BLd 群 19/67 例 (28.4%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤/MPB 群で発熱 5 例 (7.5%)、肺炎 3 例 (4.5%)、本剤/Ld 群で肺炎 4 例 (6.2%)、インフルエンザ及び好中球減少症各 3 例 (4.6%)、本剤/BLd 群で発熱 4 例 (6.0%) であった。このうち、本剤/MPB 群の発熱 4 例、肺炎 1 例、本剤/Ld 群の好中球減少症 3 例、肺炎及びインフルエンザ各 2 例、本剤/BLd 群の発熱 3 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤/MPB 群 3/67 例 (4.5%)、本剤/Ld 群 4/65 例 (6.2%)、本剤/BLd 群 8/67 例 (11.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤/MPB 群で好中球減少症性敗血症 2 例 (3.0%)、本剤/Ld 群で貧血 2 例 (3.1%)、本剤/BLd 群で末梢性感覺ニューロパシー 4 例 (6.0%)、悪寒及び発熱各 2 例 (3.0%) であった。このうち、本剤/MPB 群の好中球減少症性敗血症 2 例、本剤/Ld 群の貧血 1 例、本剤/BLd 群の末梢性感覺ニューロパシー 4 例、悪寒及び発熱各 2 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 国際共同第Ⅲ相試験（3012 試験）

有害事象は、本剤群 233/260 例 (89.6%) 及び Dara-IV 群 237/258 例 (91.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 134/260 例 (51.5%) 及び Dara-IV 群 153/258 例 (59.3%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 42 のとおりであった。

表 42 いざれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	本剤群 260 例		Dara-IV 群 258 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	233 (89.6)	128 (49.2)	237 (91.9)	134 (51.9)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	41 (15.8)	0	29 (11.2)	2 (0.8)
血液及びリンパ系障害				
貧血	71 (27.3)	36 (13.8)	64 (24.8)	38 (14.7)
好中球減少症	51 (19.6)	34 (13.1)	35 (13.6)	20 (7.8)
血小板減少症	51 (19.6)	36 (13.8)	49 (19.0)	35 (13.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	37 (14.2)	1 (0.4)	36 (14.0)	2 (0.8)
疲労	31 (11.9)	2 (0.8)	29 (11.2)	3 (1.2)
悪寒	15 (5.8)	1 (0.4)	32 (12.4)	2 (0.8)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	28 (10.8)	1 (0.4)	18 (7.0)	0
背部痛	28 (10.8)	5 (1.9)	36 (14.0)	7 (2.7)
胃腸障害				
下痢	40 (15.4)	2 (0.8)	31 (12.0)	1 (0.4)
恶心	24 (9.2)	0	30 (11.6)	2 (0.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	25 (9.6)	2 (0.8)	35 (13.6)	0
呼吸困難	14 (5.4)	2 (0.8)	28 (10.9)	2 (0.8)

重篤な有害事象は、本剤群 76/260 例 (29.2%) 及び Dara-IV 群 88/258 例 (34.1%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で肺炎 10 例 (3.8%) 、貧血 6 例 (2.3%) 、肺感染及び骨痛各 5 例 (1.9%) 、敗血症、全身健康状態悪化、発熱及び急性腎障害各 4 例 (1.5%) 、インフルエンザ、下気道感染、敗血症性ショック、背部痛及び血小板減少症各 3 例 (1.2%) 、Dara-IV 群で肺炎 12 例 (4.7%) 、全身健康状態悪化 5 例 (1.9%) 、敗血症、下気道感染、敗血症性ショック、発熱、貧血、血小板減少症、急性腎障害及び高カルシウム血症各 4 例 (1.6%) 、尿路感染、骨痛及び恶心各 3 例 (1.2%) であった。このうち、本剤群の肺炎及び肺感染各 4 例、発熱 3 例、Dara-IV 群の肺炎 4 例、敗血症 3 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 19/260 例 (7.3%) 及び Dara-IV 群 22/258 例 (8.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で貧血、血小板減少症、急性腎障害及び敗血症性ショック各 2 例 (0.8%) 、Dara-IV 群で血小板減少症 5 例 (1.9%) 、貧血及び敗血症性ショック各 3 例 (1.2%) 、敗血症 2 例 (0.8%) であった。このうち、Dara-IV 群の血小板減少症及び敗血症各 2 例、貧血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4 海外第 I b 相試験 (1004 試験)

7.2.4.1 パート 1

有害事象は 52/53 例 (98.1%) に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 37/53 例 (69.8%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、貧血 17 例 (32.1%) 、上気道感染 15 例 (28.3%) 、発熱及び下痢各 14 例 (26.4%) 、上咽頭炎及び疲労各 12 例 (22.6%) 、無力症及び血小板減少症各 11 例 (20.8%) であった。

重篤な有害事象は 19/53 例（35.8%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 4 例（7.5%）、医療機器関連感染、RS ウイルス感染、尿路感染及び発熱各 2 例（3.8%）であった。このうち、肺炎及び発熱各 1 例（重複あり）は、本剤との因果関係が否定されなかった。

本剤の投与中止に至った有害事象は 1/53 例（1.9%）に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、誤嚥性肺炎であり、本剤との因果関係は否定された。

7.2.4.2 パート 2

有害事象は全例に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 14/25 例（56.0%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、リンパ球減少症 8 例（32.0%）、関節痛及び背部痛各 7 例（28.0%）、上咽頭炎、下痢及び血小板減少症各 6 例（24.0%）、上気道感染、無力症、疲労、発熱、恶心、咳嗽、頭痛、高血圧及び不眠症各 5 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は 6/25 例（24.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、無力症、疲労、発熱、虫垂炎、肺感染、発熱性好中球減少症、急性冠動脈症候群、低ナトリウム血症及び末梢性虚血各 1 例（4.0%）（重複あり）であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

本剤の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1-1、CTD 5.3.5.1.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目は、MM に対して Dara-IV と同様の有効性が期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、①MM 細胞の細胞膜上に発現する CD38 に結合し、MM 細胞に対して CDC、ADCP 及び ADCC 活性を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられているダラツムマブと、②結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解することにより、ダラツムマブの皮下投与時における拡散吸収促進作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品である rHuPH20 を含有する新医療用配合剤であり、MM 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また、機構は、本剤の有効性、臨床的位置付け、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和3年2月2日

申請品目

[販売名]	ダラキユーロ配合皮下注
[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）
[申請者]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	令和2年4月17日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

再発又は難治性のMM患者を対象とした国際共同第III相試験（3012試験）において、主要評価項目とされた①IMWG基準に基づく中央判定による奏効率、及び②ダラツムマブの最高血清中トラフ濃度（第3サイクルの第1日目投与前）について、Dara-IV群に対する本剤群の非劣性が検証された。また、MM患者を対象とした本剤/MPB、本剤/Ld及び本剤/BLd投与の国際共同第II相試験（2040試験）において、主要評価項目とされたIMWG基準に基づく中央判定による奏効率の90%CIの下限値は、事前に設定された閾値（本剤/MPB群及び本剤/Ld群ではPR以上の奏効率がそれぞれ70及び75%、本剤/BLd群ではVGPR以上の奏効率が50%）を上回った。

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、上記の結果等から、MM患者に対する本剤の有効性は、Dara-IVと同様に期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、MM患者に対する本剤投与時に特に注意を要する有害事象は、Dara-IVの既承認の用法・用量に係る審査時に注意が必要とされた事象（infusion reaction、骨髄抑制、感染症、溶血、TLS、HBVの再活性化及びILD）であると判断した。

また、機構は、本剤投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本剤投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本剤の効能・効果を申請どおり「多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 「臨床成績」の項及び Dara-IV 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」の項における検討の結果、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には本剤 1 回 15 mL (ダラツムマブ (遺伝子組換え) として 1,800 mg 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、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法又は B 法の投与間隔で皮下投与する。

A 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

B 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 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、「臨床成績」の項及び Dara-IV の添付文書の内容を熟知した上で選択すること。
- ボルテゾミブ及びデキサメタゾン又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロンと併用する場合は、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。

- 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 を軽減するために、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。
- Infusion reaction が発現した場合、以下のように、本剤の投与中断、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。
 - Grade 1～3：本剤の投与を中断すること。Infusion reaction が回復した場合には、投与を再開することができるが、Grade 3 の infusion reaction が認められた場合は、発現時の半分以下の投与速度で投与を再開すること。ただし、Grade 3 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。
 - Grade 4：本剤の投与を中止すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員より概ね支持されたが、用法・用量に関連する注意について、以下の意見が出された。

- Infusion reaction が発現した場合の対応について、本剤の投与速度の変更も含めて慎重に判断することは重要であるが、本剤の投与経路が皮下投与であることに加えて、臨床試験での投与速度の変更の実施状況等を考慮すると、Grade 3 の infusion reaction が発現した際の本剤投与再開時の投与速度を発現時の半分以下の速度と設定する必要性は低いと考える。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、用法・用量に関連する注意のうち、infusion reaction に係る注意喚起については、以下のように設定することが適切であると判断した。

- Infusion reaction が発現した場合、以下のように、本剤の投与中断、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。
 - Grade 1～3：本剤の投与を中断すること。Infusion reaction が回復した場合には、投与を再開することができる。ただし、Grade 3 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。
 - Grade 4：本剤の投与を中止すること。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性を検討することを目的として、本剤が投与された MM 患者を対象に、調査予定症例数を 200 例、観察期間を 52 週間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報を適切に医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項については、infusion reaction、骨髄抑制、感染症及び低体重患者における安全性を設定することが適切である。

- 調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を踏まえ、体重別の安全性情報も検討可能な症例数となるように再検討する必要がある。
- 観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項については、infusion reaction、骨髓抑制、感染症及び低体重患者における安全性を設定する。
- 調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を踏まえ、体重別の安全性情報も検討可能な症例数として、200例と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表43に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表44及び45に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表43 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> infusion reaction 間接クームス試験への干渉 骨髓抑制 感染症 TLS 	<ul style="list-style-type: none"> 溶血 ILD 	<ul style="list-style-type: none"> 低体重患者における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表44 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 製造販売後臨床試験（2040試験の継続試験） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者（処方医等、輸血部門）向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

表45 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本剤の安全性を検討すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	MM患者
観察期間	52週間
調査予定症例数	200例
主な調査項目	安全性検討事項：infusion reaction、骨髓抑制、感染症及び低体重患者における安全性 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、体重、病期分類、合併症、前治療歴等）、本剤の投与状況、併用薬等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品に該当し、原体のうちボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。なお、原体のうちダラツムマブ（遺伝子組換え）は劇薬として指定済みである。

[効能・効果]

多発性骨髄腫

[用法・用量]

他の抗悪性腫瘍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、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で皮下投与する。

A法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法：1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[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。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関する注意]

「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。

[用法・用量に関する注意]

1. 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

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、「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。
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ロン併用の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。
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。
5. Infusion reaction が発現した場合、以下のように、本剤の投与中断、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。
 - Grade 1～3：本剤の投与を中断すること。Infusion reaction が回復した場合には、投与を再開することができる。ただし、Grade 3 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。
 - Grade 4：本剤の投与を中止すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
AEX	anion exchange chromatography	陰イオン交換クロマトグラフィー
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
Asn	asparagine	アスパラギン
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
Bd		ボルテゾミブと DEXとの併用
BLd		ボルテゾミブ、レナリドミド及びDEXとの併用
BMI	body mass index	体格指数
BTd		ボルテゾミブ、サリドマイド及びDEXとの併用
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
Cd		カルフィルゾミブと DEXとの併用
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CEX	cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
cIEF	capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CQA	critical quality attributes	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
cSDS	capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	キャピラリーゲル電気泳動
Dara-IV		ダラツムマブの静脈内投与製剤
Dara-IV/Bd		Dara-IV と Bd との併用
Dara-IV/BLd		Dara-IV と BLd との併用
Dara-IV/Cd		Dara-IV と Cd との併用
Dara-IV/Ld		Dara-IV と Ld との併用
Dara-IV/MPB		Dara-IV と MPB との併用
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
Fc	fragment, crystallizable	結晶性フラグメント
FcRn	neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
F1	first filial generation	交配第一世代
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク

略語	英語	日本語
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IEF	isoelectric focusing	等電点電気泳動
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IMWG 基準		IMWG が作成した評価基準
ITT	intent-to-treat	
Ld		レナリドミドと DEXとの併用
Lys	lysine	リシン
MCB	master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MF	master file	原薬等登録原簿
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MMV	murine minute virus	マウス微小ウイルス
MPB		メルファラン、プレドニゾロン又は prednisone (本邦未承認) 及びボルテゾミブとの併用
MR	minimal response	最小奏効
N/A	not applicable	該当せず
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NE	not estimable	推定不可
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
Pd		ポマリドミドと DEXとの併用
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PH20	hyaluronidase PH20	ヒアルロニダーゼ PH20
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	
PR	partial response	部分奏効
PRV	pseudorabies virus	仮性狂犬病ウイルス
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1日1回
QW	quaque 1 week	1週間に1回
Q2W	quaque 2 weeks	2週間に1回
Q3W	quaque 3 weeks	3週間に1回
Q4W	quaque 4 weeks	4週間に1回
Reo-3	reovirus type 3	レオウイルス3型

略語	英語	日本語
rHuPH20		ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
RP-HPLC	reversed phase high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
S/D	solvent/detergent	有機溶媒/界面活性剤
SEC	size exclusion chromatography	サイズ排除液体クロマトグラフィー
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
U	unit	単位
V ₁	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
WCB	working cell bank	ワーキング・セル・バンク
X-MuLV	xenotropic murine leukemia viruses	異種指向性マウス白血病ウイルス
1004 試験		54767414MMY1004 試験
1008 試験		54767414MMY1008 試験
2002 試験		54767414MMY2002 試験
2040 試験		54767414MMY2040 試験
3003 試験		54767414MMY3003 試験
3007 試験		54767414MMY3007 試験
3012 試験		54767414MMY3012 試験
¹²⁵ I 標識体		¹²⁵ I 標識した rHuPH20
申請		製造販売承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ダラツムマブ		ダラツムマブ（遺伝子組換え）
本剤		ダラツムマブ及びボルヒアルロニダーゼを含有する製剤
本剤/BLd		本剤と BLd との併用
本剤/Ld		本剤と Ld との併用
本剤/MPB		本剤と MPB との併用
レナリドミド		レナリドミド水和物

令和3年3月2日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販売名] ダラキью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）
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年4月17日

令和3年2月2日付の上記品目の審査報告書について、令和3年2月22日に開催された医薬品二部会の審議の結果、下記のとおり修正を行う。

この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
60	9~14	<p>5. Infusion reaction が発現した場合、以下のように、本剤の投与中断、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。</p> <ul style="list-style-type: none">• Grade 1～3 : 本剤の投与を中断すること。Infusion reaction が回復した場合には、投与を再開することができる。ただし、Grade 3 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。• Grade 4 の infusion reaction が発現した場合は、本剤の投与を中止すること。	<p>5. Infusion reaction が発現した場合、以下のように、本剤の投与中断、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。</p> <ul style="list-style-type: none">• Grade 1～3 : 本剤の投与を中断すること。Infusion reaction が回復した場合には、投与を再開することができる。ただし、Grade 3 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。• Grade 4 : 本剤の投与を中止すること。

(下線部追加、取消線部削除)

以上

令和3年3月11日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販売名] ダラキユーロ配合皮下注
[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）
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年4月17日

令和3年2月2日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
40	表 34	例数 (%) Dara-IV 群 258 例 Grade 3 以上 発熱 <u>1 (0.4)</u>	例数 (%) Dara-IV 群 258 例 Grade 3 以上 発熱 <u>0</u>

(下線部変更)

以上