

審議結果報告書

平成 29 年 9 月 12 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ダラザレックス点滴静注100mg、同点滴静注400mg
[一 般 名] ダラツムマブ（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] 平成 28 年 12 月 20 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 9 月 8 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 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
別紙 70	表 41 5-6	製造販売後臨床試験 (54767414MMY1005 試験 の継続試験)	製造販売後臨床試験 (54767414MMY1005 試験 の継続試験の継続試験)

(下線部削除)

以上

審査報告書

平成 29 年 8 月 30 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] ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg
- [一 般 名] ダラツムマブ（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] 平成 28 年 12 月 20 日
- [剤形・含量] 1 バイアル（5 mL 又は 20 mL）中にダラツムマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 400 mg 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
- [本 質] 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（ γ 1 鎖）2 本及び 214 個の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 (γ 1-chains) consisting of 452 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

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

H鎖

EVQLLES GGG	LVQPGGSLRL	SCAVSGFTFN	SFAMSWVRQA	PGKGLEWVSA
ISGSGGGTY Y	ADSVKGRFTI	SRDNSKNTLY	LQMNSLRAED	TAVYFCAKDK
ILWFGEPEVFD	YWQGTLVTV	SSASTKGPSV	FPLAPSSKST	SGGTAALGCL
VKDYFPEPVT	VSWNSGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSV	VTVPSSSLGT
QTYICNVN HK	PSNTKVDKRV	EPKSCDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ
YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN	GKEYKCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSR	EEMTKNQVSL	TCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYK TTP
PVLDS DGSFF	LYSKLTVDKS	RWQQGNV FSC	SVMHEALHNH	YTQKSLSLSP

GK

鎖内ジスルフィド結合：実線

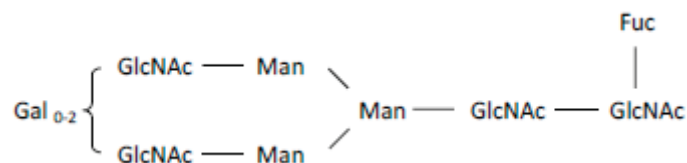
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214-H鎖 C225、H鎖 C231-H鎖 C231、H鎖 C234-H鎖 C234

部分的ピログルタミン酸：H鎖 E1

糖鎖結合：H鎖 N302

部分的プロセッシング：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：C₆₄₆₆H₉₉₉₆N₁₇₂₄O₂₀₁₀S₄₂（タンパク部分）

分子量：約 148,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（28薬）第393号、平成28年12月5日付け薬生薬審
発1205第3号）

[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、本品目の再発又は難治性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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、infusion reaction、骨髄抑制、感染症、溶血及び腫瘍崩壊症候群について、製造販売後においてさらに検討が必要と考える。

[効能・効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[用法・用量]

通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1回16 mg/kgを以下の投与間隔で点滴静注する。

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合：

1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：

1週間間隔（1～9週目）、3週間間隔（10～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

平成29年6月27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]	ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg
[一般名]	ダラツムマブ（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]	平成28年12月20日
[剤形・含量]	1バイアル（5 mL 又は 20 mL）中にダラツムマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 400 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	再発又は難治性の多発性骨髄腫
[申請時の用法・用量]	通常、成人には、ダラツムマブ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法にて 1 回 16 mg/kg を点滴静注する。 A 法： 投与期間/投与間隔 1～8 週/1 週間隔投与（本剤 8 回投与） 9～24 週 ¹⁾ /2 週間隔投与（本剤 8 回投与） 25 週以降 ²⁾ 、 ³⁾ /4 週間隔投与 ¹⁾ 2 週間隔投与の初回投与は 9 週目に行う ²⁾ 4 週間隔投与の初回投与は 25 週目に行う ³⁾ 25 週以降の投与は疾患進行が認められるまで継続 B 法： 投与期間/投与間隔 1～9 週/1 週間隔投与（本剤 9 回投与） 10～24 週 ¹⁾ /3 週間隔投与（本剤 5 回投与） 25 週以降 ²⁾ 、 ³⁾ /4 週間隔投与 ¹⁾ 3 週間隔投与の初回投与は 10 週目に行う ²⁾ 4 週間隔投与の初回投与は 25 週目に行う ³⁾ 25 週以降の投与は疾患進行が認められるまで継続

[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.....	6
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	7
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.....	11

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.....	16
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
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21	
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.....	29
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.....	63
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	63

[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
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ADPR	adenosine diphosphate ribose	ADP リボース
AEX	anion exchange chromatography	陰イオン交換クロマトグラフィー
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
Bd		BTZ と DEX との併用
BMP		BTZ、メルファラン及び prednisone（本邦未承認）の併用
BTd		BTZ、サリドマイド及び DEX の併用
BTZ	bortezomib	ボルテゾミブ
cADPR	cyclic adenosine diphosphate ribose	サイクリック ADP リボース
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
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
cGDPR	cyclic guanosine diphosphate ribose	サイクリックグアノシン二リン酸リボース
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 isoelectronic focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
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
CRP	C reactive protein	C 反応性タンパク
cSDS	capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	キャピラリーゲル電気泳動
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DIRA	daratumumab-specific immunofixation reflex assay	daratumumab 特異的免疫固定反射測定
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸

DTT	dithiothreitol	ジチオトレイトール
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
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
F (ab') ₂		ヒンジ領域を含む抗原結合性フラグメント
Fc	fragment, crystallizable	結晶性フラグメント
FcRn	neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
GGT	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
■	■	■
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
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
His	histidine	ヒスチジン
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IFN-γ	interferon-γ	インターフェロン-γ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
IL-1β	interleukin-1β	インターロイキン-1β
IL-6	interleukin-6	インターロイキン-6
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IMWG 基準		国際骨髄腫ワーキンググループが作成した評価基準
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ISS	international staging system	
ITT	intent-to-treat	
K _D	dissociation constant	解離定数
KLH	keyhole limpet hemocyanin	スカシガイヘモシアニン
LD		レナリドミドと高用量 DEX との併用
Ld		レナリドミドと DEX との併用
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MMV	murine minute virus	マウス微小ウイルス
■	■	■
MR	minimal response	最小奏効
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	

NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms	
NE	not estimable	推定不可
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
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
PI	propidium iodide	ヨウ化プロピジウム
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
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
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
Δ QTcF		QTcF のベースラインからの変化量
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	reovirus	レオウイルス
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SCID-beige マウス	severe combined immunodeficient-beige mouse	重症複合型免疫不全一ベージュマウス
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
SEC	size exclusion chromatography	サイズ排除液体クロマトグラフィー
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
TNF- α	tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子- α
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
V ₁	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
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
1001 試験		54767414MMY1001 試験
1002 試験		54767414MMY1002 試験
1005 試験		54767414MMY1005 試験
2002 試験		54767414MMY2002 試験
3003 試験		54767414MMY3003 試験
3004 試験		54767414MMY3004 試験
7-AAD	7-amino actinomycin D	7-アミノアクチノマイシン D

機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
本薬		ダラツムマブ（遺伝子組換え）
本薬/Bd		本薬と Bd との併用
本薬/Ld		本薬と Ld との併用
レナリドミド		レナリドミド水和物

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

本薬は、デンマーク Genmab 社で創製されたヒト CD38 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。

本薬は、MM 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。

1.2 開発の経緯等

海外において、デンマーク Genmab 社により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬単独投与の第 I / II 相試験 (GEN501 試験) が 2008 年 3 月から実施された。その後、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薬単独投与の海外第 II 相試験 (2002 試験) が 2013 年 9 月から実施された。また、再発又は難治性の MM 患者を対象とした、本薬/Ld 投与の国際共同第 III 相試験 (3003 試験) 及び本薬/Bd 投与の海外第 III 相試験 (3004 試験) が、それぞれ 2014 年 6 月及び 9 月から実施された。

米国及び EU では、2002 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2015 年 7 月及び 9 月に本薬単独投与に関する申請が行われ、米国では 2015 年 11 月に「DARZALEX is a human CD38-directed monoclonal antibody indicated for the treatment of patients with multiple myeloma 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 では 2016 年 5 月に「DARZALEX as monotherapy is indicated 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.」を効能・効果として承認された。また、米国及び EU では、3003 試験及び 3004 試験を主要な試験成績として、いずれも 2016 年 8 月に本薬/Ld 投与、本薬/Bd 投与等の本薬併用投与に関する申請が行われ、米国では 2016 年 11 月に「DARZALEX is a CD38-directed cytolytic antibody indicated in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.」及び 2017 年 6 月に「DARZALEX is a CD38-directed cytolytic antibody indicated in combination with pomalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor.」、EU では 2017 年 4 月に「DARZALEX is indicated 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.」を効能・効果として承認された。

なお、2017 年 5 月時点において、本薬は MM に関する効能・効果で、45 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 患者を対象とした本薬単独投与の第 I 相試験 (1002 試験) 及び本薬/Bd 投与の第 I b 相試験 (1005 試験) がそれぞれ 2014 年 4 月及び 2015 年 8 月から実施された。また、上記の 3003 試験への患者登録が ■■■ 年 ■ 月から開始された。

今般、3003 試験及び 3004 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を予定される効能・効果として、2016年12月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（28薬）第393号）。

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 細胞基材の調製及び管理

ヒト IgG を発現するトランスジェニックマウスを、ヒト CD38 を発現する [] 細胞と [] を結合させた [] 標識ヒト CD38 にて免疫し、得られた [] とマウスミエローマ細胞を融合させることにより、ハイブリドーマが作製された。当該ハイブリドーマから、抗 CD38 抗体を発現するクローンが単離され、当該クローンを基に調製された重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片をヒト IgG1 の重鎖及び軽鎖の定常領域を含むプラスミドに挿入することにより、本薬の重鎖又は軽鎖の発現構成体がそれぞれ作製された。これら 2 つの構成体の重鎖及び軽鎖を発現する遺伝子断片を用いて、本薬の遺伝子発現構成体が作製された。当該構成体を CHO 細胞に導入し、得られた細胞株から本薬製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

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 の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、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、[] [] ウイルス不活化及び []、濃縮及び凍結、融解及びプール、CEX、AEX、ウイルス除去ろ過、濃縮及び []、並びに原薬の調製、分注、凍結、試験及び保存工程からなる。得られた原薬は、[] 製容器に保管され、[] °C で保存される。

重要工程は、上記の工程のうち、[] の工程とされている。

原薬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。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬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、純度試験が実施されている（2.1.1 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 1）。

表 1 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
クロマトグラフィー				
ウイルス不活化及び				
AEX				
ウイルス除去ろ過				
総ウイルスクリアランス指数	>16.7	9.6	>15.2*	>9.2*

*:

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 1、2 及び 3 並びに申請製法とする）。

- 製法 1 から製法 2 : の変更、 等の変更。
- 製法 2 から製法 3 : の、原薬の、工程のの変更。
- 製法 3 から申請製法 : 工程で使用する等の変更。

製法の原薬を用いて製造された第 I / II 相用製剤が第 I / II 相試験で、製法 及び製法の原薬を用いて製造された第 III 相試験用製剤が第 III 相試験等で使用された (6.1.2 参照)。いずれの変更前後においても、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、原薬の同等性/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)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次構造	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、C 末端 Lys 欠失)
高次構造	2 次構造、高次構造、ジスルフィド結合、遊離チオール基
物理的・化学的性質	分子量、分子変化体
糖鎖構造	N 結合型糖鎖の構造、中性単糖の組成分析
生物活性	CD38 結合活性
	活性 (、)
	ADCC 活性、CDC 活性

生物活性について、本薬の CD38 結合活性は、法により確認された。本薬のへの結合が法により評価され、IgG1 に特徴的なへの高い親和性が確認された。ADCC 活性は、をとして導入した発現細胞を細胞として、発現が確認されている細胞を標的細胞として用いた系で、発現によるを測定するにより評価された。CDC 活性は、標的細胞である細胞にとともに本薬を反応させることにより、細胞溶解によって生じるを測定するを用いて測定することで評価された。本薬について、用量依存的な ADCC 活性及び CDC 活性が確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 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、原薬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（糖化体：████、酸化体：████、凝集体：████ 及び████████、切断体：████ 及び████████、脱アミド化体：████████）。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、████████、████████、████、████████ 及び██████████ 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。

2.1.6 原薬の管理

原薬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。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	████ ± ███ °C	██ カ月*2	████████████████████
加速試験	4	████ ± ███ °C	██ カ月	████████████████████
苛酷試験	4	██ ± ███ °C	██ カ月	████████████████████ 製容器

*1：原薬は申請製法で製造された、*2：██ カ月まで安定性試験を継続中

長期保存試験では、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。

加速試験及び苛酷試験では、SEC における████████の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、████████████████████ 製容器を用いて、████████、██████～██████ °C 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（5 又は 20 mL）中に本薬 100 又は 400 mg を含有する注射剤である。製剤には、氷酢酸、酢酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、D-マンニトール、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、原薬の融解、プール及び混合、██████ろ過、無菌ろ過、充てん、保管、二次包装、試験及び保管工程からなる。重要工程は、████████、████████ 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

製剤の開発段階における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、及び B 並びに申請製法とする）。

- 製法 A から製法 B：[] の [] の変更。
- 製法 B から申請製法：[] 及び [] の追加。

各臨床試験では、製法 [] で製造された第 I / II 相試験用製剤及び製法 [] で製造された第 III 相試験用製剤が使用された（6.1.2 参照）。いずれの変更前後においても品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製剤の同等性/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）。

2.2.4 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、[] 含量、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。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	100 mg	6	5±3℃	24 カ月*2	[] ゴム栓及びガラス製バイアル
	400 mg	3			
加速試験	100 mg	6	[]℃/[]%RH	[] カ月	
	400 mg	3			
苛酷試験	100 mg	6	[]℃/[]%RH	[] カ月	
	400 mg	3			
光安定性試験	100 mg	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：原薬及び製剤は申請製法で製造された、*2：[] カ月まで安定性試験を継続中

長期保存試験では、両製剤について、実施期間を通じて実施された試験項目の範囲で、品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、両製剤について、[] における [] と [] の [] の減少、[] における [] の減少、SEC における [] 及び [] の増加傾向、[] の変化、[] 及び [] の増加傾向、生物活性（ADCC 活性及び CDC 活性）の低下が認められた。

苛酷試験では、両製剤ともに、加速試験で認められた変化に加えて、[] の増加、[] の低下が認められた。

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、100 mg 製剤及び 400 mg 製剤の有効期間は、[] 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℃で保存するとき、24 カ月と設定されている。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、表 5 に示す CQA の特定等により、本薬の品質の管理戦略が構築された。

表 5 本薬の CQA 一覧

原薬の CQA	、外来性ウイルス、 、マイコプラズマ*
原薬と製剤に共通の CQA	、pH、浸透圧、 、含量、 、活性、 、 、エンドトキシン、微生物汚染、同一性（確認）
製剤の CQA	、不溶性微粒子、

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、原薬の品質は適切に管理されていると判断した。製剤については、さらに検討が必要な点として、安定性試験成績を確認中であることから、製剤の品質に関する最終的な判断は審査報告（2）に記載する。

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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 CD38 に対する結合特性（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.12、4.2.1.1.15）

組換えヒト CD38 タンパクに対する本薬の結合が、SPR 法を用いた動態解析により検討された。その結果、本薬の K_D 値（算術平均値±標準偏差、n=3）は 4.36 ± 1.47 nmol/L であった。

His 標識した組換えヒト CD38 タンパクに対する本薬の結合が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値（算術平均値±標準誤差、n=3）は 55.2 ± 1.09 ng/mL であった。

ヒトバーキットリンパ腫由来 Daudi 細胞株及び CHO-CD38 細胞株¹⁾ に対する本薬の結合が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値（算術平均値±標準誤差、n=3）はそれぞれ 0.26 ± 1.29 及び 0.47 ± 1.37 µg/mL であった。

ヒト MM 由来 UM9、L363、RPMI8226、UM6、XG1、U266 及び UM3 細胞株並びに 7 例の MM 患者由来初代細胞に対する本薬の結合が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、各細胞株に対する本薬の EC_{50} 値は表 6 のとおりであった。

表 6 各種 MM 由来細胞株及び MM 患者由来初代細胞に対する本薬の結合特性

	細胞株		MM 患者由来初代細胞		
	n	EC_{50} (µg/mL)		n	EC_{50} (µg/mL)
UM9	2	>10、0.32	患者 1	1	0.76
L363	2	>10、0.15	患者 2	1	0.84
RPMI8226	5	0.43 ± 0.13	患者 3	2	0.04、0.05
UM6	1	NA	患者 4	1	0.86
XG1	1	0.16	患者 5	1	0.2
U266	4	NA	患者 6	1	0.73
UM3	1	0.19	患者 7	1	0.37

算術平均値±標準誤差、n=1 又は 2 の場合は個別値、NA：算出できず

¹⁾ ヒト CD38 遺伝子を導入した CHO 細胞株。

本薬のエピトープが ELISA 法により検討された。その結果、CD38 タンパクの C 末端領域（202、272 及び 274 番目のアミノ酸）が本薬との結合に重要であることが示唆された。

ブタ、ウサギ、ラット、マウス、カニクイザル及びアカゲザルの CD38 タンパクに対する本薬の結合が、IHC 法により検討された。その結果、いずれの動物種に対しても本薬の結合は認められなかった。

組換えチンパンジーCD38 タンパクに対する本薬の結合が、SPR 法を用いた動態解析により検討された。その結果、本薬の K_D 値（算術平均値±標準偏差、 $n=4$ ）は 4.46 ± 1.66 nmol/L であった。また、チンパンジー-B 細胞由来 Pan EBV3 細胞株に対する本薬の結合がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、当該細胞株に対する本薬の結合が認められた。

3.1.2 CDC 活性 (CTD 4.2.1.1.3)

ヒト血清存在下で、MM 患者由来初代細胞、Daudi-luc 細胞株²⁾ 及び CHO-CD38 細胞株に対する本薬の CDC 活性が、PI の取込み量を指標に検討された。その結果、MM 患者由来初代細胞（13 例）に対する本薬の最大 CDC 活性³⁾（算術平均値±標準偏差）は $56.92 \pm 27.87\%$ であった。また、各種細胞株に対する本薬の最大 CDC 活性は表 7 のとおりであった。

表 7 各種細胞株に対する本薬の最大 CDC 活性

細胞株	n	最大 CDC 活性 (%)
Daudi-luc	6	60±8
CHO-CD38	2	89、67

算術平均値±標準偏差、 $n=2$ の場合は個別値

3.1.3 ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1.4)

ヒト PBMC をエフェクター細胞として、MM 患者由来初代細胞並びにヒト MM 由来 JK6L 及び AMO-1 細胞株に対する本薬の ADCC 活性が、クロム遊離法により検討された。その結果、MM 患者由来初代細胞（4 例）に対する本薬の最大 ADCC 活性⁴⁾ の幾何平均値 [95%CI] は 16.1 [6.3, 32.3] % であった。また、各種細胞株に対する本薬の最大 ADCC 活性は表 8 のとおりであった。

表 8 各種細胞株に対する本薬の最大 ADCC 活性

細胞株	n	最大 ADCC 活性 (%)
JK6L	3	48.9±3.27
AMO-1	1	36.3

算術平均値±標準誤差、 $n=1$ の場合は個別値

3.1.4 ADCP 活性 (CTD 4.2.1.1.5)

ヒト単核球由来マクロファージを用いて、12 例の MM 患者由来初代細胞に対する本薬 1 µg/mL の ADCP 活性が、MM 患者由来初代細胞の貪食率⁵⁾ 及び除去率⁶⁾ を指標に検討された。その結果、当該貪食率及び除去率は表 9 のとおりであった。

²⁾ ルシフェラーゼ遺伝子を導入した Daudi 細胞株。

³⁾ CDC 活性が認められた細胞の割合。

⁴⁾ ADCC 活性が認められた細胞の割合。

⁵⁾ カルセイン染色された MM 患者由来初代細胞を貪食したマクロファージ（CD11b 陽性細胞）の割合。

⁶⁾ $100 - (\text{本薬存在下における CD11b 陰性細胞数} / \text{本薬非存在下における CD11b 陰性細胞数} \times 100)$ 。

表9 本薬によるMM患者由来初代細胞の食食率及び除去率*

	食食率 (%)	除去率 (%)
患者 1	9.7±2.9	-17.9±8.3
患者 2	72.7±4.7	97.4±6.5
患者 3	45.7±5.3	70.1±33.8
患者 4	57.1±1.4	66.1±4.4
患者 5	38.2±4.8	98.7±13.8
患者 6	50.4±0.6	64.9±2.9
患者 7	51.9±3.7	90.3±11.1
患者 8	116.2±8.2	216.5±34.1
患者 9	51.0±6.6	183.4±18.3
患者 10	68.9±1.2	114.6±7.4
患者 11	68.0±4.5	190.9±12.6
患者 12	69.0±0.4	84.2±7.1

算術平均値±標準誤差、n=3、*：本薬による Daudi-luc 細胞株の食食率及び除去率をそれぞれ 100%として算出された。

3.1.5 酵素活性に対する作用 (CTD 4.2.1.1.6)

組換えヒト CD38 タンパク及び CHO-CD38 細胞株の ADP リボシルシクラーゼ活性に対する本薬の影響が cGDPR 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (算術平均値±標準誤差、n=3) はそれぞれ 0.86±0.22 及び 1.21±0.55 µg/mL であった。

組換えヒト CD38 タンパクの cADPR ヒドロラーゼ活性に対する本薬の影響が ADPR 量を指標に検討された。その結果、本薬の cADPR ヒドロラーゼに対する活性化作用が認められた。

3.1.6 アポトーシス誘導作用

3.1.6.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.7、4.2.1.1.8)

ヒトバーキットリンパ腫由来 Ramos 細胞株並びにヒト MM 由来 OPM-1 細胞株及び Daudi-luc 細胞株を用いて、抗ヒト Fcγ 抗体存在下における本薬 1 µg/mL のアポトーシス誘導作用が、アネキシン V 及び PI の二重染色並びに活性化型カスパーゼ 3 の染色を指標に検討された。その結果、各細胞株におけるアポトーシス細胞の割合は表 10 のとおりであった。

表 10 各種細胞株におけるアポトーシス細胞の割合*

細胞株	アネキシン V 及び PI 陽性細胞 (%)	活性化型カスパーゼ 3 陽性細胞 (%)
Ramos	43.3±5.5	36.7±11.5
OPM-1	14.7±4.8	17.4± 8.4
Daudi-luc	21.7±3.8	16.3± 7.7

算術平均値±標準偏差、n=3、*：(本薬群のアポトーシス細胞の割合) - (無処置群のアポトーシス細胞の割合)

L363-CD38 細胞株⁷⁾ 及び UM9-CD38 細胞株⁸⁾ を用いて、抗ヒト Fcγ 抗体存在下における本薬のアポトーシス誘導作用がアネキシン V、カルボシアニン色素及び 7-AAD の染色により検討された。その結果、本薬によるアポトーシス誘導作用が認められた。

L363-CD38 細胞株及び UM9-CD38 細胞株を用いて、ヒト Fcγ 受容体 I を強制発現させたマウス B 細胞リンパ腫由来 II A1.6-hFcγRI 細胞との共培養条件下における本薬のアポトーシス誘導作用が、アネキ

⁷⁾ ヒト CD38 遺伝子を導入したヒト MM 由来 L363 細胞株。

⁸⁾ ヒト CD38 遺伝子を導入したヒト MM 由来 UM9 細胞株。

シン V、カルボシアニン色素及び 7-AAD の染色により検討された。その結果、本薬によるアポトーシス誘導作用が認められた。

3.1.6.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.8)

EL4-CD38 細胞株⁹⁾ を腹腔内に播種した Fc 受容体 γ 鎖欠損マウス¹⁰⁾ を用いて、DARA-K322A¹¹⁾ の Fc γ 受容体の架橋形成に伴うアポトーシス誘導作用がアネキシン V 及び 7-AAD の染色により検討された。その結果、DARA-K322A によるアポトーシス誘導作用が認められた。

3.1.7 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.9、4.2.1.1.10)

Daudi-luc 細胞株を皮下移植した SCID-beige マウス (8 例/群) を用いて、DARA-K322A 及び DARA-IgG2-K322A¹²⁾ 250 μ g の腫瘍無増悪期間に対する影響が腫瘍体積を指標に検討された。その結果、DARA-IgG2-K322A 群と比較して、DARA-K322A 群で統計学的に有意な腫瘍無増悪期間の延長が認められた ($p < 0.004$ 、Mantel-Cox log-rank 検定)。

Daudi-luc 細胞株を尾静脈内に移植した SCID-beige マウス (10 例/群) を用いて、DARA-K322A 及び DARA-IgG2-K322A 10 μ g の腫瘍無増悪期間に対する影響が生物発光量を指標に検討された。その結果、DARA-IgG2-K322A 群と比較して、DARA-K322A 群で統計学的に有意な腫瘍無増悪期間の延長が認められた ($p < 0.001$ 、Mantel-Cox log-rank 検定)。

Daudi-luc 細胞株を尾静脈内に移植した SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が生物発光量を指標に検討された。その結果は以下のとおりであった。

- 移植日を試験開始日 (第 0 日) とし、第 0 日目に本薬 0.01、0.1、1 又は 10 μ g が腹腔内投与され、第 28 日目に腫瘍量 (生物発光量) が算出された。その結果、対照 (ヒト抗 KLH 抗体) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p < 0.001$ 、二元配置分散分析)。
- 移植日を試験開始日 (第 0 日) とし、第 7 日目に本薬 300 μ g が腹腔内投与され、第 28 及び 34 日目に腫瘍量 (生物発光量) が算出された。その結果、対照 (ヒト抗 KLH 抗体) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p < 0.001$ 、一元配置分散分析)。
- 移植日を試験開始日 (第 0 日) とし、第 14 日目に本薬 10 μ g が腹腔内投与され、第 49 日目に腫瘍量 (生物発光量) が算出された。その結果、対照 (ヒト抗 KLH 抗体) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p < 0.05$ 、二元配置分散分析)。

3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.4、4.2.1.2.5、4.2.1.2.7)

サイトカインの放出等に対する本薬の影響について、以下の検討が行われた。

- ヒト PBMC に対する本薬 1.1~30 μ g/mL の影響が ³H 標識チミジンの取込み量を指標に検討された。その結果、本薬による細胞増殖の誘導は認められなかった。

⁹⁾ ヒト CD38 遺伝子を導入したマウス T 細胞リンパ腫由来 EL4 細胞株。

¹⁰⁾ Fc 受容体 γ 鎖欠損マウスの白血球は ADCC 及び ADCP 活性を有さない。

¹¹⁾ CDC 活性を欠損した本薬。

¹²⁾ CDC 及び ADCP 活性を欠損した本薬。

- ヒト全血及びPBMCを用いて、IL-6、IL-1 β 及びTNF- α の産生に対する本薬0.1~100 μ g/mLの影響がELISA法により検討された。その結果、プレートに本薬を固相化した場合に、本薬のFc領域を介したIL-6及びTNF- α の産生が認められた。
- ヒト全血を用いて、血小板に対する本薬0.05~100 μ g/mLの結合がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬のEC₅₀値は算出できなかった。
- ヒト血清存在下の赤血球において、本薬による溶血は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

チンパンジーを用いた6週間反復静脈内投与毒性試験において、本薬5及び25 mg/kg投与による心電図、体温、血圧、一般状態等に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった(5.2.1参照)。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験 (CTD 4.2.1.4.1、4.2.1.4.2)

ヒトPBMCをエフェクター細胞として、MM患者由来初代細胞及びUM9細胞株に対する本薬のADCC活性がクロム遊離法により検討された。その結果、本薬とレナリドミドとの併用により、本薬単独と比較して、ADCC活性の増強が認められた。

MM患者由来単核球を用いて、本薬、レナリドミド及びBTZのADCC活性がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、①レナリドミド単独群と比較して本薬とレナリドミドとの併用群、②BTZ単独群と比較して本薬とBTZとの併用群、③レナリドミドとBTZとの併用群と比較して本薬、レナリドミド及びBTZの併用群で、それぞれADCC活性の増強が認められた。

MM患者由来単核球を用いて、①レナリドミド、BTZ及びDEXと本薬との4剤併用、②BTZ、メルファラン及びprednisoneと本薬との4剤併用によるADCC活性がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、上記①及び②のいずれにおいても、本薬によりADCC活性の増強が認められた。

3.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検討から、MMに対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及びMMに対する有効性について

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

本薬は、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る(3.1.2、3.1.3及び3.1.4参照)。また、本薬は、ヒトMM由来細胞株に対して、Fc受容体を介した架橋の形成によるアポトーシス誘導作用を示した(3.1.6参照)こと等から、当該作用により腫瘍増殖抑制作用を示す可能性も考えられる。

上記の本薬の作用機序に加えて、MM患者においてCD38の発現の上昇が認められていること(Am J Clin Pathol 2004; 121: 482-8)を考慮すると、MMに対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

本薬は、ヒト及びチンパンジーの CD38 に結合すること (3.1.1 参照) から、動物における本薬の PK は、チンパンジーにおいて検討された。

4.1 分析法

4.1.1 本薬の測定法

チンパンジー血清中の本薬の定量は、固相化したヒト CD38 細胞外領域及び HRP 標識したヤギ抗ヒト IgG F (ab')₂ 領域抗体を用いた ELISA 法により行われた。

4.1.2 抗ダラツムマブ抗体の測定法

チンパンジー血清中の抗ダラツムマブ抗体の定量は、固相化した本薬の F (ab')₂ 領域及び HRP 標識したマウス抗ヒト IgG Fc 領域抗体を用いた ELISA 法により行われた。

4.2 吸収

4.2.1 反復投与

雌雄チンパンジーに本薬 5 及び 25 mg/kg を QW で 6 週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (表 11)。反復投与に伴う本薬の蓄積が認められた。検討された用量範囲において、本薬の用量増加に伴う曝露量 (C_{max} 及び AUC) の増加、CL の減少及び t_{1/2} の延長が認められた。当該理由について、標的介在性の本薬の消失が飽和した可能性が考えられる。また、各用量において本薬を投与した個体数が雌雄ともに 1 個体であったことから、本薬の PK の性差について明確に結論付けることは困難である、と申請者は説明している。

なお、抗ダラツムマブ抗体は、いずれの個体においても検出されなかった。

表 11 本薬の PK パラメータ (雌雄チンパンジー、6 週間反復静脈内投与)

投与回数 (回)	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (µg/mL)	AUC _t (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	V _z (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
1	5	雄	100	2,185 ^{*1}	2,246	38	122.7	2.23
		雌	86	2,799 ^{*1}	2,966	36	86.7	1.69
	25	雄	612	25,885 ^{*2}	40,463	103	91.4	0.62
		雌	778	39,158 ^{*2}	74,458	135	65.6	0.34
3	5	雄	129	11,309 ^{*1}	15,836	88	43.8	0.34
		雌	599	62,112 ^{*1}	215,145	335	164.7	0.34
	25	雄	630	39,995 ^{*1}	96,676	231	240.0	0.72
		雌	599	62,112 ^{*1}	215,145	335	164.7	0.34
6	5	雄	129	21,450 ^{*3}	23,171	132	63.8	0.33
		雌	967	201,462 ^{*3}	364,102	461	384.4	0.58
	25	雄	695	146,729 ^{*3}	319,583	596	2,205.3	2.56
		雌	967	201,462 ^{*3}	364,102	461	384.4	0.58

n=1 (個別値)、*1: AUC_{168h}、*2: AUC_{144h}、*3: AUC_{528h}

4.3 分布

以下の点等を考慮すると、IgG1 サブクラスのヒト型抗体である本薬は、主に循環血中へ分布すると考えることから、本薬の組織分布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。

- チンパンジー及びヒトの正常組織を用いた組織交差反応性試験の結果、細胞質において本薬の交差反応が認められた (5.7.1.2 及び 5.7.1.1 参照) もの、*in vivo* では、本薬は細胞質に到達しないことから、本薬が組織に分布する可能性は低いと考えること。

また、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒトにおいて母体循環血中の抗体は漿尿膜胎盤のFcRnを介して胎児に移行すること（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86: 328-44）等から、IgG1サブクラスのヒト型抗体である本薬についても、胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.4 代謝及び排泄

本薬は抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失す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、本薬の代謝及び排泄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。

また、本薬の乳汁中への移行について、ヒトIgGが乳汁中に排泄されることが報告されていること（Immunol Lett 1989; 22: 235-8）等を考慮すると、本薬が乳汁中に排泄される可能性は否定できないことから、添付文書において、授乳婦に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させる旨を注意喚起する予定である、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、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の考察は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

本薬は、ヒト及びチンパンジーのCD38に結合すること（3.1.1参照）から、本薬を創製したGenmab社によりチンパンジーを用いた毒性試験が実施された。また、ヒト及びカニクイザルの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り、本薬と同程度のADCC作用を示すHuMab-CD38を用いて、カニクイザル2週間反復静脈内投与毒性試験が実施された。なお、チンパンジー6週間反復静脈内投与毒性試験において、病理組織学的検査は死亡例のみで実施された。

5.1 単回投与毒性試験

チンパンジー6週間反復静脈内投与毒性試験における初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価され（5.2.1参照）、概略の致死量は5 mg/kgと判断された。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 チンパンジー6週間反復静脈内投与毒性試験

チンパンジー（雌雄各1～2例/群）に、本薬5及び25 mg/kg（溶媒：25 mmol/L酢酸ナトリウム、60 mmol/L塩化ナトリウム、140 mmol/Lマンニトール及び0.006%ポリソルベート20を含有する水溶液（pH 5.5））がQWで6週間、30分間又は1時間かけて静脈内持続投与された。また、投与期間終了後に13又は15週間の休薬期間が設けられ、回復性が確認された。なお、5 mg/kg群においてサイトカイン放出症候群と判断された所見が認められたことを踏まえ、25 mg/kg群では、本薬を初回投与する24時間前に本薬10 mgを静脈内にボラス投与することとされた。

5 mg/kg群の雌1例において、初回投与の1.5時間後に死亡が認められた。死亡例において、一般状態の変化（気管及び副鼻腔粘液の産生増加、くしゃみ、粘膜蒼白並びに努力性呼吸）、排便、気管及び鼻孔からの泡沫状液体の大量排出、肺の過膨張、浮腫及び炭粉沈着巣、左心室肥厚、右心室表面の慢性梗塞、

胃及び腸管の癒着、並びに TNF- α 、IL-6 及び IFN- γ の増加が認められ、死因は急性アナフィラキシーによる肺への液体貯留と判断された。

生存例において、5 mg/kg 以上の群で気管粘液及び鼻汁の産生の増加、軟便、食欲低下、血小板数の減少、好中球数及び好中球比率の増加、リンパ球数及びリンパ球比率の減少、赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少、IgG 及び IgM 濃度の減少、CRP の増加、APTT の延長並びに末梢血、骨髄及びリンパ節における単核球の減少、25 mg/kg 群で鈍麻、くしゃみ、粘膜蒼白、活動性低下/抑うつ、血清中カリウム及び総タンパクの減少が認められた。休薬期間終了時まで、25 mg/kg 群でより重度の所見（下痢及び血便）を含む胃腸障害及び食欲低下が認められた。胃腸障害及び食欲低下以外の所見については、休薬期間終了時に回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験の無毒性量は 5 mg/kg 未満と判断された。なお、5 mg/kg 群 (n=1) における C_{max} 及び AUC_{0-7day} (それぞれ 129 $\mu\text{g/mL}$ 及び 11,629 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、臨床曝露量¹³⁾ のそれぞれ 0.12 及び 0.09 倍であった。

5.2.2 カニクイザル 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (参考資料、非 GLP 試験)

カニクイザル (雌雄各 2 例/群) に、HuMab-CD38 0、20 及び 100 mg/kg (溶媒: 12.6 mmol/L リン酸ナトリウム及び 140 mmol/L 塩化ナトリウムを含有する水溶液 (pH 7.4)) が QW で 2 週間、30 分間かけて静脈内持続投与された。また、雌雄各 1 例/群では、投与期間終了後に 8 週間の休薬期間が設けられ、回復性が確認された。

死亡例は認められなかった。20 mg/kg 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、網状赤血球数の増加、白血球数及びリンパ球数の減少、総ビリルビンの増加、IgM 濃度の減少、胸腺の萎縮、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、パイエル板及び脾臓のリンパ濾胞の萎縮又はリンパ球の枯渇、骨髄の正赤芽球数の増加及びリンパ球数の減少、末梢血及びリンパ節における CD38 陽性 T 細胞の減少又は枯渇、直接クームス試験における陽性所見並びに血清中抗 KLH 特異的 IgG 及び IgM 抗体価上昇の抑制、100 mg/kg 群で IgA 及び IgG 濃度の減少、胸腺の小型化、胸腺重量の低値並びに多巣性脊髄炎が認められた。8 週間の休薬期間終了後において、IgM 濃度の減少、胸腺の萎縮、腸間膜リンパ節のリンパ球の枯渇並びに脊髄及び坐骨神経の限局性炎症細胞浸潤が認められた。休薬期間終了後に認められた所見以外の所見については、休薬期間終了後には回復又は回復傾向が認められた。脊髄の炎症性変化について、ヒト組織を用いた組織交差反応性試験において脊髄に染色は認められなかったこと、臨床試験において当該所見は報告されていないこと等から、ヒトで発現する可能性は低い、と申請者は説明している。

以上より、本試験の無毒性量は 20 mg/kg 未満と判断された。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、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。

¹³⁾ 日本人の MM 患者を対象とした 1002 試験において、本薬 16 mg/kg を第 1 日目及び第 22~57 日目まで QW で静脈内投与した際の第 57 日目の C_{max} は 1,094 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-7day} は 125,836 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった (6.2.1.1 参照)。

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん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

本薬の生殖発生毒性を評価するための適切な動物種及び動物モデルが存在しないこと（3.1.1 参照）から、本薬の生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないものの、チンパンジー6週間反復静脈内投与毒性試験（5.2.1 参照）において、本薬の投与部位に対する影響が評価された結果、本薬の局所刺激性は認められなかった。

5.7 その他の試験

5.7.1 組織交差反応性試験

5.7.1.1 ヒト組織を用いた組織交差反応性試験

ヒト正常組織を用いて、FITC 標識した本薬のヒト組織への結合が検討された。その結果、リンパ系組織（脾臓、扁桃、リンパ節及び胸腺）のリンパ系細胞において結合が認められた。また、リンパ系組織（脾臓、扁桃、リンパ節及び胸腺）、回腸漿膜及び副甲状腺のリンパ球、下垂体の毛細血管、卵管の血管内皮細胞及び上皮細胞、腎臓、精巣及び甲状腺の間質細胞、並びに前立腺の細胞質において結合が認められた。

5.7.1.2 チンパンジー組織を用いた組織交差反応性試験

チンパンジー正常組織を用いて、FITC 標識した本薬のチンパンジー組織への結合が検討された。その結果、リンパ系細胞及びマクロファージ、並びに脾臓、扁桃、リンパ節及び腸管粘膜固有層の造血細胞において結合が認められた。また、副腎、骨髄、脳、卵管、消化管、心臓、腎臓、肝臓、膵臓、下垂体、皮膚、脊髄、横紋筋及び精巣の細胞質において結合が認められた。

5.7.1.3 カニクイザル組織を用いた組織交差反応性試験

カニクイザル正常組織を用いて、FITC 標識した HuMab-CD38 のカニクイザル組織への結合が検討された。その結果、血管、骨髄リンパ球、大脳及び小脳の白質、子宮頸部、結腸及び回腸粘膜固有層、卵管間質、腎臓糸球体及び間質、肝臓類洞、肺の肺胞細胞、リンパ節の T 細胞、末梢神経ミエリン、網膜、脈絡膜、硝子膜、脊髄白質、脾臓 T 細胞域、胃、横紋筋、胸腺皮質及び髄質の T 細胞並びに扁桃 T 細胞域において結合が認められた。

5.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検討から、非臨床毒性の評価において、本薬の妊婦等への投与及び避妊を除き、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与及び避妊について

機構は、①妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与、並びに②本薬投与中及び本薬投与後一定期間における男性患者の避妊の必要性について説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように回答した。

- ① 下記の点を考慮すると、妊娠又は妊娠している可能性のある女性への投与を禁忌とする必要はないと考える。
 - IgG1 サブクラスのヒト型抗体である本薬の胎盤移行は、霊長類では、器官形成期終了後に認められると考えられることから、器官形成期における本薬の胎児への曝露量は母体の血清中濃度と比較して微量と推測されること。
 - CD38 ノックアウトマウスの生殖能は正常であった旨が報告されており（Physiol Rev 2008; 88: 841-86）、本薬の曝露により CD38 の機能が影響を受けたとしても催奇形性は示さないと推察されること。
 - CD38 ノックアウトマウスにおいて免疫系及び骨への影響が報告されており（FASEBJ 2003; 17: 369-75）、本薬投与により胎児の免疫系及び骨に影響を及ぼす可能性があるものの、本薬は出生後に血中から消失することを考慮すると、本薬の投与による影響は出生後に次第に回復すると推測されること。
 - 国内外の臨床試験成績及び海外の製造販売後の安全性情報において、生殖発生毒性に関連した事象は報告されていないこと。
- ② 本薬の生殖発生毒性試験は実施されていないことから、男性の生殖機能に与える影響は不明であるものの、下記の点を考慮すると、男性患者が避妊を行う必要はないと考える。
 - HuMab-CD38 を用いたカニクイザル 2 週間反復静脈内投与毒性試験において、雄性生殖器に毒性所見は認められなかったこと（5.2.2 参照）。
 - CD38 ノックアウトマウスの生殖能は正常であった旨が報告されていること（Physiol Rev 2008; 88: 841-86）。
 - 本薬は IgG1 サブクラスのヒト型抗体であることから、血液精巣関門を通過して精細管内に移行する可能性は低いと考えること。
 - 男性患者に投与された本薬が精液中に検出される可能性はあるものの、精液の腔内吸収及び胎盤移行を考慮すると、胚・胎児への本薬の曝露量は微量と想定され、胚・胎児発生に対するリスクは低いと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、本薬の生殖発生毒性試験は実施されていないこと、及び CD38 ノックアウトマウスに関する知見等から本薬の生殖発生毒性を評価することには限界があることから、現時点において、本薬の生殖発生毒性のリスクは不明である。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与については許容できないと考えることから、当該患者に対する本薬の投与を禁忌とすることが適切であると判断した。

また、男性患者の避妊の必要性について、本薬と HuMab-CD38 の間で生殖発生毒性に差異が認められる可能性は否定できず、HuMab-CD38 を用いたカニクイザル 2 週間反復静脈内投与毒性試験により本薬の生殖発生毒性を評価することには限界があることから、本薬の男性の受胎能に対する影響は不明である。したがって、本薬投与中及び投与後一定期間、男性患者は避妊を行う必要があると判断した。

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

6.1.1 分析法

6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血清中の本薬の定量は、以下のいずれかの測定法により行われた。

- ① 固相化したヒト CD38 細胞外領域及び HRP 標識したマウス抗ヒト IgG1 Fc 領域抗体を用いた ELISA 法¹⁴⁾ (定量下限: 4 ng/mL)。
- ② 固相化したストレプトアビジン、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¹⁵⁾ (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、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法 (方法①¹⁶⁾ 及び②¹⁷⁾) により行われた (①検出感度: 0.625 ng/mL 及び②検出感度: 0.391 ng/mL)。

ヒト血清中の抗ダラツムマブ中和抗体の検出は、ヒトバーキットリンパ腫由来 Daudi 細胞株及びユーロピウム標識した本薬を用いた蛍光検出法により行われた (検出感度: 97.46 ng/mL)。

申請者は、血清中の本薬が抗ダラツムマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性について、以下のよう

に説明している。
上記①及び②の方法における、抗ダラツムマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値はそれぞれ 5 及び 500 µg/mL であった。当該方法が使用された臨床試験において、抗ダラツムマブ抗体が測定された時点における血清中本薬濃度の最高値はそれぞれ 1,336 及び 1,764 µg/mL であったことを考慮すると、血清中の本薬が両方法による抗ダラツムマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性がある。

6.1.2 開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において原薬及び製剤の製造工程の変更が行われた (2.1.4 及び 2.2.3 参照)。今般の申請で提出された臨床試験において使用された製剤は、海外第 I / II 相試験 (GEN501 試験のパート 1 及びパート 2 のコホート A~D 並びに GEN503 試験) 及び海外第 II 相試験 (2002 試験のパート 1) では第 I / II 相試験用製剤、国内第 I 相試験 (1002 試験)、国内第 I b 相試験 (1005 試験)、国際共同第 III 相試験 (3003 試験)、海外第 I b 相試験 (1001 試験)、海外第 I / II 相試験 (GEN501 試験のパート 2 のコホート E)、海外第 II 相試験 (2002 試験のパート 2) 及び海外第 III 相試験 (3004 試験) では第 III 相試験用製剤であった。

第 I / II 相試験用製剤から申請製剤に至るまでの間における原薬及び製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、各変更前後で原薬及び製剤は同等/同質であることが確認されている (2.1.4 及び 2.2.3 参照)。

¹⁴⁾ 1002 試験、GEN501 試験、2002 試験及び GEN503 試験の検体が測定された。

¹⁵⁾ 1001 試験、1002 試験、1005 試験、3003 試験、3004 試験及び GEN503 試験の検体が測定された。

¹⁶⁾ GEN501 試験の検体が測定された。

¹⁷⁾ 1001 試験、1002 試験、1005 試験、2002 試験、3003 試験、3004 試験及び GEN503 試験の検体が測定された。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時、及び本薬と①Ld、②Bd、③BTd、④BMP 又は⑤Pd との併用投与時について検討された。

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 : 1002 試験<2014 年 4 月~2015 年 9 月>)

再発又は難治性の MM 患者 9 例 (PK 解析対象は 9 例) を対象に、本薬の 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、本薬 8 又は 16 mg/kg を、第 1 期 (第 1~10 週) には、初回投与後 3 週間休薬した後、第 4~9 週目に QW で静脈内投与、第 2 期 (第 11 週以降) には、1 サイクルを 28 日間として、第 1~4 サイクルは Q2W、第 5 サイクル以降は Q4W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。なお、第 1 期と第 2 期との間の休薬期間は 2 週間とされた。

第 1 期における本薬の PK パラメータは表 12 のとおりであった。初回投与時において、本薬の用量増加に伴う $t_{1/2}$ の延長及び CL の低下が認められた。第 1 期に、本薬の反復投与に伴う蓄積が認められた一方で、第 2 期には、本薬の反復投与に伴う投与前濃度の低下が認められた。

表 12 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定日	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-7day} (µg·h/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _z (mL/kg)
8	1 日目	4	140 ±52.1	10.6 ±1.52	10,156 ±2,989	12,690 ±4,900	68.2 ±14.9	0.678 ±0.313	64.9 ±26.1
	57 日目	2	332、 369	5.38、 22.6	28,756、 44,749	—	—	—	—
16	1 日目	5	321 ±72.7	9.64 ±0.927	28,897 ±6,903	53,598 ±24,038	407 ±515	0.247 ±0.141	71.7 ±18.1
	57 日目	3	1,094 ±399	6.06 ±2.31	125,836 ±37,082	—	—	—	—

算術平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、— : 算出せず

6.2.1.2 国内第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2.4-1 : 1005 試験<2015 年 8 月~実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 6 月 3 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 8 例 (PK 解析対象は 8 例) を対象に、本薬の 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、第 1~8 サイクルには、1 サイクルを 21 日間とし、Bd¹⁸⁾ との併用で、本薬 16 mg/kg を、第 1~3 サイクルは QW、第 4~8 サイクルは Q3W で静脈内投与、第 9 サイクル以降は、1 サイクルを 28 日間として、本薬 16 mg/kg を Q4W で単独静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

①初回投与終了後、②第 3 サイクル第 1 日目投与前、③第 3 サイクル第 1 日目投与終了後、④第 6 サイクル第 1 日目投与前及び⑤第 6 サイクル第 1 日目投与終了後における本薬濃度 (算術平均値±標準偏差) は、それぞれ①354±61.8、②513±138、③865±168、④536±144 及び⑤925±160 µg/mL であった。

¹⁸⁾ 1 サイクルを 21 日間とし、BTZ 1.3 mg/m² を、第 1、4、8 及び 11 日目に皮下又は静脈内投与、DEX 20 mg を第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に静脈内又は経口投与。第 1~3 サイクルでは、infusion reaction の予防投与として第 15 日目の本薬投与時にも DEX 20 mg を投与。

6.2.2 国際共同試験

6.2.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1-1 : 3003 試験<2014年6月～実施中 [データカットオフ日 : 2016年3月7日] >)

再発又は難治性の MM 患者 569 例 (PK 解析対象は 282 例) を対象に、本薬/Ld 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、Ld¹⁹⁾ との併用で、本薬 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、血清中本薬濃度が検討された。

①初回投与終了後、②第 3 サイクル第 1 日目投与前、③第 3 サイクル第 1 日目投与終了後及び④第 12 サイクル第 1 日目投与前における本薬濃度は、それぞれ① 329 ± 95.9 、② 608 ± 232 、③ 972 ± 272 及び④ $255 \pm 124 \mu\text{g/mL}$ であった。日本人 (PK 解析対象 20 例) 及び外国人 (PK 解析対象 262 例) における①初回投与終了後、②第 3 サイクル第 1 日目投与前及び③第 3 サイクル第 1 日目投与終了後の本薬濃度は、それぞれ① 290 ± 52 及び 332 ± 98 、② 563 ± 166 及び 611 ± 237 、並びに③ 900 ± 202 及び $978 \pm 277 \mu\text{g/mL}$ であった。

以下の点等を考慮すると、本薬と Ld との併用投与により、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- 上記の Ld との併用時の本薬の PK パラメータは、海外第Ⅱ相試験 (2002 試験) における本薬単独投与時の本薬の PK パラメータ (6.2.3.2 参照) と概ね同程度であったこと。
- レナリドミド及び DEX と抗体医薬品である本薬の消失経路はそれぞれ異なること (J Pharmacol Exp Ther 1996; 277: 105-12、Int J Hematol 2010; 92: 118-26 等) から、本薬がレナリドミド及び DEX の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

6.2.3 海外臨床試験

6.2.3.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.2-1、5.3.5.2.2-2、5.3.5.2.2-3 : GEN501 試験<2008年3月～実施中 [データカットオフ日 : ■■■年■月■日] >)

再発又は難治性の MM 患者 104 例 (PK 解析対象は 100 例) を対象に、本薬の 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、パート 1 では本薬 0.005～24 mg/kg を初回投与後 3 週間休薬した後、第 4～9 週目に QW で静脈内投与することとされた。パート 2 のコホート A、B 及び C では本薬 8 mg/kg を第 1～7 週目は QW、第 8～22 週目は Q2W、第 24 週以降は Q4W で静脈内投与することとされた。パート 2 のコホート D 及び E では、本薬 16 mg/kg を初回投与後 3 週間休薬した後、第 4～9 週目は QW、第 10～22 週目は Q2W、第 24 週目以降は Q4W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

パート 2 の各コホートにおける本薬の投与条件は表 13 のとおりであった。

¹⁹⁾ 1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 25 mg を第 1～21 日目に QD で経口投与 (レナリドミドは、CrCL>60 mL/分では 25 mg、CrCL 30～60 mL/分では 10 mg へ減量)、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に静脈内又は経口投与。DEX は、本薬投与の週においては、本薬投与前及び翌日に 20 mg ずつ分割投与してもよい。

表 13 パート 2 における本薬の投与条件

コホート	投与量 (mg/kg)	使用製剤	前投与*1の有無	希釈後の総量*2 (mL)	静脈内持続投与時間*2 (時間以上)
A	8	第 I / II 相試験用製剤	あり	500	4
B	8	第 I / II 相試験用製剤	あり	500	6
C	8	第 I / II 相試験用製剤	なし	1,000	6
D	16	第 I / II 相試験用製剤	なし	1,000	6
E	16	第 III 相試験用製剤	なし	1,000	6

*1：初回投与前日における本薬 10 mg の投与、*2：初回投与時

パート 1 における本薬の PK パラメータは表 14 のとおりであった²⁰⁾。初回投与時において、本薬の C_{max} は概ね用量に比例して増加した一方で、AUC_{inf} は用量比を上回る増加が認められた。また、反復投与時において、C_{max} 及び AUC_{inf} は用量比を上回る増加が認められた。

表 14 パート 1 における本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定日	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	AUC _t *1 (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V (mL/kg)
0.1	1 日目	6	0.297±0.272	—	6.48*2	—	—	—
	57 日目	6	0*2	—	—	—	—	—
0.5	1 日目	3	4.76±3.65	313*2	119±161	20.0*2	1.60*2	46.1*2
	57 日目	3	6.76±3.76	180±221	254±339	12.7±12.3	6.72±6.18	—
1	1 日目	6	20.3±5.87	977±758*3	763±657	28.3±17.9*3	1.50±0.960*3	44.7±5.70*3
	57 日目	6	11.8、28.7*4	200、2,491*4	241、2,212*4	9.14、62.2*4	0.473、4.16*4	40.8*2
2	1 日目	3	38.1±7.36	1,927±373	1,936±302	25.6±5.61	1.06±0.203	38.2±1.05
	57 日目	3	39.3*2	4,232*2	3,597*2	72.1*2	0.586*2	58.4*2
4	1 日目	3	83.4±16.0	10,063±6,886	6,354±3,401	91.5±59.9	0.726±0.746	54.3±4.00
	57 日目	3	147、290*4	22,629、253,669*4	16,132、45,533*4	108、685*4	0.099、0.266*4	39.0、95.8*4
8	1 日目	3	154±40.8	27,916±16,156	14,900±5,256	132±68.2	0.404±0.314	56.8±6.26
	57 日目	3	427±177	122,536、250,688*4	57,876、75,655*4	203、376*4	0.189±0.0946	44.9、62.3*4
16	1 日目	3	406±72.5	56,894±22,030	35,613±7,687	110±42.0	0.315±0.134	45.2±5.95
	57 日目	3	904、1,083*4	371,159*2	171,653*2	215*2	0.104*2	31.9*2
24	1 日目	3	500±80.4	97,176±39,900	47,678±14,397	155±36.5	0.287±0.149	58.9±14.2
	57 日目	3	927、1,399*4	290,544、1,745,923*4	123,056、248,128*4	242、931*4	0.109、0.216*4	73.9、136*4

算術平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1：初回投与時は AUC_{0-7days}、57 日目は AUC_{0-8days}、*2：n=1、*3：n=5、*4：n=2、—：算出せず

パート 2 における本薬の初回投与時の PK パラメータは表 15 のとおりであった。コホート A、B 及び C、並びにコホート D 及び E において、本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかった、と申請者は説明している。

表 15 パート 2 における本薬の PK パラメータ

コホート	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-8h} (µg·h/mL)
A	8	16	148±31.0	—
B	8	8	127±27.1	—
C	8	6	109±27.9	—
D	16	20	266±80.4	1,444±452
E	16	22	260±104	1,475±773

算術平均値±標準偏差、—：算出せず

²⁰⁾ 0.005 及び 0.05 mg/kg 投与時の血清中本薬濃度はすべての時点で定量下限値未満であったため、PK パラメータは算出されなかった。

申請者は、国内第 I 相試験（1002 試験）及び海外第 I / II 相試験（GEN501 試験）において本薬の PK パラメータが非線形性を示した理由について、以下のように説明している。

本薬は、標的抗原との結合を介した経路及び標的抗原非依存的な経路により消失すると考えられる。本薬の用量の増加に伴い標的抗原との結合を介した消失経路が飽和した結果、CL が低下し、 $t_{1/2}$ の延長、曝露量の用量比を上回る増加が認められたと考える。

6.2.3.2 海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.2.1-1、5.3.5.2.1-2、5.3.5.2.1-3：2002 試験<2013 年 9 月～実施中 [データカットオフ日：■■■年■■月■■日]>）

再発又は難治性の MM 患者 124 例（PK 解析対象は 123 例）を対象に、本薬の 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、パート 1 においては、①本薬 8 mg/kg を Q4W で静脈内投与、又は②本薬 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、パート 2 においては、パート 1 の②と同一の用法で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。初回投与終了後において、用量増加に伴う血清中本薬濃度の増加が認められた。また、QW 投与時において、本薬の反復投与に伴う蓄積が認められた。

表 16 本薬の PK パラメータ (µg/mL)

測定時点	n	8 mg/kg	n*	16 mg/kg*
初回投与終了後	15	138±33.0	95	313±107
5 回目投与前	16	4.15±7.19	91	365±217
5 回目投与終了後	14	163±50.1	90	713±296
7 回目投与前	—	—	78	479±274
7 回目投与終了後	—	—	82	843±369
9 回目投与前	10	9.78±10.0	73	573±331
9 回目投与終了後	8	168±54.2	76	915±410

算術平均値±標準偏差、—：算出せず、*：パート 1 及び 2 の合算

6.2.3.3 海外第 I b 相試験（CTD 5.3.5.4.2-1：1001 試験<2014 年 3 月～実施中 [データカットオフ日：■■■年■■月■■日]>）

MM 患者 133 例（PK 解析対象は 128 例）を対象に、本薬の 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、血清中本薬、BTZ、サリドマイド及びポマリドミド濃度が検討された。

- ① 1 サイクルを 21 日間とし、BTZ 1.3 mg/m² を、第 1～4 サイクルは第 1、4、8 及び 11 日目、第 5 サイクル以降は第 1 及び 8 日目に皮下投与、DEX 20 mg を、第 1 及び 2 サイクルは第 1、2、4、5、8、9、15 及び 16 日目、第 3 及び 4 サイクルは第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目、第 5 サイクル以降は第 1、2、8 及び 9 日目に静脈内又は経口投与との併用で、本薬 16 mg/kg を、第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3 サイクル以降は Q3W で静脈内投与。
- ② 上記①に加えて、サリドマイド 100 mg を QD で経口投与。
- ③ 1 サイクルを 42 日間とし、BTZ 1.3 mg/m² を、第 1 サイクルは第 1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目に、第 2 サイクル以降は第 1、8、22 及び 29 日目に皮下投与、メルファラン 9 mg/m² を第 1～4 日目に経口投与、prednisone（本邦未承認）60 mg/m² を第 1～4 日目に静脈内又は経口投与との併用で、本薬 16 mg/kg を、第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q3W で静脈内投与。

- ④ 1 サイクルを 28 日間とし、ポマリドミド 4 mg を第 1～21 日目に QD で経口投与、DEX 40 mg/週を静脈内又は経口投与との併用で、本薬 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。

①Bd、②BTd、③BMP 及び④Pd との併用時の本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであった。海外第 II 相試験（2002 試験）における本薬単独投与時の本薬の PK パラメータ（6.2.3.2 参照）と概ね同程度であったことから、上記①～④の併用が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

表 17 本薬の PK パラメータ (µg/mL)

測定時点	n	①併用時	n	②併用時	n	③併用時	n	④併用時
初回投与終了後	5	312±108	12	344±86.1	11	332±57.1	88	360±113
4 回目投与前	5	351±78.7	11	260±94.9	8	319±106	8	267±133
4 回目投与終了後	6	684±169	12	619±141	9	665±123	7	683±163
5 回目投与前	—	—	—	—	—	—	79	334±199
5 回目投与終了後	—	—	—	—	—	—	77	762±274
7 回目投与前	5	508±198	11	404±133	10	588±161	—	—
7 回目投与終了後	6	903±285	12	761±163	11	936±225	—	—
9 回目投与前	—	—	—	—	6	383±179	11	498±235
9 回目投与終了後	—	—	—	—	8	696±213	11	959±313

算術平均値±標準偏差、①Bd、②BTd、③BMP、④Pd

申請者は、本薬が BTZ、サリドマイド、ポマリドミド、メルファラン及び prednisone の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

本薬と Bd 又は BTd との併用時における本薬 4 回目投与時の BTZ の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ 19.5 ± 18.0 ng/mL（算術平均値±標準偏差、以下、同様）及び 102 ± 53.3 ng·h/mL、サリドマイドの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ $1,145 \pm 355$ ng/mL 及び $11,973 \pm 2,744$ ng·h/mL であった。本薬と Pd との併用時における本薬 5 回目投与時のポマリドミドの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ 43.4 ± 16.0 ng/mL 及び 557 ± 197 ng·h/mL であった²¹⁾。BTZ 及びサリドマイドの反復投与時における C_{max} 及び AUC_{0-24h} がそれぞれ 21.5 ng/mL 及び 98.2 ng·h/mL 並びに $1,170$ ng/mL 及び $11,050$ ng·h/mL と報告されていること（Clin Pharmacokinet 2012; 51: 823-9、Clin Pharmacokinet 2004; 43: 311-27 等）、ポマリドミドの反復投与時における C_{max} 及び AUC_{0-24h} について、それぞれ 53.4 ng/mL 及び 535.4 ng·h/mL と推定されること²²⁾ 等を考慮すると、本薬と Bd、BTd 及び Pd との併用時において、本薬が BTZ、サリドマイド及びポマリドミドの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、メルファラン及び prednisone と抗体医薬品である本薬の消失経路はそれぞれ異なること（Br Med J 1967; 2: 205-7、Clin Pharmacol Ther 1979; 26: 73-80 等）から、本薬がメルファラン及び prednisone の PK に影響を及ぼす可能性も低いと考える。

6.2.3.4 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1 : 3004 試験 <2014 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 1 月 11 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 498 例 (PK 解析対象は 225 例) を対象に、本薬/Bd 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、第 1～8 サイクルに

²¹⁾ 6 例中 5 例において、ポマリドミドは 3 mg に減量されており、ポマリドミド 3 mg 投与における PK パラメータを提示。

²²⁾ ポマリドミド 4 mg を反復投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-24h} (それぞれ 71.7 ng/mL 及び 713.8 ng·h/mL) (J Clin Pharmacol. 2015; 55: 563-72) を基に用量補正した。

はBd¹⁸⁾との併用で、1サイクルを21日間として、本薬16 mg/kgを、第1～3サイクルはQW、第4～8サイクルはQ3Wで静脈内投与、第9サイクル以降は、1サイクルを28日間として、本薬16 mg/kgのみをQ4Wで静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

①初回投与終了後、②第3サイクル第1日目投与前、③第3サイクル第1日目投与終了後、④第6サイクル第1日目投与前、⑤第6サイクル第1日目投与終了後、⑥第9サイクル第1日目投与前及び⑦第12サイクル第1日目投与前における本薬濃度は、それぞれ①318±98.9、②502±196、③860±263、④444±201、⑤811±257、⑥371±172及び⑦289±133 µg/mLであった。

6.2.4 曝露量とQT/QTc間隔の変動との関連

海外第I/II相試験(GEN501試験)のパート1及び2において、ΔQTcFと血清中本薬濃度との関連について、線形混合効果モデルにより検討された。その結果、パート1では、血清中本薬濃度とΔQTcFの間に統計学的に有意な関連は認められなかった一方で、パート2では、血清中本薬濃度とΔQTcFの間に有意な関連が認められ、血清中本薬濃度が1 µg/mL上昇することに伴いQTcFが0.0159 ms延長することが推定された。①本薬のエピトープはCD38の細胞外領域であり、hERGチャネルを阻害し、心室再分極に直接影響を及ぼす可能性が低いこと、②GEN501試験のパート1及び2において、本薬の投与によりQTcFが500 msを超える患者が認められなかったこと等を考慮すると、当該関連に臨床的な意義はなく、申請用法・用量で本薬を投与した際に临床上問題となるQT/QTc間隔延長が引き起こされる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.5 PPK解析

海外臨床試験(GEN503試験、1001試験及び3004試験)及び国際共同試験(3003試験)で得られた本薬の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時のPKデータ(694例、4,426測定時点)に基づき、非線形混合効果モデルによるPPK解析が実施された(使用ソフトウェア:NONMEM Version 7.2.0)。なお、本薬のPKは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、本薬単独投与時試験成績に基づき構築されたPPKモデル²³⁾を用いて、最終モデルが構築された。本薬の最大推定トラフ濃度に対する共変量として、腎機能障害²⁴⁾、肝機能障害²⁵⁾、年齢、人種、併用薬、地域、体重、性別、アルブミン、骨髄腫の型、前治療数、治療抵抗性の状態及びECOG PSについて検討された。その結果、いずれの共変量についても、最大推定トラフ濃度に及ぼす影響は限定的であった。

以上より、当該共変量が本薬のPKに及ぼす影響の臨床的意義は小さいと考える、と申請者は説明している。

²³⁾ 海外臨床試験(GEN501試験及び2002試験)で得られた本薬のPKデータ(232例、2,572測定時点)を基に実施されたPPK解析(使用ソフトウェア:NONMEM Version 7.2.0)により構築された。①CL及び②V1に対する共変量として、それぞれ①体重、アルブミン、製剤及び骨髄腫の型、並びに②体重及び性別が組み込まれた。

²⁴⁾ CrCL 90 mL/分以上は腎機能が正常、60 mL/分以上90 mL/分未満は軽度の腎機能障害、30 mL/分以上60 mL/分未満は中等度の腎機能障害、30 mL/分未満は重度の腎機能障害と分類。

²⁵⁾ 米国 National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group classification に基づく分類。

6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

3003 試験、3004 試験及び 1001 試験の結果（安全性との関連の検討では GEN503 試験の結果を含む）に基づいて、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、本薬の曝露量は PPK 解析（6.2.5 参照）により推定された。

6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

本薬の推定最大トラフ濃度と PFS との関連が Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量の四分位点で 4 群に分割した場合の最低曝露量群において、本薬の曝露量の増加に伴って、PFS が延長する傾向が認められた。

6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

本薬の初回投与時の C_{max} と infusion reaction の発現率との関連が検討された。また、本薬の QW 投与期における最大 C_{max} と血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、貧血及び感染症の発現率との関連が検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴って、感染症の発現率が増加する傾向が認められた。一方、感染症以外の有害事象の発現率について、それぞれ本薬の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の点を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える、と申請者は説明している。

- 本薬は標的抗原との結合を介した経路及び標的抗原非依存的な経路により消失すると考えることから、腎機能及び肝機能の低下が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 本薬は高分子化合物（分子量：約 148,000）であることから、腎排泄されないと考えること。
- PPK 解析において、肝機能障害及び腎機能障害は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.5 参照）。

6.2.8 本薬の PK の国内外差について

以下の点等を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える、と申請者は説明している。

- 国内第 I 相試験（1002 試験）及び海外第 I / II 相試験（GEN501 試験）のパート 1 で得られた本薬単独投与時の PK パラメータ（6.2.1.1 及び 6.2.3.1 参照）を比較した結果、本薬の PK は概ね同程度であったこと。
- 国内第 I b 相試験（1005 試験）及び海外第 III 相試験（3004 試験）で得られた本薬/Bd 投与時の PK パラメータ（6.2.1.2 及び 6.2.3.4 参照）を比較した結果、本薬の PK は概ね同程度であったこと。
- 国際共同第 III 相試験（3003 試験）で得られた本薬/Ld 投与時の日本人患者と外国人患者の PK パラメータ（6.2.2.1 参照）を比較した結果、本薬の PK は概ね同程度であったこと。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 抗ダラツムマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、抗ダラツムマブ抗体の発現状況及び抗ダラツムマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗ダラツムマブ抗体の発現状況は、海外第 I b 相試験（1001 試験）、海外第 I / II 相試験（GEN501 試験及び GEN503 試験）、海外第 II 相試験（2002 試験）、海外第 III 相試験（3004 試験）、国内第 I 相試験（1002 試験）、国内第 I b 相試験（1005 試験）及び国際共同第 III 相試験（3003 試験）において検討された。その結果、本薬初回投与後に検体が採取された患者（511 例）のうち、2 例（1001 試験及び 3003 試験各 1 例）で抗ダラツムマブ抗体が検出され、1 例（3003 試験）で中和抗体が検出された。

しかしながら、抗ダラツムマブ抗体が陽性の患者数は極めて限定的であったことから、抗ダラツムマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であると考えられる。

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加えて、臨床試験で用いられた抗ダラツムマブ抗体の測定法では、血清中に共存する本薬が抗ダラツムマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は否定できないこと（6.1.1.2 参照）を考慮すると、抗ダラツムマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について評価することには限界がある。したがって、抗ダラツムマブ抗体が本薬の PK 等に及ぼす影響については引き続き情報収集し、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判断した。

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、表 18 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国内第 I b 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 18 に示す海外第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 I b 相試験 1 試験が提出された。

表 18 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	1002	I	再発又は難治性の MM 患者	9	本薬 8 又は 16 mg/kg を初回投与後 3 週間休薬し、第 4～9 週目に QW で静脈内投与（第 1 期）、その後、1 サイクルを 28 日間として、本薬 8 又は 16 mg/kg を、第 1～4 サイクルは Q2W、第 5 サイクル以降は Q4W で静脈内投与（第 2 期）	安全性 PK
		1005	I b	再発又は難治性の MM 患者	8	第 1～8 サイクルには、1 サイクルを 21 日間として、Bd ¹⁸⁾ との併用で、本薬 16 mg/kg を、第 1～3 サイクルは QW、第 4～8 サイクルは Q3W で静脈内投与し、第 9 サイクル以降は、1 サイクルを 28 日間として、本薬 16 mg/kg を Q4W で単独静脈内投与	有効性 安全性 PK
	国際共同	3003	III	再発又は難治性の MM 患者	569 ①286 ②283	①本薬/Ld 群：1 サイクルを 28 日間として、Ld ¹⁹⁾ との併用で、本薬 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 ②Ld 群：1 サイクルを 28 日間とし、Ld を投与 ¹⁹⁾	有効性 安全性
	海外	GEN501	I / II	再発又は難治性の MM 患者	104 ①32 ②72	①パート 1：本薬 0.005～24 mg/kg を初回投与後 3 週間休薬し、第 4～9 週目に QW で静脈内投与 ②パート 2：本薬 8 mg/kg を第 1～7 週目は QW、第 8～22 週目は Q2W、第 24 週目以降は Q4W で静脈内投与、又は本薬 16 mg/kg を初回投与後 3 週間休薬し、第 4～	有効性 安全性 PK

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
						9週目はQW、第10～22週目はQ2Wで、第24週目以降はQ4Wで静脈内投与	
		2002	II	再発又は難治性のMM患者	124	1サイクルを28日間として、本薬8mg/kgをQ4Wで静脈内投与、又は本薬16mg/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	有効性 安全性 PK
		3004	III	再発又は難治性のMM患者	498 ①251 ②247	①本薬/Bd群：第1～8サイクルには、Bd ¹⁸⁾ との併用で、1サイクルを21日間として、本薬16mg/kgを、第1～3サイクルはQW、第4～8サイクルはQ3Wで静脈内投与、第9サイクル以降は、1サイクルを28日間として、本薬16mg/kgをQ4Wで単独静脈内投与 ②Bd群：最大8サイクルまでBdを投与 ¹⁸⁾	有効性 安全性
参考	海外	GEN503	I / II	再発又は難治性のMM患者	45 ①13 ②32	①第I相パート：1サイクルを28日間として、Ld ¹⁹⁾ との併用で、本薬2、4、8又は16mg/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 ②第II相パート：①の用法で本薬16mg/kgを静脈内投与	安全性 PK
		1001	I b	MM患者	133 ①6 ②12 ③12 ④103	①1サイクルを21日間として、Bdとの併用で、本薬16mg/kgを、第1及び2サイクルはQW、第3サイクル以降はQ3Wで静脈内投与 ②上記①の用法・用量にサリドマイドを併用投与 ③1サイクルを42日間として、BMPとの併用で、本薬16mg/kgを、第1サイクルはQW、第2サイクル以降はQ3Wで静脈内投与 ④1サイクルを28日間として、Pdとの併用で、本薬16mg/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。	安全性 PK

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、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」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 5.3.5.2.3-1：1002試験＜2014年4月～2015年9月＞）

再発又は難治性のMM患者（目標症例数：6～12例）を対象に、本薬の安全性及び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2施設で実施された。

用法・用量は、本薬8又は16mg/kgを、第1期（第1～10週）には、初回投与後3週間休薬した後、第4～9週目にQWで静脈内投与、第2期（第11週以降）には、1サイクルを28日間として、第1～4サイクルはQ2W、第5サイクル以降はQ4Wで静脈内投与することとされた。

本試験に登録された9例全例（8mg/kg群4例及び16mg/kg群5例）に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、疾患進行のため早期中止した8mg/kg群1例、治験実施計画書からの逸脱及び投薬規定不遵守が認められた16mg/kg群各1例を除外した6例（8mg/kg群及び16mg/kg群各3例）がDLTの評価対象とされた。

DLT評価期間とされた本薬初回投与開始から4回目投与開始前までの5週間において、DLTは認められなかった。

安全性について、本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。

7.1.1.2 国内第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2.4-1 : 1005 試験<2015 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 6 月 3 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 6~20 例) を対象に、本薬の有効性、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、国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、第 1~8 サイクルには、1 サイクルを 21 日間として、Bd¹⁸⁾ との併用で、本薬 16 mg/kg を、第 1~3 サイクルは QW、第 4~8 サイクルは Q3W で静脈内投与、第 9 サイクル以降は、1 サイクルを 28 日間として、本薬 16 mg/kg を Q4W で単独静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 8 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、IMWG 基準に基づく治験責任医師判定による奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) 率は 100% (8/8 例) であり、うち、sCR、CR、VGPR 及び PR はそれぞれ 1、1、2 及び 4 例に認められた。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクルでは、2/8 例 (Grade 3 の血小板減少症、AST 及び GGT 増加 (重複あり)) に DLT が認められた。

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。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1-1 : 3003 試験<2014 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 3 月 7 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 560 例) を対象に、本薬/Ld 群の有効性及び安全性を Ld 群と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、136 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、本薬/Ld 群では、Ld¹⁹⁾ との併用で、本薬 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、Ld 群では Ld を投与することとされた。本薬/Ld 群及び Ld 群のいずれ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 569 例 (本薬/Ld 群 286 例、Ld 群 283 例) が ITT 集団とされ、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 564 例 (本薬/Ld 群 283 例、Ld 群 281 例) が安全性の解析対象とされた。

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 PFS とされた。有効性の評価を目的とした中間解析が、177 件のイベント (目標のイベント数 295 件の 60%) が観察された時点で実施される計画とされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、中間解析時点 (データカットオフ日 : 2016 年 3 月 7 日) における、IMWG 基準に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 19 及び図 1 のとおりであり、Ld 群と比較して本薬/Ld 群における PFS の有意な延長が確認されたことから、IDMC により試験の早期中止が提言された。

表 19 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、中央判定、2016 年 3 月 7 日データカットオフ)

	本薬/Ld 群	Ld 群
例数	286	283
死亡又は増悪数 (%)	53 (18.5)	116 (41.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	18.4 [13.9, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.37 [0.27, 0.52]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1: 層別因子 (スクリーニング時の ISS による病期 (1、2、3)、前治療数 (1 回、2~3 回、4 回以上)、レナリドミドによる前治療の有無) により調整した層別 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)、有意水準両側 0.00612

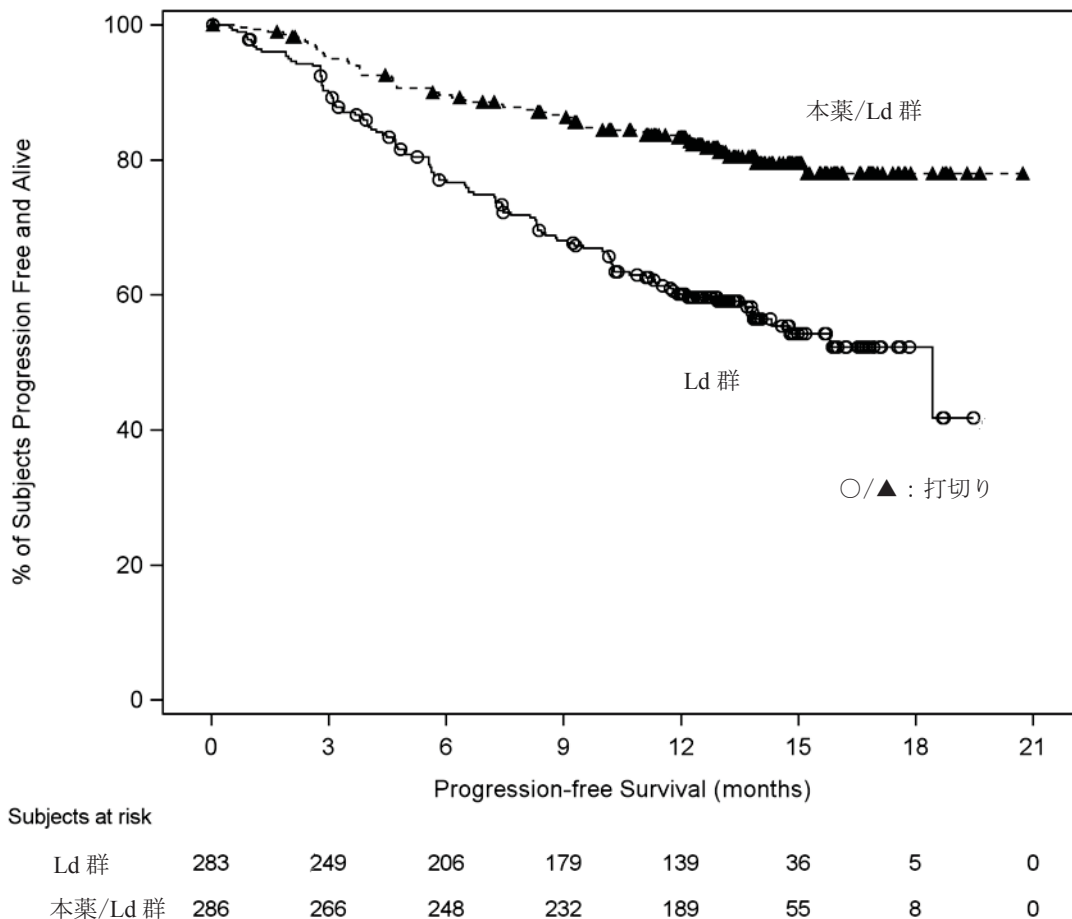


図 1 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2016 年 3 月 7 日データカットオフ)

なお、再発²⁶⁾ の MM 患者 (本薬/Ld 群 189 例、Ld 群 187 例) における中央判定による PFS の中央値は、本薬/Ld 群 NE、Ld 群 18.4 カ月 (ハザード比 [95%CI] : 0.29 [0.18, 0.46])、難治性²⁷⁾ の MM 患者 (本薬/Ld 群 97 例、Ld 群 96 例) における中央判定による PFS の中央値は、本薬/Ld 群 NE、Ld 群 12.2 カ月 (ハザード比 [95%CI] : 0.46 [0.28, 0.77]) であった。

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、本薬/Ld 群 12/283 例 (4.2%)、Ld 群 16/281 例 (5.7%) に認められた。疾患進行 (本薬/Ld 群 1 例、Ld 群 4 例) 以外の死因は、本薬/Ld 群で敗血症性ショック 3 例、肺炎 2 例、急性単球性白血病、細菌性肺炎、心肺不全、多臓器不全、急性

²⁶⁾ 1 レジメン以上の前治療歴を有し、かつ難治性の定義に合致せず、PD が認められた患者。

²⁷⁾ 前治療に対して MR 以上の治療反応性を示さない、又は治療中若しくは治療後 60 日以内に PD が認められた患者。

腎不全及び発熱性好中球減少症各 1 例、Ld 群で肺炎 2 例、腎不全、敗血症性ショック、神経系障害、肺腺癌、脳出血、心停止、肺水腫、急性呼吸不全、敗血症及び急性腎不全各 1 例であった。うち、本薬/Ld 群の肺炎 2 例、敗血症性ショック、急性単球性白血病、細菌性肺炎及び多臓器不全各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.2-1、5.3.5.2.2-2、5.3.5.2.2-3 : GEN501 試験<2008 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : ■■■年 ■月 ■日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : パート 1 は 26～62 例、パート 2 は最大 80 例、合計最大 112 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、パート 1 は海外 4 施設、パート 2 は海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、パート 1 では本薬 0.005、0.05、0.10、0.50、1、2、4、8、16 及び 24 mg/kg を初回投与後 3 週間休薬した後、第 4～9 週目に QW で静脈内投与することとされた。パート 2 では本薬 8 mg/kg を、第 1～7 週目は QW、第 8～22 週目は Q2W、第 24 週目以降は Q4W で静脈内投与、又は本薬 16 mg/kg を初回投与後 3 週間休薬した後、第 4～9 週目は QW、第 10～22 週目は Q2W、第 24 週目以降は Q4W で静脈内投与することとされ、第 96 週目又は疾患進行若しく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。

本試験のパート 1 に登録された 32 例全例 (0.005 及び 0.05 mg/kg 群各 1 例、0.10 mg/kg 群 6 例、0.50 mg/kg 群 3 例、1 mg/kg 群 6 例、2、4、8、16 及び 24 mg/kg 群各 3 例)、パート 2 に登録された 72 例全例 (8 mg/kg 群 30 例及び 16 mg/kg 群 42 例) に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、パート 1 に登録された 32 例全例が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされたパート 1 において、0.10 mg/kg 群 1/6 例 (Grade 3 の貧血) 及び 1 mg/kg 群 1/6 例 (Grade 3 の肝機能異常) に DLT が認められたが、MTD には達しなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、パート 1 では認められず、パート 2 では 3/72 例 (4.2%、8 mg/kg 群 1 例及び 16 mg/kg 群 2 例) に認められた。疾患進行 (8 mg/kg 群及び 16 mg/kg 群各 1 例) 以外の死因は、16 mg/kg 群で肺炎 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.1.3.2 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1-1、5.3.5.2.1-2、5.3.5.2.1-3 : 2002 試験<2013 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : ■■■年 ■月 ■日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : パート 1 は最大 90 例、パート 2 は最大 60 例) を対象に、本薬の有効性、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、海外 26 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、パート 1 においては、①本薬 8 mg/kg を Q4W で静脈内投与又は②本薬 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、パート 2 においては、パート 1 の②と同一の用法で静脈内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。

本試験のパート 1 に登録された 59 例全例 (8 mg/kg 群 18 例²⁸⁾ 及び 16 mg/kg 群 41 例)、パート 2 に

²⁸⁾ 奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) 率が治験実施計画書に規定した継続基準を満たさなかったため、8 mg/kg 群の投与が中止された。うち 3 例は、本薬 16 mg/kg 群に移行した。当該 3 例は、本薬 8 mg/kg 群の解析に含めた。

登録された 65 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) 率は、8 mg/kg 群 11.1% (2/18 例)、16 mg/kg 群²⁹⁾ 29.2% (31/106 例) であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は、8 mg/kg群では認められず、16 mg/kg群では12/106例 (11.3%) に認められた。疾患進行 (10例) 以外の死因は、全身健康状態低下及び心肺停止各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.1.3.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1 : 3004 試験<2014 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 1 月 11 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 480 例) を対象に、本薬/Bd 群の有効性及び安全性を Bd 群と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 117 施設で実施された。

用法・用量は、本薬/Bd 群では、第 1~8 サイクルにおいては、Bd¹⁸⁾ との併用で、1 サイクルを 21 日間とし、本薬 16 mg/kg を、第 1~3 サイクルは QW、第 4~8 サイクルは Q3W で静脈内投与、第 9 サイクル以降においては、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 16 mg/kg を Q4W で単独静脈内投与することとされた。Bd 群では、Bd を最大 8 サイクルまで投与することとされた。本薬/Bd 群及び Bd 群のいずれ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 498 例 (本薬/Bd 群 251 例、Bd 群 247 例) が ITT 集団とされ、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 480 例 (本薬/Bd 群 243 例、Bd 群 237 例) が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、IMWG 基準に基づく中央判定による PFS とされた。有効性の評価を目的とした中間解析が、177 件のイベント (目標のイベント数 295 件の 60%) が観察された時点で実施される計画とされ、中間解析の実施に伴う有意水準の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

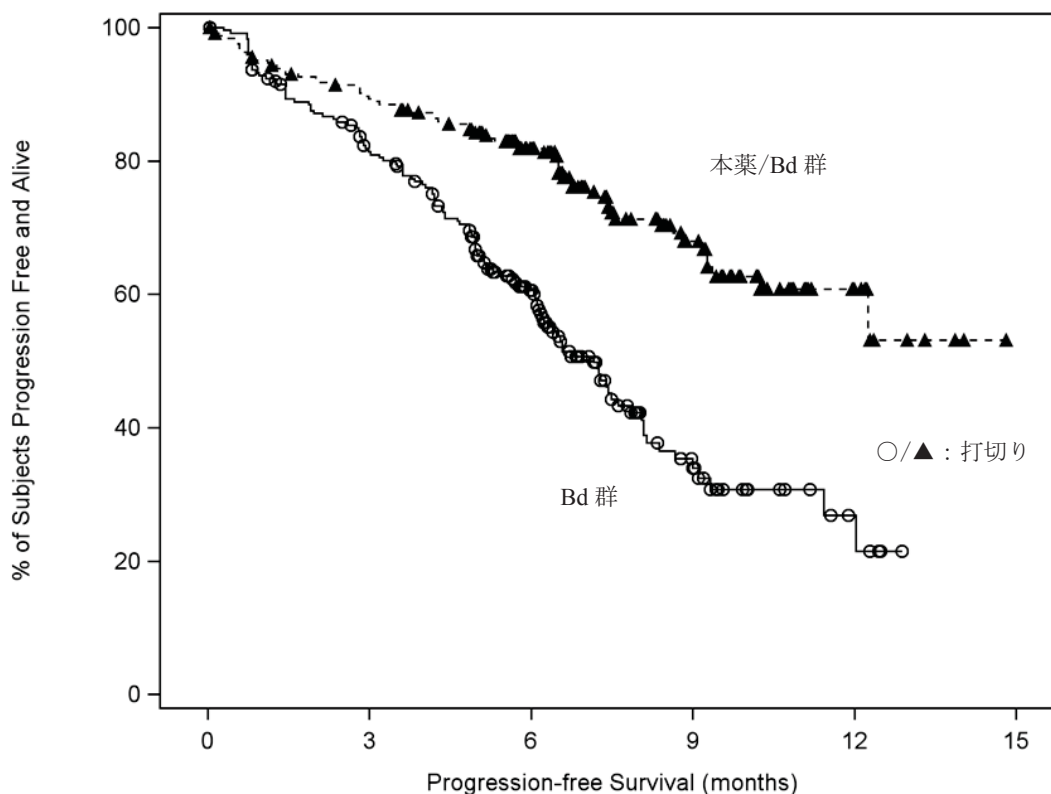
有効性について、中間解析時点 (データカットオフ日 : 2016 年 1 月 11 日) における IMWG 基準に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 20 及び図 2 のとおりであり、Bd 群と比較して本薬/Bd 群における PFS の有意な延長が確認されたことから、IDMC により試験の早期中止が提言された。

表 20 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、中央判定、2016 年 1 月 11 日データカットオフ)

	本薬/Bd 群	Bd 群
例数	251	247
死亡又は増悪数 (%)	67 (26.7)	122 (49.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [12.3, NE]	7.2 [6.2, 7.9]
ハザード比*1 [95%CI]	0.39 [0.28, 0.53]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1 : 層別因子 (スクリーニング時の ISS による病期 (1、2、3)、前治療数 (1 回、2~3 回、4 回以上)、BTZ による前治療の有無) により調整した層別 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)、有意水準両側 0.0102

²⁹⁾ パート 1 及び 2 の併合。



Subjects at risk						
	0	3	6	9	12	15
Bd 群	247	182	106	25	5	0
本薬/Bd 群	251	215	146	56	11	0

図2 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、中央判定、2016年1月11日データカットオフ)

なお、再発²⁶⁾のMM患者(本薬/Bd群147例、Bd群134例)における中央判定によるPFSの中央値は、本薬/Bd群12.3カ月、Bd群8.1カ月(ハザード比[95%CI]:0.36[0.22, 0.58])、難治性²⁷⁾のMM患者(本薬/Bd群104例、Bd群113例)における中央判定によるPFSの中央値は、本薬/Bd群9.3カ月、Bd群6.1カ月(ハザード比[95%CI]:0.46[0.30, 0.71])であった。

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、本薬/Bd群13/243例(5.3%)、Bd群13/237例(5.5%)に認められた。疾患進行(本薬/Bd群2例、Bd群3例)以外の死因は、本薬/Bd群で呼吸不全及び虚血性脳卒中各2例、脳梗塞、器質化肺炎、急性冠動脈症候群、心原性ショック、十二指腸潰瘍、全身健康状態低下及び心停止各1例、Bd群で全身健康状態低下、敗血症性ショック、気管気管支炎、心停止、肺塞栓症、状態悪化、肺炎、肺水腫、脳血管発作及び骨髄腫円柱腎症各1例であった。うち、本薬/Bd群の器質化肺炎、急性冠動脈症候群、虚血性脳卒中及び十二指腸潰瘍各1例、Bd群の気管気管支炎1例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第I/II相試験 (CTD 5.3.5.4.1-1: GEN503 試験<2012年6月~実施中 [データカットオフ日: 2015年10月2日]>)

再発又は難治性のMM患者(目標症例数: 42~58例)を対象に、Ldとの併用による本薬の安全性等

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。

本試験に登録された 45 例全例（第 I 相パート 13 例及び第 II 相パート 32 例）に治験薬が投与され、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後 30 日以内の死亡は、第 I 相パートでは認められず、第 II 相パートでは、1/32 例（3.1%）に認められた。死因はウイルス性肺炎であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.1.2 海外第 I b 相試験（CTD 5.3.5.4.2-1：1001 試験＜2014 年 3 月～実施中 [データカットオフ日： ■■■年■■月■■日]＞）

MM 患者³⁰⁾（目標症例数：190 例）を対象に、①Bd、②BTd、③BMP、④Pd 等³¹⁾との併用による本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 20 施設で実施された。

本試験に登録された 133 例全例（①6 例、②12 例、③12 例、④103 例）に治験薬が投与され、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後 30 日以内の死亡は、上記①～③では認められず、④では 7/103 例（6.8%）に認められた。疾患進行（2 例）以外の死因は、間質性肺疾患、脳血管発作、進行性多巣性白質脳症、呼吸不全及び敗血症各 1 例であった。うち、進行性多巣性白質脳症 1 例では治験薬との因果関係は否定されなかった。

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、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、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）及び海外第 III 相試験（3004 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。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、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）を中心に評価する方針とした。なお、3003 試験における日本人患者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）、及び「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、3003 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、再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、3003 試験及び 3004 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。

³⁰⁾ 前治療歴を有する MM 患者に対しては Pd、未治療の MM 患者に対してはそれ以外の併用薬とした。

³¹⁾ カルフィルゾミブ及び DEX、並びにカルフィルゾミブ、レナリドミド及び DEX との併用群も登録対象であったが、データカットオフ日時点で患者の組入れ中であった。

3003 試験及び 3004 試験が開始された 2014 年当時、NCCN ガイドライン (v.2.2014) において、両試験の対象とした再発又は難治性の MM 患者に対する治療法として、海外臨床試験成績 (New Engl J Med 2007; 357: 2123-32、Br J Haematol 2004; 127: 165-72 等) を基に LD 投与³²⁾ 及び Bd 投与が推奨されていた。また、初発の MM 患者を対象とした海外臨床試験の結果、LD 群と比較して Ld³³⁾ 群で、OS の延長傾向が認められたこと、静脈血栓イベント及び感染症の発現率が低かったこと (Lancet Oncol 2010; 11: 29-37) 等も考慮し、3003 試験及び 3004 試験の対照群としてそれぞれ Ld 群及び Bd 群を設定した。

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、3003 試験及び 3004 試験の主要評価項目として PFS を設定した理由について、以下のよう
に説明している。

MM は、既存の治療法では治癒が困難な再発を繰り返す難治性の疾患であり、MM に対する前治療数が増えるにつれて奏効の持続期間が短縮することが報告されている (Mayo Clin Proc 2004; 79: 867-74) 。再発又は難治性の MM 患者に対する治療は、延命を期待して行われるものの、PFS の延長により、病勢進行の遅延、次治療までの期間の延長等が期待されること (Leukemia 2006; 20: 1467-73) 等から、3003 試験及び 3004 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。しかしながら、標準的な治療が確立していない再発又は難治性の MM に対する治療効果の評価に際しては、OS も重要と考える。したがって、本薬の有効性については、主要評価項目として設定された IMWG 基準に基づく中央判定による PFS を中心に評価し、OS についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

3003 試験及び 3004 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 PFS について、それぞれ Ld 群に対する本薬/Ld 群の優越性及び Bd 群に対する本薬/Bd 群の優越性が検証された (7.1.2.1 及び 7.1.3.3 参照)。なお、感度解析として実施された、IMWG 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果は、表 21 のとおりであった。

³²⁾ 1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 25 mg を第 1~21 日目に QD で、DEX 40 mg を第 1~4 サイクルは第 1~4 日目、第 9~12 日目及び第 17~20 日目に、第 5 サイクル以降は第 1~4 日目に QD でそれぞれ経口投与。

³³⁾ 1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 25 mg を第 1~21 日目に QD で、DEX 40 mg を QW でそれぞれ経口投与。

表 21 PFS の中間解析結果
(ITT 集団、治験責任医師判定、2016 年 3 月 7 日 (3003 試験)、2016 年 1 月 11 日 (3004 試験) データカットオフ)

	3003 試験		3004 試験	
	本薬/Ld 群	Ld 群	本薬/Bd 群	Bd 群
例数	286	283	251	247
死亡又は増悪数 (%)	52 (18.2)	121 (42.8)	73 (29.1)	133 (53.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	17.1 [13.6, NE]	12.0 [10.3, NE]	6.6 [6.2, 7.5]
ハザード比*1 [95%CI]	0.35 [0.25, 0.49]		0.37 [0.28, 0.51]	
p 値 (両側) *2	<0.0001		<0.0001	

*1：層別因子（スクリーニング時の ISS による病期（1、2、3）、前治療数（1 回、2～3 回、4 回以上）、レナリドミド（3003 試験）又は BTZ（3004 試験）による前治療の有無）により調整した 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）

3003 試験及び 3004 試験において副次評価項目とされた OS の中間解析（それぞれ 2016 年 3 月 7 日及び 2016 年 1 月 11 日データカットオフ）³⁴⁾の結果は、それぞれ表 22 及び図 3 のとおりであった。

表 22 OS の中間解析結果
(ITT 集団、2016 年 3 月 7 日 (3003 試験)、2016 年 1 月 11 日 (3004 試験) データカットオフ)

	3003 試験		3004 試験	
	本薬/Ld 群	Ld 群	本薬/Bd 群	Bd 群
例数	286	283	251	247
死亡 (%)	30 (10.5)	45 (15.9)	29 (11.6)	36 (14.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	20.3 [20.3, NE]	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.64 [0.40, 1.01]		0.77 [0.47, 1.26]	
p 値 (両側) *2	0.0534		0.298	

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：非層別 log-rank 検定、有意水準両側 0.0001

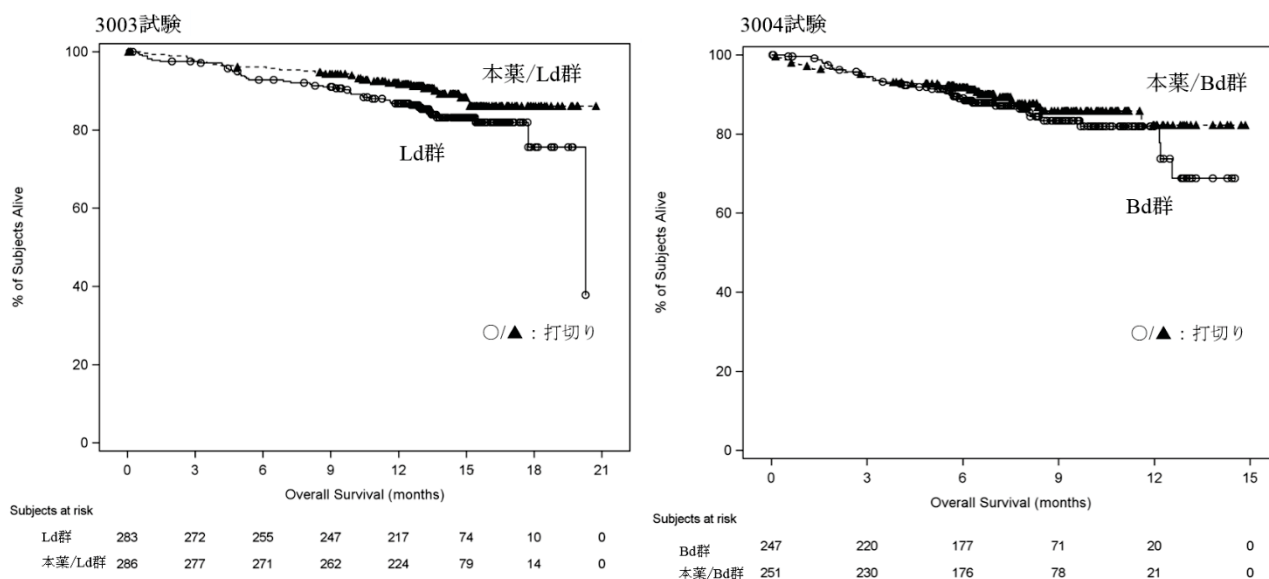


図 3 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2016 年 3 月 7 日 (3003 試験)、2016 年 1 月 11 日 (3004 試験) データカットオフ)

また、3003 試験の日本人集団における、中間解析時点での IMWG 基準に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 23 及び図 4 のとおりであった。

³⁴⁾ PFS について統計学的な有意差が認められた場合に、他の副次評価項目との多重性を調整するため、予め治験実施計画書に規定された階層手順に従って検定が実施されることとされた。

表 23 日本人集団における PFS の中間解析結果 (ITT 集団、中央判定、2016 年 3 月 7 日データカットオフ)

	本薬/Ld 群	Ld 群
例数	21	15
死亡又は増悪数 (%)	3 (14.3)	6 (40.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [9.4, NE]	NE [3.8, NE]
ハザード比* [95%CI]	0.28 [0.07, 1.14]	

* : 層別因子 (スクリーニング時の ISS による病期 (1、2、3)、前治療数 (1 回、2~3 回、4 回以上)、レナリドミドによる前治療の有無) により調整した層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

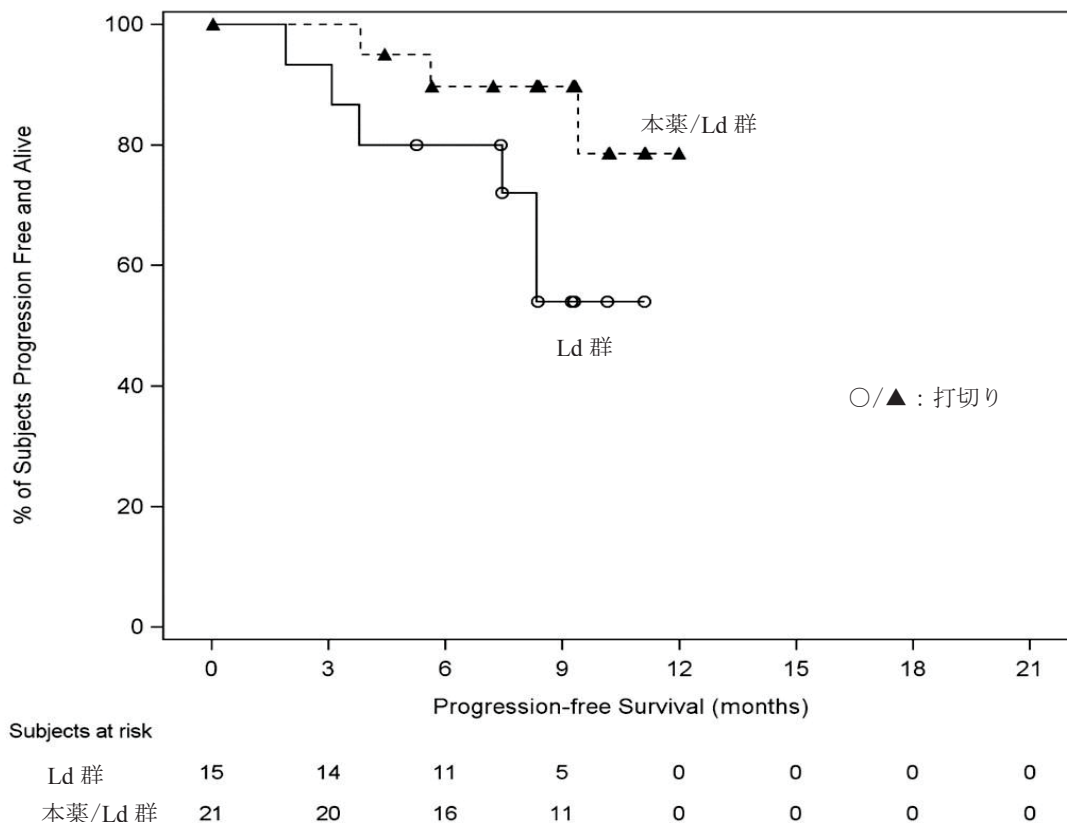


図 4 日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2016 年 3 月 7 日データカットオフ)

なお、1005 試験における本薬/Bd 投与の奏効率は 100% (8/8 例) であり (7.1.1.2 参照)、3004 試験における奏効率は本薬/Bd 群 82.9% (199/240 例)、Bd 群 63.2% (148/234 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3003 試験及び 3004 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 PFS について、いずれも対照群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義のあるものとする。また、副次評価項目とされた OS について、いずれの試験においても、対照群と比較して本薬群で OS が明確に短縮する傾向は認められなかった。さらに、3003 試験及び 1005 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、3003 試験における日本人集団の PFS の結果に、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められず、また、1005 試験において、本薬/Bd 投与により一定の奏効例が認められた。

以上より、再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 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、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction、骨髄抑制、感染症及び溶血であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用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、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した（7.R.7 参照）。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、3003 試験（データカットオフ日：2016 年 3 月 7 日）及び 3004 試験（データカットオフ日：2016 年 1 月 11 日）において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

3003 試験及び 3004 試験における安全性の概要は、表 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要（3003 試験及び 3004 試験）

	例数 (%)			
	3003 試験		3004 試験	
	本薬/Ld 群 283 例	Ld 群 281 例	本薬/Bd 群 243 例	Bd 群 237 例
全有害事象	278 (98.2)	274 (97.5)	240 (98.8)	226 (95.4)
Grade 3 以上の有害事象	229 (80.9)	207 (73.7)	185 (76.1)	150 (63.3)
死亡に至った有害事象	12 (4.2)	16 (5.7)	13 (5.3)	13 (5.5)
重篤な有害事象	138 (48.8)	118 (42.0)	102 (42.0)	80 (33.8)
投与中止*1に至った有害事象	38 (13.4)	36 (12.8)	36 (14.8)	39 (16.5)
休薬に至った有害事象	208 (73.5)	132 (47.0)	155 (63.8)	111 (46.8)
減量*2に至った有害事象	158 (55.8)	129 (45.9)	111 (45.7)	91 (38.4)

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止。

*2：レナリドミド、BTZ 又は DEX のいずれか 1 剤以上の減量。本薬の減量基準は設定されなかった。

3003 試験において、Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が 10%以上高かった有害事象（本薬/Ld 群、Ld 群、以下、同順）は、好中球減少症（168 例（59.4%）、121 例（43.1%））、下痢（121 例（42.8%）、69 例（24.6%））、上気道感染（90 例（31.8%）、58 例（20.6%））、咳嗽（82 例（29.0%）、35 例（12.5%））及び嘔吐（47 例（16.6%）、15 例（5.3%））であった。Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（147 例（51.9%）、104 例（37.0%））、疲労（18 例（6.4%）、7 例（2.5%））及び発熱性好中球減少症（16 例（5.7%）、7 例（2.5%））であった。Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（12 例（4.2%）、4 例（1.4%））であった。Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症（96 例（33.9%）、48 例（17.1%））、疲労（18 例（6.4%）、3 例（1.1%））、下痢（19 例（6.7%）、9 例（3.2%））、発熱（13 例（4.6%）、3 例（1.1%））、不眠症（8 例（2.8%）、0 例）、高血糖（8 例（2.8%）、1 例（0.4%））、鼻咽頭炎（8 例（2.8%）、1 例（0.4%））、ALT 増加（7 例（2.5%）、1 例（0.4%））及び悪心（6 例（2.1%）、0 例）であった。Ld 群と比較して本

薬/Ld 群で発現率が 2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症 (57 例 (20.1%)、40 例 (14.2%))、疲労 (22 例 (7.8%)、7 例 (2.5%))、腎機能障害 (16 例 (5.7%)、7 例 (2.5%))、筋力低下 (14 例 (4.9%)、7 例 (2.5%)) 及び下痢 (9 例 (3.2%)、2 例 (0.7%)) であった。

3004 試験において、Bd 群と比較して本薬/Bd 群で発現率が 10%以上高かった有害事象 (本薬/Bd 群、Bd 群、以下、同順) は、血小板減少症 (143 例 (58.8%)、104 例 (43.9%)) 及び咳嗽 (58 例 (23.9%)、30 例 (12.7%)) であった。Bd 群と比較して本薬/Bd 群で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症 (110 例 (45.3%)、78 例 (32.9%))、好中球減少症 (31 例 (12.8%)、10 例 (4.2%))、リンパ球減少症 (23 例 (9.5%)、6 例 (2.5%)) 及び高血圧 (16 例 (6.6%)、2 例 (0.8%)) であった。Bd 群と比較して本薬/Bd 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、貧血 (8 例 (3.3%)、1 例 (0.4%))、血小板減少症 (6 例 (2.5%)、1 例 (0.4%)) 及び心房細動 (5 例 (2.1%)、0 例) であった。Bd 群と比較して本薬/Bd 群で発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。Bd 群と比較して本薬/Bd 群で発現率が 2%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 (39 例 (16.0%)、20 例 (8.4%))、下痢 (17 例 (7.0%)、3 例 (1.3%))、末梢性感覚ニューロパチー (51 例 (21.0%)、41 例 (17.3%))、発熱 (9 例 (3.7%)、2 例 (0.8%))、好中球減少症 (6 例 (2.5%)、1 例 (0.4%))、肺炎 (14 例 (5.8%)、9 例 (3.8%)) 及び気管支炎 (8 例 (3.3%)、3 例 (1.3%)) であった。Bd 群と比較して本薬/Bd 群で発現率が 2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー (64 例 (26.3%)、45 例 (19.0%)) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3003 試験又は 3004 試験において、対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象は、本薬投与により発現する事象として注意が必要であり、当該事象の発現状況について、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、3003 試験、3004 試験及び 1005 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

3003 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 25 のとおりであった。

表 25 安全性の国内外差の概要 (3003 試験)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬/Ld 群 20 例	Ld 群 15 例	本薬/Ld 群 263 例	Ld 群 266 例
全有害事象	20 (100)	15 (100)	258 (98.1)	259 (97.4)
Grade 3 以上の有害事象	19 (95.0)	12 (80.0)	210 (79.8)	195 (73.3)
死亡に至った有害事象	0	1 (6.7)	12 (4.6)	15 (5.6)
重篤な有害事象	7 (35.0)	3 (20.0)	131 (49.8)	115 (43.2)
投与中止*1に至った有害事象	2 (10.0)	0	17 (6.5)	22 (8.3)
休薬に至った有害事象	19 (95.0)	9 (60.0)	189 (71.9)	123 (46.2)
減量*2に至った有害事象	16 (80.0)	7 (46.7)	142 (54.0)	122 (45.9)

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止。

*2：レナリドミド又は DEX のいずれか 1 剤以上の減量。本薬の減量基準は設定されなかった。

3003試験の本薬/Ld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15%以上高かった有害事象 (日本人患者、外国人患者、以下、同順) は、鼻咽頭炎 (9例 (45.0%)、59例 (22.4%))、リンパ球

減少症（8例（40.0%）、9例（3.4%））及びALT増加（5例（25.0%）、10例（3.8%））であった。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Grade 3以上の有害事象は、リンパ球減少症（8例（40.0%）、7例（2.7%））及びALT増加（3例（15.0%）、4例（1.5%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、リンパ球減少症（2例（10.0%）、0例）及びALT増加（3例（15.0%）、4例（1.5%））であった。外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が10%以上高かった重篤な有害事象及び治験薬の投与中止又は治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

日本人患者を対象とした 1005 試験と外国人患者を対象とした 3004 試験の安全性の概要は、表 26 のとおりであった。

表 26 安全性の国内外差の概要（1005 試験及び 3004 試験）

	例数 (%)	
	1005 試験 8 例	3004 試験 本薬/Bd 群 243 例
全有害事象	8 (100)	240 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	8 (100)	185 (76.1)
死亡に至った有害事象	0	13 (5.3)
重篤な有害事象	3 (37.5)	102 (42.0)
投与中止*1に至った有害事象	1 (12.5)	18 (7.4)
休薬に至った有害事象	7 (87.5)	155 (63.8)
減量*2に至った有害事象	8 (100)	111 (45.7)

*1：本薬を含むすべての治験薬の投与中止。

*2：BTZ 又は DEX のいずれか 1 剤以上の減量。本薬の減量基準は設定されなかった。

3004 試験の本薬/Bd 群と比較して 1005 試験で発現率が 15%以上高かった有害事象（1005 試験、3004 試験、以下、同順）は、血小板減少症（7 例（87.5%）、143 例（58.8%））、リンパ球減少症（5 例（62.5%）、32 例（13.2%））、白血球減少症（3 例（37.5%）、19 例（7.8%））、好中球減少症（3 例（37.5%）、43 例（17.7%））、疲労（3 例（37.5%）、52 例（21.4%））、悪寒（2 例（25.0%）、11 例（4.5%））、高血糖（3 例（37.5%）、21 例（8.6%））、脱水（2 例（25.0%）、3 例（1.2%））、異常感覚（3 例（37.5%）、2 例（0.8%））、胃炎（2 例（25.0%）、4 例（1.6%））、LDH 増加（3 例（37.5%）、3 例（1.2%））、体重減少（3 例（37.5%）、13 例（5.3%））、低酸素症（2 例（25.0%）、0 例）、喘鳴（2 例（25.0%）、5 例（2.1%））、鼻咽頭炎（2 例（25.0%）、17 例（7.0%））及び低カリウム血症（2 例（25.0%）、22 例（9.1%））であった。3004 試験の本薬/Bd 群と比較して 1005 試験で発現率が 10%以上高く、かつ複数例に発現した Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少（6 例（75.0%）、110 例（45.3%））、リンパ球減少症（5 例（62.5%）、23 例（9.5%））、白血球減少症（2 例（25.0%）、5 例（2.1%））、好中球減少症（2 例（25.0%）、31 例（12.8%））、高血糖（2 例（25.0%）、8 例（3.3%））及び低カリウム血症（2 例（25.0%）、6 例（2.5%））であった。3004 試験の本薬/Bd 群と比較して 1005 試験で発現率が 10%以上高く、かつ複数例に発現した治験薬の休薬に至った有害事象は、血小板数減少（3 例（37.5%）、39 例（16.0%））であった。3004 試験の本薬/Bd 群と比較して 1005 試験で発現率が 10%以上高く、かつ複数例に発現した治験薬の減量に至った有害事象は、血小板数減少（2 例（25.0%）、23 例（9.5%））及び高血糖（2 例（25.0%）、3 例（1.2%））であった。日本人患者で発現率が高く、かつ複数例に認められた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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者数が限られていることから、3003 試験、3004 試験及び 1005 試験の結果を基に安全性プロファイル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。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象には注意が必要であり、当該事象の発現状況については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要がある。また、日本人患者における本薬の安全性情報は限られていることから、引き続き製造販売後には情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に 3003 試験及び 3004 試験における安全性の結果を基に、対照群と比べて本薬群で発現率が高かった Grade 3 以上又は重篤な有害事象、外国人と比較して日本人で発現率が高かった有害事象、海外の添付文書で注意喚起されている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 infusion reaction

①発現状況及び発現時期について：

申請者は、本薬投与による 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 に関連する有害事象として、本薬の投与開始日から投与翌日までに発現した 131 の MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0) に該当する事象³⁵⁾を集計した。

3003 試験及び 3004 試験における infusion reaction の発現状況は、それぞれ表 27 及び 28 のとおりであった。

³⁵⁾ 咳嗽、湿性咳嗽、アレルギー性咳嗽、呼吸困難、咽喉絞扼感、咽喉刺激感、喉頭刺激感、鼻閉、気管支痙攣、アレルギー性鼻炎、喘鳴、口腔咽頭腫脹、咽頭浮腫、喉頭浮腫、鼻漏、くしゃみ、低酸素症、口腔咽頭痛、発声障害、鼻閉塞、アレルギー性呼吸器症状、窒息、喘息、喀血、喉頭不快感、喉頭狭窄、アレルギー性喉頭炎、鼻部不快感、鼻部障害、口腔咽頭不快感、副鼻腔不快感、呼吸延長、肺水腫、気道うっ血、低音性連続性ラ音、副鼻腔うっ血、副鼻腔障害、上気道性喘鳴、窒息感、上気道咳症候群、悪寒、発熱、胸部不快感、冷感、疲労、非心臓性胸痛、インフルエンザ様疾患、高熱、疼痛、胸痛、溢汗、注入部位内出血、注入部位そう痒感、注入部位発疹、倦怠感、粘膜浮腫、分泌物分泌、苦悶感、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、嚥下障害、口の錯感覚、上腹部痛、口唇腫脹、消化不良、口唇そう痒症、嚥下痛、口蓋浮腫、舌そう痒症、高血圧、血圧上昇、潮紅、低血圧、ほてり、血管拡張、そう痒症、発疹、紅斑性皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、そう痒性皮膚疹、斑状皮膚疹、多汗症、蕁麻疹、紅斑、アレルギー性皮膚炎、冷汗、多形紅斑、アレルギー性そう痒症、顔面腫脹、流涙増加、結膜浮腫、眼刺激、眼そう痒症、眼部腫脹、霧視、眼のアレルギー、眼脂、眼の障害、眼瞼浮腫、眼充血、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、味覚異常、会話障害、失神、洞性頻脈、頻脈、狭心症、動悸、上室性頻脈、徐脈、背部痛、筋骨格系胸痛、筋肉痛、骨痛、筋骨格痛、サイトカイン放出症候群、薬物過敏症、季節性アレルギー、耳そう痒症、回転性めまい、心電図 QT 延長、心拍数増加、酸素飽和度低下、不安、譫妄、うつ病、注入に伴う反応。

表 27 いずれかの群で発現率が5%以上の infusion reaction の発現状況 (3003 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)			
	本薬/Ld 群 283 例		Ld 群 281 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	219 (77.4)	34 (12.0)	161 (57.3)	9 (3.2)
疲労	46 (16.3)	5 (1.8)	54 (19.2)	2 (0.7)
咳嗽	40 (14.1)	0	17 (6.0)	0
呼吸困難	36 (12.7)	4 (1.4)	14 (5.0)	0
下痢	33 (11.7)	1 (0.4)	30 (10.7)	3 (1.1)
悪心	30 (10.6)	1 (0.4)	19 (6.8)	0
嘔吐	24 (8.5)	1 (0.4)	5 (1.8)	0
背部痛	23 (8.1)	2 (0.7)	27 (9.6)	1 (0.4)
そう痒症	16 (5.7)	1 (0.4)	10 (3.6)	0
頭痛	16 (5.7)	0	11 (3.9)	0
上腹部痛	15 (5.3)	0	7 (2.5)	0
発疹	13 (4.6)	0	17 (6.0)	0
浮動性めまい	11 (3.9)	0	14 (5.0)	0

表 28 いずれかの群で発現率が5%以上の infusion reaction の発現状況 (3004 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)			
	本薬/Bd 群 243 例		Bd 群 237 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	156 (64.2)	29 (11.9)	133 (56.1)	12 (5.1)
呼吸困難	30 (12.3)	5 (2.1)	13 (5.5)	0
咳嗽	28 (11.5)	0	12 (5.1)	0
下痢	25 (10.3)	0	35 (14.8)	1 (0.4)
気管支痙攣	22 (9.1)	6 (2.5)	0	0
疲労	20 (8.2)	1 (0.4)	41 (17.3)	1 (0.4)
高血圧	17 (7.0)	12 (4.9)	7 (3.0)	1 (0.4)
悪心	16 (6.6)	0	20 (8.4)	0
嘔吐	16 (6.6)	0	7 (3.0)	0
頭痛	15 (6.2)	0	8 (3.4)	0
背部痛	11 (4.5)	1 (0.4)	13 (5.5)	1 (0.4)

3003 試験において、死亡及び治験薬の投与中止に至った infusion reaction は認められなかった。重篤な infusion reaction は本薬/Ld 群 6 例 (2.1% : 高血圧/胸部不快感、背部痛、非心臓性胸痛、失神、低血圧及び発熱各 1 例)、Ld 群 3 例 (1.1% : 非心臓性胸痛、発熱及び下痢各 1 例) に認められ、うち、本薬/Ld 群の高血圧/胸部不快感、非心臓性胸痛、低血圧及び失神各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の休薬に至った infusion reaction は本薬/Ld 群 22 例 (7.8%)、Ld 群 5 例 (1.8%)、治験薬の減量に至った infusion reaction は本薬/Ld 群 18 例 (6.4%)、Ld 群 13 例 (4.6%) に認められた。

3004試験において、死亡に至ったinfusion reactionは認められなかった。重篤なinfusion reactionは本薬/Bd群4例 (1.6% : 発熱、高血圧、口腔咽頭腫脹及び喉頭浮腫各1例)、Bd群2例 (0.8% : 背部痛及び肺水腫各1例) に認められ、うち、本薬/Bd群の発熱、高血圧、口腔咽頭腫脹及び喉頭浮腫各1例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至ったinfusion reactionは本薬/Bd群1例 (0.4%)、Bd群1例 (0.4%)、治験薬の休薬に至ったinfusion reactionは本薬/Bd群6例 (2.5%)、Bd群9例 (3.8%)、治験薬の減量に至ったinfusion reactionは本薬/Bd群4例 (1.6%)、Bd群8例 (3.4%) に認められた。

また、本薬投与による infusion reaction の発現時期について、3003 試験及び 3004 試験における本薬の投与時期別の infusion reaction の発現状況は表 29 のとおりであり、投与開始から infusion reaction³⁶⁾ 発現までの中央値（範囲）は、3003 試験では 90 分（7～4,370 分）、3004 試験では 80 分（15～1,695 分）であった。

表 29 投与時期別の infusion reaction の発現状況（3003 試験及び 3004 試験）

投与時期 (サイクル数*)	3003 試験				3004 試験			
	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	283	181 (64.0)	18 (6.4)	181 (64.0)	243	132 (54.3)	21 (8.6)	132 (54.3)
2	275	54 (19.6)	8 (2.9)	14 (5.1)	230	39 (17.0)	3 (1.3)	7 (3.0)
3	270	25 (9.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	221	28 (12.7)	3 (1.4)	9 (4.1)
4	263	19 (7.2)	1 (0.4)	5 (1.9)	217	8 (3.7)	0	1 (0.5)
5	259	17 (6.6)	1 (0.4)	5 (1.9)	204	8 (3.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
6	253	29 (11.5)	0	6 (2.4)	204	11 (5.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
7～	252	62 (24.6)	5 (2.0)	7 (2.8)	198	25 (12.6)	4 (2.0)	5 (2.5)

*: 1 サイクルは、3003 試験で 28 日間、3004 試験で 21 日間（ただし、第 9 サイクル以降は 28 日間）とされた（各試験における本薬の投与間隔については、7.1.2.1 及び 7.1.3.3 参照）。

②投与速度及び希釈後の総量について：

申請者は、本薬の投与速度及び希釈後の総量について、以下のように説明している。

GEN501試験のパート1において、infusion reactionは初回投与時の投与開始後4時間以内に多く発現したことから、GEN501試験のパート2では、本薬8 mg/kg単独投与の初回投与時において、異なる投与速度（4又は6時間以上）及び希釈後の総量（500又は1,000 mL）を設定し（6.2.3.1参照）、infusion reactionの発現状況について検討した。その結果、生理食塩液で1,000 mLに希釈して6時間以上かけて投与した群において、最もinfusion reactionの発現率が低かった。また、本薬とLdが併用されたGEN503試験の第II相パートでは、初回投与時に本薬16 mg/kgを生理食塩液で1,000 mLに希釈し6時間以上かけて投与する群（標準投与群）と500 mLに希釈し3時間以上かけて投与する群（加速投与群）におけるinfusion reactionの発現状況を比較した結果、加速投与群でinfusion reactionの発現率が高い傾向が認められた（標準投与群：全Grade 47.6%、Grade 3以上4.8%、加速投与群：全Grade 72.7%、Grade 3以上9.1%）。

上記の結果より、infusion reaction の発現には本薬の投与速度及び希釈後の総量が重要であると考え、3003 試験及び 3004 試験では、投与速度及び希釈後の総量を表 30 のように設定した。

表 30 3003 試験及び 3004 試験における本薬の投与速度及び希釈後の総量

投与時期	希釈後の総量	投与開始からの投与速度*1 (mL/時)			
		0～1 時間	1～2 時間	2～3 時間	3 時間以降
初回投与	1,000 mL	50	100	150	200
2 回目投与	500 mL*2				
3 回目投与以降	500 mL*2	100*3	150	200	200

*1：infusion reaction が認められない場合、上限 200 mL/時として 1 時間毎に 50 mL/時ずつ上げることができる。

*2：初回投与開始時から 3 時間以内に Grade 2 以上の infusion reaction が認められなかった場合、500 mL とすることができる。

*3：初回及び 2 回目投与時に最終速度が 100 mL/時以上で Grade 2 以上の infusion reaction が認められなかった場合、100 mL/時から開始することができる。

36) 発現時期に関わらず、治験担当医師が本薬による infusion reaction（副作用）と判断した事象が集計された。

また、3003 試験及び 3004 試験において、本薬投与により infusion reaction が発現した場合には、本薬の投与速度について下記のように対応する旨を設定した。

- Grade 1～3 の場合、本薬の投与を中断する。Grade 1 又は 2 の場合、患者の状態が安定した時点（3003 試験及び 3004 試験）、Grade 3 の場合、回復若しくは Grade 1 になった時点（3003 試験）又は 2 時間以内に Grade 1 若しくは 2 に軽快した時点（3004 試験）で、中断前の半分の投与速度で再開できる。その後、治験担当医師の判断で投与速度を変更できる。
- Grade 3 が 3 回発現した場合若しくは Grade 4 が発現した場合（3003 試験）又は Grade 3 若しくは 4 が 3 回発現した場合（3004 試験）、本薬の投与を中止する。
- 全身療法に反応せず発症後 6 時間以内に回復しない Grade 2 以上の喉頭浮腫又は気管支痙攣が発現した場合、本薬の投与を中止する（3003 試験及び 3004 試験）。

③前投与及び後投与について：

申請者は、3003 試験及び 3004 試験における本薬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。

3003 試験及び 3004 試験において、本薬投与の 1 時間前（経口投与の場合は 1～3 時間以内）に下記の薬剤を投与する旨を設定した。

- 副腎皮質ステロイド：DEX 20 mg の静脈内若しくは経口投与（静脈内投与が利用できない場合のみ）又は同等量の長時間作用型副腎皮質ステロイド³⁷⁾。
- 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³⁸⁾。
- 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）。

一方、併用薬（Ld 及び Bd）の一つである DEX を本薬投与日及び翌日³⁹⁾に投与する規定であったことから、副腎皮質ステロイドの後投与は設定しなかったが、下記の点を考慮し、軽症の喘息又は対標準一秒量が 80%未満の慢性閉塞性肺疾患患者に対しては、後投与として、抗ヒスタミン剤（本薬投与の翌日から 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旨を設定した。なお、本薬 4 回目投与後までに infusion reaction が認められなかった場合には、医師の判断により吸入薬等による後投与を中止できることとした。

- 開発初期の本薬単独投与の臨床試験において、慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息等の呼吸器疾患の既往のある患者で遅発性を含む気管支痙攣が認められたこと。

上記②及び③の設定により 3003 試験及び 3004 試験が実施され、本薬の忍容性が示されたことから、当該試験における本薬の投与速度、希釈後の総量、infusion reaction 発現時の対応、前投与及び後投与について、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する（7.R.6 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

³⁷⁾ メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、prednisone（本邦未承認）。

³⁸⁾ 実際に 3003 試験の日本人集団において投与されたアセトアミノフェンの用量は、500～1,000 mg であった。

³⁹⁾ 3003 試験では、本薬投与の週には、本薬投与前及び翌日に 20 mg ずつ分割投与してもよいとされた。

3003 試験及び 3004 試験の本薬群において、infusion reaction は約 70%の患者に認められ、かつ重篤及び投与中止に至った infusion reaction も認められたことを考慮すると、本薬投与時には infusion reaction の発現に注意が必要である。infusion reaction は初回投与時に最も多く認められているが、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。

また、本薬の投与速度、希釈後の総量、infusion reaction 発現時の対応、前投与及び後投与については、用法・用量に関連する使用上の注意の項等において、3003 試験及び 3004 試験における設定内容を適切に注意喚起する必要があると判断した（7.R.6 参照）。

7.R.3.4 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制の発現状況について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.18.0) の「造血障害による血球減少症 (狭域検索)」に該当する PT に加え、「貧血」、「ヘマトクリット減少」、「ヘモグロビン減少」及び「網状赤血球百分率減少」の PT を集計した。

3003 試験及び 3004 試験における骨髄抑制の発現状況は、それぞれ表 31 及び 32 のとおりであった。

表 31 骨髄抑制の発現状況 (3003 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)			
	本薬/Ld 群 283 例		Ld 群 281 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	199 (70.3)	162 (57.2)	178 (63.3)	141 (50.2)
好中球減少症	168 (59.4)	147 (51.9)	121 (43.1)	104 (37.0)
貧血	88 (31.1)	35 (12.4)	98 (34.9)	55 (19.6)
血小板減少症	76 (26.9)	36 (12.7)	77 (27.4)	38 (13.5)
白血球減少症	21 (7.4)	8 (2.8)	17 (6.0)	7 (2.5)
リンパ球減少症	17 (6.0)	15 (5.3)	15 (5.3)	10 (3.6)
発熱性好中球減少症	16 (5.7)	16 (5.7)	7 (2.5)	7 (2.5)
骨髄機能不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
小球性貧血	0	0	1 (0.4)	0
好中球減少性敗血症	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0

表 32 骨髄抑制の発現状況 (3004 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)			
	本薬/Bd 群 243 例		Bd 群 237 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	163 (67.1)	131 (53.9)	132 (55.7)	94 (39.7)
血小板減少症	143 (58.8)	110 (45.3)	104 (43.9)	78 (32.9)
貧血	64 (26.3)	35 (14.4)	74 (31.2)	38 (16.0)
好中球減少症	43 (17.7)	31 (12.8)	22 (9.3)	10 (4.2)
リンパ球減少症	32 (13.2)	23 (9.5)	9 (3.8)	6 (2.5)
白血球減少症	19 (7.8)	5 (2.1)	11 (4.6)	4 (1.7)
発熱性好中球減少症	4 (1.6)	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.4)

3003 試験において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は本薬/Ld 群 18 例 (6.4% : 発熱性好中球減少症 12 例、貧血及び好中球減少症各 2 例、血小板減少症及び好中球減少性敗

血症各 1 例)、Ld 群 7 例 (2.5% : 発熱性好中球減少症 3 例、貧血 2 例、発熱性好中球減少症/血小板減少症及び骨髄機能不全各 1 例) に認められ、うち、本薬/Ld 群の発熱性好中球減少症 3 例、Ld 群の発熱性好中球減少症 3 例、発熱性好中球減少症/血小板減少症及び貧血各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は本薬/Ld 群 0 例、Ld 群 2 例 (0.7%)、治験薬の休薬に至った骨髄抑制は本薬/Ld 群 103 例 (36.4%)、Ld 群 61 例 (21.7%)、治験薬の減量に至った骨髄抑制は本薬/Ld 群 70 例 (24.7%)、Ld 群 51 例 (18.1%) に認められた。

3004 試験において、死亡及び治験薬の投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は本薬/Bd 群 15 例 (6.2% : 貧血 7 例、血小板減少症 5 例、発熱性好中球減少症/貧血/血小板減少症/好中球減少症、発熱性好中球減少症及び好中球減少症各 1 例)、Bd 群 2 例 (0.8% : 貧血及び血小板減少症各 1 例) に認められ、うち、本薬/Bd 群の貧血及び血小板減少症各 4 例、Bd 群の血小板減少症 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の休薬に至った骨髄抑制は本薬/Bd 群 41 例 (16.9%)、Bd 群 22 例 (9.3%)、治験薬の減量に至った骨髄抑制は本薬/Bd 群 23 例 (9.5%)、Bd 群 21 例 (8.9%) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3003 試験及び 3004 試験において、対照群と比較して本薬群で Grade 3 以上の好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症等の骨髄抑制の発現率が高かったこと、及び本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていることを考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、添付文書等を用いて臨床試験における骨髄抑制の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬及び併用薬の休薬・減量等の対応が可能となるよう医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC (MedDRA/J ver.18.0) の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

3003 試験及び 3004 試験における感染症の発現状況は、それぞれ表 33 及び 34 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で発現率が 2%以上の感染症の発現状況 (3003 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)			
	本薬/Ld 群 283 例		Ld 群 281 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	238 (84.1)	82 (29.0)	204 (72.6)	64 (22.8)
上気道感染	90 (31.8)	3 (1.1)	58 (20.6)	3 (1.1)
鼻咽頭炎	68 (24.0)	0	43 (15.3)	0
肺炎	40 (14.1)	22 (7.8)	37 (13.2)	23 (8.2)
気管支炎	38 (13.4)	4 (1.4)	34 (12.1)	6 (2.1)
気道感染	31 (11.0)	5 (1.8)	22 (7.8)	2 (0.7)
インフルエンザ	21 (7.4)	8 (2.8)	13 (4.6)	2 (0.7)
副鼻腔炎	18 (6.4)	0	10 (3.6)	0
下気道感染	17 (6.0)	5 (1.8)	9 (3.2)	3 (1.1)
尿路感染	15 (5.3)	5 (1.8)	11 (3.9)	1 (0.4)
鼻炎	15 (5.3)	0	3 (1.1)	0
結膜炎	11 (3.9)	0	3 (1.1)	0
胃腸炎	10 (3.5)	1 (0.4)	4 (1.4)	0
带状疱疹	6 (2.1)	0	5 (1.8)	1 (0.4)
口腔カンジダ症	6 (2.1)	0	4 (1.4)	0
口腔ヘルペス	6 (2.1)	0	2 (0.7)	0
ウイルス感染	5 (1.8)	0	7 (2.5)	0
咽頭炎	4 (1.4)	0	7 (2.5)	1 (0.4)
膀胱炎	4 (1.4)	0	7 (2.5)	0
敗血症	2 (0.7)	2 (0.7)	6 (2.1)	6 (2.1)
歯膿瘍	2 (0.7)	0	6 (2.1)	0

表 34 いずれかの群で発現率が 2%以上の感染症の発現状況 (3004 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)			
	本薬/Bd 群 243 例		Bd 群 237 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	164 (67.5)	52 (21.4)	126 (53.2)	46 (19.4)
上気道感染	60 (24.7)	4 (1.6)	43 (18.1)	2 (0.8)
肺炎	29 (11.9)	20 (8.2)	28 (11.8)	23 (9.7)
気管支炎	28 (11.5)	5 (2.1)	13 (5.5)	3 (1.3)
結膜炎	21 (8.6)	0	7 (3.0)	1 (0.4)
鼻咽頭炎	17 (7.0)	0	9 (3.8)	0
带状疱疹	13 (5.3)	4 (1.6)	7 (3.0)	1 (0.4)
尿路感染	12 (4.9)	1 (0.4)	6 (2.5)	1 (0.4)
副鼻腔炎	10 (4.1)	3 (1.2)	3 (1.3)	0
インフルエンザ	8 (3.3)	1 (0.4)	7 (3.0)	2 (0.8)
鼻炎	7 (2.9)	0	2 (0.8)	0
ウイルス性気道感染	6 (2.5)	0	3 (1.3)	0
口腔ヘルペス	6 (2.5)	0	2 (0.8)	0
胃腸炎	5 (2.1)	2 (0.8)	4 (1.7)	3 (1.3)
咽頭炎	5 (2.1)	0	1 (0.4)	0
口腔カンジダ症	4 (1.6)	0	5 (2.1)	0

3003 試験において、死亡に至った感染症は本薬/Ld 群 6 例 (2.1%: 敗血症性ショック 3 例、肺炎 2 例、細菌性肺炎 1 例)、Ld 群 4 例 (1.4%: 肺炎 2 例、敗血症性ショック及び敗血症各 1 例) に認められ、うち、本薬/Ld 群の肺炎 2 例、敗血症性ショック及び細菌性肺炎各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な感染症は本薬/Ld 群 85 例 (30.0%: 5 例以上に認められた事象は肺炎 23 例、インフルエンザ 8 例、下気道感染 7 例、気管支炎及び気道感染各 5 例)、Ld 群 64 例 (22.8%: 5 例以上に認

められた事象は肺炎 24 例、敗血症及び上気道感染各 5 例) に認められ、うち、本薬/Ld 群の肺炎 15 例、下気道感染 5 例、インフルエンザ 2 例、気道感染 1 例、Ld 群の肺炎 9 例、上気道感染 3 例、敗血症 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は本薬/Ld 群 7 例 (2.5%)、Ld 群 5 例 (1.8%)、治験薬の休薬に至った感染症は本薬/Ld 群 89 例 (31.4%)、Ld 群 53 例 (18.9%)、治験薬の減量に至った感染症は本薬/Ld 群 10 例 (3.5%)、Ld 群 4 例 (1.4%) に認められた。

3004 試験において、死亡に至った感染症は本薬/Bd 群 1 例 (0.4% : 肺炎)、Bd 群 4 例 (1.7% : 肺炎 2 例、敗血症性ショック及び気管支炎各 1 例) に認められ、うち、本薬/Bd 群の肺炎 1 例、Bd 群の肺炎及び気管支炎各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な感染症は本薬/Bd 群 48 例 (19.8% : 5 例以上に認められた事象は肺炎 19 例、気管支炎 5 例)、Bd 群 43 例 (18.1% : 5 例以上に認められた事象は肺炎 22 例) に認められ、うち、本薬/Bd 群の肺炎 10 例、気管支炎 3 例、Bd 群の肺炎 13 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は本薬/Bd 群 6 例 (2.5%)、Bd 群 5 例 (2.1%)、治験薬の休薬に至った感染症は本薬/Bd 群 56 例 (23.0%)、Bd 群 39 例 (16.5%)、治験薬の減量に至った感染症は本薬/Bd 群 5 例 (2.1%)、Bd 群 9 例 (3.8%) に認められた。

機構は、3003 試験及び 3004 試験における①日和見感染症 (CMV、結核菌、帯状疱疹ウイルス等) 及び HBV に対するスクリーニング及びモニタリングの実施状況、並びに②日和見感染症に対する予防投与の規定及び実施状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①に関して、HBV に対するスクリーニングを実施し、血清学的検査による HBs 抗原が認められている患者を除外する旨を設定したが、それ以外の規定は設定しなかった。

②に関して、ニューモシスチス・イロベチイ及び帯状疱疹ウイルスに対する予防投与が推奨されていた⁴⁰⁾。また、日和見感染症の発現状況と予防投与の実施状況は下記のとおりであった。

- CMV 感染症について、3003 試験では本薬/Ld 群 180/283 例 (63.6%)、Ld 群 128/281 例 (45.6%)、3004 試験では本薬/Bd 群 188/243 例 (77.4%)、Bd 群 188/237 例 (79.3%) で予防投与が実施された。CMV 感染症は、予防投与を受けていた患者では 3003 試験の本薬/Ld 群 1/180 例 (0.6%)、Ld 群 0/128 例、3004 試験の本薬/Bd 群 2/188 例 (1.1%)、Bd 群 0/188 例に認められ、予防投与を受けていなかった患者では認められなかった。
- 結核菌感染について、3003 試験では本薬/Ld 群 1/283 例 (0.4%)、Ld 群 1/281 例 (0.4%) で予防投与が実施された。結核菌感染は、予防投与を受けていた患者では認められず、予防投与を受けていなかった患者では本薬/Ld 群 0/282 例、Ld 群 1/280 例 (0.4%) に認められた。3004 試験では、結核菌の予防投与を受けた患者は認められず、結核菌感染も認められなかった。
- ニューモシスチス・イロベチイ感染について、3003 試験では本薬/Ld 群 110/283 例 (38.9%)、Ld 群 99/281 例 (35.2%)、3004 試験では本薬/Bd 群 105/243 例 (43.2%)、Bd 群 93/237 例 (39.2%) で予防投与が実施された。ニューモシスチス・イロベチイ感染は、予防投与を受けていた患者では認められず、予防投与を受けていなかった患者では 3004 試験の本薬/Bd 群 1/138 例 (0.7%)、Bd 群 0/144 例に認められた。
- 帯状疱疹ウイルス感染について、3003 試験では本薬/Ld 群 178/283 例 (62.9%)、Ld 群 128/281 例

⁴⁰⁾ ニューモシスチス・イロベチイについて、各治験実施施設のガイドラインに従って、ニューモシスチス肺炎の予防を考慮することとされていた。帯状疱疹ウイルスについては、治療期には、帯状疱疹の再燃予防として、許容可能な抗ウイルス剤 (アシクロビル、バラシクロビル等) を治験薬開始後 1 週間以内に開始することが推奨されていた。

(45.6%)、3004 試験では本薬/Bd 群 187/243 例 (77.0%)、Bd 群 186/237 例 (78.5%) で予防投与が実施された。帯状疱疹ウイルス感染は、予防投与を受けていた患者では 3003 試験の本薬/Ld 群 1/178 例 (0.6%)、Ld 群 1/128 例 (0.8%)、3004 試験の本薬/Bd 群 8/187 例 (4.3%)、Bd 群 1/186 例 (0.5%) に認められ、予防投与を受けていなかった患者では 3003 試験の本薬/Ld 群 5/105 例 (4.8%)、Ld 群 4/153 例 (2.6%)、3004 試験の本薬/Bd 群 5/56 例 (8.9%)、Bd 群 6/51 例 (11.8%) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3003 試験及び 3004 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤又は死亡に至った感染症が複数例で認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、上記の臨床試験において実施された感染症に対する安全対策の内容については、資材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。

7.R.3.6 溶血

申請者は、溶血の発現状況について、以下のように説明している。

溶血に関連する有害事象として、MedDRA PT (MedDRA/J ver.18.0) の「温式溶血性貧血」、「血管内溶血」、「溶血性輸血反応」、「溶血性尿毒症症候群」、「溶血性貧血」、「溶血性黄疸性貧血」、「溶血」、「血管外溶血」、「遅発性溶血性輸血反応」、「クームス試験陽性溶血性貧血」、「冷式溶血性貧血」、「自己免疫性溶血性貧血」及び「急性溶血性輸血反応」を集計した。

提出された臨床試験において、溶血は、1001 試験の本薬と Pd との併用投与群 1 例 (Grade 1、非重篤) に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。当該症例において、本薬最終投与 12 日後 (輸血の最終施行から 13 日後) に溶血が認められた。

海外の製造販売後の使用経験 (2017 年 3 月 16 日データカットオフ) において、重篤又は Grade 3 以上の溶血は 4 件 (溶血 2 件、溶血性貧血及び血管内溶血各 1 件) 認められ、いずれも重篤な事象として報告された。

上記の溶血の発現状況を基に本薬と溶血との関連について明確に結論付けることは困難であるものの、本薬が CD38 の細胞外領域をエピトープとする抗体医薬品であることを考慮すると、本薬が赤血球上に発現する CD38 と結合することで溶血が発現する可能性は否定できないことから、資材等を用いて臨床試験等における溶血の発現状況を医療現場に適切に情報提供等する必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 本薬による検査への干渉について

①効果判定への影響：

機構は、本薬は IgG1κ モノクローナル抗体であり、血清中 M タンパクを測定する血清タンパク電気泳動法及び免疫固定法のいずれでも検出される可能性があることから、本薬が血清中 M タンパク濃度の測定結果及び最良総合効果判定に及ぼす影響、並びに当該影響に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

3003 試験及び 3004 試験では、下記の場合に、DIRA を用いた再検査を実施する旨が設定されており、

3003試験の本薬/Ld群95/286例（33.2%）、3004試験の本薬/Bd群50/251例（19.9%）でDIRA検査が実施された。

- 治験担当医師が必要と判断した場合。
- IgG κ型MM患者において血清タンパク電気泳動法で2回以上連続して血清中Mタンパクが0.2 g/dL以下の場合。
- 血清タンパク電気泳動法で血清中Mタンパクが0を示すものの、免疫固定法で2回以上連続してIgGκ抗体陽性を示した場合。

3003試験では、DIRA検査前の判定でVGPRとされた患者のうち、DIRAを用いた再検査により血清中Mタンパクの陰性化が確認され、2例がsCR、4例がCRへそれぞれ判定が変更された。3004試験では、判定が変更された患者は認められなかった。本薬が血清タンパク電気泳動法及び免疫固定法に影響を及ぼした場合でも、血清中Mタンパクの定量に及ぼす影響は小さいため、当該測定法による血清中Mタンパクの測定によりCR及びsCR以外の判定は可能と考える。しかしながら、本薬がCR及びsCRの判定に影響を及ぼす可能性があることについては、治療効果の判定を正確に行うために有用な情報と考えることから、添付文書等を用いて医療現場に対して適切に注意喚起する。

②間接クームス試験への干渉及び輸血への影響：

申請者は、赤血球表面上に微量に発現する CD38 と本薬が結合した結果、間接クームス試験が陽性となり、本薬を投与された患者の不規則抗体の有無を正確に判定できなくなる可能性があることから、本薬投与による間接クームス試験への干渉及び輸血への影響に関連する有害事象の発現状況及び対処法について、以下のように説明している。

間接クームス試験への干渉及び輸血への影響に関連する有害事象として、MedDRA PT（MedDRA/J ver.18.0）の「間接クームス試験」、「間接クームス試験陽性」、「交差適合試験不適合」及び「臨床検査干渉」を集計した。

国内外の臨床試験において、間接クームス試験への干渉及び輸血への影響に関連する有害事象は、GEN501 試験の 16 mg/kg 投与群 3 例（いずれも交差適合試験不適合）及び 1001 試験の本薬/Bd 群 1 例（臨床検査干渉）に認められた。当該事象が認められた患者全例で輸血後の溶血は認められなかったものの、適合した血液製剤での輸血が不能であったことから、当該事象は医学的に重要な事象として重篤な有害事象と判断された。海外の製造販売後の使用経験（2017年3月16日データカットオフ）において、間接クームス試験への干渉及び輸血への影響に関連する有害事象は 16 件報告され、交差適合試験不適合 11 件、臨床検査干渉 5 件であった。なお、現時点において、本薬の間接クームス試験への干渉の結果として、輸血後の溶血等の有害事象の発現が認められた症例は報告されていない。

間接クームス試験への干渉に関する対処法として、DTT 処理で本薬と赤血球上の CD38 との結合を阻害する方法（Transfusion 2015; 55: 1545-54 及び赤血球型検査（赤血球系検査）ガイドライン 改訂 2 版 日本輸血・細胞治療学会編）及び Phenotyping/Genotyping により血液型の表現型や遺伝子型を決定する方法（Transfusion 2015; 55: 2770）が報告されている。DTT 処理については、臨床試験によりバリデートされた方法であるが（Transfusion 2016; 56: 2964-72）、DTT 処理により Kell 抗原は変性することから、不規則抗体スクリーニングにおける Kell 抗体の評価が不能となる。したがって、DTT を用いて不規則抗体をスクリーニングした場合は、Kell 抗原陰性の血液製剤を提供する必要がある。また、輸血の予定がない

場合でも本薬投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査を実施することが望ましい。

本薬の間接クームス試験への干渉は、本薬投与前及び本薬投与を終了した患者における輸血時の重要な情報であり、本薬への曝露情報が共有されない場合、輸血の遅延等のリスクが考えられる。したがって、輸血検査部門を含む医療従事者、患者、及び輸血検査の専門機関に対し、本薬が間接クームス試験に及ぼす影響及び本薬投与前の輸血前検査実施の必要性について、添付文書や資材等を用いて注意喚起する必要があると考える。

機構は、上記①及び②について、申請者の説明を了承した。

7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、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、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.5.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、再発又は難治性のMMに対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v3.2017) : 再発又は難治性のMM患者に対して、本薬/Ld 又は本薬/Bd 投与が推奨され (Category 1⁴¹⁾)、本薬単独投与も推奨される (Category 2A⁴²⁾)。
- 米国 NCI-PDQ (2017年2月3日版) : 再発又は難治性のMM患者に対する本薬単独投与の奏効率は36%であり、奏効を示した患者の2年生存率は80%であった (エビデンスレベル 3iiiDiv⁴³⁾)。
- 多発性骨髄腫診療指針 第4版 日本骨髄腫学会編 (文光堂、2016年) : 本薬は単独でも治療効果が認められる旨が報告されており、前治療歴が極めて多い再発又は難治性のMMを対象とした海外第I/II相試験 (GEN501 試験) で高い奏効率 (36%) 及び奏効症例の長期生存が報告されている。

<教科書>

- Williams Hematology, 9th Edition (The McGraw-Hill Companies, Inc, 2016, USA) : 再発又は難治性の

41) 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。

42) 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。

43) 非連続のケースシリーズで、評価項目は奏効率で評価。

MM 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（GEN501 試験）の成績から有効性が期待され、Ld との併用試験が実施されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の MM 患者を対象とした 3003 試験及び 3004 試験において、それぞれ Ld 及び Bd 投与への本薬の上乗せ投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬/Ld 及び本薬/Bd 投与は再発又は難治性の 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判断した。なお、本薬単独投与については、現時点において、本薬の臨床的有用性を検証した臨床試験成績が得られていないこと（7.R.6.4 参照）等から、推奨されないと判断した。

7.R.5.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

3003 試験及び 3004 試験の対象患者は、いずれも MM に対する前治療の数が 1 レジメン以上の再発又は難治性の MM 患者とされた。なお、3003 試験ではレナリドミドに対して治療抵抗性を示す又は忍容性が不良の患者、3004 試験では BTZ、イキサゾミブ若しくはカルフィルゾミブに対して治療抵抗性を示す又は BTZ に対し忍容性が不良の患者は除外された。

3003 試験及び 3004 試験における前治療の数別による PFS の結果は、表 35 及び 36 のとおりであった。

表 35 PFS の中間解析結果（3003 試験、ITT 集団、中央判定、2016 年 3 月 7 日データカットオフ）

前治療の数	本薬/Ld 群		Ld 群		ハザード比 [95%CI]
	例数	PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	例数	PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	
全体	286	NE [NE, NE]	283	18.4 [13.9, NE]	0.37 [0.27, 0.52]
1	149	NE [NE, NE]	146	18.4 [14.8, NE]	0.41 [0.26, 0.66]
2	85	NE [NE, NE]	80	11.9 [8.8, NE]	0.29 [0.16, 0.53]
3	38	NE [NE, NE]	38	NE [8.8, NE]	0.36 [0.13, 1.03]
4 以上	14	NE [13.2, NE]	19	NE [5.6, NE]	0.53 [0.10, 2.87]

表 36 PFS の中間解析結果（3004 試験、ITT 集団、中央判定、2016 年 1 月 11 日データカットオフ）

前治療の数	本薬/Bd 群		Bd 群		ハザード比 [95%CI]
	例数	PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	例数	PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	
全体	251	NE [12.3, NE]	247	7.2 [6.2, 7.9]	0.39 [0.28, 0.53]
1	122	NE [NE, NE]	113	7.5 [6.7, 11.4]	0.31 [0.18, 0.52]
2	70	10.3 [7.4, NE]	74	6.5 [5.7, 8.1]	0.50 [0.28, 0.89]
3	37	8.8 [6.5, 12.3]	32	6.6 [4.2, 8.1]	0.66 [0.31, 1.41]
4 以上	22	8.4 [6.5, NE]	28	5.4 [3.8, 6.2]	0.48 [0.20, 1.16]

3003 試験及び 3004 試験における前治療の数別の PFS の結果は全体集団と同様であったことから、当該試験の対象である前治療の数が 1 以上の再発又は難治性の MM 患者に対して本薬の投与は推奨できると考える。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定した。

- 本薬による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の

有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項は、それぞれ以下のように設定されていた。

<用法・用量>

- 通常、成人には、ダラツムマブ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法にて 1 回 16 mg/kg を点滴静注する。

A 法：		B 法：	
投与期間	投与間隔	投与期間	投与間隔
1～8 週	1 週間隔投与（本薬 8 回投与）	1～9 週	1 週間隔投与（本薬 9 回投与）
9～24 週 ¹⁾	2 週間隔投与（本薬 8 回投与）	10～24 週 ¹⁾	3 週間隔投与（本薬 5 回投与）
25 週以降 ^{2)、3)}	4 週間隔投与	25 週以降 ^{2)、3)}	4 週間隔投与
1) 2 週間隔投与の初回投与は 9 週目に行う 2) 4 週間隔投与の初回投与は 25 週目に行う 3) 25 週以降の投与は疾患進行が認められるまで継続		1) 3 週間隔投与の初回投与は 10 週目に行う 2) 4 週間隔投与の初回投与は 25 週目に行う 3) 25 週以降の投与は疾患進行が認められるまで継続	

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- infusion reaction を軽減させる目的の副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与について。
- 本薬の投与速度及び希釈後の総量について。
- infusion reaction が発現した際の対応について。

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、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、それぞれ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、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 16 mg/kg を点滴静注する。投与間隔は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに応じて、1 週間間隔（1～8 週目）、2 週間間隔（9～24 週目）及び 4 週間間隔（25 週目以降）又は 1 週間間隔（1～9 週目）、3 週間間隔（10～24 週目）及び 4 週間間隔（25 週目以降）とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬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。
- 本薬の投与間隔、本薬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。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

- 本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、本薬投与開始 1～3 時間前に副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性の infusion reaction を軽減させるために、必要に応じて本薬投与後に副腎皮質ステロイド等を投与すること。なお、慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴がある患者には、本薬の投与後処置として気管支拡張薬及び吸入ステロイド薬の投与を考慮すること。
- 本薬は生理食塩液を用いて希釈後の総量を 1,000 mL とし、50 mL/時の投与速度で点滴静注を開始する。infusion reaction が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら希釈後の総量及び投与速度を以下のように変更することができる。ただし、投与速度の上限は 200 mL/時とする。

本薬の希釈後の総量及び投与速度

投与時期	希釈後の総量	投与開始からの投与速度 (mL/時)			
		0～1 時間	1～2 時間	2～3 時間	3 時間以降
初回投与	1,000 mL	50	100	150	200
2 回目投与	500 mL*1				
3 回目投与以降	500 mL*1	100*2	150	200	

*1：初回投与開始時から 3 時間以内に infusion reaction が認められなかった場合、500 mL とすることができる。

*2：初回及び 2 回目投与時に最終速度が 100 mL/時以上で infusion reaction が認められなかった場合、100 mL/時から開始することができる。

- infusion reaction が発現した場合、以下のように、本薬の投与中断、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：本薬の投与を中断すること。infusion reaction が回復した場合には、infusion reaction 発現時の半分以下の投与速度で投与を再開することができる。infusion reaction の再発が認められなかった場合は、投与速度を変更することができる（上記「本薬の希釈後の総量及び投与速度」参照）。ただし、Grade 3 の infusion reaction が 3 回発現した場合は本薬の投与を中止すること。
 - Grade 4：本薬の投与を中止すること。

7.R.6.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・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 患者を対象とした本薬単独投与の GEN501 試験において、本薬 4 mg/kg 超の用量間で安全性の明確な差異は認められず、本薬 16 mg/kg を初回投与後 3 週間休薬した後、第 4～9 週目は QW、第 10～22 週目は Q2W、第 24 週日以降は Q4W で静脈内投与する用法・用量に対する忍容性が示された。

Ld との併用時の用法・用量については、再発又は難治性の MM 患者を対象とした GEN503 試験の第 I 相パートにおいて、Ld の投与サイクルと同様に 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 2、4、8 及び 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 で静脈内投与した結果、DLT は認められなかったことから、3003 試験における本薬の用法・用量として、本薬 16 mg/kg を GEN503 試験と同じ用法で静脈内投与すると設定した。

また、Bd との併用時の用法・用量については、再発又は難治性の MM 患者を対象とした 3004 試験において、Bd の投与サイクルを考慮し、第 1～8 サイクルには、1 サイクルを 21 日間とし、本薬 16 mg/kg を、第 1～3 サイクルは QW、第 4～8 サイクルは Q3W で静脈内投与し、Bd の併用投与が終了する第 9 サイクル以降は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 16 mg/kg を Q4W で単独静脈内投与することとした。

上記の設定で実施された 3003 試験及び 3004 試験において、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、両試験における用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

3003 試験及び 3004 試験において、本薬の中断基準、中断後の再開基準及び中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であった。なお、両試験において、本薬の減量基準は設定されていなかった。

以上より、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、3003 試験及び 3004 試験の設定に準じた本薬の中断、再開及び中止の目安を設定した。ただし、3003 試験及び 3004 試験で設定されていた、infusion reaction 発現時の対応（7.R.3.3 参照）以外の中断及び再開基準は、下記の理由から用法・用量に関連する使用上の注意の項には設定しなかった。

- 中断について、両試験では、以下の①～④のいずれかが発現し、かつ当該事象の原因がレナリドミド（3003試験）、BTZ及びDEX（3004試験）以外の可能性がある場合に本薬を中断する旨が設定されていた。しかしながら、本薬は十分な経験と知識を持つ医師により使用される薬剤であることから、当該事象に関する目安を設定しなかった。
 - ① 発熱性好中球減少症、感染症を伴う好中球減少症
 - ② Grade 4の血液毒性
 - ③ Grade 3以上の出血を伴う血小板減少症
 - ④ Grade 3以上の非血液毒性⁴⁴⁾
- 再開について、両試験では、上記①～④の有害事象がGrade 2以下に回復した場合に本薬の投与を再開する旨が設定されていた。しかしながら、上記のとおり中断の目安を設定しなかったため、再開の目安も設定しなかった。

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、上記の用法・用量に関連する使用上の注意の項における設定に加え、3003 試験及び 3004 試験で設定された併用薬の用量調節を含めた用量調節基準について、資材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。

7.R.6.3 本薬と併用投与する抗悪性腫瘍剤について

機構は、本薬と Ld 又は Bd 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
本薬は MM 患者に高発現している CD38 の細胞外領域をエピトープとする抗体医薬品であり、MM 患者を対象とする既承認の他の抗悪性腫瘍剤とは作用機序が異なること等を考慮すると、Ld 及び Bd 以外

⁴⁴⁾ 制吐剤に反応する Grade 3 の悪心又は嘔吐、止瀉薬に反応する Grade 3 の下痢、本薬の最終投与後の持続期間が 7 日間未満の Grade 3 の疲労又は無力症を除く。

の抗悪性腫瘍剤と本薬を併用した場合でも臨床的有用性は期待できると考えるため、本薬と併用投与する抗悪性腫瘍剤を用法・用量で限定する必要はないと考える。

ただし、再発又は難治性の MM に対して本薬を Ld 又は Bd 以外の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の臨床的有用性は示されておらず、現時点で当該患者に対して本薬を Ld 又は Bd 以外の抗悪性腫瘍剤と併用投与することは、積極的には推奨されないと考える。したがって、添付文書の臨床成績の項に、3003 試験及び 3004 試験で本薬と併用された抗悪性腫瘍剤はそれぞれ Ld 及び Bd である旨を記載し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬と併用投与する抗悪性腫瘍剤については、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択する必要がある旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は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り使用される抗悪性腫瘍剤であることを考慮すると、上記の申請者の説明は受入れ可能である。

ただし、①3003 試験及び 3004 試験の結果、Ld 又は Bd との併用投与において本薬の臨床的有用性が検証されたこと、及び②本薬単独投与は推奨されないこと (7.R.6.4 参照) を考慮すると、用法・用量に、他の抗悪性腫瘍剤と併用投与する旨を記載することが適切であると判断した。また、本薬の投与間隔については、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに応じて選択する必要があることを明確にする必要があることから、添付文書の臨床成績の項に、両試験で本薬と併用された抗悪性腫瘍剤を記載した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬の投与間隔、本薬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。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

7.R.6.4 本薬単独投与について

申請者は、本薬の単独投与について、以下のように説明している。

再発又は難治性の MM に対する本薬単独投与の有効性及び安全性について、海外臨床試験 (2002 試験及び GEN501 試験のパート 2) 及び国内臨床試験 (1002 試験) 成績に基づき評価した。

2002 試験及び GEN501 試験のパート 2 には、アルキル化剤、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法、BTZ、レナリドミド、カルフィルゾミブ、ポマリドミド等に対して治療抵抗性を示す患者が組み入れられた。前治療数は、2002 試験及び GEN501 試験のパート 2 でそれぞれ 2~14 レジメン及び 2~12 レジメンであり、試験開始前の直近の治療に対して治療抵抗性を示した患者の割合は 97.2% (103/106 例) 及び 76.2% (32/42 例) であった。2002 試験及び GEN501 試験のパート 2 における奏効率は、それぞれ 29.2% (31/106 例) 及び 35.7% (15/42 例) であり、かつ認められた有害事象は、いずれの試験でも臨床的に管理可能であった。また、1002 試験において、前治療数、有効性及び安全性は、いずれも 2002 試験及び GEN501 試験のパート 2 と同様の結果であった。

以上より、他に治療選択肢のない再発又は難治性の MM 患者に対しては、本薬の単独投与は新たな治療選択肢となり得ると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は難治性の MM 患者を対象に、本薬単独投与の臨床的有用性を検証した臨床試験成績は得られていないこと等から、現時点において、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬単独投与は推奨されな

いと考える。したがって、用法・用量として、本薬は他の抗悪性腫瘍剤と併用投与する必要がある旨を明確にする（7.R.6.3 参照）とともに、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬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旨を注意喚起する必要があると判断した。

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薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例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、3003 試験及び 3004 試験において発現率が高く、かつ本薬投与時に特に注意を要する事象である *infusion reaction*、好中球減少症、血小板減少症及び感染症を設定した。

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した事象の 3003 試験及び 3004 試験における発現状況を考慮し、300 例と設定した。

観察期間については、3003 試験及び 3004 試験において本調査の安全性検討事項に設定した事象の大部分が本薬投与開始後 1 年までに認められていたこと、本薬の投与継続に伴い発現率が増加する傾向は認められていないこと等を考慮し、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。

日本人患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況を考慮し、*infusion reaction*、骨髄抑制及び感染症を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 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」及び「7.2 参考資料」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。

7.3.1 国内第 I 相試験（1002 試験）

有害事象は全例に認められ、全例で治験薬との因果関係が否定されなかった。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、8 mg/kg 群でリンパ球減少症 4 例（100%）及び好中球減少症 2 例（50.0%）、16 mg/kg 群でリンパ球減少症及び好中球減少症各 5 例（100%）、白血球減少症及び発熱各 3 例（60.0%）であった。

重篤な有害事象は 8 mg/kg 群で 1/4 例（25.0%）、16 mg/kg 群で 2/5 例（40.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、8 mg/kg 群で血小板減少症 1 例（25.0%）、16 mg/kg 群で肺炎、頭痛及び発熱各 1 例（20.0%）であった。うち、16 mg/kg 群の肺炎、頭痛及び発熱各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国内第 I b 相試験 (1005 試験)

有害事象は全例に認められ、全例で治験薬との因果関係が否定されなかった。発現率が 20%以上の有害事象は、血小板減少症 7 例 (87.5%)、リンパ球減少症 5 例 (62.5%)、貧血、白血球減少症、好中球減少症、疲労、高血糖、異常感覚、血中 LDH 増加及び体重減少各 3 例 (37.5%)、悪寒、鼻咽頭炎、脱水、低カリウム血症、便秘、下痢、胃炎、低酸素症及び喘鳴各 2 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象は 3/8 例 (37.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、帯状疱疹、鼻咽頭炎及び前立腺癌各 1 例 (12.5%) であった。うち、帯状疱疹及び鼻咽頭炎各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/8 例 (12.5%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、前立腺癌 1 例 (12.5%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.3 国際共同第 III 相試験 (3003 試験)

有害事象は本薬/Ld 群で 278/283 例 (98.2%)、Ld 群で 274/281 例 (97.5%) 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薬/Ld 群で 269/283 例 (95.1%)、Ld 群で 233/281 例 (82.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 37 のとおりであった。

表 37 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)			
	本薬/Ld 群 283 例		Ld 群 281 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	278 (98.2)	229 (80.9)	274 (97.5)	207 (73.7)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	168 (59.4)	147 (51.9)	121 (43.1)	104 (37.0)
貧血	88 (31.1)	35 (12.4)	98 (34.9)	55 (19.6)
血小板減少症	76 (26.9)	36 (12.7)	77 (27.4)	38 (13.5)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	90 (31.8)	3 (1.1)	58 (20.6)	3 (1.1)
鼻咽頭炎	68 (24.0)	0	43 (15.3)	0
胃腸障害				
下痢	121 (42.8)	15 (5.3)	69 (24.6)	9 (3.2)
便秘	83 (29.3)	3 (1.1)	71 (25.3)	2 (0.7)
悪心	68 (24.0)	4 (1.4)	40 (14.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	100 (35.3)	18 (6.4)	78 (27.8)	7 (2.5)
発熱	57 (20.1)	5 (1.8)	31 (11.0)	4 (1.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	82 (29.0)	0	35 (12.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
筋痙縮	73 (25.8)	2 (0.7)	52 (18.5)	5 (1.8)

重篤な有害事象は本薬/Ld 群で 138/283 例 (48.8%)、Ld 群で 118/281 例 (42.0%) に認められた。各群で 6 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/Ld 群で肺炎 23 例 (8.1%)、発熱性好中球減少症 12 例 (4.2%)、インフルエンザ及び発熱各 8 例 (2.8%)、下気道感染及び肺塞栓症各 7 例 (2.5%)、Ld 群で肺炎 24 例 (8.5%)、肺塞栓症及び急性腎不全各 8 例 (2.8%)、下痢 6 例 (2.1%) であった。うち、本薬/Ld 群の肺炎 15 例、発熱性好中球減少症 12 例、肺塞栓症 7 例、下気道感染 5 例、発熱 3 例、インフルエンザ 2 例、Ld 群の肺炎 9 例、肺塞栓症 8 例、下痢 3 例、急性腎不全 2 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/Ld 群で 38/283 例 (13.4%)、Ld 群で 36/281 例 (12.8%) に認められた。各群で 6 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認められなかった。

7.3.4 海外第 I / II 相試験 (GEN501 試験)

有害事象はパート 1 で 31/32 例 (96.9%)、パート 2 で 71/72 例 (98.6%) 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パート 1 で 28/32 例 (87.5%)、パート 2 で 60/72 例 (83.3%) に認められた。各パートで発現率が 20%以上の有害事象は、パート 1 でタンパク尿 15 例 (46.9%)、発熱 11 例 (34.4%)、パート 2 で疲労 32 例 (44.4%)、鼻咽頭炎 23 例 (31.9%)、アレルギー性鼻炎及び発熱各 22 例 (30.6%)、上気道感染 19 例 (26.4%)、背部痛及び咳嗽各 17 例 (23.6%)、呼吸困難及び下痢各 15 例 (20.8%) であった。

重篤な有害事象はパート 1 で 12/32 例 (37.5%)、パート 2 で 28/72 例 (38.9%) に認められた。各パートで 2 例以上認められた重篤な有害事象は、パート 1 で発熱 3 例 (9.4%)、気管支痙攣 2 例 (6.3%)、パート 2 で肺炎 6 例 (8.3%)、交差適合試験不適合及び発熱各 3 例 (4.2%)、帯状疱疹 2 例 (2.8%) であった。うち、パート 1 の気管支痙攣 2 例、パート 2 の交差適合試験不適合 3 例、帯状疱疹 2 例、肺炎 1 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パート 1 で 5/32 例 (15.6%)、パート 2 で 1/72 例 (1.4%) に認められた。各パートで 2 例以上認められた投与中止に至った有害事象は、パート 1 の気管支痙攣 2 例 (6.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.5 海外第 II 相試験 (2002 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 8 mg/kg 群で 14/18 例 (77.8%)、16 mg/kg 群で 84/106 例 (79.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)			
	8 mg/kg 群 18 例		16 mg/kg 群 106 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	18 (100)	11 (61.1)	106 (100)	71 (67.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	6 (33.3)	0	43 (40.6)	3 (2.8)
悪寒	6 (33.3)	1 (5.6)	10 (9.4)	0
胃腸障害				
悪心	4 (22.2)	1 (5.6)	34 (32.1)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	9 (50.0)	4 (22.2)	39 (36.8)	25 (23.6)
血小板減少症	6 (33.3)	4 (22.2)	28 (26.4)	20 (18.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	6 (33.3)	0	27 (25.5)	0
代謝及び栄養障害				
低ナトリウム血症	6 (33.3)	3 (16.7)	7 (6.6)	0
臨床検査				
血中クレアチニン増加	7 (38.9)	0	10 (9.4)	2 (1.9)
血管障害				
高血圧	8 (44.4)	4 (22.2)	12 (11.3)	6 (5.7)

重篤な有害事象は 8 mg/kg 群で 6/18 例 (33.3%)、16 mg/kg 群で 33/106 例 (31.1%) に認められた。各群で 2 例以上認められた重篤な有害事象は、16 mg/kg 群で全身健康状態低下 5 例 (4.7%)、肺炎及び高カルシウム血症各 4 例 (3.8%)、大葉性肺炎、筋骨格系胸痛及び貧血各 2 例 (1.9%) であった。うち、肺炎及び大葉性肺炎各 2 例、貧血 1 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 16 mg/kg 群で 5/106 例 (4.7%) に認められた。2 例以上認められた投与中止に至った有害事象は、全身健康状態低下 2 例 (1.9%) であり、いずれも、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.6 海外第Ⅲ相試験 (3004 試験)

有害事象は本薬/Bd 群で 240/243 例 (98.8%)、Bd 群で 226/237 例 (95.4%) 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薬/Bd 群で 225/243 例 (92.6%)、Bd 群で 196/237 例 (82.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 39 のとおりであった。

表 39 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%)			
	本薬/Bd 群 243 例		Bd 群 237 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	240 (98.8)	185 (76.1)	226 (95.4)	150 (63.3)
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	143 (58.8)	110 (45.3)	104 (43.9)	78 (32.9)
貧血	64 (26.3)	35 (14.4)	74 (31.2)	38 (16.0)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	60 (24.7)	4 (1.6)	43 (18.1)	2 (0.8)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	115 (47.3)	11 (4.5)	89 (37.6)	16 (6.8)
胃腸障害				
下痢	77 (31.7)	9 (3.7)	53 (22.4)	3 (1.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	52 (21.4)	11 (4.5)	58 (24.5)	8 (3.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	58 (23.9)	0	30 (12.7)	0

重篤な有害事象は本薬/Bd 群で 102/243 例 (42.0%)、Bd 群で 80/237 例 (33.8%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/Bd 群で肺炎 19 例 (7.8%)、貧血 8 例 (3.3%)、血小板減少症 6 例 (2.5%)、気管支炎及び心房細動各 5 例 (2.1%)、Bd 群で肺炎 22 例 (9.3%) であった。うち、本薬/Bd 群の肺炎 10 例、貧血及び血小板減少症各 4 例、気管支炎 3 例、心房細動 1 例、Bd 群の肺炎 13 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/Bd 群で 36/243 例 (14.8%)、Bd 群で 39/237 例 (16.5%) に認められた。各群で 5 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、本薬/Bd 群で末梢性感覚ニューロパチー 5 例 (2.1%)、Bd 群で末梢性感覚ニューロパチー 11 例 (4.6%)、神経痛 5 例 (2.1%) であった。うち、本薬/Bd 群の末梢性感覚ニューロパチー 5 例、Bd 群の末梢性感覚ニューロパチー 10 例、神経痛 4 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.7 海外第 I / II 相試験 (GEN503 試験)

有害事象は全例に認められ、全例で治験薬との因果関係が否定されなかった。各相で発現率が 30%以上の有害事象は、第 I 相パートで筋痙縮及び好中球減少症各 10 例 (76.9%)、下痢 9 例 (69.2%)、疲労、鼻咽頭炎及び便秘各 8 例 (61.5%)、末梢性浮腫及び不眠症各 6 例 (46.2%)、上気道感染、血小板減少症、悪心及び末梢性感覚ニューロパチー各 5 例 (38.5%)、浮腫、骨痛、咳嗽及び頭痛各 4 例 (30.8%)、第 II 相パートで好中球減少症 27 例 (84.4%)、咳嗽 16 例 (50.0%)、下痢及び筋痙縮各 14 例 (43.8%)、疲労 11 例 (34.4%)、血小板減少症及び発熱 10 例 (31.3%) であった。

重篤な有害事象は第 I 相パートで 8/13 例 (61.5%)、第 II 相パートで 16/32 例 (50.0%) に認められた。各相で 2 例以上認められた重篤な有害事象は、第 I 相パートで下痢 2 例 (15.4%)、第 II 相パートで好中球減少症 3 例 (9.4%)、胃腸炎及び発熱各 2 例 (6.3%) であった。うち、第 I 相パートの下痢 1 例、第 II 相パートの好中球減少症 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第 I 相パートで 2/13 例 (15.4%)、第 II 相パートで 3/32 例 (9.4%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、第 I 相パートで心電図 QT 延長、好中球減少症及び血小板減少症各 1 例 (7.7%)、第 II 相パートでウイルス性肺炎、胃腺癌及び喉頭浮腫各 1 例 (3.1%) であった。うち、第 I 相パートの好中球減少症及び血小板減少症各 1 例、第 II 相パートのウイルス性肺炎及び喉頭浮腫各 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.8 海外第 I b 相試験 (1001 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 129/133 例 (97.0%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、好中球減少症 94 例 (70.7%)、貧血 60 例 (45.1%)、血小板減少症 53 例 (39.8%)、疲労 52 例 (39.1%)、下痢及び便秘各 49 例 (36.8%)、咳嗽 41 例 (30.8%) であった。

重篤な有害事象は 54/133 例 (40.6%) に認められた。4 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 8 例 (6.0%)、敗血症、発熱性好中球減少症及び転倒各 4 例 (3.0%) であった。うち、肺炎 4 例、敗血症及び発熱性好中球減少症各 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 21/133 例 (15.8%) に認められた。3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

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、本品目の再発又は難治性の MM 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考える。本薬は、MM 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新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の MM 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。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、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)

平成 29 年 8 月 29 日

申請品目

[販 売 名]	ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg
[一 般 名]	ダラツムマブ（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]	平成 28 年 12 月 20 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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

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、再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（54767414MMY3003 試験、以下、「3003 試験」）及び海外第Ⅲ相試験（54767414MMY3004 試験、以下、「3004 試験」）において、主要評価項目とされた無増悪生存期間について、それぞれ対照群として設定されたレナリドミド水和物（以下、「レナリドミド」）とデキサメタゾン（以下、「DEX」）との併用（以下、「Ld」）群及びボルテゾミブと DEX との併用（以下、「Bd」）群と比較して、ダラツムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）と Ld との併用群及び本薬と Bd との併用群で有意な延長が検証されたこと等から、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

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、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction、骨髄抑制、感染症及び溶血であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたって、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、本薬は忍容可能であると判断した。

さらに、審査報告 (1) の作成後に、現在実施中の臨床試験及び海外の製造販売後において腫瘍崩壊症候群（以下、「TLS」）が複数例認められた旨が、申請者より報告されたことから、機構は、本薬投与による TLS の最新の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

臨床試験⁴⁵⁾ 及び海外の製造販売後の使用経験 (■■■年 ■月 ■日データカットオフ) において、TLS (ICH 国際医薬用語集標準検索式の「腫瘍崩壊症候群 (狭域検索)」に該当する事象) が、15 例 (3004 試験 1 例、現在実施中の海外臨床試験 3 例及び海外の製造販売後の使用経験 11 例、いずれも重篤) に認められ、うち、14 例では本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った TLS は 6 例⁴⁶⁾ に認められ、うち、5 例では本薬との因果関係が否定されなかった。なお、TLS が認められた患者 15 例のうち、TLS の臨床検査値基準 (Br J Haematol 2004; 127: 3-11) に該当した患者は 3 例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

海外の臨床試験及び製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な TLS が複数例認められていること等から、本薬投与時には TLS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験等における TLS の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には血液学的検査等を実施し、異常が認められた際には適切な処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

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。

また、専門協議後に、海外の製造販売後において infusion reaction に関連する事象として死亡を含む重篤なアナフィラキシー反応⁴⁷⁾ が複数例認められた旨が、申請者より報告されたことから、機構は、本薬投与によるアナフィラキシー反応の最新の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現在実施中の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験等 (■■■年 ■月 ■日データカットオフ) において、アナフィラキシー反応として ICH 国際医薬用語集高位語の「アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応」に該当する事象が 11 例 (海外の患者アクセスプログラム 2 例及び海外の製造販売後の使用経験 9 例⁴⁸⁾)、及び臨床経過等からアナフィラキシー反応が疑われると申請者により判断された事象が 3 例 (海外の患者アクセスプログラム 1 例及び海外の製造販売後の使用経験 2 例) に認められた。死亡に至ったアナフィラキシー反応は、心停止/気管支痙攣/注入に伴う反応 1 例、重篤なアナフィラキシー反応は、アナフィラキシー反応 8 例、アナフィラキシーショック 2 例、並びにアナフィラキシー様反応、注入に伴う反応及び気管支痙攣/注入に伴う反応各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤なアナフィラキシー反応が複数例認められていること等から、本薬投与時には infusion reaction に関連する有害事象としてアナフィラキシー反応の発現にも注意が必要である。したがって、臨床試験等におけるアナフィラキシー反応を含む infusion reaction の発現状況については、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。

45) 提出された臨床試験と現在実施中の臨床試験を含む。

46) 死亡に至った患者の原疾患の内訳は、MM 3 例、マンツル細胞リンパ腫 1 例、T 細胞リンパ腫 1 例、不明 1 例。

47) 審査報告 (1) の「7.R.3.3 infusion reaction」の項において提示された集計では、アナフィラキシー反応は「infusion reaction に関連する有害事象」として定義されていなかった。

48) 誤投与された非小細胞肺癌 1 例を含む。

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、本薬と Ld 又は Bd との併用投与は再発又は難治性の MM に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、添付文書の臨床成績の項において、3003 試験及び 3004 試験に組み入れられた患者の前治療歴等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断した。また、審査報告(1)の「5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与及び避妊について」の項における検討の結果、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は禁忌とすることが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本薬による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬の生殖発生毒性試験は実施されておらず、生殖発生毒性のリスクは不明であることから、原則として妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を投与すべきでないと考え。しかしながら、①現時点で本薬による催奇形性のリスクを示唆する報告は得られていないこと、②妊婦又は妊娠している可能性のある MM 患者に使用できる抗悪性腫瘍剤が極めて限られていること等を考慮すると、適切な注意喚起を行うことを前提として、当該患者に対する本薬投与の余地を残すことが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、本薬の生殖発生毒性のリスクは不明であること（審査報告(1) 5.R.1 参照）から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して、本薬の投与は推奨されないと考える。しかしながら、上記の専門協議での議論、本薬の臨床的有用性等を考慮すると、下記の点に適切に対応することを前提として、本薬の投与は許容可能であると判断した。ただし、本薬の生殖発生毒性に関しては、引き続き製造販売後に情報収集を行い、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

- 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る慎重な患者選択が適切に行われること。
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性にやむを得ず投与する場合の投与対象は、本薬投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断された患者のみとすること。
- 患者又はその家族に対して、本薬の生殖発生毒性試験は実施されておらず、本薬の生殖発生毒性のリスクは不明であること等について十分な説明が行われ、本薬投与の同意が得られること。

以上より、機構は、上記のように効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意の項及び妊婦、産婦、授乳婦等への投与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、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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16 mg/kgを点滴静注する。投与間隔は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに応じて、1週間間隔(1~8週目)、2週間間隔(9~24週目)及び4週間間隔(25週目以降)又は1週間間隔(1~9週目)、3週間間隔(10~24週目)及び4週間間隔(25週目以降)とする。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬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。
- 本薬の投与間隔、本薬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。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、本薬投与開始1~3時間前に副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性の infusion reaction を軽減させるために、必要に応じて本薬投与後に副腎皮質ステロイド等を投与すること。なお、慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴がある患者には、本薬の投与後処置として気管支拡張薬及び吸入ステロイド薬の投与を考慮すること。
- 本薬は生理食塩液を用いて希釈後の総量を1,000 mLとし、50 mL/時の投与速度で点滴静注を開始する。infusion reaction が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら希釈後の総量及び投与速度を以下のように変更することができる。ただし、投与速度の上限は200 mL/時とする。

本薬の希釈後の総量及び投与速度

投与時期	希釈後の総量	投与開始からの投与速度 (mL/時)			
		0~1時間	1~2時間	2~3時間	3時間以降
初回投与	1,000 mL	50	100	150	200
2回目投与	500 mL ^{*1}				
3回目投与以降	500 mL ^{*1}	100 ^{*2}	150	200	

*1: 初回投与開始時から3時間以内に infusion reaction が認められなかった場合、500 mL とすることができる。

*2: 初回及び2回目投与時に最終速度が100 mL/時以上で infusion reaction が認められなかった場合、100 mL/時から開始することができる。

- infusion reaction が発現した場合、以下のように、本薬の投与中断、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: 本薬の投与を中断すること。infusion reaction が回復した場合には、infusion reaction 発現時の半分以下の投与速度で投与を再開することができる。infusion reaction の再発が認められなかった場合は、投与速度を変更することができる(上記「本薬の希釈後の総量及び投与速度」参照)。ただし、Grade 3 の infusion reaction が3回発現した場合は本薬の投与を中止すること。
 - Grade 4: 本薬の投与を中止すること。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬は、単独投与での使用は推奨されず、①Ld、又は②Bd との併用での使用が推奨される。上記①と②の併用との間で本薬の投与間隔が異なっていることについては、機構の提示する用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項の設定でも一定の理解は可能であるが、医療現場での混乱をさけるため、本薬と併用される抗悪性腫瘍剤と本薬の投与間隔との関係について、より明確に注意喚起することが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議での議論に加え、本薬は新規の作用機序を有する新有効成分含有医薬品であること等を考慮すると、本薬と併用される抗悪性腫瘍剤と本薬の投与間隔との関係が明確となるように本薬の用法・用量を、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>

通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1回 16 mg/kg を以下の投与間隔で点滴静注する。

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合：

1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：

1週間間隔（1～9週目）、3週間間隔（10～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の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薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 300 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、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やか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。

- 本調査の安全性検討事項については、infusion reaction、骨髄抑制及び感染症を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、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考慮した上で再検討する必要がある。

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。

- 本調査の安全性検討事項については、infusion reaction、骨髄抑制及び感染症を設定する。
- 調査予定症例数及び観察期間については、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考慮し、再検討した結果、当初計画した 300 例及び 52 週間から変更する必要はないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、「1.2 安全性について」の項及び上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 40 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 41 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 40 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 • 骨髄抑制 • 感染症 • TLS • 間接クームス試験への干渉 	<ul style="list-style-type: none"> • 溶血 	<ul style="list-style-type: none"> • 設定なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下における有効性 		

表 41 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及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 特定使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（54767414MMY1005 試験の継続試験の継続試験） • 製造販売後臨床試験（3003 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者（処方医等、輸血部門）向け資材の作成及び配布 • 患者向け資材の作成及び提供

表 42 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	52 週間
予定症例数	300 例
主な調査項目	安全性検討事項：infusion reaction、骨髄抑制及び感染症 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、病期分類、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象等

1.6 その他

1.6.1 製剤の品質について

機構は、製剤の安定性試験成績について、設定された有効期間内の品質に問題がないことを確認し、製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

2. 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

2.1 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書面による調査を実施した。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。

2.2 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（CTD5.3.5.1.1-1、5.3.5.2.3-1、5.3.5.2.4-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（スクリーニング期の適格基準の確認に係る規定の不遵守、治験薬の投与方法に係る規定の不遵守）
- 一部の被験者において、治験参加の継続について被験者の意思に影響を与える情報が直ちに提供されていなかった

3. 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、本薬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。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[用法・用量]

通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 16 mg/kg を以下の投与間隔で点滴静注する。

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合：

1 週間間隔（1～8 週目）、2 週間間隔（9～24 週目）及び 4 週間間隔（25 週日以降）

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合：

1 週間間隔（1～9 週目）、3 週間間隔（10～24 週目）及び 4 週間間隔（25 週日以降）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[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患者のみに行うこと。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・効果に関連する使用上の注意]

1. 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

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、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。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
3. 本剤投与による **infusion reaction** を軽減させるために、本剤投与開始1～3時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性の **infusion reaction** を軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。なお、慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴がある患者には、本剤の投与後処置として気管支拡張薬及び吸入ステロイド薬の投与を考慮すること。
4. 本剤は生理食塩液を用いて希釈後の総量を 1,000 mL とし、50 mL/時の投与速度で点滴静注を開始する。**infusion reaction** が認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら希釈後の総量及び投与速度を以下のように変更することができる。ただし、投与速度の上限は 200 mL/時とする。

本剤の希釈後の総量及び投与速度

投与時期	希釈後の総量	投与開始からの投与速度 (mL/時)			
		0～1 時間	1～2 時間	2～3 時間	3 時間以降
初回投与	1,000 mL	50	100	150	200
2 回目投与	500 mL ^{*1}				
3 回目投与以降	500 mL ^{*1}	100 ^{*2}	150	200	

*1：初回投与開始時から3時間以内に infusion reaction が認められなかった場合、500 mL とすることができる。

*2：初回及び2回目投与時に最終速度が100 mL/時以上で infusion reaction が認められなかった場合、100 mL/時から開始することができる。

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。

- 1) 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、infusion reaction 発現時の半分以下の投与速度で投与を再開することができる。infusion reaction の再発が認められなかった場合は、投与速度を変更することができる（上記「本剤の希釈後の総量及び投与速度」参照）。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。
- 2) Grade 4：本剤の投与を中止すること。

以上