

審査報告書

令和元年7月16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30年12月14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（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（30薬）第409号、平成30年2月22日付け薬生薬審発0222第1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、本品目の未治療の多発性骨髄腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

(取消線部削除)

[用法及び用量]

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。

ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン併用の場合：

1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合（再発又は難治性の場合に限る）：

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（再発又は難治性の場合に限る）：

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）

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和元年6月6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30年12月14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

(取消線部削除)

[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、1回 16 mg/kg を以下の投与間隔で点滴静注する。

ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン併用の場合：

1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）

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）

(下線部追加)

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	5
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	19

9. 審査報告（1）作成時における総合評価20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、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。

本邦において、本薬は、2017 年 9 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として、承認されている。

1.2 開発の経緯等

未治療の MM に対する本薬の臨床開発として、海外において、米国 Janssen Research & Development 社により、MM 患者を対象とした第 I 相試験（1001 試験）が 2014 年 3 月から実施された。その後、未治療の MM 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（3007 試験）が 2015 年 2 月から実施された。

米国及び EU では、3007 試験を主要な臨床試験成績として、2017 年 11 月に本薬の未治療の MM に関する承認申請が行われ、米国では 2018 年 5 月に「DARZALEX is a CD38-directed cytolytic antibody indicated in combination with bortezomib, melphalan and prednisone for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant.」、EU では 2018 年 8 月に「DARZALEX is indicated in combination with bortezomib, melphalan and prednisone for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant.」を効能・効果として承認された。

なお、2019 年 3 月時点において、本薬は、未治療の MM に関する効能・効果にて、50 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、3007 試験への患者登録が 2015 年 6 月から開始された。

今般、3007 試験を主要な試験成績として、未治療の MM に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は、2018 年 2 月に「未治療の多発性骨髄腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（30薬）第 409 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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 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 法により行われた（検出感度：0.391 ng/mL）。

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

上記の方法における、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 870 µg/mL であった。当該方法が使用された 3007 試験及び 1001 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 830.3 µg/mL であったことを考慮すると、両試験では本薬の影響を受けずに抗ダラツムマブ抗体の測定が可能であったと考える。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬/MPB 投与時について検討された。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1-1：3007 試験＜2015 年 2 月～実施中 [データカットオフ日：2017 年 6 月 12 日] >）

ASCT の適応とならない未治療の MM 患者 680 例（PK 解析対象は 329 例）を対象に、本薬/MPB 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 1～9 サイクルにおいては、1 サイクルを 42 日間として、MPB¹⁾ との併用で、本薬 16 mg/kg を、第 1 サイクルは QW、第 2～9 サイクルは Q3W で静脈内投与、第 10 サイクル以降においては、1 サイクルを 28 日間として、本薬 16 mg/kg 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初回投与終了時、②第 3 サイクル第 1 日目投与前、③第 3 サイクル第 1 日目投与終了時、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 日目投与終了時における本薬濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ①267±87.8、②274±155、③596±205、④296±145 及び⑤636±217 µg/mL であった。

本薬投与開始後に抗ダラツムマブ抗体が評価された 107 例において、抗ダラツムマブ抗体は検出されなかった。

¹⁾ 1 サイクルを 42 日間として、BTZ 1.3 mg/m² を、第 1 サイクルの第 1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目、第 2～9 サイクルの第 1、8、22 及び 29 日目に皮下投与（皮下投与が忍容不可の場合は静脈内投与）、メルファラン 9 mg/m² 及びプレドニゾン又は prednisone（本邦未承認）60 mg/m² を各サイクルの第 1～4 日目に経口投与。ただし、本薬/MPB 群の各サイクルの第 1 日目では、本薬による infusion reaction に対する予防的投与としてステロイド薬（3007 試験では DEX 20 mg（又は等価のステロイド薬）、1001 試験ではメチルプレドニゾン 100 mg（又は等価のステロイド薬））を投与することとされたため、当該第 1 日目ではプレドニゾン又は prednisone（本邦未承認）の投与は行われなかった。

6.2.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

3007 試験の結果に基づき、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²⁾ により推定された。

6.2.2.1 曝露量と有効性との関連

本薬の曝露量（初回投与時の C_{max} 及びトラフ濃度）と PFS との関連について、層別 Cox 回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、PFS が延長する傾向が認められた。

6.2.2.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量（初回投与時の C_{max} ）と infusion reaction の発現との関連について検討された。また、本薬の曝露量（投与終了時の C_{max} ）と血小板減少症、貧血、好中球減少症、リンパ球減少症及び感染症の発現との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有害事象の発現との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出され、参考資料として、海外第 I b 相試験 1 試験が提出された（表 1）。

表 1 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	国際共同	3007 試験	Ⅲ	ASCT の適応とならない未治療の MM 患者	680 ①337 ②343	①第 1～9 サイクルでは、1 サイクルを 42 日間として、MPB ¹⁾ との併用で、本薬 16 mg/kg を、第 1 サイクルは QW、第 2～9 サイクルは Q3W で静脈内投与、第 10 サイクル以降では、1 サイクルを 28 日間として、本薬 16 mg/kg を Q4W で静脈内投与 ②最大 9 サイクルまで MPB ¹⁾ を投与	有効性 安全性
参考	海外	1001 試験	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 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 ②1 サイクルを 21 日間として、BTd 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 ③1 サイクルを 42 日間として、MPB ¹⁾ 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 ④1 サイクルを 28 日間として、Pd 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	安全性 PK

²⁾ 国際共同試験（3007 試験）及び海外臨床試験（1001 試験）で得られた本薬の PK データ（339 例、1,587 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルにより実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.2）。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、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。1001 試験については、初回承認申請時に提出されていることから（「平成 29 年 8 月 30 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」参照）、試験成績の概略の記載を省略した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1-1：3007 試験<2015 年 2 月～実施中 [データカットオフ日：2017 年 6 月 12 日]>）

ASCT の適応とならない未治療の MM 患者（目標症例数：700 例）を対象に、本薬/MPB 群の有効性及び安全性を MPB 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 25 の国又は地域、162 施設で実施された。

用法・用量は、本薬/MPB 群では、第 1～9 サイクルにおいては、1 サイクルを 42 日間として、MPB¹⁾との併用で、本薬 16 mg/kg を、第 1 サイクルは QW、第 2～9 サイクルは Q3W で静脈内投与、第 10 サイクル以降においては、1 サイクルを 28 日間として、本薬 16 mg/kg を Q4W で静脈内投与することとされた。MPB 群では、MPB¹⁾を最大 9 サイクルまで投与することとされた。本薬/MPB 群及び MPB 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 706 例（本薬/MPB 群 350 例、MPB 群 356 例）のうち、症例削除が行われた 26 例³⁾を除く 680 例（本薬/MPB 群 337 例、MPB 群 343 例）が ITT 集団とされ（うち、日本人患者は本薬/MPB 群 11 例、MPB 群 13 例）、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 674 例（本薬/MPB 群 333 例、MPB 群 341 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/MPB 群 11 例、MPB 群 13 例）。

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、約 216 件のイベント（目標イベント数 360 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：2017 年 6 月 12 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 2 及び図 1 のとおりであり、MPB 群に対する本薬/MPB 群の優越性が検証された⁴⁾。

³⁾ いずれも日本人症例であり、本試験において使用された BTZ のロット番号が特定できなかったため、ITT 集団には含めないこととされた（8.1 及び 8.2 参照）。なお、症例削除前の集団と症例削除後の集団における有効性及び安全性に明確な差異は認められなかった。

⁴⁾ 症例削除前の集団での PFS の結果（ハザード比 [95%CI]：0.50 [0.38, 0.65]、p 値（両側）<0.0001、有意水準両側 0.0103）を基に、IDMC により試験の早期中止が提言された。

表 2 PFS の解析結果 (ITT 集団、中央判定、2017 年 6 月 12 日データカットオフ)

	本薬/MPB 群	MPB 群
例数	337	343
死亡又は増悪数 (%)	87 (25.8)	141 (41.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	17.91 [16.13, 19.81]
ハザード比*1 [95%CI]		0.51 [0.39, 0.67]
p 値 (両側) *2		<0.0001

*1: スクリーニング時の ISS による病期 (1、2、3)、地域 (欧州、その他の地域)、年齢 (75 歳未満、75 歳以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2: 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準両側 0.0097

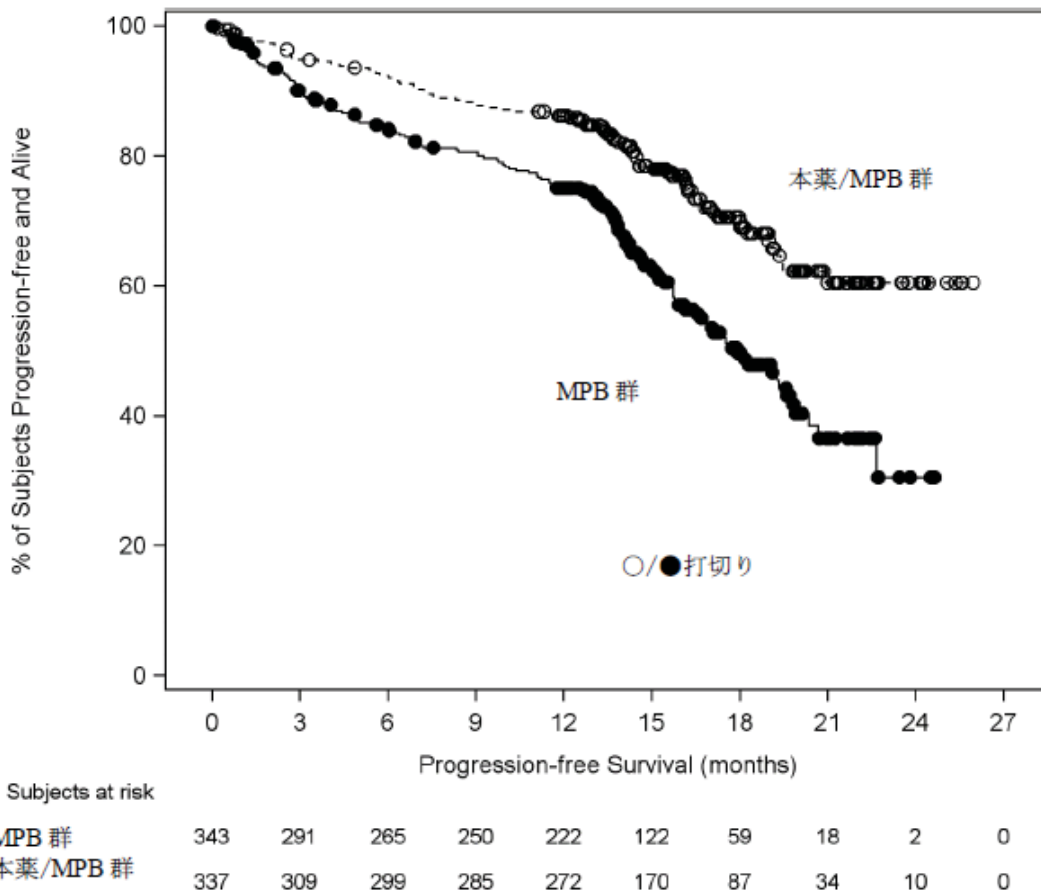


図 1 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2017 年 6 月 12 日データカットオフ)

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/MPB 群 14/333 例 (4.2%)、MPB 群 16/341 例 (4.7%) に認められた。疾患進行 (本薬/MPB 群 2 例、MPB 群 0 例) 以外の死因は、本薬/MPB 群で死亡 2 例、肺炎、急性心筋梗塞、心停止、急性心不全、頭蓋内出血、虚血性脳卒中、敗血症性ショック、TLS、上気道感染及び腸管虚血各 1 例、MPB 群で心停止及び死亡各 2 例、敗血症性ショック、TLS、急性腎障害、無尿、カンジダ性敗血症、心不全、心肺停止、脳梗塞、閉塞性気道障害、肺塞栓症、敗血症及び外傷性ショック各 1 例であった。このうち、本薬/MPB 群の肺炎、急性心筋梗塞及び TLS 各 1 例、MPB 群の肺塞栓症 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった (日本人患者における死亡 (MPB 群 1 例) の死因は、外傷性ショックであり、治験薬との因果関係は否定された)。

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、ASCTの適応とならない未治療のMM患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（3007試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成24年9月5日付け事務連絡）等に基づき、3007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、ASCTの適応とならない未治療のMM患者に対して、本薬/MPB投与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、3007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。

3007試験が開始された2014年当時のNCCNガイドライン（v.2.2014）において、当該試験の対象患者に対する治療として、海外臨床試験成績（N Engl J Med 2008; 359: 906-17）を基にMPB投与が推奨されていたことから、3007試験の対照群としてMPB群を設定した。ただし、MPB投与におけるBTZの用法・用量については、下記の理由から、既承認の用法⁵⁾を一部変更し、1サイクルを42日間として、第1サイクルは週2回（第1、4、8、11、22、25、29及び32日目）、第2サイクル以降は週1回（第1、8、22及び29日目）投与すると設定した。

- ASCTの適応とならない未治療のMM患者を対象としたMPB投与の海外臨床試験（GEM2005MAS65試験）の結果、既承認の用法⁵⁾と比較して、BTZの用法を第1サイクルは1サイクルを42日間として、週2回投与、第2サイクル以降は1サイクルを35日間として、週1回投与とした場合で、有効性に明確な差異は認められず、かつ末梢神経障害の軽減が認められたこと（Lancet Oncol 2010; 11: 934-41等）。
- 国内の診療ガイドライン（造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版（日本血液学会編）等）において、MPB投与でのBTZの週1回投与は、ASCTの適応とならない未治療のMM患者に対する標準的な治療の一つとして推奨されていたこと。
- 海外の教科書（Wintrobe's Clinical Hematology, 13th Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2013 USA））において、高齢者に対する試験結果として、MPB投与の本薬の投与スケジュールを週2回投与から週1回投与に変更することは、本薬投与の実施可能性に優れ、かつ有効であり、また、末梢神経障害が軽減される旨が記載されていること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、3007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

⁵⁾ 1サイクルを42日間として、第1～4サイクルの第1、4、8、11、22、25、29及び32日目、第5～9サイクルの第1、8、22及び29日目に皮下又は静脈内投与。

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る。MM 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、3007 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、MM に対する治療は延命を期待して実施されることを考慮すると OS の結果も重要と考える。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

3007 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、MPB 群に対する本薬/MPB 群の優越性が検証された（7.1.1.1 参照）。

また、感度分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 3 のとおりであった。

表 3 PFS の解析結果（ITT 集団、治験責任医師判定、2017 年 6 月 12 日データカットオフ）

	本薬/MPB 群	MPB 群
例数	337	343
死亡又は増悪数 (%)	87 (25.8)	135 (39.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	19.12 [16.79, 20.37]
ハザード比*1 [95%CI]	0.55 [0.42, 0.72]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1：スクリーニング時の ISS による病期（1、2、3）、地域（欧州、その他の地域）、年齢（75 歳未満、75 歳以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）

なお、3007 試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、①中央判定による PR 以上の奏効率、②中央判定による VGPR 以上の奏効率、③中央判定による CR 以上の奏効率、④MRD 陰性率、及び⑤OS の順序で階層的な仮説検定を実施する計画とされていた。上記①～④の解析では統計学的な有意差が認められたものの⁶⁾、上記⑤の解析では統計学的な有意差は認められなかった⁷⁾。

副次評価項目とされた OS の中間解析（2017 年 6 月 12 日データカットオフ）の結果は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

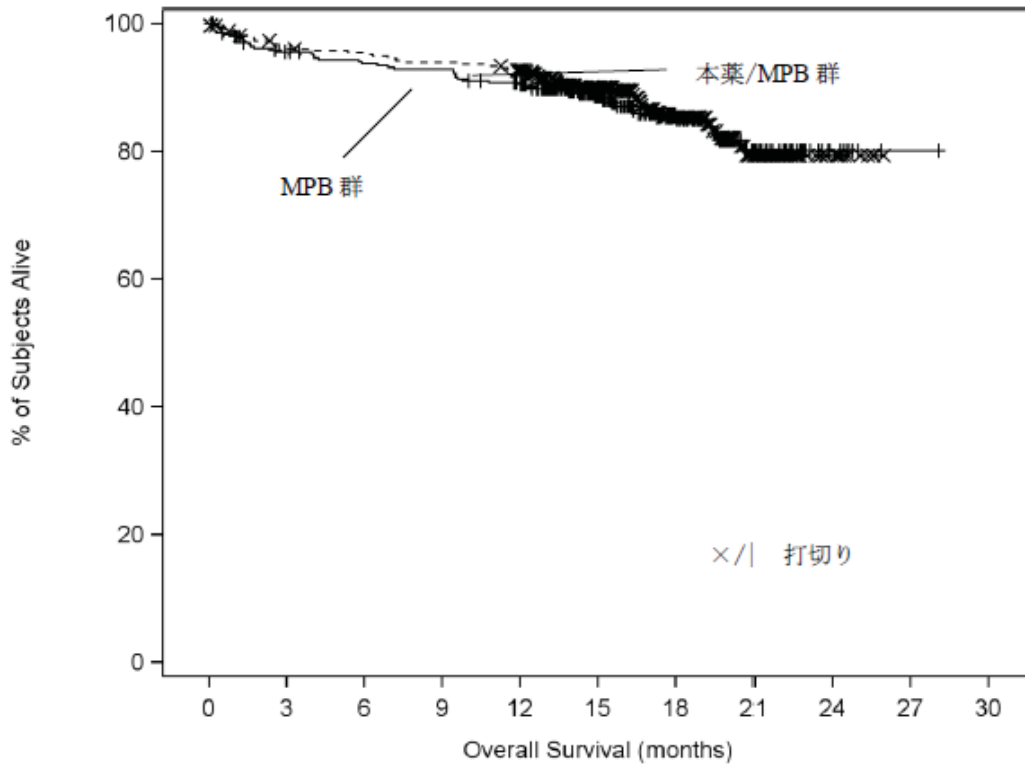
⁶⁾ Lan-DeMets 法による O'Brien-Fleming 型の α 消費関数に基づき、PFS の中間解析時における①～④の有意水準（両側）は 0.0244 と設定された。

⁷⁾ PFS の中間解析時における OS の有意水準（両側）は 0.0001 と設定された。

表 4 OS の解析結果 (ITT 集団、2017 年 6 月 12 日データカットオフ)

	本薬/MPB 群	MPB 群
例数	337	343
死亡 (%)	45 (13.4)	47 (13.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.94 [0.62, 1.41]	
p 値 (両側) *2	0.7510	

*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



Subjects at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
MPB 群	343	319	311	308	297	188	104	46	8	1	0
本薬/MPB 群	337	317	314	309	302	200	116	51	11	0	0

図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2017 年 6 月 12 日データカットオフ)

また、3007 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 5 及び図 3 のとおりであった。

表 5 日本人集団における PFS の解析結果 (ITT 集団、中央判定、2017 年 6 月 12 日データカットオフ)

	本薬/MPB 群	MPB 群
例数	11	13
死亡又は増悪数 (%)	2 (18.2)	5 (38.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [16.72, NE]	20.67 [9.92, 20.67]
ハザード比* [95%CI]	0.39 [0.07, 1.99]	

*：非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

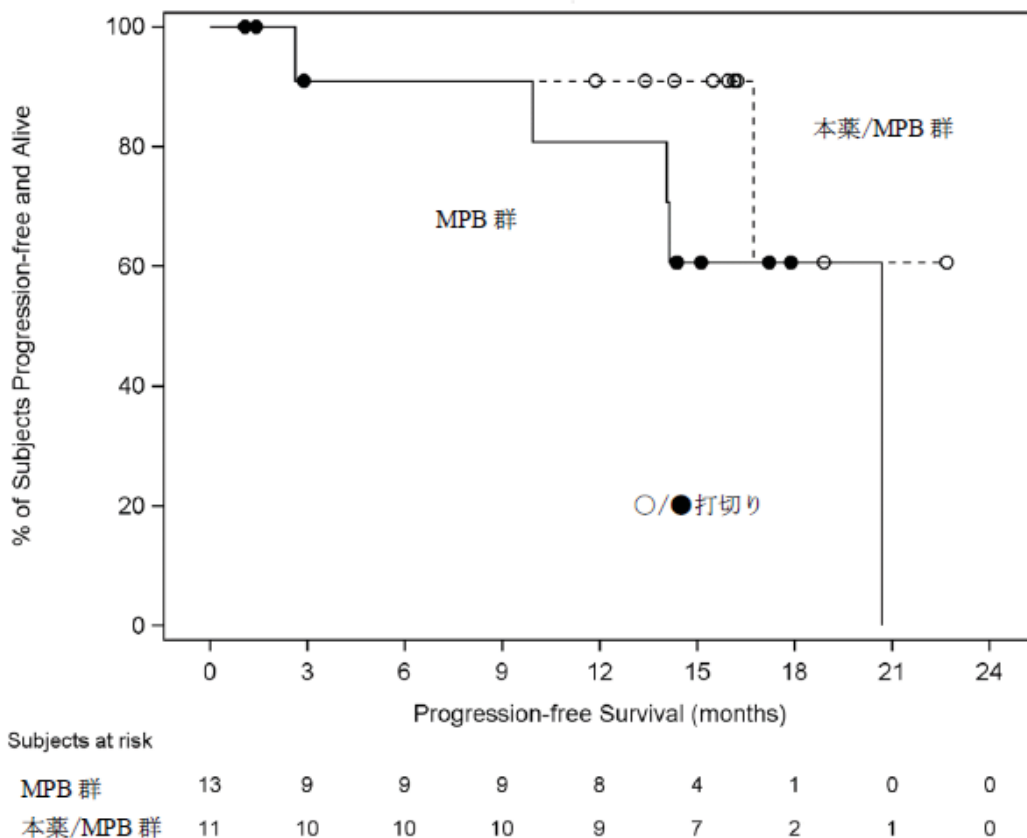


図3 日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2017 年 6 月 12 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、3007 試験の対象患者に対する本薬/MPB 投与の有効性は示されたと判断した。

- 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、MPB 群に対する本薬/MPB 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考えること。
- 副次評価項目とされた OS について、MPB 群と比較して本薬/MPB 群で明確に短縮する傾向は認められなかったこと。
- 3007 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、3007 試験における日本人集団の PFS の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

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

機構は、以下に示す検討の結果、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する本薬/MPB 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要と判断された事象 (infusion reaction、骨髄抑制、感染症、溶血及び TLS) (「平成 29 年 8 月 30 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」参照) に加え、HBV の再活性化であり、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・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。

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

申請者は、3007 試験（データカットオフ日：2017 年 6 月 12 日）において認められた安全性情報を基に、本薬/MPB 投与の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、以下のように説明している。

3007 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要（3007 試験）

	例数 (%)					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	本薬/MPB 群 333 例	MPB 群 341 例	本薬/MPB 群 11 例	MPB 群 13 例	本薬/MPB 群 322 例	MPB 群 328 例
全有害事象	321 (96.4)	329 (96.5)	11 (100)	13 (100)	310 (96.3)	316 (96.3)
Grade 3 以上の有害事象	260 (78.1)	264 (77.4)	11 (100)	13 (100)	249 (77.3)	251 (76.5)
死亡に至った有害事象	19 (5.7)	19 (5.6)	1 (9.1)	1 (7.7)	18 (5.6)	18 (5.5)
重篤な有害事象	138 (41.4)	113 (33.1)	3 (27.3)	5 (38.5)	135 (41.9)	108 (32.9)
投与中止 ^{*1} に至った有害事象	17 (5.1)	30 (8.8)	2 (18.2)	3 (23.1)	15 (4.7)	27 (8.2)
休薬 ^{*2} に至った有害事象	190 (57.1)	157 (46.0)	10 (90.9)	9 (69.2)	180 (55.9)	148 (45.1)
減量 ^{*3} に至った有害事象	123 (36.9)	150 (44.0)	5 (45.5)	7 (53.8)	118 (36.6)	143 (43.6)

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

3007 試験において、MPB 群と比較して本薬/MPB 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、上気道感染（本薬/MPB 群：89 例（26.7%）、MPB 群：49 例（14.4%）、以下、同順）、肺炎（52 例（15.6%）、17 例（5.0%））であった。MPB 群と比較して本薬/MPB 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎（39 例（11.7%）、14 例（4.1%））であった。MPB 群と比較して本薬/MPB 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（34 例（10.2%）、11 例（3.2%））であった。MPB 群と比較して本薬/MPB 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（47 例（14.1%）、30 例（8.8%））、好中球減少症（45 例（13.5%）、34 例（10.0%））、肺炎（28 例（8.4%）、5 例（1.5%））、上気道感染（24 例（7.2%）、9 例（2.6%））、気管支炎（14 例（4.2%）、6 例（1.8%））、神経痛（12 例（3.6%）、5 例（1.5%））及び貧血（11 例（3.3%）、3 例（0.9%））であった。MPB 群と比較して本薬/MPB 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、血小板減少症（39 例（11.7%）、33 例（9.7%））であった。MPB 群と比較して本薬/MPB 群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3007試験の本薬/MPB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20%以上高かった有害事象は、白血球減少症（日本人患者：10例（90.9%）、外国人患者：29例（9.0%）、以下、同順）、血小板減少症（9例（81.8%）、151例（46.9%））、好中球減少症（8例（72.7%）、157例（48.8%））、リンパ球減少症（8例（72.7%）、22例（6.8%））、悪心（6例（54.5%）、60例（18.6%））注射部位紅斑（6例（54.5%）、5例（1.6%））、下痢（5例（45.5%）、71例（22.0%））、末梢性浮腫（5例（45.5%）、56例（17.4%））、嘔吐（4例（36.4%）、50例（15.5%））、食欲減退（4例（36.4%）、32例（9.9%））及び不眠症（3例（27.3%）、17例（5.3%））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、白血球減少症（8例（72.7%）、13例（4.0%））、リンパ球減少症（8例（72.7%）、11例（3.4%））、好中球減少症（7例（63.6%）、124例（38.5%））、血小板減少症（7例（63.6%）、105例（32.6%））及び下痢（2例（18.2%）、7例（2.2%））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%以上高かった減量に至った有害事象は、好中球減少症（2例（18.2%）、21例（6.5%））及びリンパ球減少症（2例（18.2%）、0例）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%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、並びに治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構は、本薬/MPB 投与と既承認の再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬/Ld 及び本薬/Bd 投与との安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

3007 試験の本薬/MPB 群、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) の本薬/Ld 群⁸⁾ 及び海外第Ⅲ相試験 (3004 試験) の本薬/Bd 群⁹⁾ における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 3007 試験の本薬/MPB 群、3003 試験の本薬/Ld 群及び 3004 試験の本薬/Bd 群における安全性の概要

	例数 (%)		
	3007 試験	3003 試験	3004 試験
	本薬/MPB 群 333 例	本薬/Ld 群 283 例	本薬/Bd 群 243 例
全有害事象	321 (96.4)	278 (98.2)	240 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	260 (78.1)	229 (80.9)	185 (76.1)
死亡に至った有害事象	19 (5.7)	11 (3.9)	13 (5.3)
重篤な有害事象	138 (41.4)	138 (48.8)	102 (42.0)
投与中止*1に至った有害事象	17 (5.1)	19 (6.7)	18 (7.4)
休薬*2に至った有害事象	190 (57.1)	208 (73.5)	155 (63.8)
減量*3に至った有害事象	123 (36.9)	158 (55.8)	111 (45.7)

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

3003 試験¹⁰⁾ の本薬/Ld 群及び 3004 試験¹⁰⁾ の本薬/Bd 群と比較して、3007 試験の本薬/MPB 群で発現率が 10%以上高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の休薬又は減量に至った有害事象、並びに 3003 試験の本薬/Ld 群及び 3004 試験の本薬/Bd 群と比較して、3007 試験の本薬/MPB 群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象、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。なお、既承認の効能・効果である再発又は難治性の MM 患者を対象とした製造販売後調査 (全例調査) の結果が得られているが、当該調査において、新たな注意喚起が必要となる事象は認められていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3007 試験において、MPB 群と比較して本薬/MPB 群で発現率が高かった有害事象は、本薬/MPB 投与により発現する事象として注意が必要である。また、安全性の国内外差について、日本人患者数が極めて限られていることから、3007 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が、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象には注意が必要である。しかしながら、①上記の事象はいずれも本薬の既知の有害事象であること、

⁸⁾ 1 サイクルを 28 日間として、Ld (レナリドミド 25 mg を第 1~21 日目に QD で経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与) との併用で、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た。

⁹⁾ 第 1~8 サイクルには、1 サイクルを 21 日間として、Bd (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 日目に経口又は静脈内投与) 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 のみを Q4W で静脈内投与とされた。

¹⁰⁾ 有害事象は、MedDRA/J ver.20.0 により集計された。

②既承認の再発又は難治性の MM に対する用法・用量と比較して、未治療の MM に対する本薬/MPB 投与で本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識・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、未治療の MM 患者において本薬/MPB 投与は忍容可能と考える。

機構は、以下の項では、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において、HBV の再活性化が複数例に認められた旨が申請者より報告されたことから、HBV の再活性化に着目して検討を行った。

7.R.3.2 HBV の再活性化

機構は、本薬投与による HBV の再活性化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。

HBV の再活性化に関連する有害事象として、MedDRA PT の「急性 B 型肝炎」、「B 型肝炎」、「B 型肝炎再活性化」、「慢性 B 型肝炎」、「B 型肝炎 DNA 測定陽性」、「B 型肝炎 DNA 増加」及び「ウイルス性肝炎」を集計した。

国内外の臨床試験¹¹⁾ (2018 年 6 月 29 日データカットオフ)において、本薬が投与された 3,293 例について、HBV の再活性化は 6 例 (0.2%) に認められた。認められた HBV の再活性化は、B 型肝炎再活性化 3 例 (いずれも非重篤例)、急性 B 型肝炎 (死亡例)¹²⁾ 及び B 型肝炎 (非重篤例) 各 1 例に加え、有害事象として報告されなかったものの、HBV DNA 陽性を示した症例 1 例であり、HBV DNA 陽性を示した症例 1 例を除き、本薬との因果関係は否定されなかった。

海外の製造販売後の使用経験 (2018 年 9 月 13 日データカットオフ)において、HBV の再活性化は 9 例に認められた。認められた HBV の再活性化は、B 型肝炎再活性化及び B 型肝炎各 4 例 (いずれも重篤例)、急性 B 型肝炎/B 型肝炎再活性化 1 例 (死亡例) であり、うち、B 型肝炎再活性化 3 例、B 型肝炎 2 例、急性 B 型肝炎/B 型肝炎再活性化 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による HBV の再活性化について、臨床試験及び製造販売後の使用経験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事象が認められていることから、本薬投与時には HBV の再活性化に注意が必要である。したがって、臨床試験における HBV の再活性化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必要があると考える。また、本薬の投与開始前には HBV 感染の有無を確認するとともに、投与中は定期的に肝機能検査等の血液検査によるモニタリングを行い、HBV の再活性化の徴候に注意するよう、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。

¹¹⁾ 3003 試験、3004 試験、3007 試験、MMY3006 試験、MMY3008 試験、LUC2001 試験、1001 試験、MMY1002 試験、MMY2002 試験、GEN501 試験、GEN503 試験、MMY1004 試験、MMY3012 試験、SMM2001 試験、NKT2001 試験、LYM2001 試験、AMY3001 試験、MMY1005 試験、MMY1006 試験、MMY1008 試験、MMY2040 試験、MMY1003 試験、MMY2012 試験及び MMY2036 試験。

¹²⁾ HBV 血清学的検査にて HBs 抗原、抗 HBc IgG 及び HBe 抗原は陽性、抗 HBs 抗体及び抗 HBc IgM 抗体は陰性、HBV DNA 量は 38,200,000 IU/mL であった。なお、当該症例では HBV 血清学的検査は治験薬投与前に実施されておらず、治験薬投与前の検体を用いた遡及評価にて行われた。また、治験薬投与前に抗 HBV 薬の投与は行われていなかった。

7.R.4 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、「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。

- 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、並びに以下の項に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、3007 試験における対象が ASCT の適応とならない未治療の MM であった旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項を以下のように整備した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断した。

- 「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。

7.R.4.1 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、未治療の 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 (v2.2019) : ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対して、本薬/MPB、BLd、Ld (いずれも Category 1¹³⁾) 及び BCd 投与 (Category 2A¹⁴⁾) が推奨される。

<教科書>

- Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2018 USA) : ASCT の適応とならない未治療の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (3007 試験) の成績として、MPB 群と比較した本薬/MPB 群の PFS 等の結果が記載されている。

申請者は、本薬/MPB 投与の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する治療について、国内の教科書及び診療ガイドライン¹⁵⁾ では、MPB 投与及び Ld 投与が標準的治療として推奨されている。以上のような状況において、3007 試験の結果、ASCT の適応とならない未治療の MM に対する本薬/MPB 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/MPB 投与は当該患者における標準的治療の一つとして位置付けられると考える。なお、未治療の MM に対する本薬/MPB 投与と Ld 投与との使い分けについて、両治療間の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、現時点で本薬/MPB 投与と Ld 投与との使い分けについて明確に結論付けることは困難であり、患者の全身状態や合併症の有無等を考慮して選択されるものとする。

また、3007 試験の対象とされなかった ASCT の適応となる未治療の MM 患者に対する本薬/MPB 投与については、当該患者に対する本薬/MPB 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床

¹³⁾ 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。

¹⁴⁾ 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。

¹⁵⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 (日本血液学会編)、新臨床腫瘍学改訂 5 版 (日本臨床腫瘍学会編)

試験成績は得られていないこと等から推奨されない。しかしながら、①ASCTの適応の可否については、患者の年齢、合併症等に依存しており、効能・効果において対象患者を厳密に定義することは困難であること、及び②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薬剤であることを考慮すると、添付文書の臨床成績の項に、3007試験の対象がASCTの適応とならない未治療のMM患者である旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、既承認の効能・効果と同一の下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を「多発性骨髄腫」と設定することは可能と考える。

- 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、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、下記のように整備し、注意喚起することが適切であると判断した。

- 「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。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、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、1回16 mg/kgを以下の投与間隔で点滴静注する。

ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン併用の場合：

1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）

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）

また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、既承認の効能・効果において注意喚起されている下記に加え、併用療法に含まれる副腎皮質ホルモンの投与量について、本薬投与開始前に **infusion reaction** 軽減のために使用される副腎皮質ホルモンの投与量を考慮する旨が設定されていた。

- 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。
- 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。
- 本薬の希釈後の総量及び投与速度について。
- 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、並びに下記の項に示す検討

の結果、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。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項に新たに追加された、副腎皮質ホルモンの投与量に関する注意喚起の内容については、①既承認の効能・効果において資材等により既に情報提供されている内容と同様の内容であること、②本薬/MPB 投与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実施されること等を考慮すると、副腎皮質ホルモンの投与量に関する内容を添付文書により新たに注意喚起する必要性は低いと判断した。

<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。
ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン併用の場合：

1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合（再発又は難治性の場合に限る）：

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（再発又は難治性の場合に限る）：

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）

7.R.5.1 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。

3007試験における本薬の用量については、悪性形質細胞におけるCD38の発現量がMMの進行ステージにかかわらず一貫していることから（Clin Pathol 2004; 121: 482-8）、再発又は難治性のMM患者を対象とした臨床試験と同様に、本薬1回16 mg/kgと設定した（「平成29年8月30日付け審査報告書ダラザレックス点滴静注100 mg、同点滴静注400 mg」参照）。また、本薬の投与間隔については、併用するMPBの投与スケジュールを考慮し、1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）と設定した。3007試験の結果、ASCTの適応とならない未治療の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、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、既承認の本薬/Ld及び本薬/Bd投与については、現時点において未治療のMM患者を対象とした臨床試験成績が得られていないことから、用法・用量において、再発又は難治性のMM患者が対象である旨を明確に注意喚起することが適切と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、未治療のMM患者を対象とした本薬/MPB投与に係る安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 3007試験における本薬投与時の安全性プロファイルと、既承認の効能・効果における本薬投与時の安全性プロファイルとの間で明確な差異は認められておらず、未治療のMM患者に対する本薬/MPB投与において新たな安全性の検討事項は特定されなかったこと。

- 既承認の効能・効果である再発又は難治性の MM 患者を対象とした特定使用成績調査（目標症例数：安全性解析対象症例として 300 例）は実施中であるものの、日本人患者における本薬の投与経験は一定程度得られており¹⁶⁾、また、現時点までに収集された日本人患者 150 例¹⁷⁾での本薬の安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。
- 海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与時の新たな安全性に関する懸念は認められないと考えること。
- 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において発現が認められた HBV の再活性化については、新たに注意喚起すべきと判断したものの、上記調査の安全性検討事項として「感染症」が設定されており、当該調査において、本薬投与による HBV の再活性化に関する知見を収集することは可能であること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（3007 試験）

有害事象は本薬/MPB 群で 321/333 例（96.4%）、MPB 群で 329/341 例（96.5%）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/MPB 群で 294/333 例（88.3%）、MPB 群で 290/341 例（85.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬/MPB 群 333 例		MPB 群 341 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	321 (96.4)	260 (78.1)	329 (96.5)	264 (77.4)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	165 (49.5)	131 (39.3)	181 (53.1)	132 (38.7)
血小板減少症	160 (48.0)	112 (33.6)	182 (53.4)	128 (37.5)
貧血	95 (28.5)	54 (16.2)	130 (38.1)	67 (19.6)
白血球減少症	39 (11.7)	21 (6.3)	51 (15.0)	28 (8.2)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	89 (26.7)	7 (2.1)	49 (14.4)	5 (1.5)
肺炎	52 (15.6)	39 (11.7)	17 (5.0)	14 (4.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	73 (21.9)	2 (0.6)	65 (19.1)	1 (0.3)
末梢性浮腫	61 (18.3)	3 (0.9)	38 (11.1)	1 (0.3)
胃腸障害				
下痢	76 (22.8)	9 (2.7)	83 (24.3)	11 (3.2)
悪心	66 (19.8)	3 (0.9)	72 (21.1)	4 (1.2)
便秘	60 (18.0)	3 (0.9)	62 (18.2)	1 (0.3)
嘔吐	54 (16.2)	5 (1.5)	53 (15.5)	6 (1.8)

¹⁶⁾ 平成 30 年 11 月 15 日までに 704 例が登録され、調査票の回収対象となる症例（平成 30 年 3 月 31 日までに本薬の投与を開始した症例）は 1,055 例となる。

¹⁷⁾ 平成 30 年 11 月 15 日までに調査票が固定された 155 例のうちの安全性解析対象症例。

SOC PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬/MPB 群 333 例		MPB 群 341 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	95 (28.5)	5 (1.5)	118 (34.6)	14 (4.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	51 (15.3)	1 (0.3)	25 (7.3)	1 (0.3)

重篤な有害事象は、本薬/MPB 群で 138/333 例 (41.4%)、MPB 群で 113/341 例 (33.1%) に認められた。各群で 7 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/MPB 群で肺炎 34 例 (10.2%)、気管支炎及び下気道感染各 8 例 (2.4%)、上気道感染 7 例 (2.1%)、MPB 群で肺炎 11 例 (3.2%)、貧血 9 例 (2.6%)、発熱性好中球減少症及び心不全各 7 例 (2.1%) であった。このうち、本薬/MPB 群の肺炎 10 例、気管支炎及び下気道感染各 3 例、上気道感染 2 例、MPB 群の発熱性好中球減少症 7 例、肺炎及び貧血各 4 例、心不全 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/MPB 群で 17/333 例 (5.1%)、MPB 群で 30/341 例 (8.8%) に認められた。各群で 7 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。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、3007 試験 (CTD 5.3.5.1.1-1) において、一部の症例に投与された BTZ の品質確保の追跡に必要と考えられるロット番号等の記録が確認できなかった事例が認められた。このため、提出された承認申請資料から該当する治験データを除外する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、治験依頼者において、医薬品 GCP に不適合である事項が認められたことから、提出された承認申請資料から該当する症例のデータを除外するなどの措置を講じる必要があるものの、除外される症例以外のデータを用いた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、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈医薬品 GCP に不適合である事項〉

治験依頼者

- 一部の症例において、使用された BTZ の品質確保の追跡に必要と考えられるロット番号等の記録が確認できなかった

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- BTZ について、治験薬として管理・交付していなかった
- 治験実施計画書の作成に関し、治験の対象とされる薬物である BTZ の概要を適切に記載していなかった
- 実施医療機関の長に、BTZ に係る治験薬概要書を提出していなかった
- BTZ に係る治験薬の管理に関する手順書を作成していなかった
- BTZ の安全性情報に係る年次報告が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていなかった
- BTZ の重篤で予測できない副作用等の情報が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていなかった

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の未治療の 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。本薬は未治療の MM 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、本薬の効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和元年 7 月 12 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 30 年 12 月 14 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

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、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（3007 試験）において、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、MPB 群に対する本薬/MPB 群の優越性が検証されたこと等から、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する本薬/MPB 投与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、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する本薬/MPB 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象（infusion reaction、骨髄抑制、感染症、溶血及び TLS）に加え、HBV の再活性化であると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 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、添付文書の臨床成績の項において、3007試験の対象がASCTの適応とならない未治療のMMであった旨を記載し、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・効果を申請どおり「多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 「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、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、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、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。

ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン併用の場合：

1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合（再発又は難治性の場合に限る）：

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（再発又は難治性の場合に限る）：

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）

<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。
- 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。
- 本薬の希釈後の総量及び投与速度について。
- infusion reaction が発現した際の対応について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・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

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 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、未治療のMM患者を対象とした本薬/MPB投与に係る安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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。

機構は、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9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10に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表9 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> infusion reaction 間接クームス試験への干渉 骨髄抑制 感染症 TLS 	<ul style="list-style-type: none"> 溶血 	該当なし
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 		

今般の一変申請において変更なし

表10 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性のMM患者を対象とした特定使用成績調査 製造販売後臨床試験（1005試験、3003試験及び3007試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 再発又は難治性のMM患者を対象とした特定使用成績調査 製造販売後臨床試験（1005試験及び3003試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者（処方医等、輸血部門）向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本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。なお、再審査期間は残余期間（令和9年9月26日まで）と設定する。

[効能・効果]（取消線部削除）

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[用法・用量] (下線部追加)

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。

ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン併用の場合：

1 週間間隔 (1～6 週目)、3 週間間隔 (7～54 週目) 及び 4 週間間隔 (55 週目以降)

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合 (再発又は難治性の場合に限る)：

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 (再発又は難治性の場合に限る)：

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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁忌] (変更なし)

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] (下線部追加、取消線部削除)

- ~~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] (変更なし)

- 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の投与間隔、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。
- 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のある患者には、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。
- 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	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、上記の表「本剤の希釈後の総量及び投与速度」を参照し、投与速度を変更することができる。ただし、Grade 3 の infusion reaction が 3 回発現した場合は本剤の投与を中止すること。
 - 2) Grade 4：本剤の投与を中止すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
BCd		BTZ、シクロホスファミド水和物及び DEX との併用
Bd		BTZ と DEX との併用
BLd		BTZ と Ld との併用
BTd		BTZ、サリドマイド及び DEX との併用
BTZ	bortezomib	ボルテゾミブ
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IMWG 基準		IMWG が作成した評価基準
ISS	international staging system	
ITT	intent-to-treat	
Ld		レナリドミドと DEX との併用
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MPB		メルファラン、プレドニゾロン又は prednisone（本邦未承認）及び BTZ との併用
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	
NE	not estimable	推定不可
OS	overall survival	全生存期間
Pd		ポマリドミドと DEX との併用
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語

略語	英語	日本語
QD	quaque die	1 日 1 回
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
1001 試験		54767414MMY1001 試験
1005 試験		54767414MMY1005 試験
3003 試験		54767414MMY3003 試験
3004 試験		54767414MMY3004 試験
3007 試験		54767414MMY3007 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
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
本薬/MPB		本薬と MPB との併用
レナリドミド		レナリドミド水和物