

審査報告書

令和元年 11 月 7 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 31 年 4 月 5 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（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レナリドミド水和物及びデキサメタゾンとの併用投与の有効性は示され、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

（二重取消線部は本承認申請後の令和元年 8 月 22 日付けで削除）

[用法及び用量]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 16 mg/kg を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法又は B 法の投与間隔で点滴静注する。

A 法：

1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

B 法：

1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

~~ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン併用の場合：~~

~~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 週日以降）~~

~~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 週日以降）~~

~~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 週日以降）~~

（下線部追加、取消線部削除、二重下線部は本承認申請後の令和元年 8 月 22 日付けで追加）

[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 10 月 1 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 31 年 4 月 5 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。 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） (変更なし)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	2
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	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	3
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	17
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	17

[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、本薬/Ld 投与及び本薬/Bd 投与の用法・用量にて承認され、今回の申請後の 2019 年 8 月に「多発性骨髄腫」を効能・効果として、本薬/MPB 投与の用法・用量にて追加承認されている。

1.2 開発の経緯等

未治療の MM に対する本薬/Ld 投与の臨床開発として、海外において、米国 Janssen Research & Development, LLC 社により、未治療の MM 患者を対象とした第Ⅲ相試験（3008 試験）が 2015 年 3 月から実施された。

米国及び EU では、3008 試験を主要な臨床試験成績として、2019 年 3 月に未治療の MM に対する本薬/Ld 投与に係る本薬の申請が行われ、米国では 2019 年 6 月に「DARZALEX is indicated for the treatment of adult patients with multiple myeloma in combination with lenalidomide and dexamethasone in newly diagnosed patients who are ineligible for autologous stem cell transplant.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2019 年 8 月時点において、未治療の MM に対する本薬/Ld 投与に係る用法・用量は、米国のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、未治療の MM 患者を対象とした第Ⅰb 相試験（1006 試験）が 2016 年 10 月から実施された。

今般、3008 試験及び 1006 試験を主要な試験成績として、未治療の MM に対する本薬/Ld 投与に係る本薬の用法・用量を追加する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

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等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。

「臨床薬理試験に関する資料」として、3008 試験等の成績に基づく、曝露量と有効性及び安全性との関連に関する検討結果等が提出された。

申請者は、①曝露量と有効性との関連に関して、曝露量と PFS の延長との間に関連が認められた旨、②曝露量と安全性との関連に関して、曝露量と infusion reaction 等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旨等を説明している。

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I b 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 2 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	国内	1006 試験	I b	ASCT の適応とならない未治療の MM 患者	7	1 サイクルを 28 日間として、Ld ¹⁾ 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	有効性 安全性 PK
	海外	3008 試験	III	ASCT の適応とならない未治療の MM 患者	737 ①368 ②369	①本薬/Ld 群：1 サイクルを 28 日間として、Ld ²⁾ 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 ²⁾ を投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

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

¹⁾ 1 サイクルを 28 日間として、レナリドミド 25 mg（CrCL 30～60 mL/分の患者では 10 mg、第 2 サイクル終了時に忍容性が良好と判断された場合、以降 15 mg に増量できる）を第 1～21 日目に QD で経口投与、DEX 40 mg（75 歳超の患者又は BMI 18.5 未満の患者では 20 mg）を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与。

²⁾ 1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 25 mg（CrCL 30～50 mL/分の患者では 10 mg）を第 1～21 日目に QD で経口投与、DEX 40 mg（75 歳超の患者又は BMI 18.5 未満の患者では 20 mg）を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2.1-1 : 1006 試験<2016 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 1 月 30 日] >)

ASCT の適応とならない未治療の MM 患者 (目標症例数 : 6 例以上) を対象に、本薬/Ld 投与の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 5 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、Ld¹⁾ 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 で静脈内投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 7 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象並びに DLT の評価対象とされた。

有効性について、IMWG 基準 (Leukemia 2006; 20: 1467-73 等) 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% (7/7 例) であり、うち、sCR、CR、VGPR 及び PR はそれぞれ 1、1、4 及び 1 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、2/7 例 (Grade 3 の肝機能異常及び Grade 3 の肺炎各 1 例) に DLT が認められたものの、忍容可能と判断された。

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

7.1.2 海外試験

7.1.2.1 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1-1 : 3008 試験<2015 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 9 月 24 日] >)

ASCT の適応とならない未治療の MM 患者 (目標症例数 : 730 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、海外 176 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、Ld²⁾ 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 Ld²⁾ 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 737 例 (本薬/Ld 群 368 例、Ld 群 369 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 729 例 (本薬/Ld 群 364 例、Ld 群 365 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、約 234 件のイベント (目標イベント数 390 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 : 2018 年 9 月 24 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、Ld 群と比較して本薬/Ld 群で統計学的に有意な PFS の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2 PFS の中間解析結果 (ITT 集団、中央判定、2018 年 9 月 24 日データカットオフ)

	本薬/Ld 群	Ld 群
例数	368	369
死亡又は増悪数 (%)	97 (26.4)	143 (38.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	31.87 [28.94, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.56 [0.43, 0.73]	
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 (北米、その他)、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 0.0085

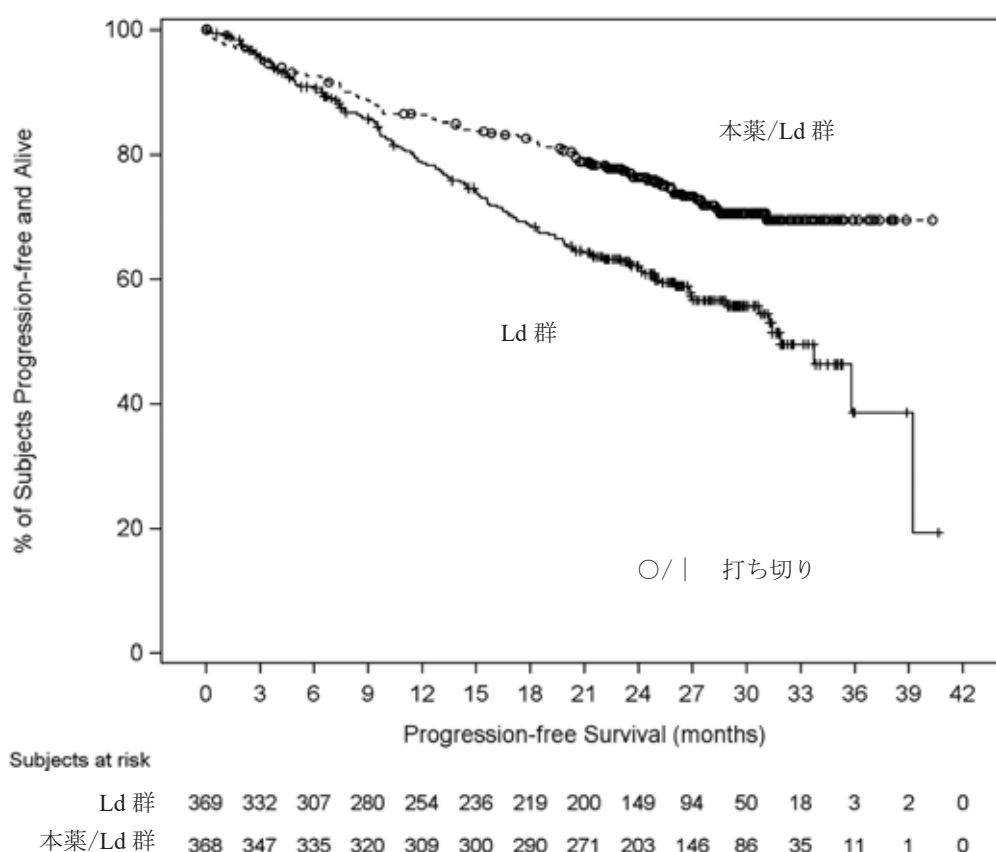


図1 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、2018 年 9 月 24 日データカットオフ)

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/Ld 群 25/364 例 (6.9%)、Ld 群 24/365 例 (6.6%) に認められた。疾患進行 (本薬/Ld 群 1 例、Ld 群 2 例³⁾) 以外の死因は、本薬/Ld 群で肺炎、クレブシエラ感染、下気道感染、好中球減少性敗血症、ノカルジア症、敗血症性ショック、尿路性敗血症、急性心筋梗塞、冠動脈硬化症、心停止、心不全、急性心不全、高血圧性心疾患/心筋虚血、心筋梗塞、全身健康状態低下、多臓器機能不全症候群、突然死、脳血管発作、出血性卒中、肝性脳症、事故、硬膜下血腫、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及びその他⁴⁾ 各 1 例、Ld 群で肺炎及び心筋梗塞各 3 例、敗血症、心停止及び全身健康状態低下各 2 例、敗血症性ショック、急性心筋梗塞、心不全、心筋虚血、心アミロイドーシス、心原性ショック、心突然死、胃腸出血、気腹及び肺塞栓症各 1 例であつ

³⁾ Ld 群の疾患進行 2 例中 1 例は、原疾患の悪化により死亡に至ったものの、3008 試験の治験実施計画書の疾患進行の定義に該当しなかったため、治験総括報告書では死因は「その他」として集計されている。

⁴⁾ 疾患進行に対して次治療 (Bd 投与) が開始された後に発現したため、3008 試験の有害事象としては取り扱われなかった。死因は硬膜下出血であった。

た。このうち、本薬/Ld 群の肺炎、好中球減少性敗血症、ノカルジア症、尿路性敗血症、急性心筋梗塞、冠動脈硬化症、急性心不全、脳血管発作、出血性卒中及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫各 1 例、Ld 群の肺炎 2 例、心筋梗塞、心停止、敗血症性ショック、心突然死、胃腸出血及び肺塞栓症各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（3008 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、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者を対象とした国内第Ⅰb 相試験（1006 試験）を中心に評価する方針とした。

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/Ld 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、3008 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。

3008 試験が計画された 2014 年当時の NCCN ガイドライン（v.2.2014）において、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する治療として、海外臨床試験成績（Blood 2010; 115: 1343-50 等）を基に、Ld 投与が推奨されていたことから、3008 試験の対照群として Ld 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、3008 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る。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、3008 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。ただし、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ことから、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

3008 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、Ld 群に対する本薬/Ld 群の優越性が検証された（7.1.2.1 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、2018 年 9 月 24 日データカットオフ）

	本薬/Ld 群	Ld 群
例数	368	369
死亡又は増悪数 (%)	97 (26.4)	146 (39.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	31.41 [26.94, 39.23]
ハザード比*1 [95%CI]	0.54 [0.42, 0.70]	
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（北米、その他）、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、3008 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 CR 以上の奏効率、②中央判定による VGPR 以上の奏効率、③MRD 陰性率、④中央判定による PR 以上の奏効率及び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⁵⁾、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⁶⁾。

副次評価項目とされた OS の中間解析（2018 年 9 月 24 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

表 4 OS の中間解析結果（ITT 集団、2018 年 9 月 24 日データカットオフ）

	本薬/Ld 群	Ld 群
例数	368	369
死亡 (%)	62 (16.8)	76 (20.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [39.23, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.78 [0.56, 1.10]	
p 値 (両側) *2	0.1528	

*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

⁵⁾ 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。

⁶⁾ 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。

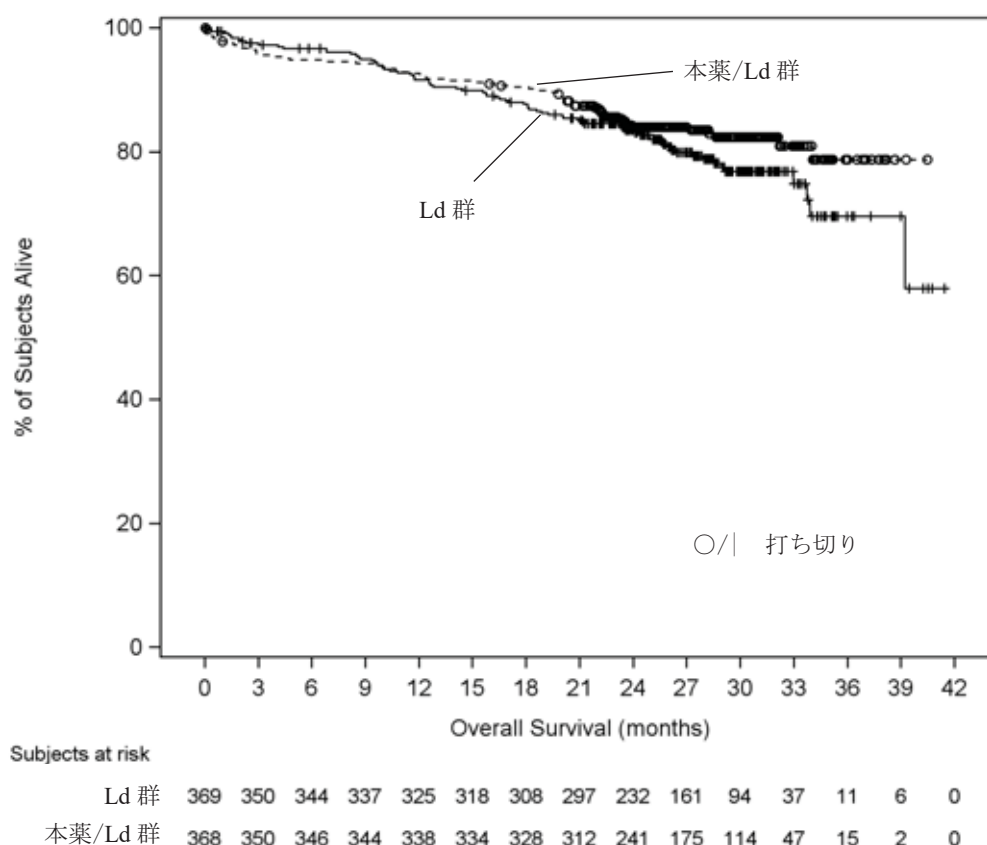


図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2018年9月24日データカットオフ)

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、3008試験の対象患者に対する本薬/Ld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、Ld群に対する本薬/Ld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があると考ええること。
- 副次評価項目とされたOSの中間解析の結果、Ld群と比較して本薬/Ld群で明確に短縮する傾向は認められなかったこと。

7.R.2.4 日本人患者における有効性について

申請者は、日本人患者に対する本薬/Ld投与の有効性について、以下のように説明している。

3008試験での本薬/Ld群及びLd群の奏効率[95%CI] (%)は、それぞれ92.9 [89.8, 95.3] (342/368例)、81.3 [76.9, 85.1] (300/369例)であった。日本人のASCTの適応とならない未治療のMM患者を対象とした1006試験の奏効率の結果(7.1.1.1参照)は、3008試験の本薬/Ld群の奏効率の結果と比較して明確な差異は認められなかったこと等から、日本人患者においても本薬/Ld投与の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1006試験で検討された日本人症例数は限られていること等から、日本人のASCTの適応とならない未治療のMM患者に対する本薬/Ld投与の有効性を評価することには限界があるものの、1006試験において一定の奏効が認められたことに加え、下記の点等も考慮すると、日本人のASCTの適応とならない未治療のMM患者においても本薬/Ld投与の有効性は期待できると判断した。

- MM の診断及び治療体系並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと。
- 本薬の既承認の効能・効果において、いずれも本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 29 年 8 月 30 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」及び「令和元年 7 月 16 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」参照）。

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

機構は、以下に示す検討の結果、ASCT の適応とならない未治療の MM 患者に対する本薬/Ld 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、TLS 及び HBV の再活性化）（「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」及び「令和元年 7 月 16 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」参照）であり、本薬/Ld 投与にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬/Ld 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/Ld 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬/Ld 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、3008 試験（データカットオフ日：2018 年 9 月 24 日）及び 1006 試験（データカットオフ日：2018 年 1 月 30 日）において認められた安全性情報を基に、本薬/Ld 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。

3008 試験及び 1006 試験における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要（3008 試験及び 1006 試験）

	例数（%）		
	3008 試験		1006 試験
	本薬/Ld 群 364 例	Ld 群 365 例	
全有害事象	364 (100)	362 (99.2)	7 (100)
Grade 3 以上の有害事象	329 (90.4)	303 (83.0)	6 (85.7)
死亡に至った有害事象	25 (6.9)	23 (6.3)	0
重篤な有害事象	229 (62.9)	229 (62.7)	2 (28.6)
投与中止*1に至った有害事象	26 (7.1)	58 (15.9)	1 (14.3)
休薬*2に至った有害事象	281 (77.2)	212 (58.1)	4 (57.1)
減量*3に至った有害事象	272 (74.7)	223 (61.1)	5 (71.4)

*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。

3008 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は、好中球減少症（本薬/Ld 群：207 例（56.9%）、Ld 群：154 例（42.2%）、以下、同順）、呼吸困難（101 例（27.7%）、56 例（15.3%））、疲労（147 例（40.4%）、104 例（28.5%））、咳嗽（100 例（27.5%）、59 例（16.2%））、悪寒（46 例（12.6%）、6 例（1.6%））、下痢（207 例（56.9%）、168 例（46.0%））、体重減少（101 例（27.7%）、63 例（17.3%））であった。Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症（182 例（50.0%）、129 例（35.3%））、白血球減少症（40 例（11.0%）、

18 例 (4.9%))、肺炎 (50 例 (13.7%)、29 例 (7.9%)) 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、肺炎 (48 例 (13.2%)、27 例 (7.4%)) であった。Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (107 例 (29.4%)、49 例 (13.4%)) であった。Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が 5%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 (83 例 (22.8%)、51 例 (14.0%)) 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。

3008試験の本薬/Ld群及び1006試験において、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、リンパ球減少症 (日本人患者：5例 (71.4%)、外国人患者：66例 (18.1%)、以下、同順)、白血球減少症 (5例 (71.4%)、68例 (18.7%))、発疹 (3例 (42.9%)、57例 (15.7%))、しゅくくり (2例 (28.6%)、6例 (1.6%))、全身性皮疹 (2例 (28.6%)、16例 (4.4%)) 及び深部静脈血栓症 (2例 (28.6%)、31例 (8.5%)) であった。日本人患者で複数例認められ、かつ外国人患者と比較して発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、リンパ球減少症 (5例 (71.4%)、55例 (15.1%)) 及び白血球減少症 (4例 (57.1%)、40例 (11.0%)) であった。日本人患者で複数例認められ、かつ外国人患者と比較して発現率が10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。

機構は、本薬/Ld 投与と既承認の未治療の MM 患者を対象とした本薬/MPB 投与、並びに再発又は難治性の 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。

3008 試験の本薬/Ld 群、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) の本薬/MPB 群⁷⁾、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 6 とおりであった。

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

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 (ボルテゾミブ 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。

表 6 3008 試験の本薬/Ld 群、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 (%)			
	未治療の MM 患者		再発又は難治性の MM 患者	
	3008 試験 本薬/Ld 群 364 例	3007 試験 本薬/MPB 群 333 例	3003 試験 本薬/Ld 群 283 例	3004 試験 本薬/Bd 群 243 例
全有害事象	364 (100)	321 (96.4)	278 (98.2)	240 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	329 (90.4)	260 (78.1)	229 (80.9)	185 (76.1)
死亡に至った有害事象	25 (6.9)	19 (5.7)	11 (3.9)	13 (5.3)
重篤な有害事象	229 (62.9)	138 (41.4)	138 (48.8)	102 (42.0)
投与中止*1に至った有害事象	26 (7.1)	17 (5.1)	19 (6.7)	18 (7.4)
休薬*2に至った有害事象	281 (77.2)	190 (57.1)	208 (73.5)	155 (63.8)
減量*3に至った有害事象	272 (74.7)	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。

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 群と比較して、3008 試験の本薬/Ld 群で、いずれの試験でも発現率が 10%以上高かった有害事象は、下痢（3008 試験：207 例（56.9%）、3007 試験：76 例（22.8%）、3003 試験：121 例（42.8%）、3004 試験 77 例（31.7%）以下、同順）、気管支炎（106 例（29.1%）、48 例（14.4%）、38 例（13.4%）、28 例（11.5%））、便秘（149 例（40.9%）、60 例（18.0%）、83 例（29.3%）、48 例（19.8%））、末梢性浮腫（140 例（38.5%）、61 例（18.3%）、43 例（15.2%）、40 例（16.5%））、背部痛（123 例（33.8%）、47 例（14.1%）、50 例（17.7%）、33 例（13.6%））、無力症（117 例（32.1%）、40 例（12.0%）、45 例（15.9%）、21 例（8.6%））、不眠症（109 例（29.9%）、20 例（6.0%）、55 例（19.4%）、41 例（16.9%））、体重減少（101 例（27.7%）、11 例（3.3%）、16 例（5.7%）、13 例（5.3%））、食欲減退（80 例（22.0%）、36 例（10.8%）、32 例（11.3%）、22 例（9.1%））、低カリウム血症（75 例（20.6%）、17 例（5.1%）、30 例（10.6%）、22 例（9.1%））及び錯感覚（58 例（15.9%）、15 例（4.5%）、14 例（4.9%）、11 例（4.5%））であった。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 群と比較して、3008 試験の本薬/Ld 群で、いずれの試験でも発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（48 例（13.2%）、34 例（10.2%）、26 例（9.2%）、22 例（9.1%））であった。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 群と比較して、3008 試験の本薬/Ld 群で、いずれの試験でも発現率が 10%以上高かった 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、並びにいずれの試験でも発現率が 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3008 試験において、Ld 群と比較して本薬/Ld 群で発現率が高かった有害事象は、本薬/Ld 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、3008 試験及び 1006 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有害事象には注意が必要である。しかしながら、上記の事象はいずれも本薬又は併用薬の既知の有害事象である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 患者においても本薬/Ld 投与は忍容可能と判断した。

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。

しかしながら、本一変申請後の令和元年 8 月 22 日付けで未治療の MM に対する本薬/MPB 投与に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が承認されたことに伴い、効能・効果に関連する注意の項は、当該承認時に設定された内容と同じ以下の旨に整備された。なお、本薬の申請効能・効果については、「多発性骨髄腫」から変更されていない。

- 「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、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を申請どおり上記のように設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬/Ld 投与の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン¹⁰⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書¹¹⁾における、未治療の MM に対する本薬/Ld 投与に関する記載はなかった。

申請者は、本薬/Ld 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。

現時点における、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¹²⁾では Ld 投与及び MPB 投与、海外の診療ガイドライン¹³⁾では Ld 投与、BLd 投与及び本薬/MPB 投与が推奨されている。以上のような状況において、3008 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/Ld 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 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/Ld 投与と、既承認の用法・用量である本薬/MPB 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/Ld 投与と本薬/MPB 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、3008 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/Ld 投与については、当該患者に対する本薬/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臨床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

¹⁰⁾ NCCN ガイドライン（v3.2019）及び造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版（日本血液学会編）

¹¹⁾ Wintrobe's Clinical Hematology, 14th Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2018, USA）、Williams Hematology, Ninth Edition（The McGraw-Hill Education, 2016, USA）

¹²⁾ 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）

¹³⁾ NCCN ガイドライン（v2.2019）

であることを考慮すると、添付文書の臨床成績の項に、3008 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.5 用法・用量について

本一変申請後の令和元年 8 月 22 日付けで未治療の MM に対する本薬/MPB 投与に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変更申請が承認¹⁴⁾されたことに伴い、本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、既承認の用法・用量も含めて、それぞれ以下のように設定された。

<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 を以下の投与間隔で点滴静注する。

A 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔

B 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔

<用法・用量に関連する注意>

- ・ 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、投与間隔の変更時期、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。
- ・ 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・用量に関連する注意の項については、申請どおり設定することが適切であると判断した。

¹⁴⁾ 令和元年 8 月 22 日付けで承認された本薬の用法・用量は、以下のとおり。
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、メルファラン及びブレドニゾロン併用の場合：
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>

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、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法又は B 法の投与間隔で点滴静注する。

A 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

B 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

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・用量について、以下のように説明している。

3008 試験における本薬の投与量は、悪性形質細胞における CD38 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（Clin Pathol 2004; 121: 482-8）等を考慮し、再発又は難治性の MM 患者を対象とした試験と同じ 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 Ld の投与サイクルを考慮し、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）と設定した。上記の設定で実施された 3008 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/Ld 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、当該試験の用法・用量に基づき、上記の患者に対する本薬/Ld 投与時の用法・用量を設定した。

ただし、①上記の 3008 試験における本薬/Ld 投与の用法・用量は、既承認の再発又は難治性の MM に係る本薬/Ld 投与と同様であること、②本薬/Ld 投与、並びに既承認の用法・用量である本薬/Bd 投与及び本薬/MPB 投与における本薬の投与間隔は、併用する抗悪性腫瘍剤によって投与間隔の変更時期が異なるものの、（i）1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順、又は（ii）1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順のいずれかであること（「平成 29 年 8 月 30 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」及び「令和元年 7 月 16 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」参照）等を考慮すると、添付文書の臨床成績の項に、既承認も含めた各用法・用量の臨床試験で本薬と併用された抗悪性腫瘍剤、本薬の投与間隔、本薬の投与間隔の変更時期等を記載し、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の用法・用量を以下のように設定することは可能と考える。

<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 を以下の投与間隔で点滴静注する。

A 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔

B 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬の投与間隔、投与間隔の変更時期、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。

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、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等も考慮すると、本薬の用法・用量設定に関する申請者の説明は概ね了承可能である。ただし、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を考慮して選択する必要があると考えることから、本薬の用法・用量を下記のように整備し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、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法又は B 法の投与間隔で点滴静注する。

A 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

B 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

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/Ld 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、通常の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。

- 3008 試験における本薬/Ld 投与時の安全性プロファイルと、既承認の効能・効果及び用法・用量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/Ld 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、Ld との併用を含む本薬の投与経験は一定程度得られており¹⁵⁾、また、現時点までに収集された日本人患者 355 例¹⁶⁾で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。

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 海外第Ⅲ相試験（3008 試験）

有害事象は本薬/Ld 群で全例、Ld 群で 362/365 例（99.2%）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 361/364 例（99.2%）、Ld 群で 345/365 例（94.5%）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 7 のとおりであった。

¹⁵⁾ 令和元年 5 月 15 日までに 888 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。

¹⁶⁾ 令和元年 5 月 15 日までに調査票が固定された 364 例のうちの安全性解析対象症例。

表 7 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬/Ld 群 364 例		Ld 群 365 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	364 (100%)	329 (90.4%)	362 (99.2%)	303 (83.0%)
感染症及び寄生虫症				
気管支炎	106 (29.1%)	9 (2.5%)	74 (20.3%)	4 (1.1%)
上気道感染	83 (22.8%)	5 (1.4%)	52 (14.2%)	4 (1.1%)
肺炎	82 (22.5%)	50 (13.7%)	46 (12.6%)	29 (7.9%)
胃腸障害				
下痢	207 (56.9%)	24 (6.6%)	168 (46.0%)	15 (4.1%)
便秘	149 (40.9%)	6 (1.6%)	130 (35.6%)	1 (0.3%)
悪心	115 (31.6%)	5 (1.4%)	84 (23.0%)	2 (0.5%)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	147 (40.4%)	29 (8.0%)	104 (28.5%)	14 (3.8%)
末梢性浮腫	140 (38.5%)	7 (1.9%)	107 (29.3%)	2 (0.5%)
無力症	117 (32.1%)	16 (4.4%)	90 (24.7%)	13 (3.6%)
発熱	84 (23.1%)	8 (2.2%)	65 (17.8%)	9 (2.5%)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	123 (33.8%)	11 (3.0%)	96 (26.3%)	11 (3.0%)
筋痙攣	107 (29.4%)	2 (0.5%)	79 (21.6%)	4 (1.1%)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	207 (56.9%)	182 (50.0%)	154 (42.2%)	129 (35.3%)
貧血	126 (34.6%)	43 (11.8%)	138 (37.8%)	72 (19.7%)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	87 (23.9%)	5 (1.4%)	54 (14.8%)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	101 (27.7%)	12 (3.3%)	56 (15.3%)	4 (1.1%)
咳嗽	100 (27.5%)	1 (0.3%)	59 (16.2%)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	80 (22.0%)	3 (0.8%)	55 (15.1%)	2 (0.5%)
低カリウム血症	75 (20.6%)	32 (8.8%)	61 (16.7%)	32 (8.8%)
精神障害				
不眠症	109 (29.9%)	9 (2.5%)	107 (29.3%)	11 (3.0%)
臨床検査				
体重減少	101 (27.7%)	9 (2.5%)	63 (17.3%)	9 (2.5%)

重篤な有害事象は、本薬/Ld 群で 229/364 例 (62.9%)、Ld 群で 229/365 例 (62.7%) に認められた。各群で発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、本薬/Ld 群で肺炎 48 例 (13.2%)、発熱 16 例 (4.4%)、気管支炎及び背部痛各 12 例 (3.3%)、インフルエンザ、肺塞栓症及び急性腎障害各 11 例 (3.0%)、下気道感染 10 例 (2.7%)、敗血症、下痢及び発熱性好中球減少症各 9 例 (2.5%)、尿路感染及び心房細動各 8 例 (2.2%)、Ld 群で肺炎 27 例 (7.4%)、肺塞栓症及び急性腎障害各 14 例 (3.8%)、心房細動及び貧血各 12 例 (3.3%)、下気道感染及び発熱各 11 例 (3.0%)、全身健康状態低下 10 例 (2.7%)、心不全及び発熱性好中球減少症各 9 例 (2.5%)、背部痛及び深部静脈血栓症各 8 例 (2.2%) であった。このうち、本薬/Ld 群の肺炎 40 例、肺塞栓症 10 例、発熱 9 例、気管支炎及び発熱性好中球減少症各 8 例、下痢 6 例、敗血症及び心房細動各 5 例、インフルエンザ及び尿路感染各 4 例、急性腎障害及び下気道感染各 3 例、背部痛 1 例、Ld 群の肺炎 19 例、肺塞栓症 14 例、貧血及び発熱性好中球減少症各 9 例、急性腎障害、心房細動及び深部静脈血栓症各 7 例、下気道感染及び発熱各 6 例、全身健康状態低下 4 例、心不全 2 例、背部痛 1 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/Ld 群で 26/364 例 (7.1%)、Ld 群で 58/365 例 (15.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/Ld 群で疲労

4 例（1.1%）、Ld 群で無力症 4 例（1.1%）、肺塞栓症、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応及び全身性皮疹各 3 例（0.8%）、全身健康状態低下、うつ病、虚血性脳卒中、血小板減少症及び深部静脈血栓症各 2 例（0.5%）であった。このうち、本薬/Ld 群の疲労 4 例、Ld 群の無力症、肺塞栓症、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応及び全身性皮疹各 3 例、うつ病、虚血性脳卒中及び深部静脈血栓症各 2 例、血小板減少症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 国内第 I b 相試験（1006 試験）

有害事象は 7/7 例（100%）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、6/7 例（85.7%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、白血球減少症及びリンパ球減少症各 5 例（71.4%）、好中球減少症 4 例（57.1%）、発疹及び便秘各 3 例（42.9%）、血小板減少症、咳嗽、しゃっくり、全身性皮疹、深部静脈血栓症、ウイルス性上気道感染及び背部痛各 2 例（28.6%）であった。

重篤な有害事象は、2/7 例（28.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎、背部痛及び肺塞栓症各 1 例（14.3%）であり、肺炎及び肺塞栓症各 1 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、1/7 例（14.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は全身性皮疹 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、未治療の MM に対する本薬/Ld 投与に係る有効性は示され、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/Ld 投与は未治療の 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 11 月 6 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 31 年 4 月 5 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 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (3008 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、Ld 群に対する本薬/Ld 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/Ld 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/Ld 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、TLS 及び HBV の再活性化）であると判断した。

また、機構は、本薬/Ld 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/Ld 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、3008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。

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、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法又は B 法の投与間隔で点滴静注する。

A 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

B 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

＜用法・用量に関連する注意＞

- ・ 本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、投与間隔の変更時期、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。
- ・ 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/Ld 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、通常の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 8 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 9 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 8 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
- infusion reaction - 間接クームス試験への干渉 - 骨髄抑制 - 感染症 - TLS	溶血	該当なし
有効性に関する検討事項		
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 9 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
- 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 (3003 試験及び 3007 試験の継続試験)	- 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 (3003 試験の継続試験)	- 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：今般追加する用法・用量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]（変更なし、二重取消線部は本承認申請後の令和元年 8 月 22 日付けで削除）

~~再発又は難治性の多発性骨髄腫~~

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除、二重下線部は本承認申請後の令和元年 8 月 22 日付けで追加）

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、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下の A 法又は B 法の投与間隔で点滴静注する。

A 法：

1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

B 法：

1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

~~ボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾロン併用の場合：~~

~~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 週日以降）~~
~~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 週日以降）~~
~~ボルテゾ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（1～9 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]

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]（変更なし、二重下線部及び二重取消線部はそれぞれ本承認申請後の令和元年 8 月 22 日付けで追加及び削除）

- ~~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]（下線部追加）

1. 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
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。
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 ^{注 1}				
3 回目投与以降	500 mL	100 ^{注 2}	150	200	

注 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。

注 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。

- 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。
- 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
Bd		ボルテゾミブと DEX との併用
BLd		ボルテゾミブ、レナリドミド及びDEX との併用
BMI	body mass index	体格指数
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
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) 及びボルテゾミブとの併用
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
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
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
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効

略語	英語	日本語
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
1006 試験		54767414MMY1006 試験
3003 試験		54767414MMY3003 試験
3004 試験		54767414MMY3004 試験
3007 試験		54767414MMY3007 試験
3008 試験		54767414MMY3008 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