

審査報告書

令和2年10月9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] 令和2年3月10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：（28 薬）第 393 号、平成 28 年 12 月 5 日付け薬生薬審発 1205 第 3 号及び（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、本品目の再発又は難治性の多発性骨髄腫に対するカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用投与に係る用法・用量の有効性は示され、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]

多発性骨髄腫

（変更なし）

[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。なお、初回は分割投与（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1回 8 mg/kg を 1 日目及び 2 日目に投与）することもできる。

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。

(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 2 年 8 月 28 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]	令和 2 年 3 月 10 日
[剤形・含量]	1 パイアル（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]	多発性骨髄腫 (変更なし)
[申請時の用法・用量]	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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。 <u>なお、1 週目は分割投与により、ダラツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を、1 日目及び 2 日目に投与することもできる。</u> 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。 (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	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	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	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	4
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	26
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	26

[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、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、2019 年 12 月に「多発性骨髄腫」を効能・効果として本薬/Ld 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

MM に対する本薬の初回分割投与及び再発又は難治性の MM に対する本薬/Cd 投与に係る臨床開発として、海外において、米国 Janssen Research & Development, LLC 社により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした第 I b 相試験（1001 試験）が 2016 年 1 月から実施された。また、米国 Amgen 社により、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（CANDOR 試験）が 2017 年 6 月から実施された。

米国では、1001 試験を主要な試験成績として、2018 年 8 月に MM に対する本薬の初回分割投与に係る承認申請が行われ、2019 年 2 月に承認された。その後、CANDOR 試験を主要な試験成績として、2020 年 2 月に本薬/Cd 投与に関する承認申請が行われ、2020 年 8 月に承認された。

EU では、1001 試験を主要な試験成績として、2018 年 8 月に MM に対する本薬の初回分割投与に係る承認申請が行われ、2018 年 12 月に承認された。

なお、2020 年 8 月時点において、①MM に対する本薬の初回分割投与及び②再発又は難治性の MM に対する本薬/Cd 投与に係る用法・用量に関して、①について本薬が承認されている国又は地域は 35 以上であり、②について本薬は米国のみで承認されている。

本邦においては、小野薬品工業株式会社により、CANDOR 試験の患者登録が 20■年■月から開始された。

今般、CANDOR 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の MM に対する本薬/Cd 投与に係る用法・用量及び MM に対する本薬の初回分割投与に係る用法・用量を追加する一変申請が行われた。

なお、本薬は、2016 年 12 月及び 2018 年 2 月に、それぞれ「再発又は難治性の多発性骨髄腫」及び「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：（28 薬）第 393 号及び（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。

6.1 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬/Cd 投与時について検討された。

6.1.1 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 1001 試験 本薬/Cd コホート <2016 年 1 月～実施中 [データ カットオフ日 : 20 年 月 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 85 例 (PK 解析対象は 85 例)¹⁾ 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、Cd 20/70 週 1 回投与²⁾ との併用で、以下のとおりとされ、血清中本薬濃度等が検討された³⁾。

本薬初回分割投与群 : 1 サイクルを 28 日間として、本薬 16 mg/kg を第 1～2 サイクルは QW (第 1 サイクルの初回 (1 週目) のみ 2 日間に分割して 8 mg/kg ずつ投与)、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。

本薬初回一括投与群 : 1 サイクルを 28 日間 (第 1 サイクルのみ 29 日間) として、本薬 16 mg/kg を第 1～2 サイクルは QW (第 1 サイクルのみ第 0、7、15 及び 22 日目に投与)、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。

血清中本薬濃度は表 1 のとおりであった。また、本薬投与開始後に抗ドラツムマブ抗体が評価された 33 例において、抗ドラツムマブ抗体は検出されなかった。

¹⁾ 本薬初回分割投与群及び本薬初回一括投与群でそれぞれ 75 及び 10 例 (PK 解析対象はそれぞれ 75 及び 10 例) が対象とされた。

²⁾ カルフィルゾミブ 20 mg/m² を第 1 サイクルの第 1 日目に静脈内投与、カルフィルゾミブ 70 mg/m² を第 1 サイクルの第 8 及び 15 日目並びに第 2 サイクル以降の第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与、DEX 40 mg (76 歳以上では 20 mg) を QW で経口又は静脈内投与。

³⁾ 1001 試験では、本薬/Cd コホートの他に、本薬と Bd、BTd、MPB、カルフィルゾミブ/Ld 又は Pd と併用投与するコホートも設定されていたが、本一変申請では本薬/Cd コホートの成績のみが提出された。また、本薬/Cd コホートの中で 2 つの投与方法の群 (本薬初回分割投与群及び本薬初回一括投与群) が設定された。

表 1 血清中本薬濃度

測定時点	本薬初回分割投与群		本薬初回一括投与群	
	n	濃度 (μg/mL)	n	濃度 (μg/mL)
第 1 サイクル第 1 日目投与終了時*	71	156±49.0	8	321±49.0
第 1 サイクル第 2 日目投与前	65	113±42.9	—	—
第 1 サイクル第 2 日目投与終了時	69	255±71.9	—	—
第 2 サイクル第 1 日目投与前	63	363±179	10	332±115
第 2 サイクル第 1 日目投与終了時	65	702±254	9	690±152
第 3 サイクル第 1 日目投与前	52	619±256	9	517±137
第 3 サイクル第 1 日目投与終了時	52	951±350	9	896±170
第 4 サイクル第 1 日目投与前	55	570±242	7	515±159
第 4 サイクル第 1 日目投与終了時	55	951±295	8	912±175

平均値±標準偏差、—：測定せず、*：本薬初回分割投与群では本薬 8 mg/kg を第 1 日目に投与、本薬初回一括投与群では本薬 16 mg/kg を第 0 日目に投与

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の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。

6.R.1 初回分割投与が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、初回分割投与が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

1001 試験の本薬/Cd コホートにおいて、第 1 サイクル第 1 日目投与終了時における血清中本薬濃度は、本薬初回一括投与群（16 mg/kg 投与時）と比較して本薬初回分割投与群（8 mg/kg 投与時）で低値を示したものの、第 2 サイクル第 1 日目投与前以降の血清中本薬濃度は、本薬初回分割投与群と本薬初回一括投与群との間で明確な差異は認められなかった（6.1.1 参照）。以上より、本薬を初回分割投与したときの第 2 サイクル以降における本薬の PK に及ぼす影響は限定的であり、初回分割投与と初回一括投与との間で第 2 サイクル以降における本薬の PK に明確な差異が認められる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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 試験及び海外第Ⅰb 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された（表 2）。

表2 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	CANDOR試験	III	再発又は難治性のMM患者	466 ①312 ②154	①本薬/Cd群：1サイクルを28日間として、Cd 20/56週2回投与 ⁴⁾ との併用で、本薬 16 mg/kg を第1～2サイクルはQW（第1サイクルの初回（1週目）のみ2日間に分割して8 mg/kg ずつ投与）、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 ②Cd群：1サイクルを28日間として、Cd 20/56週2回投与 ⁴⁾	有効性 安全性
	海外	1001試験	I b	再発又は難治性のMM患者	本薬/Cd コホート 85 ①75 ②10	①本薬初回分割投与群：1サイクルを28日間として、Cd 20/70週1回投与 ²⁾ との併用で、本薬 16 mg/kg を第1～2サイクルはQW（第1サイクルの初回（1週目）のみ2日間に分割して8 mg/kg ずつ投与）、第3～6サイクルはQ2W、第7サイクル以降は本薬 16 mg/kg をQ4Wで静脈内投与 ②本薬初回一括投与群：1サイクルを28日間（第1サイクルのみ29日間）として、Cd 20/70週1回投与 ²⁾ との併用で、本薬 16 mg/kg を第1～2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

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

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

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：CANDOR試験＜2017年6月～実施中〔データカットオフ日：20■年■月■日〕＞）

再発又は難治性のMM患者（目標症例数：450例）を対象に、本薬/Cd群の有効性及び安全性をCd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19の国又は地域、102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/Cd群では、Cd 20/56週2回投与⁴⁾との併用で、本薬 16 mg/kg を第1～2サイクルはQW（第1サイクルの初回（1週目）のみ2日間に分割して8 mg/kg ずつ投与）、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。Cd群ではCd 20/56週2回投与⁴⁾することとされた。いずれの群においても、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された466例（本薬/Cd群312例、Cd群154例）がITT集団とされ（うち、日本人患者は本薬/Cd群20例、Cd群11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461例（本薬/Cd群308例、Cd群153例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/Cd群20例、Cd群11例）。

⁴⁾ カルフィルゾミブ 20 mg/m²を第1サイクルの1及び2日目に静脈内投与、カルフィルゾミブ 56 mg/m²を第1サイクルの8、9、15及び16日目並びに第2サイクル以降の1、2、8、9、15及び16日目に静脈内投与、DEX 40 mg（75歳超では20 mg）をQWで経口又は静脈内投与。

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⁵⁾による PFS とされ、PFS の解析は 188 イベントが観察された時点で行うこととされた。

有効性について、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 3 及び図 1 のとおりであり、Cd 群に対する本薬/Cd 群の優越性が検証された。

表 3 PFS の最終解析結果（ITT 集団、中央判定、20 年 月 日データカットオフ）

	本薬/Cd 群	Cd 群
例数	312	154
死亡又は増悪数 (%)	110 (35.3)	68 (44.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	15.8 [12.1, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.630 [0.464, 0.854]	
p 値 (片側) *2	0.0014	

*1：スクリーニング時の ISS による病期（1～2、3）、PI による前治療の有無、前治療数（1 回、2 回以上）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）、有意水準片側 0.025

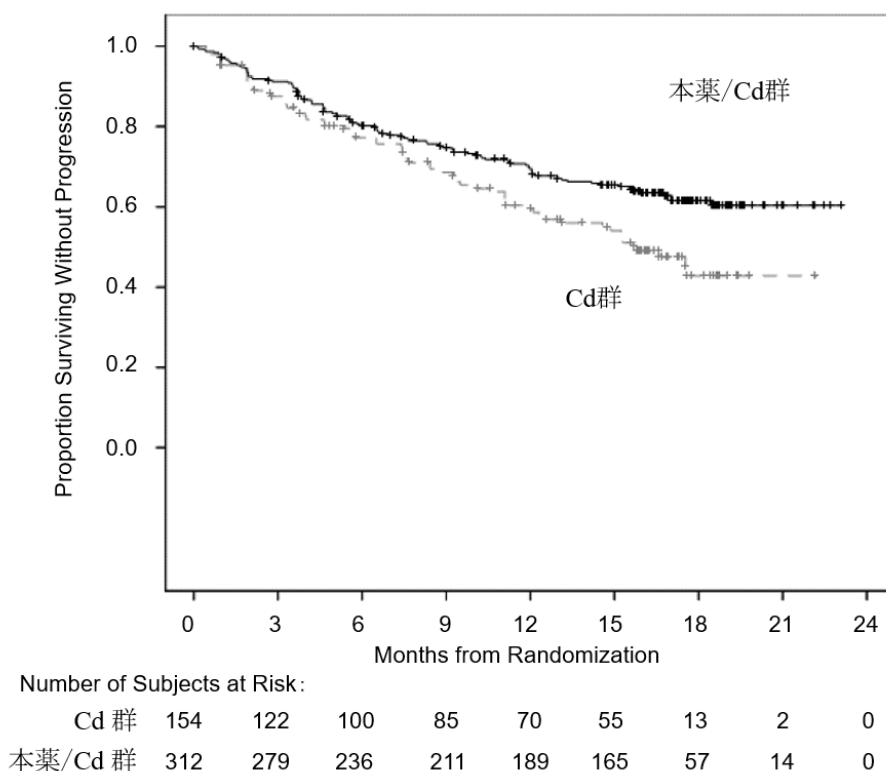


図 1 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、中央判定、20 年 月 日データカットオフ）

なお、再発⁶⁾の MM 患者（本薬/Cd 群 145 例、Cd 群 58 例）における中央判定による PFS の中央値は、本薬/Cd 群 NE、Cd 群 17.6 カ月（ハザード比 [95%CI]：0.743 [0.448, 1.231]）、難治性⁷⁾の MM 患者（本薬/Cd 群 165 例、Cd 群 95 例）における中央判定による PFS の中央値は、本薬/Cd 群 NE、Cd 群 14.9 カ月（ハザード比 [95%CI]：0.632 [0.431, 0.928]）であった⁸⁾。

⁵⁾ 独立評価委員会による中央判定。

⁶⁾ 直近の前治療に奏効が認められたが、その後に疾患進行に至った患者。なお、難治性は含まない。

⁷⁾ 直近の前治療が無効又は直近の前治療中止後 60 日以内に進行した患者。

⁸⁾ 再発又は難治性のいずれかの反応別に判定できなかった 3 例（本薬/Cd 群 2 例、Cd 群 1 例）を除く。

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/Cd 群 30/308 例 (9.7%)、Cd 群 8/153 例 (5.2%) に認められた。形質細胞性骨髓腫又は疾患進行（本薬/Cd 群 3 例、Cd 群 2 例）以外の死因は、本薬/Cd 群で敗血症性ショック 5 例、肺炎 4 例、敗血症 3 例、心停止及び突然死各 2 例、急性腎障害、有害事象、心肺停止、脳血管発作、死亡、感染、肺水腫、呼吸不全、気道感染、気管閉塞及び TLS 各 1 例、Cd 群で敗血症及び肺塞栓症各 2 例、インフルエンザ及び敗血症性ショック各 1 例であった。このうち、本薬/Cd 群の心肺停止、肺炎、敗血症、敗血症性ショック及び感染各 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は認められなかった）。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 1001 試験 本薬/Cd コホート<2016 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

再発又は難治性の MM 患者（目標症例数 : 80 例）を対象に、本薬/Cd 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 16 施設で実施された³⁾。

用法・用量は、Cd 20/70 週 1 回投与²⁾との併用で、本薬初回分割投与群では、本薬 16 mg/kg を第 1～2 サイクルは QW（第 1 サイクルの初回（1 週目）のみ 2 日間に分割して 8 mg/kg ずつ投与）、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で静脈内投与とされ、本薬初回一括投与群では、本薬 16 mg/kg を第 1～2 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。いずれの群においても、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 85 例全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、3/85 例 (3.5%) に認められ、疾患進行 1 例（本薬初回一括投与群）以外の死因は全身健康状態低下及び多臓器機能不全症候群各 1 例（いずれも本薬初回分割投与群）であり、多臓器機能不全症候群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、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（CANDOR 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、CANDOR 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/Cd 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、CANDOR 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。

CANDOR 試験が開始された 2017 年当時、NCCN ガイドライン (v.2.2017) 及び多発性骨髄腫の診療指針 第 4 版 (文光堂、2016 年) において、当該試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして、国際共同試験成績 (Lancet Oncol 2016; 17: 27-38) を基に、Cd 20/56 週 2 回投与が推奨されていたことから、CANDOR 試験の対照群として Cd 20/56 週 2 回投与群を設定した。

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、CANDOR 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。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、CANDOR 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

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

また、感度解析として実施された、IMWG 基準に基づく ORCA 判定⁹⁾ 及び治験責任医師判定による PFS の結果は表 4 のとおりであった。

表 4 PFS の解析結果 (ITT 集団、20■年■月■日データカットオフ)

	ORCA 判定		治験責任医師判定	
	本薬/Cd 群	Cd 群	本薬/Cd 群	Cd 群
例数	312	154	312	154
死亡又は増悪数 (%)	112 (35.9)	74 (48.1)	113 (36.2)	74 (48.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	15.3 [11.1, NE]	NE [NE, NE]	15.3 [11.1, 17.6]
ハザード比 ^{*1} [95%CI]	0.572 [0.425, 0.770]		0.578 [0.430, 0.778]	
p 値 (片側) ^{*2}	<0.0001		0.0001	

*1: スクリーニング時の ISS による病期 (1~2、3)、PI による前治療の有無、前治療数 (1 回、2 回以上) 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、CANDOR 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中央判定による奏効率、②12 カ月時点の MRD 陰性 CR 率及び③OS 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及び②の解析では統計学的な有意差が認められたものの、③の解析では統計学的な有意差が認められなかった¹⁰⁾。

⁹⁾ コンピュータアルゴリズム (ORCA) に基づく中央判定。

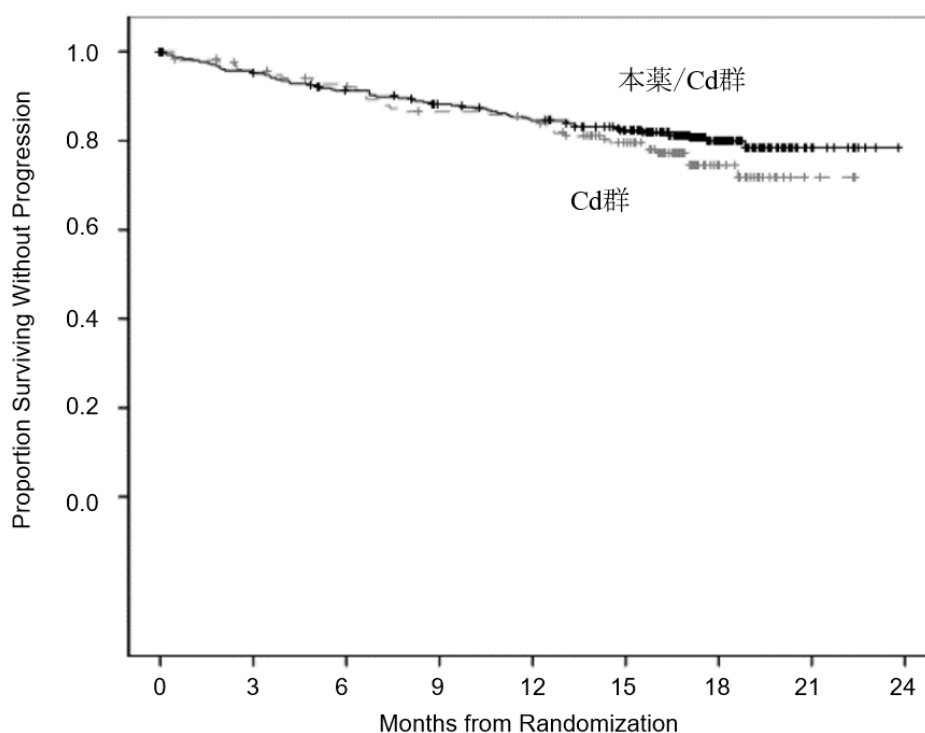
¹⁰⁾ PFS の解析時における OS の有意水準 (片側) は 0.001 と設定された。

副次評価項目とされた OS の中間解析 (20 年 月 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 2 のとおりであった。

表 5 OS の中間解析結果 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

	本薬/Cd 群	Cd 群
例数	312	154
死亡数 (%)	59 (18.9)	36 (23.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.745 [0.491, 1.131]	
p 値 (片側) *2	0.0836	

*1: スクリーニング時の ISS による病期 (1~2、3)、PI による前治療の有無、前治療数 (1 回、2 回以上) 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)



Number of Subjects at Risk:

	Cd 群	154	143	136	126	123	102	34	3	0
	本薬/Cd 群	312	294	276	262	249	227	93	19	0

図 2 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

また、CANDOR 試験の日本人集団における、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 6 及び図 3 のとおりであった。

表 6 日本人集団における PFS の最終解析結果 (ITT 集団、中央判定、20 年 月 日データカットオフ)

	本薬/Cd 群	Cd 群
例数	20	11
死亡又は増悪数 (%)	5 (25.0)	3 (27.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [15.8, NE]	NE [7.4, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.957 [0.228, 4.015]	
p 値 (片側) *2	0.4688	

*1 : Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2 : log-rank 検定

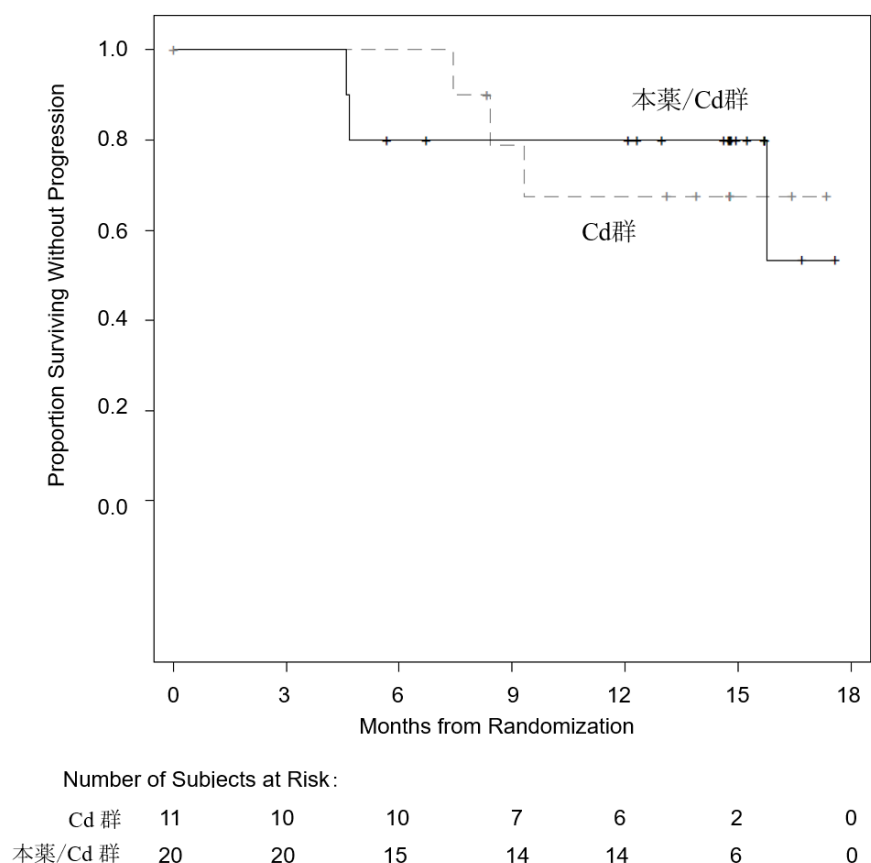


図 3 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、中央判定、20 年 月 日データカットオフ)

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、CANDOR 試験の対象患者に対する本薬/Cd 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、Cd 群に対する本薬/Cd 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ること。
- 副次評価項目とされた OS について、Cd 群と比較して、本薬/Cd 群で短縮する傾向は認められなかったこと。
- CANDOR 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、当該試験の日本人集団での PFS の結果に加えて、下記の点等を考慮すると、日本人患者に対しても本薬/Cd 投与の有効性は期待できると考えること。
 - CANDOR 試験における日本人集団における本薬/Cd 群の奏効率は 18/20 例 (90.0%) であり、全体集団の結果 (263/312 例 (84.3%)) と同程度であったこと。

- 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（「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）。
- 本薬の既承認の効能・効果及び用法・用量において、有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 29 年 8 月 30 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」等参照）。

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

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Cd 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」、「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」及び「令和元年 11 月 7 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」参照）に加え、ILD であると判断した。

また、機構は、本薬/Cd 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/Cd 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬/Cd 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、CANDOR 試験（データカットオフ日：20 年 月 日）において認められた安全性情報を基に、本薬/Cd 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。

CANDOR 試験における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要（CANDOR 試験）

	例数 (%)					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	本薬/Cd 群 308 例	Cd 群 153 例	本薬/Cd 群 20 例	Cd 群 11 例	本薬/Cd 群 288 例	Cd 群 142 例
全有害事象	306 (99.4)	147 (96.1)	20 (100)	11 (100)	286 (99.3)	136 (95.8)
Grade 3 以上の有害事象	253 (82.1)	113 (73.9)	18 (90.0)	10 (90.9)	235 (81.6)	103 (72.5)
死亡に至った有害事象	30 (9.7)	8 (5.2)	0	0	30 (10.4)	8 (5.6)
重篤な有害事象	173 (56.2)	70 (45.8)	11 (55.0)	4 (36.4)	162 (56.3)	66 (46.5)
投与中止*1に至った有害事象	26 (8.4)	30 (19.6)	2 (10.0)	0	24 (8.3)	30 (21.1)
休薬*2に至った有害事象	247 (80.2)	102 (66.7)	19 (95.0)	8 (72.7)	228 (79.2)	94 (66.2)
減量*3に至った有害事象	119 (38.6)	53 (34.6)	6 (30.0)	6 (54.5)	113 (39.2)	47 (33.1)

*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。

CANDOR 試験において、Cd 群と比較して本薬/Cd 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、下痢（本薬/Cd 群：97 例（31.5%）、Cd 群：22 例（14.4%）、以下、同順）であった。Cd 群と比較して本薬/Cd 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（75 例（24.4%）、25 例（16.3%））であった。Cd 群と比較して本薬/Cd 群で発現率が 1%以上高かった死亡に至った有害事象は、肺炎（4 例（1.3%）、0 例）であった。Cd 群と比較して本薬/Cd 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（38 例（12.3%）、14 例（9.2%））、インフルエンザ（12 例（3.9%）、2 例（1.3%））

及び敗血症（12例（3.9%）、2例（1.3%））であった。Cd群と比較して本薬/Cd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、血小板減少症（52例（16.9%）、9例（5.9%））、気管支炎（38例（12.3%）、9例（5.9%））、下痢（18例（5.8%）、1例（0.7%））及び注入に伴う反応（18例（5.8%）、1例（0.7%））であった。Cd群と比較して本薬/Cd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、高血圧（28例（9.1%）、6例（3.9%））であった。Cd群と比較して本薬/Cd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。

CANDOR試験において、外国人集団と比較して日本人集団で発現が20%以上高かった有害事象は、リンパ球減少症（日本人集団：17例（85.0%）、外国人集団：10例（3.5%）、以下、同順）、血小板減少症（14例（70.0%）、101例（35.1%））、貧血（12例（60.0%）、89例（30.9%））、白血球減少症（9例（45.0%）、11例（3.8%））、好中球減少症（7例（35.0%）、36例（12.5%））、上咽頭炎（7例（35.0%）、20例（6.9%））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（17例（85.0%）、4例（1.4%））、血小板減少症（11例（55.0%）、64例（22.2%））、貧血（6例（30.0%）、45例（15.6%））、好中球減少症（6例（30.0%）、20例（6.9%））、肺炎（5例（25.0%）、36例（12.5%））、白血球減少症（4例（20.0%）、5例（1.7%））及び浮動性めまい（2例（10.0%）、0例）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5%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（4例（20.0%）、34例（11.8%））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%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、血小板減少症（7例（35.0%）、45例（15.6%））、インフルエンザ（4例（20.0%）、19例（6.6%））、上咽頭炎（3例（15.0%）、3例（1.0%））及び浮動性めまい（3例（15.0%）、0例）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5%以上高かった死亡に至った有害事象並びに治験薬の投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構は、本薬/Cd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。

再発又は難治性のMM患者を対象とした、CANDOR試験の本薬/Cd群、国際共同第Ⅲ相試験（3003試験）の本薬/Ld群¹¹⁾及び海外第Ⅲ相試験（3004試験）の本薬/Bd群¹²⁾における安全性の概要は、表8のとおりであった。

¹¹⁾ 1サイクルを28日間として、Ld（レナリドミド25mgを第1～21日目にQDで経口投与、DEX40mg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16mg/kgを、第1～2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。

¹²⁾ 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1.3mg/m²を、第1、4、8及び11日目に皮下又は静脈内投与、DEX20mg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のみをQ4Wで静脈内投与することとされた。

表 8 CANDOR 試験の本薬/Cd 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 (%)		
	CANDOR 試験	3003 試験	3004 試験
	本薬/Cd 群 308 例	本薬/Ld 群 283 例	本薬/Bd 群 243 例
全有害事象	306 (99.4)	278 (98.2)	240 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	253 (82.1)	229 (80.9)	185 (76.1)
死亡に至った有害事象	30 (9.7)	11 (3.9)	13 (5.3)
重篤な有害事象	173 (56.2)	138 (48.8)	102 (42.0)
投与中止*1に至った有害事象	26 (8.4)	19 (6.7)	18 (7.4)
休薬*2に至った有害事象	247 (80.2)	208 (73.5)	155 (63.8)
減量*3に至った有害事象	119 (38.6)	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 試験の本薬/Ld 群及び 3004 試験の本薬/Bd 群と比較して、CANDOR 試験の本薬/Cd 群で、いずれの試験よりも発現率が 10%以上高かった有害事象は、高血圧（CANDOR 試験：94 例（30.5%）、3003 試験：21 例（7.4%）、3004 試験：21 例（8.6%）、以下、同順）であった。CANDOR 試験の本薬/Cd 群で、いずれの試験よりも発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（54 例（17.5%）、9 例（3.2%）、16 例（6.6%））であった。CANDOR 試験の本薬/Cd 群で、いずれの試験よりも発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（38 例（12.3%）、26 例（9.2%）、22 例（9.1%））、敗血症（12 例（3.9%）、2 例（0.7%）、2 例（0.8%））及び形質細胞性骨髄腫（7 例（2.3%）、0 例、0 例）であった。CANDOR 試験の本薬/Cd 群で、いずれの試験よりも発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、上気道感染（46 例（14.9%）、10 例（3.5%）、11 例（4.5%））、肺炎（42 例（13.6%）、18 例（6.4%）、15 例（6.2%））、気管支炎（38 例（12.3%）、10 例（3.5%）、8 例（3.3%））、高血圧（26 例（8.4%）、0 例、0 例）、インフルエンザ（23 例（7.5%）、7 例（2.5%）、3 例（1.2%））及び注入に伴う反応（18 例（5.8%）、0 例、0 例）であった。CANDOR 試験の本薬/Cd 群で、いずれの試験よりも発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、高血圧（28 例（9.1%）、0 例、0 例）であった。CANDOR 試験の本薬/Cd 群で、いずれの試験よりも発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象は認められなかった。

なお、現時点までに得られている再発又は難治性の MM 患者を対象とした製造販売後の情報からは、新たな安全性上の懸念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。

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

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

既承認の用法・用量である、本薬/Ld 投与及び本薬/Bd 投与との安全性の比較について、本薬の投与スケジュール、併用薬等が異なることから評価には限界があるものの、3003 試験の本薬/Ld 群又は 3004 試験の本薬/Bd 群と比較して、CANDOR 試験の本薬/Cd 群で発現率が高かった事象には注意が必要である。

しかしながら、①本薬/Cd 投与時に認められた有害事象は、いずれも本薬、カルフィルゾミブ又は DEX の既知の有害事象であること、②既承認の用法・用量と比較して、再発又は難治性の MM に対する本薬/Cd 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、再発又は難治性の MM 患者において、本薬/Cd 投与は忍容可能と判断した。

機構は、①CANDOR 試験において本薬/Cd 投与の際は、患者に対する輸液量の負荷を考慮して本薬の初回投与時に 2 日間に分割して投与するとされていたこと、②本薬の投与方法は infusion reaction の発現状況を考慮して調節する旨の注意喚起が設定されていることから、以下の項では、infusion reaction に着目して検討を行った。また、既承認のカルフィルゾミブで特に注意が必要と判断されている事象のうち、CANDOR 試験において、Cd 群と比較して本薬/Cd 群で重篤な有害事象の発現率が高かった ILD について検討することとした。

7.R.3.2 infusion reaction

① 発現状況及び発現時期について

申請者は、本薬投与による 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 196 の MedDRA PT (MedDRA/J ver.22.0) に該当する事象¹³⁾を集計した。

CANDOR 試験及び 1001 試験における infusion reaction の発現状況は、表 9 のとおりであった。

¹³⁾ 腹部不快感、腹痛、上腹部痛、抑うつ気分を伴う適応障害、激越、アレルギー性咳嗽、アレルギー性呼吸器症状、狭心症、不安、関節痛、窒息、喘息、背部痛、血圧上昇、骨痛、徐脈、呼吸音異常、気管支痙攣、胸部不快感、胸痛、悪寒、冷汗、結膜充血、結膜浮腫、咳嗽、サイトカイン放出症候群、譫妄、うつ病、アレルギー性皮膚炎、下痢、浮動性めまい、体位性めまい、薬物過敏症、咽喉乾燥、異常感覚、味覚異常、消化不良、嚥下障害、発声障害、呼吸困難、耳そう痒症、心電図 QT 延長、口蓋垂腫大、紅斑、多形紅斑、溢出、眼のアレルギー、眼脂、眼の障害、眼刺激、眼そう痒症、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面痛、疲労、冷感、体温変動感、側腹部痛、潮紅、鼠径部痛、喀血、頭痛、心拍数増加、ほてり、多汗症、過敏症、高血圧、高血圧クリーゼ、高熱、口の感覚鈍麻、低血圧、低体温、低酸素症、思考錯乱、インフルエンザ様疾患、注入に伴う反応、注入部位内出血、注入部位そう痒感、注入部位発疹、注入部位熱感、注射位紅斑、流涙増加、喉頭不快感、喉頭浮腫、喉頭狭窄、アレルギー性喉頭炎、喉頭痙攣、喉頭刺激感、口唇そう痒症、口唇腫脹、意識消失、倦怠感、縮腫、筋不快感、筋痙攣、筋攣縮、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格痛、筋肉痛、鼻閉、鼻部不快感、鼻部障害、鼻閉塞、鼻浮腫、鼻そう痒症、悪心、神経過敏、非心臓性胸痛、眼充血、嚥下痛、粘膜浮腫、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、口腔咽頭腫脹、酸素飽和度低下、疼痛、口蓋浮腫、動悸、錯感覚、口の錯感覚、副鼻腔不快感、眼窩周囲腫脹、咽頭浮腫、咽頭異常感覚、咽頭腫脹、湿性咳嗽、呼吸延長、そう痒症、アレルギー性そう痒症、全身性そう痒症、肺水腫、発熱、ラ音、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、気道うっ血、鼻炎、アレルギー性鼻炎、鼻漏、低音性連続性ラ音、流涎過多、季節性アレルギー、分泌物分泌、苦悶感、洞性徐脈、副鼻腔うっ血、副鼻腔障害、副鼻腔痛、洞性頻脈、皮膚病変、皮膚反応、くしゃみ、会話障害、上気道性喘鳴、窒息感、上室性頻脈、顔面腫脹、眼瞼腫脹、失神、頻脈、頻呼吸、味覚障害、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、舌浮腫、舌そう痒症、振戦、上気道咳症候群、蕁麻疹、血管拡張、心室性頻脈、回転性めまい、霧視、嘔吐、喘鳴、貧血、白内障、結膜炎、低圧症、低血糖、上咽頭炎、赤血球凝集、血小板減少症、上気道感染、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー性輸血反応、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様ショック、アナフィラキシー様反応、透析膜反応、羊水塞栓症

表9 いずれかの群で発現率が15%以上の infusion reaction の発現状況 (CANDOR 試験及び 1001 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)					
	CANDOR 試験*		1001 試験			
	本薬/Cd 群 308 例		本薬初回分割投与群 75 例		本薬初回一括投与群 10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	237 (76.9)	85 (27.6)	64 (85.3)	10 (13.3)	8 (80.0)	0
貧血	60 (19.5)	22 (7.1)	0	0	0	0
高血圧	55 (17.9)	27 (8.8)	16 (21.3)	7 (9.3)	2 (20.0)	0
血小板減少症	52 (16.9)	21 (6.8)	0	0	0	0
呼吸困難	36 (11.7)	3 (1.0)	18 (24.0)	2 (2.7)	2 (20.0)	0
悪心	31 (10.1)	0	21 (28.0)	0	5 (50.0)	0
嘔吐	23 (7.5)	0	15 (20.0)	1 (1.3)	4 (40.0)	0
発熱	21 (6.8)	1 (0.3)	10 (13.3)	0	2 (20.0)	0
背部痛	17 (5.5)	0	12 (16.0)	0	1 (10.0)	0
神経過敏	1 (0.3)	0	0	0	2 (20.0)	0
咳嗽	18 (5.8)	0	13 (17.3)	0	1 (10.0)	0

*: 本薬の投与開始日から投与翌日までの範囲をデータ集計期間とされたため、Cd 群の結果は集計されていない。

CANDOR 試験の本薬/Cd 群において、重篤な infusion reaction は 16 例 (5.2% : 2 例以上に認められた事象は、注入に伴う反応 3 例、貧血、肺水腫及び発熱各 2 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った infusion reaction は 1 例 (0.3% : 疲労) に認められた。治験薬の休薬に至った infusion reaction は 81 例 (26.3%)、治験薬の減量に至った infusion reaction は 36 例 (11.7%) に認められ、死亡に至った infusion reaction は認められなかった。

1001 試験において、重篤な infusion reaction は本薬初回分割投与群 1 例 (1.3% : 高血圧 1 例) に認められ、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 は本薬初回分割投与群 6 例 (8.0%)、治験薬の減量に至った infusion reaction は本薬初回分割投与群 4 例 (5.3%)、本薬初回一括投与群 1 例 (10%) に認められた。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。

また、本薬投与による infusion reaction の発現時期について、CANDOR 試験及び 1001 試験における本薬の投与時期別の infusion reaction の発現状況は表 10 及び 11 のとおりであり、投与開始から infusion reaction 発現までの中央値 (範囲) は、CANDOR 試験では 1 日 (1~2 日)、1001 試験の本薬初回分割投与群では 1,440 分 (13~2,880 分)、本薬初回一括投与群では 157 分 (15~2,880 分)¹⁴⁾ であった。

¹⁴⁾ CANDOR 試験では infusion reaction 発現時の時刻を収集していなかったため、日単位での情報であり、また、1001 試験において、発現時刻の情報がない症例では、1 日目を 1,440 分、2 日目を 2,880 分として計算した。

表 10 投与時期別の infusion reaction の発現状況 (CANDOR 試験)

投与時期 (サイクル数)	症例数	CANDOR 試験		
		例数 (%)		
		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)
第 1 サイクル				
1 及び 2 日目の合計	308	106 (34.4)	19 (6.2)	106 (34.4)
1 日目	308	87 (28.2)	8 (2.6)	87 (28.2)
2 日目	305	37 (12.1)	11 (3.6)	19 (6.2)
1 及び 2 日目以外	300	104 (34.7)	25 (8.3)	56 (18.7)
第 2 サイクル以降				
2	298	101 (33.9)	22 (7.4)	36 (12.1)
3	290	64 (22.1)	13 (4.5)	16 (5.5)
4	280	39 (13.9)	4 (1.4)	3 (1.1)
5	271	44 (16.2)	6 (2.2)	6 (2.2)
6	259	32 (12.4)	6 (2.3)	3 (1.2)
7～	238	94 (39.5)	18 (7.6)	11 (4.6)

表 11 投与時期別の infusion reaction の発現状況 (1001 試験)

投与時期 (サイクル数)	本薬初回分割投与群				本薬初回一括投与群			
	症例数	例数 (%)			症例数	例数 (%)		
		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)
第 1 サイクル								
1 及び 2 日目の合計	75	37 (49.3)	5 (6.7)	37 (49.3)	10	6 (60.0)	0	6 (60.0)
1 日目	75	30 (40.0)	3 (4.0)	30 (40.0)	10	6 (60.0)	0	6 (60.0)
2 日目	74	12 (16.2)	2 (2.7)	7 (9.5)	—	—	—	—
1 及び 2 日目以外	75	17 (22.7)	1 (1.3)	7 (9.3)	10	4 (40.0)	0	2 (20.0)
第 2 サイクル以降								
2	72	13 (18.1)	1 (1.4)	6 (8.3)	10	3 (30.0)	0	0
3	68	4 (5.9)	0	0	9	1 (11.1)	0	0
4	64	6 (9.4)	1 (1.6)	2 (3.1)	8	1 (12.5)	0	0
5	61	6 (9.8)	1 (1.6)	3 (4.9)	8	1 (12.5)	0	0
6	60	5 (8.3)	0	1 (1.7)	8	0	0	0
7～	58	32 (55.2)	3 (5.2)	8 (13.8)	8	2 (25.0)	0	0

—：本薬初回一括投与（1 日目）のため、該当症例なし

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。

CANDOR 試験において、投与速度及び希釈後の総量を表 12 のように設定した。なお、投与速度については、既承認時と同様の設定とした。

表 12 CANDOR 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	本薬の投与量	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 (1 及び 2 回目) 投与	8 mg/kg	500 mL*2	50	100	150	200
3 回目投与	16 mg/kg					
4 回目投与以降	16 mg/kg					
			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 (1 及び 2 回目) 投与時に Grade 2 以上の infusion reaction が認められた場合、3 回目以降の投与は、Grade 2 以上の infusion reaction が認められなくなるまで、本薬 16 mg/kg を 1,000 mL に調製し一括投与する、又は、初回 (1 及び 2 回目) と同様の方法を繰り返す。*3：本薬 16 mg/kg 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。

輸液として生理食塩液を用いた本薬の希釈後の総量について、CANDOR 試験では、本薬の初回（1 及び 2 回目）投与は、本薬 8 mg/kg を 500 mL に調製することとされた。当該初回投与時に Grade 2 以上の infusion reaction が認められなかった場合、3 回目以降の投与は、本薬 16 mg/kg を 500 mL に調製することとされた。一方、初回投与時に Grade 2 以上の infusion reaction が認められた場合は、3 回目以降の投与においては、Grade 2 以上の infusion reaction が認められなくなるまで、（i）本薬 16 mg/kg を 1,000 mL に調製し一括投与する、又は（ii）初回投与と同様の方法を繰り返すことと設定された。

上記の設定に基づき CANDOR 試験が実施された結果、本薬の初回投与時に Grade 2 以上の infusion reaction が 13/308 例（上記（i）8 例、上記（ii）4 例、その他（本薬の休薬）1 例）に認められた。このうち、上記（i）の 1 例に Grade 3 の呼吸困難、上記（ii）の 1 例に Grade 2 の心不全が認められ、いずれも治験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。

本薬/Cd 投与による infusion reaction の発現状況について、（i）本薬の既承認時における infusion reaction と同様のプロファイルが認められたこと（「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」参照）、（ii）初回分割投与が実施された場合（CANDOR 試験の本薬/Cd 群及び 1001 試験の本薬初回分割投与群）においても infusion reaction は高頻度に認められ、かつ重篤な infusion reaction も認められたことから、本薬の初回投与時に 8 mg/kg で分割投与を行う場合においても本薬 16 mg/kg を一括投与する場合と同様に infusion reaction の発現に注意が必要である。なお、用法・用量として本薬の初回投与を分割して投与することの適切性については、「7.R.5 用法・用量について」の項に記載する。

また、本薬/Cd 投与時における、初回分割投与により Grade 2 以上の infusion reaction が認められた場合の 3 回目以降の輸液による希釈後の総量について、CANDOR 試験では総量 1,000 mL とすることも選択肢の一つとされていたものの、（i）初回投与時に分割投与を行うこととした理由がカルフィルゾミブと本薬投与時の輸液による心負荷を懸念してのものであり、当該懸念は 3 回目以降も同様と考えること、（ii）総量 1,000 mL で一括投与した経験は限られていること等を考慮すると、本薬/Cd 投与における初回分割投与で Grade 2 以上の infusion reaction が認められた患者では、3 回目以降の投与においても infusion reaction が認められなくなるまで、初回投与と同様の投与方法（本薬 8 mg/kg を総量 500 mL とし、2 日間に分割して投与）で継続すべきであり、当該内容を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。

7.R.3.3 ILD

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

ILD に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」に該当する PT を集計した。

CANDOR 試験において、ILD は本薬/Cd 群 6 例（1.9%：ILD 3 例、肺臓炎 2 例、細気管支炎及び肺線維症各 1 例（重複あり））、Cd 群 2 例（1.3%：肺浸潤及び肺毒性各 1 例）、Grade 3 以上の ILD は本薬/Cd 群 5 例（1.6%：ILD 3 例及び肺臓炎 2 例）に認められた。重篤な ILD は、本薬/Cd 群 5 例（1.6%：ILD 3 例及び肺臓炎 2 例）、Cd 群 1 例（0.7%：肺毒性 1 例）に認められ、本薬/Cd 群の ILD 及び肺臓炎各 1 例、Cd 群の肺毒性 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った ILD は本薬/Cd 群 6 例（1.9%）、Cd 群 1 例（0.7%）に認められた。死亡、治験薬の投与中止及び減量に至った

ILD は認められなかった。

1001 試験において、ILD は本薬初回分割投与群 1 例（1.3%：細気管支炎 1 例）、本薬初回一括投与群 1 例（10.0%：ILD 1 例）、Grade 3 以上の ILD は初回一括投与群 1 例（10.0%：ILD 1 例）に認められた。重篤な ILD は、本薬初回分割投与群 1 例（1.3%：細気管支炎 1 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の休薬に至った ILD は本薬初回分割投与群 1 例（1.3%）、本薬初回一括投与群 1 例（10%）に認められた。死亡、治験薬の投与中止及び減量に至った ILD は認められなかった。

国内外の臨床試験¹⁵⁾（各臨床試験の最新のデータカットオフ）において、死亡に至った ILD は 2 例（肺臓炎及び ILD 各 1 例）に認められ、うち、肺臓炎 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は 18 例（肺臓炎 10 例、ILD 及び細気管支炎各 4 例）に認められ、うち、肺臓炎 7 例、ILD 及び細気管支炎各 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

国内外の製造販売後の使用経験（2020 年 4 月 30 日データカットオフ）において、重篤な ILD は 75 例（肺臓炎 37 例、ILD 20 例、細気管支炎 5 例、肺毒性及び肺浸潤各 3 例、輸血関連急性肺障害及び胞隔炎各 2 例、肺線維症、びまん性肺胞障害及び放射線肺臓炎各 1 例）に認められ、うち、肺臓炎 20 例、ILD 12 例、細気管支炎及び肺毒性各 3 例、肺浸潤及び輸血関連急性肺障害各 2 例、胞隔炎及び肺線維症各 1 例）では、本薬との因果関係が否定されなかった。なお、日本人患者では、ILD 7 例、肺臓炎及び細気管支炎各 1 例であり、うち、ILD 3 例、肺臓炎及び細気管支炎各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった（ILD 及び肺臓炎各 1 例では転帰が死亡であった）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ILD はカルフィルゾミブで既知の有害事象であること等を考慮すると、現時点において、本薬投与と ILD の発現との関連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、①CANDOR 試験において、Cd 群と比較して本薬/Cd 群で ILD の発現率が高い傾向が認められたこと、②国内外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が複数例に認められていること、③製造販売後の使用経験において、本邦において本薬との因果関係が否定されていない死亡に至った ILD が認められていること等を考慮すると、ILD の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬は、「多発性骨髄腫」を効能・効果として既に承認されており、本申請において、効能・効果の変更は行われていない。また、効能・効果に関連する注意の項についても、既承認と同じ以下の旨が設定されていた。

- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本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、並びに下記に示す検討の結果、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。

¹⁵⁾ 3003 試験、3004 試験、MMY3006 試験、3007 試験、MMY3008 試験、GEN501 試験、GEN503 試験、1001 試験、MMY1002 試験、MMY1004 試験、MMY1005 試験、MMY1006 試験、MMY1008 試験、MMY2002 試験、MMY2040 試験及び MMY3012 試験。試験ごとに、現時点までに得られている最新のデータに基づき集計されている。

7.R.4.1 本薬/Cd 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における、再発又は難治性の MM に対する本薬/Cd 投与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（v4.2020）：再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬/Bd、本薬/Ld（いずれも Category 1¹⁶⁾）、本薬/Cd 投与（Category 2A¹⁷⁾）等が推奨される。

申請者は、本薬/Cd 投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

再発又は難治性の MM 患者を対象とした CANDOR 試験において、本薬/Cd 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/Cd 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考える。

なお、本薬/Cd 投与と本邦において既承認の抗悪性腫瘍剤（本薬の併用する抗悪性腫瘍剤を含む）との使い分けについては、以下のように考える。

造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版（日本血液学会編）では、再発又は難治性の MM に対して、3 剤併用療法の方が一般的に臨床効果は高いが毒性も増強することがあり、個々の患者の状態を把握した上で治療レジメンを決定することとされている。また、NCCN ガイドライン（v4.2020）では、3 剤併用療法レジメンが推奨され、当該併用投与が困難な患者では 2 剤併用療法レジメンを実施する旨が記載されている。

現時点において、再発又は難治性の MM 患者に対して本邦で承認されている 3 剤併用投与は、パノビノスタット乳酸塩/Bd 投与、エロツズマブ（遺伝子組換え）/Ld 投与、イキサゾミブクエン酸エステル/Ld 投与、カルフィルゾミブ/Ld 投与、本薬/Ld 投与、本薬/Bd 投与及びイサツキシマブ（遺伝子組換え）/Pd 投与である。当該併用投与と本薬/Cd 投与との使い分けについて、本薬/Cd 投与と当該併用投与の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから明確に結論付けることは困難であるが、それぞれの薬剤の有効性及び安全性、個々の患者の状態等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものと考ええる。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

機構は、CANDOR 試験の対象とされなかった未治療の MM 患者に対する本薬/Cd 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/Cd 投与が検討された CANDOR 試験及び 1001 試験は、いずれも再発又は難治性の MM 患者を対象としており、未治療の MM 患者を対象とした臨床試験成績は得られていないことから、未治療の MM 患者に対して、本薬/Cd 投与は推奨されない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

¹⁶⁾ 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。

¹⁷⁾ 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。

未治療の MM 患者を対象に、本薬/Cd 投与の臨床的有用性が示された臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、本薬/Cd 投与が推奨される対象は、再発又は難治性の MM 患者である。しかしながら、本薬は、①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、②未治療及び再発又は難治性の MM 患者に対して Cd 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与に係る用法・用量で承認されていること等を考慮すると、CANDOR 試験に組み入れられた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において、既承認の効能・効果と同じ下記の旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を既承認の「多発性骨髄腫」から変更する必要はないと判断した。

<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、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。

なお、1 週目は分割投与により、ダラツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を、1 日目及び 2 日目に投与することもできる。

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>

- ・ 投与開始時より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。
- ・ 本薬とカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとを併用する際は、カルフィルゾミブの心毒性を考慮し、本薬の 1 週目投与における輸液量（1,000 mL）による容量負荷のリスクを軽減するために、1 週目の投与方法は分割投与のみとする。
- ・ 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（初回投与として、一括投与を選択した場合及び分割投与を選択した場合）。
- ・ 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整備した上で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、初回分割投与に関する内容を追加した上で、以下のように設定することが適切であると判断した。なお、本薬と Bd 又は MPB の併用投与について、各レジメンではそれぞれ第 9 及び 10 サイクル以降は各併用投与が終了し、本薬が単独投与になることから、当該内容を明確にするための記載整備が本一変申請において提示されたことを踏まえ、以下のように記載整備を行った。

<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 16mg/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。なお、初回は分割投与（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 8mg/kg を 1 日目及び 2 日目に投与）することもできる。

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。
- ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン併用の場合、併用投与終了後も本薬単独投与を継続すること。
- カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合、初回は本薬を分割投与すること。
- 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*1	50	100	150	200
2 回目投与 (分割投与を選択した場合は 3 回目投与)	500 mL*2				
3 回目投与以降 (分割投与を選択した場合は 4 回目投与以降)	500 mL	100*3	150	200	

*1：分割投与を選択した場合、本薬 8 mg/kg を希釈後の総量として 500 mL に調製し、1 日目と 2 日目にそれぞれ投与すること。また、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用においては、初回の分割投与により、infusion reaction が認められた場合は、infusion reaction が認められなくなるまで 3 回目以降も分割投与を継続すること。

*2：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。

*3：初回及び 2 回目（分割投与した場合は 3 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 が発現した際の対応について。

7.R.5.1 本薬/Cd 投与時の本薬及び Cd の用法・用量について

申請者は、本薬/Cd 投与時の①本薬及び②Cd の用法・用量について、それぞれ以下のように説明している。

① 本薬の用法・用量について

(i) 本薬の初回投与時の輸液量は 1,000 mL であり、2 回目以降（輸液量 500 mL）と比較すると容量負荷が大きいこと、(ii) 併用するカルフィルゾミブも本薬と同様に点滴静脈内投与され、かつカルフィルゾミブによる心臓障害の発現リスクがあること等から、特に初回投与時は患者の心負荷が懸念される。以上を踏まえ、CANDOR 試験では、本薬の初回投与時の用法・用量を、既承認の本薬 16 mg/kg を第 1 日目に一括投与する用法・用量から、本薬 8 mg/kg を第 1 及び 2 日目にそれぞれ投与する用法・用量に変更した。なお、初回投与以降については、本薬の輸液量が 500 mLであることを考慮し、既承認の用法・用量と同様に、1 回 16 mg/kg を QW（1～8 週目）、Q2W（9～24 週目）及び Q4W（25 週目以降）で投与すると設定した。上記の設定で CANDOR 試験が実施された結果、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Cd 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、当該臨床試験の用法・用量に基づき、本薬/Cd 投与時の用法・用量を設定した。

② Cd の用法・用量について

本薬と Cd 20/56 週 2 回投与⁴⁾との併用で CANDOR 試験が実施され、当該併用投与の臨床的有用性が示されたことから、本薬と Cd 20/56 週 2 回投与との併用投与が推奨される。

また、下記の点を考慮すると、本薬と Cd 20/70 週 1 回投与²⁾との併用投与についても選択肢の一つとなると考える。

- 本薬と Cd 20/70 週 1 回投与との併用投与が実施された 1001 試験における奏効率は 81.2%であり、CANDOR 試験の本薬/Cd 群の奏効率（84.3%）と同様の結果であったこと。
- Cd 20/70 週 1 回投与と Cd 20/56 週 2 回投与との間で有効性及び安全性は同様であると考えられること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①に関する申請者の説明を了承した。一方、上記②については、下記の点等を考慮すると、本薬と併用する Cd 投与の用法・用量は、CANDOR 試験で用いられた Cd 20/56 週 2 回投与と考える。ただし、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に加えて、本薬の既承認の用法・用量の記載内容等を考慮すると、本薬と併用する Cd 投与の用法・用量を添付文書の臨床成績の項に記載し、用法・用量に関連する注意の項で、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旨を注意喚起することを前提として、本薬の用法・用量において、Cd 20/56 週 2 回投与と併用する旨を明記する必要性は低く、また、初回分割投与できる旨を設定することは可能と判断した。

- 本薬と Cd 20/70 週 1 回投与との併用投与の臨床的有用性が示された臨床試験成績は得られていないこと。
- Cd 20/70 週 1 回投与と Cd 20/56 週 2 回投与の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られておらず、現時点において有効性及び安全性が同様であると判断することは困難であること（「令和元年 10 月 9 日付け審査報告書 カイプロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg」参照）。

7.R.5.2 Cd 以外の抗悪性腫瘍剤との併用時における本薬の初回分割投与について

申請者は、本薬と Cd 以外の抗悪性腫瘍剤との併用時における本薬の初回分割投与について、以下のように説明している。

再発又は難治性の MM 患者を対象に、本薬の初回分割投与の用法・用量の臨床的有用性を示した臨床試験成績は本薬/Cd 投与の CANDOR 試験のみである。しかしながら、下記の点等を考慮すると、本薬の初回分割投与は、本薬の既承認の Cd 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与時においても実施可能と考える。以上より、本薬の申請用法・用量において、本薬の初回投与時において、1 回 8 mg/kg を 1 日目及び 2 日目に投与できる旨を設定した。

- 初回分割投与が本薬の PK に及ぼす影響は限定的であったこと（6.R.1 参照）を考慮すると、初回分割投与が本薬の有効性及び安全性に明確な影響を及ぼす可能性は低いと考えられること。
- 本薬の PK について、前治療歴の有無による明確な差異は認められず、また、本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられること。
- 1001 試験の結果、本薬初回一括投与群及び本薬初回分割投与群の奏効率はそれぞれ 80.0% (8/10 例) 及び 84.7% (61/72 例) であり、両群間の有効性に明確な差異は認められなかったこと。また、両群間の安全性に明確な差異は認められなかったこと（7.R.3 参照）。
- 本薬の初回分割投与により、患者の輸液容量負荷の軽減等が期待できること。

機構は、申請者の説明を了承した。

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、再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬/Cd 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、通常の医薬品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。

- CANDOR 試験における本薬/Cd 投与時と既承認の用法・用量との間で本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められておらず、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Cd 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（7.R.3 参照）。
- 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¹⁸⁾、また、現時点までに収集された日本人患者 557 例¹⁹⁾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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、及び既承認の効能・効果を対象とした製造販売後調査が実施されており、日本人患者における本薬投与時の安全性情報は一定程度集積されていることも考慮すると、現時点において、製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、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。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のために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（CANDOR 試験）

有害事象は本薬/Cd 群で 306/308 例（99.4%）、Cd 群で 147/153 例（96.1%）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/Cd 群で 260/308 例（84.4%）、Cd 群で 129/153 例（84.3%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)			
	本薬/Cd 群 308 例		Cd 群 153 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	306 (99.4)	253 (82.1)	147 (96.1)	113 (73.9)
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	115 (37.3)	75 (24.4)	45 (29.4)	25 (16.3)
貧血	101 (32.8)	51 (16.6)	48 (31.4)	22 (14.4)
好中球減少症	43 (14.0)	26 (8.4)	15 (9.8)	9 (5.9)
胃腸障害				
下痢	97 (31.5)	12 (3.9)	22 (14.4)	1 (0.7)
悪心	56 (18.2)	0	20 (13.1)	1 (0.7)
嘔吐	37 (12.0)	0	13 (8.5)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	75 (24.4)	24 (7.8)	28 (18.3)	7 (4.6)
発熱	60 (19.5)	6 (1.9)	23 (15.0)	1 (0.7)
末梢性浮腫	33 (10.7)	0	14 (9.2)	1 (0.7)
無力症	30 (9.7)	9 (2.9)	17 (11.1)	5 (3.3)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	90 (29.2)	8 (2.6)	35 (22.9)	2 (1.3)
肺炎	55 (17.9)	41 (13.3)	19 (12.4)	13 (8.5)

¹⁸⁾ 令和元年 11 月 15 日までに 958 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 1,033 例となる。

¹⁹⁾ 令和元年 11 月 15 日までに調査票が固定された 569 例のうちの安全性解析対象症例。

SOC PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)			
	本薬/Cd 群 308 例		Cd 群 153 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
気管支炎	52 (16.9)	8 (2.6)	18 (11.8)	2 (1.3)
インフルエンザ	34 (11.0)	11 (3.6)	10 (6.5)	1 (0.7)
気道感染	31 (10.1)	6 (1.9)	8 (5.2)	2 (1.3)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	50 (16.2)	6 (1.9)	15 (9.8)	2 (1.3)
筋痙攣	36 (11.7)	2 (0.6)	18 (11.8)	2 (1.3)
神経系障害				
頭痛	41 (13.3)	2 (0.6)	18 (11.8)	1 (0.7)
精神障害				
不眠症	55 (17.9)	12 (3.9)	17 (11.1)	3 (2.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	61 (19.8)	12 (3.9)	34 (22.2)	4 (2.6)
咳嗽	52 (16.9)	0	30 (19.6)	0
血管障害				
高血圧	94 (30.5)	54 (17.5)	42 (27.5)	20 (13.1)

重篤な有害事象は、本薬/Cd 群で 173/308 例 (56.2%)、Cd 群で 70/153 例 (45.8%) 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/Cd 群で肺炎 38 例 (12.3%)、インフルエンザ、発熱及び敗血症各 12 例 (3.9%)、貧血、形質細胞性骨髄腫、肺塞栓症及び急性腎障害各 7 例 (2.3%)、Cd 群で肺炎 14 例 (9.2%)、急性腎障害 7 例 (4.6%)、呼吸困難、形質細胞性骨髄腫及び肺塞栓症各 5 例 (3.3%)、心不全 4 例 (2.6%)、発熱及び尿路感染各 3 例 (2.0%) であった。このうち、本薬/Cd 群の肺炎 15 例、発熱 7 例、インフルエンザ及び肺塞栓症各 5 例、敗血症 4 例、貧血及び急性腎障害各 2 例、Cd 群の肺炎 5 例、心不全 4 例、呼吸困難及び急性腎障害各 2 例、発熱 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/Cd 群で 26/308 例 (8.4%)、Cd 群で 30/153 例 (19.6%) 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/Cd 群で肺炎 4 例 (1.3%)、心不全及び敗血症性ショック各 3 例 (1.0%)、うっ血性心不全、疲労及び形質細胞性骨髄腫各 2 例 (0.6%)、Cd 群で心不全、高血圧及び急性腎障害各 3 例 (2.0%)、無力症、形質細胞性骨髄腫、蛋白尿、肺水腫及び血栓性血小板減少性紫斑病各 2 例 (1.3%) であった。このうち、本薬/Cd 群の肺炎、心不全及びうっ血性心不全各 2 例、疲労及び敗血症性ショック各 1 例、Cd 群の心不全及び高血圧各 3 例、蛋白尿、肺水腫及び血栓性血小板減少性紫斑病各 2 例、無力症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第 I b 相試験 (1001 試験 本薬/Cd コホート)

有害事象は、本薬初回分割投与群及び本薬初回一括投与群で全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬初回分割投与群で 72/75 例 (96.0%)、本薬初回一括投与群で全例に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、本薬初回分割投与群で血小板減少症 49 例 (65.3%)、貧血 38 例 (50.7%)、上気道感染 35 例 (46.7%)、無力症 32 例 (42.7%)、悪心及び下痢各 30 例 (40.0%)、本薬初回一括投与群で血小板減少症 9 例 (90.0%)、貧血、好中球減少症、悪心及び嘔吐各 6 例 (60.0%)、上咽頭炎、リンパ球減少症及び無力症各 4 例 (40.0%) であった。

重篤な有害事象は、本薬初回分割投与群で 36/75 例 (48.0%)、本薬初回一括投与群で 5/10 例 (50.0%) 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、本薬初回分割投与群で基底細胞癌 4 例

(5.3%)、肺炎、上気道感染、インフルエンザ及び高カルシウム血症各 3 例 (4.0%)、全身健康状態低下、発熱、心不全、腎不全及び脊髄圧迫各 2 例 (2.7%)、本薬初回一括投与群で肺炎、上気道感染、敗血症性ショック、癌疼痛、形質細胞腫、全身健康状態低下、無尿、肺塞栓症及び低血圧各 1 例 (10.0%) であった。このうち、本薬初回分割投与群の肺炎 3 例、上気道感染 2 例、インフルエンザ、発熱及び心不全各 1 例、本薬初回一括投与群の敗血症性ショック、無尿、肺塞栓症及び低血圧各 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、本薬初回分割投与群で 5/75 例 (6.7%) に認められ、本薬初回一括投与群では認められなかった。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬初回分割投与群で血小板減少症、無力症、背部痛、前立腺癌及び水頭症各 1 例 (1.3%) であり、うち、血小板減少症、無力症及び水頭症各 1 例は、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 5.3.5.1-1) 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、再発又は難治性の MM に対する本薬/Cd 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/Cd 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、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2年10月9日

申請品目

[販 売 名] ドラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg
[一 般 名] ドラツムマブ（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] 令和2年3月10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、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（CANDOR 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、Cd群に対する本薬/Cd群の優越性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/Cd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、再発又は難治性のMM患者に対する本薬/Cd投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の用法・用量に係る審査時に注意が必要とされた事象（infusion reaction、骨髄抑制、感染症、溶血、TLS及びHBVの再活性化）に加え、ILDであると判断した。

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

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.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。なお、初回は分割投与（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1回 8 mg/kg を 1 日目及び 2 日目に投与）することもできる。

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。
- ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン併用の場合、併用投与終了後も本薬単独投与を継続すること。
- カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合、初回は本薬を分割投与すること。
- 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* ¹	50	100	150	200
2 回目投与 (分割投与を選択した場 合は 3 回目投与)	500 mL* ²				
3 回目投与以降 (分割投与を選択した場 合は 4 回目投与以降)	500 mL	100* ³	150	200	

*1：分割投与を選択した場合、本薬 8 mg/kg を希釈後の総量として 500 mL に調製し、1 日目と 2 日目にそれぞれ投与すること。また、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用においては、初回の分割投与により、infusion reaction が認められた場合は、infusion reaction が認められなくなるまで 3 回目以降も分割投与を継続すること。

*2：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。

*3：初回及び 2 回目（分割投与した場合は 3 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、再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬/Cd 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、上記の議論及び審査報告（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 14 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 15 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 14 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 <u>ILD</u>	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		

下線：今般追加する検討事項

表 15 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）

多発性骨髄腫

[用法・用量]（下線部追加）

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。なお、初回は分割投与（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 8 mg/kg を 1 日目及び 2 日目に投与）することもできる。

A 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

B 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（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・効果に関連する注意]（変更なし）

「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・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

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. ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン併用の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。
4. カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合、初回は本剤を分割投与すること。
35. 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。
46. 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 注1	50	100	150	200
2 回目投与 (分割投与を 選 択した場合は 3 回目投与)	500 mL 注24				
3 回目投与以降 (分割投与を 選 択した場合は 4 回目投与以降)	500 mL	100 注32	150	200	

注 1：分割投与を選択した場合、本剤 8 mg/kg を希釈後の総量として 500 mL に調製し、1 日目と 2 日目にそれぞれ投与すること。また、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用においては、初回の分割投与により、infusion reaction が認められた場合は、infusion reaction が認められなくなるまで 3 回目以降も分割投与を継続すること。

注 24：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 32：初回及び 2 回目 (分割投与した場合は 3 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。

57. 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
Bd		BTZ と DEX 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
Cd		カルフィルゾミブと DEX との併用
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
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
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	国際病期分類
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
ORCA	Onyx Response Computational Assessment	
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
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PK	pharmacokinetics	薬物動態
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
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式

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
CANDOR 試験		20160275 試験
1001 試験		54767414MMY1001 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
カルフィルゾミ ブ/Ld		カルフィルゾミブと Ld との併用
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/Cd		本薬と Cd 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