目次

2.2 緒言 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ASCT	autologous stem cell transplantation（自家造血幹細胞移植）
CR	complete response
C_{trough}	observed concentration immediately prior to the next drug administration（血清中トラフ濃度）
Dara-IV	intravenous administration of daratumumab（ダラツムマブ点滴静注，ダラツムマブの持続静脈内投与）
Dara-SC	subcutaneous administration of daratumumab（ダラツムマブ皮下注，ダラツムマブの皮下投与）
DKd	daratumumab-carfilzomib-dexamethasone（ダラツムマブ-カルフィルゾミブ-デキサメタゾン）
DPd	daratumumab-pomalidomide-dexamethasone（ダラツムマブ-ポマリドミド-デキサメタゾン）
DRd	daratumumab-lenalidomide-dexamethasone（ダラツムマブ-レナリドミド-デキサメタゾン）
DVd	daratumumab-bortezomib-dexamethasone（ダラツムマブ-ボルテゾミブ-デキサメタゾン）
DVMP	daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone（ダラツムマブ-ボルテゾミブ-メルファラン-prednisone/プレドニゾロン）
DVTd	daratumumab-bortezomib-thalidomide-dexamethasone（ダラツムマブ-ボルテゾミブ-サリドマイド-デキサメタゾン）
Ig	immunoglobulin（免疫グロブリン）
IRR	infusion-related reaction
MM	multiple myeloma（多発性骨髄腫）
ORR	overall response rate（全奏効率）
rHuPH20	Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)［ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）］
VGPR	very good partial response

2.2 緒言

ダラツムマブ（遺伝子組換え）（以下ダラツムマブ）は，CD38 を特異的に認識するヒト免疫グロブリン（Ig）G1κモノクローナル抗体である。CD38 分子は，骨髄腫，リンパ腫，白血病を含む造血器腫瘍細胞において高いレベルで発現しており，その他の細胞や組織でも様々なレベルで発現している。ダラツムマブは高い親和性で CD38 に結合し，抗体依存性細胞傷害，補体依存性細胞傷害，抗体依存性細胞貪食，及び Fcγ 受容体結合を介するアポトーシス誘導[1)]などの多くの作用を発揮する。また，ダラツムマブは，免疫抑制性細胞の除去及び CD38 がもつ酵素活性の調節による免疫調節作用を有することが明らかにされている[2) 3) 4)]。これらの相乗効果により抗腫瘍効果を示す。

ダラツムマブ点滴静注（Dara-IV）製剤は，国内で 2017 年 9 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」に対する併用療法［ダラツムマブ-レナリドミド-デキサメタゾン（DRd）療法及びダラツムマブ-ボルテゾミブ-デキサメタゾン（DVd）療法］，2019 年 8 月及び 12 月に「未治療の多発性骨髄腫」に対する併用療法［ダラツムマブ-ボルテゾミブ-メルファラン-prednisone/プレドニゾロン（DVMP）療法及び DRd 療法］が承認されている。

また，米国及び欧州で「再発又は難治性の多発性骨髄腫」に対する単剤療法及び併用療法［DRd 療法及び DVd 療法，並びに米国のみダラツムマブ-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法］，「自家造血幹細胞移植（ASCT）非適応の未治療の多発性骨髄腫」に対する DVMP 療法及び DRd 療法「ASCT 適応の未治療の多発性骨髄腫」に対する併用療法［ダラツムマブ-ボルテゾミブ-サリドマイド-デキサメタゾン（DVTd）療法］がそれぞれ承認されている。さらに，米国及び欧州ではダラツムマブ 8 mg/kg を第 1 サイクルの 1 及び 2 日目に投与する初回分割投与が承認されている。

米国では「再発又は難治性の多発性骨髄腫」に対するダラツムマブ-カルフィルゾミブ-デキサメタゾン（DKd）療法の承認取得を目的とした一部変更承認申請を 2020 年 2 月に実施した。国内では「再発又は難治性の多発性骨髄腫」に対する DKd 療法の承認取得，及び用法・用量にダラツムマブの初回分割投与を追加することを目的とした承認事項一部変更申請を 2020 年 3 月に実施した。

Dara-IV 製剤は再発又は難治性及び未治療の多発性骨髄腫（MM）患者に対する複数の治療レジメンで良好なベネフィット・リスクバランスを示しているが，Dara-IV 製剤投与に伴う主な有害事象として infusion related reaction（IRR）が報告されている。IRR のリスクを下げるため，Dara-IV 製剤投与では多量の輸液（初回投与時：1000 mL，2 回目以降：500 mL）を必要とし，その投与には長時間を要する（初回投与時間の中央値：7 時間，2 回目以降の投与時間：約 3～4 時間）。また，投与時間の長さから入院を要することが多い。

申請者は Dara-IV 製剤投与での IRR のリスク，長時間の投与による患者及び医療従事者の負担を軽減するため，ダラツムマブとボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20）を配合したダラツムマブ皮下注（Dara-SC）製剤の開発に着手した。Dara-SC 製剤はダラツムマブ 1800 mg（120 mg/mL）と rHuPH20 30,000 U（2000 U/mL）を含み，患者の腹部皮下組織に 3～5 分かけて用手的に投与する。Dara-SC 製剤では Dara-IV 製剤と比較して液量が少なく（Dara-SC 製剤：15 mL，Dara-IV 製剤：500～1000 mL），心不全又は腎機能不全を有する患者の容量負荷リスク軽減が期待できる。

米国の Halozyme Therapeutics 社により開発された rHuPH20 は，併用投与することにより皮下組織にタンパク質製剤を注入する際の抵抗を減少させ，併用したタンパク質製剤の体内への浸透と分散を促進することができる。そのため，Dara-SC 製剤を用いることにより，有効用量のダラツムマブを皮下投与することが可能となる。

国内で rHuPH20 を含む製剤は未承認であり，米国及び欧州では HyQvia®［ヒト Ig（10%）皮下注製剤］等のタンパク質性医薬品と rHuPH20 を配合した皮下投与製剤が承認されている。2017 年 7 月に実施した医薬品医療機器総合機構との医薬品第 II 相試験終了後相談で，rHuPH20 は有効成分に該当すると判断されており（薬機審長発 第 0823001 号），米国では HYLENEX recombinant（hyaluronidase human injection）の有効成分として承認されている（2005 年 12 月 2 日）。

再発又は難治性の MM 患者を対象とした MMY3012 試験（主要解析）で，主要評価項目である全奏効率（ORR）及び最高血清中トラフ濃度（C_{trough}）（サイクル 3 Day 1 投与前）について，Dara-IV（ダラツムマブ 16 mg/kg）単剤療法に対する Dara-SC（ダラツムマブとして 1800 mg）単剤療法の非劣性が示された。Dara-SC 製剤を皮下投与したときの投与時間は Dara-IV 製剤を持続静脈内投与したときよりも大幅に短く，IRR の発現割合は Dara-IV 製剤投与時よりも低かった。IRR 以外の Dara-SC 製剤投与時の安全性プロファイルは，Dara-IV 製剤投与時の既知の安全性プロファイルと比較して，臨床的に意義のある差異は認められず，忍容性は良好であった。また MMY3012 試験の日本人集団で，ORR 及び最高 C_{trough} について全体集団との一貫性が認められた。IRR の発現割合は，Dara-SC 製剤投与時及び Dara-IV 製剤投与時のいずれも低かった。日本人集団での忍容性は良好であり，両製剤間の安全性プロファイルに臨床的に意義のある差異はみられず，全体集団との間にも臨床的に意義のある差異は認められなかった。

また，MM 標準治療と Dara-SC の併用療法を検討した MMY2040 試験の結果について，MM 標準治療下で Dara-IV を併用した過去の臨床試験と比較したところ ORR は同程度であった。Dara-SC 製剤の併用療法における安全性プロファイルは，Dara-IV 製剤の同一治療レジメンによる併用療法を実施したときと明らかな差異は認められなかった。なお MMY2040 試験に参加した日本人被験者は DVMP コホートの 4 例であり，ORR は 100%［complete response（CR）1 例，very good partial response（VGPR）3 例］であった。また，日本人集団の安全性プロファイルは良好であった。

以上より，Dara-SC 製剤の有効性及び安全性について，単剤療法及び併用療法いずれにおいても Dara-IV 製剤と同様の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。加えて，Dara-SC 製剤の投与時間は Dara-IV 製剤と比較して短く，医療従事者及び患者の投与に要する時間・負担の軽減が期待できるため，Dara-IV 製剤と同一の効能・効果及び用法・用量（ただし以下は異なる：配合された rHuPH20 の用量を追記，ダラツムマブの用量及び投与経路は異なる）で製造販売承認申請を行うこととした。なお米国及び欧州では，2019 年 7 月に Dara-SC 製剤の承認申請を行った。

参考文献

1） Overdijk MB, et al. The therapeutic CD38 monoclonal antibody daratumumab induces programmed cell death via Fcγ receptor–mediated cross-linking. J Immunol. 2016;197:807-13.

2） Krejcik J, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune-regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. Blood. 2016; 128:384-94.

3） van de Donk NW, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. Immunol Rev. 2016 ;270:95-112.

4） Chiu C, et al. Daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone induces clonality increase and t-cell expansion: results from a Phase 3 randomized study (POLLUX). Blood. 2016;128:4531 (Abstract). Available from: https://ashpublications.org/blood/article/128/22/4531/101383