目次

2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 4
2.5.1.2 申請効能・効果の臨床的又は病態生理学的側面 5
2.5.1.3 多発性骨髄腫に対する治療の現状と問題点 6
2.5.1.4 臨床開発経緯 7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 薬物動態学的特性 18
2.5.3.2 母集団薬物動態解析及び曝露－応答解析 19
2.5.3.3 ダラツムマブの薬物動態の国内外差 20
2.5.3.4 免疫原性 20
2.5.4 有効性の概括評価 22
2.5.4.1 試験デザイン 22
2.5.4.2 統計学的手法 27
2.5.4.3 被験者の内訳及び試験対象集団の特性 28
2.5.4.4 有効性の結果 34
2.5.4.5 体重別の部分集団解析 45
2.5.4.6 有効性と用法・用量の関係 46
2.5.4.7 有効性の結論 47
2.5.5 安全性の概括評価 50
2.5.5.1 安全性データの収集及び集計・解析方法 50
2.5.5.2 試験対象集団の特徴，ダラツムマブの投与時間，及び曝露の程度 51
2.5.5.3 有害事象 53
2.5.5.4 臨床検査値 76
2.5.5.5 部分集団の解析 78
2.5.5.6 世界における市販後使用経験 80
2.5.5.7 安全性の結論 80
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 83
2.5.6.1 治療の背景 83
2.5.6.2 ベネフィット 83
2.5.6.3 リスク 87
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 90
2.5.7 参考文献 92

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
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）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ASCT	autologous stem cell transplantation（自家造血幹細胞移植）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
$AUC_{0\text{-}7d}$	area under the serum concentration-time curve from time 0 to day 7（投与 7 日後までの血清中濃度―時間曲線下面積）
CDC	complement dependent cytotoxicity（補体依存性細胞傷害）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use（欧州医薬品委員会）
CI	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	maximum serum concentration（最高血清中濃度）
CR	complete response
CRAB	calcium elevation, renal insufficiency, anemia, and bone abnormalities（臓器障害）
C_{trough}	observed concentration immediately prior to the next drug administration（血清中トラフ濃度）
CyBorD	cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone（シクロホスファミド，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン）
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 and dexamethasone（ダラツムマブ，カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン）
DPd	daratumumab, pomalidomide and dexamethasone（ダラツムマブ，ポマリドミド及びデキサメタゾン）
DRd	daratumumab, lenalidomide and dexamethasone（ダラツムマブ，レナリドミド及びデキサメタゾン）
DVd	daratumumab, bortezomib, dexamethasone（ダラツムマブ，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン）
DVMP	daratumumab, bortezomib, melphalan and prednisone（ダラツムマブ，ボルテゾミブ，メルファラン及び prednisone/プレドニゾロン）
DVRd	daratumumab, bortezomib, lenalidomide and dexamethasone（ダラツムマブ，ボルテゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ER	Exposure-response（曝露－応答）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施基準）
HBV	hepatitis B virus（B 型肝炎ウイルス）
HR	hazard ratio（ハザード比）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
Ig	immunoglobulin（免疫グロブリン）
IMiD	immunomodulatory drug（免疫調節薬）
IMWG	International Myeloma Working Group（国際骨髄腫作業部会）
IRR	infusion related reaction
ISS	International Staging System（国際病期分類）
ITT	intent-to-treat

略号又は略称	名称及び内容
IV	intravenous administration（点滴静注）
MDE	myeloma defining events（骨髄腫診断事象）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬品規制用語集）
MM	multiple myeloma（多発性骨髄腫）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network（米国国立総合がんネットワーク）
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
ORR	overall response rate（全奏効率）
OS	overall survival（全生存期間）
PCR	polymerase chain reaction（ポリメラーゼ連鎖反応）
PD	progressive disease
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）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）
popPK	population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
PR	partial response
PS	performance status
Rd	lenalidomide and dexamethasone（レナリドミド及びデキサメタゾン）
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）］
SC	subcutaneous administration（皮下注）
sCR	stringent complete response
SLiM 基準	Sixty percent, Light chain ratio, MRI focal lesion
SOC	system organ class（器官別大分類）
TEAE	Treatment-emergent adverse event（治験薬投与後に発現した全ての有害事象）
t_{max}	time correspondent to the maximum observed serum concentration（最高血清中濃度到達時間）
Vd	bortezomib and dexamethasone（ボルテゾミブ及びデキサメタゾン）
VGPR	very good partial response
VMP	bortezomib, melphalan and prednisone（ボルテゾミブ，メルファラン及びprednisone/プレドニゾロン）
VRd	bortezomib, lenalidomide and dexamethasone（ボルテゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン）
改変 CTSQ	modified-Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire（がん治療満足度質問票改変版）

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1　臨床薬理学的分類

2.5.1.1.1.1　ダラツムマブ皮下注製剤［ダラツムマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）］

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。

非臨床薬理試験の結果，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（ADCC），補体依存性細胞傷害（CDC），抗体依存性細胞貪食（ADCP），及び Fcγ 受容体結合を介するアポトーシス誘導[1)] などの多くの作用機序を有することが確認された。また，ダラツムマブが免疫抑制性細胞の除去及び CD38 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。

ダラツムマブは点滴静注製剤として開発が開始され，現在までにダラツムマブ点滴静注（Dara-IV）製剤は再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者，及び未治療の 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。しかし，Dara-IV 製剤投与に伴う主な有害事象として infusion related reaction（IRR）が挙げられる。IRR のリスクを下げるため，Dara-IV 製剤投与には多量の輸液を必要とし（初回投与時：1000 mL，2 回目以降：500 mL），長時間の投与を要する（初回投与時間の中央値は 7 時間，2 回目以降の投与時間は約 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 製剤投与における IRR のリスクや，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）（以下 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。さらに，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。

rHuPH20 は米国の Halozyme Therapeutics 社により開発され，真皮の主要な結合基質であるヒアルロン酸を N-アセチルグルコサミンの四糖類，又は六糖類のサブユニット及びグルクロン酸に脱重合することにより，皮下組織に薬剤を注入する際の抵抗を減少させ，薬剤の体内への浸透と分散を促進する。rHuPH20 を配合することで一般的な皮下投与製剤の薬液量（約 1~2 mL）と比較して多くの薬液（15 mL）の皮下への注入が可能となり，有効用量のタンパク質性医薬品を皮下投与することが可能となる。

国内では rHuPH20 を含む製剤は未承認であり，2017 年 7 月に実施した医薬品医療機器総合機構（PMDA）との医薬品第 II 相試験終了後相談において rHuPH20 は有効成分に該当すると判断

されている（薬機審長発 第 0823001 号）。米国ではタンパク質性医薬品と rHuPH20 を配合した皮下投与製剤として，HyQvia®［ヒト免疫グロブリン（10%）皮下注製剤］，Rituxan Hycela®（リツキシマブ皮下注製剤）及び Herceptin Hylecta™（ハーセプチン皮下注製剤）が承認されており，HyQvia®，MabThera® SC（リツキシマブ皮下注製剤），及び Herceptin® SC（ハーセプチン皮下注製剤）が欧州で承認されている。さらに米国では rHuPH20 を主成分とした他の薬剤の吸収/拡散促進補助剤として遺伝子組換え型 Hylenex®が承認されている。なお，タンパク質性医薬品と rHuPH20 を配合した皮下注製剤のうち，リツキシマブ及びハーセプチンについては，皮下注製剤と同点滴静注製剤の投与に関わる時間を比較した論文が公表されており，点滴静注製剤と比較して皮下注製剤では医療従事者の薬剤投与及び調製に要する時間，並びに患者への薬剤投与に要する時間が大幅に短縮し，また皮下注製剤では固定用量のため点滴静注製剤と比較して薬剤廃棄量の削減が可能であったことが報告されている [5),6)] 。

今般，2.5.1.4.2 項に示す臨床データパッケージにて Dara-SC 製剤の 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，さらに Dara-SC 製剤では Dara-IV 製剤と比較して投与時間の短縮，固定用量による薬剤調製手順の簡略化により，医療従事者及び患者の投与に要する時間の短縮が期待され，利便性を向上させることで医療従事者及び患者の双方にベネフィットが得られるものと期待されるため，製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.1.2　申請効能・効果の臨床的又は病態生理学的側面

MM は，B リンパ球から分化した形質細胞の腫瘍で，単クローン性免疫グロブリン（M 蛋白）の産生や，貧血を主とする造血障害，易感染性，腎障害，溶骨性変化などの多彩な臨床症状を呈する疾患で [7)] ，現時点では治癒が期待できない予後不良の造血器悪性腫瘍である。

MM の発症は比較的緩徐であり，腰痛をはじめとする骨痛や貧血に伴う息切れや動悸などを初発症状とすることが多い。また，腰椎圧迫骨折，長管骨の病的骨折で診断されることもある。国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センターによるがん罹患データによれば，2015 年時点での国内における MM の推定罹患率は人口 10 万人当たり 5.6 人（男性 6.0 人，女性 5.2 人）であり，全悪性腫瘍の 0.8%（903,914 人中 7,130 人）である [8)] 。また，厚生労働省統計表データベース「平成 29 年患者調査」「C 90.0，多発性骨髄腫」によれば，2017 年時点での国内における MM の総患者数は約 25,000 人と推定されており [9)] ，推定罹患数は増加傾向にある [8)] 。

5 歳ごとの年齢階層別の罹患率（2015 年）を見ると，男性では 40-44 歳から，女性では 45-49 歳から人口 10 万人当たり 1 人以上報告されており，いずれも高齢ほど推定罹患率が高くなる傾向であり，80-84 歳では，人口 10 万人当たり男性では 31.2 人，女性では 20.7 人である（2015 年）[8)] 。「多発性骨髄腫の診療指針 第 4 版」によると，初診時年齢の中央値は 66 歳である [7)] 。

MM による総死亡者数も増加傾向にあり，2017 年は男性 2,290 人，女性 2,107 人，全体では 4,397 人であった。これは全がん死亡者数の 1.18%を占める [8)] 。

がんの統計 ’18 によると，2006~2008 年に診断された MM 患者の 5 年相対生存率は 36.4%であり，予後不良な疾患である [10)] 。

2.5.1.3 多発性骨髄腫に対する治療の現状と問題点

MM は，骨髄形質細胞割合が 10%以上で，骨髄腫診断事象（myeloma defining events: MDE）である臓器障害（calcium elevation, renal insufficiency, anemia, and bone abnormalities: CRAB）を有する患者においては治療開始が推奨されている。同じく MDE であるバイオマーカー所見（Sixty percent, Light chain ratio, MRI focal lesion: SLiM 基準）を有する場合も治療開始が推奨されるが，可能であれば慎重に経過観察を行い，増悪を認めた時点でただちに治療を開始するとされている[11)]。

治療対象患者に対しては，一般的に自家造血幹細胞移植（ASCT）を伴う大量化学療法の適応となる 65 歳未満の移植適応患者，65 歳以上若しくは重要臓器の障害のために ASCT の適応とならない移植非適応患者，若しくは再発又は難治患者であるかによって異なった治療戦略が選択される[11)]。65 歳という年齢はあくまで目安であり，日常臨床においては生物学的年齢を考慮した上で治療方針を決定する。

移植適応患者では，効果が迅速で深い奏効を期待できる導入療法後に末梢血幹細胞採取を行い，ASCT を併用した大量メルファラン療法を行う。推奨される導入療法としては，高い奏効が期待できるボルテゾミブ及びデキサメタゾン（Vd）併用療法（以下 Vd 療法）等があり，3～4 コース施行後に自家末梢血幹細胞採取と保存を行う。より高い効果を期待できる導入療法として 3 剤併用療法であるボルテゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン（VRd）併用療法（以下 VRd 療法），シクロホスファミド，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（CyBorD）併用療法（以下 CyBorD 療法）等も挙げられるが同時に毒性も増強することに留意する必要がある[11)]。

移植非適応患者の標準療法としては，ボルテゾミブ，メルファラン及びプレドニゾロン（VMP）併用療法（以下 VMP 療法），レナリドミド及びデキサメタゾン（Rd）併用療法（以下 Rd 療法）等が挙げられる[11)]。さらに米国国立総合がんネットワーク（NCCN）の最新版のガイドライン（2019 年 10 月時点）では，ダラツムマブ及び Rd 療法（DRd）の併用療法（以下 DRd 療法），VRd 療法， CyBorD 療法，及び Rd 療法が推奨される導入療法として記載されており，ダラツムマブ及び VMP 療法（DVMP）の併用療法（以下 DVMP 療法），カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法並びにイキサゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法が推奨可能レジメンとして挙げられている[12)]。

再発又は難治性の MM 患者に対しては，初回治療の最終投与日から 9~12 カ月以上経過しての再発又は再燃であれば，初回治療に対する感受性を有している場合があり，初回治療と同じレジメンでの再治療，又は初回治療で使用していないプロテアソーム阻害剤（PI）若しくは免疫調節薬（IMiD）を中心とした救援療法が選択される[11)]。再発又は難治性の MM 患者を対象としてボルテゾミブやレナリドミドにポマリドミド，パノビノスタット，カルフィルゾミブ，イキサゾミブ，エロツズマブ，及びダラツムマブ等の新規薬剤を併用する新規治療レジメンが近年多く開発されており，これらを含む治療レジメンが国内外のガイドラインで紹介又は推奨されている[11),12),13)]。

1985 年～1998 年の間，未治療の MM 患者における生命予後はおよそ 3 年であり，治療法の進展は見られなかったが[14)]，近年，上述のとおりボルテゾミブ，カルフィルゾミブ及びイキサゾミブ等の PI，レナリドミド，サリドマイド及びポマリドミド等の IMiD，さらにパノビノスタッ

ト，エロツズマブ及びダラツムマブといった新規作用機序の薬剤を含む種々の併用療法が開発され，MM の治療法は急速に進歩し，標準リスクの MM 患者における生存期間の中央値はおよそ 8～10 年に改善されたと推定されている[15)]。一方，依然 MM は治癒には至らず，MM 患者は初回治療後も再発を繰り返し，最終的には治療抵抗性を獲得する。PI と IMiD に治療抵抗性の患者における生命予後はおよそ 8～9 カ月と報告されており，予後不良である[16),17)]。

2.5.1.3.1 申請効能・効果

本申請における Dara-SC 製剤の効能・効果は既承認である Dara-IV 製剤と同一である。用法・用量は，①rHuPH20 が配合された用量が追記されること，②ダラツムマブの用量が異なること，及び③投与経路が異なることを除き，既承認である Dara-IV 製剤と同一とした。

2.5.1.4 臨床開発経緯

2.5.1.4.1 国内外での開発状況

ダラツムマブ点滴静注製剤

Dara-IV 製剤は，国内において，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［DRd 療法，並びにダラツムマブ，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（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（DVMP 療法及び DRd 療法）が承認されている。

また，米国及び欧州において Dara-IV 製剤は，「再発又は難治性の多発性骨髄腫」に対して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，ポマリドミド及びデキサメタゾン（DPd）療法］，「ASCT 非適応の未治療の多発性骨髄腫」に対して DVMP 療法及び DRd 療法，「ASCT 適応の未治療の多発性骨髄腫」に対してダラツムマブ，ボルテゾミブ，サリドマイド及びデキサメタゾン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。

上記の国内承認の根拠となった主な臨床試験の結果を表 2.5.1-1 に示す。いずれの試験においても，既存の MM 標準治療と比較して MM 標準治療併用下での Dara-IV 投与で統計学的に有意に無増悪生存期間（PFS）が延長した。ダラツムマブの薬物動態（PK）プロファイルは，MM 患者集団の種類（未治療の MM 患者/再発又は難治性の MM 患者），並びに併用する MM 標準治療の有無，種類及び投与スケジュールに関わらず同様であった。安全性プロファイルは，ダラツムマブ及び MM 標準治療の既知の安全性プロファイルと明らかな差異はなかった。また，いずれのダラツムマブ併用療法・MM 患者集団においても日本人患者の PK プロファイルは外国人患者と同様であり，日本人患者で外国人患者と同様の有効性が期待できる結果が得られている。安全性プロファイルについても日本人患者と外国人患者で明らかな差異は認められなかった【CTD 1.13 2016 年 12 月 20 日 初回申請時 CTD 2.5】【CTD 1.13 2018 年 12 月 14 日一部変更承認申請時 CTD 2.5】【CTD 1.13 2019 年 4 月 5 日一部変更承認申請時 CTD 2.5】。

上記に加え，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，カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン（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一部変更承認申請を 2020 年 3 月に実施した。

表 2.5.1-1 ダラツムマブ IV 製剤の国内承認の根拠となった主な臨床試験の結果

対象	療法	試験番号/被験者数	主な試験結果
再発又は難治性の MM	DRd 療法	54767414MMY3003 試験（国際共同第 III 相） 全体集団：569 例 日本人集団：36 例	【PFS】 全体集団：Rd 群と比較して DRd 群で PFS が延長し，PD 又は死亡リスクが 63%低減した（HR=0.37，95% CI：0.27～0.52，p<0.0001）。 日本人集団：全体集団と同様に PFS は Rd 群に比べ DRd 群で良好であった（HR＝0.28，95%CI：0.07～1.14） 【ORR】 全体集団： DRd 群 92.9%，Rd 群 76.4% 日本人集団：DRd 群 90.0%，Rd 群 60.0% 【VGPR 以上を達成した被験者の割合】 全体集団： DRd 群 75.8%，Rd 群 44.2% 日本人集団：DRd 群 75.0%，Rd 群 26.7%
	DVd 療法	54767414MMY3004 試験（海外第 III 相） 498 例	【PFS】 Vd 群と比較して DVd 群で PFS が延長し，PD 又は死亡リスクが 61%低減した（HR=0.39，95%CI：0.28～0.53，p<0.0001）。 【ORR】 DVd 群 82.9%，Vd 群 63.2% 【VGPR 以上を達成した被験者の割合】 DVd 群 59.2%，Vd 群 29.1%
		54767414MMY1005 試験（国内第 Ib 相） 8 例	【ORR】 100% 【VGPR 以上を達成した被験者の割合】 50.0%
未治療の MM	DVMP 療法	54767414MMY3007 試験（国際共同第 III 相） 全体集団：680 例 日本人集団：24 例	【PFS】 全体集団：VMP 群と比較して DVMP 群で PFS が延長し，PD 又は死亡リスクが 49%低減した（HR=0.51，95%CI：0.39～0.67，p<0.0001）。 日本人集団：全体集団と同様に PFS は VMP 群に比べ DVMP 群で良好であった（HR＝0.39，95%CI：0.07～1.99） 【ORR】 全体集団： DVMP 群 90.5%，VMP 群 73.2% 日本人集団：DVMP 群 90.9%，VMP 群 92.3% 【VGPR 以上を達成した被験者の割合】 全体集団：DVMP 群 70.9%，VMP 群 49.0% 日本人集団：DVMP 群 81.8%，VMP 群 53.8%
	DRd 療法	54767414MMY3008 試験（海外第 III 相） 737 例	【PFS】 Rd 群と比較して DRd 群で PFS が延長し，PD 又は死亡リスクが 44%低減した（HR=0.56，95%CI：0.43～0.73，p<0.0001）。 【ORR】 DRd 群 92.9%，Rd 群 81.3% 【VGPR 以上を達成した被験者の割合】 DRd 群 79.3%，Rd 群 53.1%
		54767414MMY1006 試験（国内第 Ib 相） 7 例	【ORR】 100% 【VGPR 以上を達成した被験者の割合】 85.7%

CI：信頼区間，DRd：ダラツムマブ，レナリドミド及びデキサメタゾン，DVd：ダラツムマブ，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン，DVMP：ダラツムマブ，ボルテゾミブ，メルファラン及び prednisone/プレドニゾロン，HR：ハザード比，MM：多発性骨髄腫，ORR：overall response rate，PD：progressive disease，PFS：無増悪生存時間，Rd：レナリドミド-デキサメタゾン，Vd：ボルテゾミブ-デキサメタゾン，VGPR：very good partial response，VMP：ボルテゾミブ-メルファラン-prednisone/プレドニゾロン

ダラツムマブ皮下注製剤

現在，国内外において，MM 患者を対象とした臨床試験を実施しており（表 2.5.1-2），いずれも，主要解析の結果が得られている。これらの臨床試験結果に基づき，2019 年 7 月に米国及び欧州において，Dara-SC 製剤の承認申請を行った。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージは，評価資料 4 試験で構成した。評価資料 4 試験の内訳は，国内第 I 相試験 1 試験，国際共同第 III 相試験 1 試験，国際共同第 II 相試験 1 試験，海外第 Ib 相試験 1 試験である（表 2.5.1-2）。

国際共同第 III 相試験である 54767414MMY3012 試験（以下 MMY3012 試験）は，日本人被験者の目標例数を確保するため，試験全体の目標被験者数（480 例）の登録完了後も国内のみ登録を継続した。そのため，主要解析（クリニカルカットオフ日：2019 年 1 月 8 日，全体の目標症例数である 480 例のランダム化後約 6 カ月）に加え，追加解析（クリニカルカットオフ日：2019 年 7 月 8 日，日本人最終被験者のランダム化後約 6 カ月）を実施し，主要解析と追加解析を含めたデータをもって承認申請を行うこととした。

本申請に含めたすべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従い，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施基準（GCP），及び適用される規制要件を順守し，それぞれの治験実施計画書に従って実施及び報告された。

表 2.5.1-2 臨床データパッケージに含めた試験の概要

試験番号（資料区分）／実施地域／実施時期	試験デザイン／対象患者／評価項目	有効性評価対象被験者数（日本人）	用法・用量及び治験薬投与期間
単剤療法試験			
54767414MMY3012 試験 （評価資料） 国際共同 2017 年 10 月 31 日～クリニカルカットオフ日：2019 年 1 月 8 日（主要解析），2019 年 7 月 8 日（追加解析） 試験継続中	第 III 相，ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同，並行群間比較 PI 及び IMiD を含む前治療を 3 ライン以上受けたことがある，又は PI 及び IMiD に治療抵抗性を示す再発又は難治性の MM 患者 主要評価項目： ORR（PR 以上），最高 C_{trough} 副次評価項目： IRR の発現割合，PFS，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合，OS	割付け例 Dara-SC 群：263 例（18 例） Dara-IV 群：259 例（24 例）	Dara-SC 群： 28 日間を 1 サイクルとし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。 Dara-IV 群： 28 日間を 1 サイクルとし，Dara-IV 製剤 16 mg/kg をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で持続静脈内投与。 いずれの群でも疾患進行，許容できない毒性の発現，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで継続。
54767414MMY1004 試験 [a] （評価資料） 海外 2015 年 10 月 23 日～クリニカルカットオフ日：2017 年 12 月 13 日（主要解析），2018 年 12 月 14 日（主要解析から 12 カ月後） 試験継続中	第 Ib 相，非盲検，非ランダム化，用量漸増，多施設共同 PI 及び IMiD を含む前治療を 2 ライン以上受けたことがある再発又は難治性の MM 患者 副次評価項目： CR が認められた被験者の割合，ORR（PR 以上），奏効持続期間，奏効到達期間	治験薬投与例 Part 1：53 例 1200 mg 8 例 1800 mg 45 例 Part 2：25 例 1800 mg 25 例	Part 1： 28 日間を 1 サイクルとし，ダラツムマブ（1200 mg 又は 1800 mg）と rHuPH20 を用時混合してサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。Part 2 で Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）の PK 及び安全性確認後も治験薬投与を継続している被験者は，Dara-SC 製剤に切替え可とした。 Part 2： 28 日間を 1 サイクルとし，Dara-SC 製剤をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。 いずれの Part でも疾患進行，許容できない毒性の発現，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで継続。

表 2.5.1-2 臨床データパッケージに含めた試験の概要（続き）

試験番号（資料区分）／実施地域／実施時期	試験デザイン／対象患者／評価項目	有効性評価対象被験者数（日本人）	用法・用量及び治験薬投与期間
54767414MMY1008 試験（評価資料） 国内 2017 年 8 月 25 日～クリニカルカットオフ日：2018 年 10 月 31 日 試験継続中	第 I 相，単群，非ランダム化，非盲検，多施設共同 PI 及び IMiD を含む前治療を 2 ライン以上受けたことがある再発又は難治性の日本人 MM 患者 副次評価項目： ORR（PR 以上），奏効持続期間，奏効到達期間	治験薬投与例 6 例（いずれも日本人）	28 日間を 1 サイクルとし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。 疾患進行，許容できない毒性の発現，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで継続。
併用療法試験			
54767414MMY2040 試験 [b]（評価資料） 国際共同 2018 年 5 月 2 日～クリニカルカットオフ日：2019 年 3 月 4 日 試験継続中	第 II 相，非ランダム化，非盲検，多施設共同 **DVMP コホート** ASCT を伴う大量化学療法が非適応で未治療の MM 患者 **DRd コホート** 再発又は難治性の MM 患者 **DVRd コホート** ASCT を伴う大量化学療法が適応で未治療の MM 患者 主要評価項目： **DVMP コホート** ORR（PR 以上） **DRd コホート** ORR（PR 以上） **DVRd コホート** VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合	治験薬投与例 **DVMP コホート** 67 例（4 例） **DRd コホート** 65 例（0 例） **DVRd コホート** 67 例（0 例）	**DVMP コホート** サイクル 1 Day 1 から DVMP 療法を開始し，ボルテゾミブ，メルファラン及び prednisone/プレドニゾロンは最大 9 サイクル継続。サイクル 10 以降は Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）のみ継続した。サイクル 1～9 は 1 サイクルを 42 日間，サイクル 10 以降は 1 サイクルを 28 日間とした。Dara-SC 製剤は，サイクル 1 では 1 週間隔，サイクル 2～9 では 3 週間隔，サイクル 10 以降は Day 1 に皮下投与。ボルテゾミブは，サイクル 1 では Day 1，4，8，11，22，25，29 及び 32，サイクル 2～9 では Day 1，8，22，及び 29 に 1.3 mg/m^2 を皮下投与。メルファラン及び prednisone/プレドニゾロンは，各サイクル（サイクル 1～9）の Day 1～4 にそれぞれ 9 mg/m^2 及び 60 mg/m^2 を経口投与。

表 2.5.1-2 臨床データパッケージに含めた試験の概要（続き）

試験番号（資料区分）／実施地域／実施時期	試験デザイン／対象患者／評価項目	有効性評価対象被験者数（日本人）	用法・用量及び治験薬投与期間
			DRd コホート サイクル 1 Day 1 から DRd 療法を開始。1 サイクルを 28 日間とし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）は，サイクル 1 及び 2 では 1 週間隔，サイクル 3～6 では 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。レナリドミドは，各サイクルの Day 1～21 に 25 mg を経口投与。デキサメタゾンは，各サイクルの Day 1，8，15 及び 22 に 40 mg を静脈内又は経口投与。なお，ダラツムマブ投与期間中にデキサメタゾンを投与する場合は，ダラツムマブ投与日に半量（20 mg）のデキサメタゾンを投与し，その翌日に残りの半量（20 mg）を投与。 **DVRd コホート** サイクル 1 Day 1 から DVRd 療法を開始し，最大 4 サイクル継続。1 サイクルを 21 日間とし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を，サイクル 1～3 では 1 週間隔，サイクル 4 では Day 1 に皮下投与。ボルテゾミブは，各サイクルの Day 1，4，8 及び 11 に 1.3 mg/m^2 を皮下投与。レナリドミドは，各サイクルの Day 1～14 に 25 mg を経口投与。デキサメタゾンは，各サイクルの Day 1，2，8，9，15 及び 16 に 20 mg を静脈内又は経口投与。

ASCT：自家造血幹細胞移植，CR：complete response，C_{trough}：血清中トラフ濃度，Dara-IV：ダラツムマブ点滴静注，Dara-SC：ダラツムマブ皮下注，DKd：ダラツムマブ-カルフィルゾミブ-デキサメタゾン，DRd：ダラツムマブ-レナリドミド-デキサメタゾン，DVMP：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，DVRd：ダラツムマブ-ボルテゾミブ-レナリドミド-デキサメタゾン，IMiD：免疫調節薬，IRR：infusion-related reaction，MM：多発性骨髄腫，ORR：全奏効率，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，PI：プロテアソーム阻害剤，PK：薬物動態，PR：partial response，rHuPH20：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

a 54767414MMY1004 試験では Part 1，Part 2 及び Part 3 を設定したが，本申請では Part 3 の結果は得られておらず省略した。

b 54767414MMY2040 試験では DVMP コホート，DRd コホート，DVRd コホート及び DKd コホートを設定したが，本申請では DKd コホートの結果は得られておらず省略した。

2.5.1.4.3 規制当局によるガイダンス及び助言

2.5.1.4.3.1 海外規制当局との協議

米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品委員会（CHMP）と，それぞれ 2017 年 2 月，2017 年 3 月に Dara-SC 製剤の承認取得を目的とした MMY3012 試験及び 54767414MMY2040 試験（以下 MMY2040 試験）の試験デザインを含めた臨床データパッケージ案に対する協議を行った。その結果，重大な懸念は示されず，開発戦略骨子について合意した。

2.5.1.4.3.2 医薬品医療機器総合機構との協議

国内における Dara-SC 製剤の開発においては， PMDA と医薬品第 II 相試験終了後相談及び医薬品申請前相談をそれぞれ 2017 年 7 月，2020 年 2 月にそれぞれ実施している。

医薬品第 II 相試験終了後相談（2017 年 7 月）

rHuPH20 の取扱い，及び提示した臨床データパッケージ（案）に関する助言を得た（薬機審長発 第 0823001 号）。

rHuPH20 については添加剤ではなく有効成分に該当する旨，及び相談者が提示した臨床データパッケージ（案）をもって，Dara-SC 製剤の承認申請を行える可能性がある旨，助言を得ていた。なお，MMY3012 試験では，2 つの主要評価項目［全奏効率（ORR）及び血清中トラフ濃度（C_{trough}）の最高値］がいずれも事前に設定した非劣性の基準を満たした場合のみ，Dara-IV 製剤に対する Dara-SC 製剤の非劣性が示されたと判断する旨，治験実施計画書に明記する必要があるとの助言を受け，MMY3012 試験治験実施計画書の改訂を実施した。

医薬品申請前相談（2020 年 2 月）

臨床データパッケージに関し，相談者の提示する臨床データパッケージ（評価資料）（案）をもって，Dara-SC 製剤の承認申請を行うことは可能と考える旨の助言を得た（薬機審長発 第 0226001 号）。

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

5） Rule S, et al. Subcutaneous vs intravenous rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma: a time and motion study in the United Kingdom. J Med Econ. 2014:459-68.

6） Tjalma WAA, et al. Subcutaneous trastuzumab (Herceptin) versus intravenous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer: A time, motion and cost assessment study in a lean operating day care oncology unit. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;221:46-51.

7） 日本骨髄腫学会, 編. 多発性骨髄腫の診療指針 第 4 版. 東京: 文光堂; 2016 年

8） 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」

9） 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 29 年患者調査.

Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h29syobyo.pdf

10） がんの統計編集委員会, 編. がんの統計<2018 年版>. 公益財団法人がん研究振興財団; 2019 年

11） 日本血液学会, 編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 Web 版: Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html

12） National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines version 2.2020. Multiple Myeloma.

13） Moreau P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 ;28(suppl_4): iv52-iv61.

14） Kyle RA, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003;78:21-33.

15） Rajkumar SV. Patient education: Multiple myeloma symptoms, diagnosis, and staging (Beyond the Basics). Available at: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-symptoms-diagnosis-and-staging-beyond-the-basics#H18. Last updated 19 Jul 2018. Accessed 21 Nov 2019.

16） Kumar SK, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. Leukemia. 2012;26:149-57.

17） Usmani S, et al. Analysis of real-world data on overall survival in multiple myeloma patients with ≥3 prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory drug (IMiD), or double refractory to a PI and an IMiD. Oncologist. 2016;21:1355-61.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請に際し，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

母集団薬物動態（popPK）モデルにより推定した，Dara-SC 製剤を投与したときのダラツムマブの絶対的バイオアベイラビリティは 68.9%であった（【2.7.2.3.1.1】）。

参考文献

該当なし。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本申請にあたり，国内第 I 相試験（54767414MMY1008 試験，以下 MMY1008 試験），海外第 Ib 相試験（54767414MMY1004 試験，以下 MMY1004 試験），日本を含む国際共同第 III 相試験（MMY3012 試験）及び日本を含む国際共同第 II 相試験（MMY2040 試験）にて MM 患者を対象に Dara-SC 製剤を投与したときの血清中ダラツムマブの PK 及び免疫原性，並びに rHuPH20 の免疫原性を評価した。なお，Dara-SC 製剤を投与したとき，rHuPH20 は全身循環にほとんど移行しないと考えられるため，本申請にあたり rHuPH20 の PK は評価していない（【2.7.2.3.1.1】）。

2.5.3.1　薬物動態学的特性

2.5.3.1.1　吸収

MM 患者を対象に Dara-SC 製剤を投与したとき，初回投与後の血清中ダラツムマブ濃度の最高血清中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は約 3 日であった（【2.7.2.2.1.1】及び【2.7.2.2.2.1】）。また，ダラツムマブの popPK モデルにより推定した吸収速度定数及び絶対的バイオアベイラビリティは 0.012 h^{-1} 及び 68.9%であった（【2.7.2.3.1.1】）。

2.5.3.1.2　分布

ダラツムマブの popPK モデルにより推定した中央及び末梢コンパートメントの分布容積の母集団平均は，それぞれ 5.25 L 及び 3.78 L であった。中央コンパートメントの分布容積は血漿容積に近い値を示し，体重及び性別と相関した（【2.7.2.3.1.2】）。

2.5.3.1.3　消失・排泄

Dara-SC 製剤を投与したとき，ダラツムマブは時間及び用量依存的な非線形の消失過程を示した（【2.7.2.3.1.4】）。popPK モデルにおいて，ダラツムマブの消失は線形クリアランス及び時間依存的ミカエリス－メンテン型非線形クリアランスの和で記述された（【2.7.2.3.1.3】）。線形クリアランスは IgG の非特異的消失過程を示しており，popPK モデルにより推定した線形クリアランスの母集団平均は 4.96 mL/h（体重 78.6 kg の被験者における値）であった。また，ミカエリス－メンテン型非線形クリアランスは可飽和型の標的介在性クリアランスを示している。線形クリアランスは体重，ベースラインのアルブミン値及び骨髄腫の型と相関した。

2.5.3.1.4　反復投与

MM 患者を対象に Dara-SC 製剤 1800 mg を週に 1 回反復投与したとき，血清中ダラツムマブ濃度の累積が認められ，8 回目の投与後の血清中ダラツムマブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7d}$）は，初回投与後と比較しておよそ 5～7 倍増加した（【2.7.2.2.1.1】及び【2.7.2.2.2.1】）。

2.5.3.1.5　薬物相互作用

Dara-SC 製剤を単剤療法又は他の抗悪性腫瘍剤との併用療法［DRd，DVMP 又はダラツムマブ，ボルテゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン（DVRd）療法］にて反復投与したときのダラツムマブの C_{trough} は，いずれの併用療法においても Dara-SC 製剤を単剤療法にて投与したときと同程度であった（【2.7.2.3.2.2】図 2.7.2-9）。

ダラツムマブは IgG モノクローナル抗体であり薬物代謝酵素又はトランスポーターの直接的な阻害，誘導作用は有していないと考えられる。また，ダラツムマブの作用機序から血中サイトカイン量の変動を介して薬物代謝酵素やトランスポーターの発現量を変動させることは想定されない。すなわち Dara-SC 製剤の投与が，併用薬の PK に対して臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

また，rHuPH20 は全身循環にほとんど移行しないと考えられることから，rHuPH20 についても薬物代謝酵素やトランスポーターを介した薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられる（【2.7.2.3.1.6】）。

2.5.3.2　母集団薬物動態解析及び曝露－応答解析

MM 患者を対象としたダラツムマブの popPK 解析において，Dara-SC 製剤投与後の血清中ダラツムマブ濃度－時間推移は，過去に Dara-IV 製剤を投与した試験データを用いて構築した 2 つの消失過程（線形クリアランス及び時間依存的ミカエリス－メンテン型非線形クリアランス）を有する 2 コンパートメントモデルに皮下投与による 1 次吸収過程を組み込んだモデルにより記述された。popPK モデルにより推定した Dara-SC 製剤投与後のダラツムマブの絶対的バイオアベイラビリティは 68.9%であった。モデルに基づくシミュレーションの結果，Dara-SC 製剤 1800 mg を 1 週間隔で 8 回，続いて 2 週間隔で 8 回，以降は 4 週間隔で投与したとき，血清中ダラツムマブ濃度は 1 週間隔での投与期間中に累積により上昇し，投与間隔の延長に伴い徐々に低下し，4 週間隔投与移行後 5 カ月後に定常状態に達すると予測された。Dara-IV 製剤 16 mg/kg を同投与スケジュールで投与したときと比較して，血清中ダラツムマブ濃度の変動が小さく，投与期間を通じてトラフ濃度が高値となると推定された。また，Dara-SC 製剤 1800 mg を同投与スケジュールで投与したとき，大部分（80%超）の被験者で，1 週間隔での最終投与（8 回目投与）後の標的占有率 99%超かつ 4 週間隔投与の定常状態時の標的占有率 90%超を達成可能であると推定された（【2.7.2.3.2.1】）。

共変量解析の結果，ベースライン時のアルブミン値，体重及び骨髄腫の型（IgG 型又は非 IgG 型）が線形クリアランスに，体重及び性別が中央コンパートメントの分布容積に影響を及ぼすことが示されたが，いずれの共変量についても Dara-SC 製剤を投与したときの血清中ダラツムマブ濃度に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられ，これらの共変量に基づく用量調節は不要と考えられた（【2.7.2.3.2.2】）。

MM 患者を対象とした有効性に関する曝露－応答（Exposure-response，ER）解析の結果，Dara-SC 製剤 1800 mg を単剤療法又は併用療法にて投与したとき，Dara-IV 製剤 16 mg/kg を投与したときと同様，ダラツムマブの有効性発現に十分な曝露量が得られると推定された（【2.7.2.3.2.3(1)】）。

MM 患者を対象とした安全性に関する ER 解析の結果，Dara-SC 製剤 1800 mg を単剤療法又は併用療法にて投与したときの血清中ダラツムマブの曝露量と有害事象の発現率との間に明らかな関連は認められなかった（【2.7.2.3.2.3(2)】）。

2.5.3.2.1　ダラツムマブの薬物動態，有効性及び安全性に対する体重の影響

他の抗体医薬品において，体重による用量調節をせず固定用量にて投与したとき，低体重の被験者で曝露量が高値となる傾向が一般的に認められており，ダラツムマブでも同様の傾向が認め

られた[1)]。ダラツムマブの popPK モデルにて体重は分布容積及び線形クリアランスに対する有意な共変量であり，Dara-SC 製剤 1800 mg を単剤療法又は併用療法にて投与したとき，低体重の被験者ほど血清中ダラツムマブ濃度が高値となる傾向が認められた（【2.7.2.3.2.4(1)】）。一方，体重と Dara-SC の有効性との間には明らかな関連は認められなかった。また，重篤な有害事象及びグレード 3 以上の治験薬に関連した有害事象の発現率は体重によらず Dara-SC 群と Dara-IV 群で同程度であった。特に低体重の被験者において Dara-SC 群における好中球減少症の発現率が Dara-IV 群と比較して高い傾向が認められたが，好中球減少症の発現率とダラツムマブの曝露量との間に明らかな関連は認められず，低体重の被験者において好中球減少症の発現率が高かったことは，体重による曝露量の差に起因するものではないと考えられた（【2.7.2.3.2.4(2)】及び【2.7.2.3.2.4(3)】）。

以上の結果，及び ER 解析にてダラツムマブの曝露量と安全性の間に明らかな関連が認められなかったことから，体重による曝露量の変動は臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

2.5.3.3 ダラツムマブの薬物動態の国内外差

MMY3012 試験の Dara-SC 群から得られた血清中ダラツムマブ濃度について日本人と外国人を比較したとき，日本人における血清中ダラツムマブ濃度はいずれの時点においても外国人と比較して高値である傾向が認められた（【2.7.2.3.3】）。日本人で血清中ダラツムマブ濃度が高値であった理由は体重差に起因すると考えられた。

上述のとおり体重によるダラツムマブの曝露量の変動は臨床的に意義のあるものではないと考えられる。以上から，日本人及び外国人における血清中ダラツムマブ濃度の差は臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

2.5.3.4 免疫原性

2.5.3.4.1 抗ダラツムマブ抗体

2.5.3.4.1.1 ブリッジング ECLIA 法による測定結果

本項では従来の抗ダラツムマブ抗体検出法であるブリッジング電気化学発光免疫測定法（electrochemiluminescent immunoassay，ECLIA）法（【2.7.1.1.2.2】）を用いた評価結果を示す。

Dara-SC 製剤の投与を受け，抗ダラツムマブ抗体の評価が可能であった 449 例（単剤療法試験 259 例，併用療法試験 190 例）のうち，抗ダラツムマブ抗体陽性であった被験者は 1 例（0.2%，単剤療法試験）であった。この 1 例については中和抗体が検出された。Dara-SC を投与したときの免疫原性に関するリスクは低く，これまでに Dara-IV で報告されている免疫原性の結果と一致するものであった（【2.7.2.4.1.1(1)】）。

2.5.3.4.1.2 再測定結果

本項では試料中に存在するダラツムマブによる干渉を受けにくい測定法として新たに開発した沈降及び酸解離（Precipitation and acid dissociation，PandA）法（【2.7.1.1.2.6】）を用いて再測定した結果を示す。なお，再測定時にはブリッジング ECLIA 法を用いた再測定も実施した。

Dara-SC 製剤の投与を受け，再測定時に抗ダラツムマブ抗体の評価が可能であった 439 例（単剤療法試験 248 例，併用療法試験 191 例）のうち，ブリッジング ECLIA 法及び PandA 法それぞれで 1 例（0.2%，単剤療法試験）が抗ダラツムマブ抗体陽性であった。それぞれの測定法で陽性

と判定された被験者は重複しておらず，ブリッジング ECLIA 法又は PandA 法のいずれかで抗ダラツムマブ抗体陽性と判定された被験者は 2 例（0.5%，いずれも単剤療法試験）であった（【2.7.2.4.1.1(2)】）。

この結果は，Dara-SC 製剤を投与したときの免疫原性に関するリスクは低いとするこれまでの結論を支持するものであった。

2.5.3.4.2 抗 rHuPH20 抗体

Dara-SC 製剤の投与を受け，抗 rHuPH20 抗体の評価が可能であった 442 例（単剤療法試験 255 例，併用療法試験 187 例）のうち，18 例（4.1%）で投与前の検体が抗 rHuPH20 抗体陽性であり，また投与後に抗 rHuPH20 抗体発現が認められた被験者は 30 例（6.8%，単剤療法試験 19 例，併用療法試験 11 例）であった。

Dara-SC 製剤の投与に関連した抗 rHuPH20 抗体発現率は概して低値であり，また，他のヒアルロニダーゼ配合製剤で報告されている薬剤投与に関連した抗ヒアルロニダーゼ抗体発現率と同程度であった[2),3)]（【2.7.2.4.1.2】）。

MMY3012 試験において，抗 rHuPH20 抗体の発現と IRR 又は治験薬に関連した有害事象の発現の間に明らかな関連は認められなかった。また，抗 rHuPH20 抗体陽性及び陰性被験者における血清中ダラツムマブ濃度は同程度であった。

参考文献

1） Wang DD, Zhang S, Zhao H, Men AY, Parivar K. Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. J Clin Pharmacol. 2009;49(9):1012-1024.

2） Rosengren S, Dychter SS, Printz MA, et al. Clinical immunogenicity of rHuPH20, a hyaluronidase enabling subcutaneous drug administration. AAPS J. 2015;17(5):1144-1156.

3） Rosengren S, Souratha J, Conway D, Muchmore DB, Sugarman BJ. Recombinant Human PH20: baseline analysis of the reactive antibody prevalence in the general population using healthy subjects. BioDrugs. 2018;32(1):83-89.

2.5.4 有効性の概括評価

MM 患者に Dara-SC を単独又は MM 標準治療レジメン併用下で実施（Dara-SC 製剤を使用）したときの有効性を評価した臨床試験を【表 2.5.1-2】に示す。

Dara-SC 単剤療法の有効性は，主に日本を含む国際共同第 III 相試験（MMY3012 試験）で Dara-IV の単剤療法（Dara-IV 製剤を使用）と比較した。また，海外第 Ib 相試験（MMY1004 試験）及び国内第 I 相試験（MMY1008 試験）の結果も提示した。MM 標準治療レジメンとの併用療法の有効性は，日本を含む国際共同第 II 相試験（MMY2040 試験）で評価した。

2.5.4.1 試験デザイン

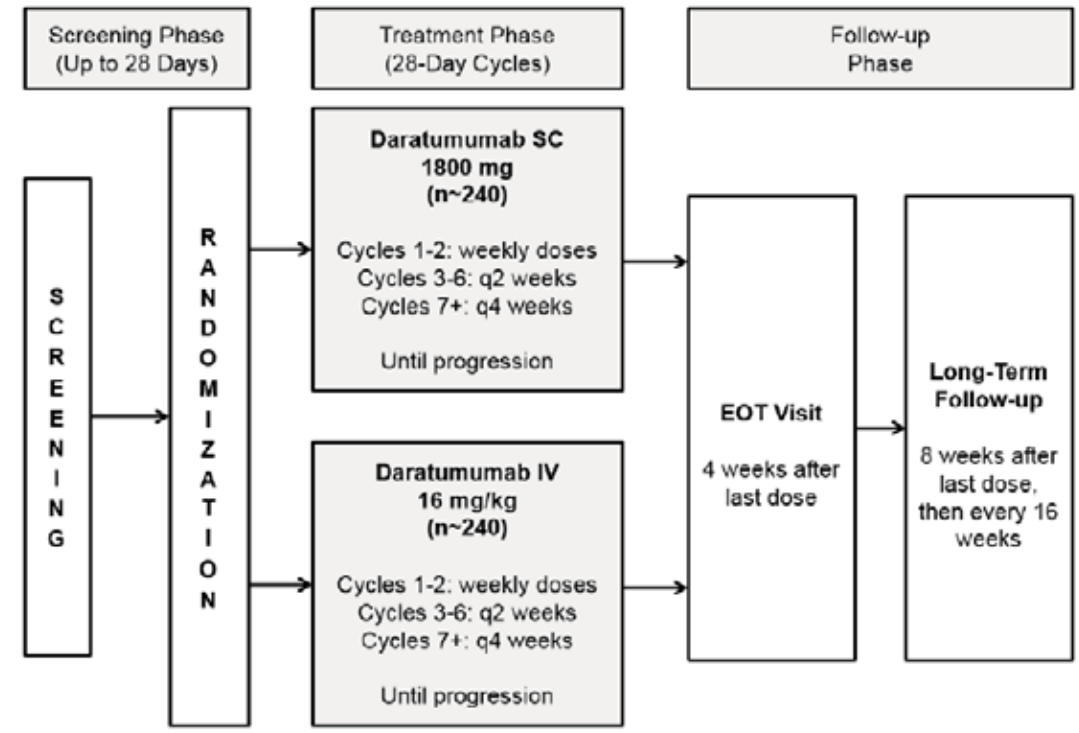
2.5.4.1.1 単剤療法

2.5.4.1.1.1 MMY3012 試験（国際共同第 III 相試験）

【2.7.3.1.1.1(1)】

MMY3012 試験はランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同，並行群間比較，国際共同第 III 相試験である。ORR 及びダラツムマブの最高 C_{trough}（サイクル 3 Day 1 投与前）を主要評価項目とし，Dara-IV 単剤療法に対する Dara-SC 単剤療法の非劣性を検討した。対象は，PI 及び IMiD を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する，又は PI 及び IMiD の両剤に治療抵抗性を示す再発又は難治性の MM 患者とした。計画時の組入れ予定被験者数は約 480 例とした。MMY3012 試験では事前に予定していたクリニカルカットオフを 2 回（主要解析，追加解析）実施し，それぞれの結果を 2.5 項に盛り込んだ。主要解析では 480 例のランダム化が完了した約 6 カ月後（2019 年 1 月 8 日），追加解析では日本人最終被験者のランダム化から約 6 カ月後（2019 年 7 月 8 日）にクリニカルカットオフを実施した。

MMY3012 試験のデザインの概要を図 2.5.4-1 に示す。



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: EOT= End-of-Treatment; q2=every 2; q4=every 4

図 2.5.4-1 MMY3012 試験のデザインの概要

MMY3012 試験は，スクリーニング期，治療期及び後観察期で構成され，スクリーニング期に被験者を Dara-SC 群又は Dara-IV 群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。層別因子は，ベースライン時の体重（≤65 kg，66～85 kg，>85 kg），前治療数（4 ライン以下，4 ライン超）及び MM の種類（IgG 型，非 IgG 型）とした。

海外で実施した用量漸増第 Ib 相試験である MMY1004 試験の結果に基づき，固定用量の Dara-SC 製剤に含まれるダラツムマブの用量は 1800 mg とした（2.5.4.1.1.2）。Dara-SC 群では Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を腹部に皮下投与し，Dara-IV 群では被験者の体重に基づいて算出された用量（16 mg/kg）の Dara-IV 製剤を持続静脈内投与した。治験薬の投与は，いずれの群でも 1 サイクルを 28 日間とし，サイクル 1～2 では 1 週間隔，サイクル 3～6 では 2 週間隔，サイクル 7 以降では 4 週間隔で実施した。治験薬の投与量の増減は行わないこととしたが，ダラツムマブに関連する毒性管理のため投与延期及び休薬は可能とした。疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる，又はその他の治験薬投与中止基準に合致する場合は治験薬投与を中止した。

抗腫瘍効果及び疾患進行は，国際骨髄腫作業部会（IMWG）の治療効果判定規準に基づき判断した。抗腫瘍効果及び疾患進行の解析には，バリデートされたコンピュータ・アルゴリズム判定を用いた。疾患評価は中央検査機関による測定結果に基づき実施し，治験薬の投与継続については IMWG の治療効果判定規準に従い治験担当医師が判断した。

MMY3012 試験の主要評価項目は，ORR［partial response（PR）以上の奏効が認められた被験者の割合］及びダラツムマブの最高 C_{trough}（サイクル 3 Day 1 投与前：1 週間隔の投与終了時）とした。ORR は抗腫瘍効果を評価する直接的な指標であり，疾患評価スケジュール又は疾患進行

等による患者の脱落による影響を受けにくい。また，ORR は PFS や全生存期間（OS）などの長期転帰との相関性も高く[1)]，先行する他剤皮下投与の非劣性試験でも主要評価項目として使用されていることから，主要評価項目の 1 つとした。ダラツムマブの最高 C_{trough} は，Dara-IV 製剤投与後の ER 解析において MM 患者で ORR との相関が示されたことから，主要評価項目の 1 つとした。なお，治験薬投与を終了し，次の抗 MM 治療を開始した後に初めて PR 以上の奏効が認められた被験者は，奏効例として扱わないこととした。主な副次評価項目は，IRR の発現割合，PFS，very good partial response（VGPR）以上の奏効が認められた被験者の割合，及び OS とした。また，被験者の治療満足度をがん治療満足度質問票改変版（改変 CTSQ）で評価した。

2.5.4.1.1.2 MMY1004 試験（海外第 Ib 相試験）

【2.7.3.1.1.1(2)】

MMY1004 試験は非盲検，用量漸増，非ランダム化，多施設共同，海外第 Ib 相試験であり，ダラツムマブ及び rHuPH20 を皮下投与したときの安全性，PK 及び有効性を評価した。対象は，18 歳以上で，PI 及び IMiD を含む 2 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者とした。

MMY1004 試験は Part 1 及び Part 2 で構成され，Part 1 ではダラツムマブ（1200 mg 又は 1800 mg）と rHuPH20 を用時混合して皮下投与し，Dara-SC の至適用量を検討した。Part 2 では，Part 1 の結果から選択した用量を含有する Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を皮下投与したときの PK，安全性及び有効性を評価した。2.5 項では Part 2 の結果のみを示す。

治験薬の投与は MMY3012 試験と同様，1 サイクルを 28 日間とし，サイクル 1～2 では 1 週間隔，サイクル 3～6 では 2 週間隔，サイクル 7 以降では 4 週間隔で実施した。疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる，又はその他の治験薬投与中止基準に合致する場合は治験薬投与を中止した。

MMY1004 試験ではクリニカルカットオフを 2 回実施した。1 回目は最初の被験者の同意取得から約 2 年 2 カ月後（2017 年 12 月 13 日），2 回目は 1 回目のクリニカルカットオフから約 1 年後（2018 年 12 月 14 日）であった。本申請では，2 回目のクリニカルカットオフのデータを提示した。

2.5.4.1.1.3 MMY1008 試験（国内第 I 相試験）

【2.7.3.1.1.1(3)】

MMY1008 試験は非盲検，非ランダム化，多施設共同，国内第 I 相試験であり，Dara-SC の忍容性，安全性，PK 及び有効性を評価した。対象は，20 歳以上で，PI 及び IMiD を含む 2 ライン以上の前治療歴を有し，確立された治療選択肢がない再発又は難治性の日本人 MM 患者とした。

Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）の投与は MMY3012 試験と同様，1 サイクルを 28 日間とし，サイクル 1～2 では 1 週間隔，サイクル 3～6 では 2 週間隔，サイクル 7 以降では 4 週間隔で実施した。疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる，又はその他の治験薬投与中止基準に合致する場合は治験薬投与を中止した。

MMY1008 試験では，2018 年 10 月 31 日にクリニカルカットオフを実施し，本申請では，このクリニカルカットオフ時点のデータを提示した。

2.5.4.1.2 併用療法

2.5.4.1.2.1 MMY2040 試験（国際共同第 II 相試験）

【2.7.3.1.1.2(1)】

MMY2040 試験は非盲検，非ランダム化，多施設共同，国際共同第 II 相試験であり，MM 標準治療併用下の Dara-SC の有効性及び安全性を評価した。本治験では，MM 標準治療の種類により 3 コホートを設定した。各コホートの対象及び Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を含む治験薬投与スケジュールを以下に示す。

DVMP コホート

- 対象：ASCT を伴う大量化学療法が非適応で未治療の MM 患者
- 投与スケジュール：サイクル 1 Day 1 から DVMP 療法を開始し，ボルテゾミブ，メルファラン及び prednisone/プレドニゾロンは最大で 9 サイクル継続した。サイクル 10 以降はダラツムマブのみ継続した。いずれの治験薬も，疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる，又はその他の治験薬投与中止基準に合致する場合は中止した。サイクル 1～9 は 1 サイクルを 42 日間，サイクル 10 以降は 1 サイクルを 28 日間とした。ダラツムマブは，サイクル 1 では Day 1，8，15，22，29 及び 36，サイクル 2～9 では Day 1 及び 22，サイクル 10 以降は Day 1 に 1800 mg を rHuPH20（30,000 U）とともに皮下投与した。ボルテゾミブは，サイクル 1 では Day 1，4，8，11，22，25，29 及び 32，サイクル 2～9 では Day 1，8，22 及び 29 に 1.3 mg/m^2 を皮下投与した。メルファラン及び prednisone/プレドニゾロンは，各サイクル（サイクル 1～9）の Day 1～4 にそれぞれ 9 mg/m^2 及び 60 mg/m^2 を経口投与した。

DRd コホート

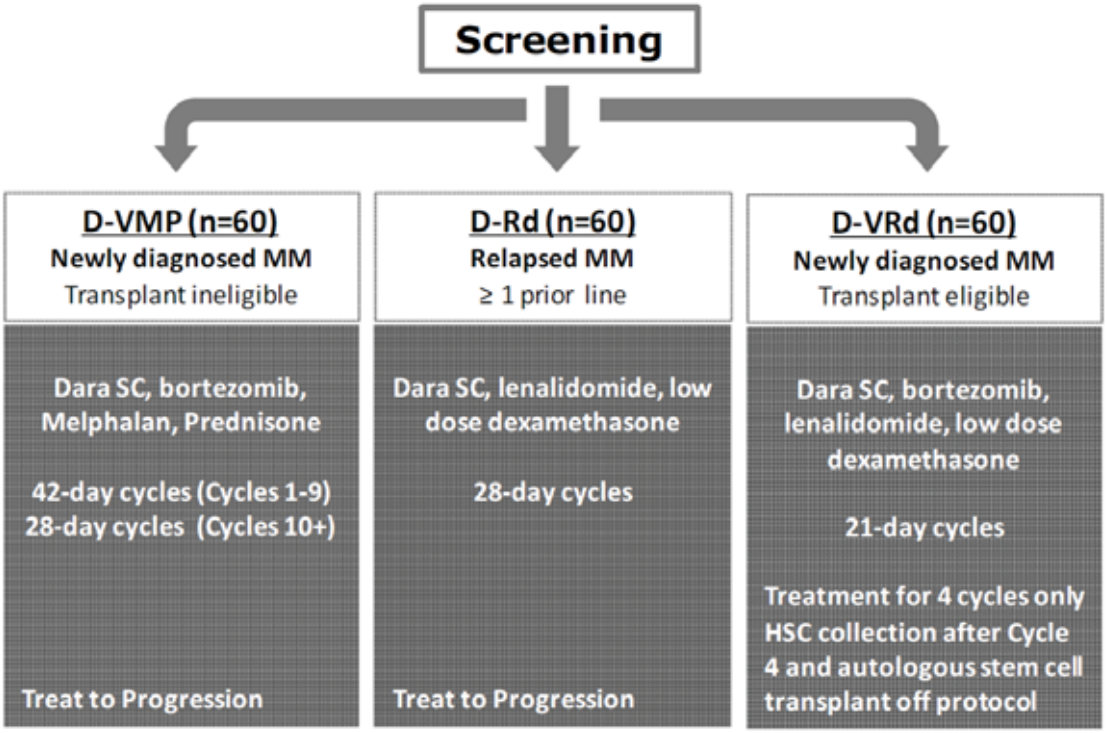
- 対象：再発又は難治性の MM 患者
- 投与スケジュール：治験薬の投与は，疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで実施した。1 サイクルを 28 日間とした。ダラツムマブは，サイクル 1 及び 2 では Day 1，8，15 及び 22，サイクル 3～6 では Day 1 及び 15，サイクル 7 以降は Day 1 に 1800 mg を rHuPH20（30,000 U）とともに皮下投与した。レナリドミドは，各サイクルの Day 1～21 に 25 mg を経口投与した。デキサメタゾンは，各サイクルの Day 1，8，15 及び 22 に 40 mg を静脈内又は経口投与した。なお，ダラツムマブ投与期間中にデキサメタゾンを投与する場合は，ダラツムマブ投与日に半量（20 mg）のデキサメタゾンを投与し，その翌日に残りの半量（20 mg）を投与した。

DVRd コホート

- 対象：ASCT を伴う大量化学療法が適応で未治療の MM 患者

・ 投与スケジュール：サイクル 1 Day 1 からサイクル 4 完了まで 1 サイクル 21 日間として治験薬を投与した。ただし，疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる，又はその他の治験薬投与中止基準に合致した場合は，サイクル 4 完了前に治験薬投与を中止した。ダラツムマブは，サイクル 1～3 では Day 1，8 及び 15，サイクル 4 では Day 1 に 1800 mg を rHuPH20（30,000 U）とともに皮下投与した。ボルテゾミブは，各サイクルの Day 1，4，8 及び 11 に 1.3 mg/m^2 を皮下投与した。レナリドミドは，各サイクルの Day 1～14 に 25 mg を経口投与した。デキサメタゾンは，各サイクルの Day 1，2，8，9，15 及び 16 に 20 mg を静脈内又は経口投与した。

MMY2040 試験のデザインの概要を図 2.5.4-2 に示す。



Dara SC=daratumumab and recombinant human hyaluronidase PH20 for subcutaneous injection: co-formulated; D-VMP=Dara SC, bortezomib, melphalan, and prednisone; Dara-Rd=Dara SC, lenalidomide, and dexamethasone; D-VRd=Dara SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; HSC=hematopoietic stem cell; MM=multiple myeloma.

図 2.5.4-2 MMY2040 試験のデザインの概要

MMY2040 試験では，DVMP，DRd 及び DVRd コホートにそれぞれ約 60 例を組入れ完了後 6 カ月以上経過した時点（2019 年 3 月 4 日）でクリニカルカットオフを実施した。本申請では，このクリニカルカットオフ時点のデータを提示した。

2.5.4.2 統計学的手法

2.5.4.2.1 単剤療法

2.5.4.2.1.1 MMY3012 試験（国際共同第 III 相試験）

【2.7.3.1.2.1(1)】

MMY3012 試験の主要評価項目は ORR 及びダラツムマブの最高 C_{trough} である。ORR の非劣性は，Dara-IV に対する Dara-SC の相対リスク（ORR の比）の 95%信頼区間（CI）下限値が 60%以上であった場合に示されることとした。これは，再発又は難治性の MM 患者を対象に Dara-IV の単剤療法を検討した 54767414MMY2002 試験の ORR［29.2%（95% CI：20.8，38.9）］を参考に定義した【CTD 1.13 2016 年 12 月 20 日承認申請時 CTD 2.7.3】。また，Dara-IV に対する Dara-SC の非劣性は，有意水準 0.025（片側）の仮説検定で示すこととした。ORR の主解析は Farrington-Manning 検定に基づき実施し，Dara-IV に対する Dara-SC の相対リスク（ORR の比），その 95% CI 及び p 値を示した。もう 1 つの主要評価項目である最高 C_{trough}（サイクル 3 Day 1 投与前）で非劣性が示される条件は，Dara-IV に対する Dara-SC の幾何平均比について，その中央値の 90% CI 下限値が 80%以上であった場合とした。

また，ORR の部分集団解析を実施した。各部分集団は，性別，年齢，人種，地域，ベースライン時の体重，ベースライン時の腎機能，国際病期分類（ISS）に基づく病期，前治療のライン数，MM の種類，細胞遺伝学的リスク及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）スコア別に設定した。

両方の主要評価項目（ORR 及び最高 C_{trough}）で Dara-IV に対する Dara-SC の非劣性が示された場合は，主な副次評価項目について試験全体の有意水準を 0.05（両側）として以下に示す順に階層的手順で検定を実施した。統計学的手法の詳細は【CTD 2.7.3.1.2.1(1)】に記載した。

- IRR の発現割合
- PFS
- VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合
- OS

また，全体集団との一貫性を示すため，日本人集団を対象とした解析を実施した。

2.5.4.2.2 併用療法

2.5.4.2.2.1 MMY2040 試験（国際共同第 II 相試験）

【2.7.3.1.2.2(1)】

各コホートの被験者数を約 60 例と設定した。DVMP コホートの被験者数を 60 例とすると，ORR は最大 70%であるという帰無仮説に対し，ORR は少なくとも 90%であるという対立仮説を有意水準 0.05（片側），98%以上の検出力で検定可能である。DRd コホートの被験者数を 60 例とすると，ORR は最大 75%であるという帰無仮説に対し，ORR は少なくとも 90%であるという対立仮説を有意水準 0.05（片側），90%以上の検出力で検定可能である。DVRd コホートの被験者数を 60 例とすると，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は最大 50%であるという帰

無仮説に対し，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は少なくとも 70%であるという対立仮説を有意水準 0.05（片側），93%以上の検出力で検定可能である。

2.5.4.2.2.2 点滴静注製剤を用いた過去の臨床試験との比較

【2.7.3.3.1.1】

2.5 項では，MM 標準治療下で Dara-SC を併用した MMY2040 試験の DVMP コホート及び DRd コホートの結果について，同じ MM 標準治療下で Dara-IV を併用した過去の臨床試験［54767414MMY3007 試験（以下 MMY3007 試験）DVMP 群及び 54767414MMY3003 試験（以下 MMY3003 試験）DRd 群］の結果と比較した。MMY3007 試験は ASCT を伴う大量化学療法が非適応で未治療の MM 患者を対象に DVMP 療法の有効性を検討した国際共同第 III 相試験，MMY3003 試験は再発又は難治性の MM 患者を対象に DRd 療法の有効性を検討した国際共同第 III 相試験であった。

各試験の観察期間の中央値は，MMY2040 試験 DVMP コホート 6.90 カ月，DRd コホート 7.13 カ月，MMY3007 試験 DVMP 群 16.62 カ月，MMY3003 試験 DRd 群 13.60 カ月であった（【CTD 1.13 2018 年 12 月 14 日一部変更承認申請時 CTD 5.3.5.1.1-1-1】，【CTD 1.13 2016 年 12 月 20 日承認申請時 CTD 5.3.5.1.1-1】）。このように試験間の観察期間が異なるため，2.5 項では各被験者の治験薬の投与開始から 6 カ月までのデータを解析し，その結果を比較した。

また，試験間の統一を図るため，治験薬を 1 回以上投与された被験者（安全性解析対象集団）を解析対象とした。MMY3007 試験については，ボルテゾミブのロット情報が特定できなかった日本人被験者 26 例（このうち DVMP 群は 13 例）を除外して解析した。その結果，各試験の安全性解析対象集団は，MMY2040 試験 DVMP コホート 67 例，MMY3007 試験 DVMP 群 333 例，MMY2040 試験 DRd コホート 65 例，MMY3003 試験 DRd 群 283 例であった。

2.5.4.3 被験者の内訳及び試験対象集団の特性

2.5.4.3.1 単剤療法

2.5.4.3.1.1 MMY3012 試験主要解析（国際共同第 III 相試験）

【2.7.3.2.1.1(1)】

国際共同試験である MMY3012 試験には日本も参加した。そのため主要解析結果を示した本項及び 2.5.4.4.1.1，追加解析結果を示した 2.5.4.3.1.2 及び 2.5.4.4.1.2 では，日本人を含む全体集団及び日本人集団の結果をそれぞれ提示した。

全体集団

スクリーニングした 655 例のうち 522 例を Dara-SC 群（263 例）及び Dara-IV 群（259 例）にランダム化した［intent-to-treat（ITT）解析対象集団］。このうち Dara-SC 群 260 例，Dara-IV 群 258 例（以下同順）に治験薬を投与し，安全性解析対象集団とした。主要解析のクリニカルカットオフ時点［被験者全体の観察期間の中央値（範囲）：7.458（0.03～13.86）カ月］で治験薬の

投与を中止していた被験者は 149 例（57.3%），147 例（57.0%）であり，最も多い投与中止理由はいずれの群でも疾患進行［112 例（43.1%），114 例（44.2%）］であった（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1 被験者の内訳［MMY3012 試験主要解析，安全性解析対象集団］

	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: safety	258	260	518
Subjects who are still on treatment	111 (43.0%)	111 (42.7%)	222 (42.9%)
Subjects who discontinued treatment	147 (57.0%)	149 (57.3%)	296 (57.1%)
Reason for discontinuation			
Adverse event	21 (8.1%)	18 (6.9%)	39 (7.5%)
Death	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
Physician decision	4 (1.6%)	9 (3.5%)	13 (2.5%)
Progressive disease	114 (44.2%)	112 (43.1%)	226 (43.6%)
Withdrawal by subject	5 (1.9%)	7 (2.7%)	12 (2.3%)
Other	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as the denominators.
[TSIDS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDS01.SAS] 05MAR2019, 16:42

MMY3012 試験の全体集団は一般的な MM 患者集団の特徴を示しており，その人口統計学的特性は Dara-SC 群と Dara-IV 群の間でおおむね同様であった。ITT 解析対象集団 522 例の年齢の中央値（範囲）は 67.0（33～92）歳，75 歳以上の被験者の割合は 20.3%であった。男性（54.6%）がやや多く，大部分は白人（78.2%）であった。体重の中央値（範囲）は 72.60（28.6～138.0）kg，体重カテゴリー別の被験者割合は≤65 kg が 35.8%，>65～85 kg が 39.8%，>85 kg が 24.4%であった。ベースラインの疾患特性は，高リスク染色体異常［del(17p)，t(4; 14)又は t(14; 16)］を有する被験者の割合［Dara-SC 群 26.3%（52/198 例），Dara-IV 群 17.3%（35/202 例）］を除き，大きな群間差は認められなかった。MM に対する前治療数の中央値（範囲）は 4.0（1～15）ラインであった。

日本人集団

スクリーニングした日本人 52 例のうち 42 例を Dara-SC 群（18 例）及び Dara-IV 群（24 例）（以下同順）にランダムに割り付けた（ITT 解析対象集団）。この 42 例全例に治験薬を投与し，安全性解析対象集団とした。主要解析のクリニカルカットオフ時点［日本人被験者全体の観察期間の中央値（範囲）：3.285（0.39～8.80）カ月］で治験薬の投与を中止していた被験者は 5 例（27.8%），9 例（37.5%）であり，最も多い投与中止理由はいずれの群でも疾患進行［3 例（16.7%），8 例（33.3%）］であった（表 2.5.4-2）。

表 2.5.4-2 被験者の内訳［MMY3012 試験主要解析，安全性解析対象集団（日本人）］

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: safety	24	18	42
Subjects who are still on treatment	15 (62.5%)	13 (72.2%)	28 (66.7%)
Subjects who discontinued treatment	9 (37.5%)	5 (27.8%)	14 (33.3%)
Reason for discontinuation			
Death	1 (4.2%)	0	1 (2.4%)
Physician decision	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)
Progressive disease	8 (33.3%)	3 (16.7%)	11 (26.2%)
Withdrawal by subject	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as the denominators.
[TSIDS01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIDS01_JPN.SAS] 14JUN2019, 15:07

ITT 解析対象集団 42 例の人口統計学的特性は，Dara-SC 群と Dara-IV 群の間でおおむね同様であった。年齢の中央値（範囲）は 70.5（33～84）歳，75 歳以上の被験者の割合は 28.6%であった。女性（52.4%）がやや多かった。体重の中央値（範囲）は 52.90（32.8～83.2）kg，体重カテゴリー別の被験者割合は≤65 kg が 85.7%，>65～85 kg が 14.3%，>85 kg が 0%であった。ベースラインの疾患特性は，高リスク染色体異常［del(17p)，t(4; 14)又は t(14; 16)］を有する被験者の割合［Dara-SC 群 37.5%（6/16 例），Dara-IV 群 16.7%（4/24 例）］を除き，大きな群間差は認められなかった。MM に対する前治療数の中央値（範囲）は 4.0（1～15）ラインであった。

体重の中央値は全体集団（72.60 kg）と比較して日本人集団（52.90 kg）で低く，≤65 kg の被験者割合は全体集団（35.8%）と比較して日本人集団［85.7%，Dara-SC 群 94.4%（17/18 例），Dara-IV 群 79.2%（19/24 例）］で高かった。その他の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，全体集団と日本人集団でおおむね同様であった。

2.5.4.3.1.2 MMY3012 試験追加解析（国際共同第 III 相試験）

【2.7.3.2.1.2(1)】

全体集団

追加解析のクリニカルカットオフ時点［被験者全体の観察期間の中央値（範囲）：13.733（0.03～19.38）カ月］で治験薬の投与を中止していた被験者は Dara-SC 群 198 例（76.2%），Dara-IV 群 199 例（77.1%）（以下同順）であり，最も多い投与中止理由はいずれの群でも疾患進行［160 例（61.5%），161 例（62.4%）］であった（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-3 被験者の内訳［MMY3012 試験追加解析，安全性解析対象集団］

	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: safety	258	260	518
Subjects who are still on treatment	59 (22.9%)	62 (23.8%)	121 (23.4%)
Subjects who discontinued treatment	199 (77.1%)	198 (76.2%)	397 (76.6%)
Reason for discontinuation			
Adverse event	22 (8.5%)	19 (7.3%)	41 (7.9%)
Death	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
Physician decision	5 (1.9%)	9 (3.5%)	14 (2.7%)
Progressive disease	161 (62.4%)	160 (61.5%)	321 (62.0%)
Withdrawal by subject	7 (2.7%)	7 (2.7%)	14 (2.7%)
Other	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as the denominators.
[TSIDS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSIDS01.SAS] 24SEP2019, 10:43

全体集団の人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び MM に対する前治療は，いずれも主要解析と同様であった。

日本人集団

追加解析のクリニカルカットオフ時点［日本人被験者全体の観察期間の中央値（範囲）：8.706（2.00～14.09）カ月］で治験薬の投与を中止していた被験者は Dara-SC 群 9 例（50.0%），Dara-IV 群 13 例（54.2%）（以下同順）であり，最も多い投与中止理由はいずれの群でも疾患進行［7 例（38.9%），12 例（50.0%）］であった（表 2.5.4-4）。

表 2.5.4-4 被験者の内訳［MMY3012 試験追加解析，安全性解析対象集団（日本人）］

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: safety	24	18	42
Subjects who are still on treatment	11 (45.8%)	9 (50.0%)	20 (47.6%)
Subjects who discontinued treatment	13 (54.2%)	9 (50.0%)	22 (52.4%)
Reason for discontinuation			
Death	1 (4.2%)	0	1 (2.4%)
Physician decision	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)
Progressive disease	12 (50.0%)	7 (38.9%)	19 (45.2%)
Withdrawal by subject	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as the denominators.
[TSIDS01_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIDS01_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:13

日本人集団の人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び MM に対する前治療は，いずれも主要解析と同様であった。

2.5.4.3.1.3 MMY1004 試験 Part 2（海外第 Ib 相試験）

【2.7.3.2.1.3(1)】

MMY1004 試験の Part 2 では，25 例に治験薬を投与した。2 回目のクリニカルカットオフ時点では 76.0%が治験薬の投与を中止しており，主な中止理由は疾患進行（68.0%）であった。観察期間の中央値（範囲）は 14.19（2.4～18.5）カ月であった。

年齢の中央値（範囲）は 68.0（51～85）歳，75 歳以上の割合は 24.0%であった。過半数は男性（56.0%），大部分は白人（80.0%）であった。体重の中央値（範囲）は 70.90（52.0～104.8）kg であった。高リスク染色体異常［del(17p)，t(4; 14)又は t(14; 16)］を有する被験者の割合は 25.0%（4/16 例）であった。MM に対する前治療数の中央値（範囲）は 3.0（2～9）ラインであった。

2.5.4.3.1.4 MMY1008 試験（国内第 I 相試験）

【2.7.3.2.1.4(1)】

MMY1008 試験では，6 例に治験薬を投与した。クリニカルカットオフ時点では 50.0%が治験薬の投与を中止しており，中止理由はいずれの被験者も疾患進行であった。観察期間の中央値（範囲）は 12.90（6.2～12.9）カ月であった。

年齢の中央値は 73.0（42～81）歳，75 歳以上の割合は 50.0%であった。過半数は女性（66.7%）であった。体重の中央値（範囲）は 55.15（50.0～80.0）kg であった。高リスク染色体異常［t(4; 14)，t(14; 16)又は del(17p13)］を有する被験者は 66.7%であった。MM に対する前治療数の中央値（範囲）は 4.0（2～9）ラインであった。

2.5.4.3.2 併用療法

2.5.4.3.2.1 MMY2040 試験（国際共同第 II 相試験）

【2.7.3.2.2.1(1)】

MMY2040 試験では，199 例（DVMP コホート 67 例，DRd コホート 65 例，DVRd コホート 67 例）に治験薬を投与した。なお，DVRd 療法は国内未承認のため，DVRd コホートの結果については言及しないこととした。

クリニカルカットオフ時点で治験薬投与を継続していた被験者は，DVMP コホート 92.5%，DRd コホート 90.8%であった（表 2.5.4-5）。各コホートの観察期間の中央値（範囲）は，DVMP コホート 6.90（0.6～9.4）カ月，DRd コホート 7.13（0.7～9.0）カ月であった。

表 2.5.4-5 被験者の内訳［MMY2040 試験，全投与解析対象集団］

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
Analysis set: all treated	67	67	65
Subjects who completed treatment	65 (97.0%)	NA	NA
Subjects who are still on treatment	0	62 (92.5%)	59 (90.8%)
Subjects who discontinued treatment	2 (3.0%)	5 (7.5%)	5 (7.7%)
Reason for discontinuation			
Adverse event	1 (1.5%)	2 (3.0%)	4 (6.2%)
Death	0	1 (1.5%)	0
Progressive disease	1 (1.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.
Note: One subject in D-Rd cohort discontinued treatment due to progressive disease was recorded "completed" on eCRF treatment disposition page.
[TSIDS02.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDS02.SAS] 01MAY2019, 15:06

各コホートの人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び MM に対する前治療（DRd コホートのみ）を以下に示す。

DVMP コホート

年齢の中央値（範囲）は 75.0（66～86）歳，75 歳以上の割合は 50.7%であった。53.7%は女性であり，過半数が白人（68.7%）であった。体重の中央値（範囲）は 66.00（45.0～100.0）kg であった。高リスク染色体異常［del(17p)，t(4; 14)又は t(14; 16)］を有する被験者の割合は 19.5%（8/41 例）であった。

DRd コホート

年齢の中央値（範囲）は 69.0（33～82）歳，75 歳以上の割合は 21.5%であった。男性及び白人の割合はいずれも 69.2%であった。体重の中央値（範囲）は 80.60（53.6～142.9）kg であった。高リスク染色体異常［del(17p)，t(4; 14)又は t(14; 16)］を有する被験者の割合は 35.5%（11/31 例）であった。DRd コホートの対象は再発又は難治性の MM 患者であり，前治療数の中央値（範囲）は 1.00（1.0～5.0）ラインであった。

2.5.4.3.2.2 点滴静注製剤を用いた過去の臨床試験との比較

【2.7.3.3.1.1(1)】

各試験の安全性解析対象集団は，MMY2040 試験 DVMP コホート 67 例，MMY3007 試験 DVMP 群 333 例，MMY2040 試験 DRd コホート 65 例，MMY3003 試験 DRd 群 283 例であった。

DVMP 療法及び DRd 療法を受けた被験者の人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び MM に対する前治療を以下に示す。なお，前治療については，再発又は難治性の MM 患者を対象とした DRd 療法のみで言及した。

DVMP 療法

年齢の中央値（範囲）は，MMY2040 試験 75.0（66～86）歳，MMY3007 試験 71.0（40～93）歳（以下同順）であり，75 歳以上の割合は 50.7%，29.1%であった。女性の割合は 53.7%，54.4%，白人の割合は 68.7%，88.0%であった。体重の中央値（範囲）は 66.00（45.0～100.0）kg，70.00（38.5～142.0）kg であった。高リスク染色体異常［del(17p)，t(4; 14)又は t(14; 16)］を有する被験者の割合は MMY2040 試験 19.5%（8/41 例），MMY3007 試験 16.4%（49/298 例）であった。

DRd 療法

年齢の中央値（範囲）は，MMY2040 試験 69.0（33～82）歳，MMY3003 試験 65.0（34～89）歳（以下同順）であり，75 歳以上の割合は 21.5%，10.2%であった。男性の割合は 69.2%，60.1%，白人の割合は 69.2%，72.4%であった。体重の中央値（範囲）は MMY2040 試験 80.60（53.6～142.9）kg，MMY3003 試験 73.00（37.0～132.0）kg（以下同順）であった。高リスク染色体異常［del(17p)，t(4; 14)又は t(14; 16)］を有する被験者の割合は，MMY3003 試験（15.4%，35/227 例）と比較して MMY2040 試験（35.5%，11/31 例）で高かった。前治療数の中央値（範囲）は，MMY2040 試験 1.0（1～5）ライン，MMY3003 試験 1.0（1～11）ラインであった。

2.5.4.4 有効性の結果

2.5.4.4.1 単剤療法

2.5.4.4.1.1 MMY3012 試験主要解析（国際共同第 III 相試験）

MMY3012 試験の主要解析の結果，主要評価項目とした ORR 及びダラツムマブの最高 C_{trough}（サイクル 3 Day 1 投与前）の平均値は，いずれについても Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の非劣性が示された。主要な副次評価項目では，IRR の発現割合が Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で有意に低かった。また，PFS の中央値及び VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は両群で同程度であり，OS は評価期間が不十分であった。

(1) 主要評価項目

1) 全奏効率（ORR）

【2.7.3.2.1.1(2)1)】

全体集団

コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく ORR は，Dara-IV 群（37.1%）と比較して Dara-SC 群（41.1%）で高く（表 2.5.4-6），Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の ORR の比（95% CI）は 1.11（0.89，1.37）であった。95% CI の下限値が非劣性基準の 60%を上回ったため，ORR について Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の非劣性が示された。

異なる解析対象集団（Per Protocol 解析対象集団，奏効評価解析対象集団，ITT 解析対象集団のうち最初にランダム化された 480 例）及び治験担当医師評価に基づく感度分析，並びに部分集団解析（図 2.5.4-3）でも ORR の結果は一貫していた。なお，体重別部分集団解析の詳細は 2.5.4.5.1 参照。

表 2.5.4-6 有効性の結果の要約

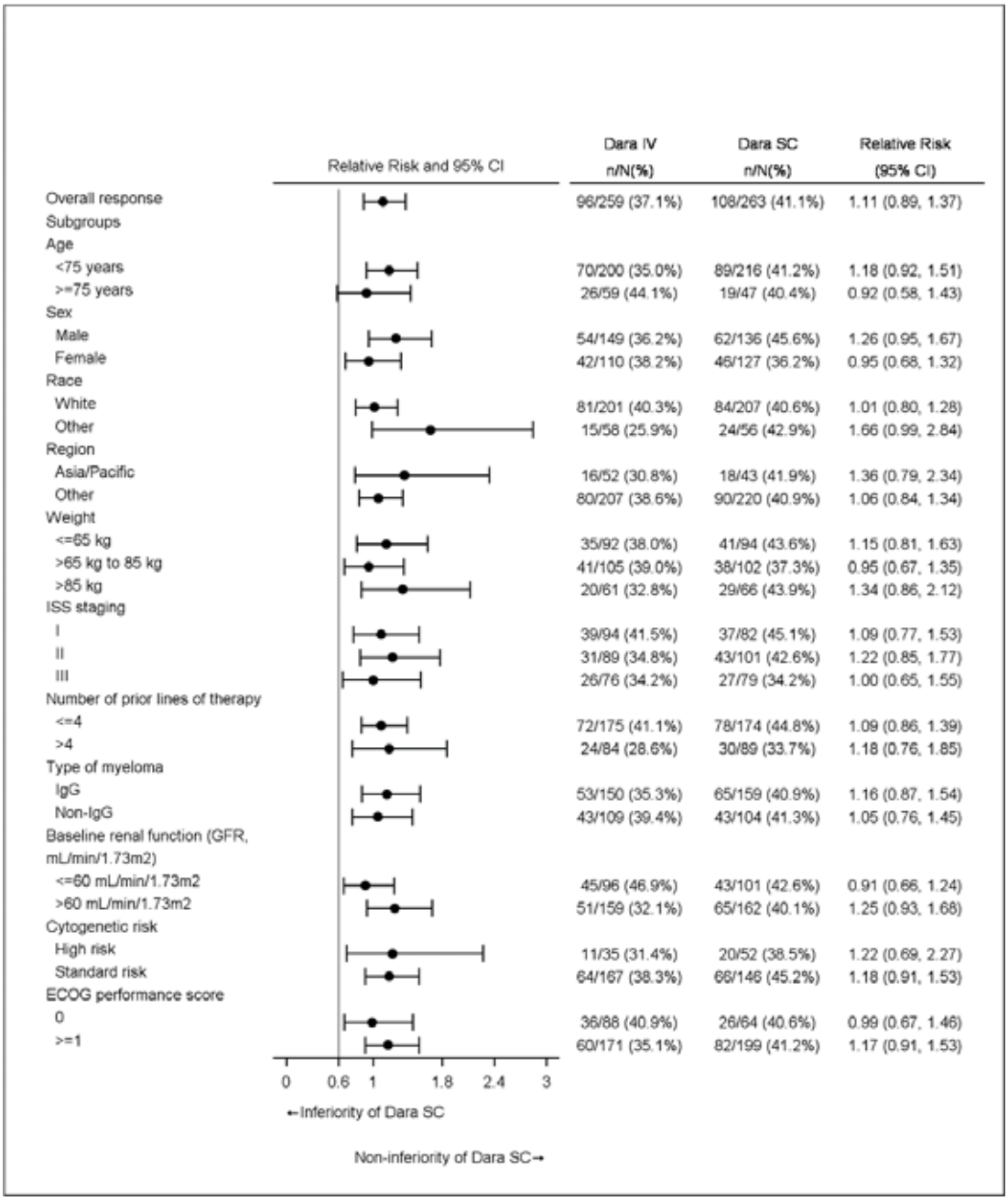
［MMY3012 試験主要解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

Analysis set: intent-to-treat	Dara IV 259		Dara SC 263	
	Result	95% CI	Result	95% CI
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	96 (37.1%)	(31.2%, 43.3%)	108 (41.1%)	(35.1%, 47.3%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR), n (%)	44 (17.0%)	(12.6%, 22.1%)	50 (19.0%)	(14.5%, 24.3%)
Complete response (CR) or better (sCR + CR), n (%)	7 (2.7%)	(1.1%, 5.5%)	5 (1.9%)	(0.6%, 4.4%)
Median progression-free survival (months)	6.08	(4.67, 8.31)	5.59	(4.67, 7.56)
Overall survival rate % (at 6 months)	83.0	(77.6, 87.2)	87.5	(82.7, 91.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

Key: CI=confidence interval; PR=partial response; sCR=stringent CR; VGPR=very good partial response.

Modified from [TEFORR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFORR01.SAS] 05MAR2019, 16:31
[TEFPFS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFPFS01.SAS] 05MAR2019, 16:32
[TEFOS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFOS01.SAS] 05MAR2019, 16:32



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval; GFR=Glomerular filtration rate.
For type of myeloma: Type of myeloma by immunofixation is used.
For cytogenetic risk, the subjects with cytogenetic risk of “Not determined” are not included.
Farrington-Manning estimates of the relative risk of Dara SC over Dara IV and associated CI are provided.
[GEFORR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFORR01.SAS] 05MAR2019, 16:30

図 2.5.4-3 全奏効率（ORR）の部分集団別 Forest plot；コンピュータ・アルゴリズム判定
［MMY3012 試験主要解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

日本人集団

コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく ORR は Dara-SC 群 38.9%，Dara-IV 群 29.2%であり（表 2.5.4-7），Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の ORR の比（95% CI）は 1.33（0.57，3.10）であった。全体集団と日本人集団の一貫性を示す基準は，全体集団の Dara-IV 群に対する Dara-SC 群

の ORR の比の 95% CI 下限値が 60%超となる場合に，日本人集団の Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の ORR の比が 60%超となることである。主要解析の結果，上記のとおりこの基準を超えたため，全体集団と日本人集団の一貫性が示された。

表 2.5.4-7 有効性の結果の要約

［MMY3012 試験主要解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人）］

Analysis set: intent-to-treat	Dara IV		Dara SC	
	24		18	
	Result	95% CI	Result	95% CI
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	7 (29.2%)	(12.6%, 51.1%)	7 (38.9%)	(17.3%, 64.3%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR), n (%)	4 (16.7%)	(4.7%, 37.4%)	2 (11.1%)	(1.4%, 34.7%)
Complete response (CR) or better (sCR + CR), n (%)	1 (4.2%)	(0.1%, 21.1%)	0	(NE, NE)
Median progression-free survival (months)	4.70	(2.00, NE)	NE	(3.94, NE)
Overall survival rate % (at 6 months)	95.0	(69.5, 99.3)	88.9	(43.3, 98.4)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval; n=number; NE = not estimable; PR=partial response; sCR=stringent CR; VGPR=very good partial response.
Modified from [TEFORR01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFORR01_JPN.SAS] 14JUN2019, 14:54
[TEFPFS01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFPFS01_JPN.SAS] 18JUN2019, 07:33
[TEFOS01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFOS01_JPN.SAS] 18JUN2019, 07:32

2) 血清中トラフ濃度（C_{trough}）の最高値

【2.7.2.2.3.1(1))】

全体集団

Dara-SC 群における最高 C_{trough} の平均値（593 μg/mL）は，Dara-IV 群（522 μg/mL）と比較して高値であった。最高 C_{trough} の幾何平均比（Dara-SC 群／Dara-IV 群）は 107.93%（90% CI：95.74%, 121.67%）であり，90% CI の下限値（95.74%）が事前に規定した非劣性の判定水準である 80%を上回った。

日本人集団

主要解析時点でサイクル 3 Day 1 に到達していた日本人被験者の数は限られるものの，日本人集団の最高 C_{trough} の平均値は全体集団と同様，Dara-IV 群（574 μg/mL）と比較して Dara-SC 群（754 μg/mL）で高値を示す傾向が認められた。

(2) 主な副次評価項目

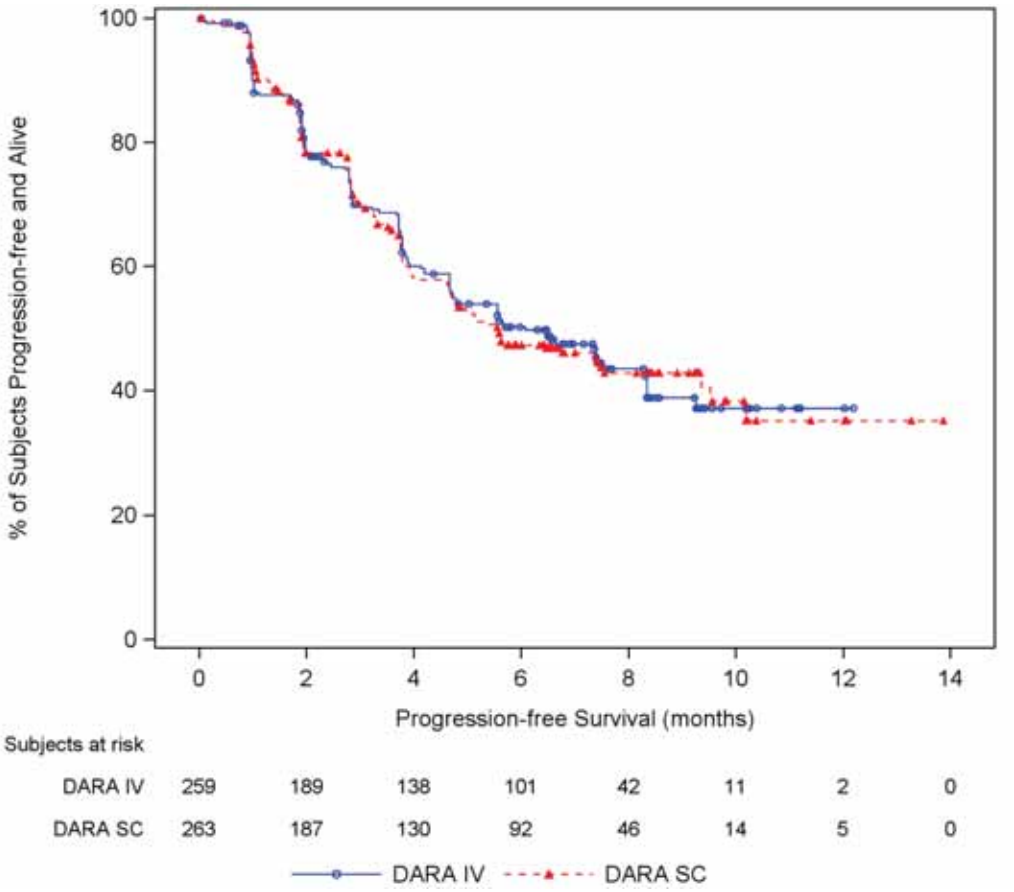
【2.7.3.2.1.1(2)2)】

主な副次評価項目のうち，ダラツムマブ投与に伴う IRR の発現割合は，Dara-IV 群（34.5%）と比較して Dara-SC 群（12.7%）で有意に低かった［オッズ比=0.28（95% CI：0.18，0.44），p<0.0001］（詳細は【CTD 2.5.5.3.9.1】）。

1) 無増悪生存期間（PFS）

全体集団

観察期間の中央値（範囲）は Dara-SC 群 7.491（0.03～13.86）カ月，Dara-IV 群 7.425［0.03～13.08（最大値は打切り）］カ月（以下同順）であった。Kaplan-Meier 法により推定した PFS の中央値（95% CI）は 5.59（4.67，7.56）カ月，6.08（4.67，8.31）カ月であり（表 2.5.4-6），両群で同程度であった［ハザード比（HR）=0.99（95% CI：0.78，1.26）］（図 2.5.4-4）。PFS イベントの大部分は疾患進行［いずれの群でも 88.7%（118/133 例）］であり，疾患進行の理由の内訳は M 蛋白の上昇が大半を占めた。



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[GEFPFS01_COLOR.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFPFS01_COLOR.SAS]
05MAR2019, 16:31

図 2.5.4-4 無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線；コンピュータ・アルゴリズム判定［MMY3012 試験主要解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

日本人集団

観察期間の中央値（範囲）は Dara-SC 群 2.793（0.39～8.80）カ月，Dara-IV 群 5.191（0.53～7.85）カ月であり，PFS を評価するための期間としては不十分であった。Kaplan-Meier 法により推定した PFS の中央値（95% CI）は Dara-SC 群では推定不能（3.94，推定不能），Dara-IV 群で

は 4.70（2.00，推定不能）カ月（表 2.5.4-7），HR は 0.53（95% CI：0.14，1.94）であった。PFS イベントの発現割合は Dara-SC 群 16.7%，Dara-IV 群 37.5%であった。

2) 全生存期間（OS）

全体集団

観察期間の中央値は Dara-SC 群 7.491 カ月，Dara-IV 群 7.425 カ月であり，OS を評価するための期間としては不十分であった。OS の中央値（95% CI）は Dara-SC 群では推定不能（11.63 カ月～推定不能），Dara-IV 群では 13.08（いずれも推定不能）カ月であり［HR=0.90（95% CI：0.59, 1.35）］，6 カ月以上の生存率は両群で同程度（Dara-SC 群 87.5%，Dara-IV 群 83.0%）であった（表 2.5.4-6）。死亡した被験者の割合は Dara-SC 群 17.1%，Dara-IV 群 18.5%であった。

日本人集団

観察期間の中央値は Dara-SC 群 2.793 カ月，Dara-IV 群 5.191 カ月であり，OS を評価するための期間としては不十分であった。OS の中央値（95% CI）は Dara-SC 群では推定不能（2.86 カ月～推定不能），Dara-IV 群では推定不能（いずれも推定不能）であった［HR=1.70（95% CI：0.11, 27.42）］。主要解析のクリニカルカットオフ時点では，いずれの群でも 1 例が死亡していた。

(3) 患者報告アウトカム

【2.7.3.2.1.1(2)3)】

患者報告アウトカムについては，全体集団の結果のみを以下に提示する。

改変 CTSQ を用いた評価では，がん治療（静脈内投与／皮下投与）に関する被験者の満足度及び考えを調査した。がん治療の満足度を調査した具体的な質問項目を以下に示す。なお，各質問項目に対する回答方法は，いずれも 5 段階ある選択肢から被験者が選択する形式とした。

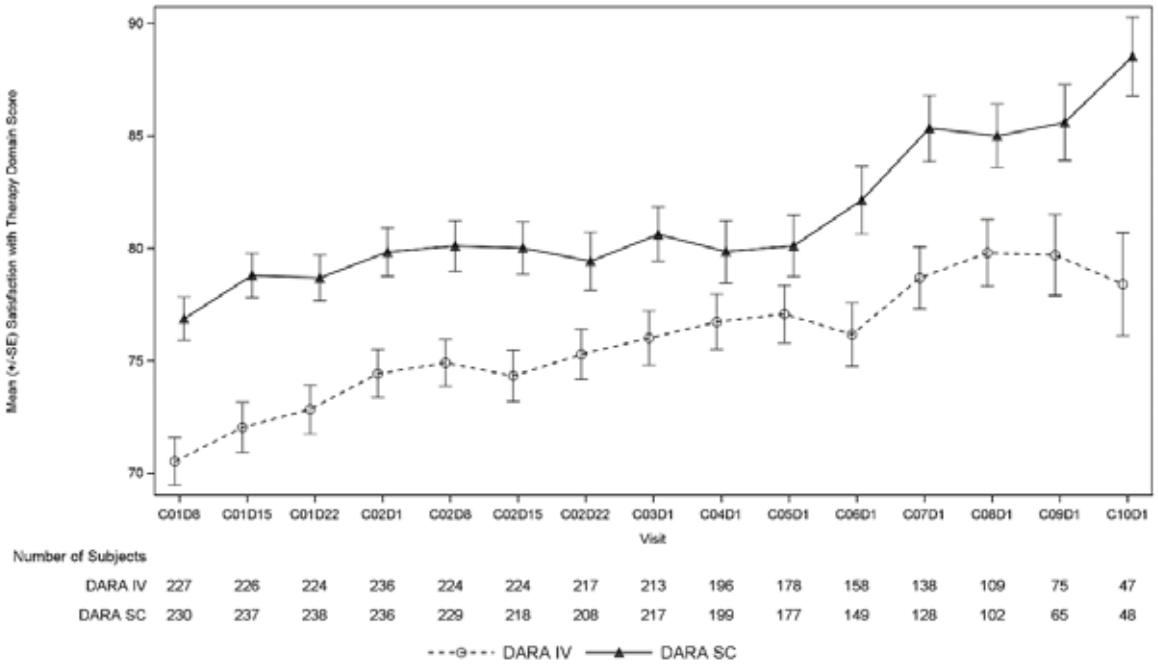
- がん治療の満足度（7 項目）
  - 全体的に，がん治療はどの程度価値のあるものでしたか。
  - 全体的に，がん治療を受けることは，予想どおりに難しいものでしたか。
  - 全体的に，がん治療の効果はどの程度期待を満足させるものでしたか。
  - 全体的に，がん治療の副作用は予想どおりでしたか。
  - ご自分のがん治療の方法に対する満足度をお答えください。
  - 全体的に，直近のがん治療に対する満足度をお答えください。
  - 全てを考慮に入れて，再び選択の機会が与えられたら，このがん治療を受けることを決断しますか。

評価時点は，サイクル 1 では Day 8，15 及び 22，サイクル 2 では Day 1，8，15 及び 22，サイクル 3 以降では Day 1，並びに最終投与後来院とした。

がん治療の満足度に関する質問 7 項目の総合的な平均スコアは，サイクル 10 Day 1 までの評価期間をとおして Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で良好であった（図 2.5.4-5）。また，がん治療

の満足度に関する各質問項目の平均スコアは，質問 7 項目合計の総合的な平均スコアとおおむね同様の傾向が認められた。

これらの結果は，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群の被験者は，がん治療をより前向きに受け止め，かつその治療満足度が高いことを示唆している。



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: For modified-CTSQ Satisfaction with Therapy domain score that calculated on a scale of 0 to 100, a higher score is a more positive indicator.

[GPROLP01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GPROLP01.SAS] 06MAR2019, 10:45,

図 2.5.4-5 改変 CTSQ スコアの平均値推移（サイクル 1～10）：がん治療の満足度（質問 7 項目の総合）［MMY3012 試験主要解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

2.5.4.4.1.2 MMY3012 試験追加解析（国際共同第 III 相試験）

(1) 主要評価項目

1) 全奏効率（ORR）

【2.7.3.2.1.2(2)1)】

全体集団

コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく ORR は Dara-SC 群 43.3%，Dara-IV 群 39.4%であり（表 2.5.4-8），Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の ORR の比（95% CI）は 1.10（0.90，1.35）であった。追加解析でも Dara-SC 群の ORR は Dara-IV 群を下回らなかった。

表 2.5.4-8 有効性の結果の要約

［MMY3012 試験追加解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

Analysis set: intent-to-treat	Dara IV		Dara SC	
	259		263	
	Result	95% CI	Result	95% CI
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	102 (39.4%)	(33.4%, 45.6%)	114 (43.3%)	(37.3%, 49.6%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR), n (%)	54 (20.8%)	(16.1%, 26.3%)	57 (21.7%)	(16.8%, 27.1%)
Complete response (CR) or better (sCR + CR), n (%)	12 (4.6%)	(2.4%, 8.0%)	8 (3.0%)	(1.3%, 5.9%)
Median progression-free survival (months)	6.08	(4.73, 7.43)	5.62	(4.70, 7.49)
Overall survival rate % (at 12 months)	72.1	(66.0, 77.3)	73.5	(67.5, 78.5)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval; n=number; PR=partial response; sCR=stringent CR; VGPR=very good partial response.
Modified from [TEFORR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TEFORR01.SAS] 24SEP2019, 10:30
[TEFPFS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TEFPFS01.SAS] 24SEP2019, 10:31
[TEFOS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TEFOS01.SAS] 24SEP2019, 10:31

日本人集団

コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく ORR は Dara-SC 群 61.1%，Dara-IV 群 54.2%であった（表 2.5.4-9）。Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の ORR の比（95% CI）は 1.13（0.64，1.93）であり，全体集団と一貫していた。

表 2.5.4-9 有効性の結果の要約

［MMY3012 試験追加解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人）］

Analysis set: intent-to-treat	Dara IV		Dara SC	
	24		18	
	Result	95% CI	Result	95% CI
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	13 (54.2%)	(32.8%, 74.4%)	11 (61.1%)	(35.7%, 82.7%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR), n (%)	6 (25.0%)	(9.8%, 46.7%)	7 (38.9%)	(17.3%, 64.3%)
Complete response (CR) or better (sCR + CR), n (%)	1 (4.2%)	(0.1%, 21.1%)	0	(NE, NE)
Median progression-free survival (months)	9.30	(2.83, 11.37)	8.28	(2.83, NE)
Overall survival rate % (at 6 months)	95.8	(73.9, 99.4)	88.9	(62.4, 97.1)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval; n=number; NE = not estimable; PR=partial response; sCR=stringent CR; VGPR=very good partial response.
Modified from [TEFORR01_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFORR01_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:06
[TEFPFS01_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFPFS01_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:07
[TEFOS01_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFOS01_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:07

2) 血清中トラフ濃度（C_{trough}）の最高値

【2.7.2.2.3.1(2)】

全体集団

追加解析時点の最高 C_{trough} の平均値は，主要解析時点と同様，Dara-IV 群（525 μg/mL）と比較して Dara-SC 群（611 μg/mL）で高値を示す傾向が認められ，幾何平均比は 110.30%（90% CI：98.09%，124.05%）であった。

日本人集団

日本人集団の最高 C_{trough} の平均値も全体集団と同様，Dara-IV 群（592 μg/mL）と比較して Dara-SC 群（886 μg/mL）で高値を示す傾向が認められた。

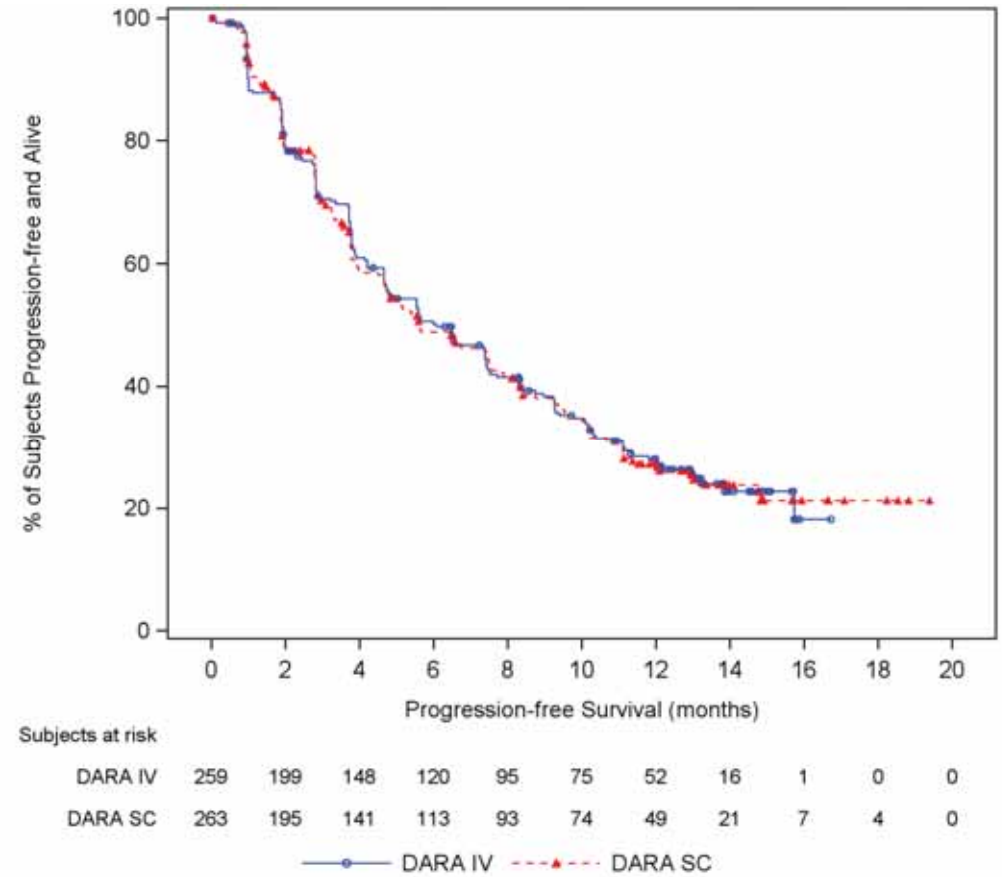
(2) 主な副次評価項目

【2.7.3.2.1.2(2)2)】

1) 無増悪生存期間（PFS）

全体集団

観察期間の中央値（範囲）は Dara-SC 群 13.700（0.03～19.38）カ月，Dara-IV 群 13.799（0.03～17.74）カ月（以下同順）であった。Kaplan-Meier 法により推定した PFS の中央値（95% CI）は 5.62（4.70，7.49）カ月，6.08（4.73，7.43）カ月であり（表 2.5.4-8），両群で同程度であった［HR=1.00（95% CI：0.81，1.23）］（図 2.5.4-6）。



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[GEFPFS01_COLOR.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\GEFPFS01_COLOR.SAS] 24SEP2019, 10:01

図 2.5.4-6 無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線；コンピュータ・アルゴリズム判定［MMY3012 試験追加解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

日本人集団

観察期間の中央値（範囲）は Dara-SC 群 8.148（2.86～14.09）カ月，Dara-IV 群 11.138（2.00～13.96）カ月（以下同順）であった。Kaplan-Meier 法により推定した PFS の中央値（95% CI）は 8.28（2.83，推定不能）カ月，9.30（2.83，11.37）カ月であり（表 2.5.4-9），HR（95% CI）は 0.89（0.36，2.16）であった。イベントの発現割合［8 例（44.4%），13 例（54.2%）］が低いため，群間の比較に限界はあるものの，Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の PFS の明確な短縮傾向は認められなかった。

2) 全生存期間（OS）

全体集団

観察期間の中央値は Dara-SC 群 13.700 カ月，Dara-IV 群 13.799 カ月（以下同順）であり，OS を評価するための期間としては不十分であった。OS の中央値はいずれの群でも推定不能であった［HR=0.91（95% CI：0.66，1.25）］。6 カ月以上の生存率（87.6%，83.0%）及び 12 カ月以上の生存率（73.5%，72.1%）は両群で同程度であった（表 2.5.4-8）。死亡した被験者の割合は 28.1%，29.7%であった。

日本人集団

観察期間の中央値は Dara-SC 群 8.148 カ月，Dara-IV 群 11.138 カ月であり，OS を評価するための期間としては不十分であった。OS の中央値はいずれの群でも推定不能であった［HR=1.69（95% CI：0.23，12.57）］。追加解析のクリニカルカットオフ時点では，いずれの群でも 2 例が死亡していた。

2.5.4.4.1.3 MMY1004 試験 Part 2（海外第 Ib 相試験）

【2.7.3.2.1.3(2)】

MMY1004 試験 Part 2 で治験薬を投与された 25 例の ORR は 52.0%（95% CI：31.3%，72.2%），complete response（CR）以上の奏効が認められた被験者の割合は 4.0%，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は 32.0%であった。

2.5.4.4.1.4 MMY1008 試験（国内第 I 相試験）

【2.7.3.2.1.4(2)】

MMY1008 試験で治験薬を投与された日本人被験者 6 例の ORR は 66.7%であった。このうち，最良効果別の被験者割合は，CR 及び VGPR が各 16.7%（各 1 例），PR が 33.3%（2 例）であった。

2.5.4.4.2 併用療法

2.5.4.4.2.1 MMY2040 試験（国際共同第 II 相試験）

【2.7.3.2.2.1(2)】

MMY2040 試験では，199 例（DVMP コホート 67 例，DRd コホート 65 例，DVRd コホート 67 例）に治験薬を投与した。DVMP コホート及び DRd コホートの主要評価項目の結果は以下のとおりであり，いずれのコホートでも 90% CI の下限値が帰無仮説として設定した ORR の最大値（2.5.4.2.2.1 参照）を上回った。

・ DVMP コホート：ORR 88.1%（90% CI：79.5%，93.9%）

・ DRd コホート：ORR 90.8%（90% CI：82.6%，95.9%）

日本人集団

日本人被験者は DVMP コホートにのみ 4 例が参加しており，その全例に治験薬を投与した。クリニカルカットオフ時点では，いずれの被験者も治験薬投与を継続していた。4 例の年齢は 69～77 歳，女性 3 例，男性 1 例であった。体重は 47.3～63 kg であった。ベースライン時の ECOG PS スコアは 0 が 1 例，1 が 3 例であった。

コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく評価の結果，ORR は 100%であり，最良効果は CR が 1 例，VGPR が 3 例であった。

2.5.4.4.2.2 点滴静注製剤を用いた過去の臨床試験との比較

【2.7.3.3.1.1(2)】

治験薬投与開始から 6 カ月までの ORR は，併用した MM 標準治療によらず Dara-SC と Dara-IV の間で同程度であった。DVMP 療法では MMY2040 試験 85.1%（90% CI：76.0%，91.7%），MMY3007 試験 86.8%（90% CI：83.3%，89.7%），DRd 療法では MMY2040 試験 90.8%（90% CI：82.6%，95.9%），MMY3003 試験 88.7%（90% CI：85.1%，91.7%）であった（表 2.5.4-10）。

表 2.5.4-10 6 カ月までの全奏効率（ORR）［MMY3007 試験，MMY3003 試験及び MMY2040 試験，安全性解析対象集団］

	Daratumumab + VMP		Daratumumab + Rd	
	MMY 3007 Dara IV	MMY 2040 Dara SC	MMY 3003 Dara IV	MMY 2040 Dara SC
Month 6[a]				
N	333	67	283	65
n (%)	289 (86.8%)	57 (85.1%)	251 (88.7%)	59 (90.8%)
90% CI for %[a]	(83.3%, 89.7%)	(76.0%, 91.7%)	(85.1%, 91.7%)	(82.6%, 95.9%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP=bortezomib/melphalan/prednisone; Rd=lenalidomide/dexamethasone.
[a] Both initial response date and confirmation date needed to be within Month 6.
Note: Response was assessed by computerized algorithm, based on International Uniform Response Criteria Consensus Recommendations.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

Modified from [TEFORR01A1.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TEFORR01A1.SAS] 12JUL2019, 04:13
[TEFORR01B1.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TEFORR01B1.SAS] 26APR2019, 09:56

2.5.4.5 体重別の部分集団解析

2.5.4.5.1 単剤療法

【2.7.3.3.2.1(1)】

MMY3012 試験の体重別部分集団解析の結果，Dara-SC 群の ORR は Dara-IV 群と比較していずれの部分集団でもおおむね同程度であった。この傾向は高体重（>85 kg）の部分集団でも認められ，その ORR は Dara-SC 群 43.9%，Dara-IV 群 32.8%であった（表 2.5.4-11）。したがって，ダラツムマブの曝露量はいずれの体重別部分集団でも適切であったと考えられる。

表 2.5.4-11 体重別部分集団の全奏効率（ORR）；コンピュータ・アルゴリズム判定［MMY3012 試験主要解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	Dara IV			Dara SC			
	N[a]	n (%)[b]	95% CI for %[c]	N[a]	n (%)[b]	95% CI for %[c]	Relative Risk[d] (95% CI)
Analysis set: intent-to-treat	259			263			
Overall response							
≤65 kg	92	35 (38.0%)	(28.1%, 48.8%)	94	41 (43.6%)	(33.4%, 54.2%)	1.15 (0.81, 1.63)
>65 kg to 85 kg	105	41 (39.0%)	(29.7%, 49.1%)	102	38 (37.3%)	(27.9%, 47.4%)	0.95 (0.67, 1.35)
>85 kg	61	20 (32.8%)	(21.3%, 46.0%)	66	29 (43.9%)	(31.7%, 56.7%)	1.34 (0.86, 2.12)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval; GFR=Glomerular filtration rate.
[a] N=number of subjects in the subgroup.
[b] n=number of subjects with overall response in the subgroup.
[c] Clopper-Pearson exact confidence intervals are provided.
[d] Farrington-Manning estimates of the relative risk of Dara SC over Dara IV and associated CI are provided.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each subgroup as denominators.

Modified from [TEFORR07.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFORR07.SAS] 05MAR2019, 16:31

2.5.4.5.2 併用療法

【2.7.3.3.2.1(2)】

MMY2040 試験では，各コホートの被験者数が少ないため部分集団解析は計画していなかったが，Dara-IV を用いた過去の臨床試験（MMY3007 試験，MMY3003 試験）の結果とともに事後解析として体重別の部分集団解析を実施した。その結果，ORR はいずれの体重別部分集団でも Dara-SC と Dara-IV の間でおおむね同程度であり，その 90% CI は重複していた。一部の体重別部分集団では，Dara-SC と Dara-IV の間の ORR にやや差がみられたが，これは MMY2040 試験の各コホートの被験者数が少ないことに起因すると考えられる。

2.5.4.6 有効性と用法・用量の関係

Dara-SC は，既に承認されている Dara-IV と PK，有効性及び安全性を比較することで開発を進めている。患者の体重に基づいて用量を決定する Dara-IV（16 mg/kg）に対し，Dara-SC は固定用量（ダラツムマブとして 1800 mg）である。この用量は，Dara-IV（16 mg/kg）と少なくとも同程度の曝露量となるように選択した。再発又は難治性の MM 患者を対象に Dara-IV と Dara-SC の単剤療法を比較した結果を以下に要約する。

- MMY3012 試験の主要評価項目とした ORR 及び最高 C_{trough}（サイクル 3 Day 1 の投与前）について，主要解析で Dara-IV に対する Dara-SC の非劣性が示された。
- popPK 解析の結果，Dara-SC 製剤（ダラツムマブとして 1800 mg）を 1 週間隔で 8 回，続いて 2 週間隔で 8 回，以降は 4 週間隔で投与したとき，大部分（80%超）の MM 患者で，1 週間隔での最終投与（8 回目投与）後の標的占有率 99%超かつ 4 週間隔投与の定常状態時の標的占有率 90%超を達成可能であると推定された【CTD 2.5.3.2】。
- ER 解析の結果，Dara-SC 群は Dara-IV 群と同様の ER 関係を示し，Dara-SC 製剤（ダラツムマブとして 1800 mg）の単剤療法では Dara-IV 製剤（16 mg/kg）の単剤療法と同程度の有効性を期待できる曝露量が得られていたと考えられた。また，Dara-SC 製剤を単剤療法又は併用療法で投与したときの血清中ダラツムマブの曝露量と有害事象の発現割合との間に明らかな関連は認められなかった【CTD 2.5.3.2】。
- Dara-SC の IRR の発現割合は Dara-IV と比較して低かった。その他の安全性プロファイルは Dara-IV と同様であり，安全性及び忍容性は良好であった【CTD 2.5.5.7】。
- Dara-SC では固定用量を採用したため，Dara-IV と比較して，ダラツムマブの曝露量に対する体重の影響が顕著であった。しかし，体重別部分集団解析の結果，いずれの部分集団でも ORR は Dara-SC 群と Dara-IV 群で同程度であり（CTD 2.5.4.5），Dara-SC 群の安全性プロファイルは Dara-IV 群と比較して臨床的に意義のある差は認められなかった【CTD 2.5.5.5.1(1)】。したがって，体重による用量調節は不要と考えられた。
- Dara-SC 群の日本人集団の平均血清中ダラツムマブ濃度は，Dara-SC 群の外国人集団と比較して投与期間を通じて高値となる傾向が認められた。ただし，その差は体重差に起因するものと考えられ，さらに血清中ダラツムマブ濃度の分布はおおむね重なっていた【CTD 2.5.3.3】。日本人集団の ORR は，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群でやや高い値を示し，

Dara-SC 群が Dara-IV 群を下回る傾向はみられず，全体集団と同様の結果が認められた。また，日本人集団の安全性について，臨床的に意義のある群間差は認められなかった。なお，上述の ER 解析の結果のとおり，曝露量と有害事象の発現割合との間に明らかな関連は認められなかった。

このように固定用量の Dara-SC の単剤療法を検討した結果，MMY3012 試験主要解析で有効性及び PK について Dara-IV に対する非劣性が示され，被験者の体重にかかわらず同程度の ORR が認められた。安全性プロファイルは，IRR の発現割合が低かったことを除き，Dara-IV と同様であった。また，MMY3012 試験追加解析では，主要解析を支持する結果が得られた。MM 標準治療下で Dara-SC の併用療法を検討した MMY2040 試験では，DVMP 及び DRd のいずれのコホートでも MM 標準治療下で Dara-IV を併用した過去の臨床試験と同程度の ORR が認められた。MMY2040 試験の対象は，未治療の MM 患者（DVMP コホート）及び再発又は難治性の MM 患者（DRd コホート）であり，Dara-SC 併用療法の有効性は，併用する MM 標準治療及び MM 患者の背景（未治療／再発又は難治性）を問わず Dara-IV と同程度であることが裏付けられた。したがって，Dara-IV と同様の投与スケジュールで上記結果が得られた Dara-SC は，Dara-IV で承認されている適応及び用法による投与が適切であると考える。

また，固定用量の Dara-SC 単剤療法を検討した MMY3012 試験の日本人集団では，体重の中央値が全体集団と比較して低かったが，主要解析及び追加解析の結果，有効性及び安全性は全体集団とおおむね同様であった。さらに，MMY2040 試験の日本人 4 例（いずれも DVMP コホート）の最良効果は VGPR 以上であり，全体集団の結果と大きく異なる傾向は認められなかったことを踏まえると，Dara-IV で承認されている適応及び用法による Dara-SC の国内申請は妥当であると判断した。

なお，Dara-SC 製剤に含まれる rHuPH20 の濃度は 2000 U/mL であり，これは皮下投与用の抗悪性腫瘍剤として海外で承認されている他のタンパク質性医薬品に含まれる rHuPH20 と同じ濃度である[2),3)]。Dara-SC を評価したいずれの試験でも，rHuPH20 の配合により Dara-IV と比較して投与時間の大幅な短縮及び IRR 発現割合の低下が認められた。

2.5.4.7 有効性の結論

MMY3012 試験の結果，ORR 及び最高 C_{trough}（サイクル 3 Day 1 投与前）について，患者の体重に基づいて用量を決定する Dara-IV（16 mg/kg）に対する固定用量の Dara-SC（ダラツムマブとして 1800 mg）の非劣性が示された。PFS は，Dara-SC 及び Dara-IV の間で同程度であった。MMY3012 試験の日本人集団については，観察期間が不十分であり，主要解析時点では PK 評価解析対象集団の被験者数が限られていたが，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。主な副次評価項目の結果も，主要評価項目で認められた全体集団と日本人集団の一貫性を支持するものであった。日本人集団と全体集団の間のこの傾向は，主要解析及び追加解析で同様であった。

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。

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%（CR 1 例，VGPR 3 例）であった。

部分集団解析の結果，Dara-SC 及び Dara-IV の ORR は，単剤療法及び併用療法にかかわらず体重を含むいずれの部分集団でも一貫していた。

以上のとおり，固定用量の Dara-SC（ダラツムマブとして 1800 mg）の有効性は，患者の体重に基づいて用量を決定する Dara-IV（16 mg/kg）と同様であった。また，Dara-SC は，投与時間が 3〜5 分と短く，IRR の発現割合は Dara-IV と比較して低かった。被験者の治療満足度も良好であったため，Dara-SC はダラツムマブを使用した MM 治療時の患者負担軽減に寄与できると考えられる。

参考文献

1） Food and Drug Administration (FDA). US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.

2） Herceptin Hylecta [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2019.

3） Rituxan Hycela [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2017.

2.5.5　安全性の概括評価

MM 患者に対する Dara-SC の安全性を，以下の各臨床試験のクリニカルカットオフ時点での結果に基づき評価した。

単剤療法

- 国際共同第 III 相試験 MMY3012 試験：2019 年 1 月 8 日（主要解析時）及び 2019 年 7 月 8 日（追加解析時）
- 海外第 Ib 相試験 MMY1004 試験（Part 2）：2018 年 12 月 14 日
- 国内第 I 相試験 MMY1008 試験：2018 年 10 月 31 日

併用療法

- 国際共同第 II 相試験 MMY2040 試験：2019 年 3 月 4 日

なお，本項では単剤療法は MMY3012 試験の結果，併用療法は MMY2040 試験の DVMP コホート及び DRd コホートの結果を主に示した。MMY1004 試験（Part 1），MMY1008 試験及び MMY2040 試験（DVRd コホート）の結果は【2.7.6.5】，【2.7.6.6】及び【2.7.6.3】に示した。

2.5.5.1　安全性データの収集及び集計・解析方法

上記の全 4 試験とも治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を安全性の解析対象集団とした［MMY3012 試験：Dara-SC 群 260 例，Dara-IV 群 258 例，MMY2040 試験：DVMP コホート 67 例，DRd コホート 65 例，MMY1004 試験（Part 2）25 例，MMY1008 試験 6 例］。

全般的に単剤療法 3 試験の併合解析を実施し，ダラツムマブの投与時間，IRR，注射部位反応等で全 4 試験の併合解析を実施した【5.3.5.3.1】。なお，単剤療法 3 試験の併合解析結果は，MMY3012 試験の結果と概ね同様であったため，単剤療法の安全性については，部分集団解析の結果を除き MMY3012 試験の結果を中心に記述した。

Dara-SC の併用療法の安全性（MMY2040 試験）を Dara-IV の併用療法と比較するため，MMY3007 試験の DVMP 群【CTD 1.13 2018 年 12 月 14 日一部変更承認申請時 CTD】及び MMY3003 試験の DRd 群【CTD 1.13 2016 年 12 月 20 日承認申請時 CTD】のデータを用いて，初回投与後 6 カ月までの安全性の結果に基づき試験間比較した。

有害事象（重篤，非重篤は不問）の収集期間は，同意取得日以降，最終投与後 30 日まで，若しくは同意撤回，又は MM に対する新たな治療開始のいずれか早い方までとした。有害事象の集計対象は，治験薬投与後に発現した全ての有害事象（TEAE）とし，医薬品規制用語集（MedDRA）Ver. 21.1 を用いてコード化し，同バージョンの MedDRA/J を用いて和訳した。

全ての有害事象は，治験担当医師が治験薬との因果関係を評価した。治験薬との関連性がある有害事象の定義は【2.7.4.1.1.2(1)1)】に示した。また，有害事象の重症度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）ver. 4.03 に基づき Grade 分類した。

2.5.5.2 試験対象集団の特徴，ダラツムマブの投与時間，及び曝露の程度

2.5.5.2.1 試験対象集団の特徴

【2.7.4.1.3】

試験対象集団の特徴は，有効性の概括評価の「試験対象集団」の項に示した結果と同様であった【2.5.4.3】。

2.5.5.2.2 ダラツムマブの投与時間

【2.7.4.1.2.2 (1)】

(1) 主要解析時

全体集団

単剤療法及び併用療法試験の併合解析

4 試験併合［単剤療法：MMY3012 試験，MMY1004 試験（Part 2）及び MMY1008 試験，併用療法：MMY2040 試験］での Dara-SC の投与時間（中央値）は，いずれの投与でも 5.0 分であり，単剤療法と併用療法のいずれにおいても同様であった（表 2.5.5-1）。この Dara-SC の投与時間（中央値 5.0 分）は，MMY3012 試験の Dara-IV［初回 421.0 分（約 7.0 時間），2 回目 255.0 分（約 4.3 時間），3 回目以降 205.0 分（約 3.4 時間）］と比較して大幅に短かった。

表 2.5.5-1 Dara-SC と Dara-IV の投与時間［MMY3012 試験主要解析，MMY2040 試験，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験，安全性解析対象集団］

	First Infusion/Injection	Second Infusion/Injection	All Subsequent Infusions/Injections
Treatment group: MMY3012 Dara IV			
Duration of infusions (mins)			
N	257	251	3091
Mean (SD)	440.11 (91.896)	291.22 (79.213)	210.18 (23.080)
Median	421.00	255.00	205.00
Range	(60.0; 840.0)	(184.0; 630.0)	(120.0; 460.0)
Treatment group: Pooled Dara SC Total			
Duration of injections (mins)			
N	489	486	5772
Mean (SD)	4.74 (1.369)	4.69 (1.202)	4.60 (1.218)
Median	5.00	5.00	5.00
Range	(2.0; 17.0)	(1.0; 12.0)	(1.0; 18.0)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC total column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, MMY1008 and all three cohorts of MMY2040.
Note: Duration of infusion/injections includes both actual infusion time and interruption time, if any.
Injection with missing start/end time was excluded in ordering of injections.

[TSIEXP05.RTF] [JNJ-54767414\Z_SMPC\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_2019\PROD\TSIEXP05.SAS] 01MAY2019, 23:30

併用療法試験（MMY2040 試験）と Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

Dara-IV を用いた過去の臨床試験（MMY3007 試験の DVMP 群及び MMY3003 試験の DRd 群）と比較して，MMY2040 試験の投与時間の中央値（初回投与後 6 カ月まで）は大幅に短かった

［2040 試験（DVMP 及び DRd）：初回及び 2 回目 5.0 分，3007 試験（DVMP）：初回 405.0 分，2 回目 244.0 分，3003 試験（DRd）：初回 420.0 分，2 回目 258.0 分］。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団での投与時間（中央値）は，Dara-IV 群［初回 421.0 分（約 7.0 時間），2 回目 260.5 分（約 4.3 時間），3 回目以降 210.0 分（約 3.5 時間）］と比較して Dara-SC 群（初回及び 2 回目 4.0 分，3 回目以降 3.0 分）で大幅に短かった。

(2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験の投与時間（中央値）は，Dara-IV 群（初回 421.0 分，2 回目 255.0 分及び 3 回目以降 205.0 分）と比較して Dara-SC 群（いずれの投与でも 5.0 分）で大幅に短かった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団での投与時間（中央値）は，Dara-IV 群（初回 421.0 分，2 回目 260.5 分，3 回目以降 210.0 分）と比較して Dara-SC 群（初回及び 2 回目 4.0 分，3 回目以降 3.0 分）で大幅に短かった。

2.5.5.2.3 治験薬の投与期間及び曝露の程度

【2.7.4.1.2.2 (2), (3)】

(1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験での治験薬の投与サイクル数の中央値（範囲）は，両群 6.0（Dara-SC 群 1～15，Dara-IV 群 1～14）サイクルであり，治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，Dara-SC 群 4.747（0.03～12.91）カ月，Dara-IV 群 5.355（0.03～12.16）カ月であり，いずれも両群で同程度であった。ダラツムマブの相対用量強度の中央値は，両群とも約 100%であった（Dara-SC 群 100.00%，Dara-IV 群 99.92%）。ダラツムマブの用量強度の中央値は，Dara-IV 群（2721.60 mg/サイクル）と比較して Dara-SC 群（4371.43 mg/サイクル）で約 1.6 倍高かった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団での治験薬の投与サイクル数の中央値（範囲）は，両群 3.0（Dara-SC 群 1～10，Dara-IV 群 1～9）サイクルであり，治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，Dara-SC 群 1.906（0.30～8.54）カ月，Dara-IV 群 2.366（0.26～7.33）カ月であり，いずれも両群で同程度であった。ダラツムマブの相対用量強度の中央値は，両群とも約 100%であった（Dara-SC 群 100.00%，Dara-IV 群 100.22%）。ダラツムマブの用量強度の中央値は，Dara-IV 群（2507.33 mg/サイクル）と比較して Dara-SC 群（5400.00 mg/サイクル）で約 2.2 倍高かった。

(2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験での治験薬の投与サイクル数の中央値（範囲）は，Dara-SC 群 7.0（1～22）サイクル及び Dara-IV 群 7.5（1～19）サイクルであり，治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，Dara-SC 群 5.536（0.03～19.35）カ月，Dara-IV 群 6.012（0.03～16.69）カ月であり，いずれも両群で同程度であった。ダラツムマブの相対用量強度の中央値は，両群とも約 100%であった（Dara-SC 群 100.00%，Dara-IV 群 99.89%）。ダラツムマブの用量強度の中央値は，Dara-IV 群（2498.00 mg/サイクル）と比較して Dara-SC 群（4320.00 mg/サイクル）で約 1.7 倍高かった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団での治験薬の投与サイクル数の中央値（範囲）は，両群とも 8.0（Dara-SC 群 1～16，Dara-IV 群 2～13）サイクルであり，治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，Dara-SC 群 6.456（0.72～14.06）カ月，Dara-IV 群 6.423（1.15～11.27）カ月であり，いずれも両群で同程度であった。ダラツムマブの相対用量強度の中央値は，両群とも約 100%であった（Dara-SC 群 100.00%，Dara-IV 群 99.86%）。ダラツムマブの用量強度の中央値は，Dara-IV 群（2042.67 mg/サイクル）と比較して Dara-SC 群（4050.00 mg/サイクル）で約 2 倍高かった。

(3) 併用療法

MMY2040 試験での投与サイクル数の中央値（範囲）は DVMP コホート 5.0（1～7）サイクル及び DRd コホート 8.0（1～10）サイクル（以下同順）であり，治験薬の投与期間の中央値（範囲）は，6.5（0～9）カ月，7.0（0～9）カ月であった。ダラツムマブの相対用量強度の中央値は，DVMP コホート及び DRd コホートいずれも 100.00%であった。

MMY2040 試験の DVMP コホートの日本人被験者 4 例での，治験薬の投与期間の中央値（範囲）は 7.6（6～9）カ月であった。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験［MMY3007 試験の DVMP 群（333 例）及び MMY3003 試験の DRd 群（283 例）］と MMY2040 試験の曝露の程度（初回投与後 6 カ月まで）を比較すると，ダラツムマブの相対用量強度の中央値は，DVMP 療法では MMY2040 試験 100.00%，MMY3007 試験 99.30%，DRd 療法では MMY2040 試験 100.00%，MMY3003 試験 99.60%であった。総投与量の中央値は，DVMP 及び DRd 療法いずれも MMY3007 試験又は MMY3003 試験と比較して MMY2040 試験で約 1.7 倍高かった（DVMP 療法：MMY2040 試験 23400.00 mg，MMY3007 試験 13520.00 mg，DRd 療法：MMY2040 試験 30600.00 mg，MMY3003 試験 17988.80 mg）。DVMP 療法でのボルテゾミブの相対用量強度の中央値は，MMY2040 試験 95.87%，MMY3007 試験 96.49%であった。DRd 療法でのレナリドミドの相対用量強度の中央値は，MMY2040 試験 89.29%，MMY3003 試験 92.33%であった。

2.5.5.3　有害事象

2.5.5.3.1　有害事象の概要

【2.7.4.2.1】

(1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験（Dara-SC 群 260 例，Dara-IV 群 258 例）で，重篤な有害事象（Dara-SC 群 26.2%，Dara-IV 群 29.5%，以下同順），最悪 Grade 3 又は 4 の有害事象（40.4%，42.2%），死亡に至った有害事象（Grade 5，5.4%，6.6%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（6.9%，8.1%）の発現割合は，両群で同程度であった（表 2.5.5-2）。

表 2.5.5-2 有害事象の概要［MMY3012 試験主要解析，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験，安全性解析対象集団］

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Any TEAE	230 (89.1%)	228 (87.7%)	259 (89.0%)
Drug-related	149 (57.8%)	132 (50.8%)	152 (52.2%)
Any serious TEAE	76 (29.5%)	68 (26.2%)	74 (25.4%)
Drug-related	22 (8.5%)	17 (6.5%)	17 (5.8%)
Maximum toxicity grades of TEAE	230 (89.1%)	228 (87.7%)	259 (89.0%)
Grade 1	23 (8.9%)	19 (7.3%)	22 (7.6%)
Grade 2	81 (31.4%)	90 (34.6%)	102 (35.1%)
Grade 3	81 (31.4%)	83 (31.9%)	97 (33.3%)
Grade 4	28 (10.9%)	22 (8.5%)	24 (8.2%)
Grade 5	17 (6.6%)	14 (5.4%)	14 (4.8%)
TEAE leading to treatment discontinuation	21 (8.1%)	18 (6.9%)	18 (6.2%)
Drug-related	8 (3.1%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.
[TSFAE01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE01.SAS] 01MAY2019, 20:29

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団（Dara-SC 群 18 例，Dara-IV 群 24 例）で，重篤な有害事象（Dara-SC 群 11.1%，Dara-IV 群 16.7%，以下同順），最悪 Grade 3 又は 4 の有害事象（44.4%，33.3%），死亡に至った有害事象［Grade 5，5.6%（1 例），4.2%（1 例）］及び治験薬の投与中止に至った有害事象（両群で認められず）の発現割合は，両群で同程度であった（表 2.5.5-3）。

表 2.5.5-3 有害事象の概要［MMY3012 試験主要解析，安全性解析対象集団（日本人）］

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Any TEAE	21 (87.5%)	17 (94.4%)
Drug-related	12 (50.0%)	13 (72.2%)
Any serious TEAE	4 (16.7%)	2 (11.1%)
Drug-related	1 (4.2%)	1 (5.6%)
Maximum toxicity grades of TEAE	21 (87.5%)	17 (94.4%)
Grade 1	6 (25.0%)	5 (27.8%)
Grade 2	6 (25.0%)	3 (16.7%)
Grade 3	6 (25.0%)	5 (27.8%)
Grade 4	2 (8.3%)	3 (16.7%)
Grade 5	1 (4.2%)	1 (5.6%)
TEAE leading to treatment discontinuation	0	0
Drug-related	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
[TSFAE01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE01_JPN.SAS] 18JUN2019, 07:33

(2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験で，重篤な有害事象（Dara-SC 群 29.2%，Dara-IV 群 34.1%，以下同順），最悪 Grade 3 又は 4 の有害事象（43.1%，45.0%），死亡に至った有害事象（Grade 5，6.2%，7.0%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（7.3%，8.5%）の発現割合は，両群で同程度であった（表 2.5.5-4）。

表 2.5.5-4 有害事象の概要［MMY3012 試験追加解析，安全性解析対象集団］

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	258	260
Any TEAE	237 (91.9%)	233 (89.6%)
Drug-related	153 (59.3%)	134 (51.5%)
Any serious TEAE	88 (34.1%)	76 (29.2%)
Drug-related	22 (8.5%)	18 (6.9%)
Maximum toxicity grades of TEAE	237 (91.9%)	233 (89.6%)
Grade 1	20 (7.8%)	15 (5.8%)
Grade 2	83 (32.2%)	90 (34.6%)
Grade 3	88 (34.1%)	89 (34.2%)
Grade 4	28 (10.9%)	23 (8.8%)
Grade 5	18 (7.0%)	16 (6.2%)
TEAE leading to treatment discontinuation	22 (8.5%)	19 (7.3%)
Drug-related	8 (3.1%)	2 (0.8%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
[TSFAE01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAE01.SAS] 24SEP2019, 10:35

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で，重篤な有害事象（Dara-SC 群 11.1%，Dara-IV 群 29.2%，以下同順），最悪 Grade 3 又は 4 の有害事象（50.0%，37.5%），死亡に至った有害事象［Grade 5，5.6%（1 例），4.2%（1 例）］及び治験薬の投与中止に至った有害事象（両群で認められず）の発現割合は，両群で同程度であった（表 2.5.5-5）。

表 2.5.5-5 有害事象の概要［MMY3012 試験追加解析，安全性解析対象集団（日本人）］

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Any TEAE	23 (95.8%)	18 (100.0%)
Drug-related	16 (66.7%)	13 (72.2%)
Any serious TEAE	7 (29.2%)	2 (11.1%)
Drug-related	1 (4.2%)	1 (5.6%)
Maximum toxicity grades of TEAE	23 (95.8%)	18 (100.0%)
Grade 1	5 (20.8%)	2 (11.1%)
Grade 2	8 (33.3%)	6 (33.3%)
Grade 3	7 (29.2%)	6 (33.3%)
Grade 4	2 (8.3%)	3 (16.7%)
Grade 5	1 (4.2%)	1 (5.6%)
TEAE leading to treatment discontinuation	0	0
Drug-related	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
[TSFAE01_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE01_JPN_4MSU.SAS]
15AUG2019, 14:08

(3) 併用療法

MMY2040 試験（DVMP コホート 67 例，DRd コホート 65 例，以下同順）で認められた重篤な有害事象の発現割合は，37.3%，40.0%であり，最悪 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，65.7%，76.9%であった。死亡に至った有害事象（Grade 5，3.0%，1.5%）及び全ての治験薬の投与中止に至った有害事象（3.0%，4.6%）の発現割合は，DVMP コホート及び DRd コホートいずれも低かった。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験と MMY2040 試験の初回投与後 6 カ月までの有害事象を比較すると，重篤な有害事象（DVMP 療法：MMY2040 試験 35.8%，MMY3007 試験 32.7%，DRd 療法：MMY2040 試験 35.4%，MMY3003 試験 35.0%，以下同順），Grade 3 又は 4 の有害事象（DVMP 療法：64.2%，65.2%，DRd 療法：73.8%，69.3%），及び全ての治験薬の投与中止に至った有害事象（DVMP 療法：3.0%，3.3%，DRd 療法：4.6%，5.7%）の発現割合は試験間で差は認められなかった。

日本人集団

MMY2040 試験の DVMP コホートの日本人被験者 4 例で，重篤な有害事象が 1 例に認められ（ボルテゾミブと関連性のある Grade 1 の発熱により入院期間延長），Grade 3 又は 4 の有害事象

の発現割合は 100.0%であったが，全ての治験薬の投与中止又は死亡に至った有害事象（Grade 5）は認められなかった。

2.5.5.3.2　比較的よくみられる有害事象

【2.7.4.2.1.1】

(1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験で有害事象の発現割合は，両群で同程度であった（Dara-SC 群 87.7%，Dara-IV 群 89.1%，以下同順）。Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 5%以上発現割合が高かった有害事象は好中球減少症（19.2%，13.6%）であり，5%以上発現割合が低かった有害事象は悪寒（5.8%，12.4%）及び呼吸困難（5.4%，10.9%）であった（表 2.5.5-6）。

表 2.5.5-6 10%以上に認められた有害事象［MMY3012 試験主要解析，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験，安全性解析対象集団］

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Total number of subjects with TEAE	230 (89.1%)	228 (87.7%)	259 (89.0%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term			
感染症および寄生虫症	117 (45.3%)	119 (45.8%)	142 (48.8%)
上気道感染	25 (9.7%)	35 (13.5%)	41 (14.1%)
血液およびリンパ系障害	104 (40.3%)	110 (42.3%)	127 (43.6%)
貧血	60 (23.3%)	68 (26.2%)	72 (24.7%)
好中球減少症	35 (13.6%)	50 (19.2%)	54 (18.6%)
血小板減少症	48 (18.6%)	48 (18.5%)	54 (18.6%)
リンパ球減少症	17 (6.6%)	19 (7.3%)	29 (10.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (43.8%)	102 (39.2%)	123 (42.3%)
発熱	33 (12.8%)	34 (13.1%)	39 (13.4%)
疲労	27 (10.5%)	28 (10.8%)	33 (11.3%)
悪寒	32 (12.4%)	15 (5.8%)	18 (6.2%)
筋骨格系および結合組織障害	86 (33.3%)	96 (36.9%)	114 (39.2%)
背部痛	32 (12.4%)	27 (10.4%)	35 (12.0%)
胃腸障害	91 (35.3%)	81 (31.2%)	97 (33.3%)
下痢	28 (10.9%)	39 (15.0%)	45 (15.5%)
悪心	28 (10.9%)	21 (8.1%)	26 (8.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	91 (35.3%)	58 (22.3%)	72 (24.7%)
咳嗽	33 (12.8%)	22 (8.5%)	27 (9.3%)
呼吸困難	28 (10.9%)	14 (5.4%)	17 (5.8%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE02_CUT.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE02_CUT.SAS]
01MAY2019, 20:31

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で有害事象の発現割合は，両群で同程度であった（Dara-SC 群 94.4%，Dara-IV 群 87.5%，以下同順）。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は，好中球減少症（38.9%，0%），上咽頭炎（11.1%，25.0%）であった。このうち，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 20%以上発現割合が高かった有害事象は好中球減少症であり，20%以上発現割合が低かった有害事象は認められなかった。

(2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験で有害事象の発現割合は，両群で同程度であった（Dara-SC 群 89.6%，Dara-IV 群 91.9%，以下同順）。Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 5%以上発現割合が高かった有害事象は好中球減少症（19.6%，13.6%）であり，5%以上発現割合が低かった有害事象は悪寒（5.8%，12.4%）及び呼吸困難（5.4%，10.9%）であった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で有害事象の発現割合は，両群で同程度であった（Dara-SC 群 100.0%，Dara-IV 群 95.8%，以下同順）。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は，好中球減少症（38.9%，0%），上咽頭炎（27.8%，33.3%）及び貧血（27.8%，0%）であった。このうち，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 20%以上発現割合が高かった有害事象は好中球減少症及び貧血であり，20%以上発現割合が低かった有害事象は認められなかった。

(3) 併用療法

MMY2040 試験で発現割合が 30%以上であった有害事象は，DVMP コホートで血小板減少症（53.7%），好中球減少症（37.3%），貧血（35.8%），悪心（35.8%），便秘（34.3%），末梢性感覚ニューロパチー（34.3%）及び発熱（32.8%）であり，DRd コホートで好中球減少症（58.5%），下痢（35.4%）及び血小板減少症（32.3%）であった。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験と比較して MMY2040 試験で発現割合が高い有害事象（初回投与後 6 カ月まで）は認められたものの，比較的よくみられる有害事象の種類に明らかな差異は認められなかった。

2.5.5.3.3 Grade 3 又は 4 の有害事象

【2.7.4.2.1.2】

(1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験で Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，両群で同程度であった（Dara-SC 群 45.4%，Dara-IV 群 48.8%，以下同順）。両群で 5%以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，いずれも血球減少症に関連する有害事象であり，好中球減少症（13.1%，7.8%）は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 5%以上発現割合が高かったが，他の有害事象の発現割合は群間差 5%未満であり同程度であった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，Dara-SC 群 50.0%及び Dara-IV 群 37.5%であった。いずれかの群で 20%以上認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症であり，発現割合は Dara-IV 群（0%）と比較して Dara-SC 群（27.8%）で 20%以上高かった。

(2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験で Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，両群で同程度であった（Dara-SC 群 48.8%，Dara-IV 群 51.9%，以下同順）。両群で 5%以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，いずれも血球減少症に関連する有害事象であり，好中球減少症（13.1%，7.8%）は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 5%以上発現割合が高かったが，他の有害事象の発現割合は群間差 5%未満であり同程度であった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，Dara-SC 群 55.6%及び Dara-IV 群 41.7%であった。いずれかの群で 20%以上認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（Dara-SC 群 27.8%，Dara-IV 群 0%，以下同順）及び貧血（22.2%，0%）であり，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 20%以上発現割合が高かった。

(3) 併用療法

MMY2040 試験で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，DVMP コホート 68.7%及び DRd コホート 78.5%であった。発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象は，DVMP コホート及び DRd コホートいずれも血球減少症に関連する有害事象であった。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験と MMY2040 試験を初回投与後 6 カ月まで比較すると，Grade 3 又は 4 の血液およびリンパ系障害［器官別大分類（SOC），DVMP 療法：MMY2040 試験 55.2%，MMY3007 試験 52.0%，DRd 療法：MMY2040 試験 50.8%，MMY3003 試験 53.4%，以下同順］及び好中球減少症（DVMP 療法：29.9%，34.2%，DRd 療法：46.2%，48.4%）の発現割合は同程度であった。

2.5.5.3.4 最終投与から 30 日以内の死亡

【2.7.4.2.1.4】

(1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験で治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は両群とも低く同程度であった［Dara-SC 群 5.0%（13 例），Dara-IV 群 7.0%（18 例）］。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人被験者で治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は，Dara-IV 群の 1 例（4.2%，敗血症）であった。

(2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験で治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は両群とも低く同程度であった［Dara-SC 群 5.4%（14 例），Dara-IV 群 7.4%（19 例）］。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人被験者で治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は，主要解析時と同じ Dara-IV 群の 1 例（4.2%，敗血症）であった。

(3) 併用療法

MMY2040 試験で治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は DVMP コホート及び DRd コホートいずれも少なかった［DVMP コホート 3.0%（2 例），DRd コホート 1.5%（1 例）］。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験と MMY2040 試験を比較すると，初回投与後 6 カ月以内かつ治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は同程度であった［DVMP 療法：MMY2040 試験 3.0%（2 例），MMY3007 試験 3.0%（10 例），DRd 療法：MMY2040 試験 1.5%（1 例），MMY3003 試験 3.2%（9 例）］。

2.5.5.3.5　死亡に至った有害事象（Grade 5)

【2.7.4.2.1.4】

(1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験で死亡に至った有害事象の発現割合は両群とも低く同程度であった［Dara-SC 群 5.4%（14 例），Dara-IV 群 6.6%（17 例），以下同順］。いずれかの群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は，全身健康状態悪化［1.5%（4 例），1.2%（3 例）］，敗血症性ショック［0.8%（2 例），1.2%（3 例）］，呼吸不全［0.8%（2 例），0%］，及び敗血症［0%，0.8%（2 例）］であった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で死亡に至った有害事象は各群 1 例で認められた（Dara-SC 群：全身健康状態悪化，Dara-IV 群：敗血症）。Dara-SC 群で認められた全身健康状態悪化は，治験薬最終投与の 30 日以降に死亡し，ダラツムマブとの関連性なしと判断された。また，Dara-IV 群で認められた敗血症は治験薬最終投与の 30 日以内に死亡し，ダラツムマブとの関連性ありと判断された。

(2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験で死亡に至った有害事象の発現割合は両群とも低く同程度であった［Dara-SC 群 6.2%（16 例），Dara-IV 群 7.0%（18 例），以下同順］。いずれかの群で 2 例以上に認められ

た死亡に至った有害事象の発現割合は，全身健康状態悪化［1.5%（4 例），1.2%（3 例）］，敗血症性ショック［0.8%（2 例），1.2%（3 例）］，呼吸不全［0.8%（2 例），0%］，肺炎及び敗血症［各 0%，0.8%（2 例）］であった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で死亡に至った有害事象は，主要解析時と同じ各群 1 例で認められた（Dara-SC 群：全身健康状態悪化，Dara-IV 群：敗血症）。

(3) 併用療法

MMY2040 試験で死亡に至った有害事象は，DVMP コホート及び DRd コホートいずれも少なかった［DVMP コホート：2 例（3.0%），DRd コホート：1 例（1.5%）］。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験と MMY2040 試験を比較すると，死亡に至った有害事象（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は同程度であった［DVMP 療法：MMY2040 試験 3.0%（2 例），MMY3007 試験 3.9%（13 例），DRd 療法：MMY2040 試験 1.5%（1 例），MMY3003 試験 3.2%（9 例）］。

2.5.5.3.6　重篤な有害事象

【2.7.4.2.1.5】

(1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた重篤な有害事象の発現割合は，両群で同程度であった（Dara-SC 群 26.2%，Dara-IV 群 29.5%，以下同順）。いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は肺炎（Dara-SC 群 2.7%，Dara-IV 群 4.3%）のみであり，重篤な有害事象の各基本語の発現割合は低かった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団での重篤な有害事象の発現割合は，Dara-SC 群 11.1%（2 例）及び Dara-IV 群 16.7%（4 例）であった。重篤な有害事象の各基本語の各群の発現例数は，いずれも 1 例であった。

(2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた重篤な有害事象の発現割合は，両群で同程度であった（Dara-SC 群 29.2%，Dara-IV 群 34.1%，以下同順）。いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は肺炎（3.8%，4.7%）及び貧血（2.3%，1.6%）であり，重篤な有害事象の各基本語の発現割合は低かった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団での重篤な有害事象の発現割合は，Dara-SC 群 11.1%（2 例）及び Dara-IV 群 29.2%（7 例）であった。重篤な有害事象の各基本語の各群の発現例数は，Dara-IV 群での鼠径ヘルニア（2 例）を除き，いずれも 1 例であった。

(3) 併用療法

MMY2040 試験で認められた重篤な有害事象の発現割合は，DVMP コホート 37.3%及び DRd コホート 40.0%であった。最も発現割合の高かった重篤な有害事象は，DVMP コホートで発熱（7.5%），DRd コホートで肺炎（6.2%）であった。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験と MMY2040 試験を比較すると，MMY2040 試験で最も発現割合の高かった重篤な有害事象（初回投与後 6 カ月まで）の発現割合は同程度であった［DVMP 療法（発熱）：MMY2040 試験 7.5%，MMY3007 試験 1.2%，DRd 療法（肺炎）：MMY2040 試験 4.6%，MMY3003 試験 4.9%］。

2.5.5.3.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

【2.7.4.2.1.6 (1)】

(1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，両群とも低く同程度であった（Dara-SC 群 6.9%，Dara-IV 群 8.1%）。治験薬の投与中止に至った有害事象の各基本語の発現割合は両群で 2%未満であり低かった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で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。

(2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，両群とも低く同程度であった（Dara-SC 群 7.3%，Dara-IV 群 8.5%）。治験薬の投与中止に至った有害事象の各基本語の発現割合は両群で 2%未満であり低かった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で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。

(3) 併用療法

MMY2040 試験で全ての治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれのコホートでも低かった（DVMP コホート 3.0%，DRd コホート 4.6%）。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験と MMY2040 試験を比較すると，全ての治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（初回投与後 6 カ月以内に発現）は，いずれも低く同程度であった（DVMP 療法：MMY2040 試験 3.0%，MMY3007 試験 3.3%，DRd 療法：MMY2040 試験 4.6%，MMY3003 試験 5.7%）。

2.5.5.3.8 ダラツムマブの投与調節に至った有害事象

【2.7.4.2.1.6 (2)】

(1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験でのダラツムマブの投与調節（サイクル延期，休薬，又はサイクル中の投与延期）に至った有害事象の発現割合は両群で同程度であった（Dara-SC 群 26.5%，Dara-IV 群 27.1%）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で，ダラツムマブの投与調節に至った有害事象の発現割合は，Dara-SC 群 27.8%及び Dara-IV 群 20.8%であった。

(2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験でのダラツムマブの投与調節に至った有害事象の発現割合は両群で同程度であった（Dara-SC 群 29.6%，Dara-IV 群 31.0%）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で，ダラツムマブの投与調節に至った有害事象の発現割合は，Dara-SC 群 27.8%及び Dara-IV 群 29.2%であった。

(3) 併用療法

MMY2040 試験でダラツムマブの投与調節（サイクル延期，休薬，又はサイクル中の投与延期）に至った有害事象の発現割合は，DVMP コホート 40.3%及び DRd コホート 55.4%であった。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験と MMY2040 試験を比較すると，ダラツムマブの投与調節（休薬，又はサイクル中の延期）に至った有害事象の発現割合（初回投与後 6 カ月以内に発現）は同程度であった（DVMP 療法：MMY2040 試験 38.8%，MMY3007 試験 34.2%，DRd 療法：MMY2040 試験 36.9%，MMY3003 試験 35.7%）。

2.5.5.3.9 器官別の評価

IRR と注射部位反応は単剤療法試験（3 試験）と併用療法試験（1 試験）の計 4 試験を併合解析した結果を示し，他事象については単剤療法試験と併用療法試験の結果を分けて示す。

2.5.5.3.9.1 Infusion-related reactions（IRR）

【2.7.4.2.1.7 (1)】

(1) 主要解析時

全体集団

MMY3012 試験でダラツムマブ投与に伴う IRR の発現割合は，Dara-IV 群（34.5%）と比較して Dara-SC 群（12.7%）で有意に低かった［オッズ比=0.28（95% CI：0.18, 0.44），p<0.0001］（表 2.5.5-7）。

表 2.5.5-7 Infusion related reaction の概要
［MMY3012 試験主要解析，安全性解析対象集団］

	Dara IV		Dara SC			
	n (%)	95% CI for %[a]	n (%)	95% CI for %[a]	Odds Ratio[b] (95% CI)	P-value[c]
Analysis set: safety	258		260			
Subjects who had treatment-emergent infusion-related reactions	89 (34.5%)	(28.7%, 40.6%)	33 (12.7%)	(8.9%, 17.4%)	0.28 (0.18, 0.44)	<0.0001

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval.
[a] Clopper-Pearson exact confidence intervals are provided.
[b] Stratified Cochran-Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio of Dara SC over Dara IV is used. The stratification factors include body weight at baseline (≤65 kg, 66 kg to 85 kg, >85 kg), number of prior lines of therapy (≤4 prior lines versus >4 prior lines), and type of myeloma (IgG versus non-IgG).
[c] P-value is from Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared test.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
[TSFAEIRR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAEIRR01.SAS] 05MAR2019, 16:39

4 試験併合解析の Dara-SC 群（Dara-SC 併合群，490 例）での IRR の発現割合は 10.6%であった。Dara-SC 併合群での IRR（基本語）の発現割合はいずれも 5%未満と低く，Dara-IV 群で 5%以上に認められた IRR は悪寒（11.6%）及び呼吸困難（6.6%）であった。Dara-SC 併合群での Grade 3 の IRR の発現割合は 1.4%であり，Dara-SC 併合群及び Dara-IV 群いずれでも Grade 4 又は死亡に至った（Grade 5）IRR は認められなかった。

Dara SC 併合群での IRR の発現時期はほとんどが初回投与時であった（初回投与時 10.2%，2 回目投与時 0.2%，3 回目以降の投与時 0.8%）。IRR 発現直前のダラツムマブ投与開始から IRR 発現までの時間の中央値（範囲）は，Dara-SC 併合群 224.5（9～4988）分，Dara-IV 群 87.0（0～1467）分であった。ほとんどの IRR はダラツムマブ投与日に発現しており，遅発性の IRR（ダラツムマブ投与の翌日以降に発現）の発現割合はいずれの群でも低かった（Dara-SC 併合群 0.8%，Dara-IV 群 1.2%）。Dara-SC の初回投与開始から IRR 発現までの時間（中央値）は，単剤療法 3 試験（190.0 分）と併用療法 1 試験（230.0 分）で明らかな差はなかった。

Dara-SC 併合群で，注射中の投与中断又は中止に至った IRR は認められず，ダラツムマブの投与中止に至った IRR が 1 例（Grade 3 の酸素飽和度低下）で認められた。Dara-IV 群では，ダラツムマブの投与中止に至った IRR が 2 例（2 件），注射中の中断に至った IRR が 81 例（152 件），注射中の中止に至った IRR が 1 例（1 件），注射中の減速に至った IRR が 27 例（40 件）に認められた。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団での IRR の発現割合は各群 16.7%であり低く［オッズ比=1.00（95% CI：0.19, 5.15）］，いずれも Grade 1 であった。全体集団と比較して日本人での IRR の発

現割合は，Dara-IV 群は低かったが（全体集団 34.5%，日本人集団 16.7%，以下同順），Dara-SC 群では同程度であった（12.7%，16.7%）。

IRR の発現時期別の発現割合は，Dara SC 群では初回投与時 16.7%，2 回目投与時及び 3 回目以降の投与時各 5.6%であり，Dara-IV 群ではいずれも初回投与時の発現（16.7%）であった。遅発性の IRR が各群 1 例に認められた。Dara-SC 群でダラツムマブの投与中止，注射中の中断又は中止に至った IRR は認められなかった。Dara-IV 群では，注射中の中断に至った IRR が 4 例（5 件），注射中の減速に至った IRR が 3 例（3 件）に認められたが，ダラツムマブの投与中止及び注射中の中止に至った IRR は認められなかった。

(2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験でダラツムマブ投与に伴う IRR の発現割合は，主要解析時と同じく Dara-IV 群（34.5%）と比較して Dara-SC 群（12.7%）で低かった。発現時期別 IRR の発現割合，遅発性の IRR の発現割合，ダラツムマブの投与中止，注射中の中断又は中止，注射中の減速に至った IRR の発現割合は，いずれの群も主要解析時と同じであった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団での IRR の発現割合，発現時期別 IRR の発現割合，遅発性の IRR の発現割合，ダラツムマブの投与中止，ダラツムマブ注射中の中断又は中止，注射中の減速に至った IRR の発現割合は，いずれの群も主要解析時と同じであった。

2.5.5.3.9.2 注射部位反応（Dara-SC 群のみ）

【2.7.4.2.1.7 (2)】

(1) 主要解析時

全体集団

4 試験併合解析の Dara-SC 群（Dara-SC 併合群）での注射部位反応の発現割合は 8.2%であった。全ての事象が Grade 1 又は 2 であり，治験薬の投与中止又は注射中の中止に至った注射部位反応は認められなかった。ダラツムマブ注射中の中断に至った注射部位反応が 2 例（MMY3012 試験 1 例，MMY2040 試験の DVRd コホート 1 例）に認められた。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団の Dara-SC 群で認められた注射部位反応の発現割合は 11.1%（2 例）であった。全ての事象が Grade 1 であり，治験薬の投与中止，ダラツムマブ注射中の中止又は中断に至った注射部位反応は認められなかった。

(2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験の Dara-SC 群で認められた注射部位反応の発現割合は，主要解析時と同じく 6.9%であり，全ての事象が Grade 1 又は 2 であった。治験薬の投与中止又は注射中の中止に至っ

た注射部位反応は認められず，ダラツムマブ注射中の中断に至った注射部位反応が主要解析時と同じく 1 例に認められた。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団の Dara-SC 群で認められた注射部位反応の発現割合は，主要解析時と同じであり［11.1%（2 例）］，全ての事象が Grade 1 であった。治験薬の投与中止，ダラツムマブ注射中の中止又は中断に至った注射部位反応は認められなかった。

2.5.5.3.9.3　血球減少症に関する有害事象

【2.7.4.2.1.7 (3)】

(1) 好中球減少症

1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた好中球減少症（全 Grade，Grade 3 又は 4）の発現割合は，Dara-IV 群（13.6%，7.8%）と比較して Dara-SC 群（19.2%，13.1%）で 5%以上高く，臨床検査値異常（好中球数低値）の結果も同様の傾向であった。ダラツムマブの投与調節に至った好中球減少症の発現割合は両群とも低く（Dara-SC 群 1.9%，Dara-IV 群 3.5%，以下同順），治験薬の投与中止に至った好中球減少症は Dara-IV 群で 1 例に認められた。免疫賦活剤（フィルグラスチム及び顆粒球コロニー刺激因子を含む）の使用割合は両群で同程度であった（10.4%，11.2%）。好中球減少症の発現割合は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で高かったが（Dara-SC 群 19.2%，Dara-IV 群 13.6%，以下同順），感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合の群間差は認められなかった（全 Grade：45.8%，45.3%，Grade 3 又は 4：10.4%，11.2%）。発熱性好中球減少症の発現割合は両群で同程度であった（1.2%，2.3%）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた好中球減少症（全 Grade，Grade 3 又は 4）は，Dara-IV 群（0%，0%）と比較して Dara-SC 群（38.9%，27.8%）で高く，臨床検査値異常（好中球数低値）の結果も同様の傾向であった。ダラツムマブの投与調節に至った好中球減少症は Dara-SC 群の 1 例（5.6%）にみられたが，治験薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。免疫賦活剤の使用割合は Dara-IV 群（0%）と比較して Dara-SC 群（22.2%）で高かった。好中球減少症の発現割合は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で高かったが，感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合の群間差は 5%未満であった［全 Grade：Dara-SC 群 50.0%，Dara-IV 群 45.8%，Grade 3 又は 4：Dara-SC 群 5.6%（1 例），Dara-IV 群 8.3%（2 例）］。発熱性好中球減少症はいずれの群でも認められなかった。

2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた好中球減少症（全 Grade）の発現割合は Dara-SC 群 19.6%，Dara-IV 群 13.6%であった。Grade 3 又は 4 の好中球減少症，治験薬の投与調節に至った好中球減少症，

治験薬の投与中止に至った好中球減少症の発現割合，免疫賦活剤の使用割合，及び発熱性好中球減少症の発現割合は，両群とも主要解析時と同じであった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた好中球減少症（全 Grade），Grade 3 又は 4 の好中球減少症，治験薬の投与調節に至った好中球減少症，及び免疫賦活剤の使用割合は主要解析時と同じであった。治験薬の投与中止に至った好中球減少症及び発熱性好中球減少症は主要解析時と同じく認められなかった。

3) 併用療法

MMY2040 試験で認められた好中球減少症の発現割合（全 Grade，Grade 3 又は 4）は，DVMP コホート 37.3%，31.3%，DRd コホート 58.5%，47.7%であった。発熱性好中球減少症の発現割合は DVMP コホート 4.5%及び DRd コホート 3.1%で，全ての治験薬の投与中止に至った発熱性好中球減少症は認められなかった。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験と MMY2040 試験を初回投与後 6 カ月まで比較すると，Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は同程度であった（DVMP 療法：MMY2040 試験 29.9%，MMY3007 試験 34.2%，DRd 療法：MMY2040 試験 46.2%，MMY3003 試験 48.4%）。全ての治験薬の投与中止に至った好中球減少症は，いずれの試験でも認められなかった。

(2) 血小板減少症

1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた血小板減少症（全 Grade，Grade 3 又は 4）の発現割合は，両群で同程度であり［Dara-SC 群 18.5%，13.8%，Dara-IV 群 18.6%，13.6%］，臨床検査値異常（血小板数低値）の結果も同様の傾向であった。ダラツムマブの投与調節に至った血小板減少症（Dara-SC 群 7.7%，Dara-IV 群 5.8%，以下同順），重篤な血小板減少症（1.2%，1.6%），及び治験薬の投与中止に至った血小板減少症（0.8%，1.9%）の発現割合，並びに血小板減少症が認められ輸血を実施された被験者の割合（7.3%，9.3%）はいずれも低かった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた血小板減少症（全 Grade）の発現割合は，Dara-SC 群 5.6%（1 例），Dara-IV 群 12.5%（3 例）であり，このうち Grade 3 又は 4 の血小板減少症は Dara-SC 群 5.6%（1 例）であった。重篤な血小板減少症，ダラツムマブの投与調節又は治験薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった。

2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた血小板減少症の発現割合は Dara-SC 群 19.6%，Dara-IV 群 19.0%であった。Grade 3 又は 4 の血小板減少症，ダラツムマブの投与調節に至った血小板減少症，重篤

な血小板減少症，治験薬の投与中止に至った血小板減少症，及び血小板減少症が認められ輸血を実施した被験者の割合は，主要解析時と同じであった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた血小板減少症（全 Grade）の発現割合は，Dara-SC 群 5.6%（1 例），Dara-IV 群 16.7%（4 例）であり，このうち Grade 3 又は 4 の血小板減少症は主要解析時と同じく Dara-SC 群 5.6%（1 例）であった。重篤な血小板減少症，ダラツムマブの投与調節に至った血小板減少症，及び治験薬の投与中止に至った血小板減少症は主要解析時と同じく認められなかった。

3) 併用療法

MMY2040 試験で認められた血小板減少症（全 Grade，Grade 3 又は 4）の発現割合は，DVMP コホート 53.7%，34.3%及び DRd コホート 32.3%，6.2%であった。全ての治験薬の投与中止に至った血小板減少症は両コホートで認められなかった。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験と MMY2040 試験を初回投与後 6 カ月まで比較すると，全ての治験薬の投与中止に至った血小板減少症はいずれの試験でも認められず，Grade 3 又は 4 の血小板減少症（DVMP 療法：MMY2040 試験 32.8%，MMY3007 試験 27.6%，DRd 療法：MMY2040 試験 6.2%，MMY3003 試験 9.5%，以下同順）及びダラツムマブの投与調節（サイクル中の投与延期及び休薬）に至った Grade 3 又は 4 の血小板減少症（DVMP 療法：13.4%，7.8%，DRd 療法：0%，1.4%）の発現割合は同程度であった。

(3) 出血関連事象

1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現割合は，両群で同程度であった（Dara-SC 群 9.6%，Dara-IV 群 8.1%）。

単剤療法の 3 試験併合解析で，最悪 Grade 3 及び 4 の出血関連事象の発現割合は両群とも低く（Dara-SC 単剤療法群 1.7%，Dara-IV 群 0.8%），死亡に至った出血関連事象（Grade 5）は両群とも認められなかった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現例数は各群 1 例であり，いずれも Grade 1 であった。

2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現割合は，両群で同程度であった（Dara-SC 群 11.5%，Dara-IV 群 9.3%，以下同順）。最悪 Grade 3 又は 4 の出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現割合は両群とも低く（2.3%，1.2%），死亡に至った出血関連事象（Grade 5）は主要解析時と同じく両群とも認められなかった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現例数は，主要解析時と同じ各群 1 例であった。

3) 併用療法

MMY2040 試験で認められた出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現割合は低かった（DVMP コホート 11.9%，DRd コホート 4.6%）。DVMP コホートの 1 例（Grade 3 の血小板減少性紫斑病）を除き，いずれも Grade 1 又は 2 であった。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験と MMY2040 試験を初回投与後 6 カ月まで比較すると，出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現割合は，DVMP 療法は同程度であり（MMY2040 試験 10.4%，MMY3007 試験 9.6%），DRd 療法は MMY3003 試験（11.7%）と比較して MMY2040 試験（4.6%）が低かった。DRd 療法での Grade 3 又は 4 の出血関連事象の発現割合は両試験とも低かった（MMY2040 試験 0%，MMY3003 試験 1.4%）。

(4) リンパ球減少症

1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められたリンパ球減少症（全 Grade，Grade 3 又は 4）の発現割合は，両群で同程度であった（Dara-SC 群 7.3%，5.0%，Dara-IV 群 6.6%，6.2%）。重篤なリンパ球減少症，治験薬の投与中止又はダラツムマブの投与調節に至ったリンパ球減少症は両群で認められなかった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められたリンパ球減少症（全 Grade）の発現割合は，Dara-SC 群 16.7%（3 例）及び Dara-IV 群 8.3%（2 例）であり，いずれも Grade 3 又は 4 であった。

2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められたリンパ球減少症（全 Grade，Grade 3 又は 4）の発現割合は，両群で同程度であった（Dara-SC 群 7.7%，5.4%，Dara-IV 群 6.6%，6.2%）であった。重篤なリンパ球減少症，治験薬の投与中止又はダラツムマブの投与調節に至ったリンパ球減少症は主要解析時と同じく両群で認められなかった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められたリンパ球減少症（全 Grade，Grade 3 又は 4）の発現割合は，主要解析時と同じであった。

3) 併用療法

MMY2040 試験で認められたリンパ球減少症（全 Grade，Grade 3 又は 4）の発現割合は，DVMP コホート 20.9%，20.9%，DRd コホート 15.4%，12.3%であった。全ての治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験と MMY2040 試験を初回投与後 6 カ月まで比較すると，Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症の発現割合は，DVMP 療法では MMY3007 試験（5.1%）と比較して MMY2040 試験（20.9%）で高く，DRd 療法では同程度であった（MMY2040 試験 10.8%，MMY3003 試験 5.3%）。ダラツムマブの投与調節に至ったリンパ球減少症の発現割合は，いずれの試験でも低く（DVMP 療法：MMY2040 試験 0%，MMY3007 試験 0.3%，DRd 療法：MMY2040 試験 1.5%，MMY3003 試験 0.4%），全ての治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は，いずれの試験でも認められなかった。

(5) 貧血

1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた貧血（全 Grade，Grade 3 又は 4）の発現割合は，両群で同程度であり（Dara-SC 群 26.2%，13.1%，Dara-IV 群 23.3%，14.0%），臨床検査値異常（ヘモグロビン低値）の結果も同様の傾向であった。重篤な貧血（Dara-SC 群 1.9%，Dara-IV 群 1.6%，以下同順），ダラツムマブの投与調節に至った貧血（0.8%，1.9%）及び治験薬の投与中止に至った貧血（0.8%，1.2%）の発現割合は，いずれも 2%未満と低かった。貧血に対して輸血を実施された被験者の割合は両群で同程度であった（15.4%，15.9%）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた貧血（全 Grade）は，Dara-SC 群の 16.7%（いずれも Grade 3 又は 4）のみにみられ，Dara-IV 群では認められなかった。重篤な貧血，ダラツムマブの投与調節及び治験薬の投与中止に至った貧血は両群で認められなかった。

2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた貧血（全 Grade，Grade 3 又は 4）の発現割合は，両群で同程度であった（Dara-SC 群 27.3%，13.8%，Dara-IV 群 24.8%，14.7%）。重篤な貧血の発現割合は Dara-SC 群 2.3%，Dara-IV 群 1.6%（以下同順）であった。ダラツムマブの投与調節に至った貧血（1.2%，1.9%）及び治験薬の投与中止に至った貧血（0.8%，1.2%）の発現割合は，いずれも 2%未満と低かった。貧血に対して輸血を実施された被験者の割合は両群で同程度であった（15.8%，15.9%）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた貧血（全 Grade）は，Dara-SC 群の 27.8%にみられ，Dara-IV 群では認められなかった。このうち，Dara-SC 群の 22.2%に Grade 3 又は 4 の貧血が認め

られた。重篤な貧血，ダラツムマブの投与調節及び治験薬の投与中止に至った貧血は主要解析時と同じく両群で認められなかった。

3) 併用療法

MMY2040 試験で認められた貧血（全 Grade，Grade 3 又は 4）の発現割合は，DVMP コホート 35.8%，11.9%，DRd コホート 26.2%，4.6%であった。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験と MMY2040 試験を初回投与後 6 カ月まで比較すると，Grade 3 又は 4 の貧血（DVMP 療法：MMY2040 試験 11.9%，MMY3007 試験 13.2%，DRd 療法：MMY2040 試験 4.6%，MMY3003 試験 8.5%，以下同順）及びダラツムマブの投与調節（サイクル中の投与延期及び休薬）に至った Grade 3 又は 4 の貧血（DVMP 療法：1.5%，0.6%，DRd 療法：1.5%，0.4%）の発現割合は同程度であった。全ての治験薬の投与中止に至った貧血はいずれの試験でも低かった（DVMP 療法：0%，0.3%，DRd 療法：0%，0%）。

2.5.5.3.9.4　感染症および寄生虫症

【2.7.4.2.1.7 (4)】

(1) 全ての感染症および寄生虫症

1) 単剤療法（主要解析時）

<u>全体集団</u>

MMY3012 試験で認められた感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，全 Grade（Dara-SC 群 45.8%，Dara-IV 群 45.3%，以下同順）及び Grade 3 又は 4（10.4%，11.2%）いずれも両群で同程度であった。いずれかの群で 2%以上に認められた Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の基本語は，肺炎（2.7%，3.9%）のみであった。死亡に至った感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は両群とも低く，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群でより低かった（1.2%，3.9%）。ほとんどの感染症および寄生虫症（SOC）は管理可能であり，治験薬の投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は両群とも低かった（1.2%，3.5%）。

<u>日本人集団</u>

MMY3012 試験の日本人集団で認められた感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は両群で同程度であった［Dara-SC 群 50.0%（Grade 3 又は 4：5.6%），Dara-IV 群 45.8%（Grade 3 又は 4：8.3%）］。死亡に至った感染症および寄生虫症（SOC）が Dara-IV 群の 1 例（敗血症）に認められ，治験薬との関連性はありと判断された。治験薬の投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）は認められなかった。

2) 単剤療法（追加解析時）

<u>全体集団</u>

MMY3012 試験で認められた感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，全 Grade（Dara-SC 群 50.4%，Dara-IV 群 50.0%，以下同順）及び Grade 3 又は 4（12.3%，14.3%）いずれも両群で同程度であった。いずれかの群で 2%以上に認められた Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の基本語は，肺炎（3.8%，4.7%）のみであった。死亡に至った感染症および寄生虫症

（SOC）の発現割合は両群とも低く，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群でより低かった（1.2%，4.3%）。ほとんどの感染症および寄生虫症（SOC）は管理可能であり，治験薬の投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は主要解析時と同じく両群とも低かった（1.2%，3.5%）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は両群で同程度であった［Dara-SC 群 61.1%（Grade 3 又は 4：5.6%），Dara-IV 群 58.3%（Grade 3 又は 4：8.3%）］。死亡に至った感染症および寄生虫症（SOC）は，主要解析時と同じく Dara-IV 群の 1 例のみ（敗血症）に認められ，治験薬の投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）も主解析時と同じく認められなかった。

3) 併用療法

MMY2040 試験で認められた Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は低かった（DVMP コホート 11.9%，DRd コホート 23.1%，以下同順）。このうち最も発現割合の多かった事象は肺炎（4.5%，6.2%）であった。全ての治験薬の投与中止に至った Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，DVMP コホート 1.5%（好中球減少性敗血症 1 例），DRd コホート 3.1%（肺炎 2 例）であった。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験と MMY2040 試験を初回投与後 6 カ月まで比較すると，DVMP 療法では，Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）（MMY2040 試験 10.4%，MMY3007 試験 15.9%，以下同順）及び Grade 3 又は 4 の肺炎（3.0%，8.1%）の発現割合が，MMY3007 試験と比較して MMY2040 試験で低かった。DRd 療法では，Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）（MMY2040 試験 18.5%，MMY3003 試験 18.4%，以下同順）及び Grade 3 又は 4 の肺炎（4.6%，5.3%）の発現割合は試験間で差は認められなかった。

(2) ウイルス感染

1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験のいずれかの群で 2%以上認められたウイルス感染はインフルエンザ（各群 2.7%）であった。Grade 3 又は 4 のウイルス感染の発現割合は両群とも低かった［Dara-SC 群：インフルエンザ 1.2%（3 例）及び眼帯状疱疹 0.4%（1 例），Dara-IV 群：B 型肝炎再活性化 0.4%（1 例）］。全身性抗ウイルス薬（大半は予防的投与）を投与された被験者の割合は両群で同程度であった（Dara-SC 群 76.5%，Dara-IV 群 76.0%）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められたウイルス感染は，Dara-SC 群 3 例（サイトメガロウイルス感染／単純ヘルペス，インフルエンザ及び口腔ヘルペス各 1 例）及び Dara-IV 群 3 例（単純ヘルペス，口腔ヘルペス及び帯状疱疹，各 1 例）であり，いずれも Grade 1 又は 2 であった。全身性抗ウイルス薬を投与された被験者の割合は Dara-SC 群 88.9%及び Dara-IV 群 87.5%であった。

2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験のいずれかの群で 2%以上認められたウイルス感染はインフルエンザ（2.7%，3.5%）であり，Grade 3 又は 4 のウイルス感染の発現割合は両群とも低かった［Dara-SC 群：インフルエンザ 1.2%（3 例）及び眼帯状疱疹 0.4%（1 例），Dara-IV 群：B 型肝炎再活性化，急性 B 型肝炎及び RS ウイルス気管支炎各 0.4%（各 1 例）］。全身性抗ウイルス薬（大半は予防的投与）を投与された被験者の割合は両群で同程度であった（Dara-SC 群 76.9%，Dara-IV 群 77.5%）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められたウイルス感染は，主要解析時と同じく Dara-SC 群 3 例及び Dara-IV 群 3 例（以下同順）であり，いずれも Grade 1 又は 2 であった。全身性抗ウイルス薬を投与された被験者の割合は 88.9%，95.8%であった。

3) 併用療法

MMY2040 試験で 2%以上に認められたウイルス感染は，DVMP コホートでは帯状疱疹（7.5%）並びにインフルエンザ及びサイトメガロウイルス感染（各 3.0%），DRd コホートではインフルエンザ（4.6%）であった。Grade 3 又は 4 のウイルス感染は，DRd コホートの 2 例（3.1%，いずれもインフルエンザ）に認められた。

(3) B 型肝炎ウイルス再活性化

1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた B 型肝炎再活性化の発現割合は，各群 0.8%（各 2 例）であった。B 型肝炎再活性化が認められた Dara-IV 群の被験者のうち，1 例が投与開始後約 11 週に B 型肝炎再活性化により死亡した。上記 4 例以外に，Dara-IV 群の 1 例でポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法を用いた B 型肝炎ウイルス（HBV） DNA 量の上昇が確認されたが，本事象は有害事象として報告されなかった。MMY1004（Part 2）試験及び MMY1008 試験で B 型肝炎再活性化は認められなかった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で B 型肝炎再活性化は認められなかった。

2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた B 型肝炎再活性化の発現割合は主要解析時と同じく各群 0.8%（各 2 例）であった。死亡に至った B 型肝炎再活性化は主要解析時と同じく Dara-IV 群の 1 例のみであった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団では，主要解析と同じく B 型肝炎再活性化は認められなかった。

3) 併用療法

MMY2040 試験で B 型肝炎再活性化は認められなかった。

(4) 日和見感染症

1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた日和見感染（各基本語）の各群の発現割合はいずれも 2%未満であった。Grade 3 又は 4 の日和見感染は Dara-SC 群でリステリア症，クリプトコッカス性髄膜炎及び眼帯状疱疹が各 1 例，Dara-IV 群でニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 2 例に認められた。Dara-SC 群の 1 例がリステリア症により，また Dara-IV 群の 1 例がニューモシスチス・イロベチイ肺炎により死亡した。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で，上述のウイルス感染（インフルエンザ除く）以外の日和見感染は認められず，いずれも Grade 1 又は 2 であった。

2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた日和見感染（各基本語）の各群の発現割合は，主要解析時と同じくいずれも 2%未満であった。Grade 3 又は 4 の日和見感染は Dara-SC 群でリステリア症，クリプトコッカス性髄膜炎及び眼帯状疱疹が各 1 例，Dara-IV 群でニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 2 例に認められた。Dara-SC 群の 1 例がリステリア症により，また Dara-IV 群の 1 例がニューモシスチス・イロベチイ肺炎により死亡した。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で，上述のウイルス感染（インフルエンザ除く）以外の日和見感染は Dara-IV 群の 1 例に認められた口腔カンジダであり，いずれも Grade 1 又は 2 であった。

3) 併用療法

MMY2040 試験で 2%以上に認められた日和見感染（各基本語）は，DVMP コホートでは帯状疱疹（7.5%），サイトメガロウイルス感染及び口腔カンジダ症（各 3.0%）であり，DRd コホートでは認められなかった。日和見感染は全て Grade 1 又は 2 であり，全ての治験薬の投与中止に至った日和見感染は認められなかった。

2.5.5.3.9.5 腫瘍崩壊症候群

【2.7.4.2.1.7 (5)】

MMY3012 試験（主要解析時及び追加解析時），MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験及び MMY2040 試験で腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

2.5.5.3.9.6 間接クームス試験への干渉

【2.7.4.2.1.7 (6)】

MMY3012 試験（主要解析時及び追加解析時），MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験及び MMY2040 試験で間接クームス試験への干渉は認められなかった。

2.5.5.3.9.7 二次性悪性腫瘍

【2.7.4.2.1.7 (7)】

(1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた二次性悪性腫瘍の発現割合は低く，各群 1.2%であった。造血器の二次性悪性腫瘍は認められず，特定の二次性悪性腫瘍の集積も認められなかった。Dara-SC 群の 1 例（Day 190 に盲腸腺がんと診断）を除き，いずれの被験者も治験薬の初回投与後 6 カ月以内に二次性悪性腫瘍と診断された。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で，二次性悪性腫瘍は認められなかった。

(2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験で認められた二次性悪性腫瘍の発現割合は低く，Dara-SC 群 1.9%，Dara-IV 群 2.3%であった。造血器の二次性悪性腫瘍が Dara-SC 群の 1 例（急性骨髄性白血病）に認められたが，主要解析時と同じく特定の二次性悪性腫瘍の集積も認められなかった。Dara-SC 群の 2 例及び Dara-IV 群の 3 例が治験薬の初回投与後 6 カ月以内に，Dara-SC 群の 3 例及び Dara-IV 群の 3 例が治験薬の初回投与後 6 カ月以降に二次性悪性腫瘍と診断された。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団では，主要解析時と同じく二次性悪性腫瘍は認められなかった。

(3) 併用療法

MMY2040 試験の DRd コホートの 1 例に二次性悪性腫瘍（下顎でのメラノーマ）が認められたが，術後に消失した。

2.5.5.3.9.8 溶血

【2.7.4.2.1.7 (8)】

MMY3012 試験（主要解析時及び追加解析時），MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験及び MMY2040 試験で溶血は認められなかった。

2.5.5.4　臨床検査値

2.5.5.4.1　血液学的検査

【2.7.4.3.1】

(1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験での Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常の発現割合は，好中球数低値が Dara-IV 群（12.4%）と比較して Dara-SC 群（20.1%）で高かったが，他の血液学的検査値は両群で同程度であった。Grade 3 又は 4 の好中球数低値の発現頻度が Dara-SC 群で高かったことは，好中球減少症の有害事象の結果と同様であった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常のうち，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で発現割合が 20%以上高かった検査値異常は，白血球数低値［Dara-SC 群 33.3%（6 例），Dara-IV 群 8.3%（2 例），以下同順］及び好中球数低値［27.8%（5 例），4.2%（1 例）］であった。

(2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験での Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常の発現割合は，主要解析時と同様，好中球数低値が Dara-IV 群（12.5%）と比較して Dara-SC 群（20.8%）で高かったが，他の血液学的検査値は両群で同程度であった。Grade 3 又は 4 の好中球数低値の発現頻度が Dara-SC 群で高かったことは，好中球減少症の有害事象の結果と同様であった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常のうち，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で発現割合が 20%以上高かった検査値異常は，主要解析時と同様，白血球数低値［Dara-SC 群 33.3%（6 例），Dara-IV 群 8.3%（2 例），以下同順］及び好中球数低値［38.9%（7 例），4.2%（1 例）］であった。

(3) 併用療法

MMY2040 試験での血液学的検査値異常の発現割合は，血球減少症に関する有害事象の結果と同様であった。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験（MMY3007 試験）と MMY2040 試験の DVMP 療法を比較すると，最悪 Grade 3 の好中球数低値（MMY2040 試験 26.9%，MMY3007 試験 28.6%，以下同順），ヘモグロビン低値（16.4%，16.9%），白血球数低値（28.4%，31.0%）及び血小板数低値（23.9%，23.8%）の発現割合は同程度であり，リンパ球数低値（59.7%，42.5%）の発現割合は MMY3007 試験と比較して MMY2040 試験で高かった。最悪 Grade 4 の血液学的検査値異常の発現割合は両試験とも低かったものの，好中球数低値（14.9%，8.7%），白血球数低値（14.9%，4.8%），血小板数低値（13.4%，7.8%）及びリンパ球数低値（19.4%，9.3%）の発現割合は MMY3007 試験と比較して MMY2040 試験で高かった。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験（MMY3003 試験）と MMY2040 試験の DRd 療法を比較すると，最悪 Grade 3 の好中球数低値（MMY2040 試験 35.4%，MMY3003 試験 34.0%，以下同順），ヘモグロビン低値（6.2%，11.0%），血小板数低値（4.6%，7.8%）及びリンパ球数低値（44.6%，41.1%）の発現割合は同程度であり，白血球数低値（23.1%，34.0%）の発現割合は MMY3003 試験と比較して MMY2040 試験で低かった。最悪 Grade 4 の血液学的検査値異常の発現割合は，MMY3003 試験と MMY2040 試験で同程度であった。

2.5.5.4.2　血液生化学検査

【2.7.4.3.2】

(1) 単剤療法（主要解析時）

全体集団

MMY3012 試験での Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常の発現割合は，ナトリウム低値（Dara-SC 群 7.1%，Dara-IV 群 4.9%，以下同順），グルコース高値（5.1%，4.5%）及び補正カルシウム高値（5.1%，2.8%）がいずれかの群で 5%以上であったが，他の血液生化学検査値異常の発現割合は低かった。Dara-SC 群で Grade 4 の肝機能検査値異常［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アルカリフォスファターゼ（ALP）及び総ビリルビン高値］は認められず，Dara-IV 群では総ビリルビン高値 1 例のみであった。薬物性肝障害の基準に該当した被験者は両群で認められなかった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常の例数は，いずれの検査項目も各群 1 例又は 2 例であり，Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常（ALT，AST，ALP 及び総ビリルビン高値）の発現例数は，Dara-IV 群の ALT 高値及び AST 高値の各 1 例（いずれも Grade 3）であった。

(2) 単剤療法（追加解析時）

全体集団

MMY3012 試験での Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常の発現割合は，ナトリウム低値（Dara-SC 群 7.4%，Dara-IV 群 4.7%，以下同順），補正カルシウム高値（5.4%，2.7%）及び血中グルコース高値（5.5%，4.4%）がいずれかの群で 5%以上であったが，他の血液生化学検査値異常の発現割合は低かった。Grade 4 の肝機能検査値異常（ALT，AST，ALP 及び総ビリルビン高値）は主要解析時と同じく，Dara-IV 群の 1 例（総ビリルビン高値）のみで認められた。薬物性肝障害の基準に該当した被験者は主要解析時と同じく認められなかった。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常の例数は，いずれの検査項目も主要解析時と同様，各群 1 例又は 2 例であった。Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常（ALT，AST，ALP 及び総ビリルビン高値）の発現例数は主要解析時と同じであった。

(3) 併用療法

MMY2040 試験で Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常の発現割合は，DVMP コホートでの Grade 3 のナトリウム低値（11.9%）及びクレアチニン高値（6.0%）が 5%以上と高かったが，他の血液生化学検査値は DVMP コホート及び DRd コホートいずれも 5%未満と低かった。Grade 3 又は 4 の肝機能検査値高値の発現割合は DVMP コホート及び DRd コホートいずれも低く，薬物性肝障害の基準に該当した被験者は認められなかった。

2.5.5.5　部分集団の解析

【2.7.4.4.1】

単剤療法 3 試験の併合解析での，年齢，性別，人種，ベースラインの腎機能，ベースラインの肝機能及び地域別の各部分集団で，併合 Dara-SC 群と Dara-IV 群を比較して臨床的に意義のある差異は認められなかった。

2.5.5.5.1　体重別の部分集団の解析

【2.7.4.4.1.1】

(1) 単剤療法（主要解析時）

単剤療法 3 試験の併合解析における，ベースラインの各体重別集団（≤65 kg，>65 ～85 kg，>85 kg）での，Grade 3 又は 4 の有害事象，死亡に至った有害事象（Grade 5），重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 単剤療法群で低い又は同程度であった。65 kg 以下の集団で有害事象（全 Grade）の発現割合が Dara-IV 群（89.1%）と比較して Dara-SC 単剤療法群（95.2%）で高かったが，主に最悪 Grade 1 又は 2 の有害事象の発現割合の群間差によるものであった（表 2.5.5-8）。

好中球減少症の発現割合が Dara-IV 群（13.6%）と比較して Dara-SC 単剤療法群（18.6%）で高かったが（表 2.5.5-6），主に 65 kg 以下の集団で Dara-IV 群（14.1%）と比較して Dara-SC 単剤療法群（23.8%）で高かったことによるものであった。65 kg 以下の集団で，治験薬の投与中止に至った好中球減少症，重篤な好中球減少症はいずれの群でも認められず，発熱性好中球減少症の発現割合はいずれの群でも低かった。また，同集団で Grade 3 又は 4，治験薬の投与中止に至った，並びに重篤な感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合に群間差はなく，免疫賦活剤の使用割合も群間差はなかった。よって，65 kg 以下の集団で Dara-IV 群と比較して Dara-SC 単剤療法群で好中球減少症の発現割合が高かったものの，安全性プロファイルにおいて臨床的に意義のある差異は認められなかった。

以上より，Dara-SC は，全ての体重別集団で安全かつ良好な忍容性が認められた。

表 2.5.5-8 ベースラインの体重別での有害事象の概要

［MMY3012 試験主要解析，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験，安全性解析対象集団］

	MMY3012 Dara IV				Pooled Dara SC			
	n (%)				n (%)			
	Total	≤ 65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg	Total	≤ 65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg
Analysis set: safety	258	92	105	61	291	105	115	71
Any TEAE	230 (89.1%)	82 (89.1%)	94 (89.5%)	54 (88.5%)	259 (89.0%)	100 (95.2%)	102 (88.7%)	57 (80.3%)
Serious TEAE	76 (29.5%)	28 (30.4%)	33 (31.4%)	15 (24.6%)	74 (25.4%)	25 (23.8%)	31 (27.0%)	18 (25.4%)
Maximum toxicity grades of TEAE								
Grade 1	23 (8.9%)	9 (9.8%)	11 (10.5%)	3 (4.9%)	22 (7.6%)	11 (10.5%)	8 (7.0%)	3 (4.2%)
Grade 2	81 (31.4%)	26 (28.3%)	32 (30.5%)	23 (37.7%)	102 (35.1%)	35 (33.3%)	42 (36.5%)	25 (35.2%)
Grade 3	81 (31.4%)	33 (35.9%)	27 (25.7%)	21 (34.4%)	97 (33.3%)	39 (37.1%)	36 (31.3%)	22 (31.0%)
Grade 4	28 (10.9%)	8 (8.7%)	16 (15.2%)	4 (6.6%)	24 (8.2%)	9 (8.6%)	10 (8.7%)	5 (7.0%)
Grade 5	17 (6.6%)	6 (6.5%)	8 (7.6%)	3 (4.9%)	14 (4.8%)	6 (5.7%)	6 (5.2%)	2 (2.8%)
TEAE leading to treatment discontinuation	21 (8.1%)	6 (6.5%)	9 (8.6%)	6 (9.8%)	18 (6.2%)	8 (7.6%)	8 (7.0%)	2 (2.8%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages in the total column were calculated with the number of subjects in each group as denominator. Percentages of subgroups were calculated with the number of subjects in each subgroup as denominator.

[TSFAE01S05.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE01S05.SAS] 01MAY2019, 20:30
[TSFIRR01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SMPC\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_2019\PROD\TSFIRR01.SAS] 01MAY2019, 23:30
[TSFIRR02.RTF] [JNJ-54767414\Z_SMPC\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_2019\PROD\TSFIRR02.SAS] 01MAY2019, 23:30

(2) 併用療法

Dara-IV を用いた過去の臨床試験（MMY3007 試験及び MMY3003 試験）と MMY2040 試験の DVMP 及び DRd 療法をベースラインの体重別に初回投与後 6 カ月まで比較した結果，単剤療法試験の体重別の部分集団解析の結果とおおむね同様であった。特に，65 kg 以下の集団での Grade 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象，及び全ての治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれの療法でも試験間で臨床的に意義のある差は認められなかった。同集団での Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は，いずれの療法でも MMY3007 試験及び MMY3003 試験と比較して MMY2040 試験で低かった。

2.5.5.6　世界における市販後使用経験

【2.7.4.5】

Dara-SC 製剤に対する市販後データが十分に集積されていないため，Dara-IV 製剤及び rHuPH20 単剤の市販後データを示す。

ダラツムマブ（持続静脈内投与）

ダラツムマブに関して，2019 年 11 月 15 日までに自発的に報告された全市販後データ及び Global Medical Safety で収集された全有害事象をレビューし，Global safety database に蓄積した。市販後に集積された安全性プロファイルは，ダラツムマブの単剤療法又は併用療法の臨床試験で認められた既知の安全性プロファイルとおおむね同様であり，ダラツムマブの安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

なお，最新の Periodic Benefit Risk Evaluation Report（2018 年 11 月 16 日～2019 年 11 月 15 日）より，調査期間中に「B 型肝炎再活性化」及び「膵炎」を，調査期間外に「敗血症」を新たな副作用として特定した。「B 型肝炎再活性化」は国内添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起している。「膵炎」及び「敗血症」については，国内添付文書の「副作用」の項に追記することを検討している。

rHuPH20

海外で販売されている HYLENEX recombinant (hyaluronidase human injection)の 2018 年 11 月 16 日から 2019 年 11 月 15 日の期間に継続中，計画又は完了した臨床試験はなく，本調査期間中に報告された市販後の安全性情報で，HYLENEX/rHuPH20 に関する安全性上の新たな懸念は認められなかった。

2.5.5.7　安全性の結論

単剤療法試験［MMY3012 試験（主要解析），MMY1004 試験及び MMY1008 試験］及び併用療法試験（MMY2040 試験）で，MM 患者に Dara-SC 製剤（ダラツムマブとして 1800 mg）を皮下投与した結果，投与時間は Dara-IV 製剤（ダラツムマブ 16 mg/kg）持続静脈内投与よりも大幅に短く，IRR の発現割合は Dara-IV 製剤投与時よりも低かった。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

る差異は認めらず，忍容性は良好であった。よって，Dara-SC 製剤投与時の新たな安全性の懸念は認められなかった。

単剤療法試験［MMY3012 試験（主要解析）及び MMY1008 試験］及び併用療法試験（MMY2040 試験）で，日本人 MM 患者に Dara-SC 製剤（ダラツムマブとして 1800 mg）を皮下投与した結果，投与時間は Dara-IV 製剤（ダラツムマブ 16 mg/kg）持続静脈内投与よりも大幅に短く，IRR の発現割合は Dara-SC 製剤投与時と Dara-IV 製剤投与時のいずれも低かった。MMY3012 試験及び MMY2040 試験の全体集団と比較して日本人集団で体重が低かったが，日本人集団での忍容性は良好であり，両群間で安全性プロファイルにおいて臨床的に意義のある差異は認められず，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。なお，MMY3012 試験の全体集団及び日本人集団の結果は，追加解析時と主要解析時で同様の結果であった。

参考文献

該当なし

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

MM は，B リンパ球から分化した形質細胞の腫瘍で，単クローン性免疫グロブリン（M 蛋白）の産生や，貧血を主とする造血障害，易感染性，腎障害，溶骨性変化などの多彩な臨床症状を呈する疾患で[1)]，現時点では治癒が期待できない予後不良の造血器悪性腫瘍である。

MM の発症は比較的緩徐であり，腰痛をはじめとする骨痛や貧血に伴う息切れや動悸などを初発症状とすることが多い。また，腰椎圧迫骨折，長管骨の病的骨折で診断されることもある。

厚生労働省統計表データベース「平成 29 年患者調査」「C 90.0，多発性骨髄腫」によれば，2017 年時点での国内における MM の総患者数は約 25,000 人と推定されており，「多発性骨髄腫の診療指針 第 4 版」によると，初診時年齢の中央値は 66 歳である[1)]。

がんの統計 ’18 によると，2006~2008 年に診断された MM 患者の 5 年相対生存率は 36.4%であり，予後不良な疾患である[2)]。

2.5.6.1.2 現行の治療

MM の治療では，一般的に ASCT 併用大量化学療法の適応となる 65 歳未満の移植適応症例か，65 歳以上あるいは重要臓器の障害のために ASCT の適応とならない移植非適応症例か，もしくは再発又は難治症例であるかによって異なった治療戦略が選択される[3)]。

1985 年から 1998 年の間，未治療の MM 患者における生命予後はおよそ 3 年であり，治療法の進展は見られなかったが[4)]，近年，ボルテゾミブ，カルフィルゾミブおよびイキサゾミブ等の PI，レナリドミド，サリドマイドおよびポマリドミド等の IMiD，さらにパノビノスタット，エロツズマブ及びダラツムマブといった新規作用機序の薬剤を含む種々の併用療法が開発され，MM の治療法は急速に進歩し，標準リスクの被験者における生存期間の中央値はおよそ 8〜10 年に改善されたと推定されている[5)]。

ダラツムマブは静脈内投与製剤として開発が開始され，現在までに Dara-IV 製剤は再発又は難治性の MM 患者，及び未治療の MM 患者における複数の治療レジメンにおいて良好なベネフィット・リスクバランスを示している。【2.5.1.4.1】しかし，Dara-IV 製剤投与に伴う主な有害事象として IRR が挙げられる。IRR のリスクを下げるため，Dara-IV 製剤投与には多量の輸液を必要とし（初回投与時：1000 mL，2 回目以降：500 mL），長時間の投与を要する（初回投与時間の中央値は 7 時間，2 回目以降の投与時間は約 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。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 ダラツムマブ皮下注製剤の有効性

以下に示すとおり，MMY3012 試験の主要解析において Dara-SC 製剤（ダラツムマブとして 1800 mg）の Dara-IV 製剤（ダラツムマブとして 16 mg/kg）に対する非劣性が検証されたこと，及び過去の Dara-IV 製剤での臨床試験成績から，Dara-SC 製剤は Dara-IV 製剤と少なくとも同程度の有効性が，再発又は難治性の MM 患者に対するダラツムマブ単剤療法だけでなく，併用療

法においても，MM 患者集団の種類（未治療の MM 患者/再発又は難治性の MM 患者）及び併用する MM 標準治療の種類・投与スケジュールを問わず期待できると考える。

また，Dara-SC 製剤では体重別用量ではなく固定用量を用いたが，単剤療法及び併用療法のどちらにおいても被験者の体重にかかわらず一貫した有効性が認められた。よって Dara-SC 製剤では被験者の体重に関わらず固定用量であるダラツムマブ 1800 mg が推奨可能と考える。【2.5.4.5】

2.5.6.2.1.1 全体集団における有効性

<u>単剤療法における有効性</u>

- 再発又は難治性の MM 患者を対象にダラツムマブ単剤療法を用いて実施された MMY3012 試験の主要解析において，主要評価項目である ORR 及び最高 C_{trough} 濃度について共に非劣性の基準を満たしたことから Dara-SC 製剤の Dara-IV 製剤に対する非劣性が検証された。【2.5.4.4.1.1】
- ORR は事前に規定した体重を含む部分集団でも一貫していた。【2.5.4.5.1】
- 主要解析において，主な副次的評価項目である VGPR 以上の奏効及び PFS について両群で明らかな差は認められず，主要評価項目の結果を裏付けるものであった。OS については観察期間が十分でなく，明らかな差は認めなかった。【2.5.4.4.1.1】
- 以上の傾向は主要解析時及び追加解析時で一貫していた。【2.5.4.7】

以上より，Dara-SC 製剤（ダラツムマブとして 1800 mg）単剤療法は体重にかかわらず，Dara-IV 製剤（ダラツムマブとして 16 mg/kg）単剤療法と少なくとも同程度の有効性が期待できる。

<u>併用療法における有効性</u>

以下の点より，Dara-SC 製剤は併用療法においても，MM 患者集団の種類（未治療の MM 患者/再発又は難治性の MM 患者）及び併用する MM 標準治療の種類・投与スケジュールを問わず，Dara-SC 製剤は Dara-IV 製剤と同じスケジュールで投与することにより，Dara-IV 製剤と少なくとも同程度以上のトラフ濃度が期待でき，少なくとも同程度の有効性が期待できる。

- MMY3012 試験において，単剤療法にて Dara-SC 製剤の Dara-IV 製剤に対する非劣性が検証されたこと。【2.5.4.4.1.1】
- Dara-IV 製剤の過去臨床試験では，ダラツムマブの PK プロファイルは MM 患者集団の種類（未治療の MM 患者/再発又は難治性の MM 患者）及び併用する MM 標準治療の有無，種類，投与スケジュールに関わらず同様であったこと。【2.5.1.4.1】
- Dara-IV 製剤の過去臨床試験では，ダラツムマブ併用療法は併用する背景治療の種類・投与スケジュール，及び MM 患者集団の種類（未治療の MM 患者/再発又は難治性の MM 患者）にかかわらず，対照群と比較して一貫した有効性が主要評価項目である PFS で検証されていること。【2.5.1.4.1】

さらに，MMY2040 試験において以下の結果が得られており，Dara-SC 製剤併用療法における有効性は Dara-IV 製剤併用療法の有効性と同程度であることが支持された。【2.5.4.4.2】

・ 再発又は難治性の MM 患者を対象とした DRd コホート（65 例）：ORR は 90.8%であり，同一レジメンで実施された Dara-IV 製剤を用いた MMY3003 試験における DRd 群の ORR（88.7%）と同程度の結果が得られた。

・ 未治療の MM 患者を対象とした DVMP コホート（67 例）：ORR は 85.1%であり，同一レジメンで実施された Dara-IV 製剤を用いた MMY3007 試験における DVMP 群の ORR（86.8%）と同程度の結果が得られた。

2.5.6.2.1.2　日本人における有効性

以下に示す理由から日本人集団においても，全体集団と同様，併用する MM 標準治療の有無及び種類・投与スケジュール，並びに MM 患者集団の種類（未治療の MM 患者/再発又は難治性の MM 患者）を問わず Dara-SC 製剤（ダラツムマブとして 1800 mg）は Dara-IV 製剤（ダラツムマブとして 16 mg/kg）と少なくとも同程度の有効性が期待できると考える。

<u>単剤療法</u>

MMY3012 試験の日本人集団は全体集団と比較して体重中央値が低く，主要解析時の観察期間は全体集団と比較して短く不十分であったものの，以下の結果が得られたことから日本人 MM 患者においても Dara-SC 製剤単剤療法は Dara-IV 製剤単剤療法と少なくとも同程度の有効性が期待できると考える。

・ MMY3012 試験の主要解析において，主要評価項目である ORR 及び最高 C_{trough} は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で高く，Dara-IV 群を下回るような傾向は認められず，全体集団と一貫した結果が認められた。【2.5.4.4.1.1】

・ 主要解析において，主な副次的評価項目である VGPR 以上の奏効に大きな差は認められず主要評価項目の結果を支持するものであった。PFS についてはイベントの発現割合が低く，群間の比較に限界があるものの，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で PFS が明確に短縮する傾向は認められなかった。OS については観察期間が十分でなく両群で中央値に到達しなかったが現時点で大きな差は認めなかった。【2.5.4.4.1.1】

・ 以上の傾向は主要解析時及び追加解析時で一貫していた。【2.5.4.7】

<u>併用療法</u>

上述のとおり，単剤療法において，日本人集団においても全体集団と同様，Dara-SC 製剤は Dara-IV 製剤と少なくとも同程度の有効性が期待できることを踏まえ，さらに過去の Dara-IV 製剤臨床試験では，いずれの MM 標準治療の併用療法においても，薬物動態プロファイル及び有効性に国内外で明らかな差異が認められなかったことを考慮すると【2.5.1.4.1】，日本人患者でも同様に Dara-SC 製剤は MM 患者集団の種類（未治療の MM 患者/再発又は難治性の MM 患者）及び MM 標準治療の種類・投与スケジュールを問わず Dara-IV 製剤と同程度の有効性が期待できると考える。

また，上述の日本人集団における Dara-SC 製剤の併用療法における有効性は MMY2040 試験の未治療の MM 患者を対象とした DVMP 療法コホートにおける日本人被験者 4 例の結果からも支持された。【2.5.4.4.2】

2.5.6.2.2 静脈内投与と比較した場合の皮下投与のベネフィット

Dara-SC 製剤による固定用量での投与は，体重に準じて投与量を調節する Dara-IV 製剤と比較して MM 患者及び医療従事者の治療に関わる負担を軽減することが示された。

MMY3012 試験において，Dara-IV 製剤と比較して Dara-SC 製剤にて以下のベネフィットが認められている。

- Dara-SC 製剤では Dara-IV 製剤と比較して IRR の発現割合が有意に減少した。【2.5.5.3.9.1】
- Dara-SC 製剤では，Dara-IV 製剤と比較して投与時間の中央値が初回投与では 400 分以上，その後の投与では 200 分以上短縮され［投与時間中央値 5 分（Dara-SC 製剤） vs 421 分（Dara-IV 製剤初回投与），255 分（Dara-IV 製剤 2 回目の投与），205 分（Dara-IV 製剤その後の投与）］，医療従事者及び被験者の治療に関わる時間を短縮した。【2.5.5.2.2】

  （ただし，Dara-SC 製剤では治験実施計画書上，初回投与時には IRR の観察のため 6 時間以上の観察が必要とされていた。）
- 被験者への治療満足度に関する質問票の結果では，いずれの設問に関しても一貫して Dara-IV 製剤と比較して Dara-SC 製剤で良好な結果が得られ，Dara-SC 製剤でより高い治療満足度が得られることが示唆された。【2.5.4.4.1.1(3)】

さらに，Dara-IV と比較して Dara-SC により以下のとおり医療安全の向上等のベネフィットが期待できる。

- Dara-SC は血管確保が困難で Dara-IV が難しい患者にも実施可能であり，血管アクセス回数の削減及び経静脈カテーテルの長期間の留置を避けることが可能となる。
- 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。
- Dara-IV 製剤では輸液ポンプを用いて点滴速度を管理し，さらに投与中に初回投与及び 2 回目の投与では少なくとも 3 回，その後の投与では少なくとも 2 回点滴速度を変更する必要があるが，Dara-SC 製剤ではその必要がなく，医療従事者の負担軽減や投与速度調整ミスによる不適切な点滴速度での投与リスク軽減が期待できる。
- Dara-IV 製剤は患者体重毎の用量調整を必要とし，その調整には複数のバイアルを必要とするが，Dara-SC 製剤は固定用量であり，単一バイアルに充填された薬液を全量使用するのみであることから用量調整は不要である。そのため，用量調整間違いによる過量投与等の投与過誤の発生リスク軽減及び用量調整にかかる医療従事者の負担軽減が期待できる。

・ Dara-IV 製剤では投与量調整による薬剤廃棄が発生するが，Dara-SC 製剤では固定用量であるため薬剤廃棄量の削減が可能である。

また，rHuPH20 を配合した他の抗悪性腫瘍薬の皮下注製剤［リツキサン（MabThera® SC/Rituxan Hycela™），ハーセプチン（Herceptin Hylecta™），いずれも国内未承認］が欧州及び米国では既に承認されている。これら皮下注製剤と同点滴静注製剤と比較した場合，表 2.5.6-1 に示すとおりこれらの皮下注製剤において医療従事者の薬剤投与及び調製に要する時間，並びに患者の薬剤投与に要する時間が短縮し，さらに投与時間・薬剤調製時間の短縮による人件費及び固定用量による薬剤廃棄量の削減に伴う費用削減されるという海外報告がある[6),7)]。これらの皮下注製剤は Dara-SC 製剤と同一濃度の rHuPH20 を含有しており（2,000U / mL），同点滴静注製剤（体重換算用量）と比較した場合に，固定用量及び投与時間の大幅な短縮といった Dara-SC 製剤と共通の特徴を持つ。したがって Dara-SC 製剤においても両皮下注製剤で報告されたベネフィットを得ることができると期待される。

以上より，Dara-IV 製剤と比較して Dara-SC 製剤では医療従事者の薬剤投与及び調製に要する時間，並びに患者の薬剤投与に要する時間が短縮できると予測され，利便性を向上させると予測される。

表 2.5.6-1 他の抗悪性腫瘍薬の rHuPH20 を配合した皮下注製剤と点滴静注製剤間の医療従事者及び患者における 1 回の薬剤投与に要する時間の比較

	リツキシマブ (Rule S et al.[6)])		トラスツズマブ (Tjalma WAA et al.[7)])		ダラツムマブ	
	IV 製剤	rHuPH20 配合 SC 製剤	IV 製剤	rHuPH20 配合 SC 製剤	IV 製剤	rHuPH20 配合 SC 製剤
投与時間	1.5-4 時間	5-7 分	30-90 分	2-5 分	約 3.5-7 時間	3-5 分[c]
1 回の薬剤投与及び調製に要する医療従事者の平均所要時間	223.3 分 (95% CI: 218.0-228.7)	48.5 分 (95% CI: 45.5-51.6)	67.6 分 (95% CI: 64.6-70.7)	13.9 分 (95% CI: 12.6-15.1)	-	-
1 回の薬剤投与に要する患者の平均所要時間[a,b]	263.8 分 (95% CI: 236.6-294.3)	70.0 分 (95% CI: 57.1-87.2)	136.7 分 (範囲: 51.2-238.4)	10.6 分 (範囲: 3.8-30.2)	-	-

a. Rule S らの報告では「Patient time in treatment room for infusion/injection」と定義。
b. Tjalma らの報告では「Patient chair time for administration」と定義。
c. 初回投与時には IRR 観察のため 6 時間以上の観察を要する。2 回目以降の観察の要否は医師の判断による。
IV 製剤：点滴静注製剤，SC 製剤：皮下注製剤

2.5.6.3　リスク

2.5.6.3.1　全体集団における安全性

単剤療法における Dara-SC 製剤の安全性

MMY3012 試験の主要解析において，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群にて IRR 発現割合の有意な低下が認められ，Dara-SC 製剤では Dara-IV 製剤と比較して IRR 発現のリスクが低いことが示された（12.7%，34.5%［Dara-SC，Dara-IV，以下同順］，オッズ比=0.28 [95% CI: 0.18, 0.44]; p<0.0001）。【2.5.5.3.9.1】その他の事象について，両群間で安全性プロファイルの明らかな差異は認められなかった。【2.5.5.7】

Grade 3 又は 4 の好中球減少症が Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で高い頻度で見られたが（全 Grade： 19.2%，13.6%， Grade 3 又は 4：13.1%，7.8%），治験薬の投与中止及び死亡の増加にはつながらず，臨床的に管理可能であった。また，Grade 3 又は 4 の好中球減少症は Dara-SC 群で高かったが Grade 3 又は 4 の感染性および寄生虫症（SOC）の増加にはつながらなかった。【2.5.5.3.9.3】

以上の傾向は主要解析時及び追加解析時で一貫しており，明らかな差異は認められなかった。【2.5.5.7】

併用療法における Dara-SC 製剤の安全性

以下の点より，Dara-SC 製剤の併用療法においても，MM 患者集団の種類（未治療の MM 患者/再発又は難治性の MM 患者），及び併用する MM 標準治療の種類・投与スケジュール問わず，Dara-SC 製剤の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の安全性プロファイルと明らかな差異はないと考える。

- MMY3012 試験において，Dara-SC 製剤単剤療法と Dara-IV 製剤単剤療法の安全性プロファイルに明らかな差異が認められなかったこと。【2.5.5.7】
- Dara-IV 製剤の過去臨床試験いずれにおいても，ダラツムマブと MM 標準治療の併用療法の安全性プロファイルはダラツムマブ及び併用する MM 標準治療の既知の安全性プロファイルと明らかな差異はなかったこと。【2.5.1.4.1】

さらに，Dara-SC 製剤の併用療法を検討した MMY2040 試験の結果が得られており，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の安全性プロファイルと明らかな差異はないことが支持された。【2.5.5.7】

2.5.6.3.2 日本人における安全性

単剤療法における Dara-SC 製剤の安全性

MMY3012 試験日本人集団の体重中央値は全体集団と比較して低く，Dara-SC 群では全体集団と比較して日本人集団で血清中ダラツムマブ濃度の平均値は高い傾向が認められた。【2.5.4.3.1.1】【2.5.3.3】しかしながら，Dara-SC 群，Dara-IV 群ともに日本人集団における忍容性は良好であり，両群間の安全性プロファイルに臨床的意義のある差異は認められなかった。【2.5.5.7】

MMY3012 試験の主要解析において，日本人集団では IRR の発現率は両群ともに低く，全体集団の Dara-SC 群における IRR の発現率と明らかな差は認められず，全体集団の Dara-IV 群の IRR 発現率よりも低かった（日本人集団：16.7%，16.7%［Dara-SC 群，Dara-IV 群，以下同順］，全体集団：12.7%，34.5%）。【2.5.5.3.9.1】

MMY3012 試験の日本人集団では Grade 3 又は 4 の好中球減少症が Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で高い頻度で見られたが（27.8%，0%），投与中止に至った事象及び死亡に至った事象は認められず臨床的に管理可能であった。また， Grade 3 又は 4 の好中球減少症は Dara-SC 群で高

かったが Grade 3 又は 4 の感染性および寄生虫症（SOC）の増加にはつながらなかった。【2.5.5.3.9.3】

また，好中球減少症は MMY3012 試験の Dara-IV 群日本人集団では認められなかったものの，Dara-IV 製剤の添付文書（2019 年 12 月改訂）に重大な副作用（骨髄抑制）として記載されている既知のリスクである。なお，過去の Dara-IV 製剤を用いた臨床試験では，単剤療法を含め好中球減少症の発現が日本人患者でも比較的高い頻度で認められていた｛Dara-IV 製剤単剤療法で実施された再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象とした 54767414MMY1002 試験［16 mg/kg 群（n=5）］における好中球減少症の発現割合： 全 Grade 100%（5 例），Grade 3 又は 4：80%（4 例）｝。【M1.13 初回申請時 CTD 2.5.5.2.2 及び 2.5.5.3.2】

また，全体集団における体重別の部分集団解析では，低体重集団（65 kg 以下）の Dara-SC 群において Dara-IV 群と比較して好中球減少症が高い頻度で認められており，体重 65 kg 以下の被験者が大半を占める日本人集団（94.4%，79.2%）の結果と一致していた。【2.5.4.3.1.1】【2.5.5.5.1】一方，好中球減少症の発現率とダラツムマブ曝露量には明らかな関連は認められなかった。【2.5.3.2.1】

その他，MMY3012 試験主要解析時の日本人集団では，いずれかの群において重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象で複数例に認められた事象はなく，治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。【2.5.5.3.5】【2.5.5.3.6】【2.5.5.3.7】

追加解析においては，いずれかの群で 20%以上認められた Grade 3 又は 4 の有害事象として新たに貧血（22.2%，0%）が認められたが，実際の臨床検査値の変動に明らかな差異は認められなかった。【2.5.5.4.1】また，投与中止及び死亡に至った貧血は認められず臨床的に管理可能であった。その他，主要解析と異なる傾向は認められず，主要解析時と追加解析時で両群の安全性プロファイルに明確な差異はなかった。【2.5.5.7】

以上より，Dara-SC 群，Dara-IV 群ともに日本人集団における忍容性は良好であり， Dara-SC 製剤（ダラツムマブとして 1800 mg）と Dara-IV 製剤（ダラツムマブとして 16 mg/kg）の安全性プロファイルに臨床的意義のある差異は認められなかったと考える。

<u>併用療法における **Dara-SC 製剤の安全性**</u>

以下の点より，日本人患者での併用療法における Dara-SC 製剤の安全性プロファイルは，全体集団と同様，MM 患者集団の種類（未治療の MM 患者/再発又は難治性の MM 患者）及び併用する抗悪性腫瘍剤の種類・投与スケジュールを問わず，Dara-IV 製剤の同一治療レジメンによる併用療法の安全性プロファイルと明らかな差異はないと考える。

- MMY3012 試験において，日本人集団においても全体集団と同様，Dara-SC 製剤単剤療法と Dara-IV 製剤単剤療法の安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかったこと。【2.5.5.7】
- Dara-IV 製剤の過去臨床試験では，いずれの Dara-IV 製剤と MM 標準治療の併用療法・対象患者において，日本人患者と外国人患者で安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかったこと。【2.5.1.4】

また，MMY2040 試験の未治療の MM 患者を対象とした DVMP コホートに 4 例の被験者が組み入れられ，重篤な有害事象が 1 例に認められたが治験薬の投与調節及び中止には至らず回復し，臨床的に管理可能であった。また，治験薬の投与中止に至った事象及び死亡に至った有害事象は発現せず，安全性プロファイルは良好であった。【2.5.5.3.1】

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

再発又は難治性の MM 患者を対象とした MMY3012 試験の主要解析において，主要評価項目である ORR 及び最高 C_{trough} についていずれも Dara-SC 製剤の Dara-IV 製剤に対する非劣性が検証され，ORR については体重を含む部分集団解析でも一貫した結果を示した。また安全性については Dara-IV 製剤と比較して Dara-SC 製剤で IRR の発現割合が有意に低下し，その他の安全性プロファイルについては両群間で臨床的意義のある差異は認められず，Dara-SC 製剤で新たな安全性上の懸念は認められなかった。これらの傾向は追加解析時でも一貫していた。

Dara-SC 製剤併用療法に関して，2.5.6.2.1.1 及び 2.5.6.3.1 項に記載のとおり，併用する MM 標準治療の種類・投与スケジュール，及び MM 患者集団の種類（未治療の MM 患者/再発又は難治性の MM 患者）にかかわらず，Dara-IV 製剤併用療法と同程度の有効性・安全性プロファイルが期待でき，Dara-SC 製剤併用療法の検討を行った MMY2040 試験の結果でも支持された。

日本人集団に関して，MMY3012 試験の主要評価項目で全体集団と一貫した結果が得られ，安全性プロファイルは両群間で臨床的に意義のある差異は認められず，Dara-SC 製剤で新たな安全性上の懸念は認められなかった。これらの傾向は追加解析時でも一貫していた。また，2.5.6.2.1.2 及び 2.5.6.3.2 項に記載のとおり，日本人患者において Dara-SC 製剤併用療法は，全体集団と同様に Dara-IV 製剤併用療法と同程度の有効性・安全性プロファイルが期待でき，MMY2040 試験における日本人集団の結果でも支持された。

以上より，Dara-SC 製剤（ダラツムマブとして 1800 mg）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（ダラツムマブとして 16 mg/kg）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と考える。

加えて，Dara-SC 製剤では Dara-IV 製剤と比較して投与時間の短縮，固定用量による薬剤調製手順の簡略化により，医療従事者及び患者の投与に要する時間・負担を軽減できると期待され，利便性を向上させることで医療従事者及び患者の双方にベネフィットが得られるものと期待される。

参考文献

1） 日本骨髄腫学会, 編. 多発性骨髄腫の診療指針 第 4 版. 東京: 文光堂; 2016 年

2） がんの統計編集委員会, 編. がんの統計<2018 年版>. 公益財団法人がん研究振興財団; 2019 年

3） 日本血液学会, 編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 Web 版: Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html. Accessed on 8 Jan 2020.

4） Kyle RA, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003;78:21-33.

5） Rajkumar SV. Patient education: Multiple myeloma symptoms, diagnosis, and staging (Beyond the Basics). Available at: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-symptoms-diagnosis-and-staging-beyond-the-basics#H18. Last updated 19 Jul 2018. Accessed on 21 Nov 2019.

6） Rule S, et al. Subcutaneous vs intravenous rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma: a time and motion study in the United Kingdom. J Med Econ. 2014:459-68.

7） Tjalma WAA, et al. Subcutaneous trastuzumab (Herceptin) versus intravenous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer: A time, motion and cost assessment study in a lean operating day care oncology unit. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;221:46-51.

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：該当なし
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：「参考文献」の項
2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5 安全性の概括評価：該当なし
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項