目次

2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 5
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.4 毒性試験 5
2.4.4.1 がん原性の評価 5
2.4.5 総括及び結論 5
2.4.6 参考文献 6

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AL	immunoglobulin light chain（免疫グロブリン軽鎖）
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）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DCyBorD	daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone（ダラツムマブ，シクロホスファミド，ボルテゾミブ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 and 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，メルファラン及びプレドニゾロン）
Ig	immunoglobulin（免疫グロブリン）
KO	knockout（ノックアウト）
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20［ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）］

2.4.1 非臨床試験計画概略

本申請は，全身性免疫グロブリン軽鎖アミロイドーシス（全身性 AL アミロイドーシス）に対して，ダラツムマブ（遺伝子組換え）（以下，ダラツムマブ）をシクロホスファミド水和物（以下，シクロホスファミド），ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用（CyBorD）療法に上乗せする DCyBorD 療法に関するものである。ダラツムマブは，ダラツムマブ及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下，rHuPH20）を有効成分として含有するダラツムマブ皮下注製剤（Dara-SC 製剤）として最長 2 年間投与し，CyBorD 療法は，28 日間サイクルを最長 6 サイクル行う。全身性 AL アミロイドーシスに対する適応を取得している治療薬は現時点で国内外にないものの，CyBorD 療法は，海外のガイドラインで全身性 AL アミロイドーシスの標準治療の 1 つとして推奨・汎用されており[1)]，国内のガイドラインでも初回治療で奏効が認められない又は再発した全身性 AL アミロイドーシスに対する治療の 1 つとして挙げられている[2)]。

ダラツムマブは，多発性骨髄腫を含む腫瘍細胞上に発現する膜貫通糖タンパク質である CD38 に対して高い結合親和性を示すヒト免疫グロブリン（Ig）G1κ 抗体であり，複数の機序を介して抗腫瘍作用を示す。国内では，多発性骨髄腫に対する治療薬としてダラツムマブ点滴静注製剤（Dara-IV 製剤）がレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用（DRd）療法，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用（DVd）療法，並びにボルテゾミブ，メルファラン及びプレドニゾロンとの併用（DVMP）療法などで承認されている。rHuPH20 は，同じ部位に併用皮下投与した治療薬の拡散及び吸収を促進する目的で配合されるエンドグリコシダーゼである。ダラツムマブと rHuPH20 を配合した Dara-SC 製剤は，多発性骨髄腫に対する治療薬として承認されている。

シクロホスファミドは，腫瘍細胞の DNA 合成を阻害することにより抗腫瘍作用を示すアルキル化剤である。国内では，多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，乳癌，慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌及び結腸癌などの悪性腫瘍に加え，全身性エリテマトーデス及び全身性血管炎などのリウマチ性疾患，並びにネフローゼ症候群に対する適応が承認されている。

ボルテゾミブは，プロテアソームを標的とし，細胞増殖抑制及び抗腫瘍作用を示す薬剤である。国内では，多発性骨髄腫，マントル細胞リンパ腫，原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫に対する適応が承認されている。

デキサメタゾンは，合成糖質コルチコステロイドであり，抗炎症作用，抗アレルギー作用及び免疫抑制作用などを示す。国内では，慢性副腎皮質機能不全及び急性副腎皮質機能不全などの内分泌疾患，関節リウマチなどのリウマチ性疾患，エリテマトーデスなどの膠原病，気管支喘息及び喘息性気管支炎などのアレルギー性疾患，悪性リンパ腫（リンパ肉腫症，細網肉腫症，ホジキン病，皮膚細網症、菌状息肉症），乳癌の再発転移及び多発性骨髄腫などの悪性腫瘍など，様々な疾患領域に対する適応が承認されている。

Dara-IV 製剤及び CyBorD 療法の各薬剤は多くの臨床経験があり，CyBorD 療法は汎用されていることも踏まえ，本申請では，以下の理由から，Dara-SC 製剤，シクロホスファミド，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（以下，これら 4 剤）に関する新たな非臨床試験は実施していない。

全身性 AL アミロイドーシスに対する薬剤の評価に適した動物モデルの確立は困難であり，現在までに報告されていない[3),4)]。したがって，これら 4 剤の全身性 AL アミロイドーシスに対する薬効を評価する新たな薬理試験は実施しなかった。しかしながら，全身性 AL アミロイドーシスは，異常形質細胞に由来するアミロイド蛋白が全身臓器に沈着し，臓器障害をきたす疾患であり，その病態が形質細胞性腫瘍である多発性骨髄腫と類似している[2),5)]。また，多発性骨髄腫に対するこれら 4 剤の作用機序及び有効性は，非臨床試験，臨床試験及び実臨床で十分に確認されている。したがって，多発性骨髄腫において認められた形質細胞に対する作用は，全身性 AL アミロイドーシスに対して外挿可能であり，全身性 AL アミロイドーシスに対してもこれら 4 剤の有効性は期待できると考えた。

薬物動態に関しては，ダラツムマブ及び rHuPH20 はバイオテクノロジー応用医薬品であり，低分子化合物で懸念されるチトクローム P450（CYP）や薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を起こさないと考えられる。また，rHuPH20 は同じ部位に併用皮下投与した治療薬の拡散及び吸収を促進するものの，その作用は一過性かつ限局的であるため，異なる経路又は部位に投与された併用薬の薬物動態には影響しないと考えられる。なお，Dara-SC 製剤の添付文書には，「本剤投与中は，同一部位に他剤を皮下投与しないこと」と注意喚起されている。

本申請にあたり，新たに併用投与毒性試験は実施しなかった。Dara-IV 製剤，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用投与は DVd 療法として承認されており，シクロホスファミド，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用投与は CyBorD 療法として汎用されている。また，上記のとおり，ダラツムマブ及び rHuPH20 はシクロホスファミド，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの薬物相互作用を起こさないと考えられる。そのため，これら 4 剤の併用投与毒性試験を実施したとしてもヒトでの安全性評価に資する新たな情報が得られる可能性は低いと考えられる。さらに，ダラツムマブの薬理学的に適切な唯一の動物種であるチンパンジーは絶滅危惧種であり，米国[6)]及び欧州連合[7)]ではチンパンジーを用いた試験は禁止されているため，ダラツムマブの毒性試験を新たに実施することはできないと判断した。

また，本申請にあたり，新たにダラツムマブ及び rHuPH20 のがん原性試験は実施しなかった。ダラツムマブはげっ歯類と交差反応性を示さない（ダラツムマブ 2016 年 12 月 20 日初回承認申請時 CTD 2.6.2.2.3.1(2)参照）。また，rHuPH20 はマウスで免疫原性を示し【CTD 1.13.1 ダラツムマブ皮下注製剤 2020 年 4 月 17 日初回承認申請時 CTD 2.6.6.6.4.1(2)】，ヒトとラットの間で PH20 の相同性が低いことからラットにおいても免疫原性を示す可能性が高いと考えられる。これらのことから，ダラツムマブ及び rHuPH20 のがん原性試験を実施したとしても有用な情報が得られる可能性は低いと判断した。なお，ダラツムマブは多発性骨髄腫に対する治療薬として 2 年間を超える臨床投与経験がある（ダラツムマブ 2016 年 12 月 20 日初回承認申請時 CTD 2.7.4.1.2.2(1)参照）。一方，rHuPH20 については，カニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験が実施され，長期投与による反復投与毒性が評価されている【CTD 1.13.1 ダラツムマブ皮下注製剤 2020 年 4 月 17 日初回承認申請時 CTD 2.4.4.1.2】。したがって，本申請にあたっては，ダラツムマブ及び rHuPH20 の長期投与による安全性評価として，がん原性評価のみを実施した。

2.4.2　薬理試験

本申請では，新たな薬理試験は実施していない。

2.4.3　薬物動態試験

本申請では，新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

2.4.4　毒性試験

本申請では，新たな毒性試験は実施していない。

これまでに実施したダラツムマブ及び rHuPH20 の反復投与毒性試験の結果，並びに文献情報に基づき，ダラツムマブ及び rHuPH20 のがん原性を評価した。

2.4.4.1　がん原性の評価

2.4.4.1.1　ダラツムマブ

CD38 ノックアウト（KO）マウスにおいて，T 細胞依存性免疫応答（IgM，IgG_1 及び IgE の応答）の低下[8)]が報告されているため，ダラツムマブによって腫瘍細胞に対する宿主抵抗性が低下する可能性が考えられる。しかし，生理学及び病理学における CD38 遺伝子ファミリーの進化と機能に関する総説[9)]では，CD38KO マウスにおける免疫系（免疫細胞の走化性の低下），膵臓（インスリン分泌の減少），脳（オキシトシン放出の減少），心臓（雄で心肥大），肺（平滑筋の収縮の減少），並びに骨（破骨細胞形成の増加）への影響が報告されているが，CD38KO マウスにおいて腫瘍が発生することは報告されていない。したがって，ダラツムマブにより CD38 を長期間阻害しても発がんの可能性は低いと考えられた。なお，チンパンジーを用いた 6 週間反復静脈内投与毒性試験（ダラツムマブ 2016 年 12 月 20 日初回承認申請時 CTD 2.6.6.3.2 参照）では，組織・器官に腫瘍性病変や前癌病変を示唆する所見はみられなかった。

2.4.4.1.2　rHuPH20

幼若マウスを用いた 8 カ月間反復投与毒性試験（胚・胎児発生に関する評価を含む）【CTD 1.13.1 ダラツムマブ皮下注製剤 2020 年 4 月 17 日初回承認申請時 CTD 2.6.6.6.4.1(2)】及びカニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験【CTD 1.13.1 ダラツムマブ皮下注製剤 2020 年 4 月 17 日初回承認申請時 CTD 2.6.6.3.1.2】では，組織・器官に腫瘍性病変や前癌病変はみられなかった。また，キーワードを「ph20，rhuph20 又は vorhyaluronidase」及び「carcinogenesis, carcinogenicity 又は tumorigenicity」として，National Center for Biotechnology Information のデータベースで 2020 年 9 月に文献を検索したが，PH20 が発がんに関与することを示す公表文献はなかった。したがって，rHuPH20 によってがんが発現する可能性は低いと考えられた。

2.4.5　総括及び結論

全身性 AL アミロイドーシスに対する薬剤の評価に適した動物モデルは報告されていないことから，新たな薬理試験は実施しなかった。しかしながら，全身性 AL アミロイドーシスは，病態が多発性骨髄腫と類似していること，及び多発性骨髄腫に対するダラツムマブ，シクロホスファ

ミド，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの作用機序及び有効性は，非臨床試験，臨床試験及び実臨床で十分に確認されていることから，全身性 AL アミロイドーシスに対してもこれら 4 剤の有効性は期待できると考えた。

ダラツムマブ及び rHuPH20 は，CYP や薬物トランスポーターを介したシクロホスファミド，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの薬物相互作用を起こさないと考えられる。

これまでに実施したダラツムマブ及び rHuPH20 の反復投与毒性試験の結果，並びに文献情報に基づき，ダラツムマブ及び rHuPH20 の投与による発がんの可能性は低いと考えられた。

これらのことから，全身性 AL アミロイドーシスに対して Dara-SC 製剤を CyBorD 療法に上乗せして使うことに，現時点で特段の懸念はないと考える。

2.4.6 参考文献

1） National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines version 1.2020. Systemic light chain amyloidosis. 2019.

2） 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版　一般社団法人 日本血液学会

3） Buxbaum JN. Animal models of human amyloidoses: Are transgenic mice worth the time and trouble? FEBS Lett. 2009;583:2663-73.

4） Blancas-Mejia LM, et al. Immunoglobulin light chain amyloid aggregation. Chem Commun (Camb). 2018;54:10664-74.

5） Suzuki K. Diagnosis and treatment of multiple myeloma and AL amyloidosis with focus on improvement of renal lesion. Clin Exp Nephrol. 2012;16:659-71.

6） National Institutes of Health. The Use of Chimpanzees in NIH-Supported Research. 2016; Federal Register 81:6873-4.

7） Vermij P. Europe's last research chimps to retire. Nat Med. 2003;9:981.

8） Cockayne DA, et al. Mice deficient for the ecto-nicotinamide adenine dinucleotide glycohydrolase CD38 exhibit altered humoral immune responses. Blood. 1998;92:1324-33.

9） Malavasi F, et al. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. Physiol Rev. 2008;88:841-86.