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 4
2.5.1.2 開発の科学的根拠 5
2.5.1.3 臨床開発経緯 8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1 薬物相互作用 16
2.5.3.2 ダラツムマブの薬物動態（PK）の国内外差 16
2.5.3.3 免疫原性の結果 17
2.5.3.4 母集団薬物動態（popPK）解析及び曝露－応答（ER）解析 17
2.5.4 有効性の概括評価 19
2.5.4.1 試験デザイン 19
2.5.4.2 統計学的手法 22
2.5.4.3 被験者の内訳及び試験対象集団の特性 23
2.5.4.4 有効性の結果 27
2.5.4.5 有効性と用法・用量の関係 38
2.5.4.6 有効性の結論 38
2.5.5 安全性の概括評価 40
2.5.5.1 安全性データの収集及び集計・解析方法 40
2.5.5.2 被験者の内訳，試験対象集団の特性，治験薬の投与期間及び曝露の程度 40
2.5.5.3 有害事象 41
2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象 46
2.5.5.5 臨床検査 53
2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下での安全性 54
2.5.5.7 世界における市販後使用経験 55
2.5.5.8 安全性の結論 55
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 57
2.5.6.1 治療の背景 57
2.5.6.2 ベネフィット 57
2.5.6.3 リスク 58
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 63
2.5.7 参考文献 66

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）
ASCT	autologous stem cell transplantation（自家造血幹細胞移植）
BMDex	bortezomib, melphalan and dexamethasone（ボルテゾミブ，メルファラン及びデキサメタゾン）
BMI	body mass index（体格指数）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use（ヒト用医薬品委員会）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL/F	apparent clearance（みかけのクリアランス）
CR	complete response
CrCl	creatinine clearance（クレアチニン・クリアランス）
CyBorD	cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone（シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン）
DCyBorD	daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone（ダラツムマブ，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン）
dFLC	difference between involved and uninvolved free light chains（involved と uninvolved 遊離軽鎖の差）
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）
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）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推定糸球体濾過率）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
ER	exposure-response（曝露－応答）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FLC	free light chain（遊離軽鎖）
HDC	high-dose chemotherapy（大量化学療法）
HemPFS	hematologic progression-free survival（血液学的無増悪生存期間）
HLT	high level term（高位語）
HR	hazard ratio（ハザード比）
Hs-cTnT	high sensitivity cardiac troponin T（高感度心筋トロポニン T）
iFLC	involved free light chain（involved 遊離軽鎖）
IgG1κ	immunoglobulin G1 kappa（免疫グロブリン G1 kappa）
IPCW	inverse probability of censoring weights
IRC	Independent Review Committee（独立評価委員会）
IRR	infusion related reaction
ITT	intent-to-treat
MDex	melphalan and dexamethasone（メルファラン及びデキサメタゾン）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬品規制用語集）
MM	multiple myeloma（多発性骨髄腫）
MOD-EFS	major organ deterioration-event-free survival（主要な臓器機能低下－無イベント生存期間）
MOD-PFS	major organ deterioration-progression-free survival（主要な臓器機能低下－無増悪生存期間）
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

略号又は略称	名称及び内容
NDMM	newly diagnosed patients multiple myeloma（未治療の多発性骨髄腫）
NF-κB	Nuclear Factor-kappa-B
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide（N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド）
NYHA	New York Heart Association（ニューヨーク心臓協会）
OS	overall survival（全生存期間）
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
PT	preferred term（基本語）
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）］
RRMM	relapsed/refractory multiple myeloma（再発又は難治性の多発性骨髄腫）
SOC	system organ class（器官別大分類）
V/F	apparent volume of distribution（みかけの分布容積）
VGPR	very good partial response

2.5.1　製品開発の根拠

全身性免疫グロブリン軽鎖（AL）アミロイドーシスは予後不良の疾患で，国内外で適応を有する薬剤は現時点でないため，新規薬剤開発の医療的必要性が高い。そこで，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 つとして推奨され，汎用されているシクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（CyBorD）療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）（以下ダラツムマブ）を上乗せした DCyBorD 療法を開発した。

2.5.1.1　臨床薬理学的分類

2.5.1.1.1　ダラツムマブ

ダラツムマブは，CD38 を特異的に認識する免疫グロブリン G1 kappa（IgG1κ）完全ヒト型モノクローナル抗体である。CD38 は多発性骨髄腫（MM），リンパ腫，白血病を含む造血器腫瘍において，高い発現を呈し，その他の様々な細胞や組織でも発現が確認されている細胞表面抗原蛋白質である。CD38 は正常組織にも発現するが，MM 細胞と比べ，その発現量ははるかに少ない。非臨床薬理試験の結果，ダラツムマブは MM 細胞を含むヒト細胞で発現している CD38 に特異的に結合し，CD38 を発現する腫瘍細胞の増殖を in vivo で強力に阻害することが示された。補体依存性細胞傷害及び抗体依存性細胞傷害がダラツムマブの主要な作用機序である。さらに，本剤は架橋形成及び抗体依存性細胞貪食を介した細胞溶解を誘発することが in vitro 及び in vivo 試験において示された[1)]。また，新たにダラツムマブが，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)]。現在，ダラツムマブは，点滴静注製剤で「多発性骨髄腫」の適応が承認されており，ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20）を配合した皮下注製剤では「多発性骨髄腫」の適応で製造販売承認申請中である。

2.5.1.1.2　シクロホスファミド水和物

シクロホスファミド水和物は，ナイトロジェンマスタード系の抗悪性腫瘍剤で，アルキル化剤に分類され，腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し，抗腫瘍作用を示すことが認められている。現在，米国及び欧州を含む約 100 カ国で「悪性リンパ腫」，「多発性骨髄腫」，「進行性自己免疫疾患」等の適応で承認されている。日本では，「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」，「結腸癌」等の悪性腫瘍，「全身性エリテマトーデス」，「全身性血管炎」等のリウマチ性疾患及びネフローゼ症候群に関する適応が承認されている[3)，4)]。

2.5.1.1.3　ボルテゾミブ

ボルテゾミブ はユビキチン化によって制御を受ける多数の蛋白質がプロテアソームで分解されるのを阻害し，それによって細胞増殖抑制及び抗腫瘍作用を示すプロテアソーム阻害剤である。ボルテゾミブは動物細胞に存在する 26S プロテアソームのキモトリプシン様活性を強力かつ可逆

的に阻害することにより，多様ながん細胞に対し in vitro で細胞毒性を示し，更に in vivo の非臨床腫瘍モデルにおいて MM 等の腫瘍の増殖を抑制する。特に，Nuclear Factor-kappa-B（NF-κB）の活性化阻害，骨髄ストローマ細胞のインターロイキン 6 産生を抑制することによる細胞増殖の抑制，サイクリン及びサイクリン依存性キナーゼを介する細胞周期の停止，直接的なアポトーシス誘導作用及び血管新生抑制作用等を介し，MM に対し治療効果を発揮する[5)，6)，7)]。ボルテゾミブは腫瘍細胞の細胞内シグナル伝達経路に作用するだけでなく，MM の病態に重要な腫瘍微小環境に対しても作用する。現在，米国及び欧州を含む約 110 カの国と地域で「多発性骨髄腫」及び「マントル細胞リンパ腫」に関する適応で承認されおり，日本では，「多発性骨髄腫」，「マントル細胞リンパ腫」及び「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」の適応が承認されている[8)]。

2.5.1.1.4　デキサメタゾン

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，免疫抑制作用等の作用がある。世界中で内分泌疾患，リウマチ性疾患，膠原病，皮膚疾患，アレルギー性疾患，悪性腫瘍性疾患等に関連する適応で承認されている。日本では，「慢性副腎皮質機能不全」や「急性副腎皮質機能不全」等の内分泌疾患，「関節リウマチ」等のリウマチ性疾患，「エリテマトーデス」等の膠原病，「気管支喘息」，「喘息性気管支炎」等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」等の悪性腫瘍，「多発性骨髄腫」に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法，抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）等，様々な疾患領域の適応で承認されている[9)，10)]。

2.5.1.2　開発の科学的根拠

2.5.1.2.1　全身性 AL アミロイドーシス

アミロイドーシスとは，アミロイドと呼ばれるナイロンに似た線維状の異常蛋白質が全身の様々な臓器に沈着し，機能障害をおこす病気の総称で，複数の臓器にアミロイド蛋白が沈着する全身性アミロイドーシスと，ある臓器に限局してアミロイド蛋白が沈着する限局性アミロイドーシスに分類される。全身性アミロイドーシスは，代表的なものとして，AL アミロイドーシス（以下，全身性 AL アミロイドーシス），アミロイド A アミロイドーシス，透析アミロイドーシス，家族性アミロイドポリニューロパチー，老人性全身性アミロイドーシス等がある[11)]。全身性 AL アミロイドーシスは国の指定難病であり，2014 年に実施された全国疫学調査では，2012～2014 年の罹患率は 4.2 人/100 万人，推定患者数は約 3,200 例であり[12)，13)]，全身性 AL アミロイドーシスは希少疾病に該当する。

全身性 AL アミロイドーシスは，異常形質細胞より産生されるモノクローナル免疫グロブリン（M 蛋白）の軽鎖（L 鎖）に由来するアミロイド蛋白が心臓，肝臓，腎臓，消化管，末梢神経等多臓器に沈着し，多様な臨床症状を示す。初期には全身倦怠感，体重減少，浮腫，貧血等の非特異的な症状があり，経過中にうっ血性心不全，蛋白尿，吸収不良症候群，末梢神経障害，起立性

低血圧，手根管症候群，肝腫大，巨舌，皮下出血等を呈する[14]。このように，全身性 AL アミロイドーシスの症状は多様で非特異的であるため，本疾患の診断まで時間を要する。40%以上の全身性 AL アミロイドーシス患者において，初期症状の発症から確定診断までに 1 年以上経過しているとの報告もあり[15]，確定診断時には腎臓や心臓等で臓器障害が進行している場合が多い。全身性 AL アミロイドーシス患者で最も多く障害を受ける臓器は腎臓と心臓であり，それぞれ約 70%，約 60%の患者で臓器障害が認められる。これらの臓器障害から腎不全，心筋症，心嚢液貯留及び胸水を発症する可能性があり，臓器障害の程度が生存率の低下や疾患の転帰に影響を及ぼしている[16]。

一般的に，全身性 AL アミロイドーシスは予後不良であり，無治療における診断からの生存期間中央値は約 13 カ月[12]，自家造血幹細胞移植（ASCT）や悪性形質細胞を標的とする薬物療法（国内外で未承認）を実施されても，診断から 6 カ月以内に 24%が死亡し，診断から 2 年生存率は 60%と報告されている[17]。また，全身性 AL アミロイドーシスは臓器障害の程度やその数に依存して予後が不良で，特に心病変が予後に大きく影響することが知られており，血中 N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）及びトロポニン T は予後因子として重要である。その他，形質細胞が産生する遊離軽鎖（FLC）の量も予後因子であり，トロポニン T，NT-proBNP，並びに involved と uninvolved FLC の差（dFLC）を組み合わせたスコアリングによる心病期分類（Mayo Clinic による心病期分類）が提唱されている[18]。Mayo Clinic による心病期分類の stage 別（I，II，III，IV）の生存期間中央値は，それぞれ 94.1，40.3，14.0，5.8 カ月[18]，stage III を 2 つのグループに分けた stage IIIa（NT-proBNP：8500 ng/L 以下），stage IIIb（NT-proBNP：8500 ng/L 超）の生存期間中央値は 17.0，4.6 カ月と推定されており[19]， stage III 以上では極めて予後不良である。

以上のとおり，全身性 AL アミロイドーシスは，異常形質細胞より産生されるアミロイド蛋白の沈着により多臓器障害を引き起こし，その臓器障害により生存率の低下や疾患の転帰に影響を及ぼす，予後不良の疾患である。

2.5.1.2.2　全身性 AL アミロイドーシスの治療法

全身性 AL アミロイドーシスの適応を取得している治療薬は現時点で国内外に存在せず，各障害臓器の症状に応じた対症療法が実施される。全身性 AL アミロイドーシスの治療目標として，異常形質細胞より産生される M 蛋白の L 鎖を迅速かつ顕著に減少させ，臓器へのアミロイド蛋白の沈着を抑制し，臓器機能を維持することが挙げられ，その病態が MM と類似しているため，ASCT や悪性形質細胞を標的とする薬物療法（抗形質細胞療法）が実施されており，国内外のガイドライン[12)，14)，20)，21)，22)]で推奨されている。しかしながら，海外のガイドラインでは，いずれの治療法も有効性及び安全性について十分なデータ，エビデンスは得られていないことが言及されており，臨床試験に参加して治療することも推奨されている[20)，22)]。

海外のガイドラインでは，未治療の全身性 AL アミロイドーシスと再発した全身性 AL アミロイドーシスとで区別して治療方針を示しているが，治療法に大きな違いは認められない[20)，21)，22)]。未治療の全身性 AL アミロイドーシスに対する治療は，通常，複数の因子［主に心障害の程度，大量化学療法（HDC）を伴う ASCT（HDC/ASCT）の適応状況］に基づいた個々の患者のリスク状況に応じて選択される。低リスクと診断される患者には，HDC/ASCT が選択される。また，

これらの患者には，抗形質細胞療法の CyBorD 療法による導入治療が移植前に実施されることもある。HDC/ASCT が実施可能な低リスクの患者でもアミロイドの沈着により心臓等に臓器障害があるため， AL アミロイドーシス患者での HDC/ASCT の治療関連死は，MM 患者と比較して 3 倍高いことが報告されている[23)]。 中リスクと診断される患者には，一般的に抗形質細胞療法の CyBorD 療法，ボルテゾミブ，メルファラン及びデキサメタゾン（BMDex）療法，メルファラン及びデキサメタゾン（MDex）療法，レナリドミド及びデキサメタゾン（Rd）療法等が選択肢としてあるが，CyBorD 療法が最も汎用されている。また，中リスクの患者には，初回の抗形質細胞療法後に心障害の程度及び健康状態が改善した場合には，HDC/ASCT の実施の選択肢も残されている。重度の心障害を有する高リスクの患者には，一般的に中リスクの患者で使用されている治療法又はその治療法の減量レジメンが選択される[24)]。再発した全身性 AL アミロイドーシスに対する治療は，初回治療で忍容性が良好で，長期の奏効が認められた場合は，初回治療レジメンでの再治療が選択肢となる。また，初回治療で奏効が認められない場合は，年齢，合併症，臓器障害の程度及び患者の希望に応じて，これまでに投与していない代替併用レジメンでの治療，臨床試験に参加しての治療又は対症療法が選択肢となる[24)]。

日本のガイドラインでも，新たに診断された全身性 AL アミロイドーシスと再発した全身性 AL アミロイドーシスとで区別して治療方針を示している[12)]。新たに診断された全身性 AL アミロイドーシスに対する治療法については，まず，HDC/ASCT の適応となるかを慎重に検討し，適応可能な患者には HDC/ASCT が選択される。HDC/ASCT の適応とならない患者には，MDex 療法，又はその MDex 療法のデキサメタゾンを減量した併用療法が推奨されている。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については，ボルテゾミブ，レナリドミド等の使用も検討することとしており，CyBorD 療法，ボルテゾミブとレナリドミドの併用療法，BMDex 療法等が選択肢として挙げられている[12)]。

2.5.1.2.2.1　CyBorD 療法及びその他のボルテゾミブを含む併用療法

(1) 海外の使用成績

CyBorD 療法は，未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者の治療に一般的に用いられており，複数の後向き研究が報告されている。未治療及び既治療の患者 17 例を対象とした研究では，血液学的奏効［partial response （PR）以上］は 16 例（94%）に認められ，12 例（71%）が complete response （CR）を達成した。奏効までの期間の中央値は 2 カ月であった[25)]。また，未治療又は再発の患者 43 例を対象とした試験で，血液学的奏効（PR 以上）は 35 例（81.4%）に認められ，18 例（41.9%）が CR を達成し，ベースラインで dFLC が 50 mg/L 超であった 35 例のうち，dFLC の 90%超減少を伴う very good partial response（VGPR）-dFLC は 18 例（51.4%）に認められた[26)]。未治療の患者 60 例を対象とした研究では，血液学的奏効（PR 以上）は 40 例（68%）に認められ，10 例（17%）が CR を達成した[27)]。未治療の患者 69 例を対象とした研究では，血液学的奏効（PR 以上）は 49 例（71.0%）に認められ，28 例（40.6%）が CR を達成した[28)]。未治療の患者 230 例を対象とした研究では，138 例（60%）で血液学的奏効（PR 以上）が認められ，54 例（23%）が CR を達成した。全体として，未治療の患者の 55%が 5 年生存すると予測され，次治療又は死亡までの期間の中央値は 13 カ月であった[29)]。

BMDex 療法については，未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者 110 例を対象に MDex 療法と BMDex 療法を比較した前向きランダム化第 III 相試験の結果が報告されている[30]。主要評価項目である 3 カ月時点における血液学的奏効率（PR 以上）は MDex 群で 51%（VGPR 以上は 28%）に対し，BMDex 群では 78%（VGPR 以上は 53%）であった（p＝0.001）。MDex 群では心臓における疾患進行の発生率が高かった（MDex 群 32%，BMDex 群 15%，p＝0.054）。中央値 25 カ月間のフォローアップ後に，生存率に有意差は認められなかった。この試験では，ボルテゾミブの上乗せにより，アルキル化剤＋ステロイドのみの治療と比べて有効性が優れると結論付けられている。

(2) 日本の使用成績

厚生労働省難治性疾患克服研究事業のアミロイドーシスに関する調査研究班が，2012 年 1 月から 2014 年 12 月までに治療された全身性 AL アミロイドーシス患者のうち，741 症例分の治療法について報告している。MDex 療法は 243 例，ボルテゾミブ，サリドマイド，レナリドミドを含む併用療法はそれぞれ 276 例，77 例，42 例に使用されており，ASCT は 126 例に実施されていた。ただし，ボルテゾミブ，サリドマイド，レナリドミドを含む併用療法のレジメンの詳細は報告されていない[31]。

日本における実臨床で使用される治療法に関する報告は限られているが，CyBorD 療法の後向き研究が報告されている。未治療及び再発の全身性 AL アミロイドーシス患者 8 例に対する CyBorD 療法の後向き研究では，血液学的奏効（PR 以上）が 8 例全例（100%），CR は 4 例（50%）の患者で確認され，臓器奏効についても 5/6 例（83%）の患者で確認された[32]。この結果を踏まえ，大規模な臨床試験による更なる検証が必要とはしているものの，CyBorD 療法は奏効率が高く，奏効到達期間も通常 2〜3 カ月以内と比較的早く，かつ臓器障害の改善も期待できる療法であり，日本においても全身性 AL アミロイドーシス治療の第一選択肢の 1 つとなり得ることが報告されている[32]。

2.5.1.3 臨床開発経緯

ダラツムマブは，これまでに日本で点滴静注製剤として再発又は難治性の MM（RRMM）に対する併用療法［ダラツムマブ，レナリドミド及びデキサメタゾン（DRd）療法，ダラツムマブ，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（DVd）療法］として製造販売承認を取得している。さらに 2020 年 3 月にダラツムマブ，カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン（DKd）療法を RRMM に対する併用療法として，承認事項一部変更申請した。また，未治療の MM（NDMM）に対する併用療法［ダラツムマブ，ボルテゾミブ，メルファラン及びプレドニゾロン（DVMP）療法，並びに DRd 療法］としても製造販売承認を取得している。一方，ダラツムマブ点滴静注製剤投与における infusion related reaction（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 rHuPH20 を配合したダラツムマブ皮下注製剤の開発に着手した。これまでにダラツムマブ皮下注製剤の開発のために RRMM 患者を対象とした 2 つの第 I 相試験［54767414MMY1004 試験（以下，MMY1004 試験）及び 54767414MMY1008 試験（以下，MMY1008 試験）］，NDMM 及び RRMM 患者を対象とした国際共同第 II 相試験

（54767414MMY2040 試験），RRMM 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（54767414MMY3012 試験）を実施している。これらのダラツムマブ皮下注製剤の試験成績と，MM を対象にしたダラツムマブ点滴静注製剤の試験成績を用いて，2020 年 4 月に「多発性骨髄腫」を効能・効果とし，「他の抗悪性腫瘍剤との併用において，ダラツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1,800 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）30,000 単位（2,000 単位/mL）を，併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して，（中略）皮下注射する」を用法・用量として，ダラツムマブ皮下注製剤の製造販売承認を申請した。

全身性 AL アミロイドーシスの病態生理は，MM と類似しており，全身性 AL アミロイドーシス患者の骨髄においても CD38 陽性形質細胞のモノクローナルな増殖が報告されている[33)，34)]。さらに，遺伝子発現プロファイリング，フローサイトメトリー及び RNA シークエンシングを用いた最近の試験では，MM 患者と比較しても，全身性 AL アミロイドーシス患者の形質細胞での CD38 発現が全般的に高いことが示された[35)，36)]。したがって，CD38 に特異的に結合し，MM に治療効果が認められるダラツムマブが全身性 AL アミロイドーシスにも治療効果を有すると考え，開発に着手した。 ダラツムマブ点滴静注製剤の場合，IRR のリスク軽減のため比較的多くの液量（500~1000 mL）を必要とするが，この液量による容量負荷が心臓障害を合併する全身性 AL アミロイドーシス患者にはリスクとなり得るため，ダラツムマブ皮下注製剤で開発した。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 つとして推奨され，汎用されている CyBorD 療法にダラツムマブを上乗せした DCyBorD 療法の開発を計画した。DCyBorD 療法の開発のための主要な臨床試験として，CyBorD 療法に対するダラツムマブ皮下注製剤の上乗せ効果を検討するためのランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同，国際共同第 III 相試験［54767414AMY3001 試験（以下，AMY3001 試験）］を実施した。ダラツムマブ皮下注製剤の用量は，海外で実施された用量漸増第 Ib 相試験である MMY1004 試験の結果に基づき，用法は MM に対して承認されたダラツムマブ点滴静注製剤の投与レジメンに基づき設定した。また，CyBorD 療法の用法・用量は，海外のガイドライン及び Jaccard，Palladini の報告[27)，29)]を参考に，各薬剤の副作用による全身性 AL アミロイドーシス患者の安全性（末梢性神経ニューロパチー，骨髄抑制，腎毒性，末梢性浮腫，心毒性等）を考慮して設定した。

ダラツムマブ皮下注製剤は 2020 年 4 月に「多発性骨髄腫」の効能又は効果で製造販売承認申請し，現在審査中であるため，同一製剤で新規に「全身性 AL アミロイドーシス」の適応取得を目的とした製造販売承認を申請する。また，シクロホスファミド水和物は「注射用エンドキサン 500 mg」，「注射用エンドキサン 100 mg」及び「エンドキサン錠 50 mg」，ボルテゾミブは「ベルケイド注射用 3 mg」，デキサメタゾンは「デカドロン錠 0.5 mg」及び「デカドロン錠 4 mg」で製造販売承認事項一部変更承認申請を実施する。ダラツムマブ皮下注製剤，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。いずれの薬剤の臨床データパッケージも，評価資料は AMY3001 試験，参考資料は MMY1004 試験，MMY1008 試験とした。

AMY3001 試験以外では，再発又は難治性の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ点滴静注製剤単剤の静脈内投与による 2 つの海外医師主導試験（AMY2001 試験[37)]，AMYDARA 試験[38)]），及びダラツムマブ点滴静注製剤の併用療法（ダラツムマブ及びデキサメタゾン療法，DVd 療法）による海外医師主導試験[39)]が現在実施されている。AMY2001 試験は

安全性及び忍容性を評価する第 I/II 相試験，AMYDARA 試験及び併用療法による試験は主に有効性を評価する第 II 相試験である。いずれもダラツムマブ点滴静注製剤による医師主導試験であるため，本申請の臨床データパッケージには含めていない。

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ

	国内試験	海外試験
全身性 AL アミロイドーシス	AMY3001 試験 対象：未治療の全身性 AL アミロイドーシス 主要評価項目：国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準に基づく CR 率 被験者数：DCyBorD 療法 195 例（日本人 15 例），CyBorD 療法 193 例（日本人 13 例）	
多発性骨髄腫	MMY1008 試験 対象：RRMM 主要評価項目：安全性・忍容性 被験者数：6 例（ダラツムマブ皮下注製剤単剤）	MMY1004 試験 対象：RRMM 主要評価項目：安全性・薬物動態 被験者数： Part 1（ダラツムマブと rHuPH20 を用時混合）：53 例 Part 2（ダラツムマブ皮下注製剤単剤）：25 例

AL：免疫グロブリン軽鎖，CR：complete response，CyBorD：シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン，DCyBorD：ダラツムマブ，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン，rHuPH20：ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え），RRMM：再発又は難治性の多発性骨髄腫
実線枠は評価資料，破線枠は参考資料

2.5.1.3.1 規制当局によるガイダンス及び助言

2.5.1.3.1.1 国内規制当局との協議

日本からの AMY3001 試験への参加に先立ち，医薬品医療機器総合機構（PMDA）との対面助言を実施し，日本が参加することの適切性，及び全身性 AL アミロイドーシスに係る臨床データパッケージの適切性に関して相談した（薬機審長発第 0125002 号）。その結果，日本が AMY3001 試験に参加することについては，安全性に十分配慮した上で，日本人患者を組み入れることは差し支えないとの見解であった。一方，臨床データパッケージの適切性については，対面助言実施時点で，日本人の全身性 AL アミロイドーシスに対するダラツムマブの投与経験がなく，ダラツムマブ皮下注製剤を用いた日本人 MM 患者を対象とした MMY1008 試験の成績が得られていないことから，AMY3001 試験成績が得られた段階で，対面助言にて議論する必要があるとの意見を受けた。また，CyBorD 療法のそれぞれの薬剤も，臨床データパッケージについて，対面助言で確認する必要があるとの見解であった。

AMY3001 試験成績から DCyBorD 療法が，未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者に対して良好なベネフィット・リスクバランスを有することが確認され，日本人患者においても有用性が期待できると考えられたことから PMDA と医薬品申請前相談を実施した（薬機審長発第 1005004 号）。その結果，PMDA からダラツムマブ皮下注製剤，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンについて，表 2.5.1-1 に提示した臨床データパッケージにより承認申請することは可能との見解を受けた。なお，ダラツムマブ皮下注製剤及びボルテゾミブは，2020 年 11 月に「全身性 AL アミロイドーシス」を予定効能又は効果として，希少疾病用医薬品に指定された。

2.5.1.3.1.2　海外規制当局との協議

AMY3001 試験の開発計画に関して，2016 年 4 月に米国食品医薬品局（FDA）と Type B meeting を，2016 年 6 月にヒト用医薬品委員会（CHMP）と Scientific Advice meeting を実施し，選択・除外基準，主要評価項目，対照群，用法・用量及び解析計画についての助言及び合意を得た。さらに，2020 年 1 月に FDA と Type B meeting を，2020 年 8 月に欧州医薬品庁（EMA）と Pre-submission meeting を実施した。FDA とは有効性及び安全性の解析方法等についての助言が得られ，EMA からは承認申請に対し重大な懸念は示されず，主要評価項目，副次評価項目及び効能・効果についての助言が得られた。なお，米国と欧州では，それぞれ 2020 年 9 月と 11 月に全身性 AL アロイドーシスにかかわる適応症で承認申請した。

参考文献

1） Overdijk MB, Jansen JH, Nederend M, 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, Casneuf T, Nijhof IS, 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） 注射用シクロホスファミド水和物 注射用エンドキサン®100 mg/注射用エンドキサン®500mg インタビューフォーム 2013 年 4 月改訂 第 8 版

4） シクロホスファミド錠 エンドキサン®錠 50 mg/シクロホスファミド水和物散 経口用エンドキサン®原末 100 mg インタビューフォーム 2015 年 12 月改訂 第 16 版

5） Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. Cancer Res. 2001 Apr 1;61(7):3071-6.

6） Koepp DM, Harper JW, Elledge SJ. How the cyclin became a cyclin: regulated proteolysis in the cell cycle. Cell.1999 May 14;97(4):431-4.

7） Sherr CJ. Cancer cell cycles. Science. 1996 Dec 6;274 (5293):1672-7.

8） ベルケイド®注射用 3 mg インタビューフォーム 2019 年 8 月 第 12 版

9） 副腎皮質ホルモン製剤 デカドロン®錠 0.5 mg/デカドロン®錠 4 mg/デカドロン®エリキシル 0.01%インタビューフォーム 2020 年 8 月改訂 第 13 版

10） 副腎皮質ホルモン製剤 デカドロン®注射液 1.65 mg/デカドロン®注射液 3.3 mg/デカドロン®注射液 6.6 mg インタビューフォーム 2020 年 8 月改訂 第 14 版

11） 難病情報センター [homepage on the Internet]. 公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター. 全身性アミロイドーシス（指定難病 28）. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/45

12） 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補訂版［2020 年 4 月］一般社団法人 日本血液学会

13） Shimazaki C. Current diagnosis and treatment of AL amyloidosis in Japan: a nationwide epidemiological survey. Rinsho Ketsueki. 2019;60:973-8.

14） アミロイドーシス診療ガイドライン. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班. 2010.

15） McCausland KL, White MK, Guthrie SD, et al. Light chain (AL) amyloidosis: the journey to diagnosis. Patient. 2018;11(2):207-16.

16） Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. J Clin Oncol. 2011;29(14):1924-33.

17） Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. Blood. 2017;129(15):2111-9.

18） Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol 2012:30:989-95.

19） Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. Blood. 2013;121(17):3420-7.

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

21） Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. Br J Haematol. 2015;168:186-206.

22） The Risk Adapted Approach to Management of Multiple Myeloma and Related Disorders [homepage on the Internet]. Mayo clinic; [update 2019 August]. Treatment Guidelines: Amyloidosis. Available from: https://static1.squarespace.com/static/5b44f08ac258b493a25098a3/t/5d7fd7bd27708631a437368f/156865939

23） D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, et al. Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. J Clin Oncol. 2015;33: 3741-9.

24） Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? Blood. 2016;128(2):159-68.

25） Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis Blood 2012;119: 4391-4.

26） Venner CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. Blood 2012;119(19):4387-90.

27） Jaccard A, Comenzo RL, Hari P, et al. Efficacy of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in treatment-naïve patients with high-risk cardiac AL amyloidosis (Mayo Clinic stage III). Haematologica. 2014;99(9):1479-85.

28） Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanantham S, et al. A matched comparison of cyclo-phosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. Leukemia. 2014;28(12):2304-10.

29） Palladini G, Sachchithananthan S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood 2015;126(5):612-5.

30） Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. A randomized phase III trial of melphalan and dexamethasone (MDex) versus bortezomib, melphalan and dexamethasone (BMDex) for untreated patients with AL amyloidosis. Blood 2016. 128:646; abstr.

31） Shimazaki C, Hata H, Iida S, et al. Nationwide survey of 741 patients with systemic amyloid light-chain amyloidosis in Japan. Intern Med. 2018;57(2):181-7.

32） Kikukawa Y, Yuki H, Hirata S, et al. Combined use of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone induces favorable hematological and organ responses in Japanese patients with amyloid light-chain amyloidosis: a single-institution retrospective study. Int J Hematol. 2015;101(2):133-9.

33） Matsuda M, Gono T, Shimojima Y, et al. Phenotypic analysis of plasma cells in bone marrow using flow cytometry in AL amyloidosis. Amyloid. 2003 Jun;10(2):110-6.

34） Shimojima Y, Matsuda M, Gono T, et al. Correlation between serum levels of free light chain and phenotype of plasma cells in bone marrow in primary AL amyloidosis. Amyloid. 2005 Mar;12(1):33-40.

35） Kriegsmann K, Dittrich T, Neuber B, et al. Quantification of number of CD38 sites on bone marrow plasmacells in patients with light chain amyloidosis and smoldering multiple myeloma. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94B:767-76.

36） Seckinger A, Hillengass J, Edme M, et al. CD38 as immunotherapeutic target in light chain amyloidosis and multiple myeloma-association with molecular entities, risk, survival, and mechanisms of upfront resistance. Front Immunol. 2018;9:1-15.

37） Sanchorawala V, Sarosiek S, Schulman A, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. Blood. 2020 Apr 30;135(18):1541-7.

38） Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. Blood. 2020 Apr 30;135(18):1531-40.

39） Kimmich C, Terzer T, Benner A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. Blood.2020;135(18):1517-30.

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。

臨床試験で用いたダラツムマブ皮下注製剤は，いずれも市販予定製剤と同一製剤であり，同じ製造工程で生産された。

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，日本人又は外国人 MM 患者を対象に単剤療法にてダラツムマブを皮下投与した第 I 相試験 2 試験（MMY1008 試験及び MMY1004 試験），並びに日本人及び外国人全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に，ダラツムマブをシクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ，及びデキサメタゾンとの併用療法にて皮下投与したときの有効性を検討する第 III 相試験（AMY3001 試験）を実施し，全ての試験にて血清中ダラツムマブの薬物動態（PK）及び免疫原性，並びに rHuPH20 の免疫原性を評価した。なお，本申請にあたり rHuPH20，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの PK は評価していない。

2.5.3.1　薬物相互作用

ダラツムマブと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消失機序は重複しておらず，また，ダラツムマブは抗体薬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。さらに，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。以上から，ダラツムマブとこれらの薬剤が薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられる。なお，MM 患者を対象とした母集団 PK（popPK）解析において，ダラツムマブを単剤療法又は他の抗悪性腫瘍剤（ボルテゾミブ，デキサメタゾンを含む）との併用療法にて反復皮下投与したとき，血清中ダラツムマブの曝露量は併用療法の有無又は種類によらず同程度であると予測された【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 CTD5.3.3.5.1】。

他の rHuPH20 含有製剤の臨床試験[1)]の結果から，皮下投与された rHuPH20 は全身循環にほとんど移行しない，又はわずかに移行しても速やかに消失するため，皮下投与した rHuPH20 のバイオアベイラビリティは低いと考えられる。したがって，rHuPH20 についても薬物代謝酵素又は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。なお，臨床試験においてダラツムマブとボルテゾミブは異なる部位に皮下投与しており，ボルテゾミブの PK が rHuPH20 による吸収促進効果の影響を受けた可能性はないと考える【2.7.2.3.1】。

2.5.3.2　ダラツムマブの薬物動態（PK）の国内外差

AMY3001 試験の DCyBorD 群で日本人及び外国人全身性 AL アミロイドーシス患者にダラツムマブ 1800 mg を反復皮下投与したときの血清中ダラツムマブ濃度を，日本人集団と全体集団で比較した。いずれの時点においても日本人集団の血清中ダラツムマブ濃度の平均値は全体集団と比較して高値であったが，日本人集団の個別値の分布は全体集団の分布と重なっていた【2.7.2.2.1.1】。popPK 解析においてダラツムマブの分布容積及びクリアランスに対して体重が有意な共変量であったこと【2.7.2.3.3.1(2)1)】，及び日本人集団の体重（中央値 59.60 kg）は全体集団の体重（中央値 73.00 kg）に比べて低かったことから，日本人集団で平均血清中ダラツムマブ濃度が全体集団と比較して高値を示したと考えられた【2.7.2.3.2】。なお，体重に起因するダラツムマブの曝露量の差は臨床的に意義のある差ではないと popPK 解析で結論づけられたこと【2.7.2.3.3.1(2)1)】，及び日本人集団と全体集団の血清中ダラツムマブ濃度の分布が重なっていたことから，全身性 AL アミロイドーシス患者にダラツムマブ 1800 mg を反復皮下投与したときのダラツムマブの PK に，臨床的に意義のある国内外差はないと考えられた【2.7.2.3.2】。

なお，日本人及び外国人 MM 患者を対象にダラツムマブ 1800 mg を反復皮下投与した第 I 相試験（MMY1008 試験及び MMY1004 試験）で得られたダラツムマブの PK パラメータの試験間比較においても，臨床的に意義のある国内外差は認められなかった【2.7.2.3.2】。

2.5.3.3　免疫原性の結果

抗ダラツムマブ抗体

AMY3001 試験において，ダラツムマブの免疫原性の評価が可能であった被験者 182 例は全て抗ダラツムマブ抗体陰性であった【2.7.2.2.1.2】。MMY1008 試験において，ダラツムマブの免疫原性の評価が可能であった被験者 6 例は全て抗ダラツムマブ抗体陰性であった【2.7.2.2.2.2】。MMY1004 試験において，ダラツムマブの免疫原性の評価が可能であった 78 例中 3 例（3.8%）の被験者が抗ダラツムマブ抗体陽性であり，うち 2 例が中和抗体陽性であった【2.7.2.2.3.2】。

抗 rHuPH20 抗体

AMY3001 試験において，rHuPH20 の免疫原性の評価が可能であった被験者 181 例のうち，11 例（6.1%）において投与後検体で抗 rHuPH20 抗体陽性が認められた。また，24 例（13.3%）において投与前検体で抗 rHuPH20 抗体陽性が認められた。なお，投与前に抗 rHuPH20 抗体陽性が認められた場合は，投与後に，投与前検体からの抗体価の上昇が認められた検体のみを抗 rHuPH20 抗体陽性と判定した。日本人被験者 15 例のうち，投与後検体はいずれの被験者においても抗 rHuPH20 抗体陰性であったが，2 例（13.3%）において投与前検体で抗 rHuPH20 抗体陽性が認められた。いずれの抗 rHuPH20 抗体陽性被験者においても中和抗体は検出されなかった【2.7.2.2.1.2】。MMY1008 試験において，rHuPH20 の免疫原性の評価が可能であった被験者 6 例はすべて抗 rHuPH20 抗体陰性であった【2.7.2.2.2.2】。MMY1004 試験において，rHuPH20 の免疫原性の評価が可能であった被験者 78 例中 10 例（12.8%）の被験者が抗 rHuPH20 抗体陽性であった。いずれの抗 rHuPH20 抗体陽性被験者においても中和抗体は検出されなかった【2.7.2.2.3.2】。

2.5.3.4　母集団薬物動態（popPK）解析及び曝露－応答（ER）解析

AMY3001 試験のデータを用いて popPK 解析並びに有効性及び安全性に関する曝露－応答（ER）解析を実施した。

popPK 解析及び ER 解析の結果は，全身性 AL アミロイドーシス患者を対象としたダラツムマブの推奨用量を 1800 mg とすること，及び体重等の被験者背景によるダラツムマブの用量調節を設定しないことを支持するものであった。

- 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ 1800 mg を皮下投与したときの血清中ダラツムマブ濃度－時間推移は，一次吸収過程及び 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 1 コンパートメントモデルにより記述された【2.7.2.3.3.1(1)】。

- 最終モデルにおいて，体重は，みかけの分布容積（V/F）及びみかけのクリアランス（CL/F）のいずれに対しても有意な共変量であった。全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に固定用量としてダラツムマブ 1800 mg を反復皮下投与したとき，低体重の被験者では血清中ダラツムマブの曝露量が高値を，高体重の被験者では血清中ダラツムマブの曝露

量が低値を示す傾向が認められた。しかし，体重で層別した有効性の部分集団解析の結果より，CR 率は体重によらず一定であったこと，及び安全性に関する ER 解析結果より，検討した曝露量範囲においてダラツムマブの曝露量と安全性に明らかな相関が認められなかったことから，ダラツムマブの PK に対する体重の影響は，臨床的に意義のあるものではないと考えられた【2.7.2.3.3.1(2)1)】。

- 最終モデルにおいて，腎臓病期は，V/F 及び CL/F のいずれに対しても有意な共変量であった。腎臓病期ステージ II の被験者では腎臓病期ステージ I の被験者と比較して血清中ダラツムマブの曝露量は低値を示したが，CR 率は高値であり，有効性への影響は認められなかった。腎臓病期ステージ III の被験者の例数が少数であり，腎臓病期ステージ III の被験者におけるダラツムマブの PK に関して，明確な結論は見いだせなかった。ベースラインの蛋白尿値は PK に影響を与えたが，有効性への影響は認められなかった【2.7.2.3.3.1(2)2)】。
- 最終モデルにおいて，ベースラインのアルカリホスファターゼ値は V/F に対して有意な共変量であった。しかながら，アルカリホスファターゼが基準範囲内の被験者と基準範囲を逸脱した被験者の血清中ダラツムマブの曝露量の差は 10%未満と限定的であり，ダラツムマブの PK に対するベースラインのアルカリホスファターゼ値の影響は，臨床的に意義のあるものではないと考えられた【2.7.2.3.3.1(2)3)】。
- その他の共変量候補（性別，肝機能及び心臓病期）はいずれもダラツムマブの PK に対して有意な共変量ではなかった【2.7.2.3.3.1(2)4)】。
- 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ 1800 mg を皮下投与したときの血清中ダラツムマブ濃度の平均値は，MM 患者と比較して高値となると推定された。しかしながら，全身性 AL アミロイドーシス患者で観察された血清中ダラツムマブ濃度の個別値の分布は，MM 患者で観察された血清中ダラツムマブ濃度とおおむね同じ範囲内であり，全身性アミロイドーシス患者と MM 患者におけるダラツムマブの PK に明らかな差はないと考えられた【2.7.2.3.3.1(4)】。
- 有効性に関する ER 解析の結果，全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ 1800 mg を CyBorD 療法との併用にて皮下投与したとき，大部分の被験者において血液学的奏効を得るのに十分な曝露量が得られており，血液学的奏効が不十分な被験者においてダラツムマブの投与量を増量しても血液学的奏効の改善は期待できないと考えられた【2.7.2.3.3.2(1)】。
- 安全性に関する ER 解析の結果，検討した曝露量範囲において，ダラツムマブの曝露量と有害事象（臓器障害，IRR，感染症及び血球減少症）の発現割合との間に明らかな関連は認められなかった【2.7.2.3.3.2(2)】。

参考文献

1） Kirschbrown WP, et al. Development of subcutaneous fixed-dose combination of perutuzumab and trastuzumab: results from the phase I/Ib dose-finding study. J Clin Pharmacol. 2019;59(5):702-716.

2.5.4 有効性の概括評価

未治療の全身性 AL アミロイドーシスに対する DCyBorD 療法の有効性は，国際共同第 III 相試験（AMY3001 試験）の成績で評価した。

2.5.4.1 試験デザイン

2.5.4.1.1 AMY3001 試験（国際共同第 III 相試験）

【2.7.3.1.2.1】

AMY3001 試験は，ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同，国際共同第 III 相試験である。未治療の全身性 AL アミロイドーシスを有する 18 歳以上の患者を対象とし，DCyBorD 療法と CyBorD 療法の有効性を血液学的完全奏効が認められた被験者の割合により比較した。

全身性 AL アミロイドーシスは，【2.5.1.2.1】に記載したとおり，患者に応じて多様な症状を示し，またそのパターンや程度も異なる不均一な疾患である。再発した全身性 AL アミロイドーシス患者は，未治療の患者と比べて，前治療レジメン，前治療での奏効の深さやその奏効期間の違いにより臓器障害のパターンや臓器障害の程度がより多様化し不均一な集団であるため，より均一な患者集団である未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者を本治験の対象とした。その他の主な選択除外基準を以下に示す。

主な選択基準

- 組織病理検査又は電子顕微鏡検査よりアミロイドーシスと診断され，AL アミロイドーシスの測定可能病変（血清 M 蛋白≥5 g/L，又は血清 FLC ≥50 mg/L であり，κ/λ 比異常若しくは dFLC ≥50 mg/L）を有する者
- アミロイドーシス統一規準に合致する臓器病変を 1 つ以上有する者

主な除外基準

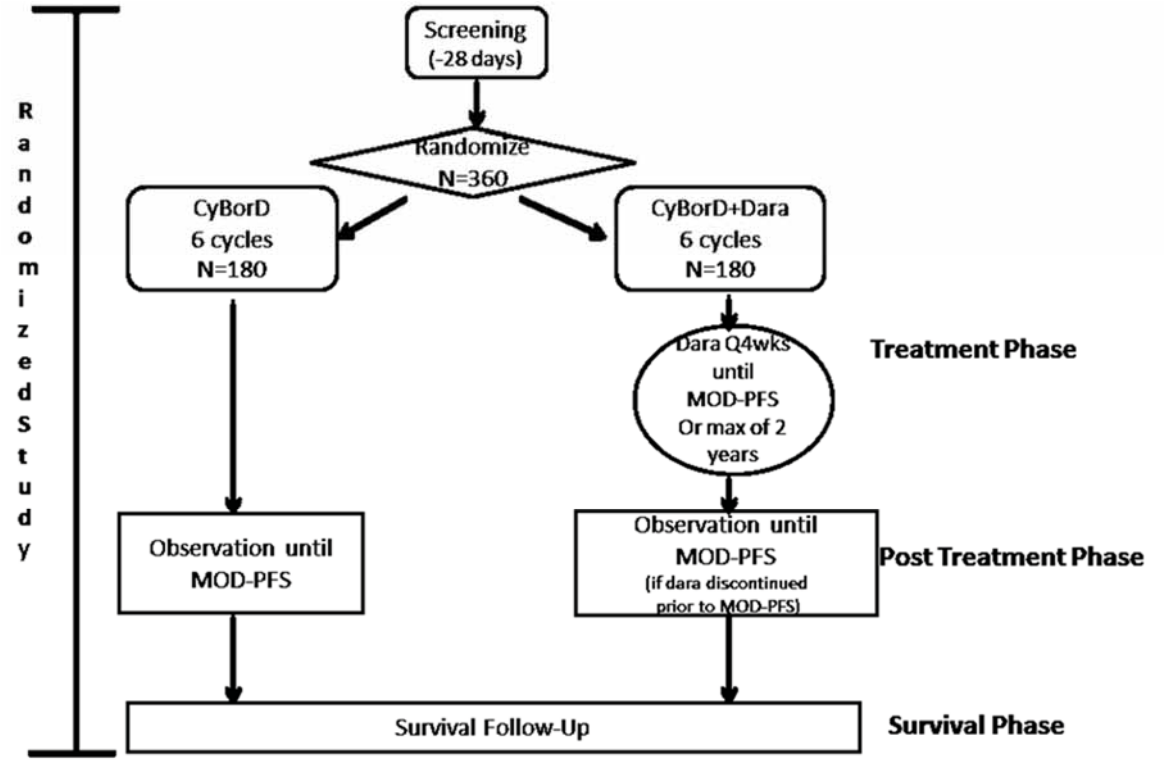
- 症候性多発性骨髄腫と診断されている又は治療歴を有する者
- 重大な心血管疾患のエビデンスを有する者；Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期 stage IIIb（NT-proBNP >8500 ng/L），ニューヨーク心臓協会（NYHA）病期分類クラス IIIB 又は IV の心不全
- 非 AL 型アミロイドーシスを有する者
- 本治験実施計画書に規定の最初の 6 サイクルの治療中に幹細胞移植を予定している者

本治験では，試験開始時点で未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者に対する DCyBorD 療法の安全性データがなかったため，ランダム化パートの開始前に DCyBorD 療法の安全性を確認する Safety run-in パートを実施した。

ランダム化パートのデザインの概要を図 2.5.4-1 に示す。ランダム化パートはスクリーニング期，治療期，後観察期及び長期フォローアップ期で構成され，約 360 例を DCyBorD 群又は CyBorD 群に 1：1 の比でランダムに割り付ける計画とした。層別因子は，Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期（stage I，II，IIIa），全身性 AL アミロイドーシス患者に対する

造血幹細胞移植を推奨する国か否か（推奨する国，推奨しない国）及び腎機能［クレアチニン・クリアランス（CrCl）≥60 mL/分，<60 mL/分］とした。

全身性 AL アミロイドーシスの適応を取得している治療薬は現時点で国内外に存在しない。しかし，CyBorD 療法は，海外ではガイドラインにおいて治療法の 1 つとして推奨され，汎用されている。また，日本では，ガイドラインに治療法の 1 つとして記載されている。全身性 AL アミロイドーシス患者に対する CyBorD 療法については国内外で複数の後向き研究が行われており，更なる検証が必要ではあるもののいずれも一定の有効性が報告され，忍容性は良好であると考えられた【2.5.1.2.2】。したがって，本治験の対照群として CyBorD 療法を選択し，CyBorD 療法に対するダラツムマブの上乗せ効果を検証することは適切と考えた。



Key: CyBorD= bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone; Dara=daratumumab SC; MOD-PFS=major organ deterioration-progression-free survival

図 2.5.4-1 ランダム化パートのデザインの概要（AMY3001 試験）

DCyBorD 群では，いずれの治験薬投与も 28 日間を 1 サイクルとし，主要な臓器機能低下－無増悪生存期間（MOD-PFS）の基準に基づく疾患進行又は全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療開始まで，ダラツムマブは最長 24 サイクル（約 2 年），ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンは最長 6 サイクル投与することとした。なお，本治験のダラツムマブ投与ではダラツムマブ皮下注製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を使用し，シクロホスファミド水和物の投与では錠剤又は注射剤を使用した。ダラツムマブはサイクル 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 1800 mg を皮下投与した。ボルテゾミブは 1 週間隔で 1.3 mg/m^2 を皮下投与した。なお，ボルテゾミブの投与により注射部位反応が発現した被験者では，ボルテゾミブの静脈内投与を可とした。シクロホスファミド

水和物は 1 週間隔で 300 mg/m^2（無水物換算）を経口又は静脈内投与した。ただし，週間投与量は，体表面積にかかわらず 500 mg（無水物換算）までとした。デキサメタゾンは 1 週間隔で 40 mg を経口投与した。ダラツムマブ投与日にデキサメタゾンを投与する場合は前投薬として 20 mg を経口又は静脈内投与し，その翌日にも 20 mg を投与した。なお，ダラツムマブ投与日以外（サイクル 3～6 の Day 8，Day 22）にデキサメタゾンを投与する場合でも，40 mg を 20 mg ずつに分割して 2 日間にわたる投与を可とした。また，70 歳超，体格指数（BMI）18.5 未満，血液量増加症，コントロール不良の糖尿病，又はステロイドに対する不耐症／有害事象の既往のある被験者に対しては，1 週間隔で 20 mg のデキサメタゾン投与を可とした。CyBorD 群では，DCyBorD 群で投与した治験薬のうち，ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンを同一の用法・用量で投与した。

後観察期，長期フォローアップ期及び全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療に関する詳細な説明は【2.7.3.1.2.1】参照。

有効性評価項目

全身性 AL アミロイドーシスでは，CR を達成することにより臨床的に意義のある臓器障害の改善，生存期間の延長が期待される。実際に，CR は，未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者において全生存期間（OS）と相関を示す評価項目であることが報告されており[1)]，CR を含む血液学的奏効は Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis にて，未治療の全身性 AL アミロイドーシスを対象とした第 III 相試験の主要評価項目として推奨されている[2)]。以上を踏まえ，本治験では CR 率を主要評価項目として設定し，併せて，DCyBorD 療法の長期的な臨床的ベネフィットを確認するため MOD-PFS 及び OS を副次評価項目として設定した。

本治験の主な有効性評価項目を以下に示す。血液学的奏効及び疾患進行は，国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準に基づき，独立評価委員会（IRC）が盲検下で判断した。治験担当医師も同基準を用いて疾患の奏効及び進行を電子症例報告書に記録したが，主解析は IRC 判定に基づき実施した。

主要評価項目

CR 率：国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準（【表 2.7.3-付録-3】参照）で CR が認められた被験者の割合。ただし，Sidana らの報告[3)]に基づき，FLC の条件については involved 遊離軽鎖（iFLC）が基準値上限未満である場合，FLC 比の正常化については不問とした。

主な副次評価項目

- MOD-PFS（定義は【表 2.7.3-付録-2】参照）
- OS
- 6 カ月時点の CR 率
- VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合
- 血液学的奏効までの期間

・ 血液学的奏効の持続期間

その他の副次評価項目

・ 血液学的無増悪生存期間（HemPFS）

・ 次治療（非交差耐性の抗形質細胞治療）開始までの期間

・ FLC に関する反応までの期間

・ 臓器奏効*

・ 臓器障害の進行*

*臓器奏効及び臓器障害の進行の基準は【表 2.7.3-付録-4】参照。

2.5.4.2 統計学的手法

2.5.4.2.1 AMY3001 試験（国際共同第 III 相試験）

【2.7.3.1.3.1】

解析対象集団

有効性の主要な解析対象集団は，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（ランダム化された被験者）とした。主要評価項目，副次評価項目（血液学的奏効までの期間，血液学的奏効の持続期間，臓器奏効及び臓器障害の進行は除く），人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，ITT 解析対象集団に基づいて解析した。安全性の解析対象は治験薬を投与された被験者（安全性解析対象集団）とした。

被験者数の設定

本治験の被験者数は，CR 率が 15%改善するとの対立仮説に基づいて設定した。CyBorD 群の CR 率を 25%とすると[4)]，DCyBorD 群の CR 率は 40%となる。被験者を約 360 例（各群 180 例）とすると，両側有意水準 5%とする尤度比検定を用いて CR 率の 15%改善を 85%超の検出力で検出可能となる。

後観察期は，MOD-PFS の基準で疾患進行が確認された被験者が 200 例に達するまで継続することとした。本治験では，血液学的進行，主要な臓器機能低下又は死亡リスクの 33%低下を約 80%の検出力で log-rank 検定（両側有意水準 5%）により検出可能である［ハザード比（HR）（DCyBorD 群 vs. CyBorD 群）は 0.67］。

有効性の解析

主要評価項目（CR 率）は，試験全体の有意水準 α を 0.05（両側）として検定した。最初の中間解析（各群の最初の 30 例が少なくとも 1 サイクルの治療を完了した時点）は安全性の評価が目的であり，有効性評価項目の解析は行わないため α は消費しなかった。2 回目の中間解析（約 180 例が少なくとも 6 サイクルの治療を完了した時点）で消費する α は 0.0001（両側）であった。2 回目の中間解析の p 値（両側）が 0.0001 未満であった場合，その後のいずれの時点でも CR 率に関する再検定は行わないこととした。0.0001 以上であった場合は，主要解析時（全被験

者が少なくとも 6 サイクルの治療を完了した時点）に，CR 率について α を 0.04999（両側）で検定することとした。

主な副次評価項目である MOD-PFS 及び OS は，2 回目の中間解析ではイベント数が非常に限られると予測されたため，正式な仮説検定を行わず，記述的な解析のみを実施することとした。これらの評価項目に関する正式な仮説検定は，主要解析時又は MOD-PFS の基準で疾患進行が確認された被験者が約 200 例に達した時点で実施することとした。

主要評価項目である CR 率が統計学的に有意であった場合，以下に示す主な副次評価項目を順次検定することとした。いずれの解析でも試験全体の α を 0.05（両側）とし，第一種の過誤確率を制御する階層的手順で検定した。α は，実際のイベント数に応じて O’Brien-Fleming の α 消費関数を用いて設定した。

1. MOD-PFS
2. OS

各評価項目の具体的な解析内容は【2.7.3.1.3.1】に示す。また，日本人集団についても解析し，全体集団との一貫性を検討した。

Safety run-in パートの解析及び中間解析

ランダム化パートの開始前に実施した Safety run-in パートでは，最初に投与を受けた 15 例で DCyBorD 療法の良好な安全性及び忍容性が確認された。この結果を受け，AL アミロイドーシスの専門家 4 名で構成される Steering Committee は本治験のランダム化パートの開始を支持した。また，ランダム化パートの約 180 例が少なくとも 6 サイクル治療を完了した時点で実施した 2 回目の中間解析の結果，本治験は継続することとなった。以降の項では，ランダム化パートの全被験者が少なくとも 6 サイクルの治療を完了した後に行った主要解析（クリニカルカットオフ日：2020 年 2 月 14 日）の結果を，全体集団と日本人集団それぞれについて示す。

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　AMY3001 試験（国際共同第 III 相試験）

【2.7.3.2.1.1】

全体集団

本治験では，388 例を DCyBorD 群（195 例）及び CyBorD 群（193 例）（以下同順）にランダム化した（ITT 解析対象集団）。ITT 解析対象集団のうち 7 例（2 例，5 例）は治験薬を投与されなかったため，安全性解析対象集団（治験薬を投与された被験者）は 193 例，188 例であった。観察期間の中央値は 11.9 カ月，11.1 カ月であった。

クリニカルカットオフ時点で治験実施計画書に規定の投与完了前に全ての治験薬を中止していた被験者の割合は，CyBorD 群（36.2%）と比較して DCyBorD 群（26.9%）で低かった。主な投与中止理由は，死亡（DCyBorD 群 10.4%，CyBorD 群 7.4%，以下同順），全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療（ASCT を除く）開始（2.6%，12.2%），有害事象（4.1%，4.3%）であっ

た。MOD-PFS 基準の疾患進行（死亡を除く）による治験薬の投与中止は，CyBorD 群では 11 例（5.9%）であったのに対し，DCyBorD 群では 2 例（1.0%）であった（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1 被験者の内訳［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団］

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: intent-to-treat	193	195	388
Subjects randomized but not treated[a]	5 (2.6%)	2 (1.0%)	7 (1.8%)
Subjects treated[a]	188 (97.4%)	193 (99.0%)	381 (98.2%)
Subjects who discontinued treatment[b]	68 (36.2%)	52 (26.9%)	120 (31.5%)
Reason for discontinuation[b]			
Adverse event	8 (4.3%)	8 (4.1%)	16 (4.2%)
Death	14 (7.4%)	20 (10.4%)	34 (8.9%)
Physician decision	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Withdrawal by subject	7 (3.7%)	3 (1.6%)	10 (2.6%)
Received AL amyloidosis subsequent therapy	23 (12.2%)	5 (2.6%)	28 (7.3%)
Progression disease MOD-PFS	11 (5.9%)	2 (1.0%)	13 (3.4%)
Received ASCT	3 (1.6%)	12 (6.2%)	15 (3.9%)
Other	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Subjects who discontinued study[a]	41 (21.2%)	31 (15.9%)	72 (18.6%)
Reason for discontinuation[a]			
Death	27 (14.0%)	27 (13.8%)	54 (13.9%)
Lost to follow-up	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Withdrawal by subject	13 (6.7%)	4 (2.1%)	17 (4.4%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Percentages are based on number of subjects randomized.
[b] Percentages are based on number of subjects treated.
Note: Progression disease MOD-PFS includes hematologic progression or major organ deterioration.
[TSIDS01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSIDS01.SAS] 16JUN2020, 14:48

AMY3001 試験の全体集団は一般的な全身性 AL アミロイドーシス患者集団の特徴を示しており，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は DCyBorD 群と CyBorD 群でおおむね同様であった。ITT 解析対象集団 388 例の年齢の中央値（範囲）は 64.0（34～87）歳で，65 歳以上の被験者の割合は 47.2%であった。男性は 58.0%，大部分は白人（75.8%）であった。体重の中央値（範囲）は 72.00（38.0～141.5）kg であった。体重カテゴリー別（65 kg 以下，65 kg 超 85 kg 以下，85 kg 超）の被験者の割合は DCyBorD 群と CyBorD 群でおおむね同様であったが，65 kg 超 85 kg 以下の被験者は CyBorD 群（38.3%）と比較して DCyBorD 群（49.2%）でやや多かった。65 kg 以下の被験者の割合は 35.1%であった。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）スコアは，大部分の被験者が 0（41.5%）又は 1（49.5%）であった。

全身性 AL アミロイドーシスと診断されてからの期間の中央値（範囲）は 43.0（5～1611）日であった。被験者の大部分（79.1%）はλFLC であった。ベースラインの染色体異常［t(11;14)］の評価結果を有する 202 例のうち，t(11;14)が認められた被験者は 52.5%（106 例）［DCyBorD 群 53.7%（51 例），CyBorD 群 51.4%（55 例）］であった。ベースラインの臓器病変数の中央値（範囲）は 2（1～6）カ所であり，各臓器病変を有する被験者の割合は心臓病変 71.4%，腎臓病変 59.0%，肝臓病変 8.0%であり，2 カ所以上の臓器病変を有する被験者の割合は 65.5%であった。神経系病変を有する被験者の割合は，末梢神経系では CyBorD 群（12.4%）と比較して

DCyBorD 群（16.4%）でやや高かったが，自律神経系では DCyBorD 群（5.6%）と CyBorD 群（5.7%）とで同程度であった。Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期別の被験者の割合は，stage I が 23.2%，stage II が 40.2%，stage IIIa が 34.5%，stage IIIb が 2.1%（いずれの被験者もスクリーニング時は stage IIIa であったが，サイクル 1 Day 1 で stage IIIb となった）であり，NYHA 病期分類別の被験者の割合は，クラス I が 50.3%，クラス II が 42.8%，クラス IIIA が 7.0%であった。CrCl 別の被験者の割合は，<60 mL/分が 33.8%，≥60 mL/分が 66.2%であった。推定糸球体濾過率（eGFR）に基づく腎臓病期別の被験者の割合は，stage I が 29.6%，stage II が 37.4%，stage III が 23.7%，stage IV が 9.3%，stage V が 0%であり，eGFR 及び蛋白尿に基づく腎臓病期別の被験者の割合は，stage I が 53.9%，stage II が 36.5%，stage III が 9.6%であった。

dFLC の中央値は DCyBorD 群 200.3 mg/L，CyBorD 群 185.7 mg/L（以下同順），iFLC の中央値は 214.0 mg/L，210.0 mg/L であり，いずれも両群で同程度であった。被験者全体の NT-proBNP の中央値（範囲）は 1604.7（51～12950）ng/L，高感度心筋トロポニン T（Hs-cTnT）の中央値（範囲）は 38.0（13～396）ng/L であった。

日本人集団

本治験では，28 例を DCyBorD 群（15 例）及び CyBorD 群（13 例）（以下同順）にランダム化した（ITT 解析対象集団）。ITT 解析対象集団のうち治験薬を投与されなかった被験者はいなかったため，安全性解析対象集団（治験薬を投与された被験者）は 15 例，13 例であった。観察期間の中央値は 10.3 カ月，12.9 カ月であった。

クリニカルカットオフ時点で治験実施計画書に規定の投与完了前に全ての治験薬を中止していた被験者は DCyBorD 群 1 例（6.7%），CyBorD 群 4 例（30.8%）であった。投与中止理由は，DCyBorD 群では有害事象（1 例），CyBorD 群では死亡，同意撤回，MOD-PFS 基準の疾患進行（死亡を除く）及びその他（各 1 例）であった（表 2.5.4-2）。

表 2.5.4-2 被験者の内訳［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団（日本人）］

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: ITT Population	13	15	28
Subjects treated[a]	13 (100.0%)	15 (100.0%)	28 (100.0%)
Subjects who discontinued treatment[b]	4 (30.8%)	1 (6.7%)	5 (17.9%)
Reason for discontinuation[b]			
Received AL amyloidosis subsequent therapy	0	0	0
Adverse event	0	1 (6.7%)	1 (3.6%)
Death	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Lost to follow-up	0	0	0
Non-compliance with study drug	0	0	0
Initiated prohibited medication	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Withdrawal by subject	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Pregnancy	0	0	0
Progression disease MOD-PFS	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Received ASCT	0	0	0
Experienced non-surgical/non-treated 2nd primary malignancy	0	0	0
Other	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Subjects who discontinued study[a]	4 (30.8%)	1 (6.7%)	5 (17.9%)
Reason for discontinuation[a]			
Death	3 (23.1%)	1 (6.7%)	4 (14.3%)
Lost to follow-up	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Withdrawal by subject	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Screen failure	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Percentages are based on number of subjects randomized.
[b] Percentages are based on number of subjects treated.
Note: Progression disease MOD-PFS includes hematologic progression or major organ deterioration.
[TSIDS01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIDS01_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:50

ITT 解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，全体集団とおおむね同様であり，大きな群間差は認められなかった。年齢の中央値（範囲）は 67.0（47～78）歳で，65 歳以上の被験者の割合は 60.7%であった。男性は 67.9%であった。体重の中央値（範囲）は 61.85（41.5～90.0）kg であった。体重カテゴリー別の被験者の割合は DCyBorD 群と CyBorD 群でおおむね同様であり，65 kg 以下の被験者の割合は 75.0%であった。ECOG PS スコアは，大部分の被験者が 0（53.6%）又は 1（42.9%）であった。

全身性 AL アミロイドーシスと診断されてからの期間の中央値（範囲）は 49.50（11.0～236.0）日であった。被験者の大部分（75.0%）はλFLC であった。ベースラインの染色体異常［t(11;14)］の評価結果を有する 26 例のうち，t(11;14)が認められた被験者は 42.3%（11 例）［DCyBorD 群 53.8%（7 例），CyBorD 群 30.8%（4 例）］であった。ベースラインの臓器病変数の中央値（範囲）は 2（1～5）カ所であり，各臓器病変を有する被験者の割合は心臓病変 64.3%，腎臓病変 60.7%，肝臓病変 10.7%であった。2 カ所以上の臓器病変を有する被験者の割合は 60.7%であった。神経系病変については，末梢神経系病変が CyBorD 群 1 例のみで認められ，自律神経系病変を有する被験者はいずれの群でもいなかった。Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期別の被験者の割合は，stage I が 28.6%，stage II が 28.6%，stage IIIa が 42.9%で

あり，NYHA 病期分類別の被験者の割合は，クラス I が 75.0%，クラス II が 25.0%，クラス IIIA が 0%であった。CrCl 別の被験者の割合は，<60 mL/分が 46.4%，≥60 mL/分が 53.6%であった。eGFR に基づく腎臓病期別の被験者の割合は，stage I が 17.9%，stage II が 46.4%，stage III が 21.4%，stage IV が 14.3%，stage V が 0%であり，eGFR 及び蛋白尿に基づく腎臓病期別の被験者の割合は，stage I が 50.0%，stage II が 39.3%，stage III が 10.7%であった。

dFLC 及び iFLC は DCyBorD 群と比較して CyBorD 群でやや高く，dFLC の中央値（範囲）は DCyBorD 群 153.2（26～591）mg/L，CyBorD 群 333.0（23～9983）mg/L（以下同順），iFLC の中央値（範囲）は 160.8（47～634）mg/L，377.9（36～10000）mg/L であった。NT-proBNP 及び Hs-cTnT は大きな群間差はみられず，被験者全体の NT-proBNP の中央値（範囲）は 1582.7（51～7241）ng/L，Hs-cTnT の中央値（範囲）は 33.4（13～250）ng/L であった。

2.5.4.4 有効性の結果

2.5.4.4.1 AMY3001 試験（国際共同第 III 相試験）

2.5.4.4.1.1 主要評価項目

(1) Complete response（CR）率

【2.7.3.2.1.2(1)】

全体集団

IRC 判定に基づく CR 率［95%信頼区間（CI）］は DCyBorD 群 53.3（46.1，60.5）%，CyBorD 群 18.1（13.0，24.3）%であり［オッズ比（95% CI）：5.13（3.22，8.16），p<0.0001，α：0.04999（両側）］，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で統計学的に有意に良好な CR 率が認められた（表 2.5.4-3）。

CR 率の結果は，異なる判定者［治験担当医師判定：DCyBorD 群 53.3%，CyBorD 群 17.1%（以下同順），オッズ比（95% CI）：5.51（3.44，8.83），コンピュータ・アルゴリズム判定：53.3%，16.6%，オッズ比（95% CI）：5.75（3.57，9.25）］に基づく感度分析及び補足的解析でも CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で良好な CR 率が認められ，主解析の結果が支持された。

表 2.5.4-3 血液学的な最良効果；IRC 判定［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団］

	CyBorD		Dara SC + CyBorD			
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]	P-value[c]
Analysis set: intent-to-treat	193		195			
Best response category						
Complete response (CR)	35 (18.1%)	(13.0%, 24.3%)	104 (53.3%)	(46.1%, 60.5%)	5.13 (3.22, 8.16)	<0.0001
Very good partial response (VGPR)	60 (31.1%)	(24.6%, 38.1%)	49 (25.1%)	(19.2%, 31.8%)		
Partial response (PR)	53 (27.5%)	(21.3%, 34.3%)	26 (13.3%)	(8.9%, 18.9%)		
No response (NR)	38 (19.7%)	(14.3%, 26.0%)	8 (4.1%)	(1.8%, 7.9%)		
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		
Not evaluable (NE)	7 (3.6%)	(1.5%, 7.3%)	8 (4.1%)	(1.8%, 7.9%)		
VGPR or better (CR + VGPR)	95 (49.2%)	(42.0%, 56.5%)	153 (78.5%)	(72.0%, 84.0%)	3.75 (2.40, 5.85)	<0.0001
Overall response (CR + VGPR + PR)	148 (76.7%)	(70.1%, 82.5%)	179 (91.8%)	(87.0%, 95.2%)		

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] 95% CIs are based on Clopper-Pearson exact test.
[b] Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors from IWRS are: cardiac staging (I, II, IIIa), countries that typically offer or not offer transplant for patients with AL amyloidosis (List A, List B), and baseline renal function (CrCl>=60 mL/min or CrCl <60 mL/min). An odds ratio > 1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.
[c] P-value from the Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

[TEFRESP01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFRESP01.SAS] 16JUN2020, 14:42

部分集団解析

IRC 判定に基づく部分集団別の CR 率は，事前に規定したいずれの集団でも CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で一貫して高かった。なお，体重別の部分集団解析の結果，DCyBorD 群ではいずれの体重区分でも被験者全体と同程度の CR 率であったが，CyBorD 群では 65 kg 以下の体重区分で CR 率の低下が認められた（図 2.5.4-2）。

また，予後不良因子［dFLC >180 mg/L，t(11;14)の染色体異常］及び転帰不良の臨床指標（Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期 stage III）を有する被験者の部分集団でも，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で一貫して高い CR 率が認められた。

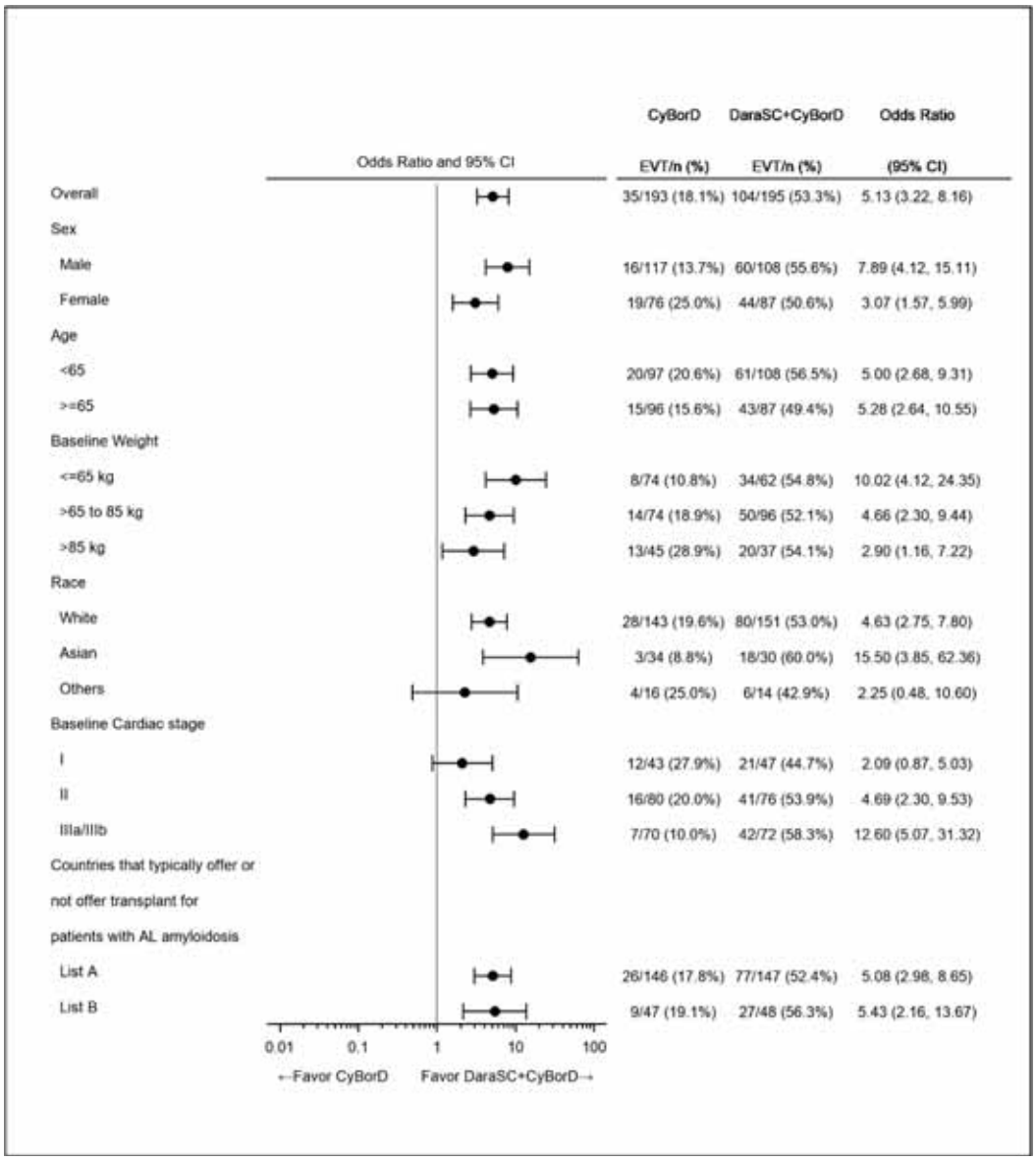
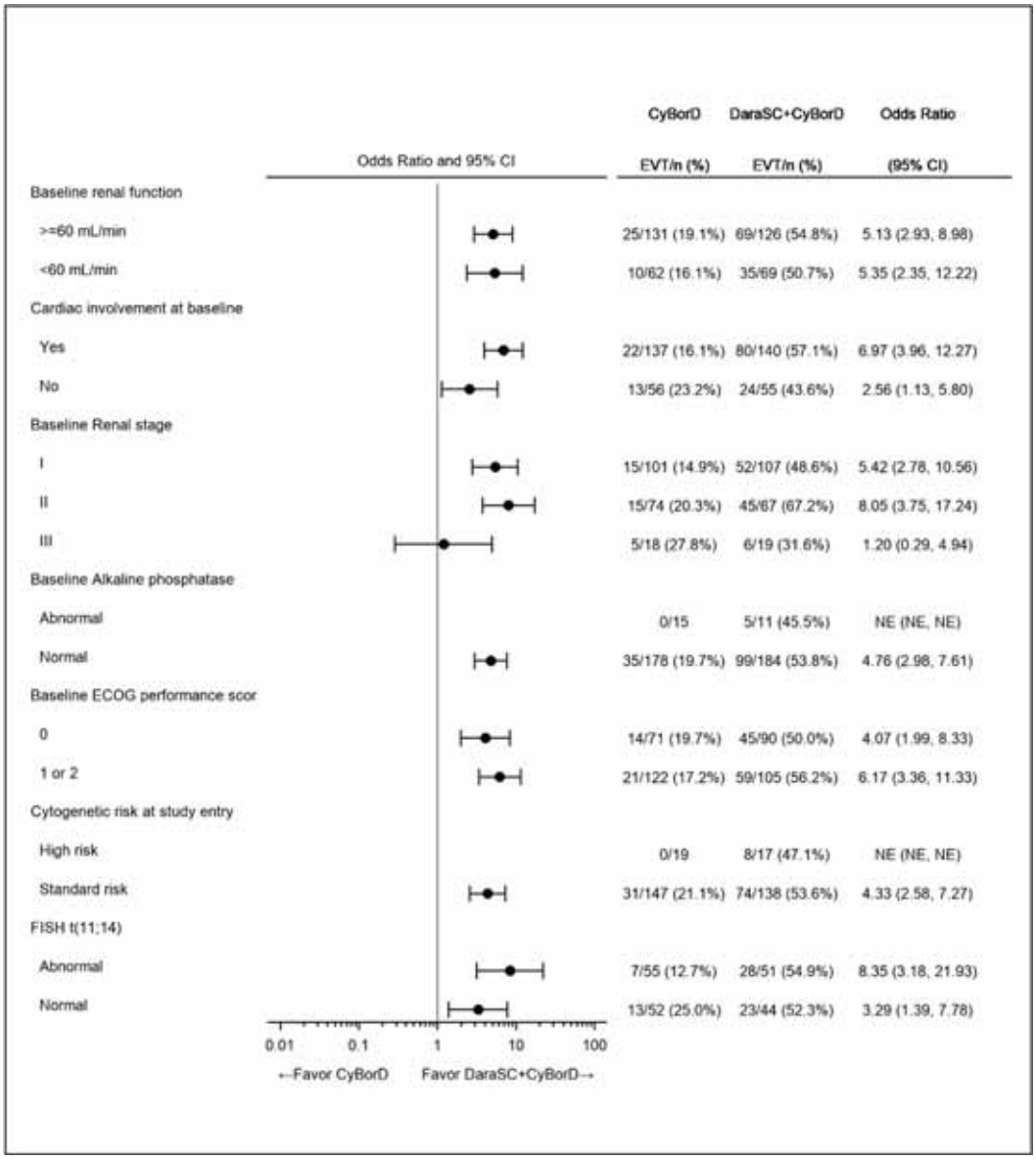


図 2.5.4-2 CR 率の部分集団別 Forest plot；IRC 判定
［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団］



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
Note: Cardiac stage IIIa/IIIb includes both IIIa subjects and subjects that are IIIa at randomization and progressed to IIIb at Cycle 1 Day 1. Details can be found in baseline disease characteristics table.
List A - countries that typically offer autologous stem cell transplantation (ASCT); List B - countries that don't typically offer ASCT.
High risk is defined as: 1) by FISH testing: t (4; 14), t (14; 16), and 17p deletion; or 2) by Karyotype testing: t (4; 14), 17p deletion.
Overall: Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors from IWRS are: cardiac staging (I, II, IIIa), countries that typically offer or not offer transplant for patients with AL amyloidosis (List A, List B), and baseline renal function (CrCl>=60 mL/min or CrCl <60 mL/min)
[GEFRESPS01Z.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFRESPS01Z.SAS] 26JUN2020, 18:56

図 2.5.4-2 CR 率の部分集団別 Forest plot；IRC 判定
［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団］

投与経路別解析

シクロホスファミド水和物の投与経路別の CR 率について事後解析を実施した。投与経路別の被験者数は，経口投与のみが DCyBorD 群 115 例，CyBorD 群 119 例（以下同順），静脈内投与のみが 56 例，45 例であった。

投与経路別の CR 率は，経口投与のみでは DCyBorD 群 49.6%，CyBorD 群 20.2%（以下同順），静脈内投与のみでは 66.1%，17.8%であり，いずれの投与経路別の CR 率も被験者全体と同程度であった。

日本人集団

IRC 判定に基づく CR 率（95% CI）は DCyBorD 群 60.0（32.3，83.7）%，CyBorD 群 0%（推定不能，推定不能）であり，オッズ比及びその 95% CI はいずれも推定不能であった。日本人集団で DCyBorD 群の CR 率が CyBorD 群を上回ったことから，CR 率について全体集団との一貫性が示された（表 2.5.4-4）。

表 2.5.4-4 血液学的な最良効果；IRC 判定［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団（日本人）］

	CyBorD		Dara SC+CyBorD			
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]	P-value[c]
Analysis set: intent-to-treat	13		15			
Best response category						
Complete response (CR)	0	(NE, NE)	9 (60.0%)	(32.3%, 83.7%)	NE (NE, NE)	0.0008
Very good partial response (VGPR)	7 (53.8%)	(25.1%, 80.8%)	6 (40.0%)	(16.3%, 67.7%)		
Partial response (PR)	6 (46.2%)	(19.2%, 74.9%)	0	(NE, NE)		
Not Response (NR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		
Not evaluable (NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		
VGPR or better (CR+VGPR)	7 (53.8%)	(25.1%, 80.8%)	15 (100.0%)	(78.2%, 100.0%)	NE (NE, NE)	0.0046
Overall response (CR+VGPR+PR)	13 (100.0%)	(75.3%, 100.0%)	15 (100.0%)	(78.2%, 100.0%)		

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI = confidence interval.
[a] 95% CIs are based on Clopper-Pearson exact test.
[b] An odds ratio > 1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.
[c] P-value from Fisher's exact test.

[TEFRESP01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFRESP01_JPN.SAS] 08JUL2020, 07:36

2.5.4.4.1.2　主な副次評価項目

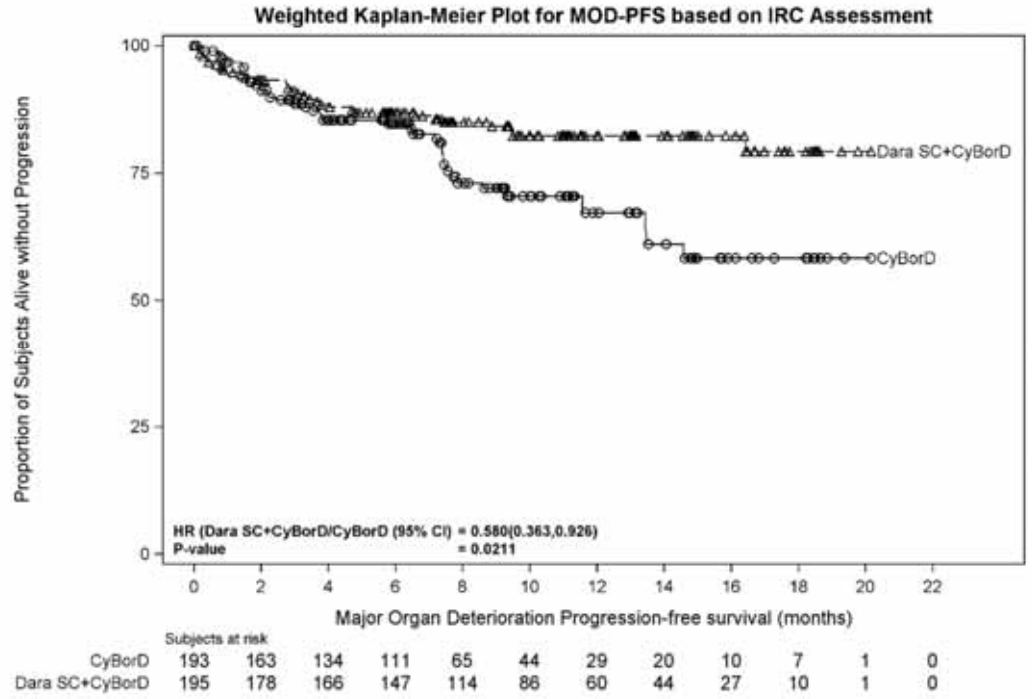
(1) 主要な臓器機能低下－無増悪生存期間（MOD-PFS）

【2.7.3.2.1.2(2)1)】

全体集団

IRC 判定に基づく MOD-PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-3 に示す。なお，本解析は，次治療として受けた非交差耐性の抗形質細胞治療が交絡することの影響を調整するため，非層別 inverse probability of censoring weights（IPCW）Cox 比例ハザードモデルを用いて治療効果を推定した。なお，主要解析時では MOD-PFS イベント数は少数であると予測されたため，MOD-PFS の群間比較は非層別 IPCW log-rank 検定を用いることとし，最終解析では層別 IPCW log-rank 検定を用いることとした。

観察期間の中央値は 11.4 カ月［DCyBorD 群 11.9 カ月，CyBorD 群 11.1 カ月（以下同順）］であった。MOD-PFS の IPCW HR（95% CI）は 0.580（0.363，0.926）であり，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で MOD-PFS の延長傾向がみられたが，IPCW Log-rank 検定による p 値は 0.0211 であり，事前規定した α（0.00136）を下回らず，統計学的な有意差は認められなかった。IRC 判定に基づく MOD-PFS イベントは 34 例（17.4%），53 例（27.5%）で認められた。MOD-PFS イベントの内訳は，DCyBorD 群では死亡 25 例（12.8%），血液学的疾患進行 8 例（4.1%）及び臓器障害の進行 1 例（0.5%），CyBorD 群では血液学的疾患進行 25 例（13%），死亡 21 例（10.9%）及び臓器障害の進行 7 例（3.6%）であった。



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[GEFMODPFS_IPCW.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFMODPFS_IPCW01.SAS.SAS]
04AUG2020, 14:43

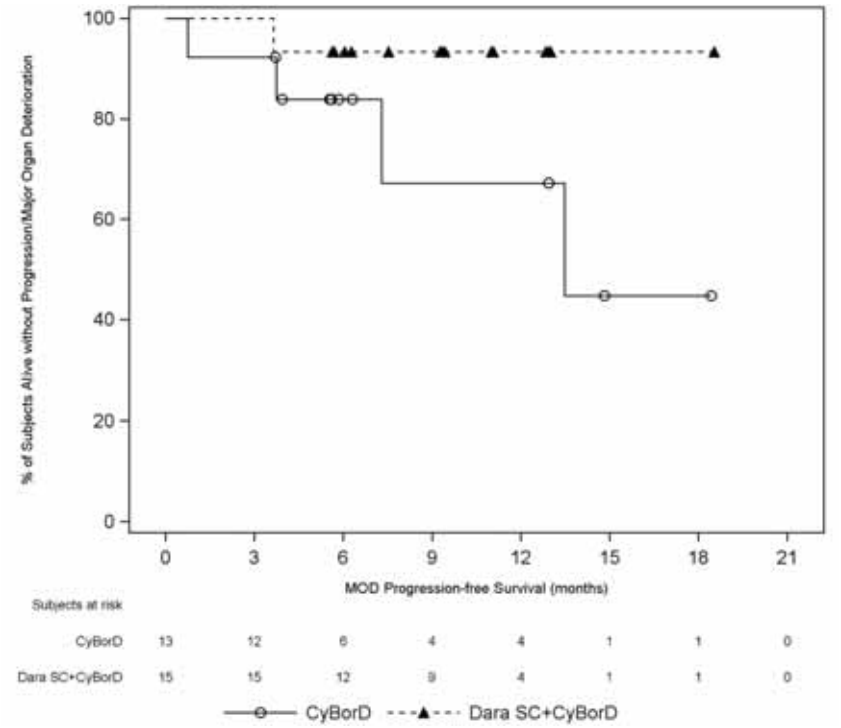
図 2.5.4-3 IPCW 法による MOD-PFS の Kaplan-Meier 曲線；IRC 判定
［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団］

MOD-PFS の結果は，感度分析及び補足的解析でも主解析の結果と一貫していた。また，いずれの部分集団でも CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で MOD-PFS の延長傾向が認められた。予後不良因子［dFLC >180 mg/L，t(11;14)の染色体異常］及び転帰不良の臨床指標（Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期 stage III）を有する被験者の部分集団についても，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で MOD-PFS の延長傾向が認められた。

日本人集団

日本人集団は例数が限られているため，IPCW 法ではなく，IRC 判定に基づく非層別 Cox 比例ハザードモデルにより MOD-PFS を推定した。次治療として非交差耐性の抗形質細胞治療を受けた被験者は，当該療法開始時点で打ち切りとした。MOD-PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-4 に示す。

観察期間の中央値は 11.5 カ月［DCyBorD 群 10.3 カ月，CyBorD 群 12.9 カ月（以下同順）］であった。非層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく MOD-PFS の HR（95% CI）は 0.22（0.02, 2.02）であり，全体集団と同様に CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で MOD-PFS の延長傾向がみられた。IRC 判定に基づく MOD-PFS イベントは 1 例（6.7%），4 例（30.8%）で認められた。MOD-PFS イベントの内訳は，DCyBorD 群では死亡 1 例，CyBorD 群では血液学的疾患進行 3 例，死亡 1 例であった。



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[GEFMPFS01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\GEFMPFS01_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:09

図 2.5.4-4 MOD-PFS の Kaplan-Meier 曲線；IRC 判定
［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団（日本人）］

1) 主要な臓器機能低下－無イベント生存期間（MOD-EFS）

【2.7.3.2.1.2(2)1)a)】

全体集団

MOD-PFS の基準に加え，非交差耐性の抗形質細胞治療を次治療として開始したと IRC が判定したときを主要な臓器機能低下－無イベント生存期間（MOD-EFS）イベントと定義した。Kaplan-Meier 法で推定した MOD-EFS の中央値（95% CI）は DCyBorD 群では推定不能，CyBorD 群 8.80（7.39，14.59）カ月であり［HR=0.39（95% CI：0.27，0.56）］，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で延長傾向がみられた。

(2) 全生存期間（OS）

【2.7.3.2.1.2(2)2)】

全体集団

観察期間の中央値は DCyBorD 群 11.9 カ月，CyBorD 群 11.1 カ月（以下同順），死亡した被験者は 27 例（13.8%），29 例（15.0%）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。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は，いずれの群でも推定不能であった［HR=0.91（95% CI：0.54，1.53）］。

日本人集団

観察期間の中央値は DCyBorD 群 10.3 カ月，CyBorD 群 12.9 カ月（以下同順），死亡した被験者は 1 例（6.7%），3 例（23.1%）であった。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は，いずれの群でも推定不能であった［HR=0.43（95% CI：0.04，4.32）］。

(3) 6 カ月時点の complete response（CR）率

【2.7.3.2.1.2(2)3)】

全体集団

IRC 判定に基づく治験薬投与開始後 6 カ月時点の CR 率（95% CI）は DCyBorD 群 49.7（42.5，57.0）%，CyBorD 群 14.0（9.4，19.7）%であり，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で高かった［オッズ比（95% CI）：6.09（3.70，10.03）］。

日本人集団

IRC 判定に基づく治験薬投与開始後 6 カ月時点の CR 率（95% CI）は DCyBorD 群 60.0（32.3，83.7）%，CyBorD 群 0（推定不能，推定不能）%であり，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で高かった。オッズ比及びその 95% CI はいずれも推定不能であった。

(4) Very good partial response（VGPR）以上の奏効が認められた被験者の割合

【2.7.3.2.1.2(2)4)】

全体集団

IRC 判定に基づいて VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は DCyBorD 群 78.5（72.0，84.0）%，CyBorD 群 49.2（42.0，56.5）%であり，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で高かった［オッズ比（95% CI）：3.75（2.40，5.85）］（表 2.5.4-3）。

日本人集団

IRC 判定に基づいて VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は DCyBorD 群 100（78.2，100.0）%，CyBorD 群 53.8（75.3，100.0）%であり，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で高かった。オッズ比及びその 95% CI はいずれも推定不能であった（表 2.5.4-4）。

(5) 血液学的奏効までの期間

【2.7.3.2.1.2(2)5)】

全体集団

IRC 判定に基づく CR を達成した被験者は DCyBorD 群 104 例，CyBorD 群 35 例（以下同順）であり，CR までの期間の中央値（範囲）は 60.00（8.0～299.0）日，85.00（14.0～340.0）日であった。VGPR 以上の奏効を達成した被験者は 153 例，95 例であり，VGPR 以上の奏効が認められるまでの期間の中央値（範囲）は 17.00（5.0～336.0）日，25.00（8.0～171.0）日であった。このように CR までの期間及び VGPR 以上の奏効が認められるまでの期間は，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で短縮傾向がみられた。

日本人集団

IRC 判定に基づく CR を達成した被験者は DCyBorD 群 9 例，CyBorD 群 0 例（以下同順）であり，CR までの期間の中央値（範囲）は DCyBorD 群では 31.00（8.0～114.0）日，CyBorD 群では CR を達成した被験者がいなかったため算出できなかった。VGPR 以上の奏効を達成した被験者は DCyBorD 群 15 例，CyBorD 群 7 例（以下同順）であり，VGPR 以上の奏効が認められるまでの期間の中央値（範囲）は 16.00（8.0～89.0）日，58.00（16.0～143.0）日であった。全体集団と同様，CR までの期間及び VGPR 以上の奏効が認められるまでの期間は，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で短縮傾向がみられた。

(6) 血液学的奏効の持続期間

【2.7.3.2.1.2(2)6)】

全体集団

IRC 判定に基づく CR を達成した被験者は DCyBorD 群 104 例，CyBorD 群 35 例（以下同順）であり，このうち主要解析のクリニカルカットオフ時まで CR を維持していた被験者の割合は 100%，94.3%であった。また，VGPR 以上を達成した被験者は 153 例，95 例であり，このうち主要解析のクリニカルカットオフ時まで VGPR 以上を維持していた被験者の割合は 98.7%，91.6%であった。大部分の被験者ではクリニカルカットオフ時点で CR 又は VGPR 以上を維持していた

ため，持続期間を評価する期間としては不十分であり，Kaplan-Meier 法で推定した CR の持続期間及び VGPR 以上の持続期間の中央値はいずれの群でも推定不能であった。

なお，CR の持続期間の範囲（実測値）は，DCyBorD 群では 0.85～17.5 カ月，CyBorD 群では 0.03～18.4 カ月であり，いずれの群の最小値及び最大値も主要解析のクリニカルカットオフによる打ち切り時点の値であった。

日本人集団

IRC 判定に基づく CR を達成した被験者は DCyBorD 群 9 例，CyBorD 群 0 例であり，CR を達成した DCyBorD 群の 9 例は，いずれも主要解析のクリニカルカットオフ時まで CR を維持していた。また，VGPR 以上を達成した被験者は DCyBorD 群 15 例，CyBorD 群 7 例であり，CyBorD 群の 1 例を除き，いずれの被験者も主要解析のクリニカルカットオフ時まで VGPR 以上を維持していた。Kaplan-Meier 法で推定した CR の持続期間及び VGPR 以上の持続期間の中央値はいずれの群でも推定不能であった。

2.5.4.4.1.3　血液学的奏効と主要な臓器機能低下－無増悪生存期間（MOD-PFS）及び全生存期間（OS）との関連性

【2.7.3.2.1.2(3)】

投与群にかかわらず全被験者で評価した結果，以下のとおり CR と MOD-PFS 及び OS それぞれに関連性がみられた。

- CR が認められなかった被験者と比較して CR が認められた被験者では，MOD-PFS の延長傾向が示された［HR=0.11（95% CI：0.05，0.25）］。
- CR が認められなかった被験者と比較して CR が認められた被験者では，OS の延長傾向が示唆された［HR=0.18（95% CI：0.08，0.42）］。

2.5.4.4.1.4　その他の副次評価項目

HemPFS，次治療（非交差耐性の抗形質細胞治療）開始までの期間，FLC に関する反応までの期間及び臓器障害の進行の結果は，それぞれ【2.7.3.2.1.2(4)1)】，【2.7.3.2.1.2(4)2)】，【2.7.3.2.1.2(4)3)】及び【2.7.3.2.1.2(4)5)】を参照。

(1) 臓器奏効

【2.7.3.2.1.2(4)4)】

全体集団

心臓奏効評価解析対象集団は DCyBorD 群 118 例，CyBorD 群 117 例であった。IRC 判定に基づく治験薬投与開始後 6 カ月時点の心臓奏効率は，CyBorD 群（22.2%）と比較して DCyBorD 群（41.5%）で高かった［オッズ比（95% CI）：2.44（1.35，4.42）］。腎臓奏効評価解析対象集団は DCyBorD 群 117 例，CyBorD 群 113 例であった。IRC 判定に基づく治験薬投与開始後 6 カ月時点の腎臓奏効率は，CyBorD 群（27.4%）と比較して DCyBorD 群（53.8%）で高かった［オッズ

比（95% CI）：3.34（1.88，5.94）］。肝臓奏効評価解析対象集団は DCyBorD 群 10 例，CyBorD 群 14 例（以下同順）であり，IRC 判定に基づく治験薬投与開始後 6 カ月時点の肝臓奏効率は 40.0%，7.1%［オッズ比（95% CI）：1.75（0.12，25.02）］であった。肝臓奏効評価解析対象集団が少なく（24 例），明確な結論を述べることは困難であった。

日本人集団

心臓奏効評価解析対象集団は DCyBorD 群 8 例，CyBorD 群 9 例（以下同順）であり，IRC 判定に基づく治験薬投与開始後 6 カ月時点の心臓奏効率は 50.0%，0%であった［オッズ比（95% CI）：いずれも推定不能］。腎臓奏効評価解析対象集団は 9 例，9 例であり，IRC 判定に基づく治験薬投与開始後 6 カ月時点の腎臓奏効率は 55.6%，44.4%であった［オッズ比（95% CI）：1.56（0.24，10.03）］。肝臓奏効評価解析対象集団は 2 例，1 例であり，IRC 判定に基づく肝臓奏効はいずれの被験者でも認められなかった。

2.5.4.5　有効性と用法・用量の関係

未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者に対する DCyBorD 療法の推奨用法･用量は，AMY3001 試験の有効性及び安全性の結果，並びに PK の結果に基づき，AMY3001 試験の用法･用量（2.5.4.1.1）に準じて設定した（詳細は【2.7.3.4】参照）。

2.5.4.6　有効性の結論

本治験の主要評価項目である CR 率は，CyBorD 群（18.1%）と比較して DCyBorD 群（53.3%）で統計学的に有意な結果が認められ［オッズ比（95% CI）：5.13（3.22，8.16），p<0.0001］，CyBorD 療法に対するダラツムマブの上乗せ効果が検証された。主な副次評価項目である MOD-PFS は，主要解析時点では統計学的な有意差は認められなかったが，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で延長傾向がみられた。CR 率及び MOD-PFS の結果は，感度分析及び MOD-EFS 含む補足的解析でも一貫しており，いずれの部分集団でも CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で改善が認められた。また，CR までの期間及び VGPR 以上の奏効が認められるまでの期間は CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で短縮傾向がみられ，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合及び臓器奏効（心臓及び腎臓）でも CR 率及び MOD-PFS と同様，DCyBorD 群で良好な結果であった。

日本人集団に対する有効性については，主要評価項目である CR 率で全体集団との一貫性が示された。主な副次評価項目も全体集団と同様の結果であった。DCyBorD 群の MOD-PFS は CyBorD 群と比較して延長傾向がみられ，DCyBorD 群の CR までの期間及び VGPR 以上の奏効が認められるまでの期間は CyBorD 群と比較して短縮傾向が示された。

参考文献

1） Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. J Clin Oncol. 2012;30(36):4541-9.

2） Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. Leukemia. 2012;26(11):2317-25.

3） Sidana S, Dispenzieri A, Murray DL, et al. Revisiting Complete Response in Light Chain Amyloidosis. Leukemia. 2020;34(5):1472-5.

4） Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood. 2015;126(5):612-5.

2.5.5　安全性の概括評価

未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者に対する DCyBorD 療法の安全性を，AMY3001 試験の主要解析のクリニカルカットオフ（2020 年 2 月 14 日）時点での結果に基づき評価した。以降の項では，ランダム化パートの全体集団と日本人集団の結果をそれぞれ示す。

2.5.5.1　安全性データの収集及び集計・解析方法

AMY3001 試験では，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（DCyBorD 群：193 例，CyBorD 群：188 例）。

有害事象（重篤，非重篤は不問）の収集期間は，同意取得日から治験薬最終投与後 30 日，同意撤回又はアミロイドーシスに対する次治療開始の，いずれか早い時点までとした。有害事象の集計対象は，治験薬投与開始から最終投与後 30 日，又は次治療開始の前日のいずれか早い方までに発現した全ての有害事象，有害事象の発現日にかかわらず治験担当医師により治験薬と関連性ありと判断された有害事象，又はベースラインと比較して重症度が悪化した有害事象とした。集計した全ての有害事象を医薬品規制用語集（MedDRA）ver.22.1 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。治験担当医師は，全ての有害事象と治験薬との因果関係を 5 段階で評価した。5 段階の詳細及び治験薬と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 で分類した。有害事象の収集期間を治験薬最終投与後 30 日，同意撤回又はアミロイドーシスに対する次治療開始のいずれか早い時点までとしたこと，AMY3001 試験の治験薬投与期間は DCyBorD 群と CyBorD 群で異なることから，各群の有害事象の観察期間には差がある。そのため，曝露期間で調整した有害事象の発現頻度を 100 人月あたりの有害事象を発現した被験者数で算出した。

2.5.5.2　被験者の内訳，試験対象集団の特性，治験薬の投与期間及び曝露の程度

2.5.5.2.1　被験者の内訳及び試験対象集団の特性

【2.7.4.1.2.1】

被験者の内訳及び試験対象集団の特性は，有効性の概括評価の【2.5.4.3】に示した。

2.5.5.2.2　治験薬の投与期間及び曝露の程度

【2.7.4.1.2.2】

全体集団

治験薬投与期間の中央値は，DCyBorD 群 9.6 カ月，CyBorD 群 5.3 カ月（以下同順）であり，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で約 2 倍長かった。投与サイクル数の中央値（範囲）は 11.0（1～23）サイクル，6.0（1～6）サイクルであった。

日本人集団

治験薬投与期間の中央値はDCyBorD群10.2カ月，CyBorD群5.3カ月（以下同順）であり，CyBorD群と比較してDCyBorD群で約2倍長かった。投与サイクル数の中央値（範囲）は11.00（3～21）サイクル，6.00（2～6）サイクルであった。

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】

全体集団

AMY3001試験（DCyBorD群193例，CyBorD群188例，以下同順）で，有害事象の発現割合（97.9%，98.4%），Grade 3又は4の有害事象の発現割合（58.5%，57.4%）は両群で同程度であった。死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合はCyBorD群［8.0%（15例）］と比較してDCyBorD群［11.4%（22例）］で高かった。重篤な有害事象の発現割合はCyBorD群（36.2%）と比較してDCyBorD群（43.0%）で高かった。全ての治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（DCyBorD群4.1%，CyBorD群4.3%，以下同順）は両群とも低く同程度であった。

有害事象の発現割合を100人月あたりの曝露期間で調整した発現頻度は，全ての有害事象（154.23，217.92），Grade 3又は4の有害事象（10.55，18.96），及び重篤な有害事象（5.59，9.95）のいずれもCyBorD群と比較してDCyBorD群で低く，死亡に至った有害事象（Grade 5）は両群で同程度であった（1.17，1.82）。

シクロホスファミド水和物の投与経路別の被験者数は，経口投与のみがDCyBorD群115例，CyBorD群119例（以下同順），静脈内投与のみが56例，45例であった。投与経路別の有害事象の発現割合は，全ての有害事象（経口：99.1%，98.3%，静脈内：94.6%，100.0%），Grade 3又は4の有害事象（経口：60.9%，58.0%，静脈内：50.0%，57.8%），死亡に至った有害事象（Grade 5）（経口：13.9%，9.2%，静脈内：5.4%，6.7%），重篤な有害事象（経口：47.8%，36.1%，静脈内：35.7%，40.0%），及び全ての治験薬の投与中止に至った有害事象（経口：5.2%，5.0%，静脈内：1.8%，4.4%）のいずれも試験全体の発現割合と比較して明らかな差はなかった。

日本人集団

AMY3001試験の日本人集団（DCyBorD群15例，CyBorD群13例，以下同順）で，有害事象の発現割合［100.0%（15例），92.3%（12例）］，Grade 3又は4の有害事象の発現割合［60.0%（9例），84.6%（11例）］，死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合［6.7%（1例，心不全），7.7%（1例，洞結節機能不全）］，重篤な有害事象の発現割合［26.7%（4例），53.8%（7例）］，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［6.7%（1例），0%］に明らかな群間差はなかった。

2.5.5.3.2　比較的よくみられる有害事象

【2.7.4.2.1.1】

全体集団

有害事象の発現割合は両群で同程度であった（DCyBorD 群 97.9%，CyBorD 群 98.4%，以下同順）。いずれかの群で発現割合が 25%以上の有害事象は末梢性浮腫（35.8%，36.2%），下痢（35.8%，30.3%），便秘（34.2%，28.7%），末梢性感覚ニューロパチー（31.1%，19.7%），疲労（26.9%，28.2%），悪心（26.9%，27.7%），上気道感染（25.9%，11.2%）及び不眠症（23.8%，25.0%）であった。CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で 5%以上発現割合が高かった有害事象は，下痢（35.8%，30.3%），便秘（34.2%，28.7%），末梢性感覚ニューロパチー（31.1%，19.7%），上気道感染（25.9%，11.2%），呼吸困難（22.8%，17.0%），血小板減少症（17.1%，11.7%），咳嗽（16.6%，10.1%），無力症（16.1%，10.6%），背部痛（11.9%，5.9%），関節痛（10.4%，4.8%），筋肉痛（8.8%，3.7%）及び湿性咳嗽（6.2%，0.5%）で，5%以上発現割合が低かった有害事象は認められなかった。

日本人集団

有害事象の発現割合は両群で同程度であった［DCyBorD 群 100.0%（15 例），CyBorD 群 92.3%（12 例），以下同順］。いずれかの群で発現割合が 25%以上の有害事象は便秘［60.0%（9 例），38.5%（5 例）］，リンパ球減少症［40.0%（6 例），46.2%（6 例）］，下痢［33.3%（5 例），38.5%（5 例）］，発熱及び不眠症［各 33.3%（5 例），各 15.4%（2 例）］，嘔吐［33.3%（5 例），7.7%（1 例）］，上咽頭炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［各 26.7%（4 例），各 7.7%（1 例）］並びに食欲減退［20.0%（3 例），30.8%（4 例）］であった。CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で 20%以上発現割合が高かった有害事象は，便秘［60.0%（9 例），38.5%（5 例）］及び嘔吐［33.3%（5 例），7.7%（1 例）］で，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。

2.5.5.3.3　Grade 3 又は 4 の有害事象

【2.7.4.2.1.2】

全体集団

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（DCyBorD 群 58.5%，CyBorD 群 57.4%，以下同順）。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象はリンパ球減少症（13.0%，10.1%），肺炎（7.8%，4.3%），下痢（5.7%，3.7%），失神（5.2%，6.4%），好中球減少症及び心不全（各 5.2%，各 2.7%），末梢性浮腫（3.1%，5.9%），並びに低カリウム血症（1.6%，5.3%）であった。CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で 2%以上発現割合が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象はリンパ球減少症（13.0%，10.1%），肺炎（7.8%，4.3%），下痢（5.7%，3.7%），好中球減少症及び心不全（各 5.2%，各 2.7%），敗血症（3.1%，0%），並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.6%，0.5%）であった。

投与サイクル別の Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，サイクル 1～2（34.2%，31.9%）及びサイクル 3～6（43.5%，44.2%）のいずれも両群で同程度であった。サイクル 7 以降での Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，DCyBorD 群で 18.1%であった。

日本人集団

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は DCyBorD 群 60.0%（9 例），CyBorD 群 84.6%（11 例）（以下同順）であった。いずれかの群で発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象はリンパ球減少症［40.0%（6 例），46.2%（6 例）］，低カリウム血症［13.3%（2 例），7.7%（1 例）］，好中球減少症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［各 13.3%（2 例），各 0%］，並びに心不全［6.7%（1 例），15.4%（2 例）］であった。

投与サイクル別の Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，サイクル 1～2［40.0%（6 例），46.2%（6 例）］，サイクル 3～6［46.7%（7 例），66.7%（8 例）］で，サイクル 7 以降は DCyBorD 群で 21.4%（3 例）であった。

2.5.5.3.4　死亡

【2.7.4.2.1.3】

全体集団

試験期間中に死亡した被験者割合はDCyBorD群14.0%（27例），CyBorD群14.9%（28例）（以下同順）で，主な死因が有害事象で死亡した被験者割合はCyBorD群［7.4%（14例）］と比較してDCyBorD群［11.9%（23例）］で高かった。一方，主な死因が疾患進行で死亡した被験者割合［1.0%（2例），4.8%（9例）］，その他の理由で死亡した被験者割合［1.0%（2例），2.7%（5例）］は，DCyBorD群と比較してCyBorD群で高かった。治験薬初回投与後60日以内に死亡した被験者割合［6.7%（13例），6.9%（13例）］，主な死因が有害事象で死亡した被験者割合［6.2%（12例），6.4%（12例）］は両群で同程度であった。以上のことから，治験薬投与期間，及び有害事象の報告期間がCyBorD群と比較してDCyBorD群で長かったことが，試験期間中に有害事象で死亡した被験者割合の群間差に影響していると示唆された。

なお，治験薬最終投与後30日以内に死亡した被験者割合は10.9%（21例），9.0%（17例）で，主な死因は有害事象［10.4%（20例），7.4%（14例）］及び疾患進行［0.5%（1例），1.6%（3例）］であった。

死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合は，CyBorD群［8.0%（15例）］と比較してDCyBorD群［11.4%（22例）］で高かった。いずれかの群で2%以上に認められた死亡に至った有害事象（Grade 5）は，心停止及び突然死［各3.1%（6例），各1.6%（3例）］，並びに心不全［2.6%（5例），0.5%（1例）］であった。心臓障害［器官別大分類（SOC）］で死亡した被験者では，両群とも全ての被験者がベースラインに心臓病変を有していた（14/14例，7/7例）。死亡に至った有害事象（Grade 5）が認められた被験者でも，ほとんどの被験者にベースラインで心臓病変が認められた（21/22例，15/15例）。ベースラインのMayo Clinical Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期分類がstage Iの被験者では，死亡に至った有害事象（Grade 5）は認められなかった。死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合はstage IIの被験者で9.3%（7例），5.1%（4例），stage IIIa/IIIbの被験者で20.8%（15例），16.4%（11例）であり，各群の発現割合はstage IIと比較してstage IIIで高かった。

AMY3001試験で認められた死亡は，主に原疾患である全身性ALアミロイドーシスに関連した心筋症によるものであり，両群で疾患進行又は有害事象として報告された。

日本人集団

試験期間中に死亡した被験者割合はDCyBorD群6.7%（1例），CyBorD群23.1%（3例）（以下同順）で，主な死因が有害事象で死亡した被験者数は各群1例，残りのCyBorD群2例の主な死因はそれぞれ疾患進行とその他であった。

治験薬初回投与後60日以内に死亡した被験者割合は0%，7.7%（1例，主な死因は洞結節機能不全）であった。

治験薬最終投与後30日以内に死亡した被験者割合は6.7%（1例，主な死因は心不全），7.7%（1例，主な死因は洞結節機能不全）であった。

死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合はDCyBorD群6.7%（1例，心不全，治験薬初回投与後110日，いずれの治験薬とも関連性なし），CyBorD群7.7%（1例，洞結節機能不全，治

験薬初回投与後 50 日，シクロホスファミド水和物及びボルテゾミブと関連性あり）であった。いずれの被験者もベースラインで心臓病変が認められた。

2.5.5.3.5　重篤な有害事象

【2.7.4.2.1.4】

全体集団

重篤な有害事象の発現割合は CyBorD 群（36.2%）と比較して DCyBorD 群（43.0%）で高かった。いずれかの群で 5%以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎（DCyBorD 群 7.3%，CyBorD 群 4.8%，以下同順）及び心不全（6.2%，4.3%）であった。CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で発現割合が 2%以上高かった重篤な有害事象は，肺炎（7.3%，4.8%），心停止（3.6%，1.6%）及び敗血症（3.1%，0%）で，2%以上低かった事象は水分過負荷（0.5%，2.7%）であった。

日本人集団

重篤な有害事象の発現割合は DCyBorD 群 26.7%（4 例），CyBorD 群 53.8%（7 例）（以下同順）であった。いずれかの群で 10%以上に認められた重篤な有害事象は，心不全［13.3%（2 例），15.4%（2 例）］であった。重篤な有害事象の発現割合に 10%以上群間差のあった事象は認められなかった。

2.5.5.3.6　治験薬の投与中止に至った有害事象

【2.7.4.2.1.5(1)，2.7.4.2.1.5(2)】

全体集団

全ての治験薬投与中止に至った有害事象（DCyBorD 群 4.1%，CyBorD 群 4.3%，以下同順）は，ほとんどが Grade 3 又は 4（3.1%，2.7%）で，発現割合はいずれも低く両群で同程度であった。全ての治験薬投与中止に至った有害事象［基本語（PT）］の各被験者数は，いずれも 2 例以下であった。

各治験薬の投与を中止した被験者割合（ボルテゾミブ：6.2%，7.4%，シクロホスファミド水和物：5.7%，6.4%，デキサメタゾン：6.2%，6.9%）はいずれも両群で同程度であったことから，CyBorD レジメンにダラツムマブを上乗せすることによるリスクの増加はないと考えられた。なお，有害事象でダラツムマブの投与を中止した DCyBorD 群の 9 例のうち，8 例はサイクル 6 までに投与中止し，1 例はサイクル 7 以降に投与中止した。

日本人集団

全ての治験薬投与中止に至った有害事象は，DCyBorD 群の 1 例に腹水（Grade 2），胃潰瘍（Grade 3，重篤な有害事象）及びサイトメガロウイルス検査陽性（Grade 2）が各 1 件認められた。CyBorD 群で全ての治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者は認められなかった。

各治験薬の投与を中止した被験者割合は，ボルテゾミブが DCyBorD 群 6.7（1 例），CyBorD 群 7.7%（1 例）（以下同順），シクロホスファミド水和物が 13.3%（2 例），0%，デキサメタゾ

ンが 6.7%（1 例），0%であった。有害事象でダラツムマブの投与を中止した被験者は 1 例で，サイクル 6 までに投与を中止した。

2.5.5.3.7　治験薬の投与調節に至った有害事象

【2.7.4.2.1.5(3)】

治験薬の投与調節は，サイクル延期，並びにいずれかの治験薬のサイクル中の投与延期，休薬及び減量と定義した。なお，ダラツムマブは治験実施計画書で減量を許容していなかったため，サイクル中の投与延期又は休薬を投与調節と定義した。

全体集団

治験薬の投与調節に至った全ての有害事象（DCyBorD 群 67.9%，CyBorD 群 60.6%，以下同順），及び Grade 3 又は 4（33.7%，31.4%）の発現割合は，いずれも両群で同程度であった。治験薬の投与調節に至った有害事象の大半は Grade 1 又は 2 の事象であった。CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で発現割合が 5%以上高かった治験薬の投与調節に至った有害事象は，上気道感染（9.8%，2.1%）であった。

日本人集団

治験薬の投与調節に至った有害事象の発現割合は DCyBorD 群 86.7%（13 例），CyBorD 群 61.5%（8 例）（以下同順）であった。CyBorD 群に対して DCyBorD 群で発現割合が 10%以上高かった治験薬の投与調節に至った事象は，好中球減少症［20.0%（3 例），7.7%（1 例）］，帯状疱疹及び倦怠感［各 13.3%（2 例），各 0%］であった。治験薬の投与調節に至った Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合［46.7%（7 例），46.2%（6 例）］は，両群間で同程度であった。

2.5.5.4　器官別又は症候群別有害事象

注目すべき有害事象では，AMY3001 試験の全体集団の結果を主に示した。なお IRR，注射部位反応，血球減少症に関する有害事象，感染症および寄生虫症（SOC），末梢性ニューロパチー［高位語（HLT）：末梢性ニューロパチーNEC］，心臓障害（SOC），腎および尿路障害（SOC），並びに肝胆道系障害（SOC）については，全体集団に加えて日本人集団の結果も示した。

2.5.5.4.1　Infusion related reaction（IRR）

【2.7.4.2.1.6(1)1)】

全体集団

DCyBorD 群でダラツムマブ投与に伴う IRR の発現割合は 7.3%で，発現割合が 5%以上の IRR は認められなかった。Grade 3 以上（死亡に至った IRR を含む）の IRR，ダラツムマブの投与中止に至った IRR は認められず，臨床的に管理可能であった。

日本人集団

ダラツムマブ投与に伴う IRR の発現割合は 13.3%（2 例，発熱）で，いずれの事象も Grade 1 であった。

2.5.5.4.2　注射部位反応

【2.7.4.2.1.6(1)2)】

全体集団

DCyBorD 群でダラツムマブの皮下注射に伴う注射部位反応の発現割合は 10.9%であり，発現割合が 5%以上の注射部位反応（PT）は，注射部位紅斑（5.2%）であった。Grade 3 以上の注射部位反応，ダラツムマブの投与中止に至った注射部位反応は認められず，臨床的に管理可能であった。

日本人集団

DCyBorD 群でダラツムマブの皮下注射に伴う注射部位反応は認められなかった。

2.5.5.4.3　血球減少症に関する有害事象

【2.7.4.2.1.6(1)3)】

2.5.5.4.3.1　好中球減少症

全体集団

好中球減少症の発現割合（DCyBorD 群 10.9%，CyBorD 群 6.4%，以下同順），及び Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合（5.2%，2.7%）は，いずれも CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で高かった。重篤な好中球減少症は DCyBorD 群の 1 例（0.5%）のみに認められた。全ての治験薬の投与中止，及び死亡に至った好中球減少症（Grade 5）はいずれも認められず，治験薬の投与調節に至った好中球減少症の発現割合（5.7%，3.2%）はいずれの群でも低く，臨床的に管理可能であった。好中球減少症と同様に，感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合（全 Grade：65.8%，53.7%，Grade 3 又は 4：16.6%，10.1%，重篤：16.1%，8.5%）も CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で高かったが，死亡［1.0%（2 例），0.5%（1 例）］又は全ての治験薬の投与中止［1.6%（3 例），0.5%（1 例）］に至った感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は低かった。

日本人集団

好中球減少症の発現割合は DCyBorD 群 20.0%（3 例），CyBorD 群 7.7%（1 例）（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は 13.3%（2 例），0%であった。重篤な好中球減少症の発現割合は 6.7%（1 例），0%であった。治験薬の投与調節に至った好中球減少症は 20.0%（3 例），7.7%（1 例）であった。

2.5.5.4.3.2　血小板減少症

全体集団

血小板減少症の発現割合はCyBorD群（11.7%）と比較してDCyBorD群（17.1%）で高かったが，Grade 3又は4の血小板減少症の発現割合（DCyBorD群 3.1%，CyBorD群 2.7%，以下同順）は両群間で同程度であった。重篤（0%，0.5%），全ての治験薬の投与中止（0%，0.5%），及び治験薬の投与調節（7.3%，4.8%）に至った血小板減少症の発現割合は各群で低く，死亡に至った血小板減少症（Grade 5）はいずれの群でも認められず，臨床的に管理可能であった。

日本人集団

血小板減少症の発現割合はDCyBorD群 13.3%（2例），CyBorD群 7.7%（1例）（以下同順）であった。Grade 3又は4，重篤，及び全ての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。治験薬の投与調節に至った血小板減少症の発現割合は6.7%（1例），0%であった。

2.5.5.4.3.3　出血関連事象

全身性ALアミロイドーシスに伴う出血性素因は，複数の機序から成ることが報告されている[1)]。毛細血管壁へのアミロイド沈着による血管脆弱性，第X因子欠乏症，線溶亢進，及び血小板機能不全などの後天性の止血異常は，全身性ALアミロイドーシス患者での出血を増加させ，止血異常のない特定部位（消化管，尿路上皮，皮膚など）にアミロイドが沈着した場合も出血を引き起こすことがある。多発性骨髄腫患者を対象とした過去の比較対照試験では，ダラツムマブと出血関連事象の関連性は示されていないため，AMY3001試験で認められた出血関連事象は，原疾患である全身性 AL アミロイドーシスの出血性素因と関連している可能性が高いと考えられる。

全体集団

出血関連事象の発現割合はCyBorD群（13.8%）と比較してDCyBorD群（29.5%）で高かったが，各群で認められた出血関連事象の多くは最悪Grade 1（DCyBorD群 20.7%，CyBorD群 10.6%，以下同順）又は最悪Grade 2（6.2%，2.7%）であり，最悪Grade 3の出血関連事象の発現割合（2.1%，0.5%）は低かった。いずれかの群で5%以上に認められた出血関連事象のPTは，挫傷（6.2%，3.2%）及び鼻出血（5.2%，1.6%）であった。曝露期間で調整したこれらのPTの発現頻度（100人月あたり）は，挫傷（0.67，0.74）では両群で同程度であったが，鼻出血ではCyBorD群（0.37）と比較してDCyBorD群（0.56）で高かった。曝露期間で調整した出血関連事象での他のPTの発現頻度（100人月あたり）は，両群でおおむね同程度又はCyBorD群と比較してDCyBorD群で低かった。以上より，出血関連事象の発現割合，及び曝露期間で調整した発現頻度について，臨床的に意味のある群間差は認められなかった。

日本人集団

出血関連事象の発現割合はDCyBorD群 20.0%（3例），CyBorD群 7.7%（1例）で，いずれの事象もGrade 1又は2であった。

2.5.5.4.3.4　リンパ球減少症

全体集団

全 Grade（DCyBorD 群 18.7%，CyBorD 群 14.9%，以下同順），Grade 3 又は 4（13.0%，10.1%），重篤（0.5%，0%），及び治験薬の投与調節に至った（1.0%，1.6%）リンパ球減少症の発現割合は両群で同程度であった。全ての治験薬の投与中止，及び死亡に至ったリンパ球減少症（Grade 5）は認められなかった。

日本人集団

全ての有害事象，Grade 3 又は 4［DCyBorD 群：各 40.0%（6 例），CyBorD 群：各 46.2%（6 例），以下同順］，及び治験薬の投与調節に至った［6.7%（1 例），15.4%（2 例）］リンパ球減少症の発現割合は両群で同程度であった。重篤なリンパ球減少症は認められなかった。

2.5.5.4.4　感染症および寄生虫症（SOC）

【2.7.4.2.1.6(1)4)】

全体集団

全 Grade（DCyBorD 群 65.8%，CyBorD 群 53.7%，以下同順），Grade 3 又は 4（16.6%，10.1%），及び重篤（16.1%，8.5%）な感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，いずれも CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で高かった。いずれかの群で 10%以上認められた感染症および寄生虫症（SOC）の PT は，上気道感染（25.9%，11.2%）及び肺炎（10.9%，6.4%）であった。いずれかの群で 5%以上認められた Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の事象は，肺炎（7.8%，4.3%）であった。死亡［敗血症：1.0%（2 例），0%，敗血症性ショック：0%，0.5%（1 例）］，又は全ての治験薬の投与中止（1.6%，0.5%）に至った感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合はいずれの群でも低く同程度で，おおむね臨床的に管理可能であった。

曝露期間で調整した感染症および寄生虫症（SOC）の発現頻度（100 人月あたり）は 14.31，17.92（Grade 3 又は 4：1.84，2.40）であり，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で低かった。

投与サイクル別での感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，サイクル 1～2 が 29.5%，26.6%（Grade 3 又は 4：4.7%，3.7%），サイクル 3～6 が 50.3%，45.4%（Grade 3 又は 4：11.3%，7.4%）であった。DCyBorD 群でのサイクル 7 以降の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 39.6%（Grade 3 又は 4：4.0%）で，サイクル 3～6 までの発現割合と比較して低かった。

治験薬投与開始から初回の感染症および寄生虫症（SOC）発現までの時間の中央値（範囲）は 9.71（0.1～68.4）週，8.14（0.1～27.3）週で，両群間に大きな差はみられず，CyBorD 療法にダラツムマブを併用することにより感染症発現時期が早まる傾向は認められなかった。

AMY3001 試験で，B 型肝炎再活性化はいずれの投与群でも認められなかった。

日本人集団

感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は DCyBorD 群 66.7%（10 例），CyBorD 群 53.8%（7 例）（以下同順）で，いずれかの群で 25%以上認められた感染症および寄生虫症（SOC）の事象は，上咽頭炎［26.7%（4 例），7.7%（1 例）］であった。Grade 3 又は 4 の感染症および寄

生虫症（SOC）の発現割合は 26.7%（4 例），7.7%（1 例）で，いずれかの群で発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）は認められなかった。重篤な感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 6.7%（1 例），7.7%（1 例）であった。死亡，又は全ての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。

治験薬投与開始から初回の感染症および寄生虫症（SOC）発現までの時間の中央値（範囲）は 8.43（1.3～18.7）週，4.71（3.6～21.1）週であった。

2.5.5.4.5　間接クームス試験への干渉

【2.7.4.2.1.6(1)5)】

AMY3001 試験で間接クームス試験への干渉は認められなかった。

2.5.5.4.6　二次性悪性腫瘍

【2.7.4.2.1.6(1)6)】

AMY3001 試験で二次性悪性腫瘍が認められた被験者数はいずれの群でも少なく，両群で同程度であった［DCyBorD 群 2 例（基底細胞癌，及び膀胱癌が各 1 例），CyBorD 群 3 例（基底細胞癌 2 例及び乳癌 1 例）］。

2.5.5.4.7　腫瘍崩壊症候群

【2.7.4.2.1.6(1)7)】

AMY3001 試験で腫瘍崩壊症候群は CyBorD 群では 1 例（0.5%）のみに認められ，DCyBorD 群では認められなかった。

2.5.5.4.8　溶血

【2.7.4.2.1.6(1)8)】

AMY3001 試験で溶血は CyBorD 群では 1 例（0.5%）のみに認められ，DCyBorD 群では認められなかった。

2.5.5.4.9　末梢性ニューロパチー（HLT：末梢性ニューロパチーNEC）

【2.7.4.2.1.6(1)9)】

全体集団

末梢性ニューロパチー（HLT：末梢性ニューロパチーNEC）の発現割合は CyBorD 群（21.3%）と比較して DCyBorD 群（33.7%）で高かったが，Grade 3 又は 4 の末梢性ニューロパチー（HLT：末梢性ニューロパチーNEC）の発現割合（DCyBorD 群 3.1%，CyBorD 群 2.7%，以下同順）は両群で同程度であった。全ての治験薬投与中止に至った末梢性ニューロパチー（HLT：末梢性ニューロパチーNEC）は認められなかった。

曝露期間で調整した末梢性感覚ニューロパチー（PT）の発現頻度（100 人月あたり）は 4.40，5.14（Grade 3 又は 4：0.27，0.49）であり，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で低かった。

投与サイクル別での末梢性感覚ニューロパチー（PT）の発現割合は，サイクル 1〜2 が 10.4%，9.6%，サイクル 3〜6 が 22.0%，14.7%，サイクル 7 以降が 8.7%（DCyBorD 群のみ）であった。サイクル 3〜6 の発現割合が各群で最も高く，DCyBorD 群ではサイクル 7 以降の発現割合が最も低かった。

日本人集団

末梢性ニューロパチー（HLT：末梢性ニューロパチーNEC）は，DCyBorD 群の 1 例（6.7%，Grade 1，末梢性感覚ニューロパチー，サイクル 7 以降）にみられ，CyBorD 群では認められなかった。

2.5.5.4.10　心臓障害（SOC）

【2.7.4.2.1.6(1)10)】

全体集団

心臓障害（SOC）の発現割合は CyBorD 群（21.8%）と比較して DCyBorD 群（32.6%）で高かった。いずれかの群で 5%以上認められた心臓障害（SOC）の PT は，心不全及びうっ血性心不全［DCyBorD 群 8.8%（17/193 例），CyBorD 群 7.4%（14/188 例），以下同順，各 PT の合計］，動悸（5.7%，3.2%），並びに心房細動（5.7%，2.1%）であった。Grade 3 又は 4 の心臓障害（SOC）の発現割合は 11.4%，9.6%であった。死亡に至った心臓障害（SOC）（Grade 5）の発現割合は 7.3%（14 例），3.7%（7 例）であった（詳細は 2.5.5.3.4 参照）。重篤な心臓障害（SOC）の発現割合（15.5%，13.3%）は両群で同程度であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上であった重篤な心臓障害（SOC）の PT は，心不全及びうっ血性心不全［6.7%（13/193 例），5.3%（10/188 例），各 PT の合計］，心停止［3.6%（7 例），1.6%（3 例）］，並びに心房細動［2.1%（4 例），1.1%（2 例）］であった。死亡に至った心臓障害（SOC）（Grade 5）と同様に，重篤な心臓障害（SOC）を発現したほとんどの被験者に，ベースラインでの心臓病変が認められていた（30/30 例，24/25 例）。

曝露期間で調整した心臓障害（SOC）の発現頻度（100 人月あたり）は 4.07，5.47（Grade 3 又は 4：1.23，2.25）で，いずれも CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で低かった。曝露期間で調整した心臓障害（SOC）に含まれる各 PT の発現頻度（100 人月あたり）は，心不全が 0.88，1.25

（Grade 3 又は 4：0.54，0.61），動悸が 0.61，0.75（Grade 3 又は 4：発現なし），心房細動が 0.61，0.49（Grade 3 又は 4：0.16，0.12），心停止が 0.37，0.37（Grade 3 又は 4：0.11，0），及びうっ血性心不全が 0.11，0.49（Grade 3 又は 4：0.11，0.49）であり，両群で同程度又は CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で低かった。

ベースラインの Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく心臓病期別での心臓障害（SOC）の発現割合（全 Grade）は，stage I［DCyBorD 群 6.5%，CyBorD 群 4.8%（Grade 3 又は 4：0%，2.4%）（以下同順）］では同程度であった。stage II での全 Grade の発現割合は 37.3%，17.7%，及び Grade 3 又は 4 は 12.0%，6.3%で，いずれも CyBorD 群と比較して DCyBorD 群が高かった。stage IIIa/IIIb での全 Grade の発現割合は CyBorD 群（37.3%）と比較して DCyBorD 群（44.4%）が高かったが，Grade 3 又は 4（18.1%，17.9%）では両群で同程度であった。

投与サイクル別での心臓障害（SOC）の発現割合は，サイクル 1～2 が 17.1%，12.8%（Grade 3 又は 4：5.7%，3.7%），サイクル 3～6 が 17.5%，14.7%（Grade 3 又は 4：6.2%，7.4%）であり，両群で同程度であった。DCyBorD 群でのサイクル 7 以降の心臓障害（SOC）の発現割合は 8.1%（Grade 3 又は 4：2.7%）で，サイクル 6 までの発現割合と比較して低かった。

日本人集団

心臓障害（SOC）の発現割合は DCyBorD 群［13.3%（2 例）］，CyBorD 群［23.1%（3 例）］（以下同順）であった。いずれかの群で発現割合が 10%以上であった心臓障害（SOC）の PT は，心不全［13.3%（2 例），15.4%（2 例）］であった。Grade 3 又は 4 の心臓障害（SOC）の発現割合は 6.7%（1 例），23.1%（3 例）であった。死亡に至った心臓障害（SOC）（Grade 5）の PT は，心不全［6.7%（1 例），0%］及び洞結節機能不全［0%，7.7%（1 例）］であった。重篤な心臓障害（SOC）の発現割合は 13.3%（2 例），23.1%（3 例）であった。全ての治験薬投与中止に至った心臓障害（SOC）は認められなかった。

2.5.5.4.11　腎および尿路障害（SOC）

【2.7.4.2.1.6(1)11)】

全体集団

全 Grade（DCyBorD 群 21.2%，CyBorD 群 18.1%，以下同順），及び Grade 3 又は 4（5.7%，6.4%）の腎および尿路障害（SOC）の発現割合は両群で同程度であった。いずれかの群で 2%以上認められた Grade 3 又は 4 の腎および尿路障害（SOC）の事象は，急性腎障害（2.1%，1.6%），慢性腎臓病（2.1%，1.1%）及び腎機能障害（0%，2.1%）であった。重篤な腎および尿路障害（SOC）の発現割合（3.6%，2.7%）は，両群で同程度であった。

日本人集団

腎および尿路障害（SOC）の発現割合は DCyBorD 群 20%（3 例），CyBorD 群 15.4%（2 例）（以下同順）であった。Grade 3 又は 4 の腎および尿路障害（SOC）の発現割合は 6.7%（1 例），7.7%（1 例）であった。重篤な腎および尿路障害（SOC）は，DCyBorD 群の 1 例（6.7%，ネフローゼ症候群）にのみ認められた。

2.5.5.4.12　肝胆道系障害（SOC）

【2.7.4.2.1.6(1)12)】

全体集団

肝胆道系障害（SOC）の発現割合は CyBorD 群（8.0%）と比較して DCyBorD 群（5.2%）で低かった。Grade 3 以上の肝胆道系障害（SOC）は，CyBorD 群の 1 例に高ビリルビン血症（Grade 3）が認められたが，DCyBorD 群では認められなかった。重篤な肝胆道系障害（SOC）の発現割合（DCyBorD 群 0.5%，CyBorD 群 0%）は，両群で同程度であった。

日本人集団

肝胆道系障害（SOC）の発現割合は DCyBorD 群 6.7%（1 例），CyBorD 群 0%であった。Grade 3 又は 4，及び重篤な肝胆道系障害（SOC）は，いずれの群でも認められなかった。

2.5.5.5　臨床検査

2.5.5.5.1　血液学的検査

【2.7.4.3.1】

全体集団

最悪 Grade 4 の好中球数低値の発現割合は CyBorD 群（0%）と比較して DCyBorD 群（3.2%）で高かったが，最悪 Grade 別のその他の血液学的検査値異常の発現割合は両群で同程度であった。

日本人集団

最悪 Grade 別の血液学的検査値異常の発現割合は両群で同程度であった。

2.5.5.5.2　血液生化学検査

【2.7.4.3.2】

全体集団

最悪 Grade 別の血液生化学検査値異常の発現割合は両群で同程度であった。最悪 Grade 3 及び 4 の血液生化学検査値異常の発現割合は，いずれの群も低かった。薬物性肝障害の基準を満たした被験者は認められなかった。

日本人集団

最悪 Grade 別の血液生化学検査値異常の発現割合は両群で同程度であり，最悪 Grade 4 の血液生化学検査値異常は認められなかった。

2.5.5.6　特別な患者集団及び状況下での安全性

【2.7.4.4.1】

AMY3001 試験の DCyBorD 群での部分集団（年齢，性，人種，ベースラインの腎機能及びベースラインの肝機能）別の有害事象（全 Grade，Grade 3 又は 4，重篤）の発現割合は，多発性骨髄腫患者を対象にダラツムマブを投与した過去の臨床試験結果と同様の傾向を示した。

2.5.5.6.1　ベースラインの体重別

ベースラインの体重カテゴリー別（65 kg 以下，65 kg 超 85 kg 以下，85 kg 超）で，全ての有害事象，Grade 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象（Grade 5），及び全ての治験薬投与中止に至った有害事象全体の発現割合は，いずれの群でも明らかな傾向を示さなかった。ベースラインの体重が 65 kg 以下（50 kg 以下，50 kg 超 65 kg 以下）の被験者のうち，50 kg 以下の被験者数（DCyBorD 群 9/62 例，CyBorD 群 11/72 例，以下同順）はいずれの群でも少なく評価に限界がある。50 kg 以下，及び 50 kg 超 65 kg 以下の被験者で，有害事象の発現割合を体重カテゴリー内で群間比較，及び体重カテゴリー間で群内比較したとき，全ての有害事象，Grade 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象（Grade 5），全ての治験薬投与中止に至った有害事象全体の発現割合に明らかな傾向は認められなかった。

全 Grade の好中球減少症（65 kg 以下：19.4%，8.3%，65 kg 超 85 kg 以下：9.5%，2.8%，85 kg 超：0%，8.9%），及び Grade 3 又は 4 の好中球減少症（65 kg 以下：9.7%，2.8%，65 kg 超 85 kg 以下：4.2%，1.4%，85 kg 超：0%，4.4%）の発現割合は，DCyBorD 群では他の体重カテゴリーと比較して 65 kg 以下の被験者で高かったが，CyBorD 群で同様の傾向は認められなかった。死亡（Grade 5），及び全ての治験薬投与中止に至った好中球減少症は，いずれの投与群でも認められなかった。重篤な好中球減少症は DCyBorD 群の 50 kg 以下の 1 例に認められ，CyBorD 群では認められなかった。血小板減少症の発現割合（65 kg 以下：21.0%，9.7%，65 kg 超 85 kg 以下：15.8%，11.3%，85 kg 超：13.9%，15.6%）は，DCyBorD 群では他の体重カテゴリーと比較して 65 kg 以下の被験者で高かったが，CyBorD 群で同様の傾向は認められなかった。Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合（65 kg 以下：6.5%，4.2%，65 kg 超 85 kg 以下：2.1%，1.4%，85 kg 超：0%，2.2%）は，いずれの投与群でも他の体重カテゴリーと比較して 65 kg 以下の被験者で発現割合が高かった。死亡に至った血小板減少症（Grade 5）は，いずれの投与群でも認められなかった。重篤な血小板減少症は DCyBorD 群では認められず，CyBorD 群では 50 kg 超 65 kg 以下の 1 例のみに認められた。全ての治験薬投与中止に至った血小板減少症は DCyBorD 群では認められず，CyBorD 群では 85 kg 超の 1 例のみに認められた。また，65 kg 以下の被験者での感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 64.5%，69.4%で大きな群間差は認められなかった。体重カテゴリー別の好中球減少症，及び血小板減少症の発現割合では，忍容性に影響のある又は臨床的に意味のある差異はいずれの群でも認められなかった。

2.5.5.7　世界における市販後使用経験

【2.7.4.5】

本申請時点で，海外及び国内のいずれにおいても，ダラツムマブ皮下注製剤は全身性 AL アミロイドーシスを適応症とした承認を取得していない。ダラツムマブ皮下注製剤は欧米で 2020 年 5 月及び 6 月に承認されているが，市販後データは十分に集積されていない。シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンはいずれも販売開始から約 60 年経過し，再評価も完了している。本項では，ダラツムマブ点滴静注製剤，rHuPH20 単剤，及びボルテゾミブの市販後データを示す。

ダラツムマブ（点滴静注製剤）

2020 年 3 月 31 日までに蓄積したダラツムマブ点滴静注製剤に関する全ての自発的に報告された市販後データ及び 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。

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。

ボルテゾミブ

ボルテゾミブは 110 カ国以上で販売されている。Global safety database に蓄積されたボルテゾミブの市販後安全性データを Periodic Benefit Risk Evaluation Report（調査期間：2018 年 4 月 26 日～2019 年 4 月 25 日，2019 年 4 月 26 日～2020 年 4 月 25 日）に示す。企業による介入試験での累積投与例数は約 7,537 例であった。発売から 2020 年 4 月 30 日までの投与例数は 1,174,969 例と推定された。調査期間中にギラン・バレー症候群が重要な潜在的リスクとなったが，Company Core Data Sheet には掲載されなかった。ボルテゾミブは既承認の適応症に対し，引き続き良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すと評価された。

2.5.5.8　安全性の結論

AMY3001 試験での未治療の全身性アミロイドーシス患者に対する DCyBorD 療法の安全性プロファイルは，ダラツムマブ，ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンの既知の安全性プロファイルと比較したときと明らかな差異は認められず，臨床的に管理可能であった。出血関連事象及び心臓障害（SOC）に関連する事象が CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で多く認められたが，原疾患である全身性 AL アミロイドーシスに起因するものと考えられた。DCyBorD 群の日本人集団の安全性プロファイルは，全体集団とおおむね同様であった。

参考文献

1） Sucker C, Hetzel GR, Grabensee B, et al. Amyloidosis and bleeding: pathophysiology, diagnosis, and therapy. Amer J Kid Dis. 2006;47(6):947-55.

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

【2.5.1.2.1】

全身性 AL アミロイドーシスは，異常形質細胞より産生されるモノクローナル免疫グロブリン（M 蛋白）の軽鎖（L 鎖）に由来するアミロイド蛋白が心臓，肝臓，腎臓，消化管，末梢神経等多臓器に沈着し，多様な臨床症状を示す。全身性 AL アミロイドーシス患者で最も多く障害を受ける臓器は腎臓と心臓であり，それぞれ約 70%，約 60%の患者で臓器障害が認められる。

全身性 AL アミロイドーシスは予後不良であり，無治療における診断からの生存期間中央値は約 13 カ月で，ASCT や悪性形質細胞を標的とする薬物療法（国内外で未承認）を実施されても，診断から 6 カ月以内に 24%が死亡し，診断から 2 年生存率は 60%と報告されている。Mayo Clinic による心病期分類の stage 別（I，II，III，IV）の生存期間中央値は，それぞれ 94.1，40.3，14.0，5.8 カ月，stage III を 2 つのグループに分けた stage IIIa（NT-proBNP：8500 ng/L 以下），stage IIIb（NT-proBNP：8500 ng/L 超）の生存期間中央値は 17.0，4.6 カ月と推定され，stage III 以上では極めて予後不良である。

2.5.6.1.2　現行の治療

【2.5.1.2.2】

全身性 AL アミロイドーシスの適応を取得している治療薬は現時点で国内外に存在しない。全身性 AL アミロイドーシスの治療目標として，異常形質細胞より産生される M 蛋白の L 鎖を迅速かつ顕著に減少させ，臓器へのアミロイド蛋白の沈着を抑制し，臓器機能を維持することが挙げられる。その病態が MM と類似しているため，ASCT や悪性形質細胞を標的とする薬物療法（抗形質細胞療法）が実施されており，国内外のガイドラインで推奨されている。

海外では，全身性 AL アミロイドーシス患者の治療として，HDC/ASCT，CyBorD 療法，BMDex 療法，MDex 療法及び Rd 療法等が選択されるが，CyBorD 療法は，血液学的奏効（PR 以上）は 94～60%，CR は 71～17%と良好な効果が後ろ向き研究で報告されており，最も汎用されている治療レジメンである。日本では，全身性 AL アミロイドーシス患者には HDC/ASCT，BMDex 療法，MDex 療法，CyBorD 療法，ボルテゾミブとレナリドミドの併用療法等が選択される。

2.5.6.2　ベネフィット

2.5.6.2.1　DCyBorD 療法の有効性

AMY3001 試験において，未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とし，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 つとして推奨され，汎用されている CyBorD 療法に対するダラツムマブ皮下注製剤の上乗せ効果を検証した。

AMY3001 試験の結果を踏まえて，臨床的ベネフィットとして，DCyBorD 療法は，CyBorD 療法と比較して，未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者において M 蛋白の L 鎖を迅速かつ顕著に減少させることにより，臓器障害を改善できると考える。また，未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者において，CR の達成は OS と相関を示すことが報告されており[1)]，AMY3001 試験でも，同様の相関が示唆された【2.5.4.4.1.3】。したがって，DCyBorD 療法は，CyBorD 療法と比較して生存期間の延長も期待される。

- DCyBorD 群では， CyBorD 群と比較して統計学的に有意な CR 率（DCyBorD 群：53.3%，CyBorD 群：18.1%）の改善が認められ，この CR 率の改善は部分集団解析及び感度分析で一貫しており，頑健性のある結果であった。日本人集団において，DCyBorD 群の CR 率は CyBorD 群を上回り（DCyBorD 群：60.0%%，CyBorD 群：0%），全体集団との一貫性が示された【2.5.4.4.1.1】。
- CR までの期間の中央値（範囲）は DCyBorD 群で 60.00（8.0～299.0）日，CyBorD 群で 85.00（14.0～340.0）日，VGPR 以上の奏効が認められるまでの期間の中央値（範囲）は DCyBorD 群で 17.00（5.0～336.0）日，CyBorD 群で 25.00（8.0～171.0）日であり，DCyBorD 群でより速やかな奏効が認られた。日本人集団において，DCyBorD 群の CR までの期間の中央値（範囲）は 31.00（8.0～114.0）日（CyBorD 群は CR が認められず算出不可），VGPR 以上の奏効が認められるまでの期間の中央値（範囲）は，DCyBorD 群で 16.00（8.0～89.0）日，CyBorD 群で 58.00（16.0～143.0）日で，全体集団と同様に DCyBorD 群でより速やかな奏効が認められた【2.5.4.4.1.2(5)】。
- CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で MOD-PFS の延長傾向［HR（95% CI）：0.580（0.363，0.926）］が認められ，感度分析及び MOD-EFS でも一貫していた。6 カ月時点の心臓奏効率及び腎臓奏効率のオッズ比（95% CI）は，それぞれ 2.44（1.35，4.42）及び 3.34（1.88，5.94）であった【2.5.4.4.1.4(1)】。これらの結果は，DCyBorD 療法は，速やかに CR を達成することで，長期的な臨床的ベネフィットが得られることを裏付ける結果であった。日本人集団でも，DCyBorD 群で MOD-PFS の延長傾向［HR（95% CI）：0.22（0.02，2.02）］が示唆された【2.5.4.4.1.2(1)】。

2.5.6.3　リスク

2.5.6.3.1　DCyBorD 療法の安全性

未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした AMY3001 試験の結果から DCyBorD 療法の安全性プロファイルが示され【2.5.5.3】，その安全性プロファイルはダラツムマブ皮下注製剤，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの安全性プロファイルから予測されるもの，又は原疾患の全身性 AL アミロイドーシスに関連するものであり，新たに懸念されるリスクは認められなかった。未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者において DCyBorD 療法の忍容性は良好で，AMY3001 試験で認められた有害事象の多くは管理可能なものであった。

また，AMY3001 試験の日本人集団においても忍容性は良好で，全体集団と日本人集団とで安全性プロファイルに顕著な差異は認められなかった。

原疾患の全身性 AL アミロイドーシスに関連する有害事象として，心臓関連事象が挙げられる。全 Grade の心臓障害（SOC）の発現割合は DCyBorD 群 32.6%，CyBorD 群 21.8%（以下同順），Grade 3 又は 4 の心臓障害（SOC）の発現割合は 11.4%，9.6%であった。死亡に至った有害事象（Grade 5）全体の発現割合は 11.4%（22 例），8.0%（15 例）で，Grade 5 の心停止及び心不全の発現割合は 3.1%（6 例），1.6%（3 例），及び 2.6%（5 例），0.5%（1 例）であった。また，重篤な有害事象全体の発現割合は 43.0%，36.2%で，重篤な心不全及び心停止の発現割合は 6.2%（12 例），4.3%（8 例），及び 3.6%（7 例），1.6%（3 例）であった。これらの心停止，心不全の心臓関連事象は，以下の AMY3001 試験成績に関する検討，過去のダラツムマブの臨床試験成績及び非臨床試験成績から，原疾患の全身性 AL アミロイドーシスによる心臓病変（心筋症）に関連するものであり，DCyBorD 療法に起因するものではないと考える。

- AMY3001 試験の両群の被験者の多くは，ベースライン時に原疾患の全身性 AL アミロイドーシスによる心臓病変を有していた（DCyBorD 群：71.8%，CyBorD 群：71.0%）。DCyBorD 群で死亡に至った心臓関連事象，重篤な心臓関連事象を発現したすべての被験者（それぞれ 14/14 例，30/30 例）は，ベースライン時に全身性 AL アミロイドーシスによる心臓病変を有していた。また，CyBorD 群で死亡に至った心臓関連事象及び重篤な心臓関連事象を発現した被験者（それぞれ 7/7 例，24/25 例）についても同様の傾向であった。
- 死因を問わない死亡の割合は両群で同程度であった（DCyBorD 群：14.0%，CyBorD 群：14.9%）。各死亡例のレビューにより，両群の死亡例の大部分は主に原疾患の全身性 AL アミロイドーシスによる心筋症に起因するものであった。
- DCyBorD 群は，CyBorD 群と比較して，心臓奏効率で良好な結果を示し【2.5.4.4.1.4(1)】，NT-proBNP では改善していた【2.7.3.2.1.2(4)4)】。また，経胸壁心エコーでは DCyBorD 療法の心機能パラメータに対する悪影響は示唆されなかった【2.7.3.2.1.2(4)5)】。
- 各群の治験薬投与期間に関する AMY3001 試験のデザイン（CyBorD 群が最長 6 サイクル，DCyBorD 群は最長 24 サイクルと規定），及び CyBorD 群で治験薬を早期に投与中止した割合が高かったことから，治験薬投与期間の中央値は，CyBorD 群（5.3 カ月）と比較して DCyBorD 群（9.6 カ月）で約 2 倍長かった。曝露期間で調整した発現頻度（100 人月あたり）は，全 Grade の心臓障害（SOC）が DCyBorD 群 4.07，CyBorD 群 5.47（以下同順），Grade 3 又は 4 の心臓障害（SOC）が 1.23，2.25 であり，いずれも DCyBorD 群で低かった。また，全 Grade の心不全及び心停止が，0.88，1.25 及び 0.37，0.37 で，同程度又は DCyBorD 群で低かった。したがって，治験薬投与期間の差が，原疾患の全身性 AL アミロイドーシスによる心筋症に起因する心臓関連事象の発現割合に差を生じさせたと考える。
- MM 患者を対象としたプロテアソーム阻害剤を含む基礎療法にダラツムマブを併用した過去の比較対照試験では，ダラツムマブが心臓関連事象の発現に関与することは示唆されていない（表 2.5.6-1）。また，くすぶり型 MM 患者を対象としたダラツムマブ単剤投

与試験で QTc を評価した結果，ダラツムマブの心毒性を示唆するエビデンスは認められず[2)]，ダラツムマブが心不全又は心停止の発現リスクを増加させることは示唆されていない。さらに，ダラツムマブの心筋平滑筋又は心分極に対する作用は認められていない。

2020 年 4 月に承認申請したダラツムマブ皮下注製剤は，これまでの MM 患者を対象とした臨床試験結果等から「Infusion reaction」,「間接クームス試験への干渉」，「骨髄抑制」，「感染症」及び「腫瘍崩壊症候群」を重要な特定されたリスクとしている。AMY3001 試験とダラツムマブ皮下注製剤の MM 患者を対象とした臨床試験（MMY2040 試験及び MMY3012 試験）の重要な特定されたリスクの発現割合を表 2.5.6-2 に示した。また，ダラツムマブ皮下注製剤で重要な潜在的リスクとしている「溶血」は，AMY3001 試験の DCyBorD 群では認められず，MMY2040 試験及び MMY3012 試験でも認められていない。なお，これまでの MM 患者を対象とした臨床試験では，日本人集団と全体集団とで安全性プロファイルに顕著な差異は認められていない。

表 2.5.6-1 多発性骨髄腫患者を対象としたプロテアソーム阻害剤を含む併用療法での臨床試験における心臓関連事象の発現割合

	MMY3004		MMY3007		MMY3006		CANDOR		Total	
	Vd	DVd	VMP	DVMP	VTd	DVTd	Kd	DKd	Non-Dara	Dara
Analysis set: safety	237	243	354	346	538	536	153	308	1282	1433
心不全*	7 (3.0%)	9 (3.7%)	13 (3.7%)	17 (4.9%)	10 (1.9%)	9 (1.7%)	16 (10.5%)	23 (7.5%)	46 (3.6%)	58 (4.0%)
心停止	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	3 (1.0%)	4 (0.3%)	7 (0.5%)

Key: Vd = bortezomib-dexamethasone; DVd = daratumumab-bortezomib-dexamethasone; VTd = bortezomib-thalidomide-dexamethasone; DVTd = daratumumab-bortezomib-thalidomide-dexamethasone; VMP = bortezomib-melphalan-prednisone; DVMP = daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone; Kd = carfilzomib-dexamethasone; DKd = daratumumab-carfilzomib-dexamethasone.
*Cardiac failure is based on SMQ Cardiac failure (Narrow scope).
Note: Adverse event coding is based on MedDRA version 22.0.
Data version is based on the CSR for each study. MMY3006 is based on Part 1 of the study.
Cardiac failure includes Acute pulmonary oedema, Cardiac asthma, Cardiac failure, Cardiac failure acute, Cardiac failure chronic, Cardiac failure congestive, Cardiogenic shock, Ejection fraction decreased, Left ventricular failure, Pulmonary oedema, Right ventricular failure .

[TSFAECF01.RTF] [JNJ-54767414\Z_ADHOC_REQ\DBR_SAFETY_2020_08\RE_SAFETY_2020_08\PROD\TSFAECF01.SAS] 03AUG2020, 19:13

表 2.5.6-2 ダラツムマブ皮下注製剤の重要な特定されたリスクの発現割合

重要な特定されたリスク	全身性 AL アミロイドーシス All Grade（Grade 3 or 4）	多発性骨髄腫 All Grade（Grade 3 or 4）			
	DCyBorD[4]（n=193）	DVRd[5]（n=67）	DVMP[5]（n=67）	DRd[5]（n=65）	Dara SC[6]（n=260）
Infusion reaction[1]	7.3%（0%）	9.0%（1.5%）	9.0%（0%）	4.6%（0%）	12.7%（1.5%）
間接クームス試験への干渉[2]	0%（0%）	0%（0%）	0%（0%）	0%（0%）	0%（0%）
骨髄抑制					
好中球減少症[2]	10.9%（5.2%）	37.3%（28.4%）	37.3%（31.3%）	58.5%（47.7%）	19.6%（13.1%）
血小板減少症[2]	17.1%（3.1%）	38.8%（14.9%）	53.7%（34.3%）	32.3%（6.2%）	19.6%（13.8%）
リンパ球減少症[2]	18.7%（13.0%）	19.4%（16.4%）	20.9%（20.9%）	15.4%（12.3%）	7.7%（5.4%）
感染症[3]	65.8%（16.6%）	41.8%（7.5%）	68.7%（11.9%）	72.3%（23.1%）	50.4%（12.3%）
B 型肝炎ウイルスの再活性化[2]	0%（0%）	0%（0%）	0%（0%）	0%（0%）	0.8%（0%）
腫瘍崩壊症候群[2]	0%（0%）	0%（0%）	0%（0%）	0%（0%）	0%（0%）

1. 治験担当医師がダラツムマブ投与に伴う Infusion reaction と判断した有害事象を集計
2. PT を集計
3. SOC（感染症および寄生虫症）を集計
4. AMY3001 試験［DCyBorD 群（n=193 例）］
5. MMY2040 試験［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）群（n=67 例）］，［DVMP 群（n=67 例）］，［DRd 群（n=65 例）］
6. MMY3012 試験［ダラツムマブ皮下注（Dara SC）製剤単剤投与群（n=260 例）］

MM 患者を対象とした臨床試験と比較した結果も踏まえ，以下のダラツムマブ皮下注製剤での重要な特定されたリスクについては，全身性 AL アミロイドーシス患者でも国内添付文書等に記載されている観察及び処置，並びにリスク最小化計画を遂行することにより管理可能と考える。

1. Infusion reaction

AMY3001 試験では，治験担当医師がダラツムマブ投与に伴う IRR と判断した有害事象を評価し，その発現割合は 7.3%であった。Grade 3 以上（死亡に至った事象を含む）の IRR は認められなかった【2.5.5.4.1】。一方，ダラツムマブ皮下注製剤の MM 患者を対象とした臨床試験では，治験担当医師がダラツムマブ投与に伴う IRR と判断した有害事象の発現割合は 4.6～12.7%，Grade 3 又は 4 の発現割合は 0～1.5%であった。

以上のとおり，ダラツムマブ皮下注製剤の MM 患者を対象とした臨床試験での発現割合や重症度と顕著な差異はないと考える。

2. 間接クームス試験への干渉

間接クームス試験への干渉は，MM 患者を対象としたダラツムマブ皮下注製剤の臨床試験と同様，AMY3001 試験でも認められなかった【2.5.5.4.5】。

3. 骨髄抑制

AMY3001 試験では，好中球減少症の発現割合は DCyBorD 群 10.9%，CyBorD 群 6.4%（以下同順）であり，Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は 5.2%，2.7%であった。死亡に至った好中球減少症，全ての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 。発熱性好中球減少症の発現割合は，1.0%，0%であった。血小板減少症の発現割合は，17.1%，11.7%であり，Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は 3.1%，2.7%であった。リンパ球減少症の発現割合は，18.7%，14.9%であり，Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症の発現割合は 13.0%，10.1%であった【2.5.5.4.3】。一方，ダラツムマブ皮下注製剤の MM 患者を対象とした臨床試験では，好中球減少症，血小板減少症及びリンパ球減少症の発現割合（Grade3 又は 4 の発現割合）は 19.6～58.5%（13.1～47.7%），19.6～53.7%（6.2～34.3%）及び 7.7～20.9%（5.4～20.9%）であった。

以上のとおり，好中球減少症，血小板減少症及びリンパ球減少症の発現割合は CyBorD 群に比較して DCyBorD 群で高かったが，ダラツムマブ皮下注製剤の MM 患者を対象とした臨床試験での発現割合や重症度と顕著な差異はないと考える。

4. 感染症

AMY3001 試験では，感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は DCyBorD 群 65.8%，CyBorD 群 53.7%（以下同順）であり，Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 16.6%，10.1%であった。死亡に至った有害事象は，敗血症［1.0%（2 例），0%］及び敗血症性ショック［0%，0.5%（1 例）］であった。重篤な感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 16.1%，8.5%であった 。全ての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

現割合に顕著な差異［1.6%（3 例），0.5%（1 例）］は認められず，感染症は概ね管理可能であった。B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった【2.5.5.4.4】。一方，ダラツムマブ皮下注製剤の MM 患者を対象とした臨床試験では，感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 41.8～72.3%，Grade 3 又は 4 の発現割合は 7.5～23.1%であった。

以上のとおり，感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は CyBorD 群に比較して DCyBorD 群で高かったが，ダラツムマブ皮下注製剤の MM 患者を対象とした臨床試験での発現割合や重症度と顕著な差異はないと考える。

5. 腫瘍崩壊症候群

AMY3001 試験では，腫瘍崩壊症候群は，CyBorD 群に 1 例（0.5%）のみ認められ，DCyBorD 群では認められず【2.5.5.4.7】，ダラツムマブ皮下注製剤の MM 患者を対象とした臨床試験と同様の発現割合であった。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

国内，海外とも全身性 AL アミロイドーシスに対する適応を取得した薬剤はない。全身性 AL アミロイドーシスは，通常，診断までに時間を要するため，確定診断時には臓器障害が進行している場合が多く，臓器障害の程度が生存率や疾患の転帰に影響を及ぼす。したがって，臓器障害の要因である異常形質細胞より産生される M 蛋白の L 鎖を迅速かつ顕著に減少させることが治療目標となる。

AMY3001 試験の主要評価項目である CR 率で，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で統計学的に有意な改善が認められ，この改善効果は感度分析，部分集団解析でも一貫して認められた。CR 及び VGPR 以上に到達するまでの期間は，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で短く，DCyBorD 群でより速やかな奏効を示した。また，副次評価項目の MOD-PFS では， CyBorD 群に比べて DCyBorD 群で延長傾向が認められ，臓器奏効率（心臓及び腎臓）も CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で良好であった。したがって，DCyBorD 療法は，CyBorD 療法と比較して，未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者から M 蛋白の L 鎖をより迅速かつ顕著に減少させることにより，臓器障害を改善できると考えられ，生存期間の延長も期待される。

未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者における DCyBorD 療法の安全性プロファイルは，ダラツムマブ皮下注製剤，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの安全性プロファイルから予測されるもの，又は原疾患の全身性 AL アミロイドーシスに関連するものであり，新たに懸念されるリスクは認められなかった。未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者において，ダラツムマブ皮下注製剤，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンのリスクは忍容可能であり，国内添付文書案等に記載されている観察及び処置，並びにリスク最小化計画を遂行することにより管理可能と考える。

これまでガイドラインで推奨されている抗形質細胞療法は，多くが後ろ向き研究の結果等に基づくものであり，十分な臨床的エビデンスは得られていない。したがって，DCyBorD 療法は，唯一頑健な有効性と安全性のエビデンスを有し，未治療の全身性 AL アミロイドーシスに対する標準治療になると考える。再発した全身性 AL アミロイドーシスに対しては，【2.5.1.2.2】に記

載したとおり，初回治療レジメンでの再治療，又はこれまでに投与していない代替併用レジメンでの治療が選択肢となる。つまり，未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者に対して，DCyBorD 療法や MDex 療法で治療し，再発した場合には，DCyBorD 療法が選択される可能性がある。また，海外医師主導試験にて，ダラツムマブ点滴静注製剤の単剤投与は，再発した全身性 AL アミロイドーシス患者に対して一般的に使用されているレジメンと同程度の奏効を示し，良好な安全性プロファイルを示したことが報告されている[3),4)]。また，ダラツムマブ点滴静注製剤の併用療法（ダラツムマブ及びデキサメタゾン療法，DVd 療法）も再発又は難治性の全身性 AL アミロイドーシス患者に対して良好な奏効を示したことが報告されている[5)]。したがって，CyBorD 療法にダラツムマブを上乗せした DCyBorD 療法は，再発した全身性 AL アミロイドーシス患者にとっても，治療選択肢の 1 つとなり得ると考える。

参考文献

1） Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. J Clin Oncol 2012;30(36):4541-9.

2） Expert ECG Cardiac Safety Report 54767414SMM2001 QTc Substudy. Janssen Research & Development, LLC. 2017 Nov 07.

3） Sanchorawala V, Sarosiek S, Schulman A, et al. Safety, tolerability, and response rates of daratumumab in relapsed AL amyloidosis: results of a phase 2 study. Blood. 2020 Apr 30;135(18):1541-7.

4） Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. Blood. 2020 Apr 30;135(18):1531-40.

5） Kimmich C, Terzer T, Benner A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. Blood.2020;135(18):1517-30.

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：「参考文献」の項
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