審査報告書

令和 3 年 7 月 14 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　デカドロン錠 0.5 mg、同錠 4 mg
［一　般　名］　デキサメタゾン
［申　請　者］　日医工株式会社
［申請年月日］　令和 2 年 12 月 11 日
［剤形・含量］　1 錠中にデキサメタゾン 0.5 mg 又は 4 mg を含有する割線入り素錠
［申 請 区 分］　医療用医薬品（4）新効能医薬品（6）新用量医薬品
［特 記 事 項］　迅速審査（令和 3 年 1 月 21 日付け薬生薬審発 0121 第 1 号）
［審査担当部］　新薬審査第一部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、DCyBorD レジメンの全身性 AL アミロイドーシスに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能又は効果］
慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症、下垂体抑制試験
関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛
エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症
ネフローゼ及びネフローゼ症候群
うっ血性心不全
気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病
重症感染症（化学療法と併用する）

溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血
限局性腸炎、潰瘍性大腸炎
重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）
劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）
サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）
肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）（抗結核剤と併用する）、結核性髄膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性腹膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性心のう炎（抗結核剤と併用する）
脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞踏病、顔面神経麻痺、脊髄蜘網膜炎
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）及び類似疾患（近縁疾患）、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移
抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）
特発性低血糖症
原因不明の発熱
副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲
蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）
強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）
卵管整形術後の癒着防止
前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結
★湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、★痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、★乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、★掌蹠膿疱症（重症例に限る）、★扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（★多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、★円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、★紅皮症（ヘブラ紅色粃糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重

症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粃糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ
内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症
急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法
難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）
嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎
<u>全身性 AL アミロイドーシス</u>

★：外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること

（下線部追加）

［用法及び用量］
デキサメタゾンとして、通常成人 1 日 0.5～8 mg を 1～4 回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）の場合：通常、成人にはデキサメタゾンとして 1 日 4～20 mg を 1～2 回に分割経口投与する。
ただし、1 日最大 20 mg までとする。

<u>全身性 AL アミロイドーシスの場合：他の薬剤との併用において、通常、成人にはデキサメタゾンとして 1 日 40 mg を 1、8、15、22 日目に投与する。28 日を 1 サイクルとして、最大 6 サイクルまで投与を繰り返す。</u>

（下線部追加）

別　紙

審査報告（1）

令和 3 年 6 月 21 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］　①ダラキューロ配合皮下注
②ベルケイド注射用 3 mg
③注射用エンドキサン 100 mg、注射用同 500 mg、④同錠 50 mg
⑤デカドロン錠 0.5 mg、同錠 4 mg

［一　般　名］　①ダラツムマブ（遺伝子組換え）／ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
②ボルテゾミブ
③･④シクロホスファミド水和物
⑤デキサメタゾン

［申　請　者］　①･②ヤンセンファーマ株式会社
③･④塩野義製薬株式会社
⑤日医工株式会社

［申請年月日］　①令和 3 年 6 月 14 日
②令和 2 年 11 月 30 日
③･④令和 2 年 12 月 18 日
⑤令和 2 年 12 月 11 日

［剤形・含量］　①1 バイアル（15 mL）中にダラツムマブ（遺伝子組換え）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 単位を含有する水性注射剤
②1 バイアル中にボルテゾミブ 3 mg を含有する用時溶解注射剤
③1 瓶中にシクロホスファミド水和物 106.9 mg 又は 534.5 mg（無水物として 100 mg 又は 500 mg）を含有する用時溶解注射剤
④1 錠中にシクロホスファミド水和物を 53.45 mg（無水物として 50 mg）含有する糖衣錠
⑤1 錠中にデキサメタゾン 0.5 mg 又は 4 mg を含有する割線入り素錠

［申請時の効能・効果］
＜ダラキューロ配合皮下注＞

1. 多発性骨髄腫
2. 全身性 AL アミロイドーシス

（下線部追加）

＜ベルケイド注射用 3 mg＞

1. 多発性骨髄腫
2. マントル細胞リンパ腫
3. 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
4. 全身性 AL アミロイドーシス

（下線部追加）

＜注射用エンドキサン 100 mg、注射用同 500 mg＞

1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺癌、乳癌、急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍

ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。

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、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

3. 褐色細胞腫
4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療

急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血、Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）

5. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
6. 全身性 AL アミロイドーシス
7~~6~~. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎／皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

（下線部追加、取消し線部削除）

＜エンドキサン錠＞

1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳癌
急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍

ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。

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、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

2. 全身性 AL アミロイドーシス
3~~2~~. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎／皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

43. ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）

（下線部追加、取消し線部削除）

＜デカドロン錠 0.5 mg、同錠 4 mg＞

慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症、下垂体抑制試験

関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛

エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症

ネフローゼ及びネフローゼ症候群

うっ血性心不全

気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病

重症感染症（化学療法と併用する）

溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血

限局性腸炎、潰瘍性大腸炎

重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）

劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）

サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）

肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）（抗結核剤と併用する）、結核性髄膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性腹膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性心のう炎（抗結核剤と併用する）

脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞踏病、顔面神経麻痺、脊髄蜘網膜炎

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）及び類似疾患（近縁疾患）、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移

抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）

特発性低血糖症

原因不明の発熱

副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲
蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）
強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）
卵管整形術後の癒着防止
前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結
★湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、★痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、★乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、★掌蹠膿疱症（重症例に限る）、★扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（★多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、★円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、★紅皮症（ヘブラ紅色粃糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粃糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ
内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症
急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法
難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）
嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎
全身性 AL アミロイドーシス

★：外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること

（下線部追加）

［申請時の用法・用量］
＜ダラキューロ配合皮下注＞
1．多発性骨髄腫

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には本剤1回15 mL（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として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）として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、以下のA法又はB法の投与間隔で皮下投与する。

A法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法：1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

2．全身性ALアミロイドーシス

他の薬剤との併用において、通常、成人には、ダラツムマブ（遺伝子組換え）として1回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）として30,000単位（2,000単位/mL）を皮下注射する。

投与間隔は、1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与とする。

（下線部追加）

＜ベルケイド注射用3 mg＞

1．多発性骨髄腫

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m^2（体表面積）を以下のA法又はB法で静脈内投与又は皮下投与する。本剤は最低72時間空けて投与すること。

A法：

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、週2回、2週間（1、4、8、11日目）投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、2又は8サイクルまで投与を繰り返す。3又は9サイクル以降は、週1回、2週間（1、8日目）投与し、13日間休薬（9～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、18サイクルまで投与を繰り返す。週1回投与への移行時期は併用する抗悪性腫瘍剤を考慮して選択すること。

B法（再発又は難治性の場合に限る）：

週2回、2週間（1、4、8、11日目）投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間（1、8、15、22日目）投与した後、13日間休薬（23～35日目）する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

2．マントル細胞リンパ腫

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m^2（体表面積）を1、4、8、11日目に静脈内投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、6サイクルまで（6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は8サイクルまで）投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。

3．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

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m^2（体表面積）を1、4、8、11日目に静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。

4．全身性ALアミロイドーシス

他の薬剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m^2（体表面積）を 1、8、15、22 日目に皮下投与する。28 日間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで投与を繰り返す。注射部位反応が発現した場合には、静脈内投与することもできる。

（下線部追加）

＜注射用エンドキサン 100 mg、注射用同 500 mg＞

1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

（1）単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 100 mg を連日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は 1 日量を 200 mg に増量する。

総量 3,000～8,000 mg を投与するが、効果が認められたときは、できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は、2～3 日おきに投与し、正常の 1/2 以下に減少したときは、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。

間欠的には、通常成人 300～500 mg を週 1～2 回静脈内に注射する。

必要に応じて筋肉内、胸腔内、腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。

また、病巣部を灌流する主幹動脈内に 1 日量 200～1,000 mg を急速に、あるいは、持続的に点滴注入するか、体外循環を利用して 1 回 1,000～2,000 mg を局所灌流により投与してもよい。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

（2）他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

悪性リンパ腫に用いる場合、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 750 mg/m^2（体表面積）を間欠的に静脈内投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

（1）ドキソルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 600 mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4 クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

（2）エピルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 600 mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4～6 クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

（3）エピルビシン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500 mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4～6 クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

3. 褐色細胞腫

ビンクリスチン硫酸塩、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 750 mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

4. 造血幹細胞移植の前治療
（1）急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の場合
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 60 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 2 日間投与する。
（2）重症再生不良性貧血の場合
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 50 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間投与する。
（3）悪性リンパ腫の場合
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 50 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間投与する。患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。
（4）遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）の場合
通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 50 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間又は 1 日 1 回 60 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 2 日間投与するが、疾患及び患者の状態により適宜減量する。Fanconi 貧血に投与する場合には、細胞の脆弱性により、移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので、総投与量 40 mg/kg（5～10 mg/kg を 4 日間）を超えないこと。

5. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

6. 全身性 AL アミロイドーシス
他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を静脈内注射する。投与量の上限は、1 回量として 500 mg とする。

7~~6~~. 治療抵抗性のリウマチ性疾患
成人：通常、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500～1000 mg/m^2（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を 4 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。
小児：通常、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500 mg/m^2（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を 4 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

＜エンドキサン錠 50 mg＞
1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解
（1）単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 100～200 mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
（2）他の抗腫瘍剤と併用する場合
単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

2．全身性 AL アミロイドーシス
他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を経口投与する。投与量の上限は、1 回量として 500 mg とする。

32．治療抵抗性のリウマチ性疾患
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100 mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

43．ネフローゼ症候群
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100 mg を 8～12 週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
通常、小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 2～3 mg/kg を 8～12 週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、通常 1 日 100 mg までとする。原則として、総投与量は 300 mg/kg までとする。

（下線部追加、取消し線部削除）

＜デカドロン錠 0.5 mg、同錠 4 mg＞
デキサメタゾンとして、通常成人 1 日 0.5～8 mg を 1～4 回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）の場合：通常、成人にはデキサメタゾンとして 1 日 4～20 mg を 1～2 回に分割経口投与する。
ただし、1 日最大 20 mg までとする。

全身性 AL アミロイドーシスの場合：他の薬剤との併用において、通常、成人にはデキサメタゾンとして 1 日 40 mg を 1、8、15、22 日目に投与する。28 日を 1 サイクルとして、最大 6 サイクルまで投与を繰り返す。

（下線部追加）

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....10
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....11
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....11
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略...11
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....13
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....41
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....41

［略語等一覧］

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

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 M タンパクの L 鎖に由来するアミロイド蛋白が全身諸臓器の細胞外に沈着し、臓器障害を来す進行性で予後不良な疾患である（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版［2020 年 5 月］　一般社団法人　日本血液学会、Blood 2017; 129: 2111-9）。

現在、本邦において、全身性 AL アミロイドーシスを効能・効果とする医薬品は承認されていない。全身性 AL アミロイドーシスの治療は、「アミロイドーシス診療ガイドライン 2010」（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）において、自家造血幹細胞移植（ASCT）又は異常形質細胞を標的とした薬物療法が推奨されているものの、新規の薬剤についてはいずれも有効性及び安全性に関する十分なエビデンスは得られていない。

ダラツムマブ（遺伝子組換え）（DAR）はヒト CD38 に結合する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。DAR はヒト細胞で発現している CD38 に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害（CDC）及び抗体依存性細胞傷害（ADCC）により、異常形質細胞の増殖を抑制することから、多発性骨髄腫（MM）と同様に全身性 AL アミロイドーシスにおける有効性も期待される。本邦において、DAR は、静注製剤「ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」として、2017 年 9 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の効能・効果で、2019 年 8 月に「多発性骨髄腫」の効能・効果でそれぞれ承認されている。また、DAR 及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20）[1)] の配合剤（DAR-SC）は、皮下注製剤「ダラキューロ配合皮下注」として、2021 年 3 月に「多発性骨髄腫」の効能・効果で承認されている。

シクロホスファミド水和物（CPA）はナイトロジェンマスタード系のアルキル化薬である。CPA は生体内で活性化され、異常形質細胞の DNA をアルキル化し、DNA 合成を阻害することにより、異常形質細胞の増殖を抑制することから、MM と同様に全身性 AL アミロイドーシスにおける有効性も期待される。

ボルテゾミブ（BOR）はプロテアソーム阻害薬である。BOR はユビキチン－プロテアソーム系の 26S プロテアソームのキモトリプシン様部位に結合し、26S プロテアソーム活性を選択的に阻害することで、NF-κB の活性化の抑制等を介して異常形質細胞の増殖を抑制することから、MM と同様に全身性 AL アミロイドーシスにおける有効性が期待される。

デキサメタゾン（DEX）は合成副腎皮質ホルモンである。DEX は起炎物質の生合成抑制と炎症細胞の遊走抑制による抗炎症作用を有し、単独又はメルファランとの併用等で MM に使用されてきたことから、全身性 AL アミロイドーシスにおける有効性も期待される。

海外において、CPA、BOR 及び DEX の併用（CyBorD）レジメンが全身性 AL アミロイドーシスの標準治療の 1 つとして診療ガイドライン等で推奨されており（NCCN ガイドライン〈v1.2020〉、Br J Haematol 2015; 168: 186-206 等）、本邦でも CyBorD レジメンの有用性が診療ガイドライン等で報告されている（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版［2020 年 5 月］　一般社団法人　日本血液学会、Int J Hematol 2015; 101: 133-9 等）。今般、申請者は、全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした国際共同第 III 相試験を実施し、CyBorD レジメンに DAR-SC を上乗せした併用（DCyBorD）レジメンの有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

[1)] DAR の組織への浸透及び分散を促進する目的で配合されている。

DAR-SC は、2021 年 6 月現在、全身性 AL アミロイドーシスに係る効能・効果で米国、カナダ、スイス及びブラジルで承認されており、CPA、BOR 及び DEX は、全身性 AL アミロイドーシスに係る効能・効果について承認されている国又は地域はない。なお、「ダラキューロ配合皮下注」及び「ベルケイド注射用 3 mg」は「全身性 AL アミロイドーシス」を予定される効能・効果として、令和 2 年 11 月 25 日付けで希少疾病用医薬品に指定（指定番号（R2 薬）第 493 号及び（R2 薬）第 494 号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、全身性 AL アミロイドーシスの動物モデルは確立していないこと並びに DAR-SC、CPA、BOR 及び DEX[2)] は MM に係る効能・効果で承認されており、MM と病態が類似している全身性 AL アミロイドーシス（Clin Exp Nephrol. 2012; 16: 659-71）に対しても同様に効果が示されると考えられることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

「毒性試験に関する資料」は評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。なお、本申請の対象疾患は難治性かつ進行性の予後不良の疾患であること、CPA の総投与量の増加により発癌のリスクが増加することが知られていること（エンドキサン錠 50 mg 添付文書）、BOR を妊娠ウサギに投与することで着床後死亡の増加と生存胎児数の減少が認められていること（ベルケイド注射用 3 mg 添付文書）等から、本申請に際して DAR-SC、CPA、BOR 及び DEX のがん原性試験、出生前及び出生後並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

DAR-SC について、本申請で提出された臨床試験におけるヒト血清中 DAR 濃度は ECL 法を用いて測定された（定量下限値は 0.2 μg/mL）。ヒト血清中抗 DAR 抗体及びヒト血漿中抗 rHuPH20 抗体の検出は ECL 法（検出感度はそれぞれ 24.42 ng/mL 及び 1.4 ng/mL）により、ヒト血漿中抗 rHuPH20 中和抗体の検出は発色法を用いたヒアルロニダーゼ活性の測定（検出感度は 52.4～53.2 ng/mL）により、それぞれ実施された。いずれの方法も、DAR-SC の初回承認時と同一であることから、生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する新たな資料は提出されていない。

2) DEX を有効成分とするレナデックス錠

また、DAR-SC を皮下投与したときの rHuPH20 の全身曝露は極めて限定的であると考えられることは DAR-SC の初回承認時に評価済みであり（「ダラキューロ配合皮下注」審査報告書〈令和 3 年 2 月 2 日〉）、本申請において rHuPH20 の薬物動態は検討されていない。

CPA、BOR 及び DEX について、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に係る新たな試験成績は提出されていない。なお、申請者は、DAR と CPA、BOR 及び DEX の消失機序は重複しておらず、DAR 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たことから、国際共同第 III 相試験（AMY3001 試験）において、CPA、BOR 及び DEX の薬物動態は評価しなかった旨説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.1-1：試験番号 AMY3001＜2017 年 10 月～2020 年 2 月 14 日カットオフ＞）

未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に、DAR-SC を皮下投与したときの血清中 DAR 濃度が測定された。

DAR-SC の用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、第 1 及び第 2 サイクルは週 1 回、第 3 から第 6 サイクルは 2 週に 1 回、第 7 サイクル以降は 4 週に 1 回皮下投与することとされた（試験の概略並びに有効性及び安全性の結果は 7.1 参照）。

薬物動態について、血清中 DAR 濃度の推移は表 1 のとおりであり、全集団と日本人集団との間に大きな差は認められなかった。

表 1　全身性 AL アミロイドーシス患者における DAR-SC 皮下投与時の血清中 DAR 濃度（μg/mL）

測定時点	全集団		日本人集団	
	例数	血清中 DAR 濃度	例数	血清中 DAR 濃度
第 1 サイクル第 4 日目	159	149±58.7	11	159±64.9
第 1 サイクル第 8 日目投与前	163	151±47.3	11	163±47.0
第 2 サイクル第 1 日目投与前	155	412±149	11	492±177
第 3 サイクル第 1 日目投与前	150	597±232	10	669±270
第 3 サイクル第 4 日目	129	708±280	10	839±329
第 7 サイクル第 1 日目投与前	115	478±274	8	530±366
第 12 サイクル第 1 日目投与前	69	273±183	3	303±205

平均値±標準偏差

DAR-SC が投与された被験者のうち、DAR の免疫原性の評価が可能な 182 例（日本人 15 例）において、抗 DAR 抗体陽性の被験者は認められなかった。また、DAR-SC が投与された被験者のうち、rHuPH20 の免疫原性の評価が可能な 181 例（日本人 15 例）において、抗 rHuPH20 抗体陽性の被験者は 11 例（日本人 0 例）であり、中和抗体陽性の被験者は認められなかった。

6.2.2 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5.1）

国際共同第 III 相試験（AMY3001 試験）で得られた DAR の薬物動態データ（211 例、1,224 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4）。なお、DAR の薬物動態は、1 次吸収過程並びに線形及びミカエリスーメンテン型の非線形の消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

DAR-SC の共変量[3] を探索した結果、①CL/F 及び②V/F に対する共変量として、それぞれ①体重及び腎臓病期並びに②体重、腎臓病期及び ALP が選択されたが、有効性及び安全性の部分集団解析の結果から臨床的に影響を及ぼすほどの曝露量の違いはなかった。

また、上記の母集団薬物動態解析に基づき、DAR-SC 投与時における DAR の $t_{1/2}$ の幾何平均値（個体間変動 CV%）は 27.5 日（74.0%）と推定された。

6.R　機構における審査の概略

機構は、申請者の説明に特段の問題はないものと考える。

7.　臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、国際共同第 III 相試験 1 試験が提出された（表 2）。

表 2　有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	投与期間	群：例数 用法・用量 a)	主な有効性評価項目
III	AMY3001 （検証的試験）	未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者	ランダム化 非盲検 実薬対照	DAR-SC 24 サイクル CPA BOR DEX 6 サイクル （1 サイクル＝4 週間）	＜Safety run-in パート＞ DCyBorD 群： 28 例（日本人 0 例） ＜ランダム化パート＞ DCyBorD 群： 195 例（日本人 15 例） CyBorD 群： 193 例（日本人 13 例） ・DAR-SC（DCyBorD 群のみ） =DAR 1,800 mg/回 ＋rHuPH20 30,000 単位/回 サイクル 1～2：1 回/週 サイクル 3～6：1 回/2 週 サイクル 7 以降：1 回/4 週 いずれも皮下投与 ・CPA b) 300 mg/m^2/回×1 回/週（無水物換算） 静脈内投与又は経口投与 ・BOR c) 1.3 mg/m^2/回×1 回/週 皮下投与 ・DEX d) 40 mg/回×1 回/週 経口投与	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 e)（%）

a）DCyBorD 群の用法・用量は Safety run-in パート、ランダム化パートで同一。
b）最大週間投与量は体表面積に関わらず 500 mg/回（無水物換算）。
c）注射部位反応が出現した場合は静注可。
d）DAR-SC 投与日に投与する場合、DAR-SC 投与日及び翌日にそれぞれ 20 mg を経口又は静脈内投与。DAR-SC 投与週以外（サイクル 3～6 の day8、day22）の投与も、分割投与可能とした。また、70 歳超、体格指数 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容／有害事象の既往のある被験者に対しては、20 mg/回×1 回/週の投与も可能とした。
e）遊離軽鎖（FLC）量及び比の正常化、並びに免疫固定法による検査で血清と尿中の M タンパクがともに消失した被験者の割合。ただし、FLC の条件として、involved 遊離軽鎖（iFLC）が基準値上限未満である場合、FLC 比の正常化は必要ないとした（Leukemia 2020; 34: 1472-5）。

[3] 共変量として、体重、年齢、性、人種、心臓病期、腎臓病期、腎機能（クレアチニンクリアランスによる分類）、肝機能、ALP、ECOG スコア、治験中に生じた抗 rHuPH20 抗体発現の有無、ベースラインにおける抗 rHuPH20 抗体発現の有無、ベースラインにおけるタンパク尿が検討された。

7.1　国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.1-1：試験番号 AMY3001 ＜2017 年 10 月～2020 年 2 月 14 日データカットオフ[4]〈2021 年 6 月時点で継続中〉＞）

未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者（表 3）（目標被験者数 360 例[5]）を対象に、DCyBorD レジメンの有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同ランダム化非盲検実薬対照試験が日本を含む 22 カ国 140 施設で実施された。

表 3　主な選択・除外基準

〈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[6]を有する
- アミロイドーシス統一基準に合致する臓器病変を 1 つ以上有する（表 4 参照）
- 全身性 AL アミロイドーシスに対して未治療
- 18 歳以上

〈主な除外基準〉
- 症候性 MM と診断されている又は診断歴を有する
- 重大な心疾患のエビデンスを有する；心臓病期 stage IIIb（NT-proBNP>8500 pg/mL）（表 5 参照）、NYHA 分類クラス IIIB 又は IV（表 6 参照）
- 非 AL 型アミロイドーシスを有する
- 治験実施計画書に規定されている最初の 6 サイクル中に幹細胞移植を予定している

表 4　アミロイドーシス統一基準に基づく臓器病変の定義（NCCN ガイドライン v.1 2016）

心臓	エコー：平均壁厚が 12 mm を超え、かつ原因となる心臓の異常が他にみられない、もしくは腎不全及び心房細動がみられない状況において NT-ProBNP の高値（＞332 pg/mL）を認める
腎臓	24 時間尿蛋白が 0.5 g/日を超え、アルブミンが優位である
肝臓	心不全がみられない状況において肝縦径（total liver span）が 15 cm を超えている、もしくはアルカリホスファターゼ高値（施設の正常上限値の 1.5 倍を超える）
神経	末梢神経：臨床的；下肢に対称性の感覚運動神経障害を認める 自律神経：直接的な臓器浸潤とは無関係の胃排出障害、偽性腸閉塞、排尿障害
消化管	症状が見られ、生検で確認済みである
肺	症状が見られ、生検で確認済みである X 線撮影で間質影を認める
軟部組織	巨舌 関節症 跛行（血管へのアミロイド沈着によるものと推察される） 皮膚 ミオパチー（生検で確認）又は仮性肥大 リンパ節（多くは限局性である） 手根管症候群

表 5　Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期

危険因子
- NT-proBNP > 332 pg/mL
- Hs-cTnT > 54 pg/mL

病期分類	定義
Stage I	NT-proBNP 及び Hs-cTnT がいずれも危険因子の条件を満たさない
Stage II	NT-proBNP 又は Hs-cTnT のいずれかが危険因子の条件を満たす
Stage IIIa	NT-proBNP 及び Hs-cTnT がいずれも危険因子の条件を満たし、かつ NT-proBNP≤8,500 pg/mL
Stage IIIb	NT-proBNP 及び Hs-cTnT がいずれも危険因子の条件を満たし、かつ NT-proBNP>8,500 pg/mL

[4] 最後の被験者の主要解析のための最終観察時点。
[5] CyBorD 群の CR 率を 25%、DCyBorD 群の CR 率を 40%と仮定し、両側有意水準を 5%とする尤度比検定を用いた場合の検出力が 85%超になる被験者数として算出された。
[6] 血清 M タンパク≧5 g/L 又は血清遊離軽鎖≧50 mg/L であり、κ/λ 比異常又は involved 及び uninvolved 遊離軽鎖の差（dFLC）≧ 50 mg/L である病変。

表 6　NYHA 分類

クラス	身体機能状態	客観的評価 a)
I	**身体活動に制限はない。 日常生活における身体活動では、著しい疲労、動悸、呼吸困難や狭心痛を生じない。**	**循環器疾患の所見なし**
II	**身体活動に軽度な制限がある。 安静時には症状がない。 日常生活における身体活動により疲労、動悸、呼吸困難や狭心痛が起きる。**	**最小限の循環器疾患の所見あり**
IIIA	**安静時には症状がない。 日常生活の身体活動に満たない労作により疲労、動悸、呼吸困難や狭心痛が起きる。**	**中等度の循環器疾患の所見あり**
IIIB	**安静時には症状がない。 日常生活における活動において息切れがする。（衣服の着用、トイレの使用、シャワーの使用等）**	**重症の循環器疾患の所見あり**
IV	**安静時に息切れがする。 不快感なくいかなる身体活動もできない。 安静時に心不全又は狭心症症候群の徴候／症状がみられる。 身体活動を行うと不快感が増大する。**	**最重症の循環器疾患の所見あり**

a）心電図、ストレステスト、X 線、心エコー図、放射線画像等の測定による評価

本試験では、未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者に対する DCyBorD レジメンの安全性評価を目的として、ランダム化パート開始前に Safety run-in パート（目標被験者数 10 例以上、10 例が 1 サイクル以上の DCyBorD レジメンを実施した後、安全性を評価する）が設定された。

用法・用量は、1 サイクルを 4 週間として、DCyBorD 群では DAR-SC をサイクル 1 及び 2 は 1 回/週、サイクル 3 から 6 までは 1 回/2 週、サイクル 7 以降は 1 回/4 週の頻度で約 5 分間かけて皮下投与し、併せて、サイクル 6 まで週 1 回、CPA 300 mg/m^2（無水物換算）を静脈内又は経口投与、BOR 1.3 mg/m^2 を皮下投与及び DEX 40 mg を経口投与することとされた。CyBorD 群では、CPA、BOR 及び DEX をサイクル 6 まで DCyBorD 群と同じ用法・用量で投与することとされた。

Safety run-in パートでは、28 例（日本人 0 例）が組み入れられ、28 例全例に治験薬が投与された。ランダム化パートでは、388 例（DCyBorD 群 : 195 例〈日本人 15 例〉、CyBorD 群 : 193 例〈日本人 13 例〉）が組み入れられ、381 例（DCyBorD 群 : 193 例、CyBorD 群 : 188 例）に治験薬が投与された。ランダム化して組み入れられた被験者 388 例全例が Intent-to treat（ITT）、ITT 集団のうち治験薬を投与された 381 例全例が安全性解析対象集団とされ、ITT が主たる有効性解析対象集団とされた。

Safety run-in パートでは、治験薬の投与を中止した被験者は 46.4%（13/28 例）であった。中止理由で最も多かった事象は ASCT の実施 32.1%（9 例）であり、治験薬投与期間の中央値（範囲）は 21.2（0.2～23.7）カ月であった。ランダム化パートでは、クリニカルカットオフ [4] 時点までに全ての治験薬を中止した被験者は DCyBorD 群 26.9%（52/193 例）、CyBorD 群 36.2%（68/188 例）であった。主な中止の理由は死亡（DCyBorD 群 10.4%〈20 例〉、CyBorD 群 7.3%〈14 例〉）、ASCT を除く次治療の実施（DCyBorD 群 2.6%〈5 例〉、CyBorD 群 12.2%〈23 例〉）、有害事象（DCyBorD 群 4.1%〈8 例〉、CyBorD 群 4.3%〈8 例〉）であった。治験薬投与期間の中央値（範囲）は DCyBorD 群 9.6（0.03～21.2）カ月及び CyBorD 群 5.3（0.03～7.3）カ月であった。日本人集団において、クリニカルカットオフ [4] 時点までに全ての治験薬を中止した被験者は DCyBorD 群 6.7%（1/15 例）、CyBorD 群 30.8%（4/13 例）であった。中止の理由は、有害事象（DCyBorD 群 6.7%〈1 例〉、CyBorD 群 0%〈0 例〉）、死亡、同意撤回、MOD-PFS 定義の疾患進行（死亡を除く）及びその他の理由（いずれも DCyBorD 群 0%〈0 例〉、CyBorD 群 7.7%〈1 例〉）であった。

有効性について、ランダム化パートの主要評価項目である「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[7)]」の主要解析時（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）の結果は表 7 のとおりであった。DCyBorD 群における CR 率は 53.3%であり、CyBorD 群（18.1%）に比べ統計的に有意に高く、CyBorD レジメンに DAR-SC を上乗せした DCyBorD レジメンの優越性が検証された（p＜0.0001、α=0.04999（両側）、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。なお、日本人集団の結果については 7.R.2.1 参照。

表 7　主要評価項目の結果（ITT）

	DCyBorD 群（195 例）	**CyBorD 群（193 例）**
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［95%信頼区間］[a)]	**53.3%（104 例）［46.1, 60.5］**	**18.1%（35 例）［13.0, 24.3］**
オッズ比［95%信頼区間］[b)]	**5.13［3.22, 8.16］**	
p 値[b)]	**＜0.0001**	

有意水準両側 5%、ただし α=0.0001 とした中間解析を計画していたため主解析は α=0.04999
a）Clopper-Pearson 法により算出
b）心臓病期（I、II、IIIa）、造血幹細胞移植推奨国か否か、クレアチニンクリアランス（≧60 mL/min 又は＜60 mL/min）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

安全性について、有害事象の収集期間は同意取得日から治験薬最終投与 30 日後、同意撤回又はアミロイドーシスに対する次治療の開始のいずれか早い時点までとされた。Safety run-in パートにおいて、有害事象は 28 例全例に認められ、42.9%（12 例）に重篤な有害事象が発現した。副作用は 96.4%（27 例）に認められた。2 例以上に発現した重篤な有害事象は転倒及び急性腎障害各 10.7%（3 例）、並びに蜂巣炎及び肺炎各 7.1%（2 例）であった。試験期間中に死亡は 6 例認められ、死因は疾患進行 2 例、有害事象 1 例（慢性腎臓病）及びその他 3 例（移植関連毒性、原因不特定の移植後の死亡及び原因不特定の自宅療養中の死亡、各 1 例）であった。

ランダム化パートにおいて、有害事象の発現割合は DCyBorD 群で 97.9%（189/193 例）、CyBorD 群で 98.4%（185/188 例）であった。日本人集団の有害事象の発現割合は DCyBorD 群で 100%（15/15 例）、CyBorD 群で 92.3%（12/13 例）であった。全集団のいずれかの群で 10%以上にみられた有害事象及び日本人集団のいずれかの群で 2 例以上でみられた有害事象は表 8 のとおりであった。

[7)] 遊離軽鎖（FLC）量及び比の正常化、並びに免疫固定法による検査で血清と尿中の M タンパクがともに消失した被験者の割合。ただし、FLC の条件として、involved 遊離軽鎖（iFLC）が基準値上限未満である場合、FLC 比の正常化は必要ないとした（Leukemia 2020; 34: 1472-5）。

表 8　全集団のいずれかの群で 10%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（ランダム化パート、安全性解析対象集団）

	全集団		日本人集団	
	DCyBorD 群（193 例）	CyBorD 群（188 例）	DCyBorD 群（15 例）	CyBorD 群（13 例）
全有害事象	97.9（189）	98.4（185）	100（15）	92.3（12）
末梢性浮腫	35.8（69）	36.2（68）	13.3（2）	15.4（2）
下痢	35.8（69）	30.3（57）	33.3（5）	38.5（5）
便秘	34.2（66）	28.7（54）	60.0（9）	38.5（5）
末梢性感覚ニューロパチー	31.1（60）	19.7（37）	6.7（1）	0（0）
疲労	26.9（52）	28.2（53）	0（0）	15.4（2）
悪心	26.9（52）	27.7（52）	20.0（3）	23.1（3）
上気道感染	25.9（50）	11.2（21）	6.7（1）	0（0）
貧血	24.4（47）	23.4（44）	6.7（1）	15.4（2）
不眠症	23.8（46）	25.0（47）	33.3（5）	15.4（2）
呼吸困難	22.8（44）	17.0（32）	0（0）	7.7（1）
リンパ球減少症	18.7（36）	14.9（28）	40.0（6）	46.2（6）
血小板減少症	17.1（33）	11.7（22）	13.3（2）	7.7（1）
咳嗽	16.6（32）	10.1（19）	0（0）	7.7（1）
無力症	16.1（31）	10.6（20）	0（0）	0（0）
浮動性めまい	15.0（29）	13.8（26）	0（0）	0（0）
低血圧	14.0（27）	11.2（21）	0（0）	0（0）
嘔吐	13.5（26）	11.2（21）	33.3（5）	7.7（1）
発熱	13.0（25）	8.5（16）	33.3（5）	15.4（2）
頭痛	13.0（25）	9.6（18）	0（0）	0（0）
低カリウム血症	12.4（24）	14.9（28）	13.3（2）	7.7（1）
背部痛	11.9（23）	5.9（11）	6.7（1）	0（0）
肺炎	10.9（21）	6.4（12）	6.7（1）	7.7（1）
好中球減少症	10.9（21）	6.4（12）	20.0（3）	7.7（1）
関節痛	10.4（20）	4.8（9）	13.3（2）	0（0）
食欲減退	9.8（19）	12.2（23）	20.0（3）	30.8（4）
上咽頭炎	9.8（19）	5.9（11）	26.7（4）	7.7（1）
注射部位紅斑	9.3（18）	11.2（21）	20.0（3）	23.1（3）
ALT 増加	9.3（18）	5.3（10）	26.7（4）	7.7（1）
血中クレアチニン増加	8.8（17）	8.5（16）	6.7（1）	15.4（2）
発疹	8.8（17）	6.9（13）	20.0（3）	7.7（1）
心不全	8.3（16）	5.3（10）	13.3（2）	15.4（2）
AST 増加	8.3（16）	4.3（8）	13.3（2）	7.7（1）
γGTP 増加	6.2（12）	5.9（11）	13.3（2）	0（0）
結膜炎	6.2（12）	2.7（5）	13.3（2）	15.4（2）
白血球減少症	5.7（11）	3.7（7）	13.3（2）	0（0）
体重減少	5.7（11）	3.2（6）	13.3（2）	0（0）
帯状疱疹	5.2（10）	6.4（12）	13.3（2）	0（0）
起立性低血圧	4.1（8）	5.9（11）	13.3（2）	7.7（1）
倦怠感	3.6（7）	2.7（5）	13.3（2）	7.7（1）
しゃっくり	3.6（7）	1.1（2）	13.3（2）	0（0）
胃潰瘍	1.0（2）	0（0）	13.3（2）	0（0）
顔面骨骨折	1.0（2）	0（0）	13.3（2）	0（0）

発現割合%（例数）
MedDRA/J ver.22.1

全集団における副作用は DCyBorD 群 90.2%（174/193 例）及び CyBorD 群 89.9%（169/188 例）に認められた。このうち DAR-SC の副作用は DCyBorD 群 57.0%（110 例）、CPA の副作用は DCyBorD 群 63.2%（122 例）及び CyBorD 群 69.7%（131 例）、BOR の副作用は DCyBorD 群 80.8%（156 例）及び CyBorD 群 78.7%（148 例）、並びに DEX の副作用は DCyBorD 群 74.1%（143 例）及び CyBorD 群 69.1%（130 例）にそれぞれ認められた。いずれかの群で 3%以上にみられた副作用は表 9、DAR-SC の副作用のうち 2%以上にみられたものは表 10 のとおりであった。

日本人集団における副作用は DCyBorD 群 100%（15/15 例）及び CyBorD 群 92.3%（12/13 例）に認められた。このうち DAR-SC の副作用は DCyBorD 群 73.3%（11 例）、CPA の副作用は DCyBorD 群 53.3%（8 例）及び CyBorD 群 69.2%（9 例）、BOR の副作用は DCyBorD 群 86.7%（13 例）及び CyBorD 群 76.9%（10 例）、並びに DEX の副作用は DCyBorD 群 73.3%（11 例）及び CyBorD 群 53.8%（7 例）にそれぞれ認められた。いずれかの群で 2 例以上にみられた副作用は表 9、DAR-SC の副作用のうち 2 例以上にみられたものは表 10 のとおりであった。

表 9　全集団のいずれかの群で 3%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上にみられた副作用
（ランダム化パート、安全性解析対象集団）

	全集団		日本人集団	
	DCyBorD 群（193 例）	CyBorD 群（188 例）	DCyBorD 群（15 例）	CyBorD 群（13 例）
副作用	90.2（174）	89.9（169）	100（15）	92.3（12）
末梢性感覚ニューロパチー	27.5（53）	18.1（34）	6.7（1）	0（0）
便秘	20.7（40）	14.4（27）	33.3（5）	15.4（2）
疲労	20.2（39）	19.7（37）	0（0）	15.4（2）
下痢	19.7（38）	19.1（36）	6.7（1）	15.4（2）
不眠症	18.1（35）	19.7（37）	26.7（4）	0（0）
貧血	16.6（32）	16.5（31）	0（0）	15.4（2）
リンパ球減少症	16.1（31）	13.3（25）	40.0（6）	46.2（6）
血小板減少症	15.5（30）	10.6（20）	13.3（2）	7.7（1）
悪心	15.0（29）	20.7（39）	0（0）	23.1（3）
末梢性浮腫	14.5（28）	20.2（38）	6.7（1）	7.7（1）
好中球減少症	10.4（20）	5.3（10）	20.0（3）	7.7（1）
注射部位紅斑	9.3（18）	11.2（21）	20.0（3）	23.1（3）
上気道感染	9.3（18）	2.1（4）	0（0）	0（0）
無力症	7.8（15）	4.8（9）	0（0）	0（0）
嘔吐	7.3（14）	6.9（13）	0（0）	7.7（1）
呼吸困難	7.3（14）	4.8（9）	0（0）	0（0）
神経痛	5.7（11）	2.1（4）	0（0）	0（0）
発熱	5.7（11）	0.5（1）	26.7（4）	0（0）
浮動性めまい	5.2（10）	5.3（10）	0（0）	0（0）
肺炎	5.2（10）	2.7（5）	6.7（1）	7.7（1）
高血糖	5.2（10）	2.7（5）	0（0）	0（0）
ALT 増加	5.2（10）	2.1（4）	20.0（3）	0（0）
白血球減少症	4.7（9）	3.2（6）	6.7（1）	0（0）
発疹	4.7（9）	2.7（5）	13.3（2）	0（0）
食欲減退	4.1（8）	8.5（16）	0（0）	23.1（3）
帯状疱疹	4.1（8）	5.9（11）	6.7（1）	0（0）
腹部膨満	4.1（8）	4.8（9）	0（0）	0（0）
味覚不全	4.1（8）	4.3（8）	0（0）	0（0）
霧視	4.1（8）	3.2（6）	0（0）	0（0）
紅斑	4.1（8）	0.5（1）	0（0）	0（0）
上腹部痛	3.6（7）	4.8（9）	0（0）	0（0）
筋力低下	3.6（7）	4.3（8）	0（0）	0（0）
錯感覚	3.6（7）	3.2（6）	0（0）	0（0）
眼瞼炎	3.6（7）	2.7（5）	0（0）	0（0）
低ナトリウム血症	3.6（7）	2.1（4）	6.7（1）	0（0）
筋肉痛	3.6（7）	2.1（4）	0（0）	0（0）
筋痙縮	3.6（7）	1.6（3）	0（0）	0（0）
頭痛	3.1（6）	2.7（5）	0（0）	0（0）
γGTP 増加	3.1（6）	2.7（5）	6.7（1）	0（0）
上咽頭炎	3.1（6）	2.1（4）	6.7（1）	7.7（1）
AST 増加	3.1（6）	2.1（4）	6.7（1）	0（0）
体液貯留	3.1（6）	2.1（4）	0（0）	0（0）
低カルシウム血症	3.1（6）	2.1（4）	0（0）	0（0）
脱毛症	3.1（6）	1.6（3）	0（0）	0（0）
注射部位疼痛	3.1（6）	1.1（2）	0（0）	0（0）
体重減少	3.1（6）	1.1（2）	0（0）	0（0）
口腔カンジダ症	3.1（6）	1.1（2）	0（0）	0（0）
悪寒	3.1（6）	0（0）	0（0）	0（0）
しゃっくり	2.6（5）	0.5（1）	13.3（2）	0（0）
消化不良	1.6（3）	3.2（6）	0（0）	0（0）
高ビリルビン血症	1.6（3）	3.2（6）	6.7（1）	0（0）
不安	1.0（2）	3.7（7）	0（0）	0（0）
水分過負荷	0（0）	3.7（7）	0（0）	0（0）

発現割合%（例数）
MedDRA/J ver.22.1

表 10　全集団で 2%以上又は日本人集団で 2 例以上にみられた DAR-SC の副作用
（ランダム化パート、安全性解析対象集団）

	DAR-SC の副作用 a)			DAR-SC の副作用 a)	
	全集団（193 例）	日本人集団（15 例）		全集団（193 例）	日本人集団（15 例）
全体	57.0（110）	73.3（11）	発疹	3.1（6）	6.7（1）
リンパ球減少症	13.5（26）	40.0（6）	頭痛	3.1（6）	0（0）
貧血	10.9（21）	0（0）	注射部位疼痛	3.1（6）	0（0）
疲労	9.3（18）	0（0）	悪寒	3.1（6）	0（0）
血小板減少症	8.3（16）	13.3（2）	上咽頭炎	2.6（5）	6.7（1）
上気道感染	8.3（16）	0（0）	呼吸困難	2.1（4）	0（0）
下痢	7.8（15）	0（0）	浮動性めまい	2.1（4）	0（0）
注射部位紅斑	5.2（10）	0（0）	食欲減退	2.1（4）	0（0）
発熱	4.7（9）	20.0（3）	低ナトリウム血症	2.1（4）	6.7（1）
肺炎	4.7（9）	0（0）	筋肉痛	2.1（4）	0（0）
便秘	3.6（7）	0（0）	筋痙縮	2.1（4）	0（0）
好中球減少症	3.6（7）	13.3（2）	γGTP 増加	2.1（4）	0（0）
無力症	3.6（7）	0（0）	体重減少	2.1（4）	0（0）
悪心	3.1（6）	0（0）	LDH 増加	2.1（4）	0（0）
白血球減少症	3.1（6）	6.7（1）	HBD 増加	2.1（4）	0（0）

発現割合%（例数）
MedDRA/J ver.22.1
a）DCyBorD 群より抽出

全集団における試験期間中の死亡は DCyBorD 群 14.0%（27/193 例：有害事象 23 例、疾患進行 2 例及びその他 2 例〈死因未特定並びに AL アミロイドーシスに関連した巨舌症及び誤嚥のリスク増加、各 1 例〉）、CyBorD 群 14.9%（28/188 例：有害事象 14 例、疾患進行 9 例及びその他 5 例〈死因未特定、肺炎、AL アミロイドーシスに関連した心不全の悪化、AL アミロイドーシス（ベースラインの Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく心臓病期が stage IIIa）及び敗血症性ショック、各 1 例〉）であった。このうち DCyBorD 群の心停止、心不全、敗血症及び心原性ショック各 0.5%（1 例）は DAR-SC の副作用とされた。

日本人集団における試験期間中の死亡は DCyBorD 群各 6.7%（1/15 例：有害事象）及び CyBorD 群 23.1%（3/13 例：有害事象 1 例、疾患進行 1 例及びその他 1 例〈肺炎〉[8)]）であった。死亡に至った有害事象は各群 1 例（DCyBorD 群：心不全、CyBorD 群：洞結節機能不全）であったが、いずれもベースライン時に心臓病変が認められ DAR-SC との因果関係は否定された。

全集団における重篤な有害事象は DCyBorD 群の 43.0%（83/193 例）及び CyBorD 群の 36.2%（68/188 例）にみられ、いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は表 11 のとおりであった。また、重篤な有害事象のうち DCyBorD 群で認められた DAR-SC の副作用は肺炎 3.1%（6 例）、敗血症、心不全、下痢及び敗血症性ショック各 1.0%（2 例）、好中球減少症、リンパ球減少症、下気道感染、心原性ショック、急性腎盂腎炎、肺敗血症、生着遅延、大腸菌性菌血症、蜂巣炎、結合組織の炎症、心房粗動、A 型インフルエンザウイルス検査陽性及び心停止各 0.5%（1 例）であり、転帰は敗血症、心不全、心原性ショック及び心停止各 1 例が死亡、肺炎 1 例が未回復であったことを除き、いずれも回復であった。

日本人集団における重篤な有害事象は DCyBorD 群の 26.7%（4/15 例）及び CyBorD 群の 53.8%（7/13 例）にみられた。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（DCyBorD 群 13.3%〈2 例〉、CyBorD 群 15.4%〈2 例〉）であり、両群間に 2 例以上の差があった事象はみられなかった。

[8)] 治験薬投与終了後 30 日を超えて死亡したため有害事象として収集されなかった。

表 11　全集団のいずれかの群で 2%以上又は日本人集団でいずれかの群で 10%以上に認められた重篤な有害事象（ランダム化パート、安全性解析対象集団）

	DCyBorD 群		CyBorD 群	
	全集団（193 例）	日本人集団（15 例）	全集団（188 例）	日本人集団（13 例）
重篤な有害事象全体	43.0（83）	26.7（4）	36.2（68）	53.8（7）
肺炎	7.3（14）	0（0）	4.8（9）	7.7（1）
心不全	6.2（12）	13.3（2）	4.3（8）	15.4（2）
心停止	3.6（7）	0（0）	1.6（3）	0（0）
突然死	3.1（6）	0（0）	1.6（3）	0（0）
敗血症	3.1（6）	0（0）	0（0）	0（0）
呼吸困難	2.1（4）	0（0）	1.6（3）	7.7（1）
心房細動	2.1（4）	0（0）	1.1（2）	0（0）
胸水	2.1（4）	0（0）	0.5（1）	0（0）
失神	1.6（3）	6.7（1）	3.2（6）	0（0）
下痢	1.6（3）	0（0）	2.1（4）	7.7（1）
水分過負荷	0.5（1）	0（0）	2.7（5）	0（0）

発現割合%（例数）
MedDRA/J ver.22.1

全集団について、サイクル 6 までに全ての治験薬の投与中止に至った有害事象は DCyBorD 群 4.1%（8/193 例）及び CyBorD 群 4.3%（8/188 例）にみられた。DAR-SC の投与中止に至った有害事象は DCyBorD 群の 4.7%（9 例）に認められ、このうち 2 例以上に認められた事象はなかった。CPA の投与中止に至った有害事象は DCyBorD 群 5.7%（11 例）及び CyBorD 群 6.4%（12 例）に認められ、このうちいずれかの群で 2 例以上に認められた事象は心不全（DCyBorD 群 0.5%〈1 例〉、CyBorD 群 1.1%〈2 例〉）及び疲労（DCyBorD 群 0%〈0 例〉、CyBorD 群 1.1%〈2 例〉）であった。CyBorD 群で認められた疲労 2 例は CPA の副作用とされたものの、転帰はいずれも消失であった。BOR の投与中止に至った有害事象は DCyBorD 群 6.2%（12 例）及び CyBorD 群 7.4%（14 例）に認められ、このうちいずれかの群で 2 例以上に認められた事象は末梢性感覚ニューロパチー（DCyBorD 群 1.6%〈3 例〉、CyBorD 群 0.5%〈1 例〉）、心不全（DCyBorD 群 0.5%〈1 例〉、CyBorD 群 1.6%〈3 例〉）及び疲労（DCyBorD 群 0%〈0 例〉、CyBorD 群 1.1%〈2 例〉）であった。末梢性感覚ニューロパチー4 例（DCyBorD 群 3 例、CyBorD 群 1 例）及び疲労 1 例（CyBorD 群）は BOR の副作用とされ、転帰は CyBorD 群 1 例に認められた末梢性感覚ニューロパチーがクリニカルカットオフ時点で未消失だったことを除き、全て消失した。DEX の投与中止に至った有害事象は DCyBorD 群 6.2%（12 例）及び CyBorD 群 6.9%（13 例）に認められ、このうちいずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、筋力低下（DCyBorD 群 1.0%〈2 例〉、CyBorD 群 0%〈0 例〉）、末梢性浮腫（DCyBorD 群 0.5%〈1 例〉、CyBorD 群 1.6%〈3 例〉）、心不全（DCyBorD 群 0.5%〈1 例〉、CyBorD 群 1.1%〈2 例〉）及び激越（DCyBorD 群 0%〈0 例〉、CyBorD 群 1.1%〈2 例〉）であった。筋力低下 1 例（DCyBorD 群）、末梢性浮腫 4 例（DCyBorD 群 1 例、CyBorD 群 3 例）及び激越 2 例（CyBorD 群）は DEX の副作用とされ、転帰は CyBorD 群 1 例に認められた末梢性浮腫がクリニカルカットオフ時点で未消失だったことを除き、全て消失した。

日本人集団について、サイクル 6 までに全ての治験薬投与中止に至った有害事象は DCyBorD 群 6.7%（1/15 例）及び CyBorD 群 0%（0/13 例）に認められた。DAR-SC の投与中止に至った有害事象は DCyBorD 群 6.7%（1 例）、CPA の投与中止に至った有害事象は DCyBorD 群 13.3%（2 例）及び CyBorD 群 0%（0 例）、BOR の投与中止に至った有害事象は DCyBorD 群 6.7%（1 例）及び CyBorD 群 7.7%（1 例）、DEX の投与中止に至った有害事象は DCyBorD 群 6.7%（1 例）及び CyBorD 群 0%（0 例）にそれぞれ認められた。2 例以上に認められた事象はなかった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　国際共同第 III 相試験について

申請者は、全身性 AL アミロイドーシスに対する DCyBorD レジメンの有効性及び安全性を示す国際共同第 III 相試験の試験計画について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験は、未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者（表 3）を対象とし、CyBorD レジメンを比較対照とした非盲検試験として実施した。CyBorD レジメンを構成する各薬剤（CPA、BOR 及び DEX）は、いずれも本邦において全身性 AL アミロイドーシスの効能・効果を有していないものの、国際共同第 III 相試験計画立案当時から、海外においては標準的治療法として診療ガイドライン等で推奨されていたこと（NCCN ガイドライン〈v1.2017〉、Br J Haematol 2015; 168: 186-206 等）、国内においては CyBorD レジメン又は BOR を用いた治療の有用性が診療ガイドライン等で記載されていたこと（造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版　一般社団法人　日本血液学会、アミロイドーシス診療ガイドライン 2010　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）等から、CyBorD レジメンを国際共同第 III 相試験における比較対照として設定した。また、DAR-SC の液量（15 mL）は一般的な皮下注製剤の液量（1～2 mL）と比較して多く、同量のプラセボの投与は侵襲性が高いこと、プラセボ群に Infusion reaction を予防する薬剤の投与は不要であること、主要評価項目の評価は治験担当医師とは異なる独立判定委員会により実施すること等から、非盲検試験として実施した。

機構は、国際共同第 III 相試験の対照を CyBorD レジメンとし、非盲検試験として計画、実施したことは受入れ可能と考える。

7.R.2　有効性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.2 の検討より、未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者に対する DCyBorD レジメンの有効性が示されたと考える。

7.R.2.1　未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者における有効性について

申請者は、未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者に対する DCyBorD レジメンの有効性について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験計画立案当時の診療ガイドラインにおいて、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 CR を含む血液学的奏効が推奨されていたこと（Leukemia 2012; 26: 2317-25）等から、国際共同第 III 相試験の主要評価項目は、「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」と設定した。また、主要評価項目の評価時期は、CyBorD レジメンは最良効果が得られるまでの期間が 4.1 カ月であるとの報告（Blood 2012; 119: 4387-90）及び CyBorD レジメンの有用性が報告されている臨床研究における設定（Haematologica 2014; 99: 1479-85 及び Blood 2012; 119: 4391-4）を踏まえ、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と設定した。

国際共同第 III 相試験において、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の「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」は表 7 のとおりであり、CyBorD レジメンに対し、DAR-SC を上乗せした DCyBorD レジメンの優越性が検証された。

日本人集団については、被験者数が少なく結果の解釈には限界があるものの、CR 率［95%信頼区間］は DCyBorD 群 60.0［32.3, 83.7］%、CyBorD 群 0%であり、DCyBorD 群の CR 率が CyBorD 群を上回った（表 12）。

表 12　主要評価項目の結果（ITT）

	全集団		日本人集団	
	DCyBorD 群（195 例）	**CyBorD 群（193 例）**	**DCyBorD 群（15 例）**	**CyBorD 群（13 例）**
CR 率 ［95%信頼区間］[a)]	**53.3［46.1, 60.5］%（104 例）**	**18.1［13.0, 24.3］%（35 例）**	**60.0［32.3, 83.7］%（9 例）**	**0［NE, NE］%（0 例）**
オッズ比 [b)]	**5.13［3.22, 8.16］**		**NE [NE, NE]**	

NE：推定不能
a）Clopper-Pearson 法により算出
b）CyBorD 群に対する DCyBorD 群のオッズ比。心臓病期（I、II、IIIa）、造血幹細胞移植推奨国か否か、クレアチニンクリアランス（≧60 mL/min 又は＜60 mL/min）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

主な副次評価項目として、主要な臓器機能低下－無増悪生存期間[9)]（MOD-PFS）、主要な臓器機能低下－無イベント生存期間[10)]（MOD-EFS）、全生存期間（OS）、6 か月時点の CR 率、Very good partial response[11)]（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及び血液学的奏効の持続期間を評価した。

MOD-PFS について、ハザード比［95%信頼区間］は 0.58［0.36, 0.93］であり、MOD-PFS の延長傾向がみられた（表 13 及び図 1）。日本人集団において、MOD-PFS については、観察期間の中央値は DCyBorD 群で 10.3 カ月、CyBorD 群で 12.9 カ月、ハザード比［95%信頼区間］は 0.22［0.02, 2.02］であり、MOD-PFS の延長傾向がみられた。

表 13　MOD-PFS（ITT）

	全集団		日本人集団	
	DCyBorD 群（195 例）	**CyBorD 群（193 例）**	**DCyBorD 群（15 例）**	**CyBorD 群（13 例）**
イベント数	**17.4（34）**	**27.5（53）**	**6.7（1）**	**30.8（4）**
死亡	**12.8（25）**	**10.9（21）**	**6.7（1）**	**7.7（1）**
主要な臓器機能低下	**0.5（1）**	**3.6（7）**	**0（0）**	**0（0）**
血液学的疾患進行	**4.1（8）**	**13.0（25）**	**0（0）**	**23.1（3）**
ハザート比［95%信頼区間］	**0.58［0.36, 0.93］[a)]**		**0.22［0.02, 2.02］[b)]**	

割合%（例数）
a）非層別 IPCW 法による Cox 比例ハザードモデル
b）IRC 判定に基づく非層別 Cox 比例ハザードモデル

[9)] ランダム化時点から以下のいずれかの事象が発現するまでの期間
a）死亡
b）主要な臓器機能低下
・心不全の臨床症状：心移植、左室補助人工心肺又は動脈内バルーンパンピングが必要になった場合
・腎不全の臨床症状：血液透析又は腎移植を必要とする末期腎疾患の発現
c）国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準に基づく血液学的疾患進行
[10)] MOD-PFS 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
[11)] 次の①又は②を満たす場合、VGPR とする。①ベースラインの involved 及び uninvolved 遊離軽鎖の差（dFLC）が＞50 mg/L の場合、dFLC 値が 40 mg/L 未満に減少、②ベースラインの dFLC が＜50 mg/L の場合、血清 M タンパク量が 90%超減少し、かつ、尿中 M タンパク量が 100 mg/24 時間を下回る。なお、ベースライン値の定義は、治験薬の初回投与日以前に測定した、直近の非欠測値とした。

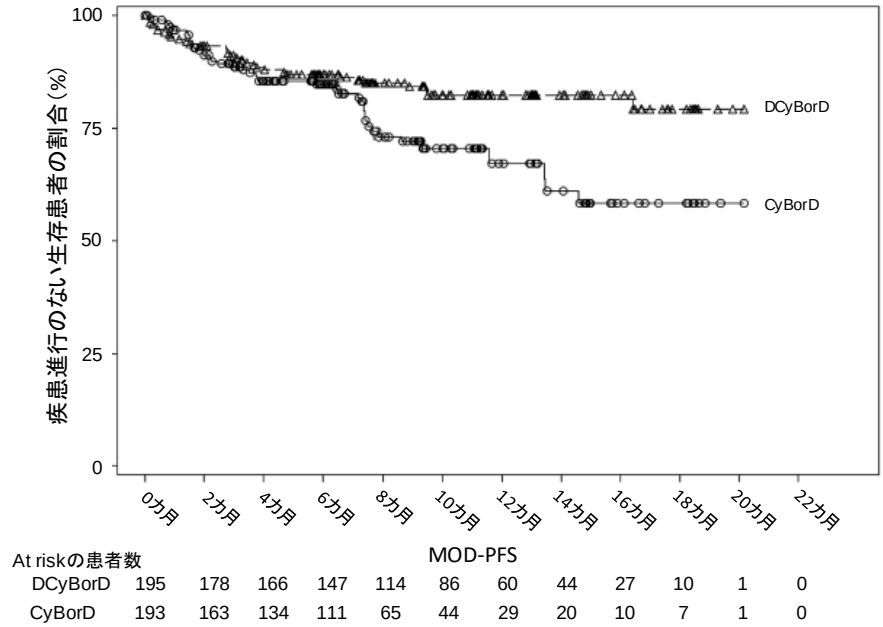

図1　IRC判定に基づくMOD-PFSのKaplan-Meier曲線

MOD-PFS を除く副次評価項目の結果は、表 14 のとおりであった。MOD-EFS の中央値［95%信頼区間］は、DCyBorD 群で推定不能、CyBorD 群で 8.80［7.39, 14.59］カ月、ハザード比［95%信頼区間］は 0.39［0.27, 0.56］であり、DCyBorD 群において MOD-EFS の延長傾向がみられた。

死亡例は DCyBorD 群で 13.8%（27/195 例）、CyBorD 群で 15.0%（29/193 例）に認められたが、OS については、評価する期間が不十分であったため、中央値はいずれの群でも測定不能であった。

治験薬投与開始後 6 カ月時点の CR 率［95%信頼区間］は、DCyBorD 群で 49.7［42.5, 57.0］%（97/195 例）、CyBorD 群で 14.0［9.4, 19.7］%（27/193 例）であり、オッズ比 6.09［3.70, 10.0］であった。

VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合［95%信頼区間］（例数）は、DCyBorD 群で 78.5［72.0, 84.0］%（153/195 例）、CyBorD 群 49.2［42.0, 56.5］%（95/193 例）、ハザード比［95%信頼区間］は 3.75［2.40, 5.85］であり、DCyBorD 群の方が高かった。

血液学的奏効として CR を達成した被験者は DCyBorD 群で 104 例（血液学的奏効評価解析対象集団は 179 例）、CyBorD 群で 35 例（血液学的奏効評価解析対象集団は 148 例）であり、血液学的奏効（CR の達成）までの期間の中央値（範囲）は DCyBorD 群で 60.0（8.0～299.0）日、CyBorD 群で 85.0（14.0～340.0）日と DCyBorD 群の方が短かった。また、VGPR 以上の奏効が得られるまでの期間の中央値（範囲）は DCyBorD 群で 17.0（5.0～336.0）日、CyBorD 群で 25.0（8.0～171.0）日であった。

血液学的奏効の持続期間について、クリニカルカットオフ時点で大部分の被験者が CR を維持していた（DCyBorD 群 100%及び CyBorD 群 94.3%）ことから、評価期間が不十分であり、中央値は両群とも推定不能であった。

日本人集団において、MOD-EFS の中央値［95%信頼区間］は、DCyBorD 群で推定不能、CyBorD 群で 7.29［3.75, 推定不能］カ月、ハザード比［95%信頼区間］は 0.11［0.01, 0.92］であった。OS 及び血液学的奏効の持続期間は、いずれも全集団と同様の傾向はみられたものの、症例数や観察期間が不十分であり、推定不能であった。

表 14　副次評価項目の結果（MOD-PFS を除く）（ITT）

	全集団		日本人集団	
	DCyBorD 群（195 例）	CyBorD 群（193 例）	DCyBorD 群（15 例）	CyBorD 群（13 例）
MOD-EFS の中央値 a)［95%信頼区間］	NE	8.80 カ月［7.39, 14.59］	NE	7.29 カ月［3.75, NE］
OS の中央値 a)［95%信頼区間］（カ月）	NE［NE, NE］	NE［NE, NE］	NE［NE, NE］	NE［12.65, NE］
治験薬投与開始後 6 カ月時点の CR 率［95%信頼区間］	49.7［42.5, 57.0］%	14.0［9.4, 19.7］%	60.0［32.3, 83.7］%	0%（0 例）
VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合［95%信頼区間］	78.5［72.0, 84.0］%	49.2［42.0, 56.5］%	100［78.2, 100］%	53.8［75.3, 100］%
血液学的奏効が認められた被験者数（CR）	104 例	35 例	9 例	0 例
CR までの期間の中央値（範囲）	60.0（8.0～299.0）日	85.0（14.0～340.0）日	31.00（8.0～114.0）日	0 日
CR の持続期間	NE	NE	NE	NE

NE：推定不能
a）Kaplan-Meier法により推定

機構は、国際共同第 III 相試験の主要評価項目である「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」において、CyBorD レジメンに対する DCyBorD レジメンの優越性が示されたこと等から、未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者に対する DCyBorD レジメンの有効性が示されたと考える。日本人集団について、症例数が少ないため結果の解釈には限界があるが、主要評価項目及び主な副次評価項目で全集団と同様の傾向がみられたことから、DCyBorD レジメンの有効性は期待できると考えた。

7.R.2.2　患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の DAR-SC の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験における「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」の主な患者背景別の結果は表 15 のとおりであった。

表 15　「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」の患者背景別の結果（ITT）

		DCyBorD 群	CyBorD 群	オッズ比［95%信頼区間］
全体		53.3（104/195）	18.1（35/193）	5.13［3.22, 8.16］
性	男性	55.6（60/108）	13.7（16/117）	7.89［4.12, 15.1］
	女性	50.6（44/87）	25.0（19/76）	3.07［1.57, 5.99］
年齢	65 歳未満	56.5（61/108）	20.6（20/97）	5.00［2.68, 9.31］
	65 歳以上	49.4（43/87）	15.6（15/96）	5.28［2.64, 10.6］
体重	65 kg 以下	54.8（34/62）	10.8（8/74）	10.0［4.12, 24.4］
	65 kg 超 85 kg 以下	52.1（50/96）	18.9（14/74）	4.66［2.30, 9.44］
	85 kg 超	54.1（20/37）	28.9（13/45）	2.90［1.16, 7.22］
人種	白人	53.0（80/151）	19.6（28/143）	4.63［2.75, 7.80］
	アジア人	60.0（18/30）	8.8（3/34）	15.5［3.85, 62.4］
	その他	42.9（6/14）	25.0（4/16）	2.25［0.48, 10.6］
ベースラインの心臓病期 a)	I	44.7（21/47）	27.9（12/43）	2.09［0.87, 5.03］
	II	53.9（41/76）	20.0（16/80）	4.69［2.30, 9.53］
	IIIa/IIIb	58.3（42/72）	10.0（7/70）	12.6［5.07, 31.3］
造血幹細胞移植の国別実施状況 b)	List A	52.4（77/147）	17.8（26/146）	5.08［2.98, 8.65］
	List B	56.3（27/48）	19.1（9/47）	5.43［2.16, 13.7］
ベースラインの腎機能（CrCl）	60 mL/min 未満	50.7（35/69）	16.1（10/62）	5.35［2.35, 12.2］
	60 mL/min 以上	54.8（69/126）	19.1（25/131）	5.13［2.93, 8.98］
ベースラインの心臓障害	あり	57.1（80/140）	16.1（22/137）	6.97［3.96, 12.3］
	なし	43.6（24/55）	23.2（13/56）	2.56［1.13, 5.80］
ベースラインの腎臓病期 c)	I	51.3（20/39）	13.9（5/36）	6.53［2.10, 20.3］
	II	71.4（40/56）	23.3（14/60）	8.21［3.57, 18.9］
	III	31.6（6/19）	27.8（5/18）	1.20［0.29, 4.94］
ベースラインの ALP	正常範囲外	45.5（5/11）	0（0/15）	NE［NE, NE］
	正常範囲内	53.8（99/184）	19.7（35/178）	4.76［2.98, 7.61］
ベースラインの ECOG PS	0	50.0（45/90）	19.7（14/71）	4.07［1.99, 8.33］
	1 又は 2	56.2（59/105）	17.2（21/122）	6.17［3.36, 11.3］
細胞遺伝学的リスク d)	ハイリスク	47.1（8/17）	0（0/19）	NE［NE, NE］
	標準的リスク	53.6（74/138）	21.1（31/147）	4.33［2.58, 7.27］
FISH 検査による t (11:14)	あり	54.9（28/51）	12.7（7/55）	8.35［3.18, 21.9］
	なし	52.3（23/44）	25.0（13/52）	3.29［1.39, 7.78］

発現割合%（例数）、NE：推定不能
a）Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく
b）List A：ASCT 推奨国、List B：ASCT 非推奨国
c）eGFR 及び尿蛋白に基づき導出
d）ハイリスクは次の 1.又は 2.のとおり定義された。1. FISH 検査による t(4; 14)、t(14; 16)及び 17p 欠損、2. 核型検査による t(4; 14), 17p 欠損.

機構は、患者背景別の有効性について、検討された各部分集団で CyBorD 群に比べ DCyBorD 群で CR 率が高い傾向であることを確認した。

7.R.3　安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.5 の検討の結果、全身性 AL アミロイドーシスの治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、DAR-SC を含む DCyBorD レジメンの使用が適切と判断される症例に投与されるのであれば、安全性は許容可能と考える。ただし、Infusion reaction、血球減少、感染症、末梢性ニューロパチー及び心不全の発現状況並びに低体重患者における安全性については、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.1　有害事象の概要

申請者は、全身性 AL アミロイドーシスにおける DCyBorD レジメンの安全性について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験における有害事象の収集期間は、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が、治験薬投与期間が DCyBorD 群と CyBorD 群で異なること（治験薬投与期間の中央値は DCyBorD 群 9.6 カ月、CyBorD 群

5.3 カ月）から、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。

安全性解析対象集団における有害事象の概要は表 16 のとおりであった。安全性解析対象集団において、曝露期間で調整した有害事象の発現頻度（件/100 人月）は CyBorD 群の 217.92 に比べ DCyBorD 群では 154.23 と低い傾向がみられた。

日本人集団について、有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の曝露期間で調整した発現頻度（件/100 人月）はそれぞれ DCyBorD 群 351.20 及び CyBorD 群 156.76（以下、同順）、3.36 及び 18.46、並びに 0.69 及び 1.66 であった。有害事象全体では、全集団と比較して日本人集団の DCyBorD 群で発現頻度が高い傾向がみられたものの、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象に大きな差は認められなかったことも考慮すると、臨床上問題とはならないと考える。

表 16　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	DCyBorD 群		CyBorD 群	
	全集団（193 例）	日本人集団（15 例）	全集団（188 例）	日本人集団（13 例）
有害事象	97.9（189）	100（15）	98.4（185）	92.3（12）
有害事象（件/100 人月）	154.23	351.20	217.92	156.76
副作用	90.2（174）	100（15）	89.9（169）	92.3（12）
副作用（件/100 人月）	66.10	330.84	93.32	107.11
死亡に至った有害事象	11.4（22）	6.7（1）	8.0（15）	7.7（1）
死亡に至った有害事象（件/100 人月）	1.17	0.69	1.82	1.66
重篤な有害事象	43.0（83）	26.7（4）	36.2（68）	53.8（7）
重篤な有害事象（件/100 人月）	5.59	3.36	9.95	18.46
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	4.1（8）	6.7（1）	4.3（8）	0（0）
DAR-SC 投与中止に至った有害事象	4.7（9）	6.7（1）	0（0）	0（0）
CPA 投与中止に至った有害事象	5.7（11）	13.3（2）	6.4（12）	0（0）
BOR 投与中止に至った有害事象	6.2（12）	6.7（1）	7.4（14）	7.7（1）
DEX 投与中止に至った有害事象	6.2（12）	6.7（1）	6.9（13）	0（0）

発現割合%（例数）

死亡例は DCyBorD 群 14.0%（27/193 例）及び CyBorD 群 14.9%（28/188 例）にみられた。死亡に至った有害事象のうち、いずれかの群で 2%以上にみられたのは、心停止（DCyBorD 群 3.1%〈6 例〉、CyBorD 群 1.6%〈3 例〉）、突然死（DCyBorD 群 3.1%〈6 例〉、CyBorD 群 1.6%〈3 例〉）及び心不全（DCyBorD 群 2.6%〈5 例〉、CyBorD 群 0.5%〈1 例〉）であった。死亡に至った有害事象のうち、心停止、心不全、敗血症、心原性ショック各 1 例が DAR-SC の副作用と判断されたが、心停止、心不全、敗血症、心原性ショックの各 1 例はベースライン時に心臓病変があり、敗血症の 1 例はベースライン時に腎機能障害も有していた。

日本人集団において、試験期間中の死亡は DCyBorD 群 6.7%（1/15 例）及び CyBorD 群 23.1%（3/13 例）にみられた。死亡に至った有害事象は各群 1 例（DCyBorD 群：心不全、CyBorD 群：洞結節機能不全）であったが、いずれもベースライン時に心臓病変が認められ、DAR-SC との因果関係は否定された。

いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は表 11 のとおりであり、両群間で 5 例以上の差があった事象は肺炎（DCyBorD 群：14 例、CyBorD 群：9 例）及び敗血症（DCyBorD 群：6 例、CyBorD 群：0 例）であった。重篤な有害事象のうち、DCyBorD 群における DAR-SC の副作用は肺炎 3.1%（6 例）、敗血症、心不全、下痢及び敗血症性ショック各 1.0%（2 例）、好中球減少症、リンパ球減少症、下気道感染、心原性ショック、急性腎盂腎炎、肺敗血症、生着遅延、大腸菌性菌血症、蜂巣炎、結合組織の炎症、心房粗動、A 型インフルエンザウイルス検査陽性及び心停止各 0.5%（1 例）であり、転帰は敗血症、心不全、心原性ショック及び心停止各 1 例が死亡、肺炎 1 例が未回復であったことを除き、いずれも回復であった。

日本人集団において、いずれかの群で 10%以上にみられた重篤な有害事象は心不全（DCyBorD 群 13.3%

〈2 例〉及び CyBorD 群 15.4%〈2 例〉）であり、両群間に 2 例以上の差があった事象はみられなかった（表 11）。

全ての治験薬投与中止に至った有害事象は DCyBorD 群 4.1%（8/193 例）及び CyBorD 群 4.3%（8/188 例）にみられ、いずれかの群で 2 例以上に認められた全ての治験薬の投与中止に至った有害事象は、心不全（DCyBorD 群 0%〈0 例〉、CyBorD 群 1.1%〈2 例〉）及び疲労（DCyBorD 群 0%〈0 例〉、CyBorD 群 1.1%〈2 例〉）であった。Grade 3/4 であった有害事象は DCyBorD 群 3.1%（6 例：肺敗血症、敗血症性ショック、心血管不全、胃潰瘍、膀胱癌及び誤嚥性肺炎各 1 例）及び CyBorD 群 2.7%（5 例：肺炎、心不全、胃腸出血、疲労及びうつ病各 1 例）にみられ、両群間の治験薬投与中止に至った有害事象に大きな違いは認めなかった。

日本人集団において全ての治験薬投与中止に至った有害事象は DCyBorD 群の 1 例にみられ、内訳は腹水、胃潰瘍及びサイトメガロウイルス検査陽性が各 1 件であった。このうち、胃潰瘍は Grade 3 かつ重篤な有害事象であった。

いずれかの治験薬が投与中止に至った有害事象は DCyBorD 群 10.4%（20/193 例）及び CyBorD 群 9.0%（17/188 例）にみられた。いずれかの治験薬投与中止に至った有害事象のうちいずれかの群で 2 例以上にみられたのは表 17 のとおりであり、DAR-SC の投与中止に至った有害事象のうち 2 例以上にみられた事象はなかった。CyBorD 群に比べ DCyBorD 群で中止例が増加する傾向はなく、発生した有害事象にも一定の傾向はみられなかった。

日本人集団において、いずれかの治験薬投与中止に至った有害事象は DCyBorD 群 13.3%（2 例：腹水、胃潰瘍及びサイトメガロウイルス検査陽性各 1 件 1 例、下痢及び食欲減退各 1 件 1 例）及び CyBorD 群 7.7%（1 例：リンパ球減少症）であり、下痢及び胃潰瘍は Grade 3/4 であった。

表 17　いずれかの治験薬が投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	DCyBorD 群（193 例）		CyBorD 群（188 例）	
	All Grades	Grade 3/ 4	All Grades	Grade 3/4
いずれかの治験薬が投与中止に至った有害事象	10.4（20）	5.2（10）	9.0（17）	7.4（14）
いずれかの群で 2 例以上にみられたいずれかの治験薬が投与中止に至った有害事象				
末梢性感覚ニューロパチー	1.6（3）	1.0（2）	0.5（1）	0（0）
筋力低下	1.0（2）	0.5（1）	0（0）	0（0）
心不全	0.5（1）	0.5（1）	1.6（3）	1.1（2）
末梢性浮腫	0.5（1）	0（0）	1.6（3）	1.1（2）
疲労	0（0）	0（0）	1.1（2）	0.5（1）
激越	0（0）	0（0）	1.1（2）	0.5（1）
不安	0（0）	0（0）	1.1（2）	0.5（1）

発現割合%（例数）
MedDRA/J ver.22.1

有害事象のうち、いずれかの群で 10%以上にみられた有害事象は表 8 のとおりであった。DCyBorD 群で CyBorD 群より 5%以上発現割合が高かったのは下痢（DCyBorD 群 35.8%及び CyBorD 群 30.3%、以下、同順）、便秘（34.2%及び 28.7%）, 末梢性感覚ニューロパチー（31.1%及び 19.7%）、上気道感染（25.9%及び 11.2%）、呼吸困難（22.8%及び 17.0%）、血小板減少症（17.1%及び 11.7%）、咳嗽（16.6%及び 10.1%）、無力症（16.1%及び 10.6 %）、背部痛（11.9%及び 5.9%）、関節痛（10.4%及び 4.8%）、筋肉痛（8.8%及び 3.7%）及び湿性咳嗽（6.2%及び 0.6%）であった。これらの有害事象の発現頻度（件/100 人月）は、下痢（5.26 及び 8.87）、便秘（5.07 及び 8.45）、末梢性感覚ニューロパチー（4.40 及び 5.14）、上気道感染（3.40 及び 2.74）、呼吸困難（2.81 及び 4.28）、血小板減少症（1.99 及び 2.82）、咳嗽（1.99 及び 2.42）、無力症（1.92 及び 2.62）、背部痛（1.38 及び 1.37）、関節痛（1.15 及び 1.11）、筋肉痛（1.00 及び 0.87）及び湿性咳嗽（0.68 及び 0.12）であり、CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で明確に発現頻度が上昇する傾向は認

められなかった。いずれかの群で 3%以上にみられた副作用及び 2%以上にみられた DAR-SC の副作用はそれぞれ表 9 及び表 10 のとおりであった。

日本人集団において、いずれかの群で 2 例以上にみられた有害事象は表 18 のとおりであった。有害事象は DCyBorD 群 100%（15/15 例）及び CyBorD 群 92.3%（12/13 例）にみられ、全集団に比べ便秘、下痢及び嘔吐の消化器症状が高頻度にみられた。DCyBorD 群で CyBorD 群より発現割合が 20%以上高かったのは便秘（DCyBorD 群 60.0%及び CyBorD 群 38.5%）及び嘔吐（DCyBorD 群 33.3%及び CyBorD 群 7.7%）であり、いずれも軽症で対処可能であった。

表 18　日本人集団においていずれかの群で 2 例以上にみられた有害事象（安全性解析対象集団）

	DCyBorD 群（15 例）	CyBorD 群（13 例）		DCyBorD 群（15 例）	CyBorD 群（13 例）
全体	100（15）	92.3（12）			
便秘	60.0（9）	38.5（5）	倦怠感	13.3（2）	7.7（1）
リンパ球減少症	40.0（6）	46.2（6）	低カリウム血症	13.3（2）	7.7（1）
下痢	33.3（5）	38.5（5）	AST 増加	13.3（2）	7.7（1）
発熱	33.3（5）	15.4（2）	血小板減少症	13.3（2）	7.7（1）
不眠症	33.3（5）	15.4（2）	起立性低血圧	13.3（2）	7.7（1）
嘔吐	33.3（5）	7.7（1）	関節痛	13.3（2）	0（0）
上咽頭炎	26.7（4）	7.7（1）	白血球減少症	13.3（2）	0（0）
ALT 増加	26.7（4）	7.7（1）	胃潰瘍	13.3（2）	0（0）
食欲減退	20.0（3）	30.8（4）	帯状疱疹	13.3（2）	0（0）
悪心	20.0（3）	23.1（3）	しゃっくり	13.3（2）	0（0）
注射部位紅斑	20.0（3）	23.1（3）	γGTP 増加	13.3（2）	0（0）
好中球減少症	20.0（3）	7.7（1）	体重減少	13.3（2）	0（0）
発疹	20.0（3）	7.7（1）	顔面骨骨折	13.3（2）	0（0）
末梢性浮腫	13.3（2）	15.4（2）	血中クレアチニン増加	6.7（1）	15.4（2）
結膜炎	13.3（2）	15.4（2）	貧血	6.7（1）	15.4（2）
心不全	13.3（2）	15.4（2）	疲労	0（0）	15.4（2）

発現割合%（例数）
MedDRA/J ver.22.1

機構は、全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした国際共同第 III 相試験における有害事象の発現状況について、DCyBorD 群及び CyBorD 群で曝露期間あたりの発現件数に明確な差異が認められなかったことから、DCyBorD 群の安全性が CyBorD 群に比べて臨床的に特に問題となる傾向は認められず、また、認められた事象は DAR、CPA、BOR 及び DEX の各添付文書等で副作用として報告されている既知の安全性プロファイルと同様であることを確認した。また、日本人集団においても、症例数が限られていることに留意する必要はあるものの、有害事象の発現状況に全集団との大きな違いはなく、臨床的に特に問題となる傾向は認められないことを確認した。

7.R.3.2　患者背景別の安全性

申請者は、DCyBorD レジメンの患者背景別の安全性について、以下のように説明している。

国際共同第III相試験における患者背景別の有害事象の発現割合は表 19 のとおりであった。

表 19　患者背景別の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

		DCyBorD 群		CyBorD 群	
		Any Grades	Grade 3/4	Any Grades	Grade 3/4
全体		97.9（189/193）	58.5（113/193）	98.4（185/188）	57.4（108/188）
性	男性	97.2（103/106）	64.2（68/106）	98.3（113/115）	54.8（63/115）
	女性	98.9（86/87）	51.7（45/87）	98.6（72/73）	61.6（45/73）
年齢	65 歳未満	98.1（104/106）	50.9（54/106）	98.9（91/92）	50.0（46/92）
	65 歳以上	97.7（85/87）	67.8（59/87）	97.9（94/96）	64.6（62/96）
人種	白人	97.3（145/149）	55.7（83/149）	98.6（137/139）	53.2（74/139）
	アジア人	100（30/30）	66.7（20/30）	97.1（33/34）	76.5（26/34）
	その他	100（14/14）	71.4（10/14）	100（15/15）	53.3（8/15）
体重	65 kg 以下	98.4（61/62）	50.0（31/62）	100（72/72）	59.7（43/72）
	65 kg 超 85 kg 以下	97.9（93/95）	61.1（58/95）	97.2（69/71）	54.9（39/71）
	85 kg 超	97.2（35/36）	66.7（24/36）	97.8（44/45）	57.8（26/45）
ベースラインの心臓障害	あり	98.6（138/140）	62.1（87/140）	99.2（132/133）	60.9（81/133）
	なし	96.2（51/53）	49.1（26/53）	96.4（53/55）	49.1（27/55）
ベースラインの腎機能（CrCl）	60 mL/min 未満	98.5（66/67）	64.2（43/67）	98.4（60/61）	65.6（39/61）
	60 mL/min 以上	97.6（123/126）	55.6（70/126）	98.4（125/127）	53.5（68/127）
ベースラインの肝機能	異常	100（39/39）	66.7（26/39）	94.9（37/39）	59.0（23/39）
	正常	97.4（150/154）	56.5（87/154）	99.3（148/149）	57.0（85/149）

発現割合%（例数）

7.R.3.2.1　体重別の安全性

DAR-SC は低体重の MM 患者において、血球減少に係る有害事象（好中球減少症、リンパ球減少症及び血小板減少症）の発現割合が高い傾向が認められたことから（「ダラキューロ配合皮下注」審査報告書〈令和 3 年 2 月 2 日〉）、全身性 AL アミロイドーシス患者においても体重別の血球減少に係る有害事象の発現傾向について着目した。ベースラインの体重別の有害事象の発現状況について、他の体重カテゴリーと比較して DCyBorD 群 65 kg 以下の被験者で好中球減少、リンパ球減少及び血小板減少の発現割合が 5%以上高く、Grade 3/4 の好中球減少症、リンパ球減少症及び血小板減少症の発現割合も 2%以上高かったが、CyBorD 群ではカテゴリー間で一定の傾向は見られなかった（表 20）。

表 20　体重別の血球減少の発現状況（安全性解析対象集団）

		DCyBorD 群		CyBorD 群	
		Any Grades	Grade 3/4	Any Grades	Grade 3/4
好中球減少症	65 kg 以下	19.4（12/62）	9.7（6/62）	8.3（6/72）	2.8（2/72）
	65 kg 超 85 kg 以下	9.5（9/95）	4.2（4/95）	2.8（2/71）	1.4（1/71）
	85 kg 超	0（0/36）	0（0/36）	8.9（4/45）	4.4（2/45）
リンパ球減少症	65 kg 以下	24.2（15/62）	21.0（13/62）	15.3（11/72）	12.5（9/72）
	65 kg 超 85 kg 以下	16.8（16/95）	9.5（9/95）	11.3（8/71）	8.5（6/71）
	85 kg 超	13.9（5/36）	8.3（3/36）	20.0（9/45）	8.9（4/45）
血小板減少症	65 kg 以下	21.0（13/62）	6.5（4/62）	9.7（7/72）	4.2（3/72）
	65 kg 超 85 kg 以下	15.8（15/95）	2.1（2/95）	11.3（8/71）	1.4（1/71）
	85 kg 超	13.9（5/36）	0（0/36）	15.6（7/45）	2.2（1/45）

発現割合%（例数）
MedDRA/J ver.22.1

その他の有害事象について、副作用は 65 kg 以下で DCyBorD 群 98.4%（61/62 例）、CyBorD 群 88.9%（64/72 例）（以下、同順）、65 kg 超 85 kg 以下で 85.3%（81/95 例）、87.3%（62/71 例）、85 kg 超で 88.9%（32/36 例）、95.6%（43/45 例）、重篤な有害事象は 65 kg 以下で DCyBorD 群 40.3%（25/62 例）、CyBorD 群 43.1%（31/72 例）（以下、同順）、65 kg 超 85 kg 以下で 46.3%（44/95 例）、31.0%（22/71 例）、85 kg 超で 38.9%（14/36 例）、33.3%（15/45 例）、全ての治療薬の投与中止に至った有害事象は 65 kg 以下で DCyBorD 群 1.6%（1/62 例）、CyBorD 群 4.2%（3/72 例）（以下、同順）、65 kg 超 85 kg 以下で 6.3%（6/95 例）、2.8%（2/71 例）、85 kg 超で 2.8%（1/36 例）、6.7%（3/45 例）であり、体重別で発現割合に明らかな傾向は認められなかった。

また、ベースラインの体重が 65 kg 以下の被験者のうち、体重 50 kg 以下と 50 kg 超 65 kg 以下で比較した場合の有害事象の発現割合は、50 kg 以下で DCyBorD 群 100%（9/9 例）、CyBorD 群 100%（11/11 例）

（以下、同順）、50 kg 超 65 kg 以下で 98.1%（52/53 例）、100%（61/61 例）、副作用は、50 kg 以下で 100%（9/9 例）、100%（11/11 例）、50 kg 超 65 kg 以下で 98.1%（52/53 例）、86.9%（53/61 例）、重篤な有害事象は、50 kg 以下で 33.3%（3/9 例）、45.5%（5/11 例）、50 kg 超 65 kg 以下で 41.5%（22/53 例）、42.6%（26/61 例）、全ての治験薬の投与中止に至った有害事象は、50 kg 以下で 11.1%（1/9 例）、0%（0/11 例）、50 kg 超 65 kg 以下で 0%（0/53 例）、4.9%（3/61 例）であり、カテゴリー間で明らかな傾向は認められなかった。

申請者は、65 kg 超の被験者に比べ 65 kg 以下の被験者で骨髄抑制の発現割合が高く、DAR-SC の MM 患者を対象とした臨床試験（54767414MMY2040 試験及び 54767414MMY3012 試験）における結果と同様であったことから、現行の添付文書における 65 kg 以下の患者に対する注意喚起は全身性 AL アミロイドーシスでも継続することととした。

機構は、CyBorD 群とは異なり、DCyBorD 群では体重 65 kg 以下のカテゴリーで、その他のカテゴリーよりも血球減少の発現状況が高い傾向がみられていることから、DAR-SC の上乗せによる 65 kg 以下のカテゴリーにおける血球減少のリスクを検討した。DCyBorD 群で血球減少に係る重篤な有害事象を発現した被験者は、好中球減少を認めた 65 kg 以下のカテゴリー1 例及びリンパ球減少を認めた 65 kg 超 85 kg 以下のカテゴリー1 例であった。また、有害事象全体においても、DAR-SC の中止に至ったのは 4.7%（9/193 例）であり、DAR-SC の副作用の発現割合は全被験者の 2.1%（4/193 例）のみであったことを確認した。以上より、低体重のカテゴリーで血球減少に係る有害事象が多くみられたものの、重篤な有害事象は低体重の患者で明らかな増加に至っていないことから、現行の添付文書における注意喚起を全身性 AL アミロイドーシスでも継続することで特段の問題はないと考える。しかしながら、MM 患者を対象とした臨床試験と同様に、低体重患者において血球減少に係る有害事象の発現割合が高いこと及び現在実施中の MM 患者を対象とした製造販売後調査の安全性検討事項の一つとして低体重患者が設定されていることを踏まえ、全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした製造販売後調査においても、低体重患者の安全性について情報収集する必要があると考える。

7.R.3.2.2　心臓障害の有無別の安全性

申請者は、心臓障害の影響について、以下のように説明している。

ベースラインの心臓障害の有無別の有害事象の発現状況について、有害事象全体及び Grade 3/4 の有害事象の発現割合は、心臓障害の有無を問わず DCyBorD 群と CyBorD 群で大きな違いは見られなかった（表 19）。ただし、重篤な有害事象（心臓障害あり：DCyBorD 群 50.0%〈70/140 例〉及び CyBorD 群 42.9%〈57/133 例〉、心臓障害なし：DCyBorD 群 24.5%〈13/53 例〉及び CyBorD 群 20.0%〈11/55 例〉）及び死亡に至った有害事象（心臓障害あり：DCyBorD 群 15.0%〈21/140 例〉及び CyBorD 群 11.3%〈15/133 例〉、心臓障害なし：DCyBorD 群 1.9%〈1/53 例〉及び CyBorD 群 0%〈0/55 例〉）は、ベースラインに心臓障害を有していた被験者で DCyBorD 群は CyBorD 群に比べ発現割合がやや高い傾向がみられた。

心臓障害（SOC）について、ベースラインの心臓障害の有無にかかわらず DCyBorD 群は CyBorD 群に比べ発現割合が高い傾向が認められた（表 21）。また、心臓障害（SOC）による死亡（心臓障害あり：DCyBorD 群 10.0%〈14/140 例〉及び CyBorD 群 5.3%〈7/133 例〉、心臓障害なし：DCyBorD 群 0%〈0/53 例〉及び CyBorD 群 0%〈0/55 例〉）は、心臓病変ありのカテゴリーにおいて、DCyBorD 群は CyBorD 群に比べ発現割合が高かった。

表 21　ベースラインの心臓障害の有無別の心臓障害の発現状況（安全性解析対象集団）

		DCyBorD 群		CyBorD 群	
		Any Grades	Grade 3/4	Any Grades	Grade 3/4
ベースラインの心臓障害	あり	41.4（58/140）	15.7（22/140）	28.6（38/133）	12.0（16/133）
	なし	9.4（5/53）	0（0/53）	5.5（3/55）	3.6（2/55）

発現割合%（例数）

また、血管障害（SOC）について、ベースラインに心臓障害を有していた被験者で DCyBorD 群は CyBorD 群に比べ発現割合が高かった（表 22）。

表 22　ベースラインの心臓障害の有無別の血管障害の発現状況（安全性解析対象集団）

		DCyBorD 群		CyBorD 群	
		Any Grades	Grade 3/4	Any Grades	Grade 3/4
ベースラインの心臓障害	あり	32.9（46/140）	6.4（9/140）	24.8（33/133）	4.5（6/133）
	なし	13.2（7/53）	1.9（1/53）	18.2（10/55）	3.6（2/55）

発現割合%（例数）

試験計画上、治験薬投与期間（中央値、範囲）（カ月）が CyBorD 群（5.3、0.03～7.33）に比べ DCyBorD 群（9.6、0.03～21.2）の方が長かったことから、投与期間で調整した解析を実施した。重篤な有害事象の発現頻度（件/100 人月）は、DCyBorD 群 5.59 及び CyBorD 群 9.95、死亡に至った有害事象は DCyBorD 群 1.17 及び CyBorD 群 1.82、心臓障害（SOC）の発現頻度は DCyBorD 群 4.07 及び CyBorD 群 5.47、Grade 3/4 の心臓障害の発現頻度は DCyBorD 群 1.23 及び CyBorD 群 2.25 であり、いずれも DCyBorD 群の方が低かった。また、治療薬投与開始から 60 日以内に死亡し、主な死因が有害事象であった被験者は両群で同程度（DCyBorD 群 6.2%〈12/193 例〉及び CyBorD 群 6.4%〈12/188 例〉）であった。したがって、心臓障害の有無別で認められた DCyBorD 群及び CyBorD 群の差は、観察期間の違いによる原疾患の心臓障害の影響を反映したものであり、DAR-SC の上乗せによる心臓障害のリスクではないと考えられた。

一方、死亡に至った心臓障害、重篤な心臓障害を発現した被験者のうち、ベースライン時に心臓障害を有していた被験者の割合はそれぞれ DCyBorD 群 100%（14/14 例）及び CyBorD 群 100%（7/7 例）並びに DCyBorD 群 100%（30/30 例）及び CyBorD 群 96.0%（24/25 例）であった。以上より、ベースライン時点で心臓障害を有していることが、重篤又は致死的な心臓障害が生じやすい要因になっていると考えられた。全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした臨床試験における心臓障害の発現状況については、添付文書等において情報提供する必要があると考える。

機構は、国際共同第 III 相試験において認められた心臓障害の有無別の安全性について、DCyBorD 群及び CyBorD 群に認められた差は観察期間の違いによるものであると考えることから、DAR-SC の上乗せによる心臓障害の懸念は認められていないと考える。一方、全身性 AL アミロイドーシス患者において、原疾患の影響は否定できないものの、重篤又は致死的な心臓障害が一定数認められていることから、全身性 AL アミロイドーシス患者における心臓障害の発現状況について、添付文書等で情報提供する必要があると考える。

7.R.3.2.3　腎障害の有無別の安全性

ベースラインの腎障害の有無（CrCl 60 mL/min 以上又は 60 mL/min 未満）別の有害事象の発現状況について、有害事象の発現割合は、腎障害の有無を問わず DCyBorD 群と CyBorD 群で大きな違いは見られなかった（表 19）。一方、Grade 3/4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、いずれの投与群においてもベースラインの CrCl が 60 mL/min 以上の被験者より 60 mL/min 未満の被験者で多く、DCyBorD 群では死亡に至った有害事象もベースラインの CrCl が 60 mL/min 以上の被験者より 60 mL/min 未満の

被験者で多かった（表 19 及び表 23）。DCyBorD 群のベースラインの CrCl が 60 mL/min 未満の被験者で死亡に至った有害事象が認められた 12 例のうち 8 例は心臓障害（心停止 4 例、心不全 3 例及び徐脈性不整脈 1 例）、その他突然死及び敗血症各 2 例であった。また、DCyBorD 群のベースラインの CrCl が 60 mL/min 以上の被験者で死亡に至った有害事象が認められた 10 例のうち 6 例は心臓障害（心停止及び心不全各 2 例、左室機能不全及び心原性ショック各 1 例）、その他突然死 4 例及び肺出血 1 例（重複あり）であった。

表 23　ベースラインの腎障害の有無別の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		DCyBorD 群		CyBorD 群	
		重篤な有害事象	死亡に至った有害事象	重篤な有害事象	死亡に至った有害事象
ベースラインの腎機能（CrCl）	60 mL/min 以上	37.3（47/126）	7.9（10/126）	30.7（39/127）	7.9（10/127）
	60 mL/min 未満	53.7（36/67）	17.9（12/67）	47.5（29/61）	8.2（5/61）

発現割合%（例数）

機構は、国際共同第 III 相試験において認められた腎障害の有無別の安全性について、原疾患の心臓障害の影響が試験成績に影響を及ぼしていることから、腎障害単独のリスク評価は困難であるが、死亡に至った有害事象の中に腎障害に起因するものは認められていないことから、腎障害に係る新たな注意喚起を設定する必要はないと考える。

7.R.3.2.4　その他の患者背景別の安全性

性別の有害事象の発現状況について、リスクを示唆する一定の傾向は見られなかった。

年齢別の有害事象の発現状況について、いずれの群でも 65 歳未満に比べ 65 歳以上の被験者では Grade 3/4 の有害事象の発現率が高い傾向がみられた。特に感染症（SOC）について、DCyBorD 群の 65 歳未満の被験者と比較して 65 歳以上の被験者で発現割合が 2%以上高かった。Grade 3/4 の事象は、肺炎（65 歳未満：5.7%〈6/106 例〉、65 歳以上：10.3%〈9/87 例〉）及び下気道感染（65 歳未満：0%〈0/106 例〉、65 歳以上：2.3%〈2/87 例〉）であった。

人種別の有害事象の発現状況について、有害事象全体の発現状況は各群間で同程度であった。Grade 3/4 の有害事象で最も多かった血液およびリンパ系障害（SOC）は、いずれの群においてもアジア人の発現割合が最も高かった（表 24）。アジア人被験者に発生した血液およびリンパ系障害のうち重篤な有害事象とされたのは、DCyBorD 群の好中球減少症（1 例）であった。

表 24　人種別の Grade 3/4 の血液およびリンパ系障害の発現状況（安全性解析対象集団）

	DCyBorD 群			CyBorD 群		
	白人（149 例）	アジア人（30 例）	その他の人種（14 例）	白人（139 例）	アジア人（34 例）	その他の人種（15 例）
血液およびリンパ系障害	12.8（19）	40.0（12）	28.6（4）	10.8（15）	38.2（13）	33.3（5）
リンパ球減少症	8.1（12）	33.3（10）	21.4（3）	5.0（7）	29.4（10）	13.3（2）
好中球減少症	4.0（6）	10.0（3）	7.1（1）	1.4（2）	2.9（1）	13.3（2）
貧血	4.0（6）	3.3（1）	7.1（1）	2.9（4）	8.8（3）	13.3（2）
血小板減少症	2.7（4）	3.3（1）	7.1（1）	1.4（2）	5.9（2）	6.7（1）
発熱性好中球減少症	0.7（1）	3.3（1）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
白血球減少症	0（0）	6.7（2）	0（0）	0.7（1）	2.9（1）	0（0）
出血性貧血	0（0）	0（0）	0（0）	0.7（1）	0（0）	0（0）

発現割合%（例数）
MedDRA/J ver.22.1

機構は、アジア人において Grade 3/4 の血液およびリンパ系障害（SOC）の発現割合が高く、重篤な有害事象も認められていることから、現行添付文書と同様に、全身性 AL アミロイドーシスにおいても骨髄抑制に対する注意喚起が必要と考える。

7.R.3.3　注目すべき有害事象

7.R.3.3.1　Infusion reaction

これまでに実施された DAR を投与した臨床試験において、投与を受けた半数以上に Infusion reaction が認められており、Grade 3 の事象も認められていたことから、国際共同第 III 相試験においても Infusion reaction に関連した事象の発現状況を確認した。治験担当医師により Infusion reaction として報告された PT 及びアナフィラキシー並びにアナフィラキシー様反応を Infusion reaction と定義[12)] し、DAR-SC 投与当日及び翌日に発現した事象を集計した。

DAR-SC の投与により認められた 5%以上の Infusion reaction は表 25 のとおりであった。重篤例の発現割合は 2.6%（5/193 例）、いずれかの治験薬の投与調節に至った症例の発現割合は 4.7%（9/193 例）であったが、DAR-SC の投与調節に至った症例は認められなかった。また、死亡及びすべての治験薬の投与中止に至った症例は認められなかった。

表 25　発現率が 5%以上の Infusion reaction の発現状況（安全性解析対象集団）

	DCyBorD 群（193 例）	
	Any Grades	Grade 3/4
全有害事象	97.9（189）	58.5（113）
Infusion reaction に関連する全有害事象	74.6（144）	6.7（13）
下痢	16.6（32）	2.1（4）
悪心	14.0（27）	0（0）
疲労	11.4（22）	0.5（1）
無力症	9.8（19）	1.0（2）
呼吸困難	9.8（19）	0.5（1）
貧血	9.3（18）	0（0）
浮動性めまい	9.3（18）	0（0）
低血圧	8.8（17）	0.5（1）
頭痛	7.8（15）	0（0）
関節痛	6.7（13）	0（0）
注射部位紅斑	6.7（13）	0（0）
咳嗽	6.2（12）	0（0）
上腹部痛	5.7（11）	0（0）
背部痛	5.7（11）	0（0）
筋痙縮	5.7（11）	0（0）
血小板減少症	5.2（10）	0（0）

発現割合%（例数）
MedDRA/J ver.23.0

また、国際共同第 III 相試験と、MM を対象とした臨床試験（MMY2040 試験及び MMY3012 試験）における Infusion reaction の発現割合は表 26 のとおりであり、いずれの試験においても死亡に至った

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

infusion reaction は認められなかった。また、国際共同第 III 相試験及び MMY3012 試験では、全ての治験薬の投与に至った Infusion reaction は認められなかった。以上より、DAR-SC による Infusion reaction について、全身性 AL アミロイドーシス患者と MM 患者で、安全性上懸念される差異はないと考えられる。

表 26　Infusion reaction の発現状況（安全性解析対象集団）

対象疾患		全身性 AL アミロイドーシス	MM			
試験名		AMY3001 試験	MMY2040 試験			MMY3012 試験
投与群		DCyBorD 群（193 例）	DVRd 群 a)（67 例）	DVMP 群 b)（67 例）	DRd 群 c)（65 例）	DAR-SC 群 d)（260 例）
Infusion reaction	Any Grades	74.6（144）	70.1（47）	65.7（44）	75.4（49）	53.8（140）
	Grade3 or 4	6.7（13）	0（0）	3.0（2）	7.7（5）	8.1（21）

発現割合%（例数）
a）DAR-SC、BOR、レナリドミド及び DEX の併用投与群
b）DAR-SC、BOR、メルファラン、プレドニゾロンの併用投与群
c）DAR-SC、レナリドミド及び DEX の併用投与群
d）DAR-SC の単剤投与群

7.R.3.3.2　注射部位反応

国際共同第 III 相試験において、DAR-SC の投与により認められた注射部位反応は表 27 のとおりであった。死亡に至った注射部位反応、重篤な注射部位反応、すべての治験の投与中止に至った注射部位反応、いずれかの治験薬の投与中止に至った注射部位反応及びいずれかの治験薬の投与調節に至った注射部位反応は認められなかった。4.7%（9 例）が初回投与時、1.0%（2 例）が 2 回目投与時、7.3%（14 例）が 3 回目以降の投与時に発現し、発現時間（中央値）はそれぞれ投与後 3.5 分、3.0 分及び 2 分であった。

表 27　DAR-SC 投与による注射部位反応の発現状況（安全性解析対象集団）

	DCyBorD 群（193 例）	
	Any Grades	Grade 3/4
全有害事象	97.9（189）	58.5（113）
注射部位反応に関連する全有害事象	10.9（21）	0（0）
注射部位紅斑	5.2（10）	0（0）
注射部位疼痛	3.1（6）	0（0）
注入部位疼痛	1.0（2）	0（0）
注射部位内出血	0.5（1）	0（0）
注射部位変色	0.5（1）	0（0）
注射部位そう痒感	0.5（1）	0（0）
注射部位腫脹	0.5（1）	0（0）
紅斑	0.5（1）	0（0）
そう痒症	0.5（1）	0（0）
発疹	0.5（1）	0（0）
皮膚変色	0.5（1）	0（0）
皮膚色素過剰	0.5（1）	0（0）
皮膚刺激	0.5（1）	0（0）

発現割合%（例数）
MedDRA/J ver.22.1

また、国際共同第 III 相試験と、MM を対象とした臨床試験（MMY2040 試験及び MMY3012 試験）における注射部位反応の発現割合は表 28 のとおりであり、いずれの試験においても死亡に至った注射部位反応、重篤な注射部位反応、すべての治験の投与中止に至った注射部位反応、いずれかの治験薬の投与中止に至った注射部位反応及びいずれかの治験薬の投与調節に至った注射部位反応は認められなかった。以上より、DAR-SC による注射部位反応について、全身性 AL アミロイドーシス患者と MM 患者で、安全性上懸念される差異はないと考えられる。

表 28　注射部位反応の発現状況（安全性解析対象集団）

対象疾患		全身性 AL アミロイドーシス	MM			
試験名		AMY3001 試験	MMY2040 試験			MMY3012 試験
投与群		DCyBorD 群（193 例）	DVRd 群 a)（67 例）	DVMP 群 b)（67 例）	DRd 群 c)（65 例）	DAR-SC 群 d)（260 例）
注射部位反応	Any Grades	10.9（21）	13.4（9）	6.0（4）	3.1（2）	6.9（18）
	Grade3 or 4	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）

発現割合%（例数）
a）DAR-SC、BOR、レナリドミド及び DEX の併用投与群
b）DAR-SC、BOR、メルファラン、プレドニゾロンの併用投与群
c）DAR-SC、レナリドミド及び DEX の併用投与群
d）DAR-SC の単剤投与群

7.R.3.3.3　血球減少

これまでに実施された DAR を投与した臨床試験において、好中球減少症及び血小板減少症は約 40～50%の被験者で、リンパ球減少症は約 10%の被験者でそれぞれ認められており、Grade 3 以上の事象も一定数認められていることから、国際共同第 III 相試験においても骨髄抑制に関連した事象の発現状況を確認した。

国際共同第 III 相試験における血球減少関連有害事象の発現割合は表 29 のとおりであった。

表 29　血球減少関連事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	DCyBorD 群（193 例）	CyBorD 群（188 例）
好中球減少症	10.9（21）	6.4（12）
好中球減少症（件/100 人月）	1.22	1.54
Grade 3/4 の好中球減少症	5.2（10）	2.7（5）
Grade 3/4 の好中球減少症（件/100 人月）	0.55	0.62
貧血	24.4（47）	23.4（44）
貧血（件/100 人月）	3.16	6.42
Grade 3/4 の貧血	4.1（8）	4.8（9）
Grade 3/4 の貧血（件/100 人月）	0.44	1.13
血小板減少症	17.1（33）	11.7（22）
血小板減少症（件/100 人月）	1.99	2.82
Grade 3/4 の血小板減少症	3.1（6）	2.7（5）
Grade 3/4 の血小板減少症（件/100 人月）	0.32	0.61
出血関連イベント	29.5（57）	13.8（26）
Grade 3 以上の出血関連イベント	2.1（4）	0.5（1）
リンパ球減少症	18.7（36）	14.9（28）
リンパ球減少症（件/100 人月）	2.24	3.74
白血球減少症	5.7（11）	3.7（7）
白血球減少症（件/100 人月）	0.61	0.88

発現割合%（例数）
MedDRA/J ver.22.1

好中球減少症について、重篤例は DCyBorD 群の 1 例のみであり、治験薬の投与中止や用法・用量の変更を要したのは DCyBorD 群 5.7%（11/193 例）、CyBorD 群 3.2%（6/188 例）であった。発現割合は、サイクル 7 以降はサイクル 6 以前に比べ低下した。また、DCyBorD 群でのみ低体重グループで発現割合が高い傾向があったが、両群とも低体重グループにおいても感染症の増加はみられなかった。

貧血について、DCyBorD 群と CyBorD 群で発現割合に差はなく、サイクルの延長や投与量の調整を要した症例もわずか（DCyBorD 群 2.1%〈4/193 例〉、CyBorD 群 1.1%〈2/188 例〉）であった。

血小板減少症について、DCyBorD 群と CyBorD 群で発現割合に差はなく、重篤例は CyBorD 群 0.5%（1/188 例）のみであった。発現割合は、サイクル 7 以降はサイクル 6 以前に比べ低下した。また、DCyBorD 群では低体重グループで発生率が高い傾向がみられた。出血関連イベントは DCyBorD 群に多くみられた。両群ともほとんどは Grade 1 であり、Grade 4 のイベントはみられなかったが、DCyBorD 群 1 例に Grade 5（転帰：死亡）の肺出血がみられた。

リンパ球減少症及び白血球減少症について、DCyBorD 群と CyBorD 群で発現割合に大きな差はみられなかった。リンパ球減少症では DCyBorD 群で重篤例が 1 例認められたものの、全ての治験薬の投与中止に至った例は認められず、治験薬の投与調節を要した症例は DCyBorD 群 1.0%（2/193 例）及び CyBorD 群 1.6%（3/188 例）であった。

7.R.3.3.4　感染症

これまでに実施された DAR を投与した臨床試験において、感染症に関連した Grade 3 以上の事象、重篤な事象及び転帰死亡の症例が報告されており、2018 年 9 月 13 日までに DAR の臨床試験及び海外の製造販売後において HBV の再活性化が 15 例報告されている。以上を踏まえ、国際共同第 III 相試験における HBV の再活性化を含む感染症の発現状況を確認した。

感染症の発現割合は、概して CyBorD 群に比べ DCyBorD 群で高かったものの、発現頻度（件/100 人月）は DCyBorD 群と CyBorD 群で同程度であった（表 30）。いずれかの群で 10%以上に認められたのは上気道感染及び肺炎であり、Grade 3 以上の感染症で最も多くみられた事象も、両群とも肺炎であった。DCyBorD 群 2 例が敗血症、CyBorD 群 1 例が敗血症性ショックでそれぞれ死亡し、DCyBorD 群の敗血症 1 例が副作用と考えられた。

多くの感染症は対処可能で、両群とも治療の中止に至った症例はわずかであった。DCyBorD 群において、感染症の発生はサイクル 6 以前に比べサイクル 7 以降で減少した。

表 30　感染症の発現割合（安全性解析対象集団）

	DCyBorD 群 （193 例）	CyBorD 群 （188 例）
全感染症	65.8（127）	53.7（101）
全感染症（件/100 人月）	14.31	17.92
Grade3 又は 4 の感染症	16.6（32）	10.1（19）
Grade3 又は 4 の感染症（件/100 人月）	1.84	2.40
上気道感染	25.9（50）	11.2（21）
上気道感染（件/100 人月）	3.40	2.74
肺炎	10.9（21）	6.4（12）
肺炎（件/100 人月）	1.18	1.49
Grade3 又は 4 の肺炎	7.8（15）	4.3（8）
Grade3 又は 4 の肺炎（件/100 人月）	0.83	0.99
感染症による治療の中止	1.6（3）	0.5（1）
発症時期（週 - 中央値）	9.71	8.14

発現割合%（例数）
MedDRA/J ver.22.1

国際共同第 III 相試験において、血清学的な HBV 既感染の被験者は DCyBorD 群に 13.0%（25/193 例）及び CyBorD 群に 14.4%（27/188 例）、HBV ワクチン接種歴のある被験者は DCyBorD 群に 19.2%（37/193 例）及び CyBorD 群 19.7%（37/188 例）に登録された。既感染の被験者及び HBV ワクチン接種歴のある被験者のいずれにも、DAR-SC 投与中及び投与後に HBV 再活性化は認められなかった。なお、国際共同第 III 相試験では、規定により登録前に活動性肝炎がないことを確認した。

DAR 及び BOR に VZV 再活性化の潜在的リスクが知られている。VZV 感染予防を治験実施計画書で推奨したことを踏まえ、国際共同第 III 相試験における VZV 再活性化の発現状況を検討した。

DCyBorD 群 5.2%（10/193 例）及び CyBorD 群 6.4%（12/188 例）に VZV 再活性化がみられたが、Grade 3/4 とされたのは CyBorD 群の 1.1%（2 例）のみであった。

国際共同第 III 相試験において、DCyBorD 群 11.9%（23/193 例）及び CyBorD 群 8.5%（16/188 例）に日和見感染、DCyBorD 群 1.6%（3 例：カンジダ性敗血症、サイトメガロウイルス性腸炎及びヘルペス後神経痛各 1 例）及び CyBorD 群 1.1 %（2 例：VZV 2 例）に Grade 3/4 の日和見感染を認めたが、DAR-SC

の副作用とされた日和見感染関連事象に一定の傾向はみられなかった。

7.R.3.3.5　末梢性ニューロパチー

国際共同第 III 相試験において、末梢性ニューロパチーの発現割合は CyBorD 群に比べ DCyBorD 群で高い傾向にあったが、Grade 3 又は 4 の事象の発現割合は同等であり、DAR-SC の副作用に治験中止例は認めなかった。事象は両群ともサイクル 3～6 で最も多く発生し、サイクル 7 以降減少した（表 31）。

表 31　末梢性ニューロパチーの発現割合（安全性解析対象集団）

	DCyBorD 群 （193 例）	CyBorD 群 （188 例）
ベースライン時に末梢性神経系病変を有していた被験者	16.4（32）	12.4（24）
全末梢性ニューロパチー	33.7（65）	21.3（40）
Grade3 又は 4 の末梢性ニューロパチー	3.1（6）	2.7（5）

発現割合%（例数）
MedDRA/J ver.22.1

7.R.3.3.6　心血管障害

国際共同第 III 相試験において、心血管障害の発現割合は CyBorD 群に比べ DCyBorD 群で高い傾向にあった（7.R.3.3.2）。いずれかの群で 5%以上にみられた心血管障害は、心不全及びうっ血性心不全[13)]（DCyBorD 群 8.8%〈17/193 例〉及び CyBorD 群 7.4%〈14/188 例〉）、動悸（DCyBorD 群 5.7%〈11/193 例〉及び CyBorD 群 3.2%〈6/188 例〉）及び心房細動（DCyBorD 群 5.7%〈11/193 例〉及び CyBorD 群 2.1%〈4/188 例〉）であった。重篤な心臓障害が認められた被験者のうち、DCyBorD 群 100%（30/30 例）、CyBorD 群 96.0%（24/25 例）はベースライン時に心血管障害を合併しており、両群ともアミロイドーシス関連心筋障害が心血管障害の有害事象の主な原因と考えられた。

申請者は、国際共同第 III 相試験において、CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で心臓障害、骨髄抑制及び感染症が多く認められたことについて、以下のように説明した。当該試験で認められた心臓障害は、主に原疾患である全身性 AL アミロイドーシスに関連する心筋症に起因するものであり、CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で治験薬投与期間が長くなることも影響したと考える。骨髄抑制及び感染症については、DAR、CPA、BOR 及び DEX の既知の安全性プロファイルから予測可能である。注目すべき有害事象のうち、臨床試験において DCyBorD 群で一定数認められた Infusion reaction、血球減少、感染症、末梢性ニューロパチー等や、臨床試験で一定数認められ、かつ BOR の既知のリスクである心不全の発現状況について、製造販売後調査で引き続き情報収集する。

機構は、全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした国際共同第 III 相試験における安全性解析対象集団の有害事象の発現状況について、DAR の作用機序や既知のリスクから想定した特に注目すべき有害事象も含め、DAR-SC の現行の添付文書の注意喚起を継続するとともに、本疾患について十分に知識・経験を持つ医師のもとで DCyBorD レジメンでの治療を行うことで、臨床的に問題となるような安全性上のリスクは認めないことを確認した。日本人集団においても、症例数が少なく、安全性に関する情報が十分に得られたとはいえないことに留意する必要はあるものの、有害事象の発現状況に全集団との大きな違いはないことを確認した。また、注目すべき有害事象のうち、申請者が製販後調査で情報収集すると説明している事象は妥当と考える。

[13)] 各 PT を合計し算出

7.R.4　効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、DCyBorD レジメンの治療対象及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

DAR は CD38 を特異的に認識する IgG1κ 完全ヒト型モノクローナル抗体である。CD38 は正常細胞に比べ MM を含む造血器腫瘍の腫瘍細胞で高発現しており、DAR は CD38 を発現する腫瘍細胞の増殖を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。DAR 点滴静注製剤は、本邦において、MM を効能・効果として 2017 年に承認を取得している。さらに、点滴静注製剤による infusion reaction のリスク及び容量負荷による心臓障害合併患者に対するリスクの軽減のため rHuPH20 を配合した DAR-SC の開発を行い、本邦において、2021 年 3 月に MM を効能・効果として製造販売承認を取得している。

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、MM 患者にみられる CD38 陽性形質細胞のモノクローナルな増殖が全身性 AL アミロイドーシス患者においても報告されていることから、DAR 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た。

国際共同第 III 相試験において対照とされた CyBorD レジメンは、海外において、未治療の全身性 AL アミロイドーシス軽症例の移植前導入療法又は中リスク例の治療選択肢とされている（NCCN ガイドライン〈v1.2020〉、Br J Haematol 2015; 168: 186-206 等）。また、国内において、CyBorD レジメンは初回治療非奏効例又は再発性の全身性アミロイドーシスに対する治療選択肢とされている（造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補改訂［2020 年 4 月］　一般社団法人　日本血液学会、Int J Hematol 2015; 101: 133-9 等）。

国際共同第 III 相試験において、主要評価項目である DCyBorD 群の CR 率が CyBorD レジメンの CR 率に対し統計学的に有意であったことから、未治療の全身性 AL アミロイドーシスに対する CyBorD レジメンにおける DAR-SC の上乗せ効果が検証された（7.R.2）。CyBorD レジメンの CR 率は試験計画時に想定された 25%（Blood 2015; 126: 612-5）よりやや低いものの、DAR-SC の上乗せ効果は、試験計画時に仮定された 15%を上回ったことから、DCyBorD レジメンについて臨床的意義のある結果が示されたと考えられた。また、いずれの部分集団においても概ね結果は同様であり、日本人集団でも主要評価項目について全集団との一貫性が示されたことから、日本人集団においても DCyBorD レジメンの有効性が期待できると考えられた。

安全性については、DCyBorD 群は CyBorD 群と比べ問題となる傾向は認められず、日本人集団の安全性プロファイルも臨床的に問題となる傾向は認められていないと考えた（7.R.3）。

以上の国際共同第 III 相試験の結果を踏まえ、効能・効果を「全身性 AL アミロイドーシス」として承認申請した。

なお、海外の診療ガイドラインでは、再発した全身性 AL アミロイドーシスの患者に対しては、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されており、未治療の全身性 AL アミロイドーシスで有効性が検証された DCyBorD レジメンは、再発した全身性 AL アミロイドーシス患者での治療選択肢の一つとなると考えられた。

機構は、以下のように考える。

未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に実施した国際共同第 III 相試験において DCyBorD 群の有効性が検証され、安全性は許容可能であったことから、DAR-SC、CPA、BOR 及び DEX の 4 剤の効能・効果をいずれも「全身性 AL アミロイドーシス」とすることは差し支えない。なお、海外診療ガイドラインの記載を踏まえ、再発例や DCyBorD レジメン以外の初回治療での非奏効例に対する使用を敢えて制限する必要はない。

7.R.5　用法・用量について

7.R.5.1　DAR-SC

申請者は、DAR-SC の用法・用量の設定について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験における用量について、MM 患者を対象とした海外第 Ib 相用量漸増試験（54767414MMY1004 試験）においてDAR 1,800 mg 皮下投与の忍容性が確認できたこと並びに MM 患者を対象とした国内第 I 相試験において当該用量の日本人に対する忍容性、安全性及び薬物動態を確認できたことから、DAR の用量を 1,800 mg と設定した。また、用法について、MM 患者を対象とした検証的試験（3012 試験）において、DAR-SC の有効性が検証され、安全性が確認されたことから、当該試験の用法に基づき設定した。

以上を踏まえ、DCyBorD レジメンにおける DAR-SC について、国際共同第 III 相試験で検証された用法・用量に基づき、申請用法・用量を以下のように設定した。

＜申請用法・用量＞
他の薬剤との併用において、通常成人には、ダラツムマブ（遺伝子組換え）として 1 回 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）として 30,000 単位（2,000 単位/mL）を皮下注射する。
投与間隔は、1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与とする。

なお、DAR-SC の投与間隔、投与間隔の変更時期、DAR-SC と併用する薬剤等について、臨床成績の項を参照して判断する旨を添付文書において注意喚起することが適切であると考える。

機構は、国際共同第 III 相試験の試験計画で規定された用法・用量、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項で検討した結果に基づき、申請者の提示に準じて以下のとおり設定することは差し支えないと考える。また、申請者の提案のとおり、DAR-SC の投与間隔、投与間隔の変更時期、DAR-SC と併用する薬剤等について、臨床成績の項を参照して判断する旨を添付文書において注意喚起することが必要であると考える。

【用法・用量】
他の薬剤との併用において、通常、成人には本剤 1 回 15 mL（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として 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）として 30,000 単位（2,000 単位/mL））を皮下投与する。
投与間隔は、1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与とする。

7.R.5.2　CPA、BOR 及び DEX

申請者は、CPA、BOR 及び DEX の用法・用量の設定について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験における用法・用量について、全身性 AL アミロイドーシスに対する CyBorD レジメンを評価した診療ガイドラインで引用されている主要な公表論文（Blood 2012; 119: 4387-90、Blood 2012; 119: 4391-4 等）の用法・用量に基づき設定した。

以上を踏まえ、DCyBorD レジメンにおける CPA、BOR 及び DEX について、国際共同第 III 相試験で検証された用法・用量に基づいて、申請用法・用量を以下のように設定した。

＜申請用法・用量＞

- CPA

  「注射用エンドキサン 100 mg」及び「注射用エンドキサン 500 mg」

  他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を静脈内注射する。投与量の上限は、1 回量として 500 mg とする。

  「エンドキサン錠 50 mg」

  他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を経口投与する。投与量の上限は、1 回量として 500 mg とする。

- BOR

  他の薬剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m^2（体表面積）を 1、8、15、22 日目に皮下投与する。28 日間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで投与を繰り返す。注射部位反応が発現した場合には、静脈内投与することもできる。

- DEX

  他の薬剤との併用において、通常、成人にはデキサメタゾンとして 1 日 40 mg を 1、8、15、22 日目に投与する。28 日を 1 サイクルとして、最大 6 サイクルまで投与を繰り返す。

機構は、国際共同第 III 相試験の試験計画で規定された用法・用量、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項で検討した結果に基づき、申請者の提示のとおり用法・用量を設定することは差し支えないと考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、DAR-SC 及び BOR について、製造販売後に表 32 のような特定使用成績調査を計画している（DAR-SC 及び BOR で同一の調査）。なお、CPA 及び DEX については、既存効能において販売開始から一定の期間に及ぶ豊富な使用実績があること等も踏まえ、製造販売後に新たな使用成績調査は実施せず、DAR-SC 及び BOR の特定使用成績調査の中で、併用剤の安全性として情報を収集する予定である。

表 32 特定使用成績調査計画骨子（案）

目　　的	**全身性 AL アミロイドーシスの患者を対象に，DAR-SC・CPA・BOR・DEX 併用時の使用実態下における安全性について検討する。**
調査方法	**中央登録方式**
対象患者	**全身性 AL アミロイドーシス患者**
目標症例数	**120 例（登録目標症例数として）**
観察期間	**最長 52 週間**
主な調査項目	**患者背景、全身性 AL アミロイドーシスに対する前治療歴、DAR-SC 及び BOR 投与記録、全身性 AL アミロイドーシスに対する薬物療法、観察期間終了時状況（DAR-SC 及び BOR 投与状況、血液学的奏効）、安全性評価、併用薬物療法（有害事象関連）、検査（有害事象関連）**

機構は、DAR-SC について、MM 患者を対象とした臨床試験と同様に、低体重患者において血球減少に係る有害事象の発現割合が高いこと及び現在実施中の MM 患者を対象とした製造販売後調査において低体重患者の安全性を安全性検討事項に設定していることを踏まえ、全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした製造販売後調査においても、低体重患者の安全性について情報収集する必要があると考えるが、製造販売後調査計画等の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、DCyBorD レジメンの全身性 AL アミロイドーシスに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。DCyBorD レジメンは全身性 AL アミロイドーシスにおける新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 3 年 7 月 14 日

申請品目

［販　売　名］　①ダラキューロ配合皮下注
②ベルケイド注射用 3 mg
③注射用エンドキサン 100 mg、注射用同 500 mg、④同錠 50 mg
⑤デカドロン錠 0.5 mg、同錠 4 mg

［一　般　名］　①ダラツムマブ（遺伝子組換え）／ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
②ボルテゾミブ
③･④シクロホスファミド水和物
⑤デキサメタゾン

［申　請　者］　①･②ヤンセンファーマ株式会社
③･④塩野義製薬株式会社
⑤日医工株式会社

［申請年月日］　①令和 3 年 6 月 14 日
②令和 2 年 11 月 30 日
③･④令和 2 年 12 月 18 日
⑤令和 2 年 12 月 11 日

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1　有効性、安全性、効能・効果、用法・用量等について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。以上より、機構は、DCyBorD レジメンの各薬剤について、【効能・効果】は承認申請どおりとし、＜効能・効果に関連する注意＞、【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する注意＞は一部記載整備を行い以下のようにすることが適切と考えた。

- ダラキューロ配合皮下注

【効能・効果】

1. 多発性骨髄腫
2. 全身性 AL アミロイドーシス

（下線部追加）

＜効能・効果に関連する注意＞

＜多発性骨髄腫＞

「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＜全身性 AL アミロイドーシス＞

「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

（下線部追加）

【用法・用量】

1. 多発性骨髄腫

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には本剤 1 回 15 mL（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として 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）として 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、以下の A 法又は B 法の投与間隔で皮下投与する。

A 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

B 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

2. 全身性 AL アミロイドーシス

他の薬剤との併用において、通常、成人には本剤 1 回 15 mL（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として 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）として 30,000 単位（2,000 単位/mL））を皮下投与する。

投与間隔は、1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

（下線部追加）

＜用法・用量に関連する注意＞

＜効能共通＞

- 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- ~~本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知した上で選択すること。~~
- ~~ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン併用の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。~~
- 本剤投与による infusion reaction を軽減させるために、本剤投与開始 1～3 時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性の infusion reaction を軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。
- Infusion reaction が発現した場合、以下のように、本剤の投与中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。なお、Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。
  - ・Grade 3 の infusion reaction が 3 回発現した場合は本剤の投与を中止すること。
  - ・Grade 4 の infusion reaction が発現した場合は本剤の投与を中止すること。

＜多発性骨髄腫＞

・ 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知した上で選択すること。
・ ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン併用の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。

＜全身性 AL アミロイドーシス＞
・ 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する薬剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

（下線部追加、取消し線部削除）

• ベルケイド注射用 3 mg

【効能・効果】

1. 多発性骨髄腫
2. マントル細胞リンパ腫
3. 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
4. 全身性 AL アミロイドーシス

（下線部追加）

＜効能・効果に関連する注意＞

〈多発性骨髄腫~~及び~~、マントル細胞リンパ腫及び全身性 AL アミロイドーシス〉

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

（下線部追加、取消し線部削除）

【用法・用量】

1. 多発性骨髄腫

通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m^2（体表面積）を以下の A 法又は B 法で静脈内投与又は皮下投与する。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。

A 法：

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、週 2 回、2 週間（1、4、8、11 日目）投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、2 又は 8 サイクルまで投与を繰り返す。3 又は 9 サイクル以降は、週 1 回、2 週間（1、8 日目）投与し、13 日間休薬（9～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、18 サイクルまで投与を繰り返す。週 1 回投与への移行時期は併用する抗悪性腫瘍剤を考慮して選択すること。

B 法（再発又は難治性の場合に限る）：

週 2 回、2 週間（1、4、8、11 日目）投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。8 サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週 1 回、4 週間（1、8、15、22 日目）投与した後、13 日間休薬（23～35 日目）する。この 5 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。

2. マントル細胞リンパ腫

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m^2（体表面積）を1、4、8、11日目に静脈内投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、6サイクルまで（6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は8サイクルまで）投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。

3. 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

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m^2（体表面積）を1、4、8、11日目に静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。

4. 全身性ALアミロイドーシス

他の薬剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3 mg/m^2（体表面積）を1、8、15、22日目に皮下投与する。28日間を1サイクルとし、6サイクルまで投与を繰り返す。注射部位反応が発現した場合には、静脈内投与することもできる。

（下線部追加）

＜用法・用量に関連する注意＞

＜効能共通＞

・ 未治療の多発性骨髄腫、~~及び~~マントル細胞リンパ腫及び全身性ALアミロイドーシスに対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

＜多発性骨髄腫＞

・ 週1回投与への移行時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

＜全身性ALアミロイドーシス＞

・ 本剤と併用する薬剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

＜マントル細胞リンパ腫＞

・ 本剤を含むがん化学療法については、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。
・ 皮下投与の臨床試験成績は得られていない。
・ 本剤の投与については、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。

＜多発性骨髄腫、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及び全身性ALアミロイドーシス＞

・Grade 3/4※の副作用の場合（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）

Grade 3以上の非血液毒性（末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く）又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与量（0.7 mg/m^2）でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。

Grade 3/4 の副作用（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）に対する減量の目安

副作用発現時の投与量	減量の目安
1.3 mg/m^2	1.0 mg/m^2
1.0 mg/m^2	0.7 mg/m^2
0.7 mg/m^2	投与中止

・末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について

本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法及び用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。

末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法及び用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade※（症状）	用法及び用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わない Grade 1 （症状がない；深部腱反射の低下又は知覚異常）	なし
疼痛を伴う Grade 1 又は Grade 2（中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限）	1.3 mg/m^2 の場合 1.0 mg/m^2 へ減量又は 1.0 mg/m^2 の場合 0.7 mg/m^2 へ減量
疼痛を伴う Grade 2 又は Grade 3 （高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限）	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7 mg/m^2 に減量した上で週 1 回投与に変更
Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する）	投与中止

＜マントル細胞リンパ腫＞

新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。

・血小板数が 100,000/μL 以上、好中球数が 1,500/μL 以上及びヘモグロビン値が 8g/dL 以上であること。

・非血液毒性が Grade 1※又は投与前値に回復していること。

副作用発現時の用法及び用量変更の目安

副作用	用法及び用量変更の目安
発熱を伴う Grade 3 以上の好中球減少症、7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症、血小板数 10,000/μL 未満が発現した場合	好中球数が 750/μL 以上、血小板数が 25,000/μL 以上に回復するまで最長 2 週間本剤を休薬する。 ・本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。 ・副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を 1 段階減量して投与する。（1.3 mg/m^2 の場合 1.0 mg/m^2 へ減量、1.0 mg/m^2 の場合 0.7 mg/m^2 へ減量）
本剤投与日（各サイクルの第 1 日目以外）に血小板数が 25,000/μL 未満又は好中球数が 750/μL 未満の場合	本剤の投与を最長 2 日間延期し、2 日を越える延期を要する場合は本剤を休薬する。

Grade 3 以上の非血液毒性が発現した場合（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）	Grade 2 以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を 1 段階減量して投与する。（1.3 mg/m^2 の場合 1.0 mg/m^2 へ減量、1.0 mg/m^2 の場合 0.7 mg/m^2 へ減量）
末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合	「・末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。

※NCI-CTCAE v4.0

（下線部追加、取消し線部削除）

- 注射用エンドキサン 100 mg、注射用同 500 mg、同錠 50 mg

＜注射用エンドキサン 100 mg、注射用同 500 mg＞

【効能・効果】

1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺癌、乳癌、急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍

ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。

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、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

3. 褐色細胞腫

4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療

急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患 : Fanconi 貧血、Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）

5. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

6. 全身性 AL アミロイドーシス

7~~6~~. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎／皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

（下線部追加、取消し線部削除）

＜効能・効果に関連する注意＞

＜遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療＞

それぞれの疾患に対する治療の現状と造血幹細胞移植を実施するリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤を適応すること。

（現行記載から変更なし）

【用法・用量】

1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

（1）単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 100 mg を連日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は 1 日量を 200 mg に増量する。

総量 3,000～8,000 mg を投与するが、効果が認められたときは、できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は、2～3 日おきに投与し、正常の 1/2 以下に減少したときは、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。

間欠的には、通常成人 300～500 mg を週 1～2 回静脈内に注射する。

必要に応じて筋肉内、胸腔内、腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。

また、病巣部を灌流する主幹動脈内に 1 日量 200～1,000 mg を急速に、あるいは、持続的に点滴注入するか、体外循環を利用して 1 回 1,000～2,000 mg を局所灌流により投与してもよい。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

（2）他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

悪性リンパ腫に用いる場合、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 750 mg/m^2（体表面積）を間欠的に静脈内投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

（1）ドキソルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 600 mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4 クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

（2）エピルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 600 mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4～6 クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

（3）エピルビシン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500 mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4～6 クール繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

3. 褐色細胞腫

ビンクリスチン硫酸塩、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 750 mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

4. 造血幹細胞移植の前治療

（1）急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の場合
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 60 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 2 日間投与する。
（2）重症再生不良性貧血の場合
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 50 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間投与する。
（3）悪性リンパ腫の場合
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 50 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間投与する。患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。
（4）遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）の場合
通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 50 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間又は 1 日 1 回 60 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 2 日間投与するが、疾患及び患者の状態により適宜減量する。Fanconi 貧血に投与する場合には、細胞の脆弱性により、移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので、総投与量 40 mg/kg（5～10 mg/kg を 4 日間）を超えないこと。

5. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置
再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

6. 全身性 AL アミロイドーシス
他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を静脈内注射する。投与量の上限は、1 回量として 500 mg とする。

7~~6~~. 治療抵抗性のリウマチ性疾患
成人：通常、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500～1000 mg/m^2（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を 4 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。
小児：通常、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500 mg/m^2（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を 4 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

（下線部追加）

＜用法・用量に関連する注意＞
＜造血幹細胞移植の前治療＞
- 肥満患者には、投与量が過多にならないように、標準体重から換算した投与量を考慮すること。
- 泌尿器系障害の発現抑制のため、投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように、1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。患者の年齢及び状態を考慮し、輸液の量を調節すること。

＜褐色細胞腫＞

・　本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。

＜悪性リンパ腫＞

・　本剤の投与量、投与スケジュール等については、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

（現行記載から変更なし）

＜エンドキサン錠 50 mg＞

【効能・効果】

1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳癌
急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍
ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。
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、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

2. 全身性 AL アミロイドーシス

3~~2~~. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎／皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

4~~3~~. ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）

（下線部追加、取消し線部削除）

＜効能・効果に関連する注意＞

＜ネフローゼ症候群＞

診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

（現行記載から変更なし）

【用法・用量】

1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

（1）単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 100～200 mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

（2）他の抗腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

2. 全身性 AL アミロイドーシス

他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を経口投与する。投与量の上限は、1 回量として 500 mg とする。

32. 治療抵抗性のリウマチ性疾患
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100 mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

43. ネフローゼ症候群
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100 mg を 8～12 週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
通常、小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 2～3 mg/kg を 8～12 週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、通常 1 日 100 mg までとする。原則として、総投与量は 300 mg/kg までとする。

（下線部追加、取消し線部削除）

＜用法・用量に関連する注意＞
＜ネフローゼ症候群＞
本剤の投与スケジュールについて、国内のガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

（現行記載から変更なし）

- デカドロン錠 0.5 mg、同錠 4 mg

【効能・効果】
慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症、下垂体抑制試験
関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛
エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症
ネフローゼ及びネフローゼ症候群
うっ血性心不全
気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病
重症感染症（化学療法と併用する）
溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血
限局性腸炎、潰瘍性大腸炎
重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）

劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）
サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）
肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）（抗結核剤と併用する）、結核性髄膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性腹膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性心のう炎（抗結核剤と併用する）
脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞踏病、顔面神経麻痺、脊髄蜘網膜炎
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）及び類似疾患（近縁疾患）、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移
抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）
特発性低血糖症
原因不明の発熱
副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲
蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）
強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）
卵管整形術後の癒着防止
前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結
★湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、★痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、★乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、★掌蹠膿疱症（重症例に限る）、★扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（★多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、★円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、★紅皮症（ヘブラ紅色粃糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粃糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ
内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対

症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症
急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法
難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）
嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎
全身性 AL アミロイドーシス

★：外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること

（下線部追加）

＜効能・効果に関連する注意＞
設定なし

【用法・用量】
デキサメタゾンとして、通常成人 1 日 0.5～8 mg を 1～4 回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）の場合：通常、成人にはデキサメタゾンとして 1 日 4～20 mg を 1～2 回に分割経口投与する。
ただし、1 日最大 20 mg までとする。

全身性 AL アミロイドーシスの場合：他の薬剤との併用において、通常、成人にはデキサメタゾンとして 1 日 40 mg を 1、8、15、22 日目に投与する。28 日を 1 サイクルとして、最大 6 サイクルまで投与を繰り返す。

（下線部追加）

＜用法・用量に関連する注意＞
設定なし

1.2　医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、現時点における DAR-SC 及び BOR の医薬品リスク管理計画（案）について、それぞれ表 33 及び表 35 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 34 及び表 36 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 37 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。また、CPA 及び DEX については、既存効能において販売開始から一定の期間に及ぶ豊富な使用実績があること等から、製造販売後に新たな使用成績調査の実施は不要であり、新たに RMP を作成する必要はないと判断した。なお、DAR-SC 及び

BOR の特定使用成績調査の中で、CPA 及び DEX の併用薬としての安全性を確認することも妥当と判断した。

- ダラキューロ配合皮下注

表 33　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ Infusion reaction ・ 間接クームス試験への干渉 ・ 骨髄抑制 ・ 感染症 ・ 腫瘍崩壊症候群	・ 間質性肺疾患 ・ 溶血	・ 低体重患者における安全性
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

（既存の RMP から変更なし）

表 34　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 特定使用成績調査（多発性骨髄腫） ・ 製造販売後臨床試験（未治療の多発性骨髄腫） ・ 特定使用成績調査（全身性 AL アミロイドーシス） ・ 製造販売後臨床試験（全身性 AL アミロイドーシス）[a)]	・ 医療従事者向け資材の提供 ・ 患者向け資材の提供 ・ 輸血検査部門向け資材の提供

a）DCyBorD レジメンの各薬剤の承認取得後に国際共同第 III 相試験（AMY3001）を製造販売後臨床試験に切り替えて継続する。

（下線部追加）

- ベルケイド注射用 3 mg

表 35　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 末梢神経障害 ・ 自律神経ニューロパチー ・ 骨髄抑制 ・ 感染症 ・ 心障害 ・ 肺障害 ・ 腫瘍崩壊症候群 ・ 可逆性後白質脳症症候群 ・ 視神経症及び視力障碍 ・ 肝機能障害 ・ 低血圧 ・ イレウス ・ 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）	・ 肺高血圧症 ・ ギラン・バレー症候群	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性（マントル細胞リンパ腫）		

（既存の RMP から変更なし）

表 36　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 使用成績調査（マントル細胞リンパ腫） ・ 特定使用成績調査（全身性 AL アミロイドーシス）	・ 医療従事者向け資材による情報提供

（下線部追加）

- ダラキューロ配合皮下注及びベルケイド注射用 3 mg 共通

表 37　特定使用成績調査計画骨子（案）

目　　的	**全身性 AL アミロイドーシスの患者を対象に，DAR-SC・CPA・BOR・DEX 併用時の使用実態下における安全性について検討する。**
調査方法	**中央登録方式**
対象患者	**全身性 AL アミロイドーシス患者**
目標症例数	**120 例（登録目標症例数として）**
観察期間	**最長 52 週間**
主な調査項目	**患者背景、全身性 AL アミロイドーシスに対する前治療歴、DAR-SC 及び BOR 投与記録、全身性 AL アミロイドーシスに対する薬物療法、観察期間終了時状況（DAR-SC 及び BOR 投与状況、血液学的奏効）、安全性評価、併用薬物療法（有害事象関連）、検査（有害事象関連）**

2.　総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間について、ダラキューロ配合皮下注及びベルケイド注射用 3 mg については、追加される効能・効果が希少疾病用医薬品に指定されていることから、10 年と設定することが適当と判断する。

- ダラキューロ配合皮下注

［効能・効果］

1. 多発性骨髄腫

2. 全身性 AL アミロイドーシス

（下線部追加）

［用法・用量］

1. 多発性骨髄腫

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には本剤 1 回 15 mL（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として 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）として 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、以下の A 法又は B 法の投与間隔で皮下投与する。

A 法：1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

B 法：1 週間間隔、3 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

2. 全身性 AL アミロイドーシス

他の薬剤との併用において、通常、成人には本剤 1 回 15 mL（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として 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）として 30,000 単位（2,000 単位/mL））を皮下投与する。

投与間隔は、1 週間間隔、2 週間間隔及び 4 週間間隔の順で投与する。

（下線部追加）

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

- ベルケイド注射用 3 mg

［効能・効果］

1. 多発性骨髄腫

2．マントル細胞リンパ腫
3．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
4．全身性 AL アミロイドーシス

（下線部追加）

［用法・用量］
1．多発性骨髄腫
通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m^2（体表面積）を以下の A 法又は B 法で静脈内投与又は皮下投与する。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。
A 法：
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、週 2 回、2 週間（1、4、8、11 日目）投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、2 又は 8 サイクルまで投与を繰り返す。3 又は 9 サイクル以降は、週 1 回、2 週間（1、8 日目）投与し、13 日間休薬（9～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、18 サイクルまで投与を繰り返す。週 1 回投与への移行時期は併用する抗悪性腫瘍剤を考慮して選択すること。
B 法（再発又は難治性の場合に限る）：
週 2 回、2 週間（1、4、8、11 日目）投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。8 サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週 1 回、4 週間（1、8、15、22 日目）投与した後、13 日間休薬（23～35 日目）する。この 5 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。
2．マントル細胞リンパ腫
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m^2（体表面積）を 1、4、8、11 日目に静脈内投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで（6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は 8 サイクルまで）投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。
3．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
通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m^2（体表面積）を 1、4、8、11 日目に静脈内投与又は皮下投与した後、10 日間休薬（12～21 日目）する。この 3 週間を 1 サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低 72 時間空けて投与すること。
4．全身性 AL アミロイドーシス
他の薬剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、ボルテゾミブとして 1.3 mg/m^2（体表面積）を 1、8、15、22 日目に皮下投与する。28 日間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで投与を繰り返す。注射部位反応が発現した場合には、静脈内投与することもできる。

（下線部追加）

［承 認 条 件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

- 注射用エンドキサン 100 mg、注射用同 500 mg

［効能・効果］

1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、肺癌、乳癌、急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍

ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。

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、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）

3. 褐色細胞腫

4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療

急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、重症再生不良性貧血、悪性リンパ腫、遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血、Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）

5. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

6. 全身性 AL アミロイドーシス

~~7~~6. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患

全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎／皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

（下線部追加、取消し線部削除）

［用法・用量］

1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

（1）単独で使用する場合

通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 100 mg を連日静脈内に注射し、患者が耐えられる場合は 1 日量を 200 mg に増量する。

総量 3,000～8,000 mg を投与するが、効果が認められたときは、できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は、2～3 日おきに投与し、正常の 1/2 以下に減少したときは、一時休薬し、回復を待って再び継続投与する。

間欠的には、通常成人 300～500 mg を週 1～2 回静脈内に注射する。

必要に応じて筋肉内、胸腔内、腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。

また、病巣部を灌流する主幹動脈内に 1 日量 200～1,000 mg を急速に、あるいは、持続的に点滴注入するか、体外循環を利用して 1 回 1,000～2,000 mg を局所灌流により投与してもよい。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

（2）他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合

単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

悪性リンパ腫に用いる場合、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 750 mg/m^2（体表面積）を間欠的に静脈内投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
（1）ドキソルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 600 mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4 クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
（2）エピルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 600 mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4～6 クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。
（3）エピルビシン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500 mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後、20 日間休薬する。これを 1 クールとし、4～6 クール繰り返す。
なお、年齢、症状により適宜減量する。

3. 褐色細胞腫
ビンクリスチン硫酸塩、ダカルバジンとの併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 750 mg/m^2（体表面積）を静脈内投与後、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。

4. 造血幹細胞移植の前治療
（1）急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群の場合
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 60 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 2 日間投与する。
（2）重症再生不良性貧血の場合
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 50 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間投与する。
（3）悪性リンパ腫の場合
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 50 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間投与する。患者の状態、併用する薬剤により適宜減量すること。
（4）遺伝性疾患（免疫不全、先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich 症候群、Hunter 病等）の場合
通常、シクロホスファミド（無水物換算）として、1 日 1 回 50 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 4 日間又は 1 日 1 回 60 mg/kg を 2～3 時間かけて点滴静注し、連日 2 日間投与するが、疾患及び患者の状態により適宜減量する。Fanconi 貧血に投与する場合には、細胞の脆弱性により、移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので、総投与量 40 mg/kg（5～10 mg/kg を 4 日間）を超えないこと。

5. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置

再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

6. 全身性 AL アミロイドーシス
他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を静脈内注射する。投与量の上限は、1 回量として 500 mg とする。

~~7~~6. 治療抵抗性のリウマチ性疾患
成人：通常、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500～1000 mg/m^2（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を 4 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。
小児：通常、シクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 1 回 500 mg/m^2（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を 4 週間とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。

（下線部追加）

- エンドキサン錠 50 mg

［効能・効果］
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳癌
急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍
ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。
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、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫
2. 全身性 AL アミロイドーシス
~~3~~2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎／皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患
~~4~~3. ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）

（下線部追加、取消し線部削除）

［用法・用量］
1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解
（1）単独で使用する場合
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 100～200 mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
（2）他の抗腫瘍剤と併用する場合
単独で使用する場合に準じ、適宜減量する。

2. 全身性 AL アミロイドーシス

他の薬剤との併用において、通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として週 1 回 300 mg/m^2（体表面積）を経口投与する。投与量の上限は、1 回量として 500 mg とする。

32. 治療抵抗性のリウマチ性疾患
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100 mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

43. ネフローゼ症候群
通常、成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100 mg を 8～12 週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
通常、小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 2～3 mg/kg を 8～12 週間経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、通常 1 日 100 mg までとする。原則として、総投与量は 300 mg/kg までとする。

（下線部追加、取消し線部削除）

- デカドロン錠 0.5 mg、同錠 4 mg

［効能・効果］
慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症、下垂体抑制試験
関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛
エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症
ネフローゼ及びネフローゼ症候群
うっ血性心不全
気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病
重症感染症（化学療法と併用する）
溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血
限局性腸炎、潰瘍性大腸炎
重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）
劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）
サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）

肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）（抗結核剤と併用する）、結核性髄膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性腹膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性心のう炎（抗結核剤と併用する）
脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞踏病、顔面神経麻痺、脊髄蜘網膜炎
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）及び類似疾患（近縁疾患）、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移
抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）
特発性低血糖症
原因不明の発熱
副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲
蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）
強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）
卵管整形術後の癒着防止
前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結
★湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、★痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、★乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、★掌蹠膿疱症（重症例に限る）、★扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（★多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、★円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、★紅皮症（ヘブラ紅色粃糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粃糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ
内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症
急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法
難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）

嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎
全身性 AL アミロイドーシス

★：外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること

（下線部追加）

［用法・用量］
デキサメタゾンとして、通常成人 1 日 0.5～8 mg を 1～4 回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）の場合：通常、成人にはデキサメタゾンとして 1 日 4～20 mg を 1～2 回に分割経口投与する。
ただし、1 日最大 20 mg までとする。

全身性 AL アミロイドーシスの場合：他の薬剤との併用において、通常、成人にはデキサメタゾンとして 1 日 40 mg を 1、8、15、22 日目に投与する。28 日を 1 サイクルとして、最大 6 サイクルまで投与を繰り返す。

（下線部追加）

以上

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AL	Amyloid light chain	免疫グロブリン軽鎖
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCT	Autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BOR	Bortezomib	ボルテゾミブ
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CL/F	Apparent clearance	みかけのクリアランス
CPA	Cyclophosphamide	シクロホスファミド水和物
CR	Complete response	完全奏効
CrCl	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CV	Coefficient of variation	変動係数
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
DAR	Daratumumab（genetical recombination）	ダラツムマブ（遺伝子組換え）
DAR-SC	－	rHuPH20 を配合した DAR の皮下注製剤又はダラキューロ配合皮下注
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
DEX	Dexamethasone	デキサメタゾン
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
FISH	Fluorescence *in situ* hybridization	蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション
FLC	Free light chains	遊離軽鎖
γ-GTP	Gamma glutamyltransfesase	γ－グルタミルトランスフェラーゼ
HBD	Alpha hydroxybutyric acid dehydrogenase	α－ヒドロキシ酪酸デヒドロゲナーゼ
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
Hs-cTnT	High sensitivity cardiac troponin T	高感度心筋トロポニン T
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IPCW	Inverse probability of censoring weights	－
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
L 鎖	Light chain	軽鎖
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
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
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Systemic Light Chain Amyloidosis	－
NF-κB	Nuclear Factor-kappa B	核内因子 κB
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
PS	Performance status	全身状態
PT	Preferred term	基本語
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）
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
V/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
VGPR	Very good partial response	最良部分奏効
VZV	Varicella Zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国際共同第 III 相試験	－	未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に DCyBorD レジメンの有効性及び安全性の検討を目的とした国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.1-1：試験番号 AMY3001 試験）