

審査報告書

令和7年10月8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] ダラキューロ配合皮下注
[一 般 名] 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）
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和7年2月14日
[剤 形 ・ 含 量] 1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 単位を含有する注射剤
[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] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延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、以下の承認条件を付した上で、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]

1. 多発性骨髄腫
2. 全身性 AL アミロイドーシス
3. 高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延

（下線部追加）

[用法及び用量]

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とする。

3. 高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延

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。28 日間を 1 サイクルとし、第 1 及び 2 サイクルは 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、第 3～6 サイクルは 2 週間間隔で 2 回（1、15 日目）、第 7 サイクル以降は 4 週間間隔で 1 回（1 日目）皮下投与する。ただし、投与期間は 3 年間までとする。

（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。

審査報告 (1)

令和 7 年 9 月 5 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] ダラキューロ配合皮下注
- [一 般 名] 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）
- [申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 2 月 14 日
- [剤形・含量] 1 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 単位を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果]
1. 多発性骨髄腫
 2. 全身性 AL アミロイドーシス
 3. 高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫

(下線部追加)

[申請時の用法・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とする。

3. 高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫

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。

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	5
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	32
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	32

[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

1.1 申請品目の概要

本剤は、デンマーク Genmab 社により創製された Dara と米国 Halozyme Therapeutics 社により創製された rHuPH20 を含有する配合剤である。Dara は、ヒト CD38 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。また、rHuPH20 は、結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解する酵素であり、rHuPH20 を配合することで、大容量の薬剤を短時間で投与することが可能となり、薬剤を点滴静注した際と比較して、投与時間の短縮による患者負担の軽減が期待できると考えられている。本剤は、rHuPH20 によりヒアルロン酸が加水分解され、皮下組織における浸透性が増加することで（J Control Release 2006; 114: 230-41 等）、拡散吸収された Dara が異常形質細胞の細胞膜上で発現する CD38 に結合し、CDC、ADCP 及び ADCC 活性を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、本剤は 2021 年 3 月に「多発性骨髄腫」を効能・効果として承認され、2021 年 8 月に「全身性 AL アミロイドーシス」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

高リスクの SMM に係る本剤の臨床開発として、米国 Janssen Research & Development, LLC 社により、高リスクの SMM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（SMM3001 試験）が、2017 年 11 月から実施された。

EU では、SMM3001 試験を主要な試験成績として 2024 年 11 月に高リスクの SMM に対する承認申請が行われ、2025 年 7 月に「DARZALEX as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with smouldering multiple myeloma at high risk of developing multiple myeloma.」を効能・効果として承認された。

米国では、SMM3001 試験を主要な試験成績として 2024 年 11 月に承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2025 年 7 月時点において、本剤は高リスクの SMM に係る効能・効果にて、EU のみで承認されている。

本邦においては、SMM3001 試験への患者の組入れが 2018 年 6 月から開始された。

今般、SMM3001 試験を主要な試験成績として、高リスクの SMM に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本剤の一変申請が行われた。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に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。

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」は初回承認時に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

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

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

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に関する資料」は初回承認時に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。

また、本剤を皮下投与した際の rHuPH20 の全身への曝露は極めて限定的であることから（「令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 ダラキューロ配合皮下注」参照）、本申請において rHuPH20 の PK は検討されていない。

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1 : SMM3001 試験＜2017 年 11 月～実施中〔データカットオフ日：2022 年 6 月 24 日¹⁾〕＞）

高リスクの SMM 患者 390 例（PK 解析対象は 193 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を ACTM 群と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、本剤群では、1 サイクルを 28 日間として、本剤（Dara 1,800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で最大 39 サイクル皮下投与することとされ、血清中 Dara 濃度が検討された。

本剤群の血清中 Dara 濃度は表 1 のとおりであった。

本剤投与開始後に抗 Dara 抗体が評価された 193 例のうち、1 例（0.5%）で抗 Dara 抗体及び中和抗体が検出された。また、本剤投与開始後に抗 rHuPH20 抗体が評価された 193 例のうち、18 例（9.3%）で抗 rHuPH20 抗体が検出され、中和抗体は検出されなかった。

表 1 血清中 Dara 濃度

測定時点	例数	濃度 (µg/mL)
第 1 サイクル第 1 日目投与 4 日後	174	138±57.9
第 3 サイクル第 1 日目投与前	153	654±243
第 3 サイクル第 1 日目投与 4 日後	146	789±271
第 5 サイクル第 1 日目投与前	146	517±267
第 7 サイクル第 1 日目投与前	161	530±299
第 12 サイクル第 1 日目投与前	147	270±187
第 24 サイクル第 1 日目投与前	101	280±193

平均値±標準偏差

6.1.2 PPK 解析

MM 患者を対象とした臨床試験²⁾ で得られた本剤及び Dara-IV 投与時の Dara の PK データに基づき構築された PPK モデル（「令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 ダラキューロ配合皮下注」参照）について、国際共同第Ⅲ相試験（SMM3001 試験）及び海外第Ⅱ相試験（SMM2001 試験）で得られた Dara の PK データ（Dara-IV : 122 例、1,201 測定時点、本剤 : 193 例、1,451 測定時点）に基づきパラメータを再

¹⁾ PK 及び免疫原性に係るデータカットオフ日

²⁾ 国内臨床試験（MMY1008 試験）、国際共同試験（MMY2040 試験及び MMY3012 試験）及び海外臨床試験（MMY1004 試験パート 2）

推定し、PPK モデルが更新された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）。その結果、MM 患者と SMM 患者で Dara の PK に影響を及ぼす可能性のある共変量³⁾ は同一であった。

6.1.3 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（SMM3001 試験）の結果に基づき、Dara の曝露量と有効性及び安全性との関連について検討された。なお、Dara の曝露量は PPK 解析（6.1.2 参照）により推定された。

6.1.3.1 曝露量と有効性との関連

本剤投与時における Dara の曝露量（第 3 サイクル第 1 日目の C_{trough} ）と SMM3001 試験で定義された PFS（7.1.1.1 参照）との関連について検討された。その結果、Dara の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.3.2 曝露量と安全性との関連

本剤投与時における Dara の曝露量（最大 C_{max} ）と全 Grade 及び Grade 3 以上の血小板減少症、貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、感染症（寄生虫症を含む）の発現割合との関連について検討された。また、本剤投与時における Dara の曝露量（初回投与時の C_{max} ）と全 Grade 及び Grade 3 以上の infusion reaction の発現割合との関連について検討された。その結果、いずれの有害事象の発現割合についても、Dara の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本剤の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 2 に示す試験が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	SMM3001 試験	Ⅲ	高リスクの SMM 患者	390 ①194 ②196	①1 サイクルを 28 日間として、本剤*1 を、第 1～2 サイクルは QW、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降（最大 39 サイクル）は Q4W で皮下投与 ②積極的経過観察（ACTM）	有効性 安全性 PK
参考	海外	SMM2001 試験	Ⅱ	中間又は高リスクの SMM 患者	123 ①41 ②41 ③41	1 サイクルを 56 日間として、以下の用法で、Dara-IV 16 mg/kg を静脈内投与 ①A 群：第 1 サイクルでは QW、第 2～3 サイクルでは Q2W、第 4～7 サイクルでは Q4W、第 8～20 サイクルでは Q8W で投与*2 ②B 群：第 1 サイクルは QW、第 2～20 サイクルは Q8W で投与*2 ③C 群：第 1 サイクルのみ QW で投与	有効性 安全性 PK

*1：本剤の用量は、Dara として 1,800 mg 及び rHuPH20 として 30,000 U、*2：第 20 サイクル以降に治療を継続する場合、医師の判断で本剤（Dara として 1,800 mg 及び rHuPH20 として 30,000 U）への切替えが可能とされた

³⁾ PPK モデルに組み入れられた①CL 及び② V_1 に対する共変量は、それぞれ①アルブミン、体重及び骨髄腫の型、並びに②体重及び性別であった。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。また、PK に関する試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：SMM3001 試験＜2017 年 11 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 5 月 1 日〕＞）

高リスクの SMM 患者（目標症例数：360 例⁴⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を ACTM と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 23 の国又は地域、124 施設で実施された。

本試験の SMM⁵⁾における高リスクの基準は、本試験計画時に公表されていたリスクモデル（Blood 2007; 110: 2586-92 及び Blood 2008; 111: 785-89）等を参考に設定された以下の基準を 1 つ以上満たすこととされた。

- ① 血清 M タンパク濃度 30 g/L 以上
- ② 血清 involved（腫瘍由来）：uninvolved FLC 比 8 以上 100 未満
- ③ クローナルな BMPC が 50%超かつ 60%未満で、測定可能病変を有する
- ④ SMM サブタイプ：IgA 型
- ⑤ IgA、IgM 及び IgG のうち 2 種類の uninvolved（非腫瘍由来）Ig の減少を伴う免疫不全

用法・用量は、本剤群では、1 サイクルを 28 日間として、本剤（Dara 1,800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を第 1 及び 2 サイクルは QW、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で皮下投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 39 サイクル又は第 1 サイクルの第 1 日目から最大 36 カ月間のいずれか早い方まで継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化⁶⁾された 390 例（本剤群：194 例、ACTM 群：196 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本剤群 15 例、ACTM 群 13 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 1 例（本剤群）を除く 389 例（本剤群：193 例、ACTM 群：196 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本剤群 15 例、ACTM 群 13 例）。

本試験の主要評価項目は、IRC 判定による PFS⁷⁾とされ、無作為化した日から IMWG2014 基準（Lancet Oncol 2014; 15: e538-48）に基づく MM への進展が初めて記録された日又は死亡日のいずれか早い方までの期間と定義された。なお、本試験では有効中止のための中間解析が計画されていたものの、中間解析

⁴⁾ 主要評価項目とされた PFS について、ACTM 群に対する本剤群のハザード比を 0.625（ACTM 群及び本剤群の PFS の中央値をそれぞれ 30 カ月及び 48 カ月）と仮定した。無益性の評価を目的とした中間解析（最終解析で必要となるイベント数の約 60%が観測された時点）を 1 回実施する計画とし、log-rank 検定（片側 $\alpha=0.025$ ）において検出力を 85%以上担保するためには 165 イベントが必要であったことから、登録期間等を考慮し、目標症例数は約 360 例（各群 180 例）と設定された。なお、ACTM 群の PFS の中央値は、高リスクの SMM 患者を対象とした Ld 投与の国際共同第Ⅲ相試験（QuiRedex 試験）（N Engl J Med 2013; 369: 438-47）の観察群（対照群）の PFS が参考とされたが、当該試験の対象患者には、2014 年の IMWG 改訂（Lancet Oncol 2014; 15: e538-48）後では MM に該当する患者も含まれていた可能性を考慮し、SMM3001 試験では QuiRedex 試験で報告された観察群の PFS の中央値よりも大きい値を仮定した。

⁵⁾ IMWG2014 基準に基づく SMM 患者が対象とされた。

⁶⁾ SMM の高リスクの基準を満たした数（3 未満又は 3 以上）が層別因子とされた。

⁷⁾ 以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- ・ ベースライン後の疾患評価が実施されていない場合、無作為化された日
- ・ MM に対する次の抗がん剤治療を開始した場合、開始前の最後の疾患評価日
- ・ 治験参加の同意撤回又は追跡不能になった場合、最後の疾患評価日

時点では有効性に係るデータが不十分とされたことから、治験実施計画書改訂 5 版（2021 年 1 月 14 日付け）において、中間解析では無益性の評価のみ実施することに変更された。

有効性について、IRC判定によるPFSの主要解析結果⁸⁾ 及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表3及び図1のとおりであり、ACTM群に対する本剤群の優越性が検証された。

表 3 PFS の主要解析結果（IRC 判定、ITT 集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ）

	本剤群	ACTM 群
例数	194	196
PFS（死亡又は MM への進展） イベント数（%）	67（34.5）	99（50.5）
中央値 [95%CI]（カ月）	NE [66.69, NE]	41.46 [26.41, 53.32]
ハザード比 ^{*1} [95%CI]	0.49 [0.36, 0.67]	
p 値（両側） ^{*2}	<0.0001	

*1：SMM のリスク因子（3 未満、3 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.05

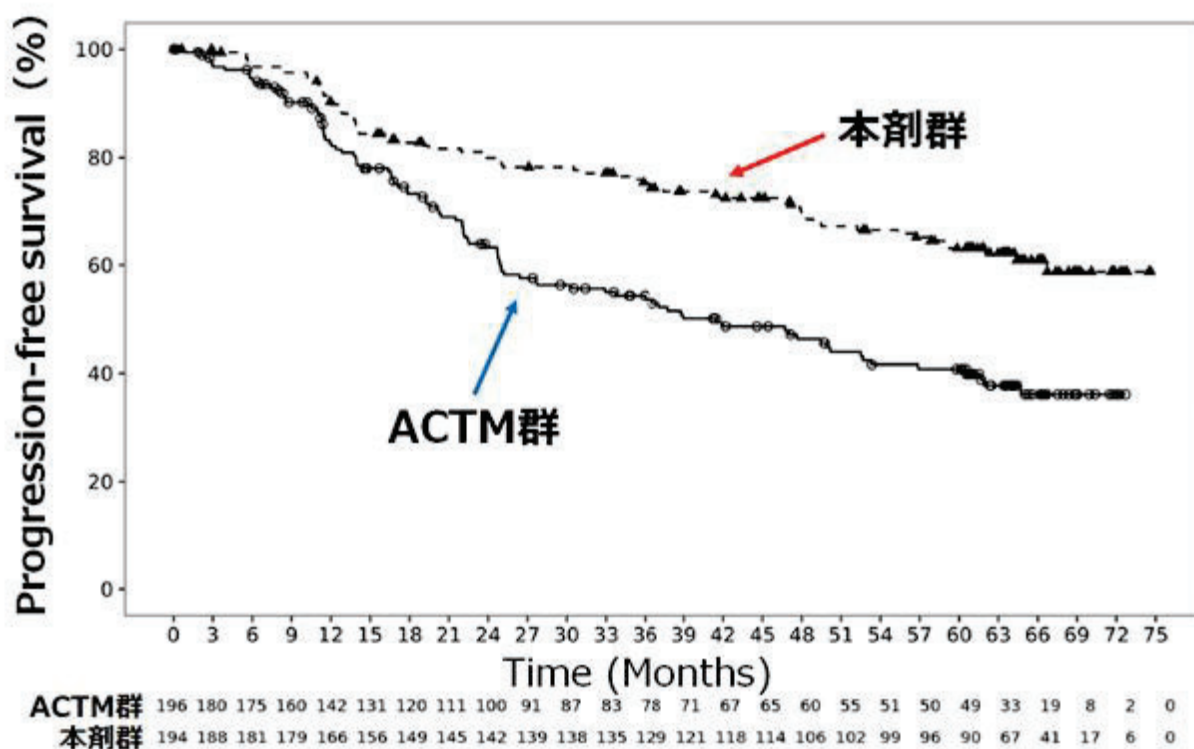


図 1 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
（IRC 判定、ITT 集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ）

安全性について、本剤投与期間中又は投与終了後 30 日以内（ACTM 群は、経過観察終了後 30 日以内）の死亡は、本剤群では認められず、ACTM 群で 4/196 例（2.0%）に認められた。疾患進行による死亡は認められず、死因は肺水腫、心停止、肺塞栓症及び心不全各 1 例であった（本剤群は該当なし）。

⁸⁾ 治験実施計画書改訂 2 版（2018 年 9 月 19 日付け）において、患者の適格性確認は中央検査機関によるスクリーニング時の画像検査の独立判定によるものへと変更された。スクリーニング時の画像を後ろ向きにレビューした結果、6 例（本剤群：3 例、ACTM 群：3 例）は不適格例と扱われ、無作為化時に打ち切りとされた。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1-1、5.3.5.2.1-2 : SMM2001 試験<2015 年 6 月～2023 年 6 月>)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、B 群の 1/41 例 (2.4%) に認められ、患者の死因は心筋梗塞 1 例⁹⁾ であり、治験薬との因果関係は否定された (A 群及び C 群は該当なし)。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、高リスクの SMM に対する本剤の有効性及び安全性については、高リスクの SMM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (SMM3001 試験) を評価する方針とした。日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」の一部改正について」(令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号)等を踏まえ、SMM3001 試験に基づき体系的に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、SMM3001 試験で定義された高リスクの SMM 患者における進展遅延に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、SMM3001 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

SMM3001 試験の計画時点で、SMM に対して承認された治療薬はなく、NCCN ガイドライン (v.3.2017) 等において、高リスクに限らず SMM 患者に対しては 3～6 カ月ごとの経過観察が推奨されていたこと (Category 1¹⁰⁾) から、SMM3001 試験における対照群として ACTM を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、SMM3001 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

SMM は、骨髄内に異常な形質細胞が増殖しているものの、骨髄腫に関連した臓器障害を伴わない無症候性の形質細胞性疾患である (造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版 (日本血液学会編) 及び多発性骨髄腫の診療指針 2024 第 6 版 (日本骨髄腫学会編))。SMM から MM へ進展した場合、CRAB 徴候が認められることが多く、血清カルシウム上昇による口渇、多尿、便秘、悪心、嘔吐、腹痛、意識障害、錯乱、不整脈、腎障害 (尿細管障害)、貧血による労作時息切れ、疲労及び動悸症状、並びに骨病変による難治性疼痛が出現し、特に不可逆的な障害となりうる腎機能障害や脊椎圧迫は ECOG PS 等

⁹⁾ 51 歳男性、Dara 16 mg/kg の静脈内投与を第 843 日目 (第 16 サイクル第 1 日目) に施行され、第 844 日目に心筋梗塞 (Grade 5、重篤) により死亡した。

¹⁰⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

の低下を引き起こすことが報告されている（Mayo Clin Proc 2016; 91: 101-19 等）。MM に進展するリスクが比較的高いと考えられる高リスクの SMM 患者において、SMM3001 試験で定義された PFS（7.1.1.1 参照）が延長することは、SMM から MM への進展遅延等に繋がり、臨床的意義があると考えことから、SMM3001 試験の主要評価項目として、無作為化した日から、IMWG2014 基準で定義される MM への進展が初めて記録された日又は死亡日のいずれか早い方までの期間と定義する PFS を設定した。なお、副次評価項目として、無作為化した日から、SMM から MM に進展した後の初回治療で PD が記録された日又は死亡日のいずれか早い方までの期間と定義する PFS2 を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SMM から MM へ進展した場合、骨髄腫に関連した臓器障害が認められることを踏まえると、SMM3001 試験において、死亡に加え IMWG2014 基準に基づく MM への進展をイベントと定義した PFS を主要評価項目として設定し、高リスク SMM から MM への進展遅延効果を評価した旨の申請者の説明については一定の理解は可能である。

ただし、現時点においては、高リスクであっても SMM 患者に対しては治療介入が必要とのコンセンサスが得られていないこと、及び MM に対する初回治療においては、抗 CD38 抗体医薬品である本剤や Isa を含む多剤併用療法が推奨されていること（造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編））を考慮すると、MM に進展する前の高リスクの SMM 患者に対して本剤を投与することの臨床的意義の検討にあたっては、MM に対する初回治療の有効性の結果（PFS2）や OS の結果も重要と考える。

以上より、高リスクの SMM における本剤の有効性については、SMM3001 試験で主要評価項目とされた PFS の結果を中心に評価することが適切と判断した。また、PFS2 や OS の副次評価項目の結果についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

SMM3001 試験において、主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、ACTM 群に対する本剤群の優越性が検証された（7.1.1.1 参照）。なお、PFS のイベント（①IMWG2014 基準に基づく MM への進展又は②死亡）の内訳については、①本剤群 62 例（32.0%）、ACTM 群 94 例（48.0%）、以下、同順、②5 例（2.6%）、5 例（2.6%）であった。

また、上記①のイベントの詳細は、表 4 のとおりであり、CRAB 徴候（高カルシウム血症、腎不全、貧血又は骨病変）と比較し、SLiM 基準（骨髄中形質細胞 60%以上、FLC 比 100 以上、又は MRI 検査で 2 カ所以上の 5 mm を超える巣状骨病変あり）に該当する因子のイベント件数が多く認められた。

表 4 IMWG2014 基準で定義される MM へ進展した患者のイベントの詳細 (SMM3001 試験)

		イベント件数 (%)	
		本剤群 62 件	ACTM 群 94 件
CRAB 徴候	高カルシウム血症	0	2 (2.1)
	腎不全	0	0
	貧血	2 (3.2)	14 (14.9)
	骨病変	10 (16.1)	18 (19.1)
SLiM 基準	骨髄中形質細胞 60%以上	5 (8.1)	16 (17.0)
	FLC 比 100 以上	33 (53.2)	33 (35.1)
	MRI 検査で 2 カ所以上の 5 mm を 超える巣状骨病変あり	12 (19.4)	16 (17.0)

さらに、SLiM 基準は臨床検査結果及び画像検査結果に基づいており、MM における臨床症状を伴わない因子で構成されているものの、CRAB 徴候を伴わず SLiM 基準のみを骨髄腫診断事象として MM と診断された患者については、長期間進展しない患者も含まれており、MM に対する治療開始時期は個々の患者の状態を観察しながら判断されること（多発性骨髄腫の診療指針 2024 第 6 版（日本骨髄腫学会編））を踏まえ、CRAB 徴候のみを PFS イベントとした場合の補足的解析¹¹⁾を実施した。その結果、IRC 判定による PFS の補足的解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 2 のとおりであった。

表 5 PFS の補足的解析の結果 (IRC 判定、ITT 集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ)

	本剤群	ACTM 群
例数	194	196
PFS (死亡又は MM への進展)		
イベント数 (%)	17 (8.8)	39 (19.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比* [95%CI]	0.29 [0.16, 0.52]	

* : SMM のリスク因子 (3 未満、3 以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

¹¹⁾ SLiM 基準に該当した場合、打ち切りとして扱うこととした。

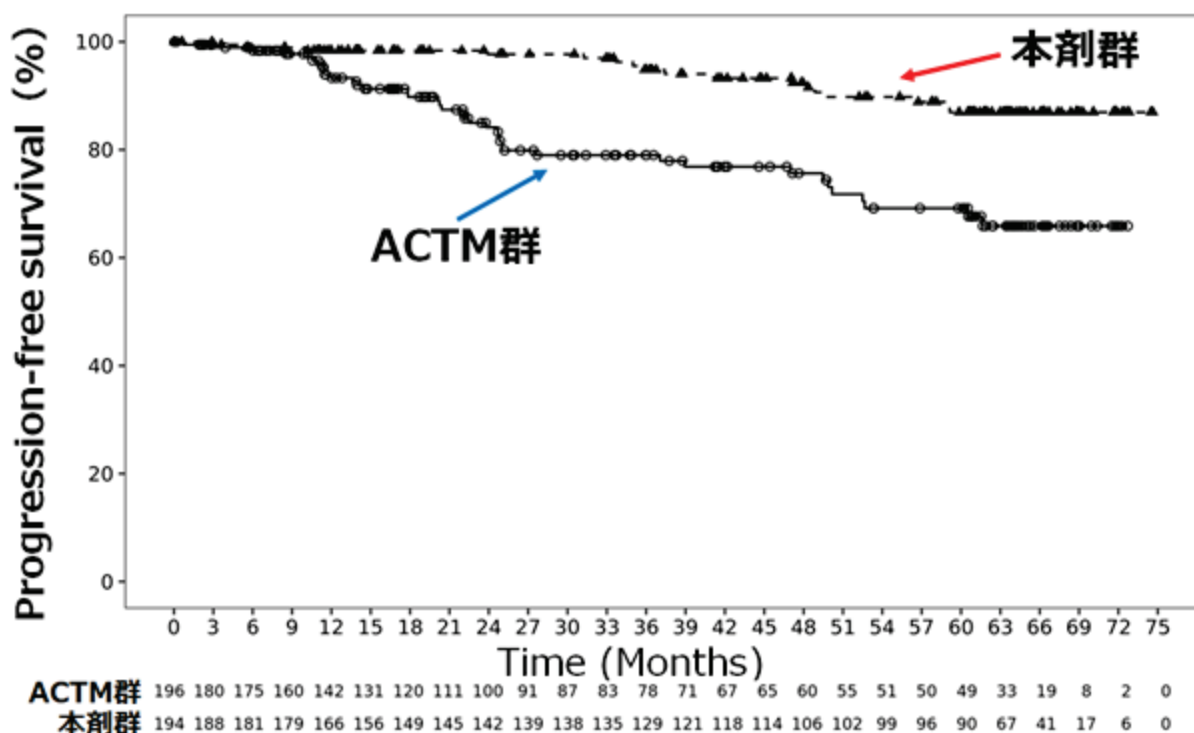


図2 補足的解析による PFS の Kaplan-Meier 曲線
(IRC 判定、ITT 集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ)

SMM3001 試験では PFS において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、奏効率、PFS2、OS の順で階層的に検定を実施する計画とされた。副次評価項目とされた、①奏効率、②PFS2 及び③OS の結果は、それぞれ以下のとおりであった。なお、PFS2 の検定で統計学的な有意差が認められなかったことから、OS の検定は実施されなかった。

① 奏効率の結果

IMWG 基準に基づくコンピュータ・アルゴリズム判定¹²⁾による奏効率の結果については、表 6 のとおりであった。

¹²⁾ コンピュータ・アルゴリズム判定は IMWG 基準に基づき治療効果が判定された。血液検体及び尿検体の評価については、中央測定機関で測定されたデータが用いられ、骨髄検体及び画像データ（髄外性形質細胞腫及び溶骨性病変の評価）については治験実施医療機関の測定データが用いられた。また、コンピュータ・アルゴリズム判定は、IMWG 基準に基づき作成された治療効果判定アルゴリズムであり、IMWG 基準で明確にされていない基準（未確定の PD の取扱い等の評価者の解釈又は運用によって判定に差異が生じる可能性がある項目）については、統計解析計画書の付録（アルゴリズムの定義書）として定義を明確にした上で治療効果が判定された。

表 6 最良総合効果及び奏効率
(コンピュータ・アルゴリズム判定、ITT 集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	本剤群 194 例	ACTM 群 196 例
sCR	5 (2.6)	0
CR	12 (6.2)	0
VGPR	41 (21.1)	2 (1.0)
PR	65 (33.5)	2 (1.0)
SD	67 (34.5)	180 (91.8)
PD* ¹	0	4 (2.0)
NE	4 (2.1)	8 (4.1)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR)	123	4
(奏効率 [95%CI] (%))	(63.4 [56.2, 70.2])	(2.0 [0.6, 5.1])
オッズ比 [95%CI] * ^{2,3}	83.80 [29.69, 236.54]	

*¹ : PD は、骨髄中の形質細胞が 60%以上、FLC 比が 100 以上、MRI 検査による限局性病変が 2 つ以上、血清カルシウム上昇、腎機能障害、貧血及び骨病変のうち 1 つ以上を満たしたものとした、*² : SMM のリスク因子 (3 未満、3 以上) を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定値、*³ : Wilson 法におけるリスク差 [95%CI] (%) は、61.4 [53.7, 67.9]

② PFS2 の結果

治験担当医師判定による PFS2 (無作為化した日から、SMM から MM に進展した後の初回治療で PD が記録された日又は死亡日のいずれか早い方までの期間) の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び図 3 のとおりであった。

表 7 PFS2 の解析結果 (治験担当医師判定、ITT 集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ)

	本剤群	ACTM 群
例数	194	196
PFS (死亡又は増悪数)	25 (12.9)	38 (19.4)
イベント数 (%)		
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比* [95%CI]	0.58 [0.35, 0.96]	

* : SMM のリスク因子 (3 未満、3 以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

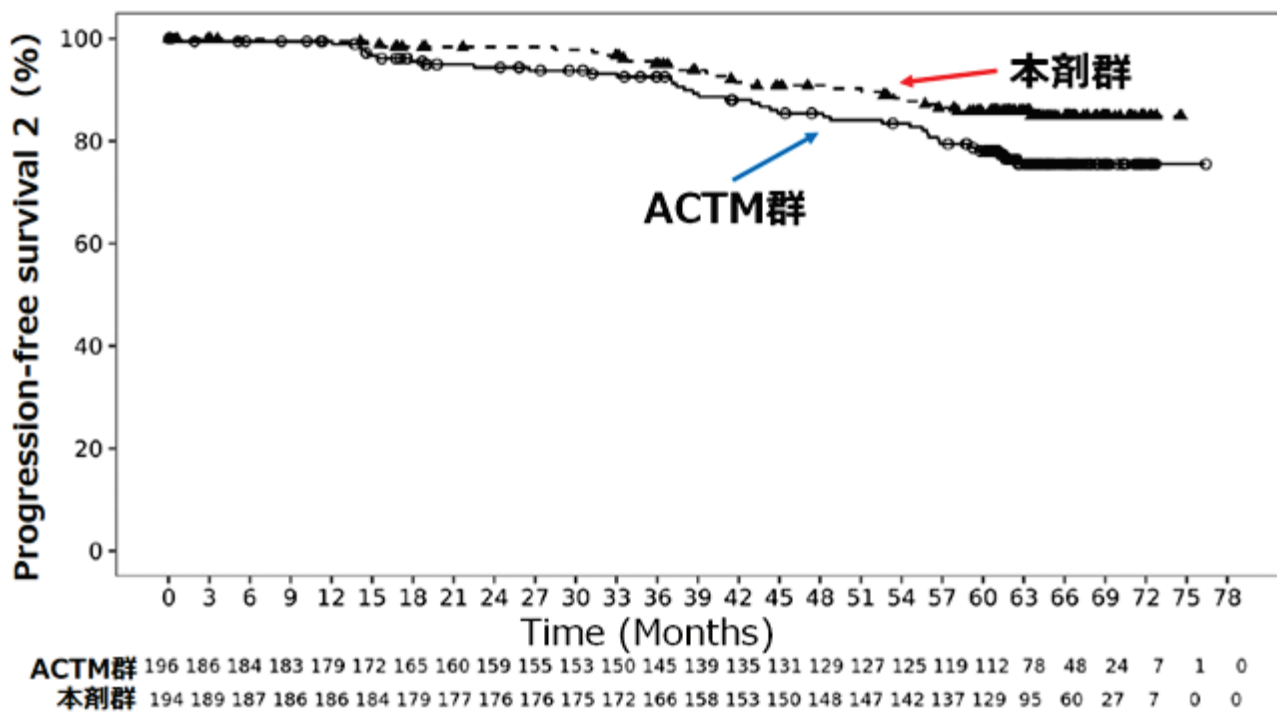


図3 PFS2 の Kaplan-Meier 曲線（治験担当医師判定、ITT 集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ）

③ OS の結果

OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 4 のとおりであった。

表 8 OS の解析結果（ITT 集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ）

	本剤群	ACTM 群
例数	194	196
死亡数 (%)	15 (7.7)	26 (13.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE[NE, NE]	NE[NE, NE]
ハザード比* [95%CI]	0.52[0.27, 0.98]	

* : SMM のリスク因子（3 未満、3 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

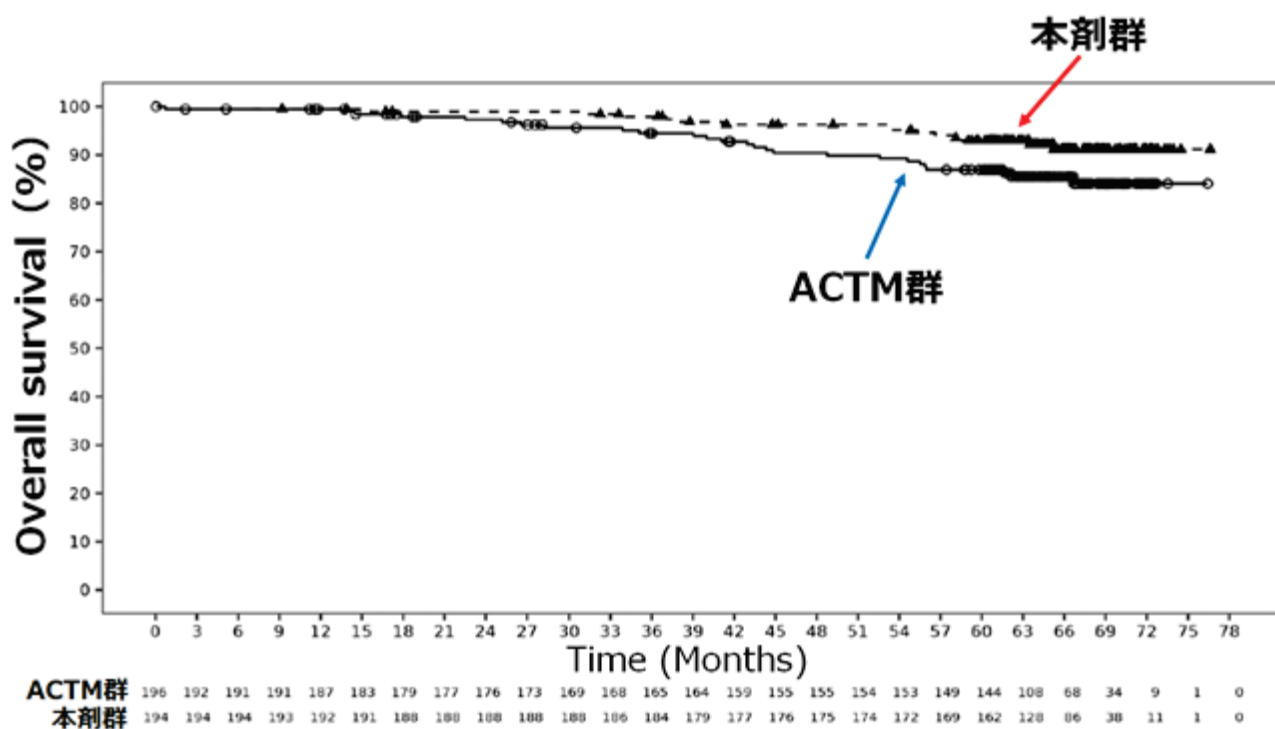


図4 OSのKaplan-Meier曲線
(SMM3001試験、2024年5月1日データカットオフ)

また、申請者は、日本人患者に対する有効性について、以下のように説明している。

SMM3001試験の日本人集団における、IRC判定によるPFSの主要解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表9及び図5のとおりであった。

表9 日本人集団におけるPFSの主要解析時の結果 (IRC判定、ITT集団、2024年5月1日データカットオフ)

	本剤群	ACTM群
例数	15	13
PFS (死亡又はMMへの進展) イベント数 (%)	7 (46.7)	12 (92.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	59.14 [35.75, NE]	24.8 [11.4, 47.01]
ハザード比* [95%CI]	0.25 [0.10, 0.65]	

*：非層別Cox比例ハザードモデル

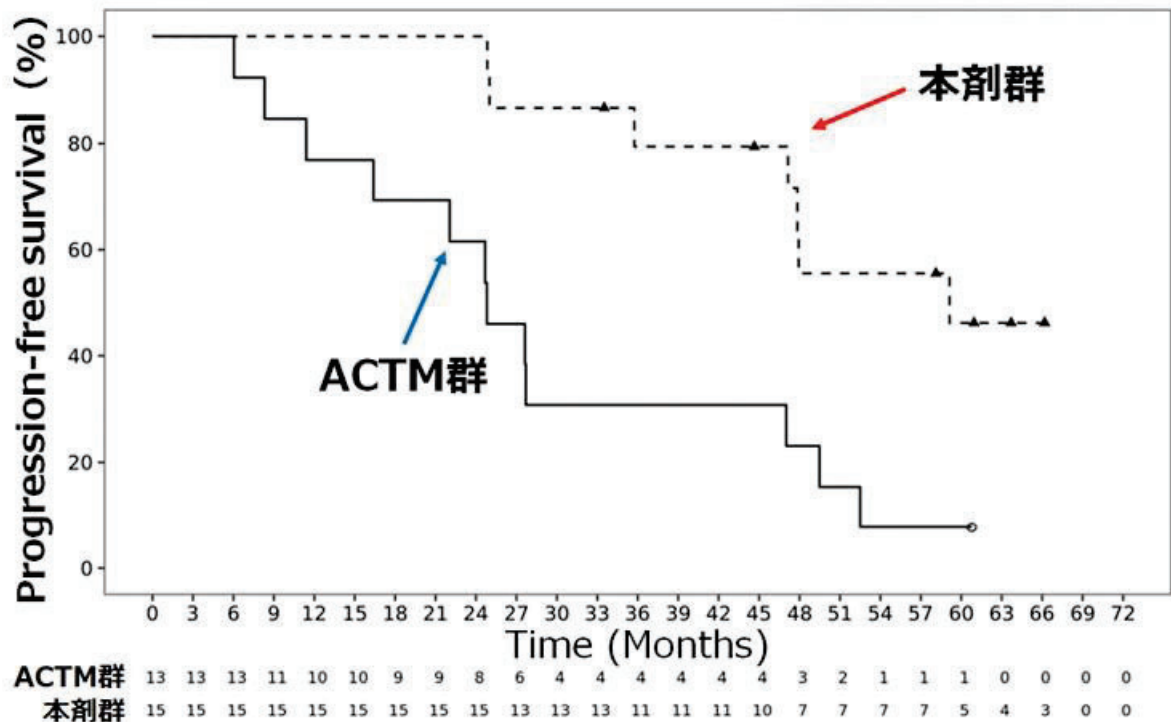


図5 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(IRC 判定、ITT 集団、2024 年 5 月 1 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、SMM3001 試験で定義された高リスクの SMM 患者における進展遅延に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

- SMM3001 試験において主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、ACTM 群と比較して本剤群で統計学的な有意差が示されたことを考慮すると、得られた結果から SMM から MM への進展遅延効果が認められ、一定の臨床的意義があると考えること
- SMM3001 試験において副次評価項目とされた OS について、イベント数が限られているものの、現時点で ACTM 群と比較して本剤群で短縮する傾向は認められていないこと
- SMM3001 試験において検討された日本人患者数が極めて限られていることから、当該試験の結果に基づき日本人患者に対する本剤の有効性を評価することには限界がある。一方で、SMM3001 試験における主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、日本人集団の結果は全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと、再発又は難治性の MM 患者における本剤の有効性及び PK に明確な国内外差は認められていないこと（「令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 ダラキューロ配合皮下注」参照）等から、日本人患者においても本剤の有効性は期待できると考えること

ただし、SMM3001 試験において副次評価項目とされた PFS2 について、SMM3001 試験では SMM から MM へ進展した患者に対する多岐にわたる治療選択肢を考慮した有効性の群間比較は困難であると考えことから、SMM3001 試験における PFS2 の比較結果を解釈することには限界があると考え。

また、初回治療中に進行した MM 患者及び初回治療後 9～12 カ月未満に増悪した MM 患者には、初回治療で使用していない薬剤を含む救援療法が推奨されていること（造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1

版 2024 年版（日本血液学会編）等を踏まえると、高リスクの SMM 患者に対する本剤投与は、MM へ進展した患者に対する抗 CD38 抗体医薬品を含む初回治療の治療選択肢に影響を及ぼし、その後の治療の有効性に影響を及ぼす可能性があると考ええる。SMM3001 試験において、本剤投与期間中又は本剤投与終了後に MM へ進展した患者に対する治療の有効性に関する情報は限られていることから、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

なお、下記の点を踏まえ、SMM3001 試験で得られた結果や、SMM3001 試験における高リスクの基準と国内外の最新の診療ガイドラインに記載されている高リスクの基準との間の差異を考慮した本剤の投与対象及び効能・効果については、「7.R.4.1 本剤の臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果について」の項で議論する。

- SMM3001 試験において OS に関する統計学的な検定が実施されなかったこと
- 高リスクの SMM と診断されたすべての患者が MM へ進展するわけではないこと（造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編））
- SMM3001 試験の ACTM 群においても奏効例が認められたこと（表 6）
- SMM の高リスクの基準について、SMM3001 試験における基準と国内外の診療ガイドラインで記載されている Mayo2018 基準（Blood Cancer J 2018; 8: 59）及び IMWG2020 基準（Blood Cancer J 2020; 10: 102）との間で差異があること

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、高リスクの SMM 患者に対する本剤投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要された事象¹³⁾ であると判断した。

また、機構は、本剤の投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、高リスクの SMM 患者においても本剤は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、SMM3001 試験において認められた安全性情報を基に、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

SMM3001 試験における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

¹³⁾ infusion reaction、骨髄抑制、感染症、溶血、TLS、HBV の再活性化及び間質性肺疾患（「令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 ダラキューロ配合皮下注」等参照）

表 10 安全性の概要*1 (SMM3001 試験)

	例数 (%)	
	本剤群 193 例	ACTM 群 196 例
全有害事象	187 (96.9)	162 (82.7)
本剤との因果関係が否定できない有害事象	138 (71.5)	—*2
Grade 3 以上の有害事象	78 (40.4)	60 (30.6)
死亡に至った有害事象	2 (1.0)	4 (2.0)
重篤な有害事象	56 (29.0)	38 (19.4)
投与中止に至った有害事象	11 (5.7)	—*3
休薬に至った有害事象	90 (46.6)	—*3

*1：本剤群では本剤の最終投与後 30 日又は SMM から MM に進展後の初回治療開始のいずれか早い時期まで、ACTM 群では積極的経過観察期間終了後 30 日又は SMM から MM に進展後の初回治療開始のいずれか早い時期前までに認められた有害事象の発現割合、*2：本剤が投与されていないため、本剤との因果関係は評価されなかった、*3：治験薬が投与されなかったため、評価されなかった

SMM3001 試験において、本剤群で一定以上の発現が認められた有害事象は、表 11 のとおりであった。なお、発現割合が 2%以上であった投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 11 本剤群で一定以上の発現が認められた有害事象*1 (SMM3001 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本剤群 193 例	ACTM 群 196 例
全有害事象		
疲労	66 (34.2)	26 (13.3)
上気道感染	58 (30.1)	15 (7.7)
下痢	53 (27.5)	10 (5.1)
関節痛	52 (26.9)	35 (17.9)
上咽頭炎	49 (25.4)	23 (11.7)
背部痛	46 (23.8)	38 (19.4)
不眠症	43 (22.3)	5 (2.6)
Grade 3 以上の有害事象		
高血圧	11 (5.7)	9 (4.6)
肺炎	9 (4.7)	2 (1.0)
好中球減少症	8 (4.1)	4 (2.0)
死亡に至った有害事象		
COVID-19	1 (0.5)	0
COVID-19 肺炎	1 (0.5)	0
重篤な有害事象		
肺炎	7 (3.6)	1 (0.5)
休薬に至った有害事象		
上気道感染	14 (7.3)	—*2
肺炎	11 (5.7)	—*2
COVID-19	10 (5.2)	—*2

*1：全有害事象は発現割合が 20%以上、休薬に至った有害事象の発現割合が 5%以上、Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 3%以上、重篤な有害事象の発現割合が 2%以上、死亡に至った有害事象はすべての事象を記載した、*2：治験薬が投与されなかったため、評価されなかった

また、申請者は、SMM3001 試験と、既承認の効能・効果に対する承認時に提出された、再発又は難治性の MM 患者を対象に本剤単独投与が評価された国際共同第Ⅲ相試験 (MMY3012 試験) の本剤群との間での安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

SMM3001 試験の本剤群及び MMY3012 試験の本剤群における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 12 のとおりであった。

表 12 安全性の概要 (SMM3001 試験、MMY3012 試験)

	例数 (%)	
	SMM3001 試験	MMY3012 試験
	本剤群 193 例	本剤群 260 例
全有害事象	187 (96.9)	238 (91.5)
Grade 3 以上の有害事象	78 (40.4)	133 (51.2)
死亡に至った有害事象	2 (1.0)	16 (6.2)
重篤な有害事象	56 (29.0)	83 (31.9)
投与中止に至った有害事象	11 (5.7)	19 (7.3)
休薬に至った有害事象	90 (46.6)	78 (30.0)

MMY3012 試験の本剤群と比較して SMM3001 試験の本剤群で発現割合が高かった有害事象は、表 13 のとおりであった。なお、COVID-19 は SMM3001 試験が COVID-19 流行下で実施されていたことが影響している可能性が考えられた。また、MMY3012 試験の本剤群と比較して SMM3001 試験の本剤群で発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 13 MMY3012 試験 (本剤群) と比較して SMM3001 試験 (本剤群) で発現割合が高かった有害事象*

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	SMM3001 試験	MMY3012 試験
	本剤群 193 例	本剤群 260 例
全有害事象		
上気道感染	58 (30.1)	44 (16.9)
下痢	53 (27.5)	41 (15.8)
関節痛	52 (26.9)	40 (15.4)
疲労	66 (34.2)	33 (12.7)
上咽頭炎	49 (25.4)	28 (10.8)
背部痛	46 (23.8)	31 (11.9)
頭痛	35 (18.1)	15 (5.8)
不眠症	43 (22.3)	14 (5.4)
注射部位紅斑	31 (16.1)	4 (1.5)
休薬に至った有害事象		
COVID-19	10 (5.2)	0

*：発現割合の差が、全有害事象は 10%以上、休薬に至った有害事象は 5%以上に該当する事象を記載した

さらに、申請者は、本剤の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

SMM3001 試験における日本人患者及び外国人患者における安全性の概要は、表 14 のとおりであった。

表 14 安全性の概要 (SMM3001 試験)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本剤群 15 例	ACTM 群 13 例	本剤群 178 例	ACTM 群 183 例
全有害事象	15 (100)	10 (76.9)	172 (96.6)	152 (83.1)
Grade 3 以上の有害事象	5 (33.3)	3 (23.1)	73 (41.0)	57 (31.1)
死亡に至った有害事象	0	0	2 (1.1)	4 (2.2)
重篤な有害事象	7 (46.7)	3 (23.1)	49 (27.5)	35 (19.1)
投与中止に至った有害事象	0	—*	11 (6.2)	—*
休薬に至った有害事象	5 (33.3)	—*	85 (47.8)	—*

*：治験薬が投与されなかったため、評価されなかった

外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 15 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 15 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象* (SMM3001 試験、本剤群)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 15 例	外国人患者 178 例
全有害事象		
上咽頭炎	7 (46.7)	42 (23.6)
注射部位紅斑	5 (33.3)	26 (14.6)
带状疱疹	4 (26.7)	5 (2.8)
齲齒	3 (20.0)	1 (0.6)
休薬に至った有害事象		
带状疱疹	3 (20.0)	3 (1.7)

*：発現割合の差が全有害事象は 15%以上、休薬に至った有害事象は 10%以上に該当する事象を記載した

SMM3001 試験において組み入れられた日本人患者は 28 例（本剤群 15 例、ACTM 群 13 例）であり、安全性の国内外差に関する評価を行うことには限界があるものの、SMM3001 試験において日本人患者において認められた有害事象¹⁴⁾ の発現状況は、外国人患者と概ね同様であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SMM3001 試験の本剤群で認められた表 11、表 13 及び表 15 の事象は、上咽頭炎、带状疱疹及び齲齒を除き、本剤で既知の事象であった。また、上咽頭炎、带状疱疹及び齲齒について、SMM3001 試験において本剤との因果関係が否定できない重篤な事象は認められていないこと等を踏まえると、現時点でこれらの事象について特段の注意喚起は不要であり、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、高リスクの SMM 患者において本剤は忍容可能と判断した。

機構は、高リスクの SMM 患者では、既承認の効能・効果に対する承認時に提出された MMY3012 試験の本剤群と比較して SMM3001 試験の本剤群で infusion reaction に関連する事象（関節痛、疲労等）の発現割合が高い傾向が認められたこと（表 13 参照）を踏まえ、本剤の既承認時に注意を要すると判断された事象のうち、infusion reaction に着目して検討を行った。

7.R.3.2 infusion reaction

① 発現状況及び発現時期について

申請者は、本剤投与による infusion reaction の発現状況について、以下のよう説明している。

Infusion reaction に関連する有害事象として、本剤の初回審査時と同様、本剤の投与開始日から投与翌日までに発現した 196 の MedDRA PT (MedDRA ver.26.1) に該当する事象（「令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 ダラキューロ配合皮下注」参照）を集計した。

¹⁴⁾ 日本人患者のみで認められた有害事象は、外陰部腔カンジダ症、痛風性関節炎、歯肉痛、皮膚嚢腫、脊柱管狭窄症、急性胆嚢炎、腸炎、肋軟骨骨折、ワクチン接種部位反応、ワクチン接種部位疼痛、薬疹、嚥下痛、角膜感染、失明、緊張性膀胱、関節周囲炎及び白癬感染各 1 例（重複あり）であった。このうち、重篤な有害事象は、皮膚嚢腫 (Grade 1)、急性胆嚢炎 (Grade 4) 及び角膜感染 (Grade 3) 各 1 例に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。

SMM3001 試験の本剤群における infusion reaction の発現状況は表 16 のとおりであった。

表 16 発現割合が 5%以上の infusion reaction の発現状況 (SMM3001 試験、本剤群)

MedDRA PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	193 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	134 (69.4)	9 (4.7)
疲労	35 (18.1)	1 (0.5)
注射部位紅斑	29 (15.0)	0
呼吸困難	16 (8.3)	1 (0.5)
咳嗽	11 (5.7)	0
悪心	19 (9.8)	0
下痢	14 (7.3)	0
頭痛	21 (10.9)	0
紅斑	13 (6.7)	0
関節痛	18 (9.3)	0
背部痛	12 (6.2)	0
高血圧	10 (5.2)	5 (2.6)

重篤な infusion reaction は、呼吸困難、発熱及び洞性頻脈各 1 例 (0.5%) であり、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った infusion reaction は、無気力、呼吸困難、疲労及び鼻閉各 1 例 (0.5%) であり、無気力 1 例を除き、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。休薬に至った infusion reaction は、呼吸困難、疲労及び鼻閉各 1 例 (0.5%) であり、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。死亡に至った infusion reaction は認められなかった。

SMM3001 試験の本剤群において、重篤な infusion reaction が認められた患者の詳細は、表 17 のとおりであった。

表 17 本剤投与により重篤な infusion reaction を発現した患者一覧 (SMM3001 試験、本剤群)

年齢 性別	MedDRA PT (MedDRA ver.26.1)	Grade	因果 関係	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本剤の 処置	Infusion reaction に対する薬物治療	転帰
4 女	呼吸困難	1	あり	1	2	無	DEX	回復
	洞性頻脈	2	あり	1	1	無	DEX	回復
7 男	発熱	2	あり	1	2	無	PSL	回復

本剤投与による infusion reaction の発現時期について、SMM3001 試験の本剤群における本剤の投与時期別の infusion reaction の発現状況は表 18 のとおりであり、投与開始から infusion reaction 発現までの中央値 (範囲) は 206 分 (0~1,263 分) であった¹⁵⁾。

表 18 投与時期別の infusion reaction の発現状況 (SMM3001 試験、本剤群)

投与時期 (サイクル数)	例数 (%)			
	症例数	全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)
1	193	96 (49.7)	5 (2.6)	96 (49.7)
2	189	43 (22.8)	0	10 (5.3)
3	188	26 (13.8)	0	5 (2.7)
4	188	24 (12.8)	1 (0.5)	8 (4.3)
5	187	16 (8.6)	0	2 (1.1)
6	185	16 (8.6)	1 (0.5)	4 (2.2)
7~	185	73 (39.5)	2 (1.1)	9 (4.9)

¹⁵⁾ 発現時刻が正確に記録されている 50 例の結果に基づく集計。なお、発現時刻の記録がない症例を含め、1 及び 2 日目をそれぞれ 1,440 分、2,880 分として集計した場合、134 例で 1,440 分 (0~2,880 分) であった。

また、申請者は、SMM3001 試験の本剤群と、既承認効能・効果のうち、再発又は難治性の MM 患者を対象に本剤単独投与が評価された MMY3012 試験の本剤群との間での infusion reaction の発現状況の差異について、以下のように説明している。

SMM3001 試験の本剤群及び MMY3012 試験の本剤群における infusion reaction の発現状況を比較した結果は、表 19 のとおりであった。

表 19 安全性の概要 (SMM3001 試験、MMY3012 試験)

	例数 (%)	
	SMM3001 試験 本剤群 193 例	MMY3012 試験 本剤群 260 例
全 Grade の infusion reaction	134 (69.4)	140 (53.8)
Grade 3 以上の infusion reaction	9 (4.7)	21 (8.1)
死亡に至った infusion reaction	0	0
重篤な infusion reaction	2 (1.0)	5 (1.9)
投与中止に至った infusion reaction	3 (1.6)	0
休薬に至った infusion reaction	2 (1.0)	0

MMY3012 試験の本剤群と比較して、SMM3001 試験の本剤群で発現割合が高かった infusion reaction は、表 20 のとおりであった。なお、MMY3012 試験の本剤群と比較して SMM3001 試験の本剤群で発現割合が 1%以上高かった重篤な infusion reaction、投与中止に至った infusion reaction 及び休薬に至った infusion reaction は認められなかった。

表 20 MMY3012 試験 (本剤群) と比較して SMM3001 試験 (本剤群) で発現割合が高かった infusion reaction*

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	SMM3001 試験 本剤群 193 例	MMY3012 試験 本剤群 260 例
全 Grade の infusion reaction		
疲労	35 (18.1)	17 (6.5)
注射部位反応	29 (15.0)	4 (1.5)
Grade 3 以上の infusion reaction		
高血圧	5 (2.6)	4 (1.5)

*：発現割合の差が、全 Grade は 10%以上、Grade 3 以上は 1%以上の事象を記載した

② 前投与及び後投与について

SMM3001 試験では、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (MMY3012 試験) 等と同様に、本剤投与時の infusion reaction の軽減を目的に副腎皮質ステロイド等の前投与及び後投与¹⁶⁾を行う旨が設定されていた。また、既承認の効能・効果に対する臨床試験と推奨度は異なるものの¹⁷⁾、SMM3001 試験においても、第 1 サイクルの第 1 日目の本剤投与 1～3 時間前にロイコトリエン受容体拮

¹⁶⁾ 本剤投与 1～3 時間前に、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ステロイドを投与する。また、下記の薬剤を後投与する。

- 本剤投与後の 2 日間 (本剤投与の翌日から開始) は、長時間又は中時間作用型副腎皮質ステロイドを投与すること。最初の 3 回の投与後に infusion reaction が認められなかった場合、医師の判断により副腎皮質ステロイドの後投与を行うことができる。
- 呼吸器合併症のリスクが高い患者 (一秒量が 80%未満の慢性閉塞性肺疾患患者又は喘息) に対しては、後投与として、抗ヒスタミン剤 (本剤投与の翌日から 2 日間)、短時間若しくは長時間作用型吸入 β_2 刺激剤、吸入ステロイド剤又は吸入抗コリン剤の使用を考慮する。4 回目投与後までに infusion reaction が認められなかった場合には、医師の判断により吸入薬等による後投与を中止できる。

¹⁷⁾ MMY3012 試験等では、第 1 サイクルの第 1 日目にロイコトリエン受容体拮抗薬の前投与も任意で使用可能と設定されていた。

抗薬（モンテルカスト 10mg 又はこれと同等の代替薬）の前投与を推奨する旨が設定されていた¹⁸⁾。したがって、用法・用量に関連する注意の項において、本剤投与開始 1～3 時間前に副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与することに加え、高リスクの SMM 患者に対しては、第 1 サイクルの第 1 日目にロイコトリエン受容体拮抗薬の前投与を推奨する旨を注意喚起する。

なお、本剤の投与速度、infusion reaction 発現時における本剤の中断、投与中止等の基準について、SMM3001 試験では、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（MMY3012 試験）等と同様に設定されていたことから、既承認の用法・用量に対する基準の設定から変更は行っていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SMM3001 試験において本剤との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が複数例に認められていること等を考慮すると、高リスクの SMM 患者に対する本剤の投与に際しても infusion reaction の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における infusion reaction の発現状況に加え、既承認時と同様に、臨床試験で実施された infusion reaction に対する前投与、後投与等の措置を、添付文書や資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。一方、infusion reaction に対するロイコトリエン受容体拮抗薬の前投与については、患者の状態に応じて医師により適切に判断されるものと考えことから、既承認時と同様に、臨床試験で実施されたロイコトリエン受容体拮抗薬を含む前投与について資材等を用いて医療現場に適切に情報提供し、さらに、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、適切な安全管理体制において本剤が投与されることを前提として、高リスクの SMM に限定し、用法・用量に関連する注意の項において当該内容を注意喚起する必要はないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の申請効能・効果は、「高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

＜効能・効果に関連する注意＞

- ・ 「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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、高リスクの SMM に係る本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を、それぞれ下記のように設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果＞

高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延

¹⁸⁾ SMM3001 試験の本剤群における、ロイコトリエン受容体拮抗薬の前投与の有無別の infusion reaction の発現割合について、前投与ありの患者では 15.6% (19/122 例)（第 1 サイクルの第 8 日目にロイコトリエン受容体拮抗薬が初めて投与された患者 1 例を含む）、前投与なしの患者では 18.3% (13/71 例) であった。

< 効能・効果に関連する注意 >

- 臨床試験に組み入れられた患者の高リスクの定義等について、「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、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使用すること。

7.R.4.1 本剤の臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果について

① 本剤の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン¹⁹⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書²⁰⁾における、高リスク SMM に対する本剤の記載内容については、以下のとおりであった。

< 診療ガイドライン >

- NCCN ガイドライン (v.2.2026) : Mayo2018 基準 (Blood Cancer J 2018; 8: 59) 及び IMWG2020 基準 (Blood Cancer J 2020; 10: 102) 等に基づく高リスクの SMM 患者における治療選択肢として、臨床試験への参加 (preferred)、3 カ月ごとの経過観察、又は Dara 投与が推奨される (Category 1²¹⁾)。
- NCI-PDQ (Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms) (2025 年 4 月 25 日版) : SMM3001 試験の結果、MM への進展については有意かつ臨床的に意義のある延長が認められ、特に高齢で健康状態の悪い患者にベネフィットをもたらす可能性があること、本剤の SMM 患者での使用により MM での治療開始後に OS の短縮をもたらさなかったことが記載されている。

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のよう説明している。

高リスクの SMM 患者において、MM への進展速度には個人差があり、高リスクの基準によっても差異はあるものの、高リスクの SMM 診断後 2 年以内に約 50% の患者が MM へ進展することが報告されている (Lancet Oncol 2016; 17: 1127-36)。造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版 (日本血液学会編) では、以上の報告に加え、すべての高リスク SMM 患者が MM へ進展するわけではないこと、現時点で高リスク SMM に対して確立された治療法はなく、治療介入した場合に有害事象の発現を伴うこと等から、当該患者に対して治療介入を推奨することは時期尚早である旨が記載されている。

また、高リスク又は中間リスクの SMM 患者を対象に、Ld 投与の有効性及び安全性を経過観察 (observation group) と比較することを目的とした臨床試験において、MM への進展を抑制したことを示す成績が報告されていること (N Engl J Med 2013; 369:438-47) 等を踏まえ、国内外の診療ガイドラインでは、高リスク SMM に対して治療介入するか否かは個々の患者の状態に応じて判断すべきである旨が記載されている²²⁾。

¹⁹⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版 (日本血液学会編)、NCCN ガイドライン (v.2.2026)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2021; 32: 309-22) 及び米国 NCI-PDQ (2025 年 4 月 25 日版)

²⁰⁾ 血液専門医テキスト改訂第 4 版 (日本血液学会編、2023)、多発性骨髄腫の診療指針 2024 第 6 版 (日本骨髄腫学会編)、新臨床腫瘍学改訂第 7 版 (日本臨床腫瘍学会編、2024)、Williams Hematology, 10th Edition (McGraw Hill Medical, 2021, USA)、Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition (Wolters Kluwer, 2024, USA) 及び Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th Edition (Wolters Kluwer, 2023, Netherlands)

²¹⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

²²⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版 (日本血液学会編) では、高リスクの SMM 患者に対する治療介入はカテゴリー 3 (いずれかのレベルのエビデンスに基づく推奨ではあるが、大きな意見の不一致がある。) として記載されている。NCCN ガイドライン (v.2.2026) では、Mayo2018 基準 (Blood Cancer J 2018; 8: 59) 又は IMWG2020 基準 (Blood Cancer J 2020; 10: 102) 基準等に基づき高リスクと診断された SMM 患者において、本剤による治療介入 (Category 1) 又は経過観察 (Category 2A) がいずれも推奨されている。

以上のような状況において、高リスクの SMM 患者を対象とした SMM3001 試験において、ACTM 群に対する本剤の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本剤は高リスクの SMM 患者に対する新たな治療選択肢として位置付けられると考える。

② 本剤の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本剤の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

SMM3001 試験計画時に SMM における高リスクの基準は確立されておらず、当時公表されていたリスクモデル（Blood 2007; 110: 2586-92 及び Blood 2008; 111: 785-89）等を参考に、SMM3001 試験では表 21 に示す 5 つのリスク因子のうち 1 つ以上満たした場合、高リスクと定義された（7.1.1.1 参照）。また、高リスクの基準について、SMM3001 試験と、最新の NCCN ガイドライン（v.2.2026）において記載されている Mayo2018 基準（Blood Cancer J 2018; 8: 59）及び IMWG2020 基準（Blood Cancer J 2020; 10: 102）との差異については、表 21 のとおりであった。

表 21 SMM3001 試験及び国内外のガイドラインで提唱されている SMM の高リスクの基準の比較

	SMM3001 試験	Mayo2018 基準	IMWG2020 基準
高リスクの基準	以下の因子のうち、1 つ以上に該当する場合	以下の因子のうち、2 つ以上に該当する場合	以下の因子のうち、3 つ以上に該当する場合
血清 M タンパク濃度	30 g/L 以上	20 g/L 超	20 g/L 超
血清 FLC 比	8 以上 100 未満	20 超	20 超
BMPC 比率	クローナルで 50%超 60%未満で測定可能病変を有する	20%超	20%超
SMM サブタイプ	IgA 型である	—	—
免疫不全の有無	IgA、IgM 及び IgG のうち 2 種類のうち 1 種類が uninvolved (非腫瘍由来) Ig の減少を伴う免疫不全	—	—
染色体異常 (FISH 解析)	—	—	t(4;14)、t(14;16)、gain1q、del(13q)/monosomy 13 のいずれかが認められる

SMM3001 試験に組み入れられた患者のうち、①Mayo2018 基準及び②IMWG2020 基準²³⁾ の高リスクに該当する SMM 患者は、それぞれ①本剤群 72/194 例（37.1%）及び ACTM 群 86/196 例（43.9%）並びに②本剤群 13/194 例（6.7%）及び ACTM 群 9/196 例（4.6%）であり、①及び②の患者集団における IRC 判定による PFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 22 及び図 6 のとおりであった。

²³⁾ SMM3001 試験では、IMWG2020 基準におけるリスク因子の一つである del(13q)（表 21）について、FISH 解析による細胞遺伝学的検査を実施していなかったため、del(13q)を考慮していない基準に基づき解析された。

表 22 Mayo2018 基準又は IMWG2020 基準の高リスクに該当する患者集団における PFS の解析結果
(SMM3001 試験、IRC 判定、2024 年 5 月 1 日データカットオフ)

	Mayo2018 基準		IMWG2020 基準	
	本剤群	ACTM 群	本剤群	ACTM 群
例数	72	86	13	9
PFS (死亡又は MM への進展) イベント (%)	27 (37.5)	54 (62.8)	6 (46.2)	5 (55.6)
中央値[95%CI] (カ月)	NE [55.33, NE]	22.11 [18.69, 26.41]	66.69 [5.55, NE]	12.02 [5.82, NE]
ハザード比*[95%CI]	0.36 [0.23, 0.58]		0.39 [0.11, 1.38]	

*: 層別 Cox 比例ハザードモデル

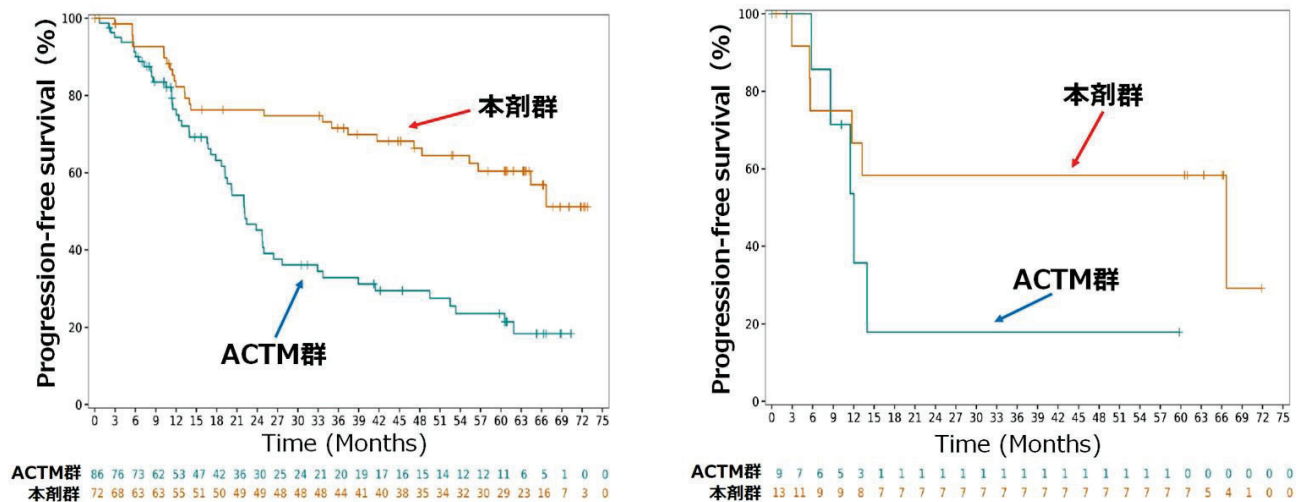


図 6 Mayo2018 基準 (左図) 又は IMWG2020 基準 (右図) の高リスクに該当する
SMM 患者集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線
(SMM3001 試験、IRC 判定、2024 年 5 月 1 日データカットオフ)

なお、SMM3001 試験で定義された 5 つのリスク因子及びその数の分布は、それぞれ表 23 及び表 24 のとおりであり、本剤群と ACTM 群との間で SMM のリスク因子及びリスク因子数の分布に明らかな偏りは認められなかった。

表 23 SMM3001 試験における SMM のリスク因子の分布

SMM のリスク因子	例数 (%)	
	本剤群 194 例	ACTM 群 196 例
血清 M タンパク濃度 30 g/L 以上	34 (17.5)	40 (20.4)
IgA 型 SMM	55 (28.4)	42 (21.4)
IgA、IgM 及び IgG のうち 2 種類の uninvolved (非腫瘍由来) Ig の減少を伴う免疫不全	116 (59.8)	116 (59.2)
血清 FLC 比 8 以上 100 未満	135 (69.6)	147 (75.0)
クローナルな BMPC が 50%超かつ 60%未満で測定可能病変を有する	6 (3.1)	4 (2.0)

表 24 SMM3001 試験における SMM のリスク因子数の分布

SMM のリスク因子数	例数 (%)	
	本剤群 194 例	ACTM 群 196 例
0	5* (2.6)	0
1	72 (37.1)	81 (41.3)
2	80 (41.2)	80 (40.8)
3	34 (17.5)	32 (16.3)
4	3 (1.5)	3 (1.5)
5	0	0

*：スクリーニング時の検査ではリスク因子を有していたことから試験に組み入れられたものの、本剤投与直前の検査においてリスク因子の条件に該当しなかった

SMM3001 試験において、本剤の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、Mayo2018 基準又は IWMG2020 基準の高リスクに該当する SMM 患者数は限られているため考察には限界があるものの、いずれの基準で定義される高リスクの SMM 患者集団においても、ACTM 群と比較して本剤群で PFS が延長する傾向が示唆されており、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと等から、SMM3001 試験で定義されたすべての高リスクの SMM 患者に対して本剤の投与は推奨されると考える。

また、本剤投与の対象となる高リスクの SMM の患者選択に際しては、SMM3001 試験で定義された高リスクの基準に関する情報は重要と考えることから、SMM3001 試験における高リスクの基準について添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本剤の効能・効果を「高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫」と設定した。

- 「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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本剤の臨床的位置付けに係る申請者の説明は理解可能である。

本剤の効能・効果について、SMM3001 試験で定義された PFS について、ACTM 群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が示されたものの、SMM から MM への進展が PFS イベントと定義され（7.1.1.1 参照）、発現したイベントの殆どが MM への進展であったこと（7.R.2.3 参照）を踏まえると、当該試験成績に基づき高リスクの SMM 患者における MM への進展遅延効果が示されたことについて、効能・効果において明記することが適切と考える。

また、本剤の投与対象について、SMM3001 試験計画時に SMM における高リスクの基準は確立されていなかったことを考慮すると、当時公表されていたリスクモデル等を参考に、高リスクの SMM 患者を定義したことについては一定の理解は可能であり、当該患者を対象とした SMM3001 試験において、主要評価項目とされた PFS について ACTM 群と比較して本剤群で統計学的な有意差が示された（7.1.1.1 参照）。しかしながら、下記の点を踏まえると、SMM3001 試験で定義されたすべての高リスクの SMM 患者において、経過観察よりも本剤を優先して使用することを推奨する根拠は得られていないと考える。

- SMM3001 試験における高リスクの基準は、最新の国内外の診療ガイドライン等に記載されている高リスクの基準と異なっていること

- 診断後 2 年以内に MM へ進展しない患者は約 50%と報告されており（Lancet Oncol 2016; 17: 1127-36）、SMM3001 試験で定義された高リスクの SMM 患者においても 50%超が試験開始後 2 年以内に MM へ進展しなかったこと²⁴⁾
- SMM3001 試験の ACTM 群においても奏効例が認められたこと（7.R.2.3 参照）

さらに、SMM3001 試験で認められた本剤の安全性プロファイルは、既承認の効能・効果の患者における本剤の安全性プロファイルと同様の傾向であったこと、及び高リスクの SMM 患者において本剤は忍容可能と考えるものの（7.R.3 参照）、本剤投与により必然的に副作用の発現を伴うことを踏まえると、本剤の投与にあたっては、下記の点も理解した上で、本剤投与によるベネフィットとリスクについて慎重に判断する必要がある、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により、個々の患者の状態を注意深く観察し、本剤の投与が適切と判断される患者に対して使用が検討されるものと考ええる。

- SMM3001 試験では、SMM から MM へ進展した患者に対する多岐にわたる治療選択肢を考慮した有効性の群間比較は困難であると考えことから、SMM3001 試験における PFS2 の比較結果を解釈することには限界があること（7.R.2.3 参照）
- SMM3001 試験の OS について、現時点で ACTM 群と比較して本剤群で短縮する傾向は認められていないものの、OS に関する統計学的な検定は実施されなかったこと（7.R.2.3 参照）

以上に加え、SMM3001 試験の開始以降に、国内外の診療ガイドライン、公表論文等において高リスクの SMM を特徴づけるモデルが複数提唱されていること（Lancet Oncol 2016; 17: 1127-36 及び Lancet Haematol 2023; 10: e203-12 等）、及び複数の予後因子が研究されているものの、検証は十分ではないとされていること（造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編））も踏まえると、高リスクの定義については今後変わりうると思う。以上の点を踏まえると、SMM3001 試験における高リスクの定義について、添付文書の臨床成績の項に記載するとともに、本剤投与の対象となる高リスクの SMM の患者選択に際しては、国内外の最新の診療ガイドライン、診療指針及び公表論文等で引用されている高リスクの基準も参照されるものと考ええる。したがって、SMM3001 試験で用いられた高リスクの定義に係る情報提供は必要ではあるものの、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本剤の効能・効果は「高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者の高リスクの定義等について、「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、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使用すること。

なお、SMM3001 試験で事後的に検討された、最新の NCCN ガイドライン（v.2.2026）において記載されている基準（Mayo2018 基準及び IMWG2020 基準）の高リスクに該当する SMM 患者集団における有

²⁴⁾ SMM3001 試験の ACTM 群における、試験開始後 24 及び 36 カ月時点の PFS 率 [95%CI] (%) は、それぞれ 63.3 [55.5, 70.0] 及び 54.3 [46.4, 61.6] であった。

効性の結果については、本剤投与に際しての患者選択を行う上での参考情報になると考えることから、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、SMM3001 試験における PFS2 や OS を評価することには限界があり、SMM3001 試験において高リスクの SMM 患者における MM への進展遅延効果が示されたことに基づき、MM に進展する前の高リスクの SMM に対して本剤を投与することの臨床的意義を説明することは困難と考える。したがって、高リスクの SMM から MM へ進展した患者に対する治療の有効性とその後の経過については製造販売後も引き続き情報収集し、SMM 患者における MM への進展遅延に係る臨床的意義についての新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.5 用法・用量について

本剤の申請用法・用量は、「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。」と設定されていた。また、高リスクの SMM に係る用法・用量に関連する注意の項について、本一変申請後に申請者より修正され、以下の旨が設定された。

<用法・用量に関連する注意>

- Infusion reaction 発現時における本剤の中断、投与中止等の基準について。
- Infusion reaction を軽減させる目的のロイコトリエン受容体拮抗薬の投与について。
- 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 投与期間が 3 年を超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、高リスクの SMM における進展遅延に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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。28 日間を 1 サイクルとし、第 1 及び 2 サイクルは 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、第 3～6 サイクルは 2 週間間隔で 2 回（1、15 日目）、第 7 サイクル以降は 4 週間間隔で 1 回（1 日目）皮下投与する。ただし、投与期間は 3 年間までとする。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。

7.R.5.1 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

SMM3001 試験における用量について、再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第 I b 相試験 (MMY1004 試験) において、Dara 1,800 mg 及び rHuPH20 30,000 U 投与時の忍容性が確認され、Dara-IV 16 mg/kg 投与時と比較して同程度以上の最高血清中トラフ濃度が示されたこと（「ダラキューロ配合皮下注 初回承認申請資料」参照）等から、本剤中の Dara 及び rHuPH20 の用量を、それぞれ 1,800 mg 及び 30,000 U と設定した。また、用法について、既承認の効能・効果に対する用法と同様の用法（投与間隔）を設定した。さらに、SMM3001 試験における本剤の投与期間については、高リスクの SMM 患者において診断後 2 年以内に約 50%の患者が MM へ進展することが報告されていること（Lancet Oncol 2016; 17: 1127-36）等を踏まえ、SMM から MM へ進展するリスクが高いことが想定される期間における本剤投与による MM への進展遅延効果を確認するため、本剤の最大サイクル数を 39 サイクル（1 サイクル：28 日間）又は第 1 サイクルの第 1 日目から最大 36 カ月間と設定した。

上記の設定で SMM3001 試験が実施された結果、本剤の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、SMM3001 試験の用法・用量に基づき、本剤の申請用法・用量を設定した。なお、本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期等については、添付文書の臨床成績の項に記載した上で、高リスクの SMM に係る用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起する。

- 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 投与期間が 3 年を超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SMM3001 試験において本剤の臨床的有用性が示されたことを踏まえると、SMM3001 試験の設定に準じて、本剤の用法・用量を設定することは可能であると判断した。ただし、高リスクの SMM においても MM と同じ用量で本剤を投与する必要性については、用量探索試験が実施されていないため不明であり、本剤投与により必然的に副作用の発現を伴うことを考慮すると、SMM3001 試験の開始前に高リスクの SMM における適正な用法・用量を検討すべきであったと考える。

また、本剤の投与間隔の変更時期及び投与期間については、添付文書の用法・用量に関連する注意の項ではなく、本剤の用法・用量に明記することが適切であると判断した。

以上より、高リスクの SMM に係る用法・用量を、下記のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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。28 日間を 1 サイクルとし、第 1 及び 2 サイクルは 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、第 3～6 サイクルは 2 週間間隔で 2 回（1、15 日目）、第 7 サイクル以降は 4 週間間隔で 1 回（1 日目）皮下投与する。ただし、投与期間は 3 年間までとする。

7.R.6 RMP（案）について

本剤は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP²⁵⁾ が公表されている。

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本剤の RMP（案）において、表 25 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が適切と判断した。

表 25 RMP（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		
• 高リスクの SMM に対する本剤の投与が MM への進展後の治療の有効性に及ぼす影響		

下線：本一変申請において追加する事項

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、高リスクの SMM 患者における本剤の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変承認後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- SMM3001 試験における本剤投与の安全性プロファイルと、既承認の効能・効果の患者における本剤投与時の安全性プロファイルは同様の傾向であり、新たな安全性の懸念は認められていないと考えること（7.R.3 参照）
- SMM3001 試験並びに既承認の効能・効果に係る製造販売後調査²⁶⁾ 及び製造販売後の使用経験において、本剤投与の安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の製造販売後の検討事項に関する申請者の説明を了承した。ただし、本剤が投与された高リスクの SMM 患者における、MM への進展後の治療の有効性とその後の経過に関する情報については製造販売後も引き続き収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した（7.R.2.3 及び 7.R.4.1 参照）。

なお、高リスクの SMM 患者における本剤投与の有効性等に関する公表論文による情報収集を含め、情報収集の手法等の詳細については、引き続き検討が必要と判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

²⁵⁾ 2025 年 6 月 16 日付け RMP ダラキユーロ配合皮下注

²⁶⁾ ①多発性骨髄腫及び②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が実施中であり、それぞれ①196 例（2024 年 11 月時点）及び②34 例（2024 年 11 月時点）の調査票が回収されている。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（SMM3001 試験）

有害事象は、本剤群で 187/193 例（96.9%）、ACTM 群で 162/196 例（82.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で 138/193 例（71.5%）に認められた。（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の概要は表 10 参照、本剤群で一定以上の発現が認められた全有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 11 参照）

7.3.2 海外第Ⅱ相試験（SMM2001 試験）

有害事象は、A 群で 41/41 例（100%）、B 群で 41/41 例（100%）、C 群で 37/40 例（92.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、A 群で 34/41 例（82.9%）、B 群で 34/41 例（82.9%）、C 群で 28/40 例（70.0%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 15%以上の有害事象は表 26 のとおりであった。

表 26 いずれかの群で 15%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	A 群 41 例		B 群 41 例		C 群 40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	41 (100)	27 (65.9)	41 (100)	18 (43.9)	37 (92.5)	6 (15.0)
感染症および寄生虫症						
上気道感染	20 (48.8)	0	15 (36.6)	0	4 (10.0)	0
上咽頭炎	11 (26.8)	0	8 (19.5)	0	2 (5.0)	0
肺炎	8 (19.5)	3 (7.3)	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.5)	1 (2.5)
副鼻腔炎	8 (19.5)	0	4 (9.8)	0	1 (2.5)	0
COVID-19	5 (12.2)	0	7 (17.1)	1 (2.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	19 (46.3)	0	25 (61.0)	0	9 (22.5)	0
インフルエンザ様疾患	10 (24.4)	1 (2.4)	4 (9.8)	0	1 (2.5)	0
発熱	8 (19.5)	0	4 (9.8)	0	3 (7.5)	0
胃腸障害						
下痢	14 (34.1)	1 (2.4)	14 (34.1)	2 (4.9)	4 (10.0)	0
悪心	10 (24.4)	0	11 (26.8)	0	3 (7.5)	0
嘔吐	9 (22.0)	0	6 (14.6)	1 (2.4)	1 (2.5)	0
便秘	8 (19.5)	0	6 (14.6)	0	2 (5.0)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	15 (36.6)	1 (2.4)	19 (46.3)	2 (4.9)	1 (2.5)	0
背部痛	11 (26.8)	1 (2.4)	12 (29.3)	0	4 (10.0)	0
四肢痛	10 (24.4)	1 (2.4)	10 (24.4)	0	2 (5.0)	0
筋肉痛	8 (19.5)	0	4 (9.8)	0	2 (5.0)	0
筋骨格系胸痛	2 (4.9)	0	7 (17.1)	0	4 (10.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	18 (43.9)	0	15 (36.6)	0	11 (27.5)	1 (2.5)
呼吸困難	12 (29.3)	1 (2.4)	8 (19.5)	0	3 (7.5)	0
鼻閉	9 (22.0)	0	4 (9.8)	0	6 (15.0)	0
口腔咽頭痛	6 (14.6)	0	10 (24.4)	0	4 (10.0)	0
神経系障害						
頭痛	13 (31.7)	0	10 (24.4)	0	13 (32.5)	0
血管障害						
高血圧	11 (26.8)	6 (14.6)	4 (9.8)	4 (9.8)	2 (5.0)	1 (2.5)
精神障害						
不眠症	13 (31.7)	0	14 (34.1)	0	5 (12.5)	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	10 (24.4)	0	3 (7.3)	0	2 (5.0)	0
臨床検査						
体重増加	7 (17.1)	0	2 (4.9)	0	0	0

重篤な有害事象は、A 群で 20/41 例（48.8%）、B 群で 14/41 例（34.1%）、C 群で 4/40 例（10.0%）に認められた。各群で 3%以上に認められた重篤な有害事象は、A 群で肺炎 4 例（9.8%）、B 群で関節痛及び変形性関節症各 2 例（4.9%）であった（C 群は該当なし）。このうち、A 群の肺炎 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、A 群で 3/41 例（7.3%）、B 群で 1/41 例（2.4%）、C 群で 2/40 例（5.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、A 群で乳癌、肺炎及び血小板減少症各 1 例（2.4%）、B 群で平衡障害 1 例（2.4%）、C 群で不安定狭心症及び軽躁各 1 例（2.5%）であった。このうち、A 群の血小板減少症 1 例及び C 群の不安定狭心症 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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）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、本品目の高リスクの SMM における進展遅延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。本品目は、高リスクの SMM における進展遅延に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び投与対象、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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 7 年 10 月 8 日

申請品目

[販 売 名] ドラキューロ配合皮下注
[一 般 名] ドラツムマブ（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）
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 2 月 14 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

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 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、国際共同第Ⅲ相試験（SMM3001 試験）において主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、ACTM 群と比較して本剤群で統計学的な有意差が示されたこと等を踏まえると、SMM3001 試験で定義された高リスクの SMM 患者における進展遅延に対する本剤の有効性は示されたと判断した。ただし、高リスクの SMM 患者に対する本剤投与は、MM へ進展した患者に対する抗 CD38 抗体医薬品を含む初回治療の治療選択肢に影響を及ぼし、その後の治療の有効性に影響を及ぼす可能性があると考えることから、高リスクの SMM から MM へ進展した患者に対する治療の有効性とその後の経過については製造販売後も引き続き情報収集し、SMM 患者における MM への進展遅延に係る臨床的意義についての新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、高リスクの SMM 患者に対する本剤投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要された事象であり、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、高リスクの SMM 患者においても本剤は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本剤の効能・効果を「高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 臨床試験に組み入れられた患者の高リスクの定義等について、「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、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使用すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、高リスクのSMMにおける進展遅延に係る本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

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。28日間を1サイクルとし、第1及び2サイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、第3～6サイクルは2週間間隔で2回（1、15日目）、第7サイクル以降は4週間間隔で1回（1日目）皮下投与する。ただし、投与期間は3年間までとする。

＜用法・用量に関連する注意＞

〈効能共通〉

- 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点における本剤の RMP（案）について、表 27 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が適切と判断した。

表 27 RMP（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		
高リスクの SMM に対する本剤の投与が MM への進展後の治療の有効性に及ぼす影響		

下線：本一変申請において追加する事項

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、高リスクの SMM 患者における本剤の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変承認後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

ただし、本剤が投与された高リスクの SMM 患者における、MM への進展後の治療の有効性とその後の経過に関する情報については製造販売後も引き続き公表論文等による情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

専門協議において、本剤が投与された高リスクの SMM 患者における、MM への進展後の治療の有効性とその後の経過に関する情報の収集については、必要に応じて関連学会とも連携することが望ましい旨の意見が出された上で、製造販売後に公表論文等に基づく情報収集を行うことも含め、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における RMP（案）について、表 28 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 28 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- MM 患者を対象とした使用成績調査 - 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした使用成績調査	該当なし	- 医療従事者（処方医等、輸血部門）向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫

瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・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、再審査期間は残余期間（令和 11 年 3 月 22 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

1. 多発性骨髄腫
2. 全身性 AL アミロイドーシス
3. 高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延

[用法・用量]（下線部追加）

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とする。

3. 高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延

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。28 日間を 1 サイクルとし、第 1 及び 2 サイクルは 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、第 3～6 サイクルは 2 週間間隔で 2 回（1、15 日目）、第 7 サイクル以降は 4 週間間隔で 1 回（1 日目）皮下投与する。ただし、投与期間は 3 年間までとする。

[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。

[警告]（変更なし）

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍又は全身性 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、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

〈多発性骨髄腫〉

1. 「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〉

2. 「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。

〈高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫における進展遅延〉

3. 臨床試験に組み入れられた患者の高リスクの定義等について、「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、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使用すること。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

〈効能共通〉

- ~~1. 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。~~

21. 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。

32. 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〉

3. 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。

4. 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、「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。

5. 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。

6. 未治療の多発性骨髄腫患者に対して、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用する場合、骨髄抑制、血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し本剤の休薬等、適切な処置を行うこと。

本剤の休薬基準

有害事象 ^{注)}	処置
Grade 4 の骨髄抑制（Grade 4 のリンパ球減少症を除く） 出血を伴う Grade 3 の血小板減少症（50,000/ μ L 未満） Grade を問わない発熱性好中球減少症 Grade を問わない感染症を伴う好中球減少症	他に明らかな要因（併用薬又は基礎疾患（多発性骨髄腫）等）がない場合、ベースライン又は Grade 2 以下に回復するまで本剤を休薬する。

注) Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

- 自家造血幹細胞移植の適応となる未治療の多発性骨髄腫患者に対して、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用する場合、レナリドミドの用法及び用量は以下のとおりとすること。

本剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、レナリドミドとして 1 日 1 回 25mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

その後は、本剤との併用において、レナリドミドとして 1 日 1 回 10mg を連日経口投与し、12 週間投与後に忍容性が認められる場合には 1 日 1 回 15mg に増量できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 未治療の多発性骨髄腫患者に対して、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用する場合、血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照しレナリドミドの休薬・減量等を考慮すること。

減量する場合のレナリドミドの投与量
(本剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用時)

通常投与量	25 mg
1 段階減量	20 mg
2 段階減量	15 mg
3 段階減量	10 mg
4 段階減量	5 mg
5 段階減量	投与中止

減量する場合のレナリドミドの投与量
(本剤との併用時)

	通常時	増量時
通常投与量	1 日 1 回 10 mg を連日経口投与する。	1 日 1 回 15 mg を連日経口投与する。
1 段階減量	1 日 1 回 5 mg を連日経口投与する。	1 日 1 回 10 mg を連日経口投与する。
2 段階減量	1 日 1 回 5 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。	1 日 1 回 5 mg を連日経口投与する。
3 段階減量	—	1 日 1 回 5 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。

レナリドミドの休薬・減量基準

有害事象 ^{注)}	処置
Grade 3 又は 4 の好中球減少症 (1,000/ μ L 未満)	ベースライン又は Grade 2 以下に回復するまでレナリドミドを休薬する。 回復後は、好中球減少症以外の骨髄抑制がない場合は休薬前の用量で再開する。好中球減少症以外の骨髄抑制がある場合は、1 段階減量する。 再発が認められた場合は、1 段階減量する。
Grade 3 の血小板減少症 (50,000/ μ L 未満) (出血を伴わないもの)	発現したサイクルでの投与においてレナリドミドを 1 段階減量する。
Grade 3 の出血を伴う血小板減少症 (50,000/ μ L 未満)	ベースライン又は Grade 2 以下に回復するまでレナリドミドを休薬する。 回復後は、発現したサイクルでは休薬し、次のサイクル開始時点で 1 段階減量する。
Grade 4 の血小板減少症 (25,000/ μ L 未満)	

注) Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

〈全身性 AL アミロイドーシス〉

9. 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。

910. 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、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACTM	active monitoring	積極的経過観察
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
BMPC	bone marrow plasma cell	骨髄形質細胞
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
COVID-19	coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CR	complete response	完全寛解
CRAB	calcium elevation, renal insufficiency, anemia, and bone abnormalities	高カルシウム血症、腎機能不全、貧血及び骨病変
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
Dara	daratumumab (genetical recombination)	ダラツムマブ (遺伝子組換え)
Dara-IV		ダラツムマブ (遺伝子組換え) の静脈内投与製剤
DEX	dexamethasone	デキサメサゾン
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
ESMO	European Society of Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
FLC	free-light chain	遊離免疫グロブリン軽鎖
HBV	hepatitis B Virus	B 型肝炎ウイルス
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫作業部会
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
Isa	isatuximab (genetical recombination)	イサツキシマブ (遺伝子組換え)
ITT	intent-to-treat	
Ld		レナリドミド水和物と DEX との併用
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	推定不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	疾患進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PFS2	progression-free survival on first-line treatment for MM	MM に対する初回治療での PD 又は死亡までの無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効

略語	英語	日本語
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
Q8W	quaque 8 week	8 週間に 1 回
rHuPH20		ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
SLiM		骨髄中形質細胞割合、血清遊離軽鎖比 $\geq$ 100、MRI 上の巣状病変
SMM	smoldering multiple myeloma	くすぶり型多発性骨髄腫
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
U	unit	単位
V ₁	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
MMY1004 試験		54767414MMY1004 試験
MMY1008 試験		54767414MMY1008 試験
MMY2040 試験		54767414MMY2040 試験
MMY3012 試験		54767414MMY3012 試験
SMM2001 試験		54767414SMM2001 試験
SMM3001 試験		54767414SMM3001 試験
本剤		ダラツムマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）を含有する製剤