

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

ヒト型抗CD38モノクローナル抗体／  
ヒアルロン酸分解酵素配合剤ダラキューロ<sup>®</sup> 配合皮下注DARZQURO<sup>®</sup> Combination Subcutaneous Injection

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)製剤

剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1バイアル(15mL)中 ダラツムマブ(遺伝子組換え)1800mg ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)30000単位
一般名	和名:ダラツムマブ(遺伝子組換え)(JAN) ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Daratumumab(Genetical Recombination)(JAN) Vorhyaluronidase Alfa(Genetical Recombination)(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2021年3月23日 薬価基準収載年月日:2021年5月19日 販売開始年月日:2021年5月19日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイヤル:0120-183-275 FAX:0120-275-831 (土・日・祝日および会社休日を除く) 医薬品情報サイト: <a href="https://www.janssenpro.jp">https://www.janssenpro.jp</a>

本IFは2021年8月改訂(第2版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名(命名法)又は本質	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	18
5. 臨床成績	19
VI. 薬効薬理に関する項目	82
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	82
2. 薬理作用	82
VII. 薬物動態に関する項目	90
1. 血中濃度の推移	90
2. 薬物速度論的パラメータ	96
3. 母集団(ポピュレーション)解析	97
4. 吸収	97
5. 分布	97

6. 代謝	98
7. 排泄	98
8. トランスポーターに関する情報	98
9. 透析等による除去率	98
10. 特定の背景を有する患者	99
11. その他	99
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	<b>100</b>
1. 警告内容とその理由	100
2. 禁忌内容とその理由	100
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	100
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	100
5. 重要な基本的注意とその理由	100
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	101
7. 相互作用	103
8. 副作用	103
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	137
10. 過量投与	137
11. 適用上の注意	137
12. その他の注意	138
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>139</b>
1. 薬理試験	139
2. 毒性試験	140
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>144</b>
1. 規制区分	144
2. 有効期間	144
3. 包装状態での貯法	144
4. 取扱い上の注意	144
5. 患者向け資材	144
6. 同一成分・同効薬	144
7. 国際誕生年月日	144
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	144
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	145
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	145
11. 再審査期間	145
12. 投薬期間制限に関する情報	145
13. 各種コード	145
14. 保険給付上の注意	145
<b>XI. 文献</b>	<b>146</b>
1. 引用文献	146
2. その他の参考文献	147
<b>XII. 参考資料</b>	<b>148</b>
1. 主な外国での発売状況	148
2. 海外における臨床支援情報	153
<b>XIII. 備考</b>	<b>156</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	156
2. その他の関連資料	156

## 略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
AL	immunoglobulin light chain	免疫グロブリン軽鎖
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
Bd	bortezomib-dexamethasone	ボルテゾミブ及びデキサメタゾン
Cd	carfilzomib-dexamethasone	カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン
CR	complete response	完全奏効
C <sub>trough</sub>	observed concentration immediately prior to the next drug administration	血清中トラフ濃度
CyBorD	cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone	シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン
Dara-MD	daratumumab mixed and deliver	ダラツムマブとrHuPH20の用時混合後投与型製剤
DBd	daratumumab-bortezomib-dexamethasone	ダラツムマブ、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン
DBLd	daratumumab-bortezomib-lenalidomide-dexamethasone	ダラツムマブ、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾン
DCd	daratumumab-carfilzomib-dexamethasone	ダラツムマブ、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン
DCyBorD	daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone	ダラツムマブ、シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン
dFLC	difference between involved and uninvolved free light chains	involved及びuninvolved遊離軽鎖の差
DLd	daratumumab-lenalidomide-dexamethasone	ダラツムマブ、レナリドミド及びデキサメタゾン
DMPB	daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone/prednisolone	ダラツムマブ、ボルテゾミブ、メルファラン及びprednisone/プレドニゾロン
FLC	free light chain	遊離軽鎖
IRR	infusion related reaction/infusion reaction	—
Ld	lenalidomide-dexamethasone	レナリドミド及びデキサメタゾン
MOD-PFS	major organ deterioration-progression-free survival	主要な臓器機能低下—無増悪生存期間
MPB	bortezomib-melphalan-prednisone/prednisolone	ボルテゾミブ、メルファラン及びprednisone/プレドニゾロン
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
MRD[−]CR	minimal residual disease negative-complete response	微小残存病変陰性完全奏効
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	—
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
rHuPH20	Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)	ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)
VGPR	very good partial response	非常に良い部分奏効





# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ダラキューロ<sup>®</sup>(以下、本剤)は、ダラツムマブ(遺伝子組換え)(以下、ダラツムマブ)とボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)(以下、rHuPH20)を配合した、皮下投与製剤である。ダラツムマブは、ヒト型免疫グロブリン(Ig)G1 $\kappa$ モノクローナル抗体であり、多発性骨髄腫を含む造血器悪性腫瘍の腫瘍細胞表面に発現するCD38抗原に結合することにより作用を発揮する。

ダラツムマブは、これまで点滴静注製剤[販売名 ダラザレックス<sup>®</sup>点滴静注100mg、ダラザレックス<sup>®</sup>点滴静注400mg:以下、ダラツムマブ(IV)]として、2020年3月時点で、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する適応にて、米国及び欧州を含む80以上の国と地域で、造血幹細胞移植を伴う大量化学療法に適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対する適応にて、米国及び欧州を含む50以上の国と地域で承認されている。ダラツムマブ(IV)は、再発又は難治性並びに未治療の多発性骨髄腫患者に対して複数の治療レジメンで使用されているが、投与に伴うInfusion Reaction (IRR)が報告されており、IRRを予防するために、投与に際し500~1,000mLもの多量の輸液と、3~7時間の長い投与時間を必要とする。このようなダラツムマブ(IV)の投与時の患者及び医療従事者の負担を軽減するため、皮下投与製剤としてダラツムマブとrHuPH20を配合した本剤を開発した。

rHuPH20は、ヒアルロン酸を分解する遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼPH-20類縁体であり、米国のHalozyme Therapeutics社により開発された。皮下間隙における細胞外マトリックス中のヒアルロン酸を基質とし、ヒアルロン酸の構成成分であるN-アセチルグルコサミンとグルクロン酸の結合を加水分解し、ヒアルロン酸を脱重合することにより効果を発揮する。rHuPH20を配合して投与することにより皮下組織にダラツムマブを注入する際の抵抗を減少させ、吸収と拡散を促進すると考えられており、有効量のダラツムマブを皮下投与することが可能となった。

本剤は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とし、本剤を単独投与した国際共同第Ⅲ相試験(MMY3012試験)において、ダラツムマブ(IV)(ダラツムマブ16mg/kg)単剤療法<sup>\*1</sup>に対する本剤(ダラツムマブ1,800mg)単剤療法<sup>\*1</sup>の非劣性が示され、安全性が確認されたことから、2019年7月に米国及び欧州において承認申請した。米国では2020年5月にボルテゾミブ、メルファラン及びprednisone<sup>\*2</sup>との併用における「自家造血幹細胞移植非適応な未治療の多発性骨髄腫患者」、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用における「自家造血幹細胞移植非適応な未治療の多発性骨髄腫患者及び少なくとも1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者」、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用における「少なくとも1レジメン以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫患者」、単剤療法として「プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬の両剤に難治性の多発性骨髄腫患者」を“効能又は効果”として承認された。また、欧州では2020年6月に併用療法として「レナリドミド及びデキサメタゾン又はボルテゾミブ、メルファラン及びprednisone<sup>\*2</sup>との併用で、自家造血幹細胞移植非適応な未治療の多発性骨髄腫成人患者の治療」、「ボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾンとの併用で、自家造血幹細胞移植適応な未治療の多発性骨髄腫成人患者の治療」、「レナリドミド及びデキサメタゾン又はボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用で、1レジメン以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫成人患者の治療」、単剤療法として「プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む前治療歴を有し、直近の治療に対して疾患進行を示した再発又は難治性の多発性骨髄腫成人患者の治療」を“効能又は効果”として承認された。

\*1 ダラツムマブ(IV)及び本剤の単剤療法は承認外の用法及び用量

\*2 国内未承認

本邦では、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国内第Ⅰ相試験(MMY1008試験)において、本剤単独皮下投与の日本人における安全性が確認された。さらに、日本人も参加した上述の国際共同第Ⅲ相試験(MMY3012試験)において、日本人と全体集団の薬物動態、有効性、安全性も確認された。これらを含む国内外の臨床試験結果に基づき、2020年4月に製造販売承認申請を行い、2021年3月に「多発性骨髄腫」の効能又は効果にて承認された。

また、全身性免疫グロブリン軽鎖(AL)アミロイドーシスの病態生理は、多発性骨髄腫と類似しており、全身性ALアミロイドーシス患者の骨髄においてもCD38陽性形質細胞のモノクローナルな増殖が報告されている<sup>1,2)</sup>。したがって、多発性骨髄腫に治療効果が認められるダラツムマブは全身性ALアミロイドーシスにも治療効果を有すると考え、開発に着手した。



未治療の全身性ALアミロイドーシス患者を対象とした、シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法(CyBorD療法<sup>\*3</sup>)への本剤の上乗せ効果を検討する国際共同第Ⅲ相試験(AMY3001試験)において、本剤を含む併用療法(DCyBorD療法)の有効性及び安全性が確認されたことから、2020年9月に米国、11月に欧州において「ALアミロイドーシス」の“効能又は効果”への追加を目的とした承認申請を行った。

本邦では、日本人も参加した上述の国際共同第Ⅲ相試験(AMY3001試験)において、日本人と全体集団の有効性、安全性が確認されたことから、DCyBorD療法について、全身性ALアミロイドーシスに対する効能又は効果、並びに用法及び用量を追加する承認事項一部変更を申請し、2021年8月に「全身性ALアミロイドーシス」に対するDCyBorD療法が承認された。

\*3 国内未承認レジメン

なお、ダラツムマブ(IV)は2016年12月5日に再発又は難治性の多発性骨髄腫に対し、2018年2月22日に未治療の多発性骨髄腫に対し希少疾病用医薬品に指定されている。また、本剤は、2020年11月25日に全身性ALアミロイドーシスに対し希少疾病用医薬品に指定されている。

## 2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、日本で初めてボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)を配合したダラツムマブの皮下投与製剤である。
2. ダラツムマブはIgG1 $\kappa$ モノクローナル抗体であり、多発性骨髄腫を含む造血器悪性腫瘍の腫瘍細胞表面に発現するCD38抗原に結合した(*in vitro*)。(VI.2.(1)~VI.2.(2)1))
3. ダラツムマブは、補体依存性細胞傷害(CDC)作用、抗体依存性細胞傷害(ADCC)作用、抗体依存性細胞貪食(ADCP)作用のほか、CD38酵素活性の調節作用、アポトーシス誘導作用を示した(*in vitro*)。また、パーキットリンパ腫由来細胞株(Daudi-luc細胞)静脈内移植マウスモデルの腫瘍増殖を抑制した(マウス)。(VI.2.(2)2))
4. rHuPH20は、皮下間隙のヒアルロン酸を基質とする遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼPH-20類縁体である。
5. rHuPH20は、ヒアルロン酸の構成糖であるN-アセチルグルコサミンとグルクロン酸間の結合を加水分解し、ヒアルロン酸を脱重合した(*in vitro*)。また、皮下組織において一過性かつ局所性に拡散促進作用を示した(マウス)。(VI.2.(1)、VI.2.(2)2))

### 【多発性骨髄腫】

6. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とする国際共同第Ⅲ相試験(MMY3012試験)において、本剤単剤療法\*(本剤群)のダラツムマブ点滴静注製剤単剤療法\*[ダラツムマブ(IV)群]に対する非劣性が検証された。
  - ・主要解析において、主要評価項目である全奏効率(ORR)は、本剤群41.1%、ダラツムマブ(IV)群37.1%(ORRの比:1.11、95%信頼区間:0.89~1.37)、最高C<sub>trough</sub>の平均値は本剤群593 $\mu$ g/mL、ダラツムマブ(IV)群522 $\mu$ g/mL(幾何平均比107.93%、90%信頼区間:95.74~121.67)であった。(V.5.(4)1))

\*本剤及びダラツムマブ(IV)の単剤療法は承認外の用法及び用量

7. 国際共同第Ⅱ相試験(MMY2040試験)において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした本剤、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法群(DLd群)のORRは90.8%、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした本剤、ボルテゾミブ、メルファラン及びprednisone\*/プレドニゾロン併用療法群(DMPB群)のORRは88.1%であった。(V.5.(4)1))

\*国内未承認

### 【全身性ALアミロイドーシス】

8. 未治療の全身性ALアミロイドーシス患者を対象とする国際共同第Ⅲ相試験(AMY3001試験)において、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併用療法(CyBorD療法\*)に対する本剤を上乗せしたDCyBorD療法の優越性が検証された。
  - ・主要解析において、主要評価項目である血液学的完全奏効(CR)率は、DCyBorD群53.3%、CyBorD群18.1%であった(オッズ比:5.13、95%信頼区間:3.22~8.16、 $p < 0.0001$ 、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準:0.04999)。(V.5.(4)1))

\*国内未承認レジメン

## 9. 安全性

重大な副作用は、infusion reaction、骨髄抑制、感染症、腫瘍崩壊症候群、間質性肺疾患が報告されている。主な副作用は、上気道感染、貧血、下痢、疲労、発熱、注射部位反応等であった。(VIII.8.(1)及びVIII.8.(2))  
詳細は、添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

## 3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤は1バイアル15mL中にダラツムマブ1,800mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20) 30,000単位を含み、約3～5分かけて皮下投与する製剤である。(V.5.(4)1)
2. 本剤は、一過性かつ局所的に拡散促進作用を示すrHuPH20を配合することで、皮下組織にダラツムマブを注入する際の抵抗を減少させて拡散と吸収を促進し、これにより有効用量のダラツムマブの皮下投与を可能とした製剤である。

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6.RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド ・患者向け資料：患者IDカード ・輸血検査部門向け資料：輸血に関する注意点 (いずれも「XIII.備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	無	無

(2021年8月時点)

本剤の有効成分であるダラツムマブは、ダラツムマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤において2016年12月5日に再発又は難治性の多発性骨髄腫に対し希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号：(28薬)第393号)。また、2018年2月22日に「未治療の多発性骨髄腫」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号：(30薬)第409号)。  
本剤[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)配合注射剤]は、2020年11月25日に「全身性ALアミロイドーシス」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号：(R2薬)第493号)。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1)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。

### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

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】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Infusion reaction</li> <li>・ 間接クームス試験への干渉</li> <li>・ 骨髄抑制</li> <li>・ 感染症</li> <li>・ 腫瘍崩壊症候群</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 間質性肺疾患</li> <li>・ 溶血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低体重患者における安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査 (DRQ1L)</li> <li>・ 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした製造販売後臨床試験(MMY2040試験)</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の提供</li> <li>・ 患者向け資材(患者IDカード)の提供</li> <li>・ 輸血検査部門向け資材(輸血に関する注意点)の提供</li> </ul>

(2021年8月時点)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>(2021年8月アクセス)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

ダラキューロ®配合皮下注

#### (2)洋名

DARZQURO® Combinaton Subcutaneous Injection

#### (3)名称の由来

点滴静注製剤ダラザレックス®[DARZALEX®]の有効成分であるダラツムマブとボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)[Vorhyaluronidase Alfa]を配合した皮下投与製剤(subcutaneous)であることより、ダラキューロ®(DARZQURO®)とした。

### 2. 一般名

#### (1)和名(命名法)

ダラツムマブ(遺伝子組換え)(JAN)

ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)(JAN)

#### (2)洋名(命名法)

Daratumumab(Genetical Recombination)(JAN)

daratumumab(INN)

Vorhyaluronidase Alfa(Genetical Recombination)(JAN)

vorhyaluronidase alfa(INN)

#### (3)ステム

[ダラツムマブ] ヒト型モノクローナル抗体：-umab

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)] 酵素：-ase

### 3. 構造式又は示性式

[ダラツムマブ]

ヒトCD38に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。452個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約148,000)である。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼPH-20類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼPH-20のアミノ酸配列の36～482番目に相当する。447個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質(分子量：60,000～65,000)である。

### 4. 分子式及び分子量

[ダラツムマブ]

分子式：C<sub>6466</sub>H<sub>9996</sub>N<sub>1724</sub>O<sub>2010</sub>S<sub>42</sub>(タンパク質部分、4本鎖)

H鎖：C<sub>2204</sub>H<sub>3404</sub>N<sub>582</sub>O<sub>672</sub>S<sub>16</sub>

L鎖：C<sub>1029</sub>H<sub>1598</sub>N<sub>280</sub>O<sub>333</sub>S<sub>5</sub>

分子量：約148,000

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

分子式：C<sub>2327</sub>H<sub>3565</sub>N<sub>589</sub>O<sub>667</sub>S<sub>20</sub>

(タンパク質部分、システインを全て還元型と仮定した場合)

C<sub>2327</sub>H<sub>3553</sub>N<sub>589</sub>O<sub>667</sub>S<sub>20</sub>

(タンパク質部分、システインが全てジスルフィド結合していると仮定した場合)

分子量：60,000～65,000

## 5. 化学名(命名法)又は本質

[ダラツムマブ]

本質：

ダラツムマブは、ヒトCD38に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ダラツムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ダラツムマブは、452個のアミノ酸残基からなるH鎖( $\gamma$ 鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖( $\kappa$ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約148,000)である。(JAN)

英名：

Daratumumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human CD38. Daratumumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Daratumumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains ( $\gamma$ 1-chains) consisting of 452 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\kappa$ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.(JAN)

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

本質：

ボルヒアルロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼPH-20類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼPH-20のアミノ酸配列の36～482番目に相当する。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、447個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質(分子量：60,000～65,000)である。

英名：

Vorhyaluronidase Alfa is a recombinant human hyaluronidase PH-20 analog corresponding to the amino acid sequence of human hyaluronidase PH-20 at positions 36 - 482. Vorhyaluronidase Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Vorhyaluronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: 60,000 - 65,000) consisting of 447 amino acid residues.

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

[ダラツムマブ]

JNJ-54767414(治験成分記号)

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

rHuPH20(Gen1、HZ201、HUA)又は(Gen2、HZ202、HUB、104)、PH20

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

[ダラツムマブ] 無色～黄色の液

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)] 無色の液

##### (2) 溶解性

該当資料なし

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

[ダラツムマブ] pH: 5.3～5.8

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)] pH: 6.0～7.0

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

[ダラツムマブ]

確認試験法: ペプチドマップ法

定量法: 紫外可視吸光度測定法

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

確認試験法: ペプチドマップ法、糖鎖プロファイル法、等電点電気泳動法、酵素活性測定法

定量法: 紫外可視吸光度測定法



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

水性注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

無色～黄色の液

<https://www.janssenpro.jp/product/drq/drq>(2021年8月アクセス)

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH: 5.1～6.1

浸透圧比: 約1(生理食塩液に対する比)

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ダラキューロ <sup>®</sup> 配合皮下注
有効成分	(1バイアル15mL中) ダラツムマブ(遺伝子組換え) 1800mg、ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え) 30000単位
添加剤	L-ヒスチジン 4.9mg、 L-ヒスチジン塩酸塩水和物 18.4mg、 D-ソルビトール 735.1mg、 L-メチオニン 13.5mg、 ポリソルベート20 6.0mg

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

生物活性

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	12ヵ月	ガラス製バイアル、ゴム栓	規格内
光安定性試験	総照度：120万lux・h以上 総近紫外放射エネルギー：200W・h/m <sup>2</sup> 以上		ガラス製バイアル、ゴム栓、紙箱(遮光)	規格内

試験項目：性状、pH、純度、電荷不均一性、半透明物質、不溶性微粒子、生物活性、含量 等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII.11. 適用上の注意」の項参照

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2)包装

15mL[1バイアル]

### (3)予備容量

該当しない

### (4)容器の材質

バイアル	ホウケイ酸ガラス
ゴム栓	ブロモブチルゴム

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

○多発性骨髄腫

○全身性ALアミロイドーシス

(解説)

#### ○多発性骨髄腫

国際共同第Ⅲ相試験(MMY3012試験)において、本剤のダラツムマブ点滴静注製剤に対する全奏効率及びダラツムマブの最高血清中トラフ濃度(サイクル3 Day1投与前)について非劣性が示されたため、本剤の効能又は効果をダラツムマブ点滴静注製剤と同じく「多発性骨髄腫」と設定した。

#### ○全身性ALアミロイドーシス

未治療の全身性ALアミロイドーシス患者を対象に、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併用療法(CyBorD療法\*)に本剤を上乗せしたDCyBorD療法の有効性及び安全性をCyBorD療法と比較した国際共同第Ⅲ相試験(AMY3001試験)の結果に基づき設定した。

\*国内未承認レジメン

ダラツムマブ点滴静注製剤は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(MMY3003試験、DLd療法)、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(MMY3004試験、DBd療法)、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(MMY3007試験、DMPB療法)、未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(MMY3008試験、DLd療法)及び再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[20160275試験(CANDOR試験、DCd療法)]の結果に基づき承認されている。

詳細は「V.5. 臨床成績」の項を参照のこと。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈多発性骨髄腫〉

5.1 「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。[17.1.1-17.1.7参照]

〈全身性ALアミロイドーシス〉

5.2 「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。[17.1.8参照]

(解説)

患者の前治療歴等について、「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、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。

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

###### 〈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15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg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。

###### 〈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15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg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。

(解説)

###### 〈多発性骨髄腫〉

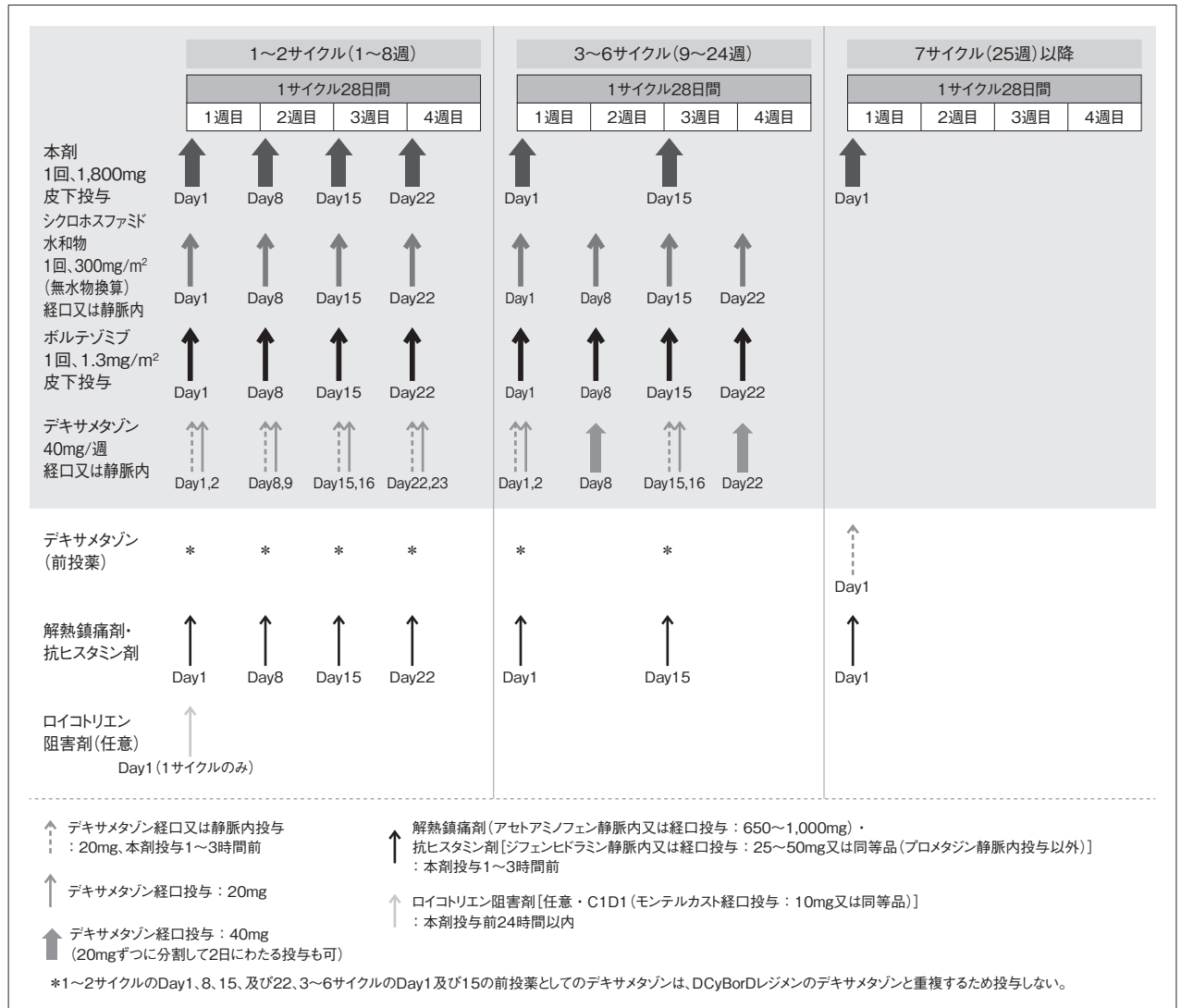
本剤のダラツムマブ用量1,800mgは、海外第I b相試験(MMY1004試験)の結果に基づき設定した。また、投与間隔については、プロテアソーム阻害剤(PI)及び免疫調節薬(IMiD)を含む3ライン以上の前治療歴を有する、又はPI及びIMiDのいずれにも治療抵抗性を示す再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした、国際共同第III相試験(MMY3012試験)の結果等から、本剤はダラツムマブ点滴静注製剤と同様の有効性及び安全性が認められたこと等によりダラツムマブ点滴静注製剤と同じとした。上記の点を考慮し、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤については、既承認のダラツムマブ点滴静注製剤と同じ抗悪性腫瘍剤とする。

###### 〈全身性ALアミロイドーシス〉

本剤のダラツムマブ用量1,800mgは、多発性骨髄腫患者を対象に海外で実施した第I b相試験(MMY1004試験)の結果に基づき設定し、本剤の投与間隔は、多発性骨髄腫に対して承認されたダラツムマブ点滴静注製剤の投与間隔に基づき設定した。未治療の全身性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(AMY3001試験)において、この用法及び用量による本剤の併用療法の有効性及び安全性が確認され、かつ外国人と日本人との間で薬物動態、安全性及び有効性に臨床的に意義のある差は認められなかったことから、AMY3001試験で用いた本剤の用法・用量を全身性ALアミロイドーシス患者に対する用法及び用量として設定した。

本剤、シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの併用療法[DCyBorD療法]:

国際共同第Ⅲ相試験[AMY3001試験(ANDROMEDA試験)]



- 本剤は固定用量15mL(ダラツムマブ 1,800mg/rHuPH20 30,000U)を約5分かけて腹部に皮下投与した。
  - 本剤とシクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの併用は最長6サイクル(24週)まで投与した。本剤は最長24サイクル(約2年)まで投与した。
  - シクロホスファミド水和物は、本剤投与終了後に投与した。ボルテゾミブは、本剤及びシクロホスファミド水和物投与終了後に投与した。
  - シクロホスファミド水和物は、治験実施医師の判断で静脈内投与可とし、静脈内投与を受ける患者には、膀胱炎を予防するため医師の判断でマンニトール<sup>※</sup>の併用可とした。
  - シクロホスファミド水和物の最大絶対週間投与量は、体表面積にかかわらず500mg(無水物換算)とした。
  - ボルテゾミブは、皮下投与で注射部位反応を発現した場合に、静脈内投与に変更可とした。
  - ボルテゾミブの用量は1.3mg/m<sup>2</sup>より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m<sup>2</sup>、0.7mg/m<sup>2</sup>、投与中止に調節した。
  - デキサメタゾンは総投与量40mg/週を1～6サイクル目に投与した。7サイクル以降のDay1のデキサメタゾン(前投薬)の用量は20mgとした。いずれも長時間型の代替ステロイドも可とした。
  - 70歳を超える、過少体重(BMI: 18.5kg/m<sup>2</sup>未満)、血液量増加症、コントロール不良の糖尿病、又はステロイド療法に対する忍容性がない若しくは有害事象を発現した患者には、デキサメタゾンを20mg/週で投与することを可とした。
- ※ 本邦において、マンニトールによる膀胱炎の予防は、効能又は効果として認められていない。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈効能共通〉

7.2 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。[11.1.1参照]

〈全身性ALアミロイドーシス〉

7.6 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。[17.1.8参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

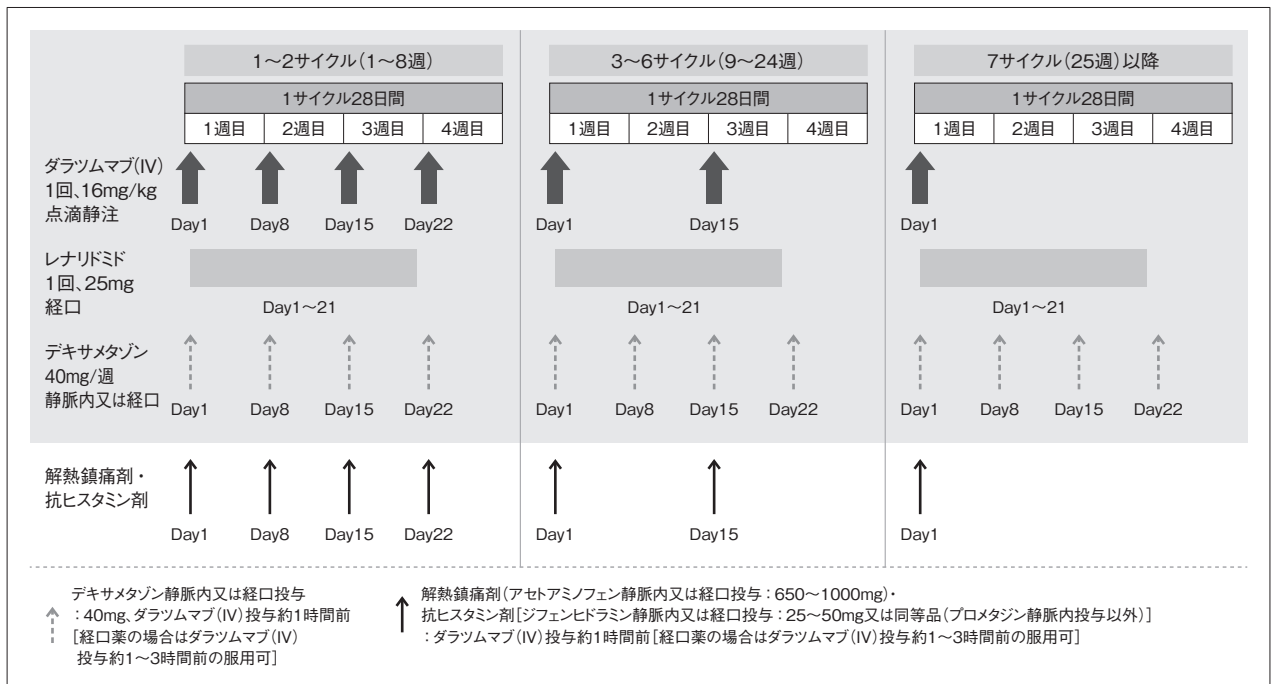
本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

[参考資料]ダラツムマブ点滴静注製剤[以下、ダラツムマブ(IV)]の臨床試験時投与スケジュール

(未治療の多発性骨髄腫)

○ダラツムマブ(IV)、レナリドミド、デキサメタゾンの併用療法[DLd療法]:

海外第Ⅲ相試験[MMY3008試験(MAIA試験)]



- レナリドミドは、クレアチニンクリアランス(CrCL)が50mL/minを超える患者には25mgを、CrCLが30~50mL/minの患者には10mgを各サイクルのDay1からDay21まで経口投与し、疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで投与した。なお、用量は25mgより開始し、毒性に応じて、15mg、10mg、5mgに調節した。
- デキサメタゾンは総投与量40mg/週を投与し、中間型又は長時間型の代替ステロイドも可とした。
- 75歳を超える又は過少体重[体格指数(BMI)18.5kg/m<sup>2</sup>未満]の患者にはデキサメタゾンを20mg/週で投与することを可とした。
- 有害事象によりデキサメタゾンの投与量が10mg/週未満に減量した場合でも、ダラツムマブ(IV)投与前に最低10mgの静脈内投与を継続することとした。

ダラツムマブ点滴静注製剤(ダラザレックス®点滴静注100mg/400mg)

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 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」の項の内容を熟知した上で選択すること。

7.5 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。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

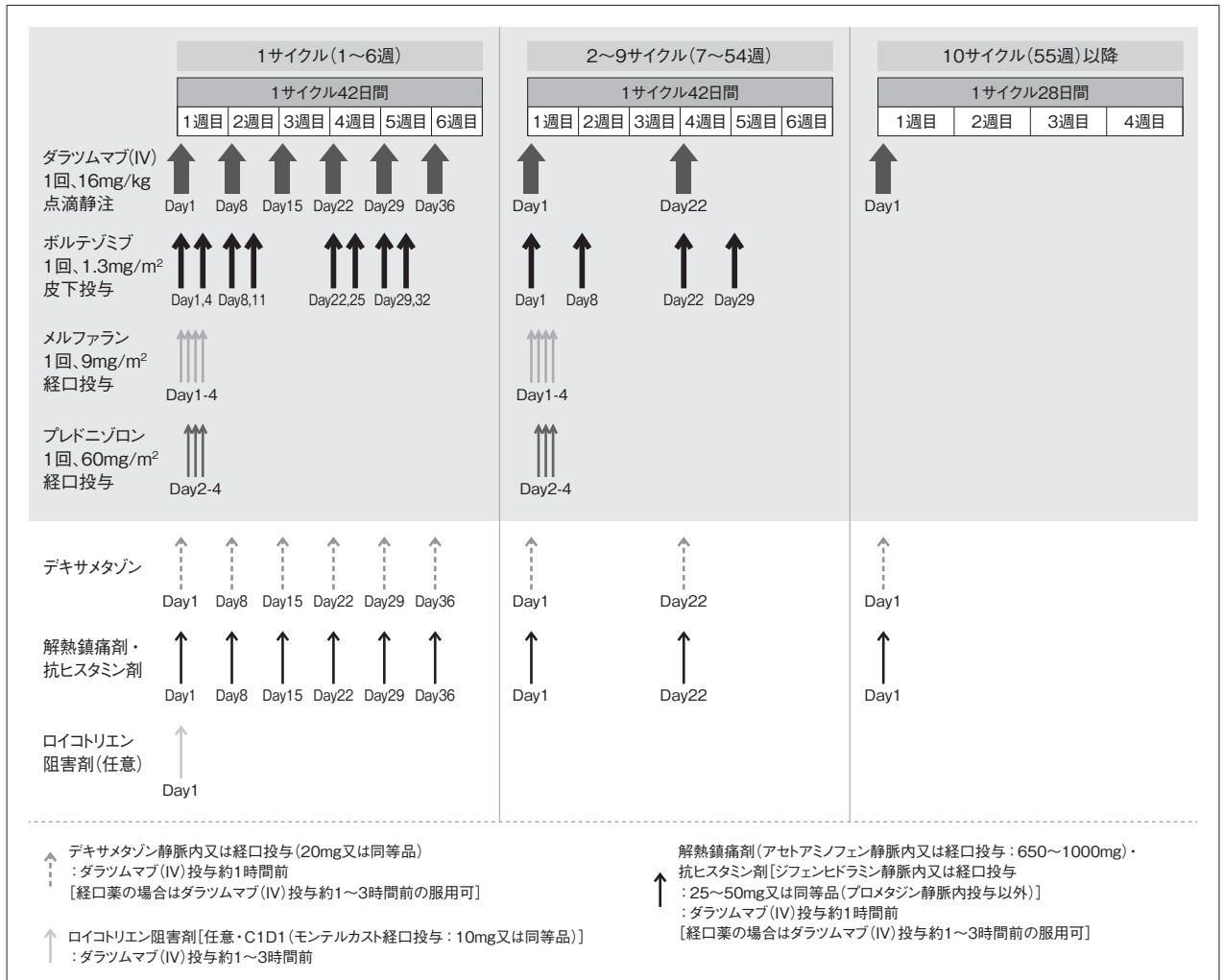
9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。



○ダラツムマブ(IV)、ボルテゾミブ、メルファラン、プレドニゾロンの併用療法[DMPB療法]:

国際共同第Ⅲ相試験[MMY3007試験(ALCYONE試験)]



- 各サイクルのDay1は、ダラツムマブ(IV)によるinfusion reaction予防のための前投薬としてデキサメタゾン20mgを投与し、プレドニゾロンは投与しない。
- ボルテゾミブは、皮下投与で注射部位反応を発現した場合に、静脈内投与に変更可とした。
- ボルテゾミブの用量は1.3mg/m<sup>2</sup>より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m<sup>2</sup>、0.7mg/m<sup>2</sup>、投与中止に調節した。
- メルファランの用量は9mg/m<sup>2</sup>より開始し、毒性に応じて、6.75mg/m<sup>2</sup>、4.5mg/m<sup>2</sup>、投与中止に調節した。
- プレドニゾロンの用量は60mg/m<sup>2</sup>より開始し、毒性に応じて、45mg/m<sup>2</sup>、30mg/m<sup>2</sup>、投与中止に調節した。
- 2~9サイクルの間はサイクルの開始基準は、血小板数 $\geq 70 \times 10^9/L$ 、好中球数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 、非血液毒性がGrade 1又はベースラインに回復とした。

**ダラツムマブ点滴静注製剤(ダラザレックス®点滴静注100mg/400mg)**

**7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)**

- 7.2 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」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 7.3 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。
- 7.5 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。[11.1.1参照]

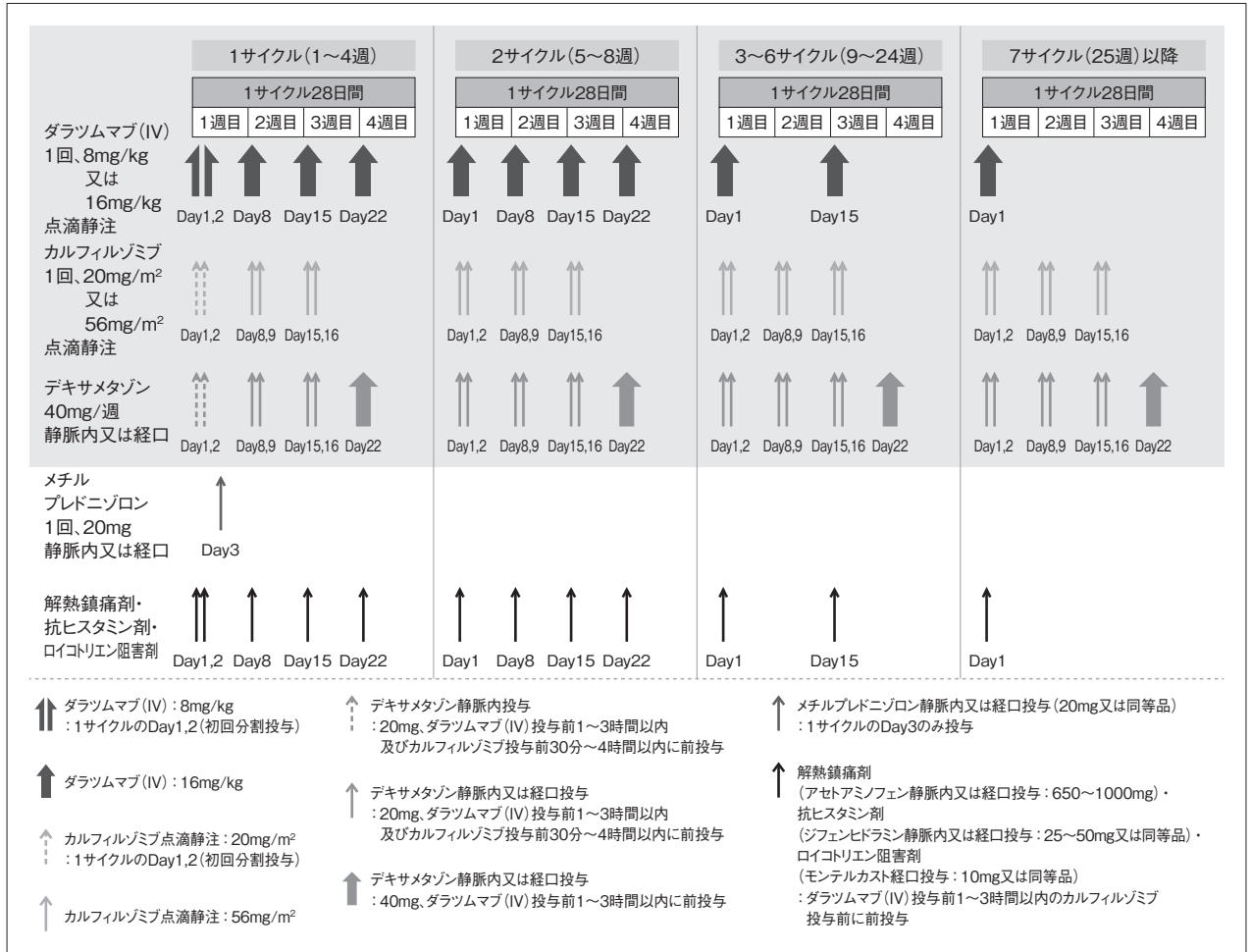
**9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)**

**9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者**

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

**【参考資料】ダラツムマブ点滴静注製剤[以下、ダラツムマブ(IV)]の臨床試験時投与スケジュール  
(再発又は難治性の多発性骨髄腫)**

○ダラツムマブ(IV)、カルフィルゾミブ、デキサメタゾンの併用療法[DCd療法]:  
国際共同第Ⅲ相試験[20160275試験(CANDOR試験)]



- ・ダラツムマブ(IV)は、1サイクルのDay1及びDay2のみ1回8mg/kgにて分割投与した。
- ・カルフィルゾミブの用量は、1サイクルのDay1及びDay2のみ1回20mg/m<sup>2</sup>とし、その後は56mg/m<sup>2</sup>とした。毒性に応じて、45mg/m<sup>2</sup>、36mg/m<sup>2</sup>、27mg/m<sup>2</sup>、20mg/m<sup>2</sup>、投与中止に調節した。
- ・カルフィルゾミブは、ベースライン時に慢性肝機能障害(軽度、中等度)<sup>※1</sup>を有する患者には初回及び以降の用量を25%減量して投与した。
- ・75歳を超える<sup>※2</sup>又はデキサメタゾンの用量が20mg/週に減量された患者には、1サイクルのDay8及びDay15のダラツムマブ(IV)投与前にデキサメタゾン20mgを投与後、翌日のDay9及びDay16のカルフィルゾミブ投与前にさらに8mgを投与した。2サイクル以降はダラツムマブ(IV)投与前の20mgのみ投与したが、20mgをダラツムマブ(IV)とカルフィルゾミブの各投与前に分割することも可とした。

※1 軽度~中等度の肝機能障害は、2回の連続した測定値(間隔28日間以上)において、以下のいずれかを満たす場合とした。

1) 総ビリルビン(直接ビリルビン>33%) : >ULN×1~<ULN×3

2) AST、ALT又はその両方の増加かつビリルビン正常値

※2 75歳を超える患者

デキサメタゾンの用法及び用量:1サイクルのDay1、2及び8に20mg、Day9に8mg、Day15に20mg、Day16に8mg、Day22に20mg、2サイクルはDay1、8、15及び22に20mgを投与した。3サイクル以降は、ダラツムマブ(IV)の投与前並びに4週目(Day22)は20mgとし、それ以外の週はカルフィルゾミブ投与前日(3~6サイクルはDay8及び9、7サイクル以降はDay8、9、15及び16)に分割投与(12mgと8mg、又は10mgと10mgなど)してもよいこととした。

**ダラツムマブ点滴静注製剤(ダラザレックス®点滴静注100mg/400mg)**

**7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)**

7.2 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」の項の内容を熟知した上で選択すること。

7.4 カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合、初回は本剤を分割投与すること。

7.5 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。[11.1.1参照]

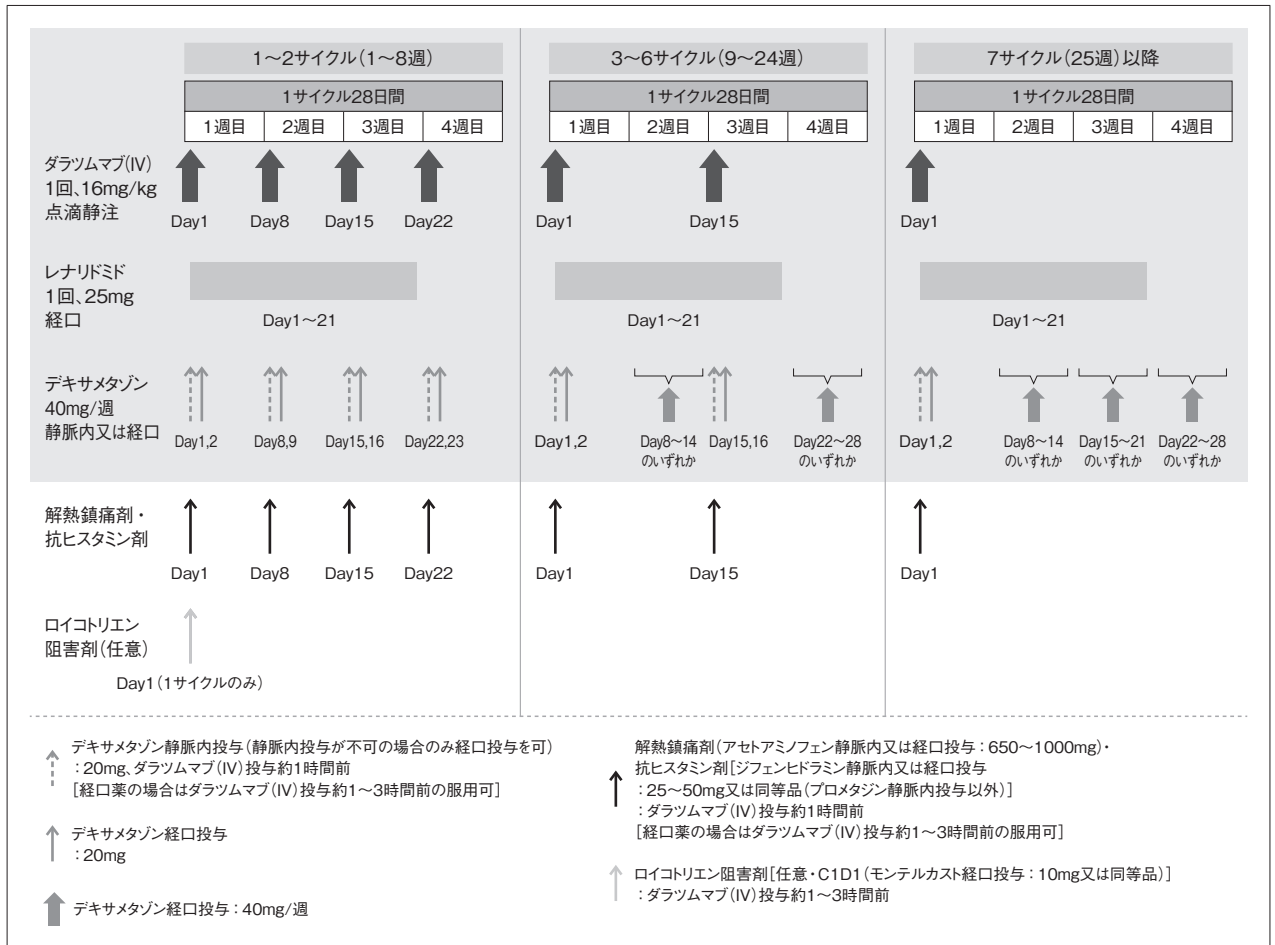
**9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)**

**9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者**

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

○ダラツムマブ(IV)、レナリドミド、デキサメタゾンの併用療法[DLd療法]:

国際共同第Ⅲ相試験[MMY3003試験(POLLUX試験)]



- レナリドミドは、CrCLが60mL/minを超える患者には25mgを、CrCLが30~60mL/minの患者には10mgを各サイクルのDay1からDay21まで経口投与し、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与した。なお、用量は25mgより開始し、毒性に応じて、15mg、10mg、5mgに調節した。ダラツムマブ(IV)投与日には前投薬の投与前若しくは同時(推奨)に経口投与された。ダラツムマブ(IV)の投与がない日は夕方服用可とした。
- デキサメタゾンは総投与量40mg/週を投与し、代替ステロイド(前投薬は長時間型のみ)も可とした。
- 75歳を超える又は過少体重(BMI: 18.5kg/m<sup>2</sup>未満)の患者にはデキサメタゾンを20mg/週で投与することを可とし、ダラツムマブ(IV)投与前に20mgを投与した。

**ダラツムマブ点滴静注製剤(ダラザレックス® 点滴静注100mg/400mg)**

**7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)**

7.2 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」の項の内容を熟知した上で選択すること。

7.5 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。[11.1.1参照]

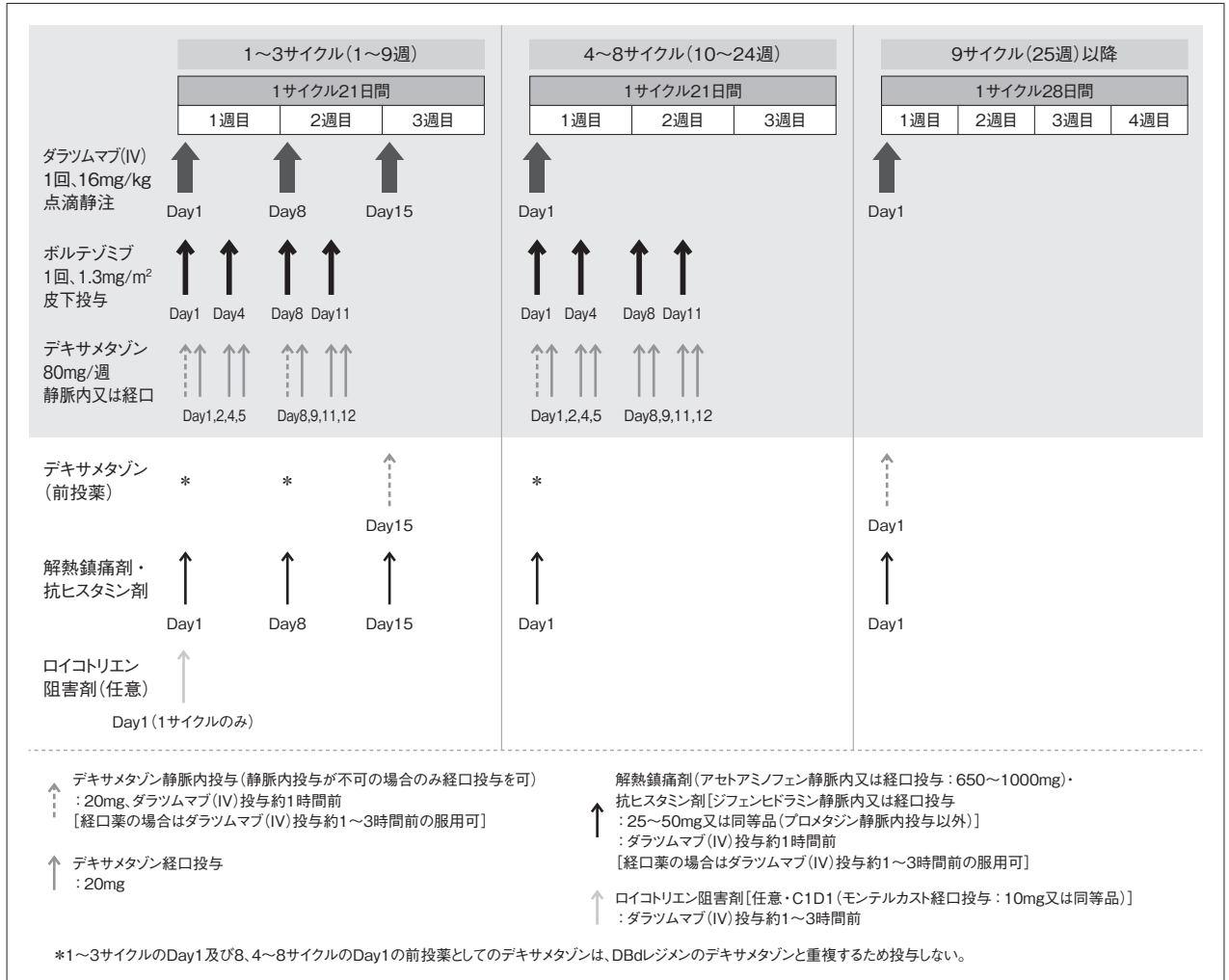
**9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)**

**9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者**

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

○ダラツムマブ(IV)、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの併用療法[DBd療法]:

海外第Ⅲ相試験[MMY3004試験(CASTOR試験)]



- ・ボルテゾミブは、ダラツムマブ(IV)投与終了後に投与した。
- ・ボルテゾミブは、皮下投与で注射部位反応を発現した場合に、静脈内投与に変更可とした。
- ・ボルテゾミブの用量は1.3mg/m<sup>2</sup>より開始し、毒性に応じて、1.0mg/m<sup>2</sup>、0.7mg/m<sup>2</sup>、投与中止に調節した。
- ・デキサメタゾンは総投与量80mg/週を1~8サイクルの最初の2週間に投与し、代替ステロイド(前投薬は長時間型のみ)も可とした。1~3サイクルのDay15及び9サイクル以降のDay1のデキサメタゾンの用量は20mgとし、長時間型の代替ステロイドも可とした。
- ・75歳を超える、過少体重(BMI: 18.5kg/m<sup>2</sup>未満)、コントロール不良の糖尿病、又はステロイド療法に対する忍容性がない若しくは有害事象を発現した患者には、デキサメタゾンを20mg/週で投与することを可とした。

ダラツムマブ点滴静注製剤(ダラザレックス®点滴静注100mg/400mg)

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

- 7.2 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」の項の内容を熟知した上で選択すること。
- 7.3 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。
- 7.5 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。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

## (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5」の項を参照のこと。

副作用発現時の投与中断、中止については、「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### 〈効能共通〉

7.1 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。

7.2 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。[11.1.1参照]

7.3 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。[11.1.1参照]

- ・ 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〉

7.4 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、「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。[17.1.1-17.1.7参照]

7.5 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〉

7.6 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。[17.1.8参照]

### (解説)

7.1 投与開始時より本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は国内では確立していない。単剤療法における比較検証試験は実施されていない。ただし、一部併用療法においては、他剤との併用の後、本剤のみで治療される検証試験結果を基に用法及び用量が承認されていることから、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。

7.2 臨床試験で用いられていた手順を基に設定した。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。詳細については適正使用ガイドも併せて参照のこと。

7.3 臨床試験で用いられていた手順を基に設定した。

7.4 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、「17.臨床成績」の項と、ダラツムマブ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。

7.5 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ロン併用の場合、他剤との併用の後、本剤のみで治療される検証試験結果を基に用法及び用量が承認されていることから、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。

7.6 全身性ALアミロイドーシスに使用される併用薬には、造血器悪性腫瘍剤でないものも含まれるため、追記した。



## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

試験名	試験デザイン/対象	有効性	安全性	薬物動態
単剤療法 <sup>注1)*</sup>				
国内 第I相 MMY1008試験 <sup>3,44)</sup>	非盲検、非ランダム化、多施設共同試験 プロテアソーム阻害剤(PI)及び免疫調節薬(IMiD)を含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 本剤投与例：6例(いずれも日本人)	◎	◎	◎
海外 第Ib相 MMY1004試験 <sup>4)</sup>	非盲検、非ランダム化、用量漸増、多施設共同試験 PI及びIMiDを含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 パート1：53例(1,200mg：8例、1,800mg：45例) ※パート1はダラツムマブ1,200mg*又は1,800mgとボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)を用時混合 <sup>注2)</sup> して皮下投与した パート2：本剤投与25例	◎	◎	◎
国際共同 第III相 MMY3012試験 (COLUMBA試験) <sup>5,45)</sup>	非盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験 PI及びIMiDを含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又はPI及びIMiDに治療抵抗性を示す再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 本剤群：263例(日本人18例) ダラツムマブ(IV)群：259例(日本人24例)	◎	◎	◎
併用療法				
国際共同 第II相 MMY2040試験 (PLEIADES試験) <sup>6,46)</sup>	非盲検、非ランダム化、多施設共同試験 DMPB群 ASCTを伴う大量化学療法が非適応で未治療の多発性骨髄腫患者 DLd群 1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 DBLd群* ASCTを伴う大量化学療法が適応で未治療の多発性骨髄腫患者 DCd群 レナリドミドを含む治療レジメンによる初回治療後に再発又は難治性であることが認められた多発性骨髄腫患者 DMPB群：67例(日本人4例) DLd群：65例 DBLd群：67例 DCd群：66例	◎	◎	◎

注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。

◎：評価資料

注2) 本剤はダラツムマブ(遺伝子組換え)とボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)(rHuPH20)を配合した皮下投与製剤として承認されている。

\*承認外の用法及び用量

#### <全身性ALアミロイドーシスの承認時>

試験名	試験デザイン/対象	有効性	安全性	薬物動態
併用療法				
国際共同 第III相 AMY3001試験 <sup>7)</sup>	非盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同試験 未治療の全身性ALアミロイドーシス患者 DCyBorD群：195例(日本人15例) CyBorD群*：193例(日本人13例)	◎	◎	◎

\*国内未承認レジメン

◎：評価資料



## (2)臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

#### ①反復投与試験<MMY1008試験><sup>3,44)</sup>

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者6例を対象に、本剤[ダラツムマブ1,800mg/ボルヒアルロニダーゼアルファ(rHuPH20) 30,000U]を単独で皮下投与\*した。

1サイクルを28日間とし、1~2サイクルは1週間隔(Day1、8、15及び22)、3~6サイクルは2週間隔(Day1及び15)、7サイクル以降は4週間隔(Day1)で、腹部に皮下投与した。

Infusion reaction予防のため、本剤投与前にメチルプレドニゾン、アセトアミノフェン及び抗ヒスタミン剤を投与するとともに、本剤投与翌日から2日間はメチルプレドニゾンを投与した。

6例中全例で用量制限毒性は認められなかった。

6例中全例(100.0%)に有害事象が認められ、主な事象は注射部位紅斑4例(66.7%)、上咽頭炎3例(50.0%)、リンパ球減少症、好中球減少症、不眠症及び紫斑各2例(33.3%)等であった。

Grade 3の有害事象はリンパ球減少症及び好中球減少症各1例(16.7%)で、いずれも本剤と関連性ありと判断された。

Grade 4の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

(MedDRA version 21.1/NCI-CTCAE version 4.03)

(クリニカルカットオフ日:2018年10月31日)

\*承認外の用法及び用量

※有害事象と本剤との因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。

## 6. 用法及び用量(抜粋)

### <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15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

### <効能共通>

7.1 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。

7.2 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。[11.1.1参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

### 9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

#### ②反復投与試験<MMY2040試験、日本人を含む海外データ><sup>6)</sup>

本剤、メルファラン、prednisone<sup>\*1</sup>/プレドニゾン、ボルテゾミブ(DMPB)療法を受けたASCTを伴う大量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者67例(うち、日本人患者4例)、本剤、レナリドミド、デキサメタゾン(DLd)療法を受けた1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者65例、及び本剤、ボルテゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾン(DBLd)療法<sup>\*2</sup>を受けたASCTを伴う大量化学療法が適応となる未治療の多発性骨髄腫患者67例、本剤、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン(DCd)療法を受けたレナリドミドを含む治療レジメンによる初回治療後に再発又は難治性であることが認められた多発性骨髄腫患者66例を対象に、多発性骨髄腫標準治療下における本剤の安全性を評価した。

薬剤の投与方法は以下の通りである。また、「V.治療に関する項目 3.用法及び用量」の項も参照のこと(本試験の投与スケジュールと一部異なるが、参考資料として、ダラツムマブ点滴静注製剤の臨床試験時のDMPB療法、DLd療法及びDCd療法の投与スケジュールを記載している)。

DMPB療法(1～9サイクルは1サイクル42日間、10サイクル以降は1サイクル28日間)	
本剤	1,800mgを1サイクルはDay1、8、15、22、29及び36に、2～9サイクルはDay1及び22に、10サイクル以降はDay1に皮下投与した。
ボルテゾミブ	1.3mg/m <sup>2</sup> を1サイクルはDay1、4、8、11、22、25、29及び32に、2～9サイクルはDay1、8、22及び29に皮下投与した。
メルファラン	9mg/m <sup>2</sup> を1～9サイクルのDay1～4に経口投与した。
prednisone*1/プレドニゾロン	60mg/m <sup>2</sup> を1～9サイクルのDay1～4に経口投与した。(1～9サイクルのDay1は、本剤によるinfusion reaction予防のための前投薬としてデキサメタゾン20mgを投与し、プレドニゾロンは投与しなかった。)
DLd療法(1サイクル28日間)	
本剤	1,800mgを1～2サイクルはDay1、8、15及び22に、3～6サイクルはDay1及び15に、7サイクル以降はDay1に皮下投与した。
レナリドミド	25mgを各サイクルのDay1～21に経口投与した。
デキサメタゾン	40mgを各サイクルのDay1、8、15及び22に静脈内又は経口投与した。本剤投与日は、半量(20mg)を投与し、その翌日に残りの半量を経口投与した。

本剤投与によるIRR予防のため、本剤投与前にデキサメタゾン、アセトアミノフェン及び抗ヒスタミン剤を投与した。

MMY2040試験のDBLd療法の承認外の用法及び用量のため、DCd療法の承認申請時に結果が得られていないため、DBLd療法及びDCd療法に関する結果については削除している。

DMPB群、DLd群のいずれも全例に有害事象が認められ、主な事象は、DMPB群で血小板減少症36例(53.7%)、好中球減少症25例(37.3%)、貧血及び悪心24例(各35.8%)等、DLd群で好中球減少症38例(58.5%)、下痢23例(35.4%)、血小板減少症21例(32.3%)等であった。

Grade 3又は4の有害事象は、DMPB群で46例(68.7%)、DLd群で51例(78.5%)に認められ、主な事象はDMPB群で血小板減少症23例(34.3%)、好中球減少症21例(31.3%)及びリンパ球減少症14例(20.9%)等、DLd群で好中球減少症31例(47.7%)、リンパ球減少症8例(12.3%)及び白血球減少症6例(9.2%)等であった。

重篤な有害事象は、DMPB群で25例(37.3%)、DLd群で26例(40.0%)に認められ、主な事象はDMPB群で発熱5例(7.5%)、肺炎3例(4.5%)、好中球減少性敗血症、発熱性好中球減少症、血小板減少症及び低血圧各2例(3.0%)等、DLd群で肺炎4例(6.2%)、インフルエンザ及び好中球減少症各3例(4.6%)等であった。

投与中止に至った有害事象は、DMPB群で2例(3.0%)、DLd群で3例(4.6%)に認められ、その事象はDMPB群で肺臓炎及び好中球減少性敗血症各1例(1.5%)、DLd群で肺炎2例(3.1%)及び心筋梗塞1例(1.5%)であった。

死亡に至った事象はDMPB群で肺臓炎及び好中球減少性敗血症各1例(1.5%)、DLd群で心筋梗塞1例(1.5%)であった。

(MedDRA version 21.1/NCI-CTCAE version 4.03)

(クリニカルカットオフ日：2019年3月4日)

\*1 国内未承認

\*2 承認外の用法及び用量

## 6. 用法及び用量(抜粋)

### 〈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15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

### 〈効能共通〉

7.2 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。[11.1.1参照]

### 〈多発性骨髄腫〉

7.4 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、「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。[17.1.1-17.1.7参照]

7.5 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、メルファラン及びブ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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

### 9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

(3)用量反応探索試験

1) 海外第1b相試験<MMY1004試験、海外データ><sup>4)</sup>

試験デザイン	非盲検、非ランダム化、用量漸増、多施設共同試験														
対象	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者78例														
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者</li> <li>・IgG型、IgA型、IgD型、IgE型又は血清中又は尿中に測定可能病変がない軽鎖型多発性骨髄腫いずれかの定義に合致する測定可能病変が認められる患者</li> <li>・PI及びIMiDを含む2レジメン以上の前治療歴を有する患者</li> <li>・ECOG performance statusが0～2</li> </ul>														
投与方法	パート1及びパート2で構成され、パート1ではダラツムマブとボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)を用時混合投与する製剤(以下、Dara-MD)、パート2ではダラツムマブにrHuPH20を添加した製剤(以下、本剤)を皮下投与した。														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>パート</th> <th>投与群</th> <th>用量・投与方法</th> <th>投与スケジュール</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">パート1 (N=53)</td> <td>Dara-MD 1,200mg (N=8)</td> <td>ダラツムマブ1,200mg/rHuPH20 30,000U (Dara-MD 60mLを、シリンジポンプを用いて3mL/分の投与速度で腹部に皮下投与)</td> <td rowspan="3">1サイクルを28日間とし、1～2サイクルは1週間隔(Day1、8、15及び22)、3～6サイクルは2週間隔(Day1及び15)、7サイクル以降は4週間隔(Day1)で、疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる、又はダラツムマブ(Dara-MD又は本剤)投与中止基準に合致するまで継続</td> </tr> <tr> <td>Dara-MD 1,800mg (N=45)</td> <td>ダラツムマブ1,800mg/rHuPH20 45,000U (Dara-MD 90mLを、シリンジポンプを用いて3mL/分の投与速度で腹部に皮下投与)</td> </tr> <tr> <td>パート2 (N=25)</td> <td>本剤 1,800mg (N=25)</td> <td>ダラツムマブ1,800mg/rHuPH20 30,000U (本剤15mLを、シリンジを用いて用手的に3～5分間で腹部に皮下投与)</td> </tr> </tbody> </table>	パート	投与群	用量・投与方法	投与スケジュール	パート1 (N=53)	Dara-MD 1,200mg (N=8)	ダラツムマブ1,200mg/rHuPH20 30,000U (Dara-MD 60mLを、シリンジポンプを用いて3mL/分の投与速度で腹部に皮下投与)	1サイクルを28日間とし、1～2サイクルは1週間隔(Day1、8、15及び22)、3～6サイクルは2週間隔(Day1及び15)、7サイクル以降は4週間隔(Day1)で、疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる、又はダラツムマブ(Dara-MD又は本剤)投与中止基準に合致するまで継続	Dara-MD 1,800mg (N=45)	ダラツムマブ1,800mg/rHuPH20 45,000U (Dara-MD 90mLを、シリンジポンプを用いて3mL/分の投与速度で腹部に皮下投与)	パート2 (N=25)	本剤 1,800mg (N=25)	ダラツムマブ1,800mg/rHuPH20 30,000U (本剤15mLを、シリンジを用いて用手的に3～5分間で腹部に皮下投与)	なお、パート1の患者のうち、パート2で本剤の薬物動態及び安全性確認後も投与を継続していた場合は、本剤への切替えを可とした。 ダラツムマブ(Dara-MD又は本剤)投与によるinfusion reaction予防のため、ダラツムマブ投与前にメチルプレドニゾロン、アセトアミノフェン及び抗ヒスタミン剤を投与するとともに、ダラツムマブ投与翌日から2日間はメチルプレドニゾロンを投与した。
パート	投与群	用量・投与方法	投与スケジュール												
パート1 (N=53)	Dara-MD 1,200mg (N=8)	ダラツムマブ1,200mg/rHuPH20 30,000U (Dara-MD 60mLを、シリンジポンプを用いて3mL/分の投与速度で腹部に皮下投与)	1サイクルを28日間とし、1～2サイクルは1週間隔(Day1、8、15及び22)、3～6サイクルは2週間隔(Day1及び15)、7サイクル以降は4週間隔(Day1)で、疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる、又はダラツムマブ(Dara-MD又は本剤)投与中止基準に合致するまで継続												
	Dara-MD 1,800mg (N=45)	ダラツムマブ1,800mg/rHuPH20 45,000U (Dara-MD 90mLを、シリンジポンプを用いて3mL/分の投与速度で腹部に皮下投与)													
パート2 (N=25)	本剤 1,800mg (N=25)	ダラツムマブ1,800mg/rHuPH20 30,000U (本剤15mLを、シリンジを用いて用手的に3～5分間で腹部に皮下投与)													
主要目的	パート1：Dara-MDを皮下投与したときの薬物動態及び安全性を評価する。 パート2：本剤を皮下投与したときの薬物動態及び安全性を評価する。														
有効性の主な評価項目	CR以上の奏効が認められた患者の割合、ORR(PR以上)、奏効持続期間、奏効到達期間治療効果及びPDは、IMWGの治療効果判定規準に基づいて評価した。														
薬物動態	<b>【主要解析時点】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血清中ダラツムマブのC<sub>trough</sub>平均値                      パート1の3サイクルDay1(投与前)                      Dara-MD 1,200mg群：599 μg/mL                      Dara-MD 1,800mg群：778 μg/mL                      パート2の3サイクルDay1(投与前)                      本剤1,800mg群：932 μg/mL                      いずれの値も、ダラツムマブを持続静脈内投与し、3サイクルDay1に評価したときのC<sub>trough</sub>の平均値と比較して同程度以上であった。</li> <li>・血清中ダラツムマブ濃度                      t<sub>max</sub>の中央値は、1週間隔投与期間の最終投与ではいずれの皮下投与製剤でも約69時間であった。</li> </ul>														
有効性評価	<b>【主要解析から12ヵ月時点】</b>														
		パート1		パート2											
		Dara-MD 1,200mg (n=8)	Dara-MD 1,800mg (n=45)	本剤 1,800mg (n=25)											
	投与サイクル数、サイクル、中央値(範囲)	3.5(1～14)	6.0(1～36)	14.0(2～21)											
	ダラツムマブ投与回数、回、中央値(範囲)	10.0(4～24)	16.0(4～46)	24.0(6～31)											
観察期間、月、中央値(範囲)	5.16(1.6～13.9)	8.31(1.8～33.2)	14.19(2.4～18.5)												

・ ORR、奏効持続期間

	パート1		パート2
	Dara-MD 1,200mg(n=8)	Dara-MD 1,800mg(n=45)	本剤 1,800mg (n=25)
ORR(sCR+CR+VGPR+PR)、n(%) [95%信頼区間]	2(25.0) [3.2~65.1]	19(42.2) [27.7~57.8]	13(52.0) [31.3~72.2]
CR以上、n(%)、 [95%信頼区間]	0 [推定不能~推定不能]	4(8.9) [2.5~21.2]	1(4.0) [0.1~20.4]
最良総合効果、n(%)			
sCR	0	4(8.9)	0
CR	0	0	1(4.0)
VGPR	0	6(13.3)	7(28.0)
PR	2(25.0)	9(20.0)	5(20.0)
奏効持続期間、月 中央値[95%信頼区間]	6.4 [3.5~9.3]	16.6 [8.4~25.1]	15.7 [4.6~推定不能]
最良効果到達期間、月 中央値(範囲)	3.35 (1.8~4.9)	1.91 (0.9~24.2)	1.02 (1.0~12.1)

ORR: overall response rate、sCR: stringent complete response、CR: complete response、VGPR: very good partial response、PR: partial response

【主要解析から12ヵ月時点】

n(%)

	パート1		パート2	
	Dara-MD 1,200mg(n=8)	Dara-MD 1,800mg(n=45)	本剤 1,800mg(n=25)	
関連性がある 有害事象*	5(62.5)	32(71.1)	14(56.0)	
主な事象	疲労 2(25.0) 食欲減退 2(25.0) 悪寒 1(12.5) 発熱 1(12.5) 非心臓性胸痛 1(12.5) インフルエンザ 1(12.5) 水痘帯状疱疹ウイルス感染 1(12.5) 頭痛 1(12.5) 味覚異常 1(12.5) 呼吸困難 1(12.5) 背部痛 1(12.5) 関節痛 1(12.5) 多汗症 1(12.5) 皮膚色素過剰 1(12.5) 高血圧 1(12.5) 高尿酸血症 1(12.5) 腫瘍崩壊症候群 1(12.5) 腎機能障害 1(12.5)	疲労 6(13.3) 血小板減少症 6(13.3) 悪寒 5(11.1)	リンパ球減少症 6(24.0) 疲労 4(16.0) 血小板減少症 3(12.0) 頭痛 3(12.0) 下痢 3(12.0) 上気道感染 3(12.0)	

有効性評価

安全性評価

安全性評価	重篤な有害事象	4(50.0)	15(33.3)	6(24.0)
	主な事象	肺炎 1(12.5) 尿路感染 1(12.5) インフルエンザ 1(12.5) 敗血症 1(12.5) ブドウ球菌感染 1(12.5) 上気道感染 1(12.5) 精神的機能障害 1(12.5) 誤嚥性肺炎 1(12.5) 直腸出血 1(12.5) 各種物質毒性 1(12.5) 血中クレアチニン増加 1(12.5) 攻撃性 1(12.5) 錯乱状態 1(12.5) 幻覚 1(12.5)	肺炎 3(6.7) 医療機器関連感染 2(4.4) RSウイルス感染 2(4.4) 発熱 2(4.4)	肺感染 1(4.0) 虫垂炎 1(4.0) 発熱 1(4.0) 無力症 1(4.0) 疲労 1(4.0) 低ナトリウム血症 1(4.0) 発熱性好中球減少症 1(4.0) 急性冠動脈症候群 1(4.0) 末梢性虚血 1(4.0)
	投与中止に至った有害事象	1(12.5)	0	0
	事象	誤嚥性肺炎 1(12.5)	-	-
	死亡に至った有害事象	1(12.5)	0	0
	事象	誤嚥性肺炎*1 1(12.5)	-	-

(MedDRA version 21.1)

\*1 ダラツムマブ(Dara-MD)の投与中止に至った例と同一の患者であった。  
 ※ 有害事象と本剤との因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。

## 6. 用法及び用量(抜粋)

### 〈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15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

### 〈効能共通〉

7.1 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。

7.2 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。[11.1.1参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

### 9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。



(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

【多発性骨髄腫】

① 国際共同第Ⅲ相試験(MMY3012試験、日本人を含む海外データ)<sup>5,45)</sup>

試験デザイン	非盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者522例 [本剤群263例(うち、日本人患者18例)、ダラツムマブ(IV)群259例(うち、日本人患者24例)]
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>IMWGの診断規準に基づき多発性骨髄腫と診断された18歳以上の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者</li> <li>以下のいずれかの定義に合致する測定可能病変を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>◇血清M蛋白量<math>\geq 1.0\text{g/dL}</math>、又は尿中M蛋白量<math>\geq 200\text{mg/24時間}</math></li> <li>◇血清又は尿中に測定可能病変を有さない軽鎖型多発性骨髄腫</li> </ul> </li> <li>1レジメン以上の前治療に対する奏効歴(PR以上)を有する患者</li> <li>PI及びIMiDを含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又はPI及びIMiDの両剤に治療抵抗性を示す患者</li> <li>ECOG performance statusが0~2</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>ダラツムマブの投与又は他の抗CD38療法を受けたことがある患者</li> <li>ランダム化前12週間以内のASCT歴がある、又は時期を問わず同種造血幹細胞移植歴がある患者</li> <li>多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍の既往歴がある患者(2年以上前に治療が完了し、悪性腫瘍を示すエビデンスが認められない場合、皮膚扁平上皮癌及び基底細胞癌、子宮頸部癌又は乳腺上皮内癌、その他の非浸潤性病変で、3年以内の再発リスクが最小限で治癒したと判断された場合を除く)</li> <li>FEV<sub>1</sub>が正常予測値の50%未満の慢性閉塞性肺疾患と診断された患者、中等症以上の持続性喘息又は過去2年以内の喘息の既往歴を有する、又は現在コントロール不良な喘息を有する患者</li> </ul>
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤は固定用量15mL[ダラツムマブ1,800mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20) 30,000U]を3~5分かけて腹部に皮下投与した。</li> <li>ダラツムマブ(IV)は、ダラツムマブとして1回16mg/kgを点滴静注した。初回投与時は生理食塩液を用いて希釈後の総量を1,000mLとして約7時間、(IRR発現が認められなかった場合)2回目以降は希釈後の総量を500mLとして約4時間かけて投与した。</li> <li>いずれの群も1サイクルを28日間とし、1~2サイクルは1週間隔(Day1、8、15及び22)、3~6サイクルは2週間隔(Day1及び15)、7サイクル以降は4週間隔(Day1)で投与した。</li> <li>本剤又はダラツムマブ(IV)は、疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は投与中止基準に合致するまで継続した。</li> <li>ダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]投与によるIRR予防のため、ダラツムマブの投与前にメチルプレドニゾン、アセトアミノフェン及び抗ヒスタミン剤、ロイコトリエン阻害剤(任意で1サイクルのDay1のみ)を投与した。また、ダラツムマブ投与翌日から2日間はメチルプレドニゾンを投与した。</li> <li>ランダム化は置換ブロック法を用い、ベースライン時の体重(<math>\leq 65\text{kg}</math>、<math>66\sim 85\text{kg}</math>、<math>&gt; 85\text{kg}</math>)、前治療数(<math>\leq 4</math>レジメン、<math>&gt; 4</math>レジメン)及び多発性骨髄腫のタイプ(IgG型、非IgG型)を層別化因子とした。</li> </ul> <p>1サイクル(1~4週)      2サイクル(5~8週)      3~6サイクル(9~24週)      7サイクル(25週)以降</p> <p>1サイクル28日間      1サイクル28日間      1サイクル28日間      1サイクル28日間</p> <p>1週目 2週目 3週目 4週目      1週目 2週目 3週目 4週目      1週目 2週目 3週目 4週目      1週目 2週目 3週目 4週目</p> <p>本剤 1回、1800mg 皮下投与 又は ダラツムマブ(IV) 1回、16mg/kg 点滴静注</p> <p>メチル プレドニゾン</p> <p>解熱鎮痛剤・ 抗ヒスタミン剤</p> <p>ロイコトリエン 阻害剤(任意)</p> <p>メチルプレドニゾン静脈内又は経口投与(100mg又は同等品) ▲ : 本剤又はダラツムマブ(IV)投与1~3時間前 ■ : (最初2回の本剤の投与でIRRが認められなかった場合、60mg又は同等品に減量することとした。)</p> <p>解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン静脈内又は経口投与: 650~1000mg)・ 抗ヒスタミン剤[ジフェンヒドラミン静脈内又は経口投与: 25~50mg又は同等品 (プロメタジン静脈内投与以外)] ▲ : 本剤又はダラツムマブ(IV)投与1~3時間前</p> <p>メチルプレドニゾン静脈内又は経口投与(20mg又は同等品) ▲ : 最初3回の本剤の投与でIRRが認められなかった場合、 後投与は治験担当医師の判断とする。</p> <p>ロイコトリエン阻害剤[任意:C1D1(モンテルカスト経口投与: 10mg又は同等品)] ▲ : 本剤又はダラツムマブ(IV)投与1~3時間前</p>

主要評価項目	ORR(PR以上)* 最高C <sub>trough</sub> (3サイクルDay1投与前の血清中ダラツムマブ濃度) * 治療効果及びPDの解析にはIMWGの治療効果判定規準に基づいたコンピュータ・アルゴリズム判定を用いた。疾患評価は中央検査機関で実施されるM蛋白等の測定に基づき実施した。
主要な副次評価項目	IRR <sup>*1</sup> の発現割合、PFS、VGPR以上の奏効が認められた患者の割合 <sup>*2</sup> 、OS *1 治験担当医師がダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]投与に伴うIRRと判断した事象 *2 治療効果及びPDの解析にはIMWGの治療効果判定規準に基づいたコンピュータ・アルゴリズム判定を用いた。疾患評価は中央検査機関で実施されるM蛋白等の測定に基づき実施した。
他の副次評価項目	CR以上の奏効が認められた患者の割合、奏効到達期間、奏効持続期間等 治療効果及びPDの解析にはIMWGの治療効果判定規準に基づいたコンピュータ・アルゴリズム判定を用いた。疾患評価は中央検査機関で実施されるM蛋白等の測定に基づき実施した。
その他の評価項目	患者報告アウトカム*、免疫原性 * がん治療満足度質問票改変版(改変CTSQ)を用いた評価
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>・計画された480例のランダム化が完了した約6ヵ月後に主要解析、日本人最終患者のランダム化から約6ヵ月後に追加解析を実施することとした(クリニカルカットオフ日：主要解析が2019年1月8日、追加解析が2019年7月8日)。</li> <li>・ORRは、Farrington-Manning検定に基づき解析した。ORRの非劣性の判定基準は、主要解析においてダラツムマブ(IV)群に対する本剤群のORRの比の95%信頼区間の下限値が60%以上であった場合とした。</li> <li>・最高C<sub>trough</sub>の非劣性の判定基準は、主要解析においてダラツムマブ(IV)群に対する本剤群の幾何平均比の90%信頼区間の下限値が80%以上の場合とした。</li> <li>・ORRと最高C<sub>trough</sub>の両方が非劣性基準を満たした場合に、ダラツムマブ(IV)群に対する本剤群の非劣性が検証されることとした。</li> <li>・主要評価項目であるORR及び最高C<sub>trough</sub>について、主要解析においてダラツムマブ(IV)群に対する本剤群の非劣性が示された場合、主要な副次評価項目について階層的手段を用いて検定することを事前に規定した(IRRの発現割合：Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定、PFS：層別log-rank検定*、VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、OSの順)。</li> <li>・サブグループ解析として、日本人集団を対象とした解析を事前に計画した。また、ORRのサブグループ解析[年齢、性別、人種、地域、ベースライン時の体重、国際病期分類(ISS)に基づく病期、前治療レジメン数、多発性骨髄腫のタイプ、ベースライン時の腎機能、細胞遺伝学的リスク、ECOG performance statusスコア別]を計画した。</li> </ul> <p>* 日本人集団はlog-rank検定</p>

【2019年1月8日クリニカルカットオフ(主要解析)時点】

解析対象例数と曝露状況

	全体集団		日本人集団	
	本剤群	ダラツムマブ(IV)群	本剤群	ダラツムマブ(IV)群
ITT集団、n	263	259	18	24
安全性解析対象集団* <sup>1</sup> 、n	260	258	18	24
薬物動態評価解析対象集団* <sup>2</sup> 、n	149	146	5	11
観察期間中央値(範囲)* <sup>3</sup> 、月	7.491 (0.03~13.86)	7.425 (0.03~13.08)	2.793 (0.39~8.80)	5.191 (0.53~7.85)
投与期間中央値(範囲)* <sup>4</sup> 、月	4.747 (0.03~12.91)	5.355 (0.03~12.16)	1.906 (0.30~8.54)	2.366 (0.26~7.33)
投与サイクル数中央値(範囲)* <sup>4</sup>	6.0 (1~15)	6.0 (1~14)	3.0 (1~10)	3.0 (1~9)
相対用量強度中央値(範囲)* <sup>4</sup> 、%	100.00 (25.0~100.0)	99.92 (1.3~106.2)	100.00 (77.8~100.0)	100.22 (67.2~104.1)
投与時間中央値(範囲)* <sup>4</sup> 、分				
初回	5.00 (2.0~17.0)	421.00 (60.0~840.0)	4.00 (3.0~5.0)	421.00 (396.0~593.0)
2回目	5.00 (1.0~10.0)	255.00 (184.0~630.0)	4.00 (3.0~5.0)	260.50 (245.0~448.0)
3回目以降	5.00 (1.0~18.0)	205.00 (120.0~460.0)	3.00 (3.0~5.0)	210.00 (147.0~266.0)

主要評価項目/  
副次評価項目

\*1 ダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]が投与された患者

\*2 1~2サイクルで投与予定のダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]を全て投与し、かつ3サイクルDay1投与の8時間前までに薬物動態評価用検体を採取した患者

\*3 ITT集団

\*4 安全性解析対象集団

- ・主要評価項目：ORR
  - ・主要な副次評価項目：VGPR以上の奏効が認められた患者の割合
  - ・他の副次評価項目：CR以上の奏効が認められた患者の割合
- 全体集団において、ORRは本剤群41.1%、ダラツムマブ(IV)群37.1%であった。ダラツムマブ(IV)群に対する本剤群のORRの比は1.11(95%信頼区間：0.89～1.37)であり、95%信頼区間の下限値が非劣性基準の60%を超えたことから、ORRについてダラツムマブ(IV)群に対する本剤群の非劣性が示された。

主要評価項目/  
副次評価項目

	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	本剤群 (N=263)	ダラツムマブ(IV)群 (N=259)	本剤群 (N=18)	ダラツムマブ(IV)群 (N=24)
ORR(sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95%信頼区間]	108(41.1) [35.1～47.3]	96(37.1) [31.2～43.3]	7(38.9) [17.3～64.3]	7(29.2) [12.6～51.1]
ORRの比*1 [95%信頼区間]	1.11[0.89～1.37]		1.33[0.57～3.10]	
p値*2	p<0.0001		p=0.0325	
CR以上、n(%) [95%信頼区間]	5(1.9) [0.6～4.4]	7(2.7) [1.1～5.5]	0 [推定不能～推定不能]	1(4.2) [0.1～21.1]
VGPR以上、n(%) [95%信頼区間]	50(19.0) [14.5～24.3]	44(17.0) [12.6～22.1]	2(11.1) [1.4～34.7]	4(16.7) [4.7～37.4]
最良総合効果、n(%)				
sCR	2(0.8)	2(0.8)	0	0
CR	3(1.1)	5(1.9)	0	1(4.2)
VGPR	45(17.1)	37(14.3)	2(11.1)	3(12.5)
PR	58(22.1)	52(20.1)	5(27.8)	3(12.5)

ORR：overall response rate、sCR：stringent complete response、CR：complete response、VGPR：very good partial response、PR：partial response

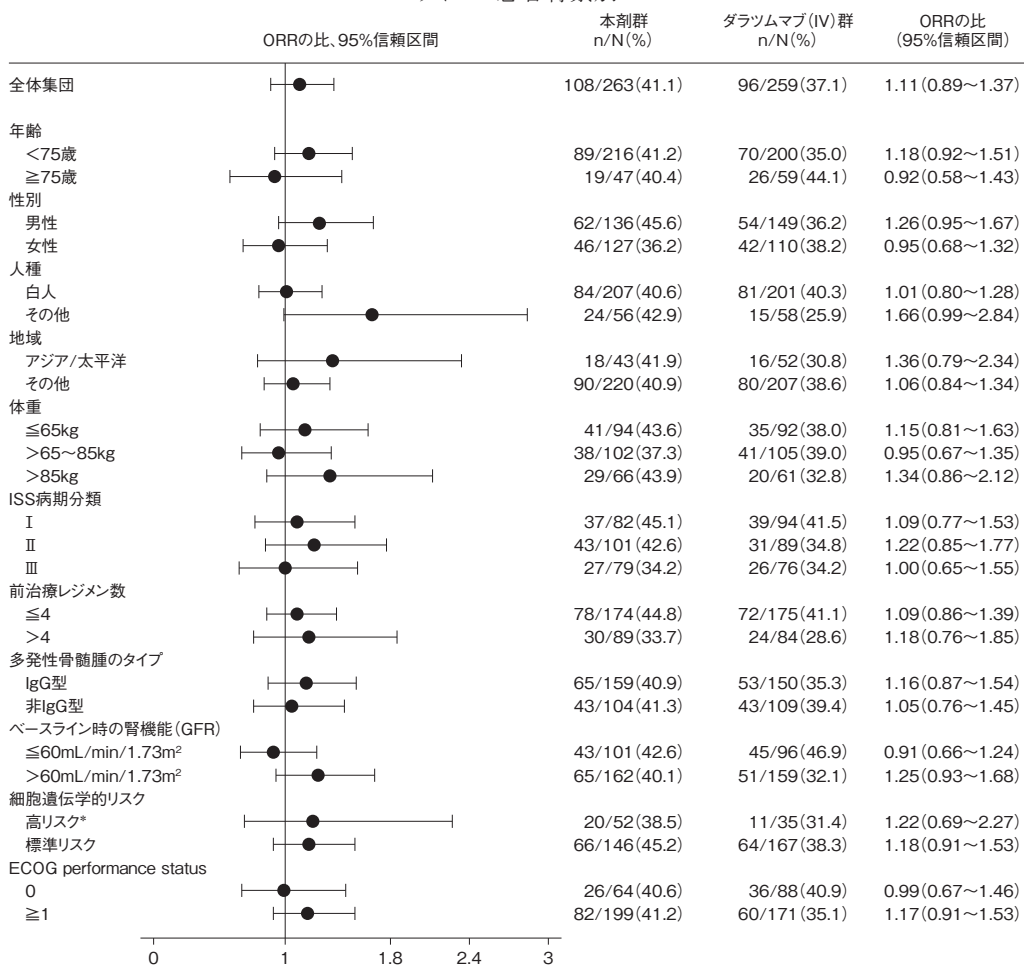
\*1 Farrington-Manning法によるORRの比の推定値とその信頼区間

\*2 Farrington-Manning検定(非劣性基準：95%信頼区間下限値60%以上)

・主要評価項目のサブグループ解析：

ベースラインの患者背景別のORR

主要評価項目/  
副次評価項目



\* 高リスクは、del17p, t(4; 14)及びt(14; 16)のいずれかの染色体異常を有する患者

・主要評価項目：最高C<sub>trough</sub>

全体集団において、最高C<sub>trough</sub>の幾何平均比[本剤群/ダラツムマブ(IV)群]は107.93%(90%信頼区間：95.74~121.67)で、90%信頼区間の下限値が非劣性基準の80%を超えたことから、最高C<sub>trough</sub>についてダラツムマブ(IV)群に対する本剤群の非劣性が示された。

	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	本剤群 (N=149)	ダラツムマブ(IV)群 (N=146)	本剤群 (N=5)	ダラツムマブ(IV)群 (N=11)
平均値(標準偏差)、μg/mL	593(306)	522(226)	805(301)	616(230)
幾何平均値、μg/mL	499	463	754	574
幾何平均比[本剤群/ダラツムマブ(IV)群] [90%信頼区間]	107.93% [95.74~121.67]		131.34% [88.96~193.91]	

主要解析において、主要評価項目であるORR、最高C<sub>trough</sub>の両方が非劣性基準を満たしたことから、ダラツムマブ(IV)群に対する本剤群の非劣性が検証された。

・主要な副次評価項目：IRR\*の発現割合

全体集団において、ダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]投与に伴うIRRの発現割合は、本剤群12.7%、ダラツムマブ(IV)群34.5%であり、本剤群で有意に低かった[オッズ比=0.28(95%信頼区間：0.18~0.44)、 $p < 0.0001$ (Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定)]。

\* 治験担当医師がダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]投与に伴うIRRと判断した事象

	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	本剤群 (N=260)	ダラツムマブ(IV)群 (N=258)	本剤群 (N=18)	ダラツムマブ(IV)群 (N=24)
IRRの発現割合、n(%) [95%信頼区間]	33(12.7) [8.9~17.4]	89(34.5) [28.7~40.6]	3(16.7) [3.6~41.4]	4(16.7) [4.7~37.4]
オッズ比[95%信頼区間]* <sup>1</sup> p値* <sup>2</sup>	0.28[0.18~0.44] $p < 0.0001$		1.00[0.19~5.15] $p = 1.0000$	

\*1 ダラツムマブ(IV)に対する本剤のCochran-Mantel-Haenszel推定によるオッズ比

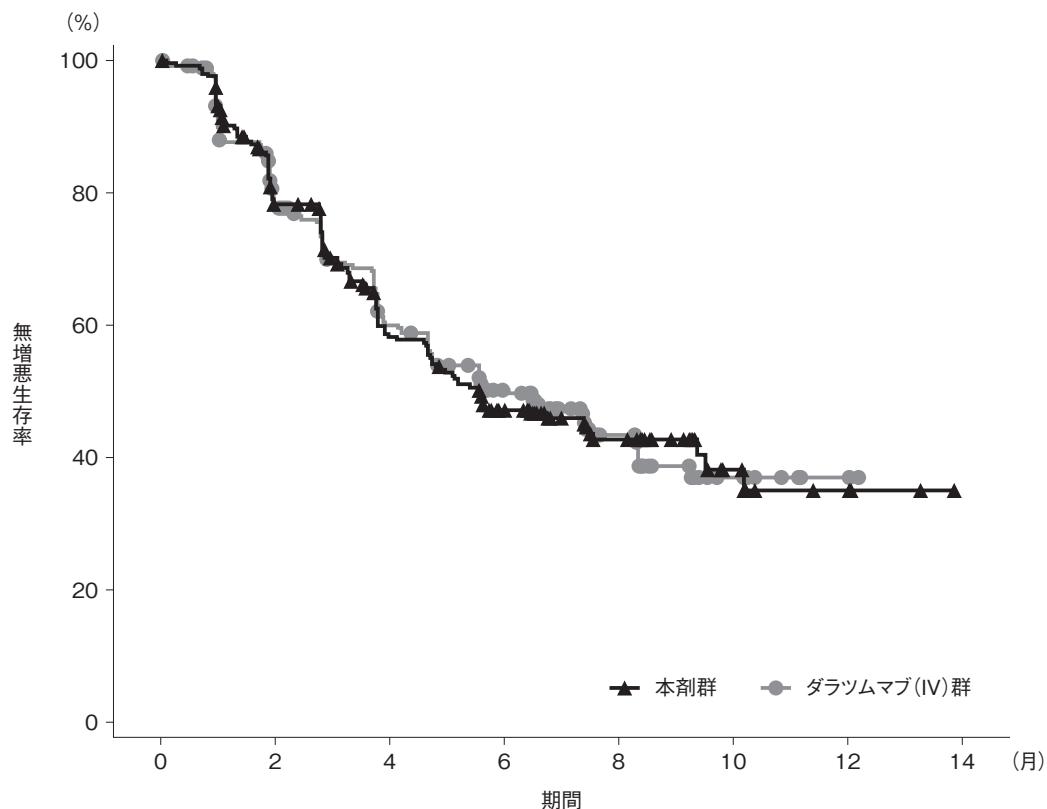
層別因子：ベースライン時の体重(≤65kg、66~85kg、>85kg)、前治療数(≤4レジメン、>4レジメン)及び多発性骨髄腫のタイプ(IgG型、非IgG型)

\*2 Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定

・主要な副次評価項目：PFS

PFSのKaplan-Meier曲線(全体集団)

主要評価項目/  
副次評価項目



at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14
本剤群	263	187	130	92	46	14	5	0
ダラツムマブ(IV)群	259	189	138	101	42	11	2	0



主要評価項目/  
副次評価項目

	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	本剤群 (N=263)	ダラツムマブ(IV)群 (N=259)	本剤群 (N=18)	ダラツムマブ(IV)群 (N=24)
イベント、n(%)	133(50.6)	133(51.4)	3(16.7)	9(37.5)
PFS中央値、月 [95%信頼区間]	5.59 [4.67~7.56]	6.08 [4.67~8.31]	推定不能 [3.94~推定不能]	4.70 [2.00~推定不能]
ハザード比[95%信頼区間]*1 p値*2	0.99[0.78~1.26] p=0.9258		0.53[0.14~1.94] p=0.3135	
PFSの打ち切りの理由*3				
打ち切り、n(%)	130(49.4)	126(48.6)	15(83.3)	15(62.5)
試験カットオフ	107(82.3)	109(86.5)	14(93.3)	15(100.0)
抗がん剤による次治療を受けた	17(13.1)	12(9.5)	1(6.7)	0
治験への同意撤回	3(2.3)	4(3.2)	0	0
ランダム化されたが、未投与	2(1.5)	1(0.8)	0	0
追跡不能	1(0.8)	0	0	0

\*1 全体集団は層別Cox比例ハザードモデル\*4、日本人集団はCox比例ハザードモデル

\*2 全体集団は層別log-rank検定\*4、日本人集団はlog-rank検定

\*3 打ち切り理由の割合は、各群で打ち切られた患者数を分母として算出

\*4 層別因子：ベースライン時の体重(≤65kg、66~85kg、>85kg)、前治療数(≤4レジメン、>4レジメン)及び多発性骨髄腫のタイプ(IgG型、非IgG型)

・主要な副次評価項目：OS

	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	本剤群 (N=263)	ダラツムマブ(IV)群 (N=259)	本剤群 (N=18)	ダラツムマブ(IV)群 (N=24)
イベント、n(%)	45(17.1)	48(18.5)	1(5.6)	1(4.2)
OS中央値、月	推定不能	13.08	推定不能	推定不能
6ヵ月生存率、%	87.5	83.0	88.9	95.0
12ヵ月生存率、%	59.3	76.5	推定不能	推定不能

・他の副次評価項目：奏効到達期間

奏効例数及び奏効到達期間	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	本剤群 (N=263)	ダラツムマブ(IV)群 (N=259)	本剤群 (N=18)	ダラツムマブ(IV)群 (N=24)
PR以上の奏効、n 中央値(範囲)、月	108 1.02(0.9~5.0)	96 1.02(0.9~6.5)	7 0.99(0.9~2.1)	7 1.02(0.9~1.2)
VGPR以上の奏効、n 中央値(範囲)、月	50 1.91(1.0~11.1)	44 1.10(0.9~5.6)	2 0.99(1.0~1.0)	4 1.00(0.9~4.0)
CR以上の奏効、n 中央値(範囲)、月	5 4.24(1.2~6.5)	7 3.84(1.1~6.5)	0	1 1.94(1.9~1.9)

・他の副次評価項目：奏効持続期間

奏効例数及び奏効持続期間	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	本剤群 (N=263)	ダラツムマブ(IV)群 (N=259)	本剤群 (N=18)	ダラツムマブ(IV)群 (N=24)
PR以上の奏効、n 中央値、月 [95%信頼区間]	108 推定不能 [推定不能~推定不能]	96 推定不能 [推定不能~推定不能]	7 推定不能 [1.87~推定不能]	7 推定不能 [3.68~推定不能]

【2019年7月8日臨床カットオフ(追加解析)時点】

解析対象例数と曝露状況

主要評価項目/  
副次評価項目

	全体集団		日本人集団	
	本剤群	ダラツムマブ(IV)群	本剤群	ダラツムマブ(IV)群
ITT集団、n	263	259	18	24
安全性解析対象集団*1、n	260	258	18	24
薬物動態評価解析対象集団*2、n	157	150	13	14
観察期間中央値(範囲)*3、月	13.700 (0.03~19.38)	13.799 (0.03~17.74)	8.148 (2.86~14.09)	11.138 (2.00~13.96)
投与期間中央値(範囲)*4、月	5.536 (0.03~19.35)	6.012 (0.03~16.69)	6.456 (0.72~14.06)	6.423 (1.15~11.27)
投与サイクル数中央値(範囲)*4	7.0 (1~22)	7.5 (1~19)	8.0 (1~16)	8.0 (2~13)
相対用量強度中央値(範囲)*4、%	100.00 (25.0~100.0)	99.89 (1.3~106.4)	100.00 (88.9~100.0)	99.86 (92.9~104.1)
投与時間中央値(範囲)*4、分				
初回	5.00 (2.0~17.0)	421.00 (60.0~840.0)	4.00 (3.0~5.0)	421.00 (396.0~593.0)
2回目	5.00 (1.0~10.0)	255.00 (184.0~630.0)	4.00 (3.0~5.0)	260.50 (245.0~448.0)
3回目以降	5.00 (1.0~25.0)	205.00 (120.0~460.0)	3.00 (3.0~5.0)	210.00 (147.0~266.0)

\*1 ダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]が投与された患者

\*2 1~2サイクルで投与予定のダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]を全て投与し、かつ3サイクルDay1投与の8時間前までに薬物動態評価用検体を採取した患者

\*3 ITT集団

\*4 安全性解析対象集団

- ・主要評価項目：ORR
- ・主要な副次評価項目：VGPR以上の奏効が認められた患者の割合
- ・他の副次評価項目：CR以上の奏効が認められた患者の割合

	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	本剤群 (N=263)	ダラツムマブ(IV)群 (N=259)	本剤群 (N=18)	ダラツムマブ(IV)群 (N=24)
ORR(sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95%信頼区間]	114(43.3) [37.3~49.6]	102(39.4) [33.4~45.6]	11(61.1) [35.7~82.7]	13(54.2) [32.8~74.4]
ORRの比*1 [95%信頼区間]	1.10 [0.90~1.35]		1.13 [0.64~1.93]	
p値*2	p<0.0001		p=0.0132	
CR以上、n(%) [95%信頼区間]	8(3.0) [1.3~5.9]	12(4.6) [2.4~8.0]	0 [推定不能~推定不能]	1(4.2) [0.1~21.1]
VGPR以上、n(%) [95%信頼区間]	57(21.7) [16.8~27.1]	54(20.8) [16.1~26.3]	7(38.9) [17.3~64.3]	6(25.0) [9.8~46.7]

ORR：overall response rate、sCR：stringent complete response、CR：complete response、VGPR：very good partial response、PR：partial response

\*1 Farrington-Manning法によるORRの比の推定値とその信頼区間

\*2 Farrington-Manning検定(非劣性基準：95%信頼区間下限値60%以上)

- ・主要評価項目：最高C<sub>trough</sub>  
全体集団において、最高C<sub>trough</sub>の幾何平均比は110.30%(90%信頼区間：98.08~124.05)であった。
- ・主要な副次評価項目：IRR\*の発現割合  
全体集団において、ダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]投与に伴うIRRの発現割合は、本剤群12.7%、ダラツムマブ(IV)群34.5%であった[オッズ比=0.28(95%信頼区間：0.18~0.44)、p<0.0001(Cochran-Mantel-Haenszel カイ二乗検定)]。  
\* 治験担当医師がダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]投与に伴うIRRと判断した事象
- ・主要な副次評価項目：PFS  
全体集団において、PFS中央値(95%信頼区間)は、本剤群5.62ヵ月(4.70~7.49)、ダラツムマブ(IV)群6.08ヵ月(4.73~7.43)であった[HR=1.00(95%信頼区間：0.81~1.23)、p=0.9710、(層別log-rank検定\*)]。  
また、日本人集団(サブグループ解析)において、PFS中央値(95%信頼区間)は、本剤群8.28ヵ月(2.83~推定不能)、ダラツムマブ(IV)群9.30ヵ月(2.83~11.37)であった[HR=0.89(95%信頼区間：0.36~2.16)、p=0.7870、(log-rank検定)]。  
\* 層別因子：ベースライン時の体重(≤65kg、66~85kg、>85kg)、前治療数(≤4レジメン、>4レジメン)及び多発性骨髄腫のタイプ(IgG型、非IgG型)
- ・主要な副次評価項目：OS  
全体集団において、OS中央値(95%信頼区間)は本剤群で推定不能(推定不能~推定不能)、ダラツムマブ(IV)群で推定不能(17.02ヵ月~推定不能)であった[HR=0.91(95%信頼区間：0.66~1.25)]。  
また、日本人集団(サブグループ解析)において、OS中央値(95%信頼区間)は本剤群、ダラツムマブ(IV)群のいずれも推定不能(推定不能~推定不能)であった[HR=1.69(95%信頼区間：0.23~12.57)]。
- ・他の副次評価項目：奏効到達期間

奏効例数及び 奏効到達期間	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	本剤群 (N=263)	ダラツムマブ(IV)群 (N=259)	本剤群 (N=18)	ダラツムマブ(IV)群 (N=24)
PR以上の奏効、n 中央値(範囲)、月	114 1.02(0.9~9.4)	102 1.02(0.9~6.5)	11 1.05(0.9~2.1)	13 1.02(0.9~5.6)
VGPR以上の奏効、n 中央値(範囲)、月	57 1.94(1.0~11.1)	54 1.91(0.9~10.4)	7 1.08(1.0~9.5)	6 1.45(0.9~4.0)
CR以上の奏効、n 中央値(範囲)、月	8 7.39(1.2~11.2)	12 6.42(1.1~14.9)	0	1 1.94(1.9~1.9)

主要評価項目/  
副次評価項目

主要評価項目/ 副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>他の副次評価項目：奏効持続期間</li> </ul>																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">奏効例数及び 奏効持続期間</th> <th colspan="2">全体集団</th> <th colspan="2">日本人集団：サブグループ解析</th> </tr> <tr> <th>本剤群 (N=263)</th> <th>ダラツムマブ(IV)群 (N=259)</th> <th>本剤群 (N=18)</th> <th>ダラツムマブ(IV)群 (N=24)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PR以上の奏効、n</td> <td>114</td> <td>102</td> <td>11</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>中央値、月 [95%信頼区間]</td> <td>11.17 [9.23～推定不能]</td> <td>10.64 [9.26～推定不能]</td> <td>推定不能 [4.53～推定不能]</td> <td>10.41 [8.31～10.41]</td> </tr> </tbody> </table>	奏効例数及び 奏効持続期間	全体集団		日本人集団：サブグループ解析		本剤群 (N=263)	ダラツムマブ(IV)群 (N=259)	本剤群 (N=18)	ダラツムマブ(IV)群 (N=24)	PR以上の奏効、n	114	102	11	13	中央値、月 [95%信頼区間]	11.17 [9.23～推定不能]	10.64 [9.26～推定不能]	推定不能 [4.53～推定不能]
奏効例数及び 奏効持続期間	全体集団		日本人集団：サブグループ解析																
	本剤群 (N=263)	ダラツムマブ(IV)群 (N=259)	本剤群 (N=18)	ダラツムマブ(IV)群 (N=24)															
PR以上の奏効、n	114	102	11	13															
中央値、月 [95%信頼区間]	11.17 [9.23～推定不能]	10.64 [9.26～推定不能]	推定不能 [4.53～推定不能]	10.41 [8.31～10.41]															
その他の 評価項目	<p><b>【2019年1月8日クリニカルカットオフ(主要解析)時点】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>その他の評価項目：[参考情報]患者報告アウトカム            改変CTSQ*における治療満足度スコアの平均値の範囲は本剤群76.9～88.5、ダラツムマブ(IV)群70.5～79.8であった。            * CTSQ(Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire/がん治療満足度質問票)：化学療法、ホルモン剤及び生物学的製剤に関する満足度及び選好を、有効性、忍容性及び利便性に基づいて評価する患者報告アウトカム(PRO)評価である。CTSQは静脈内投与と経口投与を比較するために開発された。質問票の開発者からの承認を得て改変CTSQとし、治療満足度に固有の9項目(2項目：がん治療についてのご自分の考え、7項目：がん治療の満足度)を含めて、静脈内投与と皮下投与を比較できるよう改良した。各項目は5ポイントのスケールで評価され、スコアが高いほど前向きな意見であることを示す。がん治療の満足度7項目の総合を治療満足度ドメインとして、0～100に換算された。</li> <li>その他の評価項目：免疫原性            ダラツムマブの免疫原性評価解析対象集団*<sup>1</sup>[本剤群205例、ダラツムマブ(IV)群204例]において、ダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]投与後に抗ダラツムマブ抗体陽性であった患者は本剤群では認められず、ダラツムマブ(IV)群では1例(0.5%)に認められた。ダラツムマブ(IV)群1例の抗体価は20[後観察来院時(最終投与後8週)]であり、中和抗体の発現は認められなかった。            rHuPH20の免疫原性評価解析対象集団*<sup>2</sup>(本剤群202例)において、本剤投与後に抗rHuPH20抗体陽性であった患者は12例(5.9%)であり、中和抗体は認められなかった。            *<sup>1</sup> ダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]を1回以上投与された後、抗ダラツムマブ抗体評価用の血清検体を採取された患者            *<sup>2</sup> 本剤を1回以上投与された後、抗rHuPH20抗体評価用の血漿検体を採取された患者</li> </ul> <p><b>【2019年7月8日クリニカルカットオフ(追加解析)時点】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>その他の評価項目：[参考情報]患者報告アウトカム            改変CTSQ*における治療満足度スコアの平均値の範囲は、本剤群76.9～85.8、ダラツムマブ(IV)群70.5～79.8であった。            * CTSQ(Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire/がん治療満足度質問票)：化学療法、ホルモン剤及び生物学的製剤に関する満足度及び選好を、有効性、忍容性及び利便性に基づいて評価する患者報告アウトカム(PRO)評価である。CTSQは静脈内投与と経口投与を比較するために開発された。質問票の開発者からの承認を得て改変CTSQとし、治療満足度に固有の9項目(2項目：がん治療についてのご自分の考え、7項目：がん治療の満足度)を含めて、静脈内投与と皮下投与を比較できるよう改良した。各項目は5ポイントのスケールで評価され、スコアが高いほど前向きな意見であることを示す。がん治療の満足度7項目の総合を治療満足度ドメインとして、0～100に換算された。</li> <li>その他の評価項目：免疫原性            ダラツムマブの免疫原性評価解析対象集団*<sup>1</sup>(各群228例)において、ダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]投与後に抗ダラツムマブ抗体陽性であった患者は本剤群では認められず、ダラツムマブ(IV)群では1例(0.4%)に認められた。ダラツムマブ(IV)群1例の抗体価は20[後観察来院時(最終投与後8週)]であり、中和抗体の発現は認められなかった。            rHuPH20の免疫原性評価解析対象集団*<sup>2</sup>(本剤群224例)において、本剤投与後に抗rHuPH20抗体陽性であった患者は15例(6.7%)であり、中和抗体は認められなかった。            *<sup>1</sup> ダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]を1回以上投与された後、抗ダラツムマブ抗体評価用の血清検体を採取された患者            *<sup>2</sup> 本剤を1回以上投与された後、抗rHuPH20抗体評価用の血漿検体を採取された患者</li> </ul>																		

安全性評価 (有害事象)	【2019年7月8日臨床カットオフ(追加解析)時点】				n(%)
	全体集団				
	本剤群 (N=260)		ダラツムマブ(IV)群 (N=258)		
関連性がある有害事象※	134(51.5)		153(59.3)		
主な事象	好中球減少症	32(12.3)	悪寒	30(11.6)	
	血小板減少症	24(9.2)	血小板減少症	21(8.1)	
	貧血	21(8.1)	呼吸困難	19(7.4)	
重篤な有害事象	76(29.2)		88(34.1)		
主な事象	肺炎	10(3.8)	肺炎	12(4.7)	
	貧血	6(2.3)	全身健康状態悪化	5(1.9)	
	肺感染	5(1.9)	敗血症	4(1.6)	
	骨痛	5(1.9)	下気道感染	4(1.6)	
			敗血症性ショック	4(1.6)	
			発熱	4(1.6)	
			貧血	4(1.6)	
			血小板減少症	4(1.6)	
			急性腎障害	4(1.6)	
			高カルシウム血症	4(1.6)	
投与中止に至った有害事象	19(7.3)		22(8.5)		
主な事象	貧血	2(0.8)	血小板減少症	5(1.9)	
	血小板減少症	2(0.8)	貧血	3(1.2)	
	急性腎障害	2(0.8)	敗血症性ショック	3(1.2)	
	敗血症性ショック	2(0.8)			
死亡に至った有害事象	16(6.2)		18(7.0)		
事象	全身健康状態悪化	4(1.5)	全身健康状態悪化	3(1.2)	
	呼吸不全	2(0.8)	敗血症性ショック	3(1.2)	
	敗血症性ショック	2(0.8)	肺炎	2(0.8)	
	心不全	1(0.4)	敗血症	2(0.8)	
	慢性心不全	1(0.4)	心不全	1(0.4)	
	心肺不全	1(0.4)	脳浮腫	1(0.4)	
	脳梗塞	1(0.4)	循環虚脱	1(0.4)	
	結腸癌	1(0.4)	B型肝炎再活性化	1(0.4)	
	発熱性好中球減少症	1(0.4)	高カルシウム血症	1(0.4)	
	リステリア症	1(0.4)	肺感染	1(0.4)	
	多臓器機能不全症候群	1(0.4)	ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1(0.4)	
	腎不全	1(0.4)	尿路感染	1(0.4)	

(MedDRA version 21.1)

※ 有害事象とダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]との因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を「関連性あり」とした。

	n(%)			
	日本人集団			
	本剤群 (N=18)		ダラツムマブ(IV)群 (N=24)	
関連性がある有害事象※	13(72.2)		16(66.7)	
主な事象	好中球減少症	5(27.8)	血小板減少症	4(16.7)
	リンパ球減少症	3(16.7)	フィブリンDダイマー増加	3(12.5)
	貧血	2(11.1)	白血球減少症	2(8.3)
	白血球減少症	2(11.1)	腹部不快感	2(8.3)
	発熱	2(11.1)	悪心	2(8.3)
重篤な有害事象	2(11.1)		7(29.2)	
事象	全身健康状態悪化	1(5.6)	兎径ヘルニア	2(8.3)
	敗血症	1(5.6)	敗血症	1(4.2)
			乳様突起炎	1(4.2)
			感音性難聴	1(4.2)
			イレウス	1(4.2)
			骨痛	1(4.2)
			四肢痛	1(4.2)
死亡に至った有害事象	1(5.6)		1(4.2)	
事象	全身健康状態悪化	1(5.6)	敗血症	1(4.2)

(MedDRA version 21.1)

※ 有害事象とダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]との因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。

## 6. 用法及び用量(抜粋)

### 〈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15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

### 〈効能共通〉

7.1 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。

7.2 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。[11.1.1参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

### 9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。



②国際共同第Ⅱ相試験(MMY2040試験、日本人を含む海外データ)<sup>6,46)</sup>

試験デザイン	非ランダム化、非盲検、多施設共同試験
対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>・DMPB群 ASCTを伴う大量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者67例 (うち、日本人患者4例)</li> <li>・DLd群 1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者65例</li> <li>・DBLd群* ASCTを伴う大量化学療法の適応となる未治療の多発性骨髄腫患者67例</li> <li>・DCd群 レナリドミドを含む治療レジメンによる初回治療後に再発又は難治性であることが認められた多発性骨髄腫患者66例</li> </ul>
主な登録基準	<p>&lt;全群共通&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・IMWGの診断規準に基づき多発性骨髄腫と診断された18歳以上の患者</li> <li>・ECOG performance statusが0~2</li> </ul> <p>&lt;DMPB群&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・下記のいずれかの理由でASCTを伴う大量化学療法の適応とならないと考えられる未治療の多発性骨髄腫患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>◇65歳以上の患者</li> <li>◇ASCTを伴う大量化学療法の忍容性に影響を及ぼす可能性の高い重要な合併症が存在する65歳未満の患者</li> </ul> </li> </ul> <p>&lt;DLd群&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・再発又は難治性の多発性骨髄腫患者</li> <li>・1レジメン以上の前治療歴を有する患者</li> <li>・少なくとも1レジメン以上の前治療でIMWGの治療効果判定規準に基づく医師評価によりPR以上の奏効が認められた患者</li> <li>・直近の前治療から疾患進行した患者、又は直近の前治療に対して難治性の患者</li> </ul> <p>&lt;DBLd群*&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ASCTを伴う大量化学療法の適応である、又は予定されている未治療の多発性骨髄腫患者</li> </ul> <p>&lt;DCd群&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・少なくとも連続した2サイクル以上のレナリドミドを含む治療レジメンによる多発性骨髄腫に対する前治療歴1レジメンのみを有する患者</li> </ul>
主な除外基準	<p>&lt;全群共通&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ダラツムマブ又は他の抗CD38療法を受けたことがある患者</li> <li>・多発性骨髄腫以外の悪性腫瘍の既往歴がある患者(2年以内に治療が完了した状態にある場合、皮膚扁平上皮癌及び基底細胞癌、子宮頸部癌又は乳腺上皮内癌、その他の非侵襲性病変で、3年以内の再発リスクが極めて低いと判断された場合を除く)</li> <li>・FEV<sub>1</sub>が正常予測値の50%未満の慢性閉塞性肺疾患と診断された患者、中等度以上の持続性喘息又は過去2年以内の喘息の既往歴を有する、又は現在コントロール不良な喘息を有する患者</li> </ul> <p>&lt;DLd群&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤投与前12週間以内のASCT歴、又は時期を問わず同種造血幹細胞移植歴のある患者</li> <li>・レナリドミドに対して治療抵抗性を示す又は忍容性が不良の患者</li> </ul> <p>&lt;DCd群&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤投与前12週間以内のASCT歴、又は時期を問わず同種造血幹細胞移植歴のある患者</li> <li>・カルフィルゾミブの前治療歴を有する患者</li> </ul>
投与方法	<p>「V.治療に関する項目 3.用法及び用量」の項<sup>注)</sup>を参照のこと。</p> <p>「V.治療に関する項目 5.臨床成績(2)」の項を参照のこと。</p> <p>注)本試験の投与方法とは一部異なるが、参考資料として、ダラツムマブ点滴静注製剤の臨床試験時のDMPB療法、DLd療法及びDCd療法の投与方法を記載している。</p>
主要評価項目 (DMPB群、DLd群)	ORR(PR以上) 治療効果及びPDの解析にはIMWGの治療効果判定規準に基づいたコンピュータ・アルゴリズム判定を用いた。疾患評価は中央検査機関で実施されるM蛋白等の測定に基づき実施した。
副次評価項目 (DMPB群、DLd群)	VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、 CR以上の奏効が認められた患者の割合 等

解析計画	<p>DBLd療法は承認外の用法及び用量のため、DCd療法は承認申請時に結果が得られていないため、DBLd療法及びDCd療法に関する結果については削除している。</p> <p>・主要解析は、DMPB群、DLd群に各約60例の患者を組入れ完了後6ヵ月以上経過した後に実施し、群間の統計学的比較は行わないこととした(クリニカルカットオフ日：2019年3月4日)。</p>																																																			
有効性評価 (DMPB群、DLd群)	<p style="text-align: center;">解析対象例数と投与状況</p> <table border="1" data-bbox="416 376 1473 864"> <thead> <tr> <th></th> <th>DMPB群</th> <th>DLd群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全投与解析対象集団、n</td> <td>67</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>観察期間 中央値(範囲)、月</td> <td>6.90(0.6~9.4)</td> <td>7.13(0.7~9.0)</td> </tr> <tr> <td>投与期間 中央値(範囲)、月</td> <td>6.5(0~9)</td> <td>7.0(0~9)</td> </tr> <tr> <td>投与サイクル数 中央値(範囲)</td> <td>5.0(1~7)</td> <td>8.0(1~10)</td> </tr> <tr> <td>本剤投与回数 中央値(範囲)、回</td> <td>14.0(2~18)</td> <td>18.0(2~20)</td> </tr> <tr> <td>本剤投与時間 中央値(範囲)、分</td> <td>5.00(1.0~15.0)</td> <td>5.00(2.0~15.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>・主要評価項目：ORR ・副次評価項目：VGPR以上/CR以上の奏効が認められた患者の割合</p> <table border="1" data-bbox="416 1010 1473 1554"> <thead> <tr> <th></th> <th>DMPB群 (N=67)</th> <th>DLd群 (N=65)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR(sCR+CR+VGPR+PR)、 n(%) [90%信頼区間]</td> <td>59(88.1) [79.5~93.9]</td> <td>59(90.8) [82.6~95.9]</td> </tr> <tr> <td>CR以上 n(%) [90%信頼区間]</td> <td>12(17.9) [10.7~27.4]</td> <td>12(18.5) [11.0~28.2]</td> </tr> <tr> <td>VGPR以上 n(%) [90%信頼区間]</td> <td>43(64.2) [53.5~73.9]</td> <td>42(64.6) [53.7~74.5]</td> </tr> <tr> <td>最良総合効果、n(%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    sCR</td> <td>5(7.5)</td> <td>4(6.2)</td> </tr> <tr> <td>    CR</td> <td>7(10.4)</td> <td>8(12.3)</td> </tr> <tr> <td>    VGPR</td> <td>31(46.3)</td> <td>30(46.2)</td> </tr> <tr> <td>    PR</td> <td>16(23.9)</td> <td>17(26.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ORR：overall response rate、sCR：stringent complete response、CR：complete response、VGPR：very good partial response、PR：partial response</p>					DMPB群	DLd群	全投与解析対象集団、n	67	65	観察期間 中央値(範囲)、月	6.90(0.6~9.4)	7.13(0.7~9.0)	投与期間 中央値(範囲)、月	6.5(0~9)	7.0(0~9)	投与サイクル数 中央値(範囲)	5.0(1~7)	8.0(1~10)	本剤投与回数 中央値(範囲)、回	14.0(2~18)	18.0(2~20)	本剤投与時間 中央値(範囲)、分	5.00(1.0~15.0)	5.00(2.0~15.0)		DMPB群 (N=67)	DLd群 (N=65)	ORR(sCR+CR+VGPR+PR)、 n(%) [90%信頼区間]	59(88.1) [79.5~93.9]	59(90.8) [82.6~95.9]	CR以上 n(%) [90%信頼区間]	12(17.9) [10.7~27.4]	12(18.5) [11.0~28.2]	VGPR以上 n(%) [90%信頼区間]	43(64.2) [53.5~73.9]	42(64.6) [53.7~74.5]	最良総合効果、n(%)			sCR	5(7.5)	4(6.2)	CR	7(10.4)	8(12.3)	VGPR	31(46.3)	30(46.2)	PR	16(23.9)	17(26.2)
	DMPB群	DLd群																																																		
全投与解析対象集団、n	67	65																																																		
観察期間 中央値(範囲)、月	6.90(0.6~9.4)	7.13(0.7~9.0)																																																		
投与期間 中央値(範囲)、月	6.5(0~9)	7.0(0~9)																																																		
投与サイクル数 中央値(範囲)	5.0(1~7)	8.0(1~10)																																																		
本剤投与回数 中央値(範囲)、回	14.0(2~18)	18.0(2~20)																																																		
本剤投与時間 中央値(範囲)、分	5.00(1.0~15.0)	5.00(2.0~15.0)																																																		
	DMPB群 (N=67)	DLd群 (N=65)																																																		
ORR(sCR+CR+VGPR+PR)、 n(%) [90%信頼区間]	59(88.1) [79.5~93.9]	59(90.8) [82.6~95.9]																																																		
CR以上 n(%) [90%信頼区間]	12(17.9) [10.7~27.4]	12(18.5) [11.0~28.2]																																																		
VGPR以上 n(%) [90%信頼区間]	43(64.2) [53.5~73.9]	42(64.6) [53.7~74.5]																																																		
最良総合効果、n(%)																																																				
sCR	5(7.5)	4(6.2)																																																		
CR	7(10.4)	8(12.3)																																																		
VGPR	31(46.3)	30(46.2)																																																		
PR	16(23.9)	17(26.2)																																																		
安全性評価	<p style="text-align: right;">n(%)</p> <table border="1" data-bbox="416 1677 1473 1939"> <thead> <tr> <th></th> <th>DMPB群 (N=67)</th> <th>DLd群 (N=65)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>いずれかの治療薬と関連性がある有害事象*</td> <td>64(95.5)</td> <td>60(92.3)</td> </tr> <tr> <td>主な事象</td> <td>           血小板減少症 31(46.3)            好中球減少症 24(35.8)            末梢性感覚ニューロパチー 22(32.8)         </td> <td>           好中球減少症 38(58.5)            血小板減少症 21(32.3)            下痢 15(23.1)         </td> </tr> </tbody> </table>					DMPB群 (N=67)	DLd群 (N=65)	いずれかの治療薬と関連性がある有害事象*	64(95.5)	60(92.3)	主な事象	血小板減少症 31(46.3) 好中球減少症 24(35.8) 末梢性感覚ニューロパチー 22(32.8)	好中球減少症 38(58.5) 血小板減少症 21(32.3) 下痢 15(23.1)																																							
	DMPB群 (N=67)	DLd群 (N=65)																																																		
いずれかの治療薬と関連性がある有害事象*	64(95.5)	60(92.3)																																																		
主な事象	血小板減少症 31(46.3) 好中球減少症 24(35.8) 末梢性感覚ニューロパチー 22(32.8)	好中球減少症 38(58.5) 血小板減少症 21(32.3) 下痢 15(23.1)																																																		

安全性評価	重篤な有害事象	25(37.3)	26(40.0)
	主な事象	発熱 5(7.5) 肺炎 3(4.5) 好中球減少性敗血症 2(3.0) 発熱性好中球減少症 2(3.0) 血小板減少症 2(3.0) 低血圧 2(3.0)	肺炎 4(6.2) インフルエンザ 3(4.6) 好中球減少症 3(4.6)
	全治療薬が投与中止に至った有害事象	2(3.0)	3(4.6)
	事象	肺臓炎 1(1.5) 好中球減少性敗血症 1(1.5)	肺炎 2(3.1) 心筋梗塞 1(1.5)
	死亡に至った有害事象	2(3.0)	1(1.5)
	事象	肺臓炎 1(1.5) 好中球減少性敗血症 1(1.5)	心筋梗塞 1(1.5)
	(MedDRA version 21.1)		
※ 有害事象といずれかの治療薬との因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。			

\*承認外の用法及び用量

### 【全身性ALアミロイドーシス】

#### ③国際共同第Ⅲ相試験(AMY3001試験、日本人を含む海外データ)<sup>7)</sup>

試験デザイン	非盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同試験
対象	未治療の全身性ALアミロイドーシス患者388例 [DCyBorD群195例(うち、日本人患者15例)、CyBorD群*193例(うち、日本人患者13例)]
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>組織病理学的にアミロイドーシスと診断された18歳以上の患者</li> <li>以下のいずれかにより定義される全身性ALアミロイドーシスの測定可能病変を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>◇血清M蛋白<math>\geq 5g/L</math>(血清蛋白電気泳動及び免疫固定測定法)</li> <li>◇血清遊離軽鎖(FLC)<math>\geq 50mg/L</math>で、<math>\kappa/\lambda</math>比異常若しくはinvolved及びuninvolved遊離軽鎖の差(dFLC)<math>\geq 50mg/L</math>を伴う</li> </ul> </li> <li>ALアミロイドーシス統一規準に合致する臓器病変を1つ以上有する患者</li> <li>ECOG performance statusスコアが0～2の患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>全身性ALアミロイドーシス又は多発性骨髄腫の治療歴を有する患者(ランダム化前の最大曝露量がデキサメタゾン160mg又は同等のコルチコステロイドを除く)</li> <li>症候性多発性骨髄腫の診断歴又は現診断を有する患者</li> <li>重大な心血管疾患のエビデンスを有する患者(NT-proBNP<math>&gt;8,500ng/L</math>、NYHA病期分類クラスⅢB又はⅣ度の心不全、6ヵ月以内の不安定狭心症/心筋梗塞による入院又は冠動脈インターベンション/冠動脈バイパス手術など)</li> <li>本試験の最初の6サイクルの治療中に幹細胞移植を予定している患者</li> <li>ランダム化日前3年以内に全身性ALアミロイドーシス以外の悪性腫瘍の既往がある(皮膚扁平上皮及び基底細胞癌、子宮頸部又は乳腺上皮内癌、その他の非浸潤性病変で、3年以内の再発リスクが極めて低く既に治癒したと判断された場合を除く)</li> <li>FEV<sub>1</sub>が正常予測値の50%未満の慢性閉塞性肺疾患と診断された患者、過去2年以内の中等度以上の持続性喘息、又は現在コントロール不良な喘息を有する患者</li> </ul>

\*国内未承認レジメン

「V.治療に関する項目 3.用法及び用量」の項を参照のこと。

いずれの群も28日間を1サイクルとし、疾患進行又は全身性ALアミロイドーシスに対する次治療開始まで、本剤(ダラツムマブ1,800mg/rHuPH20 30,000U)は最長24サイクル(約2年)まで、ボルテゾミブ(1週間隔、1.3mg/m<sup>2</sup>皮下投与)、シクロホスファミド水和物[1週間隔、300mg/m<sup>2</sup>(無水物換算)、経口又は静脈内投与]、及びデキサメタゾン(1週間隔、40mg経口又は静脈内投与)は最長6サイクルまで投与した。

※ ランダム化<sup>\*1</sup>は置換ブロック法を用い、Mayo Clinic Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期<sup>\*2</sup>(stage I、II、IIIa)、全身性ALアミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植を推奨する国か否か(推奨する国、推奨しない国)及び腎機能(CrCL $\geq$ 60mL/min、 $<$ 60mL/min)を層別因子として、DCyBorD群又はCyBorD群<sup>\*3</sup>に1:1の比でランダムに割り付けた。

\*1 ランダム化パートの開始前にDCyBorD療法の安全性を確認するSafety run-inパートを実施し、DCyBorD療法の安全性及び忍容性が確認されたため、ランダム化パートを開始することとした

\*2 Mayo Clinic Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期

危険因子：NT-proBNP $>$ 332ng/L、Hs-cTnT $>$ 54ng/L

stage I：NT-proBNP及びHs-cTnTの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

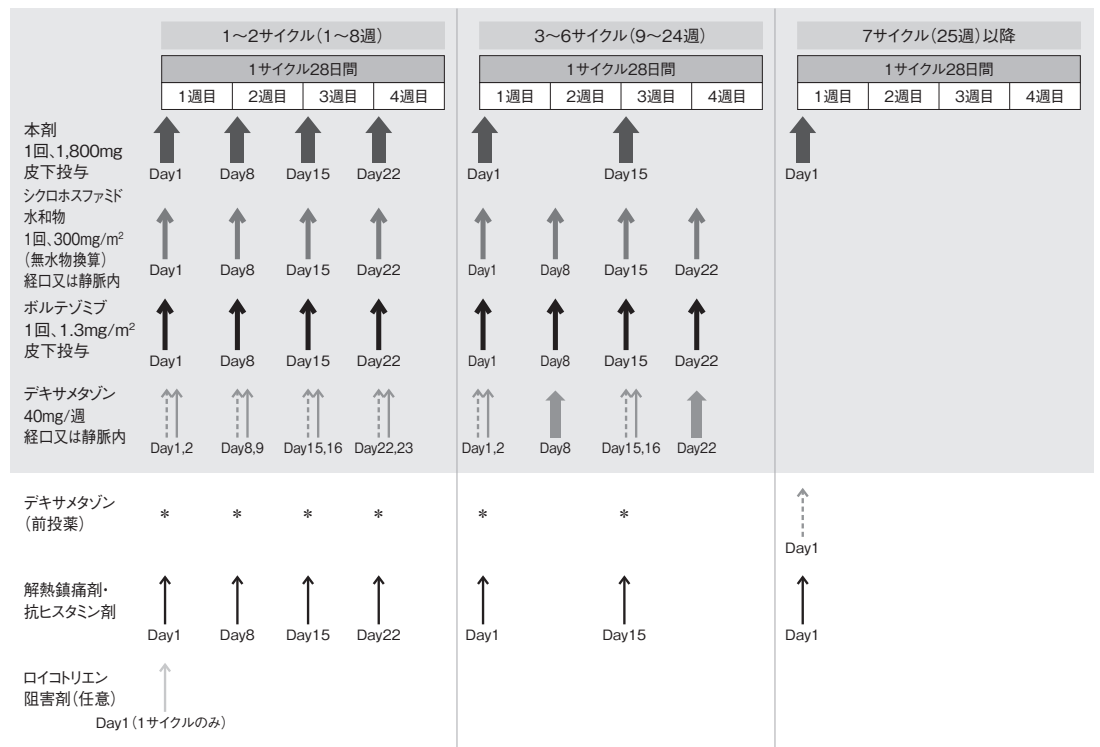
stage IIIa：NT-proBNP及びHs-cTnTのいずれも危険因子の条件を満たし、かつNT-proBNP $\leq$ 8,500ng/L

stage IIIb：NT-proBNP及びHs-cTnTのいずれも危険因子の条件を満たし、かつNT-proBNP $>$ 8,500ng/L

(Hs-cTnT：高感度心筋トロポニンT、NT-proBNP：N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド)

\*3 国内未承認レジメン

投与方法



↑ デキサメタゾン経口又は静脈内投与  
 ⋮ : 20mg、本剤投与1~3時間前

↑ デキサメタゾン経口投与：20mg

↑ デキサメタゾン経口投与：40mg  
 (20mgずつに分割して2日にわたる投与も可)

↑ 解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン静脈内又は経口投与：650~1,000mg)・  
 抗ヒスタミン剤[ジフェンヒドラミン静脈内又は経口投与：25~50mg又は同等品(プロメタジン静脈内投与以外)]  
 : 本剤投与1~3時間前

↑ ロイコトリエン阻害剤[任意・C1D1(モンテルカスト経口投与：10mg又は同等品)]  
 : 本剤投与前24時間以内

\*1~2サイクルのDay1、8、15、及び22、3~6サイクルのDay1及び15の前投薬としてのデキサメタゾンは、DCyBorDレジメンのデキサメタゾンと重複するため投与しない。

主要評価項目	血液学的完全奏効(CR)率：国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準*でCRが認められた患者の割合 * 国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準													
	奏効の分類	基準												
	CR	FLC量及び比の正常化、免疫固定法による検査で血清と尿中のM蛋白がともに消失 <sup>a</sup>												
	VGPR	ベースライン <sup>b</sup> のdFLCが $\geq 50\text{mg/L}$ ：dFLC値が $40\text{mg/L}$ 未満に減少 ベースライン <sup>b</sup> のdFLCが $< 50\text{mg/L}$ ：血清M蛋白量が90%超減少し、かつ、尿中M蛋白量が $100\text{mg}/24$ 時間を下回る												
	PR	ベースライン <sup>b</sup> のdFLCが $\geq 50\text{mg/L}$ ：dFLC値が50%以上減少 ベースライン <sup>b</sup> のdFLCが $< 50\text{mg/L}$ ：血清M蛋白量が50%超減少し、かつ、24時間尿中M蛋白量が90%超減少する、又は $200\text{mg}/24$ 時間を下回る												
	No response	PR未満												
Progression	CRからの進行：異常なFLC比(iFLCが2倍)の出現 CR/VGPR/PRからの進行：血清M蛋白が $0.5\text{g/dL}$ 超、かつ50%以上増加、又は尿中M蛋白が $200\text{mg}/日$ 超、かつ50%以上増加(視覚的に確認できるピークが存在する) iFLCが $100\text{mg/L}$ 超、かつ50%以上増加する													
	a iFLCが基準値上限未満、及び免疫固定法による血清と尿の検査結果が陰性である場合は、CRの条件としてuninvolved遊離軽鎖及びFLC比の正常化はいずれも必要ない b 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													
主要な副次評価項目	<p>主要な臓器機能低下-無増悪生存期間(MOD-PFS)<sup>*1</sup>、OS、主要な臓器機能低下-無イベント生存期間(MOD-EFS)<sup>*2</sup>、6か月時点のCR率、VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、奏効到達期間、奏効持続期間</p> <p>*1 MOD-PFSの定義：ランダム化の時点から以下のいずれかの事象が発現するまでの期間</p> <p>a) 死亡</p> <p>b) 主要な臓器機能低下</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>心不全の臨床症状：心移植、左室補助人工心臓又は動脈内バルーンパンピングが必要になった場合と定義</li> <li>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と定義</li> </ul> <p>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(IRC判定)</p> <p>*2 MOD-PFSの定義に加え、次治療としての非交差耐性の抗形質細胞治療開始をイベントとして含める</p>													
他の副次評価項目	<p>血液学的無増悪生存期間(HemPFS)<sup>*1</sup>、次治療(非交差耐性の抗形質細胞治療)開始までの期間、FLCに関する反応までの期間<sup>*2</sup>、臓器(心臓、腎臓及び肝臓)奏効<sup>*3</sup>(6か月時点の臓器奏効率、臓器奏効までの期間：IRCが盲検下で判定)</p> <p>*1 ランダム化の時点から最初の血液学的疾患進行又は死亡までの期間</p> <p>*2 FLCが基準値上限未満、iFLCが<math>20\text{mg/dL}</math>以下及びdFLCが<math>10\text{mg/dL}</math>未満と定義</p> <p>*3 臓器奏効及び臓器障害の進行の基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>臓器</th> <th>臓器奏効<sup>d</sup></th> <th>臓器障害の進行<sup>d</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心臓<sup>a</sup></td> <td>NT-proBNPの改善(ベースラインのNT-proBNPが<math>650\text{ng/L}</math>以上であった被験者で30%超及び<math>300\text{ng/L}</math>超低下)、又はNYHA分類で2段階の改善(ベースラインのNYHA分類がIII又はIVの被験者)</td> <td>NT-proBNPの増悪(30%超及び<math>300\text{ng/L}</math>超の増加)、又は心筋トロポニンの増悪(33%以上の増加)、又は駆出率の増悪(10%以上の低下)</td> </tr> <tr> <td>腎臓<sup>b</sup></td> <td>蛋白尿が30%以上低下、又は蛋白尿が<math>0.5\text{g}/24</math>時間未満であり、腎障害の進行がない</td> <td>eGFRが25%以上低下</td> </tr> <tr> <td>肝臓<sup>a</sup></td> <td>異常なアルカリホスファターゼ値が50%以上低下</td> <td>アルカリホスファターゼ値が最低値から50%以上増加</td> </tr> </tbody> </table> <p>a Comenzo(2012)の統一規準に基づく b Palladini(2014)の基準に基づく c 腎機能が進行性に低下している患者はNT-proBNP進行について評価できない d 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</p>		臓器	臓器奏効 <sup>d</sup>	臓器障害の進行 <sup>d</sup>	心臓 <sup>a</sup>	NT-proBNPの改善(ベースラインのNT-proBNPが $650\text{ng/L}$ 以上であった被験者で30%超及び $300\text{ng/L}$ 超低下)、又はNYHA分類で2段階の改善(ベースラインのNYHA分類がIII又はIVの被験者)	NT-proBNPの増悪(30%超及び $300\text{ng/L}$ 超の増加)、又は心筋トロポニンの増悪(33%以上の増加)、又は駆出率の増悪(10%以上の低下)	腎臓 <sup>b</sup>	蛋白尿が30%以上低下、又は蛋白尿が $0.5\text{g}/24$ 時間未満であり、腎障害の進行がない	eGFRが25%以上低下	肝臓 <sup>a</sup>	異常なアルカリホスファターゼ値が50%以上低下	アルカリホスファターゼ値が最低値から50%以上増加
臓器	臓器奏効 <sup>d</sup>	臓器障害の進行 <sup>d</sup>												
心臓 <sup>a</sup>	NT-proBNPの改善(ベースラインのNT-proBNPが $650\text{ng/L}$ 以上であった被験者で30%超及び $300\text{ng/L}$ 超低下)、又はNYHA分類で2段階の改善(ベースラインのNYHA分類がIII又はIVの被験者)	NT-proBNPの増悪(30%超及び $300\text{ng/L}$ 超の増加)、又は心筋トロポニンの増悪(33%以上の増加)、又は駆出率の増悪(10%以上の低下)												
腎臓 <sup>b</sup>	蛋白尿が30%以上低下、又は蛋白尿が $0.5\text{g}/24$ 時間未満であり、腎障害の進行がない	eGFRが25%以上低下												
肝臓 <sup>a</sup>	異常なアルカリホスファターゼ値が50%以上低下	アルカリホスファターゼ値が最低値から50%以上増加												
その他の評価項目	<p>患者報告アウトカム(EORTC QLQ-C30における全般的健康のベースラインからの変化量)<sup>*</sup></p> <p>* EORTC QLQ-C30、EQ-5D-5L、SF-36v2を用いた評価</p>													

<p>解析計画</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・約180例が少なくとも6サイクルの治療を完了した時点で有効性の中間解析、全患者が少なくとも6サイクルの治療を完了した時点で主要解析を実施することとした(CR率について<math>\alpha</math>を両側0.04999で検定)。</li> <li>・主要な副次評価項目であるMOD-PFS及びOSに関する正式な仮説検定は、主要解析時又はMOD-PFSの基準で疾患進行が確認された患者が約200例に達した時点で実施することとした。</li> <li>・主要評価項目であるCR率について、DCyBorD群とCyBorD群*との間に有意差が認められた場合、主要な副次評価項目であるMOD-PFS、OSの順で階層的手順を用いて順次検定することを事前に規定した(<math>\alpha</math>は実際のイベント数に応じてO'Brien-Flemingの<math>\alpha</math>消費関数を用いて設定)。</li> <li>・CR率は、IRC判定による評価を用いて、Mayo Clinic Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期(stage I、II、IIIa)、全身性ALアミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植を推奨する国か否か(推奨する国、推奨しない国)及び腎機能(CrCL<math>\geq</math>60mL/min、&lt;60mL/min)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel (CMH)法により検定及び解析した。</li> <li>・主要な副次評価項目である6ヵ月時点のCR率、及びVGPR以上の奏効が認められた患者の割合についても層別CMH法により解析した。</li> <li>・MOD-PFSの主解析では、MOD-PFSに対して非交差耐性の抗形質細胞治療が交絡することの影響を調整するInverse Probability of Censoring Weights(IPCW)法を用いて治療効果を推定した。MOD-PFSの群間比較は、主要解析では非層別IPCW log-rank検定(<math>\alpha=0.00136</math>)を、最終解析では層別IPCW log-rank検定を用いることとした。</li> <li>・MOD-EFSは、MOD-PFSの定義に加え、次治療としての非交差耐性の抗形質細胞治療開始をイベントとして含めて解析した。</li> <li>・サブグループ解析として、日本人集団を対象とした解析を事前に計画した。またCR率のサブグループ解析[性別、年齢、人種、ベースライン時の体重、心臓病期、全身性ALアミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植を推奨する国か否か、ベースライン時の腎機能、心臓障害、腎臓病期、アルカリホスファターゼ、ECOG performance status、細胞遺伝学的リスク、FISHによるt(11:14)別]を計画した。</li> </ul> <p>* 国内未承認レジメン</p>																																																																															
<p>主要評価項目/ 副次評価項目</p>	<p><b>【2020年2月14日クリニカルカットオフ時点】</b></p> <p>解析対象例数と曝露状況</p> <table border="1" data-bbox="379 1025 1469 1917"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">全体集団</th> <th colspan="2">日本人集団</th> </tr> <tr> <th>DCyBorD群</th> <th>CyBorD群</th> <th>DCyBorD群</th> <th>CyBorD群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT集団、n</td> <td>195</td> <td>193</td> <td>15</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団、n</td> <td>193</td> <td>188</td> <td>15</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>観察期間中央値(範囲)、月</td> <td>11.893 (0.07~21.26)</td> <td>11.105 (0.03~21.13)</td> <td>10.30 (3.6~18.5)</td> <td>12.94 (1.7~18.4)</td> </tr> <tr> <td>投与期間中央値(範囲)、月</td> <td>9.626 (0.03~21.16)</td> <td>5.322 (0.03~7.33)</td> <td>10.152 (3.06~18.50)</td> <td>5.290 (1.54~5.59)</td> </tr> <tr> <td>投与サイクル数中央値(範囲)</td> <td>11.0 (1~23)</td> <td>6.0 (1~6)</td> <td>11.00 (3.0~21.0)</td> <td>6.00 (2.0~6.0)</td> </tr> <tr> <td>相対用量強度中央値(範囲)、%</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>シクロホスファミド水和物</td> <td>85.8 (30~116)</td> <td>86.1 (31~104)</td> <td>87.97 (65.9~98.1)</td> <td>78.98 (43.4~98.4)</td> </tr> <tr> <td>ボルテゾミブ</td> <td>96.6 (4~105)</td> <td>97.4 (57~107)</td> <td>91.34 (4.2~103.1)</td> <td>91.98 (57.3~100.7)</td> </tr> <tr> <td>デキサメタゾン</td> <td>100.0 (33~105)</td> <td>100.0 (57~102)</td> <td>95.83 (60.4~100.0)</td> <td>97.87 (70.0~100.0)</td> </tr> <tr> <td>ダラツムマブ</td> <td>100.0 (33~100)</td> <td>—</td> <td>95.45 (88.2~100.0)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>全身性ALアミロイドーシスに対する次治療、n(%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>抗形質細胞治療</td> <td>20(10.4)</td> <td>90(47.9)</td> <td>0</td> <td>7(53.8)</td> </tr> <tr> <td>ASCT</td> <td>13(6.7)</td> <td>20(10.6)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ダラツムマブ</td> <td>1(0.5)</td> <td>48(25.5)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		全体集団		日本人集団		DCyBorD群	CyBorD群	DCyBorD群	CyBorD群	ITT集団、n	195	193	15	13	安全性解析対象集団、n	193	188	15	13	観察期間中央値(範囲)、月	11.893 (0.07~21.26)	11.105 (0.03~21.13)	10.30 (3.6~18.5)	12.94 (1.7~18.4)	投与期間中央値(範囲)、月	9.626 (0.03~21.16)	5.322 (0.03~7.33)	10.152 (3.06~18.50)	5.290 (1.54~5.59)	投与サイクル数中央値(範囲)	11.0 (1~23)	6.0 (1~6)	11.00 (3.0~21.0)	6.00 (2.0~6.0)	相対用量強度中央値(範囲)、%					シクロホスファミド水和物	85.8 (30~116)	86.1 (31~104)	87.97 (65.9~98.1)	78.98 (43.4~98.4)	ボルテゾミブ	96.6 (4~105)	97.4 (57~107)	91.34 (4.2~103.1)	91.98 (57.3~100.7)	デキサメタゾン	100.0 (33~105)	100.0 (57~102)	95.83 (60.4~100.0)	97.87 (70.0~100.0)	ダラツムマブ	100.0 (33~100)	—	95.45 (88.2~100.0)	—	全身性ALアミロイドーシスに対する次治療、n(%)					抗形質細胞治療	20(10.4)	90(47.9)	0	7(53.8)	ASCT	13(6.7)	20(10.6)	0	0	ダラツムマブ	1(0.5)	48(25.5)	0	0
	全体集団		日本人集団																																																																													
	DCyBorD群	CyBorD群	DCyBorD群	CyBorD群																																																																												
ITT集団、n	195	193	15	13																																																																												
安全性解析対象集団、n	193	188	15	13																																																																												
観察期間中央値(範囲)、月	11.893 (0.07~21.26)	11.105 (0.03~21.13)	10.30 (3.6~18.5)	12.94 (1.7~18.4)																																																																												
投与期間中央値(範囲)、月	9.626 (0.03~21.16)	5.322 (0.03~7.33)	10.152 (3.06~18.50)	5.290 (1.54~5.59)																																																																												
投与サイクル数中央値(範囲)	11.0 (1~23)	6.0 (1~6)	11.00 (3.0~21.0)	6.00 (2.0~6.0)																																																																												
相対用量強度中央値(範囲)、%																																																																																
シクロホスファミド水和物	85.8 (30~116)	86.1 (31~104)	87.97 (65.9~98.1)	78.98 (43.4~98.4)																																																																												
ボルテゾミブ	96.6 (4~105)	97.4 (57~107)	91.34 (4.2~103.1)	91.98 (57.3~100.7)																																																																												
デキサメタゾン	100.0 (33~105)	100.0 (57~102)	95.83 (60.4~100.0)	97.87 (70.0~100.0)																																																																												
ダラツムマブ	100.0 (33~100)	—	95.45 (88.2~100.0)	—																																																																												
全身性ALアミロイドーシスに対する次治療、n(%)																																																																																
抗形質細胞治療	20(10.4)	90(47.9)	0	7(53.8)																																																																												
ASCT	13(6.7)	20(10.6)	0	0																																																																												
ダラツムマブ	1(0.5)	48(25.5)	0	0																																																																												



- ・主要評価項目：血液学的完全奏効(CR)率
- ・主要な副次評価項目：VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、6ヵ月時点のCR率  
全体集団においてCR率はDCyBorD群53.3%、CyBorD群18.1%であった。オッズ比は5.13(95%信頼区間：3.22～8.16、 $p<0.0001$ )であり、CR率はCyBorD群と比較してDCyBorD群で有意に高く、DCyBorD群の優越性が検証された。

主要評価項目/  
副次評価項目

	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	DCyBorD群 (N=195)	CyBorD群 (N=193)	DCyBorD群 (N=15)	CyBorD群 (N=13)
CR、n(%) [95%信頼区間]*1	104(53.3) [46.1～60.5]	35(18.1) [13.0～24.3]	9(60.0) [32.3～83.7]	0 [推定不能～推定不能]
オッズ比[95%信頼区間]*2 p値*3	5.13[3.22～8.16] $p<0.0001$		推定不能[推定不能～推定不能] $p=0.0008$	
VGPR以上、n(%) [95%信頼区間]*1	153(78.5) [72.0～84.0]	95(49.2) [42.0～56.5]	15(100.0) [78.2～100.0]	7(53.8) [25.1～80.8]
オッズ比[95%信頼区間]*2 p値*3	3.75[2.40～5.85] $p<0.0001$		推定不能[推定不能～推定不能] $p=0.0046$	
OR(CR+VGPR+PR)、n(%) [95%信頼区間]*1	179(91.8) [87.0～95.2]	148(76.7) [70.1～82.5]	15(100.0) [78.2～100.0]	13(100.0) [75.3～100.0]
最良総合効果、n(%)				
VGPR	49(25.1)	60(31.1)	6(40.0)	7(53.8)
PR	26(13.3)	53(27.5)	0	6(46.2)
NR	8(4.1)	38(19.7)	0	0
6ヵ月時点CR、n(%) [95%信頼区間]*1	97(49.7) [42.5～57.0]	27(14.0) [9.4～19.7]	9(60.0) [32.3～83.7]	0 [推定不能～推定不能]
オッズ比[95%信頼区間]*2 p値*3	6.09[3.70～10.03] $p<0.0001$		推定不能[推定不能～推定不能] $p=0.0008$	

CR：complete response、VGPR：very good partial response、OR：overall response、PR：partial response、NR：no response

\*1 Clopper-Pearson法により算出

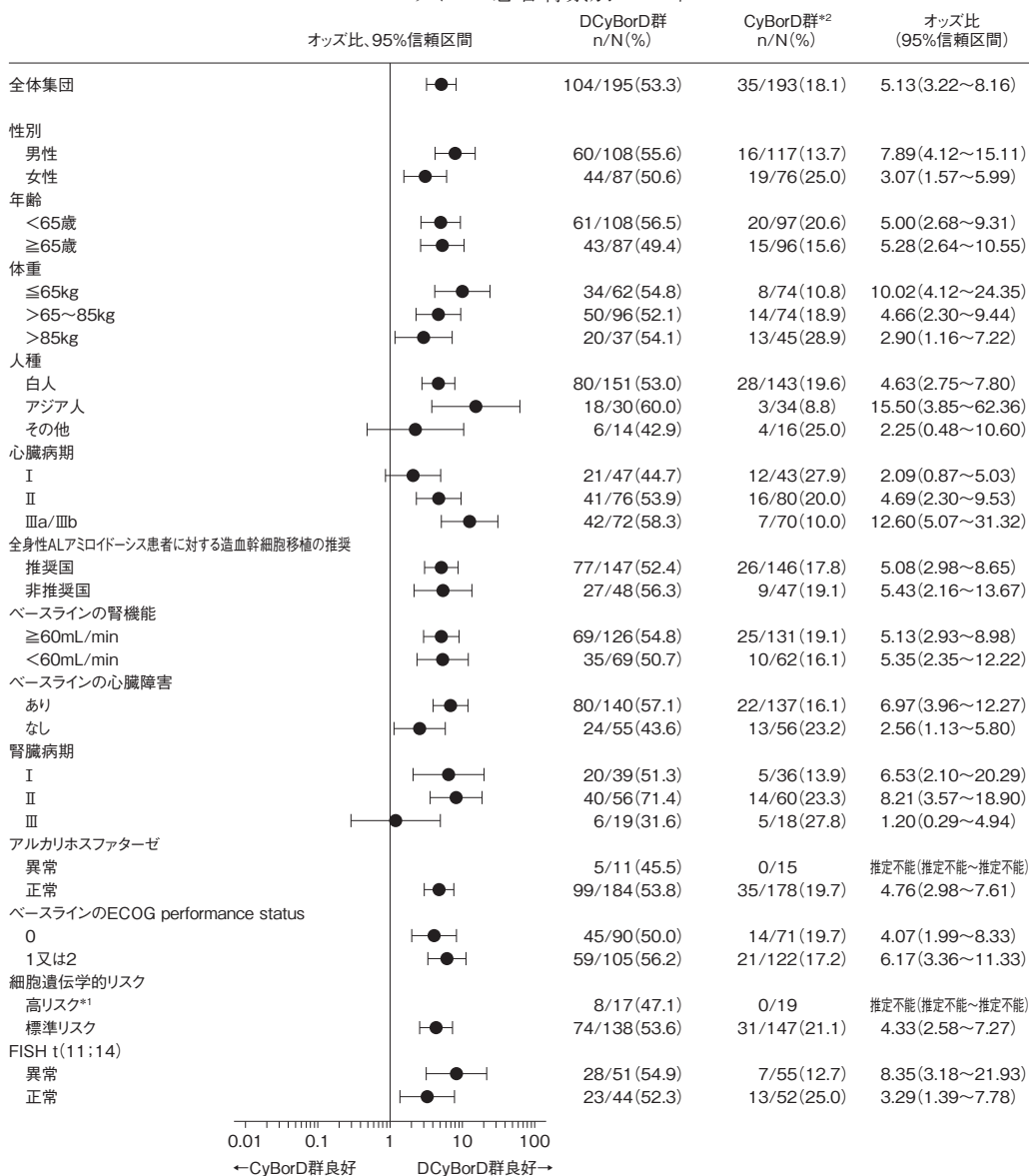
\*2 全体集団は心臓病期(stage I、II、IIIa)、全身性ALアミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植の推奨(推奨する国、推奨しない国)及び腎機能( $CrCL\geq 60\text{mL}/\text{min}$ 、 $<60\text{mL}/\text{min}$ )を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel法

\*3 全体集団は層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、日本人集団はFisherの正確検定

・主要評価項目のサブグループ解析：

ベースラインの患者背景別のCR率

主要評価項目/  
副次評価項目

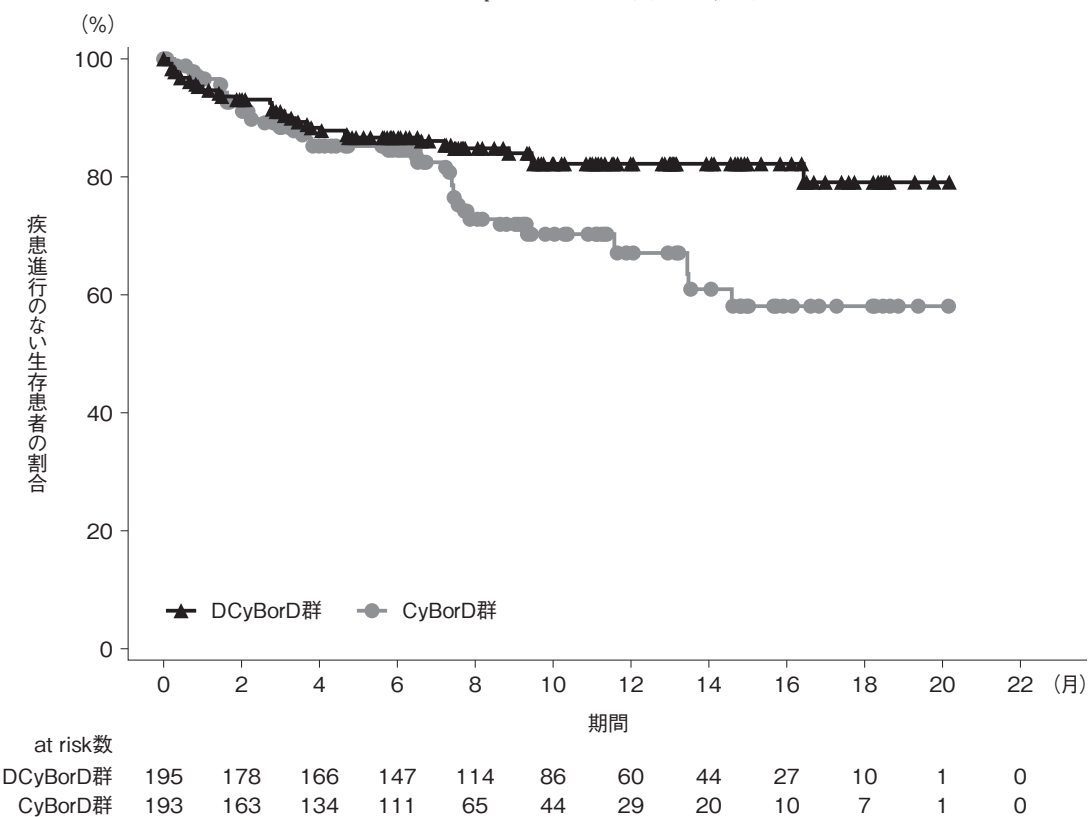


\*1 高リスクはt(4;14)、t(14;16)及びdel(17p)のいずれかの染色体異常を有する患者

\*2 国内未承認レジメン

・主要な副次評価項目：主要な臓器機能低下-無増悪生存期間(MOD-PFS)

MOD-PFSのKaplan-Meier曲線(全体集団)



主要評価項目/  
副次評価項目

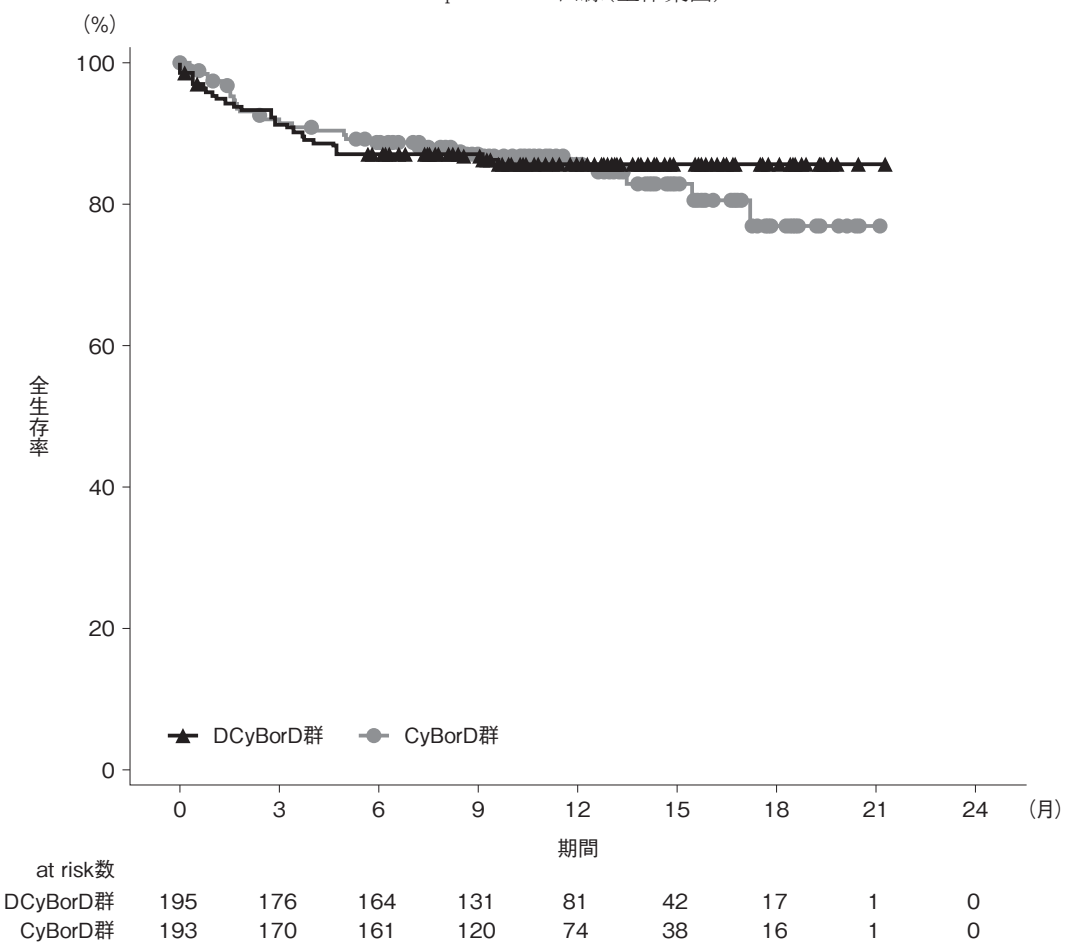
	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	DCyBorD群 (N=195)	CyBorD群 (N=193)	DCyBorD群 (N=15)	CyBorD群 (N=13)
イベント、n(%)	34(17.4)	53(27.5)	1(6.7)	4(30.8)
MOD-PFS中央値、月 [95%信頼区間]	—	—	推定不能 [推定不能~推定不能]	13.47 [3.75~推定不能]
ハザード比[95%信頼区間]*1 p値*2	0.580[0.363~0.926] p=0.0211		0.22[0.02~2.02] p=0.1440	

\*1 全体集団は非層別IPCW Cox比例ハザードモデル、日本人集団はCox比例ハザードモデル

\*2 全体集団は非層別IPCW log-rank検定、日本人集団は非層別log-rank検定

・主要な副次評価項目：OS

OSのKaplan-Meier曲線(全体集団)

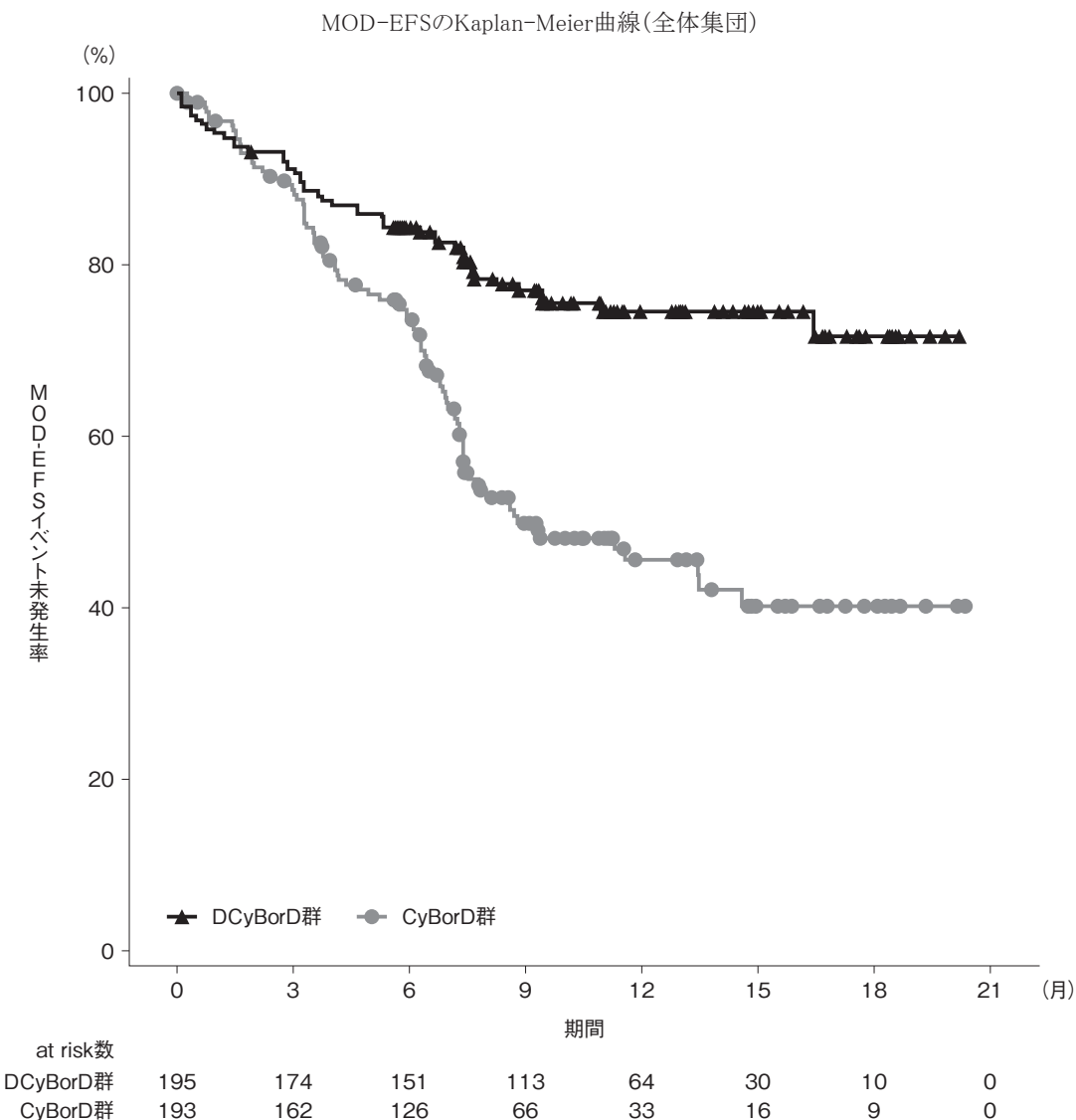


主要評価項目/  
副次評価項目

	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	DCyBorD群 (N=195)	CyBorD群 (N=193)	DCyBorD群* (N=15)	CyBorD群 (N=13)
イベント、n(%)	27(13.8)	29(15.0)	1(6.7)	3(23.1)
OS中央値、月	推定不能	推定不能	推定不能	推定不能
6ヵ月生存率、%	87.0	88.8	93.3	92.3
12ヵ月生存率、%	85.6	85.6	93.3	92.3
18ヵ月生存率、%	85.6	76.9	93.3	64.6

\* 国内未承認レジメン

・主要な副次評価項目：主要な臓器機能低下無イベント生存期間(MOD-EFS)



主要評価項目/  
副次評価項目

・主要な副次評価項目：奏効到達期間\*

奏効例数及び 奏効到達期間	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	DCyBorD群 (N=179)	CyBorD群 (N=148)	DCyBorD群 (N=15)	CyBorD群 (N=13)
CR, n 中央値(範囲)、日	104 60.0(8.0~299.0)	35 85.0(14.0~340.0)	9 31.0(8.0~114.0)	0
VGPR以上の奏効, n 中央値(範囲)、日	153 17.0(5.0~336.0)	95 25.0(8.0~171.0)	15 16.0(8.0~89.0)	7 58.0(16.0~143.0)
PR以上の奏効, n 中央値(範囲)、日	179 11.0(5.0~145.0)	148 23.0(7.0~170.0)	15 10.0(8.0~32.0)	13 17.0(9.0~143.0)

・主要な副次評価項目：奏効持続期間\*

全体集団及び日本人集団において、CR、VGPR以上及びPR以上の奏効持続期間中央値は、いずれの群も推定不能であった。

※血液学的奏効評価対象集団：ベースライン又はスクリーニング時にアミロイドーシスと確定診断され、測定可能病変を有する患者のうち、治験薬投与及びベースライン後の疾患評価をいずれも1回以上受けた患者

他の副次評価項目	・他の副次評価項目：血液学的無増悪生存期間(HemPFS)				
		全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
		DCyBorD群 (N=195)	CyBorD群*3 (N=193)	DCyBorD群 (N=15)	CyBorD群 (N=13)
	イベント、n(%)	34(17.4)	48(24.9)	1(6.7)	4(30.8)
	HemPFS中央値、月 [95%信頼区間]	推定不能 [推定不能～推定不能]	推定不能 [18.66～推定不能]	推定不能 [推定不能～推定不能]	13.47 [3.75～推定不能]
	ハザード比[95%信頼区間]*1 p値*2	0.63[0.40～0.97] p=0.0366		0.23[0.03～2.14] p=0.1623	
	*1 全体集団は治療群を説明変数、心臓病期(stage I、II、IIIa)、全身性ALアミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植の推奨(推奨する国、推奨しない国)及び腎機能(CrCL $\geq$ 60mL/min、<60mL/min)を層別因子とするCox比例ハザードモデル、日本人集団は治療群を説明変数とするCox比例ハザードモデル				
	*2 全体集団は心臓病期(stage I、II、IIIa)、全身性ALアミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植の推奨(推奨する国、推奨しない国)及び腎機能(CrCL $\geq$ 60mL/min、<60mL/min)を層別因子とする層別log-rank検定、日本人集団は非層別log-rank検定				
	*3 国内未承認レジメン				
	・他の副次評価項目：次治療(非交差耐性の抗形質細胞治療)開始までの期間				
	全体集団		日本人集団：サブグループ解析		
	DCyBorD群 (N=195)	CyBorD群 (N=193)	DCyBorD群 (N=15)	CyBorD群 (N=13)	
イベント、n(%)	21(10.8)	83(43.0)	0	5(38.5)	
次治療開始までの期間中央値 [95%信頼区間]、月	推定不能 [推定不能～推定不能]	10.38 [8.34～推定不能]	推定不能 [推定不能～推定不能]	9.36 [6.01～推定不能]	
ハザード比[95%信頼区間]*1 p値*2	0.20[0.12～0.32] p<0.0001		1.2947E8[0.00～推定不能] p=0.0058		
*1 全体集団は治療群を説明変数、心臓病期(stage I、II、IIIa)、全身性ALアミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植の推奨(推奨する国、推奨しない国)及び腎機能(CrCL $\geq$ 60mL/min、<60mL/min)を層別因子とするCox比例ハザードモデル、日本人集団は治療群を説明変数とするCox比例ハザードモデル					
*2 全体集団は心臓病期(stage I、II、IIIa)、全身性ALアミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植の推奨(推奨する国、推奨しない国)及び腎機能(CrCL $\geq$ 60mL/min、<60mL/min)を層別因子とする層別log-rank検定、日本人集団は非層別log-rank検定					
・他の副次評価項目：FLCに関する反応*までの期間					
	全体集団		日本人集団：サブグループ解析		
反応到達期間	DCyBorD群 (N=195)	CyBorD群 (N=193)	DCyBorD群 (N=15)	CyBorD群 (N=13)	
iFLC<基準値上限 中央値(範囲)、日	17.0 (5.0～247.0)	30.5 (8.0～340.0)	17.0 (8.0～89.0)	58.0 (9.0～86.0)	
iFLC $\leq$ 20mg/L 中央値(範囲)、日	24.0 (5.0～205.0)	32.0 (8.0～150.0)	45.0 (8.0～114.0)	85.5 (58.0～113.0)	
dFLC<10mg/L 中央値(範囲)、日	29.0 (5.0～343.0)	56.0 (8.0～225.0)	26.0 (8.0～142.0)	85.0 (16.0～86.0)	
* FLCが基準値上限未満、iFLCが20mg/L以下及びdFLCが10mg/L未満 iFLC：involved free light chain、dFLC：difference between involved and uninvolved free light chains					



・他の副次評価項目：臓器奏効(6ヵ月時点の臓器奏効率、臓器奏効までの期間)

心臓奏効	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	DCyBorD群	CyBorD群	DCyBorD群	CyBorD群
評価解析対象 <sup>※1</sup> 、n	118	117	8	9
全奏効、n(%)	59(50.0)	41(35.0)	4	1
臓器奏効までの期間 中央値(範囲)、月	3.02 (1.0~10.3)	3.84 (0.9~12.9)	—	—
6ヵ月時点奏効率、n(%) [95%信頼区間] <sup>*1</sup>	49(41.5) [32.5~51.0]	26(22.2) [15.1~30.8]	4 [15.7~84.3]	0 [推定不能~推定不能]
オッズ比[95%信頼区間] <sup>*2</sup> p値 <sup>*3</sup>	2.44[1.35~4.42] p=0.0029		推定不能[推定不能~推定不能] p=0.0294	

他の  
副次評価項目

腎臓奏効	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	DCyBorD群	CyBorD群	DCyBorD群	CyBorD群
評価解析対象 <sup>※2</sup> 、n	117	113	9	9
全奏効、n(%)	83(70.9)	45(39.8)	7	6
臓器奏効までの期間 中央値(範囲)、月	1.22 (0.4~9.3)	2.20 (0.9~14.8)	—	—
6ヵ月時点奏効率、n(%) [95%信頼区間] <sup>*1</sup>	63(53.8) [44.4~63.1]	31(27.4) [19.5~36.6]	5 [21.2~86.3]	4 [13.7~78.8]
オッズ比[95%信頼区間] <sup>*2</sup> p値 <sup>*3</sup>	3.34[1.88~5.94] p<0.0001		1.56[0.24~10.03] p=1.0000	

肝臓奏効	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	DCyBorD群	CyBorD群	DCyBorD群	CyBorD群
評価解析対象 <sup>※3</sup> 、n	10	14	2	1
全奏効、n(%)	5(50.0)	2(14.3)	0	0
臓器奏効までの期間 中央値(範囲)、月	4.67 (1.0~9.5)	5.27 (2.0~8.5)	—	—
6ヵ月時点奏効率、n(%) [95%信頼区間] <sup>*1</sup>	4(40.0) [12.2~73.8]	1(7.1) [0.2~33.9]	0 [推定不能~推定不能]	0 [推定不能~推定不能]
オッズ比[95%信頼区間] <sup>*2</sup> p値 <sup>*3</sup>	1.75[0.12~25.02] p=0.7009		—	

\*1 Clopper-Pearson法により算出

\*2 全体集団は心臓病期(stage I、II、IIIa)、全身性ALアミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植の推奨(推奨する国、推奨しない国)及び腎機能(CrCL $\geq$ 60mL/min、<60mL/min)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel法

\*3 全体集団は層別Cochran-Mantel-Haenszel検定、日本人集団はFisherの正確検定

※1 心臓奏効評価対象集団：ベースラインのNT-proBNPが650ng/L以上、又はベースラインのNYHA病期分類がクラスIII若しくはIVの患者のうち、治験薬の投与を1回以上受け、かつベースライン後のNT-proBNP測定(ベースラインのNT-proBNPが650ng/L以上の場合)又はNYHA機能評価(ベースラインのNYHA病期分類がクラスIII若しくはIVの場合)を1回以上受けた患者

※2 腎臓奏効評価対象集団：ベースラインの尿蛋白が0.5g/24時間超であった患者のうち、治験薬の投与を1回以上受け、かつベースライン後に尿蛋白を1回以上測定された患者

※3 肝臓奏効評価対象集団：ベースラインのアルカリホスファターゼが異常値(基準値上限の1.5倍超)を示した患者のうち、治験薬の投与を1回以上受け、かつベースライン後にアルカリホスファターゼを1回以上測定された患者

EORTC QLQ-C30*1 全般的健康スコア	DCyBorD群 (N=195)		CyBorD群*3 (N=193)	
	N	LSMEANS*2による ベースラインからの変化量 [95%信頼区間]	N	LSMEANS*2による ベースラインからの変化量 [95%信頼区間]
	ベースライン	179	—	177
4週目	155	-2.57[-5.53~0.38]	155	-3.00[-5.96~-0.05]
8週目	152	-3.68[-6.66~-0.70]	146	-4.25[-7.26~-1.23]
12週目	137	-1.57[-4.65~1.50]	137	-6.06[-9.14~-2.98]
16週目	131	-2.56[-5.68~0.55]	130	-7.24[-10.38~-4.11]
20週目	137	-2.25[-5.33~0.82]	114	-5.69[-8.95~-2.42]
24週目	127	-0.78[-3.93~2.37]	34	-4.96[-10.13~0.21]

・その他の評価項目:[参考情報]患者報告アウトカム

\*1 EORTC QLQ-C30(European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire):がん特異的な患者報告アウトカム(PRO)測定法で、アミロイドーシス患者が報告するほとんどの症状が網羅されている。全般的健康、機能尺度(身体、役割、心理、認知及び社会機能)、及び症状尺度(疲労、悪心・嘔吐、疼痛、息切れ、睡眠障害、食欲減退、便秘、下痢及び経済状態)に関する計30項目から成り、さらに、EORTC項目バンクから追加した3項目を用いてアミロイドーシス患者が報告する症状(上半身及び下半身の腫脹、及びニューロパチー)の評価を行った。スコアは0~100点で表され、全般的健康の高スコアはQOLが高いことを示している。

\*2 LSMEANS:反復測定による混合効果モデルに基づいて算出[従属変数:ベースラインからの変化、独立変数:ベースライン値、治療、週の時間、治療と時間の交互作用及びランダム化層別化係数(心臓病期(stage I、II、IIIa)、全身性ALアミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植の推奨(推奨する国、推奨しない国)及び腎機能(CrCL $\geq$  60mL/min、<60mL/min))]

\*3 国内未承認レジメン

その他の  
評価項目

安全性評価  
(有害事象)

	【2020年2月14日臨床カットオフ時点】		n(%)	
	全体集団			
	DCyBorD群 (N=193)		CyBorD群 (N=188)	
いずれかの治験薬と関連性がある有害事象*	174(90.2)		169(89.9)	
主な事象	末梢性感覚ニューロパチー 53(27.5) 便秘 40(20.7) 疲労 39(20.2)		悪心 39(20.7) 末梢性浮腫 38(20.2) 疲労 37(19.7) 不眠症 37(19.7)	
重篤な有害事象	83(43.0)		68(36.2)	
主な事象	肺炎 14(7.3) 心不全 12(6.2) 心停止 7(3.6)		肺炎 9(4.8) 心不全 8(4.3) 失神 6(3.2)	
投与中止に至った有害事象	8(4.1)		8(4.3)	
事象	肺炎 1(0.5) 肺敗血症 1(0.5) 敗血症性ショック 1(0.5) 心血管不全 1(0.5) 腹水 1(0.5) 胃潰瘍 1(0.5) 突然死 1(0.5) サイトメガロウイルス検査陽性 1(0.5) 膀胱癌 1(0.5) 誤嚥性肺炎 1(0.5)		心不全 2(1.1) 疲労 2(1.1) 肺炎 1(0.5) 胃腸出血 1(0.5) 悪心 1(0.5) 血小板減少症 1(0.5) 眼瞼炎 1(0.5) 不安 1(0.5) うつ病 1(0.5) 易刺激性 1(0.5) 気分変化 1(0.5)	

	全体集団			
	DCyBorD群 (N=193)		CyBorD群 (N=188)	
死亡に至った有害事象	22(11.4)		15(8.0)	
事象	心停止	6(3.1)	心停止	3(1.6)
	突然死	6(3.1)	突然死	3(1.6)
	心不全	5(2.6)	心不全	1(0.5)
	敗血症	2(1.0)	急性肺水腫	1(0.5)
	徐脈性不整脈	1(0.5)	不整脈	1(0.5)
	心原性ショック	1(0.5)	虚血性脳卒中	1(0.5)
	左室機能不全	1(0.5)	心筋梗塞	1(0.5)
	肺出血	1(0.5)	敗血症性ショック	1(0.5)
			洞結節機能不全	1(0.5)
			てんかん重積状態	1(0.5)
			心突然死	1(0.5)

(MedDRA version 22.1)

\* 有害事象といずれかの治験薬との因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。

n(%)

安全性評価  
(有害事象)

	日本人集団			
	DCyBorD群 (N=15)		CyBorD群 (N=13)	
いずれかの治験薬と関連性がある有害事象*1	15(100.0)		12(92.3)	
主な事象	リンパ球減少症	6(40.0)	リンパ球減少症	6(46.2)
	便秘	5(33.3)	悪心	3(23.1)
	発熱	4(26.7)	注射部位紅斑	3(23.1)
	不眠症	4(26.7)	食欲減退	3(23.1)
			貧血	2(15.4)
			便秘	2(15.4)
			下痢	2(15.4)
			疲労	2(15.4)
重篤な有害事象	4(26.7)		7(53.8)	
事象	心不全	2(13.3)	心不全	2(15.4)
	好中球減少症	1(6.7)	洞結節機能不全	1(7.7)
	胃潰瘍	1(6.7)	下痢	1(7.7)
	倦怠感	1(6.7)	悪心	1(7.7)
	蜂巣炎	1(6.7)	肺炎	1(7.7)
	大腸菌性菌血症	1(6.7)	食欲減退	1(7.7)
	糖尿病	1(6.7)	急性呼吸窮迫症候群	1(7.7)
	失神	1(6.7)	呼吸困難	1(7.7)
	譫妄	1(6.7)		
	ネフローゼ症候群	1(6.7)		
投与中止に至った有害事象	1(6.7)		0	
事象	腹水	1(6.7)		
	胃潰瘍	1(6.7)		
	サイトメガロウイルス検査陽性	1(6.7)		

	日本人集団	
	DCyBorD群 (N=15)	CyBorD群*2 (N=13)
安全性評価 (有害事象)		
死亡に至った有害事象	1(6.7)	1(7.7)
事象	心不全 1(6.7)	洞結節機能不全 1(7.7)
	(MedDRA version 22.1)	
	*1 有害事象といずれかの治験薬との因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を「関連性あり」とした。	
	*2 国内未承認レジメン	
	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。	

## 6. 用法及び用量(抜粋)

### 〈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15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg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. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

### 〈効能共通〉

7.2 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。[11.1.1参照]

### 〈全身性ALアミロイドーシス〉

7.6 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。[17.1.8参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

### 9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

## 2)安全性試験

該当資料なし

## (5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

全身性ALアミロイドーシス患者を対象とした特定使用成績調査(DRQ2L)

目的	全身性ALアミロイドーシスの患者を対象に、本剤・シクロホスファミド水和物・ボルテゾミブ・デキサメタゾン併用時の使用実態下における安全性について検討する。
調査方式	中央登録方式
調査期間	本剤販売開始日より3年6ヵ月
登録期間	本剤販売開始日より1年6ヵ月
観察期間	本剤投与開始日より52週間(観察期間終了までに中止をした場合は最終投与から4週後まで、又は52週を超える場合は52週までを観察期間とし、観察期間終了までに登録症例の転院・死亡等により観察が不可能となった場合は観察が不可能となった時点までを観察期間とする)
目標症例数	120例
安全性検討事項	Infusion reaction、骨髄抑制(好中球減少・血小板減少・リンパ球減少)、感染症、低体重患者における安全性

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I.5.(1)承認条件」の項を参照のこと。

(7)その他

ダラツムマブ点滴静注製剤[以下、ダラツムマブ(IV)]の承認時評価資料であるが、P10記載の添付文書「5. 効能又は効果に関連する注意」に基づき、ダラツムマブ(IV)の臨床成績を紹介する。

1)未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験

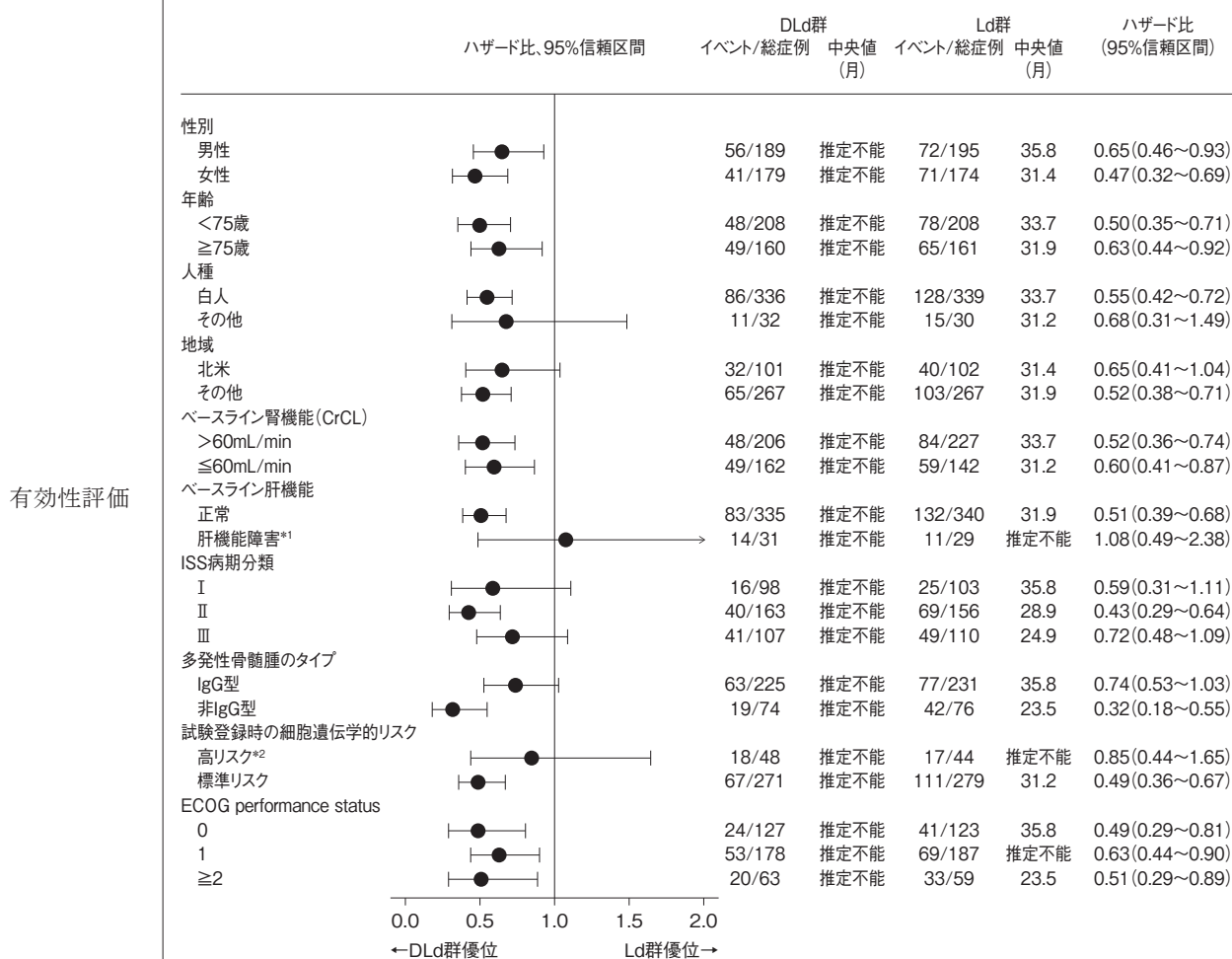
[参考資料]海外第Ⅲ相試験(MMY3008試験、海外データ)<sup>8,9)</sup>

試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象	造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者737例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>CRAB(高カルシウム血症、腎不全、貧血及び骨病変)基準を含む多発性骨髄腫のIMWG診断基準を満たし、下記のいずれかの理由で造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならないと考えられる未治療の多発性骨髄腫患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>◇65歳以上</li> <li>◇造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の忍容性に悪影響を及ぼす可能性の高い重要な合併症が存在する65歳未満の患者</li> </ul> </li> <li>ECOG performance status 0～2</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>原発性アミロイドーシス、重症度不明の単クローン性ガンマグロブリン血症、又はくすぶり型多発性骨髄腫と診断された患者</li> <li>ワルデンシュトレーム病、又はIgM M蛋白が存在し、溶解性骨病変を伴うクローン性形質細胞浸潤がないその他の状態を有する患者</li> <li>多発性骨髄腫に対する全身療法又は造血幹細胞移植の施行歴又は現在施行中の患者</li> </ul>
投与方法	「V.治療に関する項目 3.用法及び用量」の項を参照のこと。
主要評価項目	<p>PFS*</p> <p>*ランダム化された日からIMWGの治療効果判定規準に基づくPDと判定又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。</p> <p>治療効果及びPDの評価には、中央検査機関で実施されるM蛋白の測定等と治験実施医療機関における画像判定等を組み合わせて、IMWGの治療効果判定規準に基づき治療効果を判定するコンピュータ・アルゴリズムを使用した。</p>
主な副次評価項目	ORR(PR以上)、CR以上の奏効が認められた患者の割合、VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、奏効到達期間、微小残存病変の陰性率( $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ 閾値)

<p>解析計画</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性及び有効性の中間累積データを評価する目的で、234件のPFSイベント(計画された総イベント数の60%)が累積した時点における中間解析を事前に計画した。</li> <li>PFSに関してLd療法に対するDLd療法の優越性を検証するための有意水準は、Lan-DeMets法によるO'Brien-Fleming型の<math>\alpha</math>消費関数を用い、中間解析時点で認められた実際のPFSイベント数に基づき決定した。p値(両側)がこの有意水準を下回った場合、PFSに関してLd療法に対するDLd療法の優越性が確立することとした。</li> <li>PFSの解析には、スクリーニング時のISSの病期、地域、年齢を層別因子とする層別log-rank検定を用いることとした。</li> <li>主要評価項目であるPFSについて、Ld群と比較してDLd群で統計学的に有意な結果が得られた場合、階層的検定法を用いて主な副次評価項目の解析を実施することを事前に規定した(CR以上の奏効が認められた患者の割合、VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、微小残存病変の陰性率、ORR、OSの順で副次評価項目の階層的検定を実施)。</li> <li>ORR、VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、CR以上の奏効が認められた患者の割合及び微小残存病変の陰性率について、中間解析において80%の情報量が期待されることとし、消費される有意水準はO'Brien-Fleming型の<math>\alpha</math>消費関数に基づき0.0244(両側)とした。</li> </ul>																																																									
<p>サブグループ解析</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PFSの部分集団解析(性別、年齢、人種、地域、腎機能、肝機能、ISSの病期、多発性骨髄腫のタイプ、細胞遺伝学的リスク、ECOG performance status)</li> </ul>																																																									
<p>有効性評価</p>	<p>中間解析(2018年9月24日クリニカルカットオフ)時点で、投与サイクル数(中央値)はDLd*群で27.0サイクル、Ld*群で22.0サイクル、観察期間(中央値)はDLd群28.09ヵ月、Ld群27.73ヵ月であった。 *DLd: ダラツムマブ(IV)+レナリドミド+デキサメタゾン、Ld: レナリドミド+デキサメタゾン</p> <p>主要評価項目: PFS PFS(中央値)は、DLd群では推定不能(95%信頼区間: 推定不能~推定不能)、Ld群で31.9ヵ月(95%信頼区間: 28.94~推定不能)であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示し、Ld群に対するDLd群の優越性が検証された[ハザード比: 0.56、95%信頼区間: 0.43~0.73、<math>p &lt; 0.0001</math>(層別log-rank検定)]。</p> <p style="text-align: center;">PFSのKaplan-Meier曲線</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>DLd群 (N=368)</th> <th>Ld群 (N=369)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS(中央値、月)</td> <td>推定不能</td> <td>31.9</td> </tr> <tr> <td>DLd群 vs Ld群のハザード比 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">0.56 (0.43~0.73)</td> </tr> </tbody> </table> <p><math>p &lt; 0.0001</math>、層別log-rank検定、有意水準0.0085(両側)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>at risk数</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>39</th> <th>42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DLd群</td> <td>368</td> <td>347</td> <td>335</td> <td>320</td> <td>309</td> <td>300</td> <td>290</td> <td>271</td> <td>203</td> <td>146</td> <td>86</td> <td>35</td> <td>11</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ld群</td> <td>369</td> <td>332</td> <td>307</td> <td>280</td> <td>254</td> <td>236</td> <td>219</td> <td>200</td> <td>149</td> <td>94</td> <td>50</td> <td>18</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		DLd群 (N=368)	Ld群 (N=369)	PFS(中央値、月)	推定不能	31.9	DLd群 vs Ld群のハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43~0.73)		at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	DLd群	368	347	335	320	309	300	290	271	203	146	86	35	11	1	0	Ld群	369	332	307	280	254	236	219	200	149	94	50	18	3	2	0
	DLd群 (N=368)	Ld群 (N=369)																																																								
PFS(中央値、月)	推定不能	31.9																																																								
DLd群 vs Ld群のハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43~0.73)																																																									
at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42																																											
DLd群	368	347	335	320	309	300	290	271	203	146	86	35	11	1	0																																											
Ld群	369	332	307	280	254	236	219	200	149	94	50	18	3	2	0																																											

主要評価項目のサブグループ解析

サブグループ別のPFS



\*1 肝機能障害は、軽度(total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN)又は(ULN < total bilirubin ≤ 1.5 × ULN)、中等度(1.5 × ULN < total bilirubin ≤ 3 × ULN)及び重度(total bilirubin > 3 × ULN)を含む

\*2 高リスクは、FISH法又は核型解析により検出される、t(4;14)、t(14;16)及びdel17pと定義



副次評価項目:

- ORR(PR以上)、微小残存病変の陰性率

臨床成績の概要

	DLd群 (N=368)	Ld群 (N=369)
(奏効例数、%) ORR (sCR+CR+VGPR+PR) 群間比較	342(92.9)	300(81.3)
	オッズ比 3.05、95%信頼区間:1.89~4.94 p<0.0001 <sup>a</sup>	
(奏効例数、%) CR以上 群間比較	175(47.6)	92(24.9)
	オッズ比 2.72、95%信頼区間:1.99~3.71 p<0.0001 <sup>a</sup>	
(奏効例数、%) VGPR以上 群間比較	292(79.3)	196(53.1)
	オッズ比 3.40、95%信頼区間:2.45~4.72 p<0.0001 <sup>a</sup>	
(奏効例数、%) sCR 群間比較	112(30.4)	46(12.5)
	オッズ比 3.09、95%信頼区間:2.11~4.54 p<0.0001 <sup>a</sup>	
CR	63(17.1)	46(12.5)
VGPR	117(31.8)	104(28.2)
PR	50(13.6)	104(28.2)
10 <sup>-4</sup> 閾値の微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) オッズ比 (95%信頼区間) p値 <sup>b</sup>	37.5 (32.5~42.7) 3.83 (2.66~5.52) <0.0001	13.6 (10.2~17.5)
10 <sup>-5</sup> 閾値の微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) オッズ比 (95%信頼区間) p値 <sup>b</sup>	24.2 (19.9~28.9) 4.04 (2.55~6.39) <0.0001	7.3 (4.9~10.5)
10 <sup>-6</sup> 閾値の微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) オッズ比 (95%信頼区間) p値 <sup>b</sup>	6.0 (3.8~8.9) 4.63 (1.73~12.36) 0.0007	1.4 (0.4~3.1)

有効性評価

ORR: overall response rate, sCR: stringent complete response, CR: complete response, VGPR: very good partial response, PR: partial response

a Cochran Mantel-Haenszel カイ二乗検定によるp値、有意水準0.0244(両側)

b Fisherの正確検定によるp値

- 奏効到達期間

初回奏効到達期間(中央値)は、DLd群、Ld群共に1.05ヵ月であった。

安全性評価	<p>中間解析時点の結果を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・関連性がある有害事象 <ul style="list-style-type: none"> <li>DLd群            ダラツムマブ(IV)、レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は364例中361例(99.2%)に発現した。主な事象は、好中球減少症201例(55.2%)、下痢130例(35.7%)、疲労116例(31.9%)等であった。            ダラツムマブ(IV)と関連性がある有害事象は364例中308例(84.6%)に発現した。主な事象は、好中球減少症96例(26.4%)、疲労70例(19.2%)、貧血及び呼吸困難が各49例(13.5%)等であった。            Infusion reaction*は、364例中149例(40.9%)に認められ、主な事象は呼吸困難34例(9.3%)、咳嗽及び悪寒が各27例(7.4%)、発熱及び高血圧が各12例(3.3%)等であった。            * 治験担当医師がinfusion reactionと判断した事象</li> <li>Ld群            レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は365例中345例(94.5%)に発現した。主な事象は、好中球減少症147例(40.3%)、下痢103例(28.2%)、貧血100例(27.4%)等であった。</li> </ul> </li> <li>・重篤な有害事象 <ul style="list-style-type: none"> <li>DLd群            364例中229例(62.9%)に発現した。主な事象は、肺炎48例(13.2%)、発熱16例(4.4%)、気管支炎及び背部痛が各12例(3.3%)等であった。</li> <li>Ld群            365例中229例(62.7%)に発現した。主な事象は、肺炎27例(7.4%)、肺塞栓症及び急性腎障害が各14例(3.8%)等であった。</li> </ul> </li> <li>・有害事象による死亡 <ul style="list-style-type: none"> <li>DLd群            364例中25例(6.9%)であり、内訳は肺炎が2例(0.5%)、急性心筋梗塞、冠動脈硬化症、急性心不全、心停止、心不全、高血圧性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血、好中球減少性敗血症、ノカルジア症、尿路性敗血症、クレブシエラ感染、下気道感染、敗血症性ショック、胃腺癌、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、脳血管発作、出血性卒中、肝性脳症、全身健康状態低下、多臓器機能不全症候群、突然死、事故及び硬膜下血腫が各1例(0.3%)であった。</li> <li>Ld群            365例中23例(6.3%)であり、内訳は心筋梗塞及び肺炎が各3例(0.8%)、心停止、敗血症及び全身健康状態低下が各2例(0.5%)、急性心筋梗塞、心アミロイドーシス、心不全、心原性ショック、心筋虚血、敗血症性ショック、小細胞肺癌、胃腸出血、気腹、心突然死及び肺塞栓症が各1例(0.3%)であった。 (MedDRA version 20.0)</li> </ul> </li> </ul> <p>※有害事象とダラツムマブ(IV)、レナリドミド又はデキサメタゾンの因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。</p>
-------	--

[参考資料]国際共同第Ⅲ相試験(MMY3007試験、日本人を含む海外データ)<sup>10,47)</sup>

試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象	造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者680例*(DMPB群337例、MPB群343例。うち、日本人患者はDMPB群11例、MPB群13例。) *ランダム化された706例(DMPB群350例、MPB群356例)のうち、使用されたボルテゾミブのロット番号が特定できなかった日本人患者26例は本試験の有効性・安全性の解析対象集団から除外
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・新たに多発性骨髄腫と診断され、下記のいずれかの理由で造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応としないと考えられる患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>◇65歳以上</li> <li>◇造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の忍容性に悪影響を及ぼす可能性の高い重要な合併症が存在する65歳未満の患者</li> </ul> </li> <li>・ECOG Performance status 0～2</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・原発性アミロイドーシス、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症又はくすぶり型多発性骨髄腫と診断された患者</li> <li>・ワルデンシュトレーム病と診断された患者</li> <li>・多発性骨髄腫に対する全身療法又は造血幹細胞移植の施行歴又は現在施行中の患者</li> </ul>

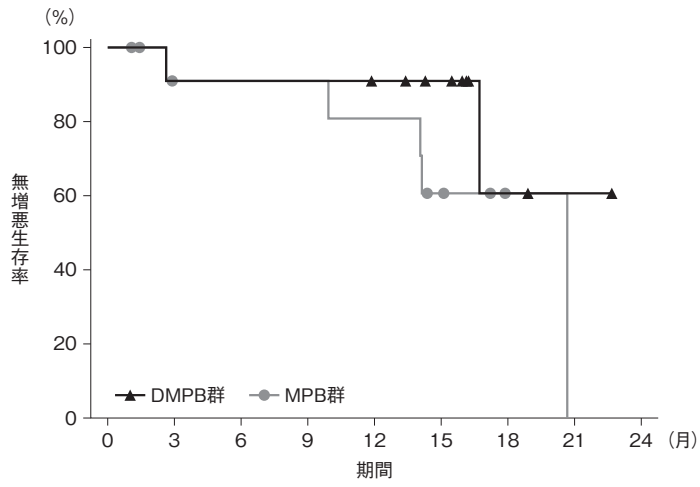
投与方法	「V.治療に関する項目 3.用法及び用量」の項を参照のこと。																																										
主要評価項目	PFS* *ランダム化された日からIMWGの治療効果判定規準に基づくPDと判定又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。 治療効果及びPDの評価には、中央検査機関で実施されるM蛋白の測定等と治験実施医療機関における画像判定等を組み合わせて、IMWGの治療効果判定規準に基づき治療効果を判定するコンピュータ・アルゴリズムを使用した。																																										
主な副次評価項目	ORR(PR以上)、奏効到達期間、微小残存病変の陰性率																																										
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性及び有効性の中間累積データを評価する目的で、約216件のPFSイベント(計画された総イベント数の60%)が累積した時点における中間解析を事前に計画した。</li> <li>PFSに関してMPB療法に対するDMPB療法の優越性を検証するための有意水準は、O'Brien-Fleming型の<math>\alpha</math>消費関数を用い、中間解析時のPFSイベント数に基づき決定した。p値(両側)がこの有意水準を下回った場合、PFSに関してMPB療法に対するDMPB療法の優越性が確立することとした。</li> <li>PFSの解析には、スクリーニング時のISSの病期、地域、年齢を層別因子とする層別log-rank検定を用いることとした。</li> <li>主要評価項目であるPFSについて、MPB群と比較してDMPB群で統計学的に有意な結果が得られた場合、階層的検定法を用いて副次評価項目の解析を実施することを事前に規定した(ORR, VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、CR以上の奏効が認められた患者の割合、微小残存病変の陰性率、OSの順で副次評価項目の階層的検定を実施)。</li> <li>ORR, VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、CR以上の奏効が認められた患者の割合及び微小残存病変の陰性率について、中間解析において80%の情報量が期待されることとし、消費される有意水準は、Lan-DeMets法によるO'Brien-Fleming型の<math>\alpha</math>消費関数に基づき0.0244(両側)とした。</li> </ul>																																										
サブグループ解析	<ul style="list-style-type: none"> <li>PFSの部分集団解析(性別、年齢、人種、地域、腎機能、肝機能、ISSの病期、多発性骨髄腫のタイプ、細胞遺伝学的リスク、ECOG performance status)</li> <li>日本人集団の有効性及び安全性解析</li> </ul>																																										
有効性評価	<p>中間解析(2017年6月12日クリニカルカットオフ)時点で全体集団における投与サイクル数(中央値)はDMPB<sup>*1</sup>群で12.0サイクル、MPB<sup>*1</sup>群で9.0サイクルであった。観察期間(中央値)はDMPB群16.62ヵ月、MPB群16.20ヵ月であった。日本人集団では投与サイクル数(中央値)はDMPB群で13.0サイクル、MPB群で9.0サイクルであった。観察期間(中央値)はDMPB群16.03ヵ月、MPB群15.11ヵ月であった。</p> <p>*1 DMPB: ダラツムマブ(IV)+ボルテゾミブ+メルファラン+prednisone<sup>*2</sup>/プレドニゾロン、MPB: ボルテゾミブ+メルファラン+prednisone<sup>*2</sup>/プレドニゾロン *2 国内未承認</p> <p>主要評価項目: PFS &lt;全体集団&gt;</p> <p>PFS(中央値)はDMPB群では推定不能(95%信頼区間: 推定不能~推定不能)、MPB群で17.9ヵ月(95%信頼区間: 16.13~19.81)であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示し、MPB群に対するDMPB群の優越性が検証された[ハザード比: 0.51、95%信頼区間: 0.39~0.67、<math>p &lt; 0.0001</math>(層別log-rank検定)]。</p> <p>PFSのKaplan-Meier曲線(全体集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DMPB群 (N=337)</th> <th>MPB群 (N=343)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS(中央値、月)</td> <td>推定不能</td> <td>17.9</td> </tr> <tr> <td>DMPB群 vs MPB群のハザード比 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">0.51 (0.39~0.67)</td> </tr> </tbody> </table> <p><math>p &lt; 0.0001</math>、層別log-rank検定、有意水準0.0097(両側)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>at risk数</th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DMPB群</td> <td>337</td> <td>309</td> <td>299</td> <td>285</td> <td>272</td> <td>170</td> <td>87</td> <td>34</td> <td>10</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>MPB群</td> <td>343</td> <td>291</td> <td>265</td> <td>250</td> <td>222</td> <td>122</td> <td>59</td> <td>18</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		DMPB群 (N=337)	MPB群 (N=343)	PFS(中央値、月)	推定不能	17.9	DMPB群 vs MPB群のハザード比 (95%信頼区間)	0.51 (0.39~0.67)		at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	DMPB群	337	309	299	285	272	170	87	34	10	0	MPB群	343	291	265	250	222	122	59	18	2	0
	DMPB群 (N=337)	MPB群 (N=343)																																									
PFS(中央値、月)	推定不能	17.9																																									
DMPB群 vs MPB群のハザード比 (95%信頼区間)	0.51 (0.39~0.67)																																										
at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27																																	
DMPB群	337	309	299	285	272	170	87	34	10	0																																	
MPB群	343	291	265	250	222	122	59	18	2	0																																	

有効性評価

<日本人集団：サブグループ解析>

PFS(中央値)は、DMPB群では推定不能(95%信頼区間：16.72～推定不能)、MPB群で20.67ヵ月(95%信頼区間：9.92～20.67)であった(ハザード比：0.39、95%信頼区間：0.07～1.99)。

PFSのKaplan-Meier曲線(日本人集団)

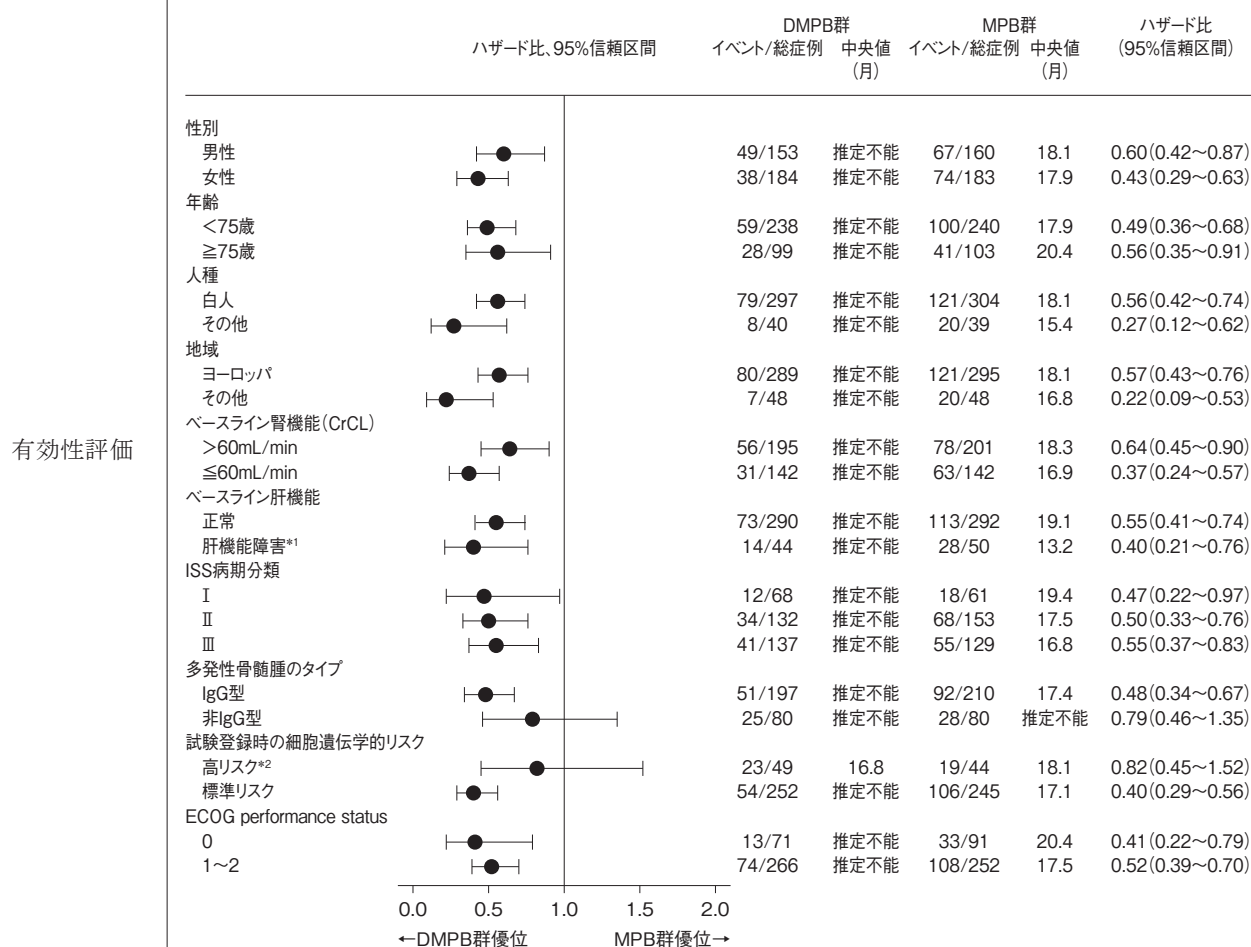


at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24
DMPB群	11	10	10	10	9	7	2	1	0
MPB群	13	9	9	9	8	4	1	0	0

主要評価項目のサブグループ解析  
 <日本人集団の有効性の解析>  
 前述の結果を参照のこと。

<性別、年齢、人種等の部分集団解析(PFS)>

サブグループ別のPFS



\*1 肝機能障害は、軽度(total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN)又は(ULN < total bilirubin ≤ 1.5 × ULN)、中等度(1.5 × ULN < total bilirubin ≤ 3 × ULN)の患者。高度肝機能障害患者(total bilirubin > 3 × ULN)は本試験に含まれていなかった。

\*2 高リスクは、1) FISH法により検出される、t(4;14)、t(14;16)及びdel17p、又は2) 核型解析により検出される、t(4;14)、del17pと定義

副次評価項目：  
 ・ ORR(PR以上)、微小残存病変の陰性率

臨床成績の概要

	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	DMPB群 (N=337)	MPB群 (N=343)	DMPB群 (N=11)	MPB群 (N=13)
(奏効例数、%) ORR (sCR+CR+VGPR+PR) 群間比較	305(90.5)	251(73.2)	10(90.9)	12(92.3)
	オッズ比 3.55、95%信頼区間：2.29～5.52 p<0.0001 <sup>a</sup>		オッズ比 0.83、95%信頼区間：0.05～15.09	
(奏効例数、%) CR以上 群間比較	142(42.1)	85(24.8)	6(54.5)	4(30.8)
	オッズ比 2.21、95%信頼区間：1.59～3.07 p<0.0001 <sup>a</sup>		オッズ比 2.70、95%信頼区間：0.51～14.37	
(奏効例数、%) VGPR以上 群間比較	239(70.9)	168(49.0)	9(81.8)	7(53.8)
	オッズ比 2.54、95%信頼区間：1.85～3.49 p<0.0001 <sup>a</sup>		オッズ比 3.86、95%信頼区間：0.59～25.29	
(奏効例数、%) sCR CR VGPR PR	56(16.6) 86(25.5) 97(28.8) 66(19.6)	24(7.0) 61(17.8) 83(24.2) 83(24.2)	5(45.5) 1(9.1) 3(27.3) 1(9.1)	4(30.8) 0 3(23.1) 5(38.5)
10 <sup>-4</sup> 閾値の 微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) <sup>b</sup> オッズ比 (95%信頼区間) p値 <sup>c</sup>	34.1 (29.1～39.5) 3.76 (2.53～5.60) <0.0001	12.2 (9.0～16.2)	—	—
10 <sup>-5</sup> 閾値の 微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) <sup>b</sup> オッズ比 (95%信頼区間) p値 <sup>c</sup>	22.0 (17.7～26.8) 4.08 (2.46～6.75) <0.0001	6.4 (4.1～9.6)	36.4 (10.9～69.2) 3.14 (0.45～21.96)	15.4 (1.9～45.4)
10 <sup>-6</sup> 閾値の 微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) <sup>b</sup> オッズ比 (95%信頼区間) p値 <sup>c</sup>	5.0 (3.0～8.0) 9.60 (2.16～42.73) 0.0003	0.6 (0.1～2.1)	—	—

有効性評価

ORR：overall response rate、sCR：stringent complete response、CR：complete response、VGPR：very good partial response、PR：partial response

a Cochran Mantel-Haenszel カイ二乗検定によるp値、有意水準0.0244(両側)

b 全体集団の解析対象はintent-to-treat(ITT)解析対象集団(DMPB群：N=337、MPB群：N=343)

c Fisherの正確検定によるp値

- ・ 奏効到達期間  
 <全体集団>  
 初回奏効到達期間(中央値)はDMPB群0.79ヵ月、MPB群0.85ヵ月であった。
- <日本人集団>  
 初回奏効到達期間(中央値)はDMPB群0.76ヵ月、MPB群0.82ヵ月であった。

安全性評価	<p>中間解析時点の結果を以下に示す。</p> <p>&lt;全体集団&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・関連性がある有害事象       <p>DMPB群            ダラツムマブ(IV)、ボルテゾミブ、メルファラン又はprednisone<sup>*1</sup>/プレドニゾロンのいずれかと関連性がある有害事象は333例中294例(88.3%)に発現した。主な事象は、好中球減少症151例(45.3%)、血小板減少症134例(40.2%)、末梢性感覚ニューロパチー92例(27.6%)等であった。            ダラツムマブ(IV)と関連性がある有害事象は333例中193例(58.0%)に発現した。主な事象は、好中球減少症71例(21.3%)、血小板減少症63例(18.9%)、貧血28例(8.4%)等であった。            Infusion reaction<sup>*2</sup>は、333例中88例(26.4%)に認められ、主な事象は呼吸困難23例(6.9%)、悪寒20例(6.0%)、高血圧16例(4.8%)等であった。            *1 国内未承認、*2 治験担当医師がinfusion reactionと判断した事象</p> <p>MPB群            ボルテゾミブ又はメルファラン又はprednisone<sup>*</sup>/プレドニゾロンのいずれかと関連性がある有害事象は341例中290例(85.0%)に発現した。主な事象は、血小板減少症158例(46.3%)、好中球減少症150例(44.0%)、末梢性感覚ニューロパチー110例(32.3%)等であった。            *国内未承認</p> </li> <li>・重篤な有害事象       <p>DMPB群            333例中138例(41.4%)に発現した。主な事象は、肺炎34例(10.2%)、気管支炎及び下気道感染が各8例(2.4%)等であった。</p> <p>MPB群            341例中113例(33.1%)に発現した。主な事象は、肺炎11例(3.2%)、貧血9例(2.6%)、心不全及び発熱性好中球減少症が各7例(2.1%)等であった。</p> </li> <li>・有害事象による死亡       <p>DMPB群            333例中19例(5.7%)であり、内訳は死亡及び肺炎が各2例(0.6%)、急性心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、胆管癌、心停止、急性心不全、心血管不全、うつ病、頭蓋内出血、虚血性脳卒中、パーキンソン病、腹膜炎、敗血症性ショック、腫瘍崩壊症候群、上気道感染が各1例(0.3%)であった。</p> <p>MPB群            341例中19例(5.6%)であり、内訳は死亡及び心停止が各2例(0.6%)、敗血症性ショック、腫瘍崩壊症候群、急性腎障害、結腸腺癌、無尿、カンジダ性敗血症、心不全、心肺停止、脳梗塞、閉塞性気道障害、細菌性肺炎、自然気胸、肺塞栓症、敗血症、外傷性ショックが各1例(0.3%)であった。            (MedDRA version 20.0)</p> </li> </ul> <p>&lt;日本人集団&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・関連性がある有害事象       <p>DMPB群            ダラツムマブ(IV)、ボルテゾミブ、メルファラン又はprednisone<sup>*1</sup>/プレドニゾロンのいずれかと関連性がある有害事象は11例中11例(100%)に発現した。主な事象は、白血球減少症10例(90.9%)、血小板減少症9例(81.8%)、リンパ球減少症及び好中球減少症が各8例(72.7%)等であった。            ダラツムマブ(IV)と関連性がある有害事象は11例中11例(100%)に発現した。主な事象は、白血球減少症7例(63.6%)、好中球減少症6例(54.5%)、血小板減少症及びリンパ球減少症が各5例(45.5%)等であった。            Infusion reaction<sup>*2</sup>は、11例中2例(18.2%)に認められ、内訳は酸素飽和度低下及び呼吸困難が各1例(9.1%)であった。            *1 国内未承認、*2 治験担当医師がinfusion reactionと判断した事象</p> <p>MPB群            ボルテゾミブ又はメルファラン又はprednisone<sup>*</sup>/プレドニゾロンのいずれかと関連性がある有害事象は13例中12例(92.3%)に発現した。主な事象は白血球減少症及び好中球減少症が各11例(84.6%)、発熱が9例(69.2%)、血小板減少症及びリンパ球減少症が各7例(53.8%)等であった。            *国内未承認</p> </li> </ul>
-------	--

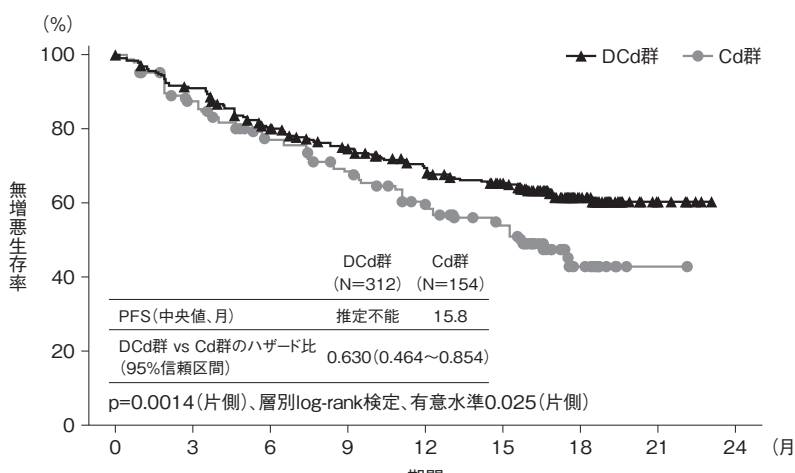


安全性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重篤な有害事象 DMPB群 11例中3例(27.3%)に発現し、サイトメガロウイルス感染、播種性帯状疱疹、インフルエンザ、上気道感染、血小板減少症、急性呼吸不全及び褥瘡性潰瘍が各1例(9.1%)であった。</li> <li>MPB群 13例中5例(38.5%)に発現し、結核性胸膜炎、白血球減少症、好中球減少症、心不全、食道破裂、倦怠感、多臓器機能不全症候群、脊椎圧迫骨折及び外傷性ショックが各1例(7.7%)であった。</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象による死亡 DMPB群 11例中1例(9.1%)が急性呼吸不全により死亡した。</li> <li>MPB群 13例中1例(7.7%)が外傷性ショックにより死亡した。</li> </ul> <p>(MedDRA version 20.0)</p> <p>※有害事象とダラツムマブ(IV)、ボルテゾミブ、メルファラン又はprednisone*/プレドニゾロン(DMPB群ではデキサメタゾンも含む)の因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。</p> <p>*国内未承認</p>
-------	---

## 2)再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした臨床試験

[参考資料]国際共同第Ⅲ相試験(20160275試験、CANDOR試験、日本人を含む海外データ)<sup>11)</sup>

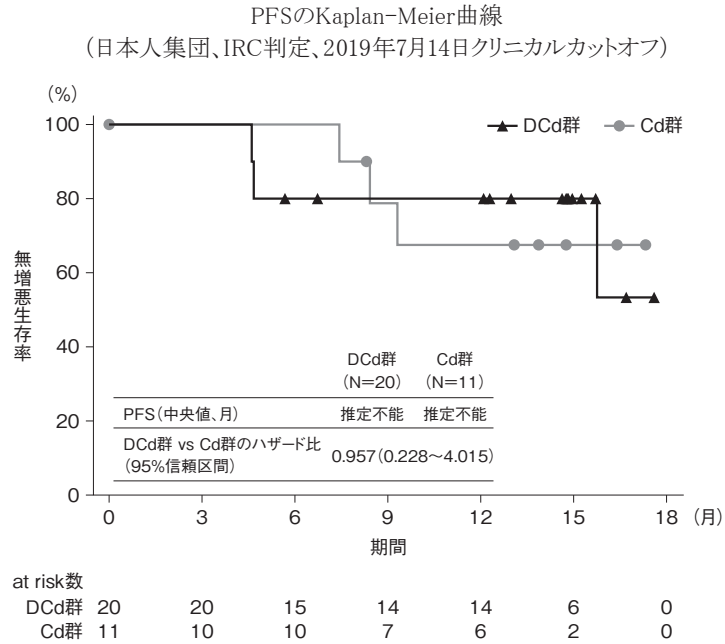
試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者466例(DCd群：312例、Cd群：154例。うち、日本人患者はDCd群：20例、Cd群：11例。)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1～3レジメン*の前治療歴があり、少なくとも1レジメンの前治療でPR以上が認められ、直近の治療後に再発又は進行を確認</li> <li>・ECOG performance status 0～2</li> <li>・カルフィルゾミブの前治療歴があり、カルフィルゾミブによる直近の治療時にPR以上が得られ、毒性による中止及びカルフィルゾミブ投与終了後60日以内の再発を認めず、最終投与から6か月以上のカルフィルゾミブ無治療期間(PI及びCD38抗体以外の薬剤による維持療法は許容)を有する患者</li> </ul> <p>*本「レジメン」は治療開始後、PD、再発、毒性によって治療方針を変えるまでの一連の予定された治療を指す。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ダラツムマブ(IV)の第Ⅲ相試験に過去に参加した患者(試験参加の同意を撤回した対照群の被験者を除く)</li> <li>・1秒率が50%未満の慢性閉塞性肺疾患(COPD)と診断された患者</li> <li>・無作為化前4か月以内に活動性のうっ血性心不全[New York Heart Association(NYHA)Ⅲ又はⅣ度]、症候性心筋虚血、コントロール不能な不整脈、臨床的に重要な心電図(ECG)異常、スクリーニング時の補正QT間隔(QTc)が470msec超、心膜疾患又は心筋梗塞が認められた患者</li> <li>・IgM型多発性骨髄腫、形質細胞白血病、ワルデンストレーム・マクログロブリン血症、POEMS症候群、骨髄異形成症候群又は原発性アミロイドーシスと診断された患者</li> <li>・過去5年以内に悪性腫瘍の既往歴がある患者(子宮頸部上皮内癌、前立腺癌、乳管上皮内癌、甲状腺髄様癌又は甲状腺乳頭癌、悪性黒色腫以外の皮膚癌、非浸潤性乳頭状尿路上皮癌又は上皮内癌で、適切な治療を受けたと診断された場合を除く)</li> </ul>
投与方法	「Ⅴ.治療に関する項目 3.用法及び用量」の項を参照のこと。
主要評価項目	PFS* *ランダム化された日からIMWGの治療効果判定規準に基づくPDと判定又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。治療効果及びPDの評価はIRCが盲検下で行った。
主な副次評価項目	ORR(PR以上)、12か月時点の微小残存病変陰性完全奏効(MRD[-]CR)率*、OS、奏効到達期間 *IMWGの治療判定基準に基づくIRCによる判定でCRを達成し、12か月時点での次世代シーケンシングにより測定したMRD(微小残存病変)が陰性(10 <sup>-3</sup> 閾値)である患者の割合。

<p>解析計画</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性及び有効性の中間累積データを評価する目的で、両群で約188件のPFSイベントが発生した時点までPFSの主要解析として事前に計画した。</li> <li>PFSに関してCd療法に対するDCd療法の優越性を検証するための有意水準は、片側<math>p=0.025</math>とした。p値(片側)がこの有意水準を下回った場合、PFSに関してCd療法に対するDCd療法の優越性が確立することとした。</li> <li>PFSの解析には、スクリーニング時の初版ISSステージの病期、PI前治療歴の有無、前治療数(1, 2以上)、CD38抗体前治療歴の有無を層別因子とする層別log-rank検定を用いることとした。</li> <li>主要評価項目であるPFSについて、Cd群と比較してDCd群で統計学的に有意な結果が得られた場合、階層的検定法を用いて副次評価項目の解析を実施することを事前に規定した(ORR、12ヵ月時点のMRD[-]CR率の順に片側有意水準0.025で逐次検定を行う。PFS、ORR及び12ヵ月時点のMRD[-]CR率が全て統計学的に有意となった場合、全体の有意水準0.025でOSの検定を3回の中間及び最終解析の時点で行う)。</li> <li>OSは、PFSの主要解析時、並びに最初の被験者の登録後約36ヵ月及び48ヵ月時の3回中間解析を行い、各解析についてLan-DeMetsの<math>\alpha</math>消費関数を用いてO'Brien-Fleming型の中止境界を設定することとした。なお、最終解析は、OSイベント約230件が観察される又は最初の被験者の登録後58ヵ月のいずれか早い方の時点とした。</li> </ul>																														
<p>サブグループ解析</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PFSの部分集団解析(年齢、性別、人種、地域、腎機能、ISSの病期、多発性骨髄腫のタイプ、細胞遺伝学的リスク、ECOG performance status、前治療レジメン、レナリドミド治療歴、PI治療歴、iMiDs治療歴)</li> <li>日本人集団の有効性及び安全性解析</li> </ul>																														
<p>有効性評価</p>	<p>主要評価項目の主要解析(2019年7月14日クリニカルカットオフ)時点で全体集団における投与サイクル数(中央値)はDCd*群で17.5サイクル、Cd*群で11.0サイクルであった。観察期間(中央値)はDCd群16.9ヵ月、Cd群16.3ヵ月であった。日本人集団では投与サイクル数(中央値)はDCd群で14.5サイクル、Cd群で12.0サイクルであった。観察期間(中央値)はDCd群14.8ヵ月、Cd群14.8ヵ月であった。</p> <p>*DCd: ダラツムマブ(IV)+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン、Cd: カルフィルゾミブ+デキサメタゾン</p> <p>主要評価項目: PFS      &lt;全体集団&gt;</p> <p>IRC判定に基づくPFS(中央値)は、DCd群では推定不能(95%信頼区間: 推定不能~推定不能)、Cd群で15.8ヵ月(95%信頼区間: 12.1~推定不能)であった[ハザード比: 0.630、95%信頼区間: 0.464~0.854、<math>p=0.0014</math>(層別log-rank検定*)]。p値が有意水準0.025(片側)を下回ったため、DCd群で統計学的に有意な延長を示し、Cd群に対するDCd群の優越性が検証された(2019年7月14日クリニカルカットオフ)。</p> <p>*層別因子: スクリーニング時のISSの病期、前治療数及びPI前治療歴の有無</p> <p style="text-align: center;">PFSのKaplan-Meier曲線 (全体集団、IRC判定、2019年7月14日クリニカルカットオフ)</p>  <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>DCd群 (N=312)</td> <td>Cd群 (N=154)</td> </tr> <tr> <td>PFS(中央値、月)</td> <td>推定不能 15.8</td> </tr> <tr> <td colspan="2">DCd群 vs Cd群のハザード比 (95%信頼区間)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">0.630(0.464~0.854)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><math>p=0.0014</math>(片側)、層別log-rank検定、有意水準0.025(片側)</td> </tr> </table> <p>at risk数</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>DCd群</td> <td>312</td> <td>279</td> <td>236</td> <td>211</td> <td>189</td> <td>165</td> <td>57</td> <td>14</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Cd群</td> <td>154</td> <td>122</td> <td>100</td> <td>85</td> <td>70</td> <td>55</td> <td>13</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </table>	DCd群 (N=312)	Cd群 (N=154)	PFS(中央値、月)	推定不能 15.8	DCd群 vs Cd群のハザード比 (95%信頼区間)		0.630(0.464~0.854)		$p=0.0014$ (片側)、層別log-rank検定、有意水準0.025(片側)		DCd群	312	279	236	211	189	165	57	14	0	Cd群	154	122	100	85	70	55	13	2	0
DCd群 (N=312)	Cd群 (N=154)																														
PFS(中央値、月)	推定不能 15.8																														
DCd群 vs Cd群のハザード比 (95%信頼区間)																															
0.630(0.464~0.854)																															
$p=0.0014$ (片側)、層別log-rank検定、有意水準0.025(片側)																															
DCd群	312	279	236	211	189	165	57	14	0																						
Cd群	154	122	100	85	70	55	13	2	0																						

有効性評価

<日本人集団：サブグループ解析>

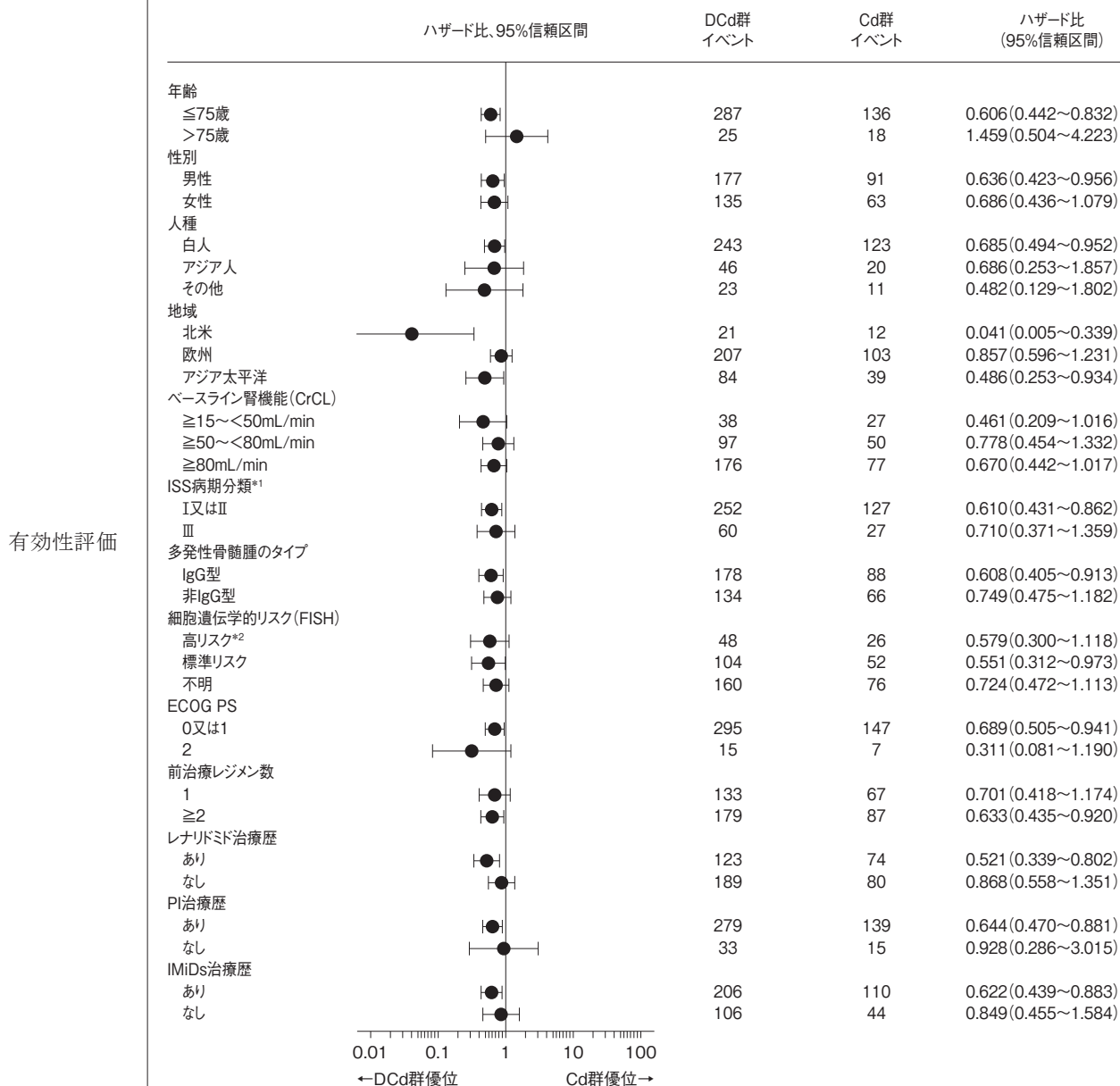
IRC判定に基づくPFS(中央値)は、DCd群は推定不能(95%信頼区間：15.8～推定不能)、Cd群においても推定不能(95%信頼区間：7.4～推定不能)であった(ハザード比：0.957、95%信頼区間：0.228～4.015、2019年7月14日クリニカルカットオフ)。



- 注1) ダラツムマブ(IV)の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔(1～8週目、初回のみ2日間に分割して8mg/kgずつ投与)、2週間間隔(9～24週目)、及び4週間間隔(25週目以降)で点滴静注した。
- 注2) カルフィルゾミブの用法及び用量(週2回投与)：28日間を1サイクルとし、1日1回、1、2、8、9、15、16日目に点滴静注した。投与量は、1サイクル目の1、2日目のみ20mg/m<sup>2</sup>(体表面積)、それ以降は56mg/m<sup>2</sup>(体表面積)で点滴静注した。
- 注3) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、20mgを1、2、8、9、15、16日目に、40mgを22日目に静脈内又は経口投与した。デキサメタゾンの投与日がカルフィルゾミブと同日の場合、カルフィルゾミブ投与の4時間～30分前、ダラツムマブ(IV)投与の1～3時間前に投与した。

<年齢、性別、人種及び地域、前治療レジメン、ISSの病期等の部分集団解析(PFS)>

サブグループ別のPFS(2019年7月14日クリニカルカットオフ)



\*1 双方向音声応答システム又は双方向web応答システム(IXRS)を用いて無作為化した被験者をISS病期分類にて層別化

\*2 高リスクは、FISH法又は核型解析により検出される、t(4;14)、t(14;16)及びdel17pと定義

副次評価項目：

- ORR(PR以上)、12ヵ月時点のMRD[-]CR率

臨床成績の概要(2019年7月14日クリニカルカットオフ)

	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	DCd群 (N=312)	Cd群 (N=154)	DCd群 (N=20)	Cd群 (N=11)
(奏効例数、%) ORR (sCR+CR+VGPR+ PR) 群間比較	263(84.3)	115(74.7)	18(90.0)	10(90.9)
	オッズ比 1.925、 95%信頼区間：1.184~3.129 p=0.0040 <sup>a</sup>		オッズ比 0.900、 95%信頼区間：0.072~11.206	
(奏効例数、%) CR VGPR PR	89(28.5) 127(40.7) 47(15.1)	16(10.4) 59(38.3) 40(26.0)	11(55.0) 5(25.0) 2(10.0)	2(18.2) 5(45.5) 3(27.3)
10 <sup>-4</sup> 閾値のMRD[-]CR率 (95%信頼区間) オッズ比 (95%信頼区間) p値 <sup>a</sup>	17.0 (13.0~21.6) 7.795 (2.794~21.750) <0.0001	2.6 (0.7~6.5)	30.0 (11.9~54.3) 1.929 (0.317~11.739) 0.2359	18.2 (2.3~51.8)
10 <sup>-5</sup> 閾値のMRD[-]CR率 (95%信頼区間) オッズ比 (95%信頼区間) p値 <sup>a</sup>	12.5 (9.0~16.7) 11.329 (2.703~47.476) <0.0001	1.3 (0.2~4.6)	20.0 (5.7~43.7) 2.500 (0.243~25.679) 0.2147	9.1 (0.2~41.3)
10 <sup>-6</sup> 閾値のMRD[-]CR率 (95%信頼区間) オッズ比 (95%信頼区間) p値 <sup>a</sup>	6.1 (3.7~9.3) 推定不能 (推定不能~推定不能) —	0 (0~2.4)	10.0 (1.2~31.7) 推定不能 (推定不能~推定不能) —	0 (0~28.5)

有効性評価

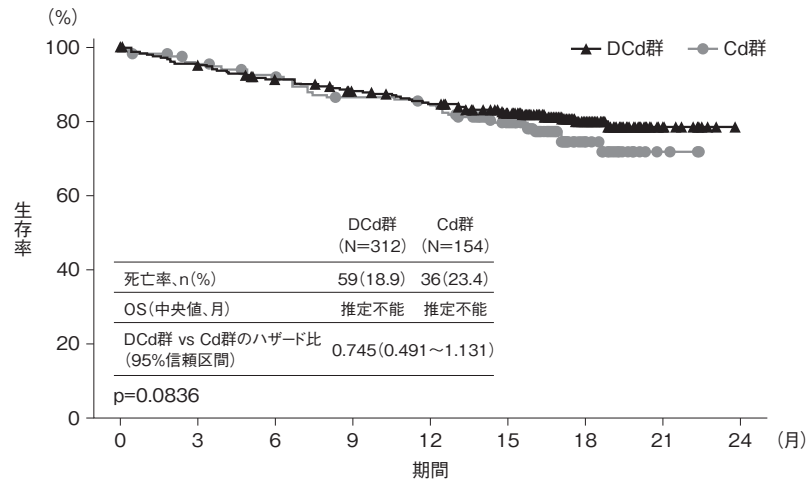
ORR：overall response rate、sCR：stringent complete response、CR：complete response、VGPR：very good partial response、PR：partial response

<sup>a</sup> 層別Cochran Mantel-Haenszel カイ二乗検定によるp値、有意水準0.025(片側)

・ OS

<全体集団>

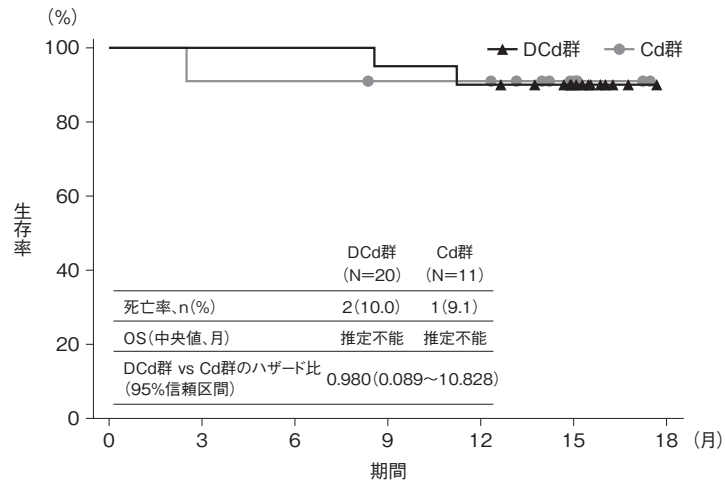
OS(中央値)は、DCd群、Cd群共に推定不能(95%信頼区間: 推定不能~推定不能)であった(ハザード比: 0.745、95%信頼区間: 0.491~1.131、p=0.0836、2019年7月14日クリニカルカットオフ)。



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24
DCd群	312	294	276	262	249	227	93	19	0
Cd群	154	143	136	126	123	102	34	3	0

<日本人集団:サブグループ解析>

OS(中央値)は、DCd群、Cd群共に推定不能(95%信頼区間: 推定不能~推定不能)であった(ハザード比: 0.980、95%信頼区間: 0.089~10.828、2019年7月14日クリニカルカットオフ)。



at risk数	0	3	6	9	12	15	18
DCd群	20	20	20	19	18	10	0
Cd群	11	10	10	9	9	4	0

・ 奏効到達期間

<全体集団>

IRC判定に基づく初回奏効到達期間(中央値)は、DCd群、Cd群共に1.0ヵ月であった(2019年7月14日クリニカルカットオフ)。

<日本人集団:サブグループ解析>

IRC判定に基づく初回奏効到達期間(中央値)は、DCd群、Cd群共に1.0ヵ月であった(2019年7月14日クリニカルカットオフ)。

有効性評価

安全性評価

2019年7月14日クリニカルカットオフ時点の結果を以下に示す。

<全体集団>

・関連性がある有害事象

DCd群

ダラツムマブ(IV)、カルフィルゾミブ又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は308例中260例(84.4%)に発現した。主な事象は、血小板減少症102例(33.1%)、高血圧76例(24.7%)、貧血56例(18.2%)等であった。

ダラツムマブ(IV)と関連性がある有害事象は308例中198例(64.3%)に発現した。主な事象は、血小板減少症65例(21.1%)、貧血41例(13.3%)、上気道感染27例(8.8%)、肺炎26例(8.4%)、疲労23例(7.5%)等であった。

Infusion reaction\*は、308例中127例(41.2%)に認められ、主な事象は血小板減少症20例(6.5%)、貧血17例(5.5%)、嘔吐14例(4.5%)等であった。

\*治験担当医師がinfusion reactionと判断した事象及びアナフィラキシー並びにアナフィラキシー様反応

Cd群

カルフィルゾミブ又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は153例中129例(84.3%)に発現した。主な事象は、高血圧34例(22.2%)、血小板減少症32例(20.9%)、呼吸困難26例(17.0%)等であった。

・重篤な有害事象

DCd群

308例中173例(56.2%)に発現した。主な事象は、肺炎38例(12.3%)、発熱、インフルエンザ及び敗血症が各12例(3.9%)等であった。

Cd群

153例中70例(45.8%)に発現した。主な事象は、肺炎14例(9.2%)、急性腎障害7例(4.6%)、肺塞栓症、呼吸困難及び形質細胞性骨髄腫が各5例(3.3%)等であった。

・有害事象による死亡

DCd群

308例中30例(9.7%)であり、内訳は敗血症性ショック5例(1.6%)、肺炎及び形質細胞性骨髄腫が各4例(1.3%)、敗血症3例(1.0%)、心停止及び突然死が各2例(0.6%)、心不全、心肺停止、死亡、アシネトバクター感染、気道感染、気道閉塞、腫瘍崩壊症候群、脳血管発作、肺水腫及び呼吸不全が各1例(0.3%)であった。

Cd群

153例中8例(5.2%)であり、内訳は敗血症及び形質細胞性骨髄腫が各2例(1.3%)、死亡、敗血症性ショック、インフルエンザ及び肺塞栓症が各1例(0.7%)であった。

(MedDRA version 22.0)

<日本人集団>

・関連性がある有害事象

DCd群

ダラツムマブ(IV)、カルフィルゾミブ又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は20例中20例(100%)に発現した。主な事象は、リンパ球減少症17例(85.0%)、血小板減少症14例(70.0%)、貧血11例(55.0%)等であった。

Cd群

カルフィルゾミブ又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は11例中11例(100%)に発現した。主な事象は、リンパ球減少症7例(63.6%)、貧血5例(45.5%)、血小板減少症4例(36.4%)等であった。

・重篤な有害事象

DCd群

20例中11例(55.0%)に発現し、肺炎4例(20.0%)、発熱性好中球減少症、心房粗動、白内障、肝機能異常、インフルエンザ、サイトメガロウイルス性肺炎、低血糖、顎骨壊死及び肺臓炎が各1例(5.0%)であった。

Cd群

11例中4例(36.4%)に発現し、白内障、肺炎、腹膜炎及び急性腎障害が各1例(9.1%)であった。



安全性評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象による死亡 DCd群 死亡に至った有害事象は認められなかった。</li> <li>Cd群 死亡に至った有害事象は認められなかった。</li> </ul> (MedDRA version 22.0)  ※有害事象とダラツムマブ(IV)、カルフィルゾミブ又はデキサメタゾンの因果関係を「関連あり」、「関連なし」の2段階で評価した。(2019年7月14日クリニカルカットオフ)
-------	--

[参考資料]国際共同第Ⅲ相試験(MMY3003試験、日本人を含む海外データ)<sup>12,13)</sup>

試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験
対象	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者569例(日本人患者36例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>1レジメン*<sup>1</sup>以上の前治療で奏効*<sup>2</sup>を達成し、かつ直近のレジメン中又はレジメン以降にIMWGの治療効果判定規準に基づいたPDを確認</li> <li>ECOG performance status 0~2</li> </ul> *1 本「レジメン」は、治療開始後、PD、再発、毒性によって治療方針を変えるまでの一連の予定された治療を指す。 *2 IMWGの治療効果判定規準に基づき治験担当医師がPR以上と判定
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>レナリドミドに対して治療抵抗性を示す又は忍容性が不良の患者</li> <li>5年以内に悪性腫瘍(多発性骨髄腫)の既往歴がある患者(扁平上皮癌、基底細胞癌、子宮頸部又は乳腺上皮内癌、その他の非侵襲性病変で、5年以内の再発リスクが最小限で治癒したと判断された場合を除く)</li> <li>1秒率が50%未満の慢性閉塞性肺炎(COPD)と診断された患者</li> </ul>
投与方法	「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。
主要評価項目	PFS* *ランダム化された日からIMWGの治療効果判定規準に基づくPDと判定又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。 治療効果及びPDの評価には、中央検査機関で実施されるM蛋白の測定等と治験実施医療機関における画像判定等を組み合わせて、IMWGの治療効果判定規準に基づき治療効果を判定するコンピュータ・アルゴリズムを使用した。
主な副次評価項目	ORR(PR以上)、微小残存病変の陰性率、奏効到達期間、全生存期間(OS及び18ヵ月生存率)
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性及び有効性の中間累積データを評価する目的で、177件のPFSイベント(計画された総イベント数の60%)が累積した時点における中間解析を事前に計画した。</li> <li>PFSに関しLd療法に対するDLd療法の優越性を立証するための有意水準は、Lan-DeMetsの<math>\alpha</math>消費法によるO'Brien-Fleming境界を用い、中間解析時点で認められたPFSイベント数に基づき決定した。認められた両側p値がこの有意水準を下回る場合、PFSに関しLd療法に対するDLd療法の優越性が立証されることとした。</li> <li>PFSの解析には、スクリーニング時のISSの病期、前治療数及びレナリドミド前治療歴の有無を層別因子とする層別log-rank検定を用いることとした。</li> <li>主要評価項目であるPFSについて、Ld群と比較してDLd群で統計学的に有意な結果が得られた場合、階層的検定法を用いて副次評価項目の解析を実施することを事前に規定した(無増悪期間、VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、微小残存病変の陰性率、ORR、OSの順で副次評価項目の階層的検定を実施)。</li> <li>OSは中間解析においても解析され、<math>\alpha</math>消費関数を用いて中止境界を決定することとした。以降の解析[295件のPFSイベント発生時点(174件の死亡が予想される)におけるPFSの主要解析及びOSの最終解析時点]で消費される<math>\alpha</math>は、その時点で観察された死亡数に基づき<math>\alpha</math>消費関数によって決定することとした。すなわち、消費される累積<math>\alpha</math>は、計画総死亡数(330件)に対する認められた死亡数の割合に基づくこととした。</li> </ul>
サブグループ解析	<ul style="list-style-type: none"> <li>PFSの部分集団解析(年齢、人種、ISSの病期、細胞遺伝学的リスク、前治療レジメン数、レナリドミド治療歴、PI治療歴、PI抵抗性、直近の前治療への抵抗性、多発性骨髄腫のタイプ、地域)</li> <li>日本人集団の有効性及び安全性解析</li> </ul>

2016年3月7日クリニカルカットオフ時点で全体集団における投与サイクル数(中央値)はDLd\*群で14.0サイクル、Ld\*群で13.0サイクルであった。観察期間(中央値)はDLd群13.60ヵ月、Ld群13.54ヵ月であった。日本人集団では投与サイクル数(中央値)はDLd群で11.0サイクル、Ld群で10.0サイクルであった。観察期間(中央値)はDLd群10.22ヵ月、Ld群9.46ヵ月であった。

2016年6月30日クリニカルカットオフ時点における観察期間(中央値)は両群で17.28ヵ月であった。

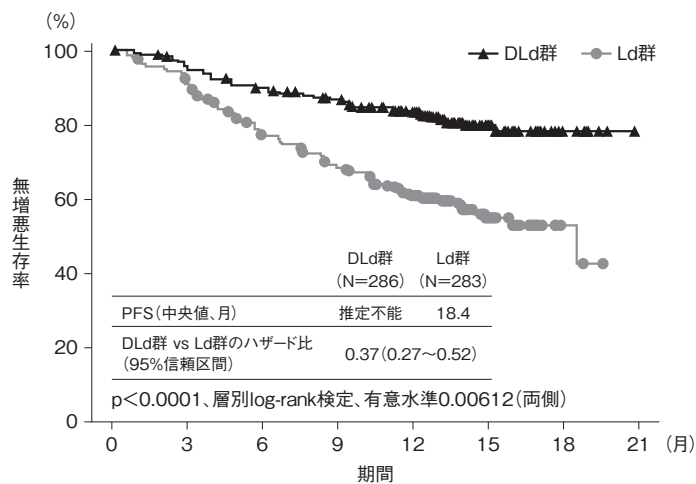
\*DLd: ダラツムマブ(IV)+レナリドミド+デキサメタゾン, Ld: レナリドミド+デキサメタゾン

主要評価項目: PFS

<全体集団>

PFS(中央値)は、DLd群では推定不能(95%信頼区間: 推定不能~推定不能)、Ld群で18.4ヵ月(95%信頼区間: 13.86~推定不能)であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した[ハザード比: 0.37、95%信頼区間: 0.27~0.52、 $p < 0.0001$ (層別log-rank検定)2016年3月7日クリニカルカットオフ]。

PFSのKaplan-Meier曲線(全体集団、2016年3月7日クリニカルカットオフ)



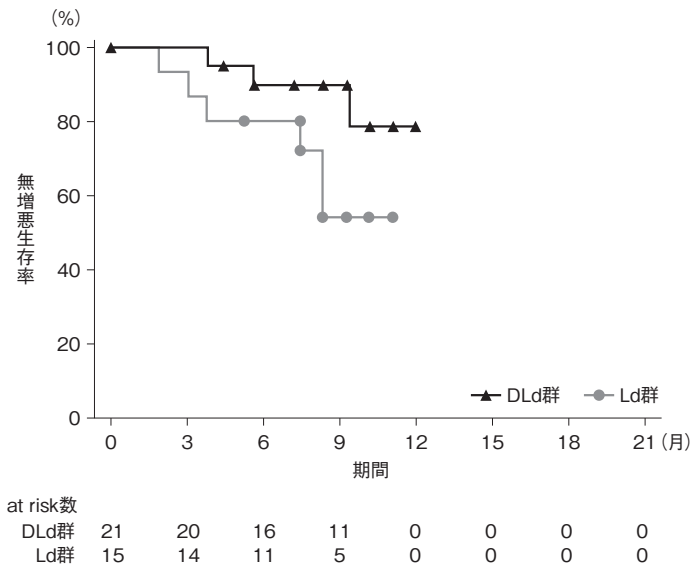
at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21
DLd群	286	266	248	232	189	55	8	0
Ld群	283	249	206	179	139	36	5	0

有効性評価

<日本人集団：サブグループ解析>

PFS(中央値)は、DLd群は推定不能(95%信頼区間：9.4～推定不能)、Ld群においても推定不能(95%信頼区間：3.8～推定不能)であった(ハザード比：0.28、95%信頼区間：0.07～1.14、2016年3月7日クリニカルカットオフ)。

PFSのKaplan-Meier曲線(日本人集団、2016年3月7日クリニカルカットオフ)



注1) 本試験におけるダラツムマブ(IV)の用法・用量：28日間を1サイクルとし、ダラツムマブ(IV)16mg/kgを点滴静注した。  
 注2) 本試験におけるレナリドミドの用法・用量：CrCL>60mL/minの患者には25mgを、CrCL30～60mL/minの患者には10mgを各サイクルのDay1～21に連日経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。  
 注3) 本試験におけるデキサメタゾン(IV)の用法・用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

有効性評価

主要評価項目のサブグループ解析：

<日本人集団の有効性解析>

前述の結果を参照のこと。

<年齢、人種、ISSの病期分類等の部分集団解析(PFS)>

サブグループ別のPFS(2016年3月7日クリニカルカットオフ)

	DLd群		Ld群		ハザード比 (95%信頼区間)
	イベント/ 総症例	中央値(月) (95%信頼区間)	イベント/ 総症例	中央値(月) (95%信頼区間)	
解析対象例数：ITT解析	286		283		
年齢					
<65歳	24/133	推定不能 (推定不能～推定不能)	55/140	18.4 (13.9～推定不能)	0.40 (0.24～0.65)
≥65歳	29/153	推定不能 (推定不能～推定不能)	61/143	15.8 (11.9～推定不能)	0.36 (0.23～0.57)
人種					
白人	36/207	推定不能 (推定不能～推定不能)	74/186	18.4 (14.3～推定不能)	0.36 (0.24～0.54)
アジア人	13/54	推定不能 (15.1～推定不能)	21/46	13.9 (8.3～推定不能)	0.48 (0.23～1.00)
その他	4/25	推定不能 (推定不能～推定不能)	21/51	推定不能 (10.3～推定不能)	0.28 (0.09～0.87)
ISS病期分類					
I	18/137	推定不能 (推定不能～推定不能)	40/140	18.4 (18.4～推定不能)	0.40 (0.23～0.72)
II	21/93	推定不能 (推定不能～推定不能)	45/86	11.7 (8.8～推定不能)	0.29 (0.17～0.50)
III	14/56	推定不能 (推定不能～推定不能)	31/57	8.8 (5.6～推定不能)	0.40 (0.21～0.76)

有効性評価

	DLd群		Ld群		ハザード比 (95%信頼区間)
	イベント/ 総症例	中央値(月) (95%信頼区間)	イベント/ 総症例	中央値(月) (95%信頼区間)	
細胞遺伝学的リスク					
高リスク*	10/35	推定不能 (13.0～推定不能)	22/35	8.3 (4.0～18.4)	0.31 (0.12～0.79)
標準リスク	33/193	推定不能 (推定不能～推定不能)	66/176	推定不能 (14.3～推定不能)	0.38 (0.25～0.58)
前治療レジメン数					
1	27/149	推定不能 (推定不能～推定不能)	55/146	18.4 (14.8～推定不能)	0.41 (0.26～0.66)
2	16/85	推定不能 (推定不能～推定不能)	39/80	11.9 (8.8～推定不能)	0.29 (0.16～0.53)
3	7/38	推定不能 (推定不能～推定不能)	14/38	推定不能 (8.8～推定不能)	0.36 (0.13～1.03)
>3	3/14	推定不能 (13.2～推定不能)	8/19	推定不能 (5.6～推定不能)	0.53 (0.10～2.87)
レナリドミド治療歴					
あり	10/50	推定不能 (推定不能～推定不能)	20/50	推定不能 (9.1～推定不能)	0.42 (0.19～0.90)
なし	43/236	推定不能 (推定不能～推定不能)	96/233	18.4 (13.9～推定不能)	0.36 (0.25～0.52)
PI治療歴					
あり	48/245	推定不能 (推定不能～推定不能)	103/242	18.4 (12.9～推定不能)	0.37 (0.26～0.52)
なし	5/41	推定不能 (推定不能～推定不能)	13/41	推定不能 (13.8～推定不能)	0.35 (0.12～1.00)
PI抵抗性					
あり	19/64	推定不能 (推定不能～推定不能)	28/60	12.2 (8.3～推定不能)	0.50 (0.27～0.93)
なし	29/181	推定不能 (推定不能～推定不能)	75/182	18.4 (13.6～推定不能)	0.27 (0.17～0.43)
直近の前治療への抵抗性					
あり	23/80	推定不能 (推定不能～推定不能)	40/76	10.3 (7.5～推定不能)	0.47 (0.27～0.80)
なし	30/206	推定不能 (推定不能～推定不能)	76/207	18.4 (14.3～推定不能)	0.32 (0.20～0.49)
多発性骨髄腫のタイプ					
IgG型	16/151	推定不能 (推定不能～推定不能)	50/158	18.4 (15.8～推定不能)	0.30 (0.17～0.52)
非IgG型	14/54	推定不能 (推定不能～推定不能)	27/53	11.8 (6.6～推定不能)	0.38 (0.19～0.76)
地域					
西欧+米国+カナダ	35/192	推定不能 (推定不能～推定不能)	76/187	18.4 (13.8～推定不能)	0.37 (0.24～0.55)
アジア/太平洋地域	13/61	推定不能 (15.1～推定不能)	24/53	14.3 (10.3～推定不能)	0.46 (0.22～0.94)
その他	5/33	推定不能 (推定不能～推定不能)	16/43	推定不能 (9.5～推定不能)	0.44 (0.15～1.28)

\*1種類以上の高リスク染色体異常[del17p,t(4;14)又はt(14;16)]

副次評価項目:

• OS

<全体集団>

OS(中央値)は、2016年3月7日クリニカルカットオフ時点で、DLd群では推定不能(95%信頼区間:推定不能～推定不能)、Ld群で20.3ヵ月(95%信頼区間:20.3～推定不能)であり、統計学的に有意な延長は認められていない[ハザード比:0.64、95%信頼区間:0.40～1.01、p=0.0534(非層別log-rank検定)]。2016年6月30日クリニカルカットオフ時点では、いずれの群も推定不能(95%信頼区間:推定不能～推定不能)であった[ハザード比:0.63、95%信頼区間:0.42～0.95、p=0.027(層別log-rank検定)]。18ヵ月生存率はDLd群で85.1%(95%信頼区間:80.1～89.0)、Ld群で78.9%(95%信頼区間:72.9～83.7)であった(2016年6月30日クリニカルカットオフ)。

<日本人集団：サブグループ解析>

Kaplan-Meier法により推定したOS(中央値)はいずれの群も推定不能(95%信頼区間：推定不能～推定不能)であった。18ヵ月生存率はいずれの群も推定不能であった(2016年3月7日クリニカルカットオフ)。

- ORR(PR以上)、微小残存病変の陰性率

臨床成績の概要(2016年3月7日クリニカルカットオフ)

奏効評価可能例	全体集団		日本人集団：サブグループ解析	
	DLd群 (N=281)	Ld群 (N=276)	DLd群 (N=20)	Ld群 (N=15)
(奏効例数、%) ORR (sCR+CR+VGPR+PR) 群間比較	261(92.9)	211(76.4)	18(90.0)	9(60.0)
	オッズ比 4.62、95%信頼区間：2.62～8.15 p<0.0001 <sup>a</sup>		オッズ比 6.00、95%信頼区間：1.00～35.91	
(奏効例数、%) VGPR以上 群間比較	213(75.8)	122(44.2)	15(75.0)	4(26.7)
	オッズ比 3.90、95%信頼区間：2.72～5.59 p<0.0001 <sup>a</sup>		オッズ比 8.25、95%信頼区間：1.79～38.01	
(奏効例数、%) CR以上 群間比較	121(43.1)	53(19.2)	7(35.0)	1(6.7)
	オッズ比 3.17、95%信頼区間：2.16～4.66 p<0.0001 <sup>a</sup>		オッズ比 7.54、95%信頼区間：0.81～69.91	
(奏効例数、%) sCR CR VGPR PR	51(18.1) 70(24.9) 92(32.7) 48(17.1)	20(7.2) 33(12.0) 69(25.0) 89(32.2)	5(25.0) 2(10.0) 8(40.0) 3(15.0)	0 1(6.7) 3(20.0) 5(33.3)
10 <sup>-4</sup> 閾値の 微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) <sup>b</sup> オッズ比 (95%信頼区間) p値 <sup>c</sup>	29.0 (23.8～34.7) 4.88 (2.94～8.08) <0.0001	7.8 (4.9～11.5)	20.0 (5.7～43.7) — — —	0 (推定不能～推定不能)
10 <sup>-5</sup> 閾値の 微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) <sup>b</sup> オッズ比 (95%信頼区間) p値 <sup>c</sup>	22.4 (17.7～27.7) 6.01 (3.22～11.22) <0.0001	4.6 (2.5～7.7)	20.0 (5.7～43.7) — — —	0 (推定不能～推定不能)
10 <sup>-6</sup> 閾値の 微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) <sup>b</sup> オッズ比 (95%信頼区間) p値 <sup>c</sup>	9.8 (6.6～13.8) 5.14 (2.07～12.74) 0.0001	2.1 (0.8～4.6)	10.0 (1.2～31.7) — — —	0 (推定不能～推定不能)

ORR：overall response rate、sCR：stringent complete response、CR：complete response、VGPR：very good partial response、PR：partial response

a Cochran Mantel-Haenszel カイ二乗検定によるp値、有意水準0.02442(両側)

b 全体集団の解析対象はITT解析対象集団(DLd群：N=286、Ld群：N=283)

c Fisherの正確検定によるp値

- 奏効到達期間

<全体集団>

初回奏効到達期間(中央値)はDLd群1.0ヵ月、Ld群1.3ヵ月であった(2016年3月7日クリニカルカットオフ)。

<日本人集団>

初回奏効到達期間(中央値)はDLd群1.0ヵ月、Ld群1.9ヵ月であった(2016年3月7日クリニカルカットオフ)。

有効性評価

安全性評価

2016年3月7日クリニカルカットオフ時点の結果を以下に示す。

<全体集団>

・関連性がある有害事象

DLd群

ダラツムマブ(IV)、レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は283例中269例(95.1%)に発現した。主な事象は、好中球減少症156例(55.1%)、疲労及び下痢が各83例(29.3%)等であった。

ダラツムマブ(IV)と関連性がある有害事象は283例中215例(76.0%)に発現した。主な事象は、好中球減少症43例(15.2%)、疲労35例(12.4%)、呼吸困難及び咳嗽が各32例(11.3%)等であった。

Infusion reaction\*は、283例中132例(46.6%)に認められ、主な事象は呼吸困難24例(8.5%)、咳嗽23例(8.1%)、嘔吐16例(5.7%)等であった。

\*治験担当医師がinfusion reactionと判断した事象

Ld群

レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は281例中233例(82.9%)に発現した。主な事象は、好中球減少症107例(38.1%)、血小板減少症67例(23.8%)、疲労56例(19.9%)等であった。

・重篤な有害事象

DLd群

283例中138例(48.8%)に発現した。主な事象は、肺炎23例(8.1%)、発熱性好中球減少症12例(4.2%)、インフルエンザ及び発熱が各8例(2.8%)等であった。

Ld群

281例中118例(42.0%)に発現した。主な事象は、肺炎24例(8.5%)、肺塞栓症及び急性腎不全が各8例(2.8%)等であった。

・有害事象による死亡

DLd群

283例中11例(3.9%)であり、敗血症性ショック3例(1.1%)、肺炎2例(0.7%)、急性腎不全、急性単球性白血病、心肺不全、多臓器不全、細菌性肺炎及び肺水腫が各1例(0.4%)であった。

Ld群

281例中15例(5.3%)であり、急性腎不全3例(1.1%)、肺炎2例(0.7%)、敗血症性ショック、肺水腫、急性呼吸不全、心停止、脳出血、肺腺癌、神経系障害、形質細胞性白血病、腎不全及び敗血症が各1例(0.4%)であった。

(MedDRA version 18.0)

<日本人集団>

・関連性がある有害事象

DLd群

ダラツムマブ(IV)、レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は20例中20例(100%)に発現した。主な事象は好中球減少症12例(60.0%)、リンパ球減少症7例(35.0%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加4例(20.0%)等であった。

ダラツムマブ(IV)と関連性がある有害事象は20例中15例(75.0%)に発現した。主な事象は、好中球減少症及びリンパ球減少症が各4例(20.0%)、ALT増加3例(15.0%)等であった。

Infusion reaction\*は、20例中8例(40.0%)に認められ、呼吸困難2例(10.0%)、鼻漏、低酸素症、喉頭狭窄、上気道性喘鳴、悪寒、発熱、低血圧、潮紅、頭痛及び鼻咽頭炎が各1例(5.0%)であった。

\*治験担当医師がinfusion reactionと判断した事象

Ld群

レナリドミド又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は15例中15例(100%)に発現した。主な事象は、リンパ球減少症7例(46.7%)、血小板減少症6例(40.0%)、好中球減少症5例(33.3%)等であった。

・重篤な有害事象

DLd群

20例中7例(35.0%)に発現し、肺炎2例(10.0%)、細菌感染、サイトメガロウイルス感染、低酸素症、脳梗塞、塞栓症、ボーエン病及びエプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害が各1例(5.0%)であった。

Ld群

15例中3例(20.0%)に発現し、肺炎、傾眠及び第7脳神経麻痺が各1例(6.7%)であった。



安全性評価	<p>・有害事象による死亡 DLd群 死亡に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>Ld群 15例中1例(6.7%)が急性腎不全により死亡した。 (MedDRA version 18.0)</p> <p>※有害事象とドラツムマブ(IV)、レナリドミド又はデキサメタゾンの因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。</p>
-------	--

[参考資料]海外第Ⅲ相試験(MMY3004試験、海外データ)<sup>14)</sup>

試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験、並行群間比較試験
対象	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者498例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1レジメン<sup>*1</sup>以上の前治療で奏効<sup>*2</sup>を達成し、かつ直近のレジメン以降にIMWGの治療効果判定規準に基づいたPDを確認</li> <li>・ECOG performance status 0~2</li> </ul> <p>*1 本「レジメン」は、治療開始後、PD、再発、毒性によって治療方針を変えるまでの一連の予定された治療を指す。 *2 IMWGの治療効果判定規準に基づき試験担当医師がPR以上と判定</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ボルテゾミブ、イキサゾミブ若しくはカルフィルゾミブに対して治療抵抗性を示す又はボルテゾミブに対し忍容性が不良の患者</li> <li>・標準的なM蛋白基準に基づいて非分泌性多発性骨髄腫と診断された患者(血清中遊離FLCベースラインが上昇していない場合)</li> <li>・形質細胞白血病、ワルデンシュトレーム病、POEMS症候群又はアミロイドーシスと診断された患者</li> </ul>
投与方法	「V.治療に関する項目 3.用法及び用量」の項を参照のこと。
主要評価項目	<p>PFS<sup>*</sup></p> <p>*ランダム化された日からIMWGの治療効果判定規準に基づくPDと判定又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。</p> <p>治療効果及びPDの評価には、中央検査機関で実施されるM蛋白の測定等と試験実施医療機関における画像判定等を組み合わせて、IMWGの治療効果判定規準に基づき治療効果を判定するコンピュータ・アルゴリズムを使用した。</p>
副次評価項目	ORR(PR以上)、微小残存病変の陰性率、奏効到達期間、全生存期間(OS及び18ヵ月生存率)
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性及び有効性の中間累積データを評価する目的で、177件のPFSイベント(計画された総イベント数の60%)が累積した時点における中間解析を事前に計画した。</li> <li>・PFSに関しBd療法に対するDBd療法の優越性を立証するための有意水準は、Lan-DeMetsの<math>\alpha</math>消費法によるO'Brien-Fleming境界を用い、中間解析時点で認められたPFSイベント数に基づき決定した。認められた両側p値がこの有意水準を下回る場合、PFSに関しBd療法に対するDBd療法の優越性が立証されることとした。</li> <li>・PFSの解析には、スクリーニング時のISSの病期、前治療数及びボルテゾミブ前治療歴の有無を層別因子とする層別log-rank検定を用いることとした。</li> <li>・主要評価項目であるPFSについて、Bd群と比較してDBd群で統計学的に有意な結果が得られた場合、階層的検定法を用いて副次評価項目の解析を実施することを事前に規定した(無増悪期間、VGPR以上の奏効が認められた患者の割合、ORR、微小残存病変の陰性率、OSの順で副次評価項目の階層的検定を実施)。</li> <li>・OSは中間解析においても解析され、<math>\alpha</math>消費関数を用いて中止境界を決定することとした。以降の解析[295件のPFSイベント発生時点(151件の死亡が予想される)におけるPFSの主要解析及びOSの最終解析時点]で消費される<math>\alpha</math>は、その時点で観察された死亡数に基づき<math>\alpha</math>消費関数によって決定することとした。すなわち、消費される累積<math>\alpha</math>は、計画総死亡数(320件)に対する認められた死亡数の割合に基づくこととした。</li> </ul>
サブグループ解析	PFSの部分集団解析(年齢、ISSの病期、細胞遺伝学的リスク、前治療レジメン数、ボルテゾミブ治療歴、IMiDs治療歴、IMiDs抵抗性、直近の前治療への抵抗性、多発性骨髄腫のタイプ)

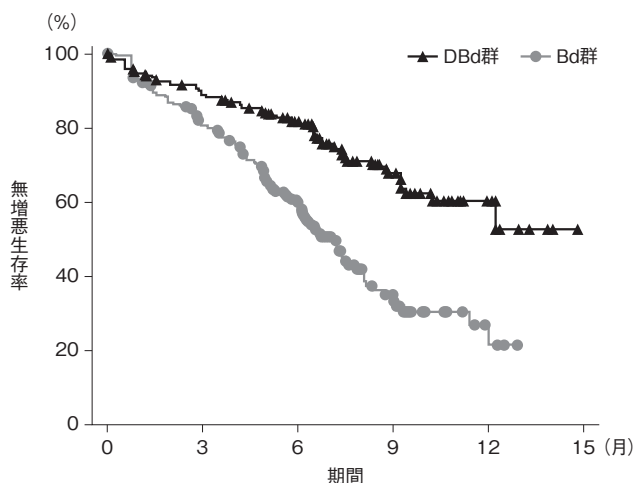


2016年1月11日クリニカルカットオフ時点で投与サイクル数(中央値)はDBd\*群で10.0サイクル、Bd\*群で8.0サイクル、観察期間(中央値)はDBd群7.5ヵ月、Bd群7.4ヵ月であった。  
 2016年6月30日クリニカルカットオフ時点における観察期間(中央値)は両群で13.27ヵ月であった。  
 \*DBd: ダラツムマブ(IV)+ボルテゾミブ+デキサメタゾン、Bd: ボルテゾミブ+デキサメタゾン

主要評価項目: PFS

PFS(中央値)は、DBd群では推定不能(95%信頼区間:12.25~推定不能)、Bd群で7.2ヵ月(95%信頼区間:6.21~7.85)であり、DBd群で統計学的に有意な延長を示した[ハザード比:0.39、95%信頼区間:0.28~0.53、 $p<0.0001$ (層別log-rank検定)2016年1月11日クリニカルカットオフ]。

PFSのKaplan-Meier曲線(2016年1月11日クリニカルカットオフ)



	DBd群 (N=251)	Bd群 (N=247)
PFS(中央値、月)	推定不能	7.2
DBd群 vs Bd群のハザード比 (95%信頼区間)	0.39(0.28~0.53)	

$p<0.0001$ 、層別log-rank検定、有意水準0.010212(両側)

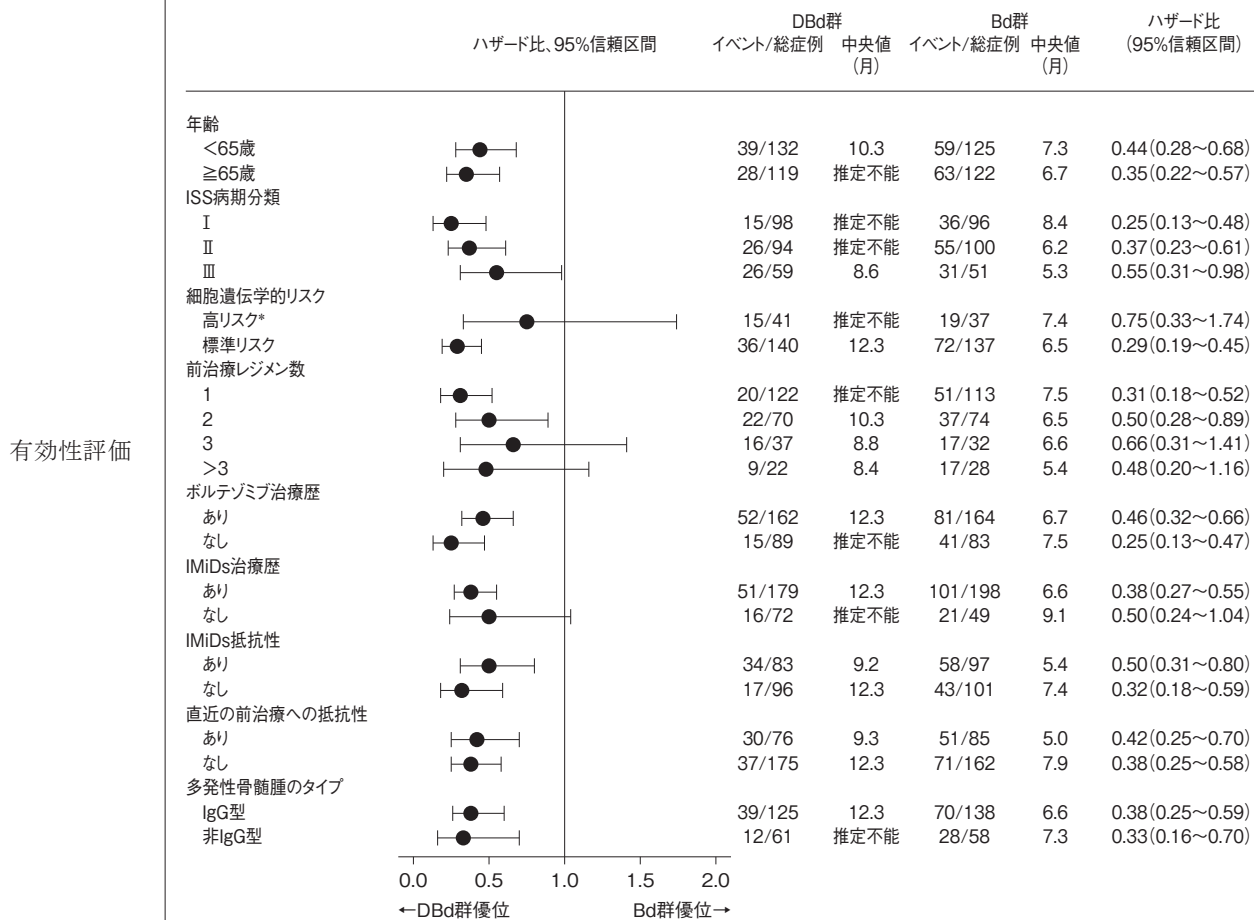
有効性評価

at risk数	0	3	6	9	12	15
DBd群	251	215	146	56	11	0
Bd群	247	182	106	25	5	0

注1) 本試験におけるダラツムマブ(IV)の用法・用量: 1~8サイクルまでは21日間を1サイクル、9サイクル以降は28日間を1サイクルとし、ダラツムマブ(IV)16mg/kgを点滴静注した。  
 注2) 本試験におけるボルテゾミブの用法・用量: 1.3mg/m<sup>2</sup>を各サイクルのDay1、4、8及び11に8サイクルまで皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。  
 注3) 本試験におけるデキサメタゾンの用法・用量: 21日間を1サイクルとし、8サイクルまで20mgを1、2、4、5、8、9、11及び12日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

主要評価項目のサブグループ解析：

サブグループ別のPFS(2016年1月11日クリニカルカットオフ)



\* 1種類以上の高リスク染色体異常[del17p、t(4;14)又はt(14;16)]

副次評価項目：

・ OS

OS(中央値)は、2016年1月11日クリニカルカットオフ時点で、いずれの群も推定不能(95%信頼区間：推定不能～推定不能)であり、統計学的に有意な延長は認められていない[ハザード比：0.77、95%信頼区間：0.47～1.26、 $p=0.2975$ (非層別log-rank検定)]。2016年6月30日クリニカルカットオフ時点でも、いずれの群も推定不能(95%信頼区間：推定不能～推定不能)であった[ハザード比：0.63、95%信頼区間：0.42～0.96、 $p=0.029$ (層別log-rank検定)]。18ヵ月生存率はDBd群で83.9%(95%信頼区間：78.3～88.2)、Bd群で68.8%(95%信頼区間：60.4～75.8)であった(2016年6月30日クリニカルカットオフ)。

・ ORR(PR以上)、微小残存病変の陰性率

臨床成績の概要(2016年1月11日クリニカルカットオフ)

奏効評価可能例	DBd群 (N=240)	Bd群 (N=234)
(奏効例数、%) ORR (sCR+CR+VGPR+PR) 群間比較	199(82.9)	148(63.2)
	オッズ比 3.13、95%信頼区間：1.97～4.97 $p<0.0001^a$	
(奏効例数、%) VGPR以上 群間比較	142(59.2)	68(29.1)
	オッズ比 3.99、95%信頼区間：2.64～6.02 $p<0.0001^a$	
(奏効例数、%) CR以上 群間比較	46(19.2)	21(9.0)
	オッズ比 2.53、95%信頼区間：1.42～4.51 $p=0.0012^a$	
(奏効例数、%) sCR CR VGPR PR	11(4.6) 35(14.6) 96(40.0) 57(23.8)	5(2.1) 16(6.8) 47(20.1) 80(34.2)
$10^{-4}$ 閾値の微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) <sup>b</sup> オッズ比 (95%信頼区間) p値 <sup>c</sup>	13.5 (9.6～18.4) 5.56 (2.37～13.04) <0.0001	2.8 (1.1～5.8)
$10^{-5}$ 閾値の微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) <sup>b</sup> オッズ比 (95%信頼区間) p値 <sup>c</sup>	7.2 (4.3～11.1) 4.73 (1.55～14.41) 0.0036	1.6 (0.4～4.1)
$10^{-6}$ 閾値の微小残存病変陰性率(%) (95%信頼区間) <sup>b</sup> オッズ比 (95%信頼区間) p値 <sup>c</sup>	3.6 (1.7～6.7) 4.52 (1.00～20.48) 0.0626	0.8 (0.1～2.9)

ORR：overall response rate、sCR：stringent complete response、CR：complete response、VGPR：very good partial response、PR：partial response

a Cochran Mantel-Haenszel カイ二乗検定によるp値、有意水準0.02442(両側)

b ITT解析対象集団(DBd群：N=251、Bd群：N=247)

c Fisherの正確検定によるp値

・ 奏効到達期間

初回奏効到達期間(中央値)はDBd群0.9ヵ月、Bd群1.6ヵ月であった(2016年1月11日クリニカルカットオフ)。

有効性評価

<p>安全性評価</p>	<p>2016年1月11日クリニカルカットオフ時点の結果を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・関連性がある有害事象 <ul style="list-style-type: none"> <li>DBd群 <p>ダラツムマブ(IV)、ボルテゾミブ又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は243例中225例(92.6%)に発現した。主な事象は、血小板減少症129例(53.1%)、末梢性感覚ニューロパチー115例(47.3%)、下痢48例(19.8%)等であった。</p> <p>ダラツムマブ(IV)と関連性がある有害事象は243例中182例(74.9%)に発現した。主な事象は、血小板減少症73例(30.0%)、呼吸困難32例(13.2%)、咳嗽及び疲労が各27例(11.1%)等であった。</p> <p>Infusion reaction*は、243例中110例(45.3%)に認められ、主な事象は呼吸困難26例(10.7%)、気管支痙攣22例(9.1%)、咳嗽17例(7.0%)等であった。</p> <p>*治験担当医師がinfusion reactionと判断した事象</p> </li> <li>Bd群 <p>ボルテゾミブ又はデキサメタゾンのいずれかと関連性がある有害事象は237例中196例(82.7%)に発現した。主な事象は、末梢性感覚ニューロパチー84例(35.4%)、血小板減少症80例(33.8%)、疲労35例(14.8%)等であった。</p> </li> </ul> </li> <li>・重篤な有害事象 <ul style="list-style-type: none"> <li>DBd群 <p>243例中102例(42.0%)に発現した。主な事象は、肺炎19例(7.8%)、貧血8例(3.3%)、血小板減少症6例(2.5%)等であった。</p> </li> <li>Bd群 <p>237例中80例(33.8%)に発現した。主な事象は、肺炎22例(9.3%)、発熱4例(1.7%)、胃腸炎、全身健康状態低下、無力症、状態悪化、便秘及び腹痛が各3例(1.3%)等であった。</p> </li> </ul> </li> <li>・有害事象による死亡 <ul style="list-style-type: none"> <li>DBd群 <p>243例中13例(5.3%)であり、呼吸不全及び虚血性脳卒中が各2例(0.8%)、肺炎、肺敗血症、急性冠動脈症候群、心停止、心原性ショック、全身健康状態低下、器質化肺炎、十二指腸潰瘍及び脳梗塞が各1例(0.4%)であった。</p> </li> <li>Bd群 <p>237例中14例(5.9%)であり、全身健康状態低下3例(1.3%)、肺炎2例(0.8%)、敗血症性ショック、気管気管支炎、心停止、状態悪化、骨髄腫円柱腎症、肺水腫、肺塞栓症、低ナトリウム血症及び脳血管発作が各1例(0.4%)であった。</p> </li> </ul> </li> </ul> <p>(MedDRA version 18.0)</p> <p>※有害事象とダラツムマブ(IV)、ボルテゾミブ又はデキサメタゾンの因果関係を「関連なし」、「多分なし」、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」の5段階で評価し、「可能性小」、「可能性大」、「ほぼ確実」と判断された事象を『関連性あり』とした。</p>
--------------	---

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当資料なし

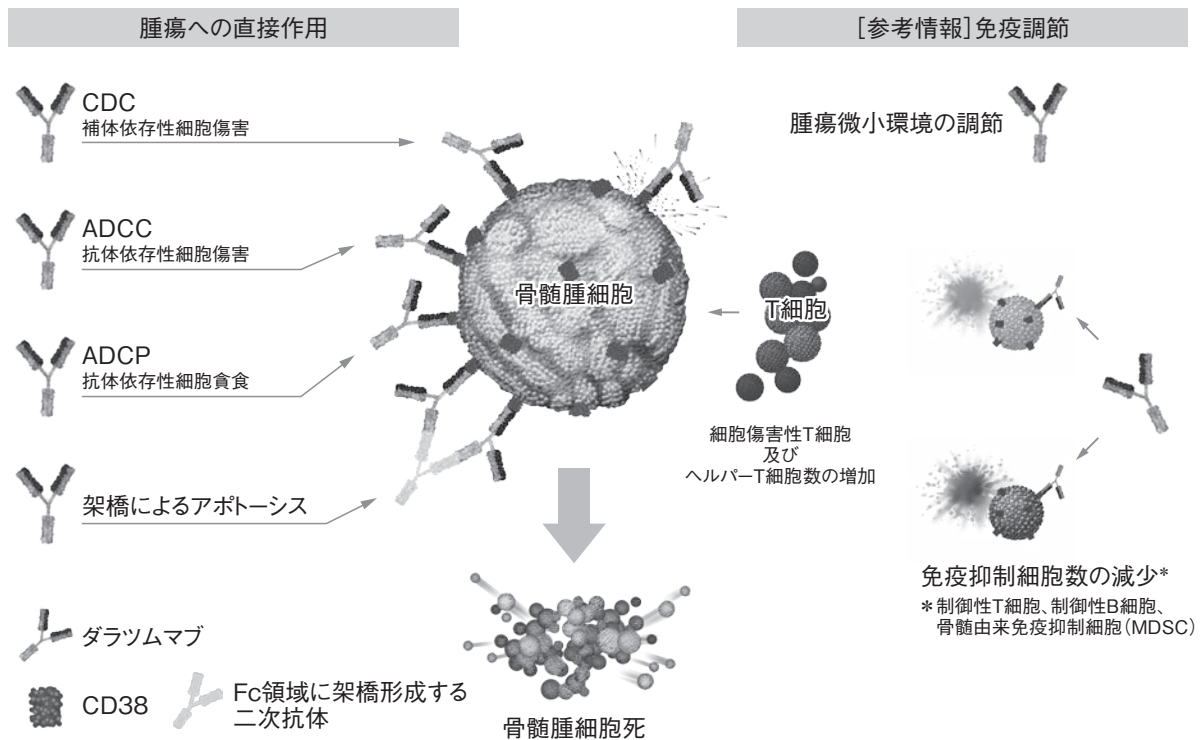
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ダラツムマブ<sup>15-26)</sup>

ダラツムマブは多発性骨髄腫を含む造血器悪性腫瘍の腫瘍細胞表面に発現するヒトCD38に結合し、CDC作用、ADCC作用、ADCP作用等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。また、Fc領域の架橋形成によるアポトーシス誘導及びCD38酵素活性の調節作用等も有する。

ダラツムマブの作用機序

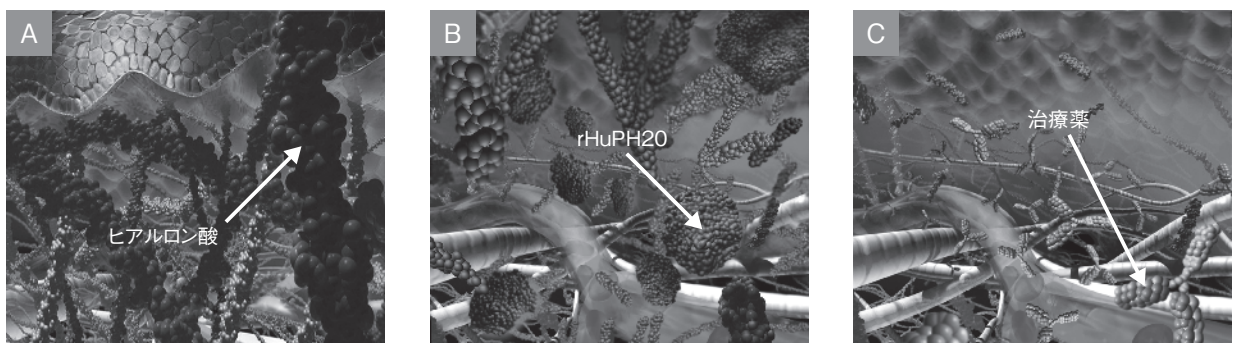


また、全身性ALアミロイドーシスの病態生理は、多発性骨髄腫と類似しており、全身性ALアミロイドーシス患者の骨髄においてもCD38陽性形質細胞のモノクローナルな増殖が報告されている<sup>1,2)</sup>。

ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)<sup>27-30)</sup>

rHuPH20は、皮下間隙における細胞外マトリックス中のヒアルロン酸(HA)を基質とし、HAの構成糖であるN-アセチルグルコサミンとグルクロン酸間の結合を加水分解することでHAを脱重合し、細胞外マトリックスの粘性を一過性に低下させる。このことより、rHuPH20は一過性かつ局所性に拡散促進作用を示す。

rHuPH20の作用機序



## (2)薬効を裏付ける試験成績

### 1)ダラツムマブ

#### ①結合特性<sup>24)</sup>

##### i)精製ヒトCD38に対する結合特性(*in vitro*)

ヒトCD38に対するダラツムマブの結合特性を、Biacore法及びヘマグルチニン又はヒスチジン(His)標識CD38を用いたELISA法により検討した。

Biacore解析の結果、精製ヒトCD38タンパク質に対するダラツムマブの $K_D$ 値は $4.36 \times 10^{-9}$  mol/Lであった。また、ヘマグルチニン標識CD38を用いたELISA法において、ダラツムマブ(3,000~1.4ng/mL)はヒトCD38に対して濃度依存的な結合を示し、His標識CD38を用いたELISA法において、ダラツムマブ(10,000~0.61ng/mL)の結合における $EC_{50}$ 値は55.2ng/mLであった。

##### ii)細胞表面CD38に対する結合特性(*in vitro*)

Daudi細胞及びヒトCD38を発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO-CD38細胞)にダラツムマブ(0.01~30 $\mu$ g/mL)を添加したとき、これら細胞表面に発現するCD38に対しダラツムマブは特異的かつ濃度依存的に結合した。Daudi細胞及びCHO-CD38細胞に対するダラツムマブの結合の $EC_{50}$ 値は、それぞれ0.26及び0.47 $\mu$ g/mLであった。

また、7種の多発性骨髄腫患者由来細胞株(UM9、L363、RPMI8226、UM6、XG1、U266及びUM3)、並びに多発性骨髄腫患者骨髄から新鮮分離した多発性骨髄腫細胞において、ダラツムマブはU266を除く多発性骨髄腫患者由来細胞株並びに新鮮分離した7例全ての多発性骨髄腫細胞に対し、特異的かつ濃度依存的に結合した。

#### ②CDC作用<sup>15)</sup>

補体含有ヒト血清の存在下でCD38発現細胞とダラツムマブをインキュベーションし、細胞死の指標であるヨウ化プロピジウムの取込みによりCDC作用を検討した。

##### i)Daudi-luc細胞を用いた検討(*in vitro*)

ルシフェラーゼを導入したDaudi細胞(Daudi-luc細胞)において、ダラツムマブはCDC作用を誘導し、最大CDC作用の平均値は60%、 $EC_{50}$ 値は0.25 $\mu$ g/mLであった。

##### ii)CHO-CD38細胞を用いた検討(*in vitro*)

CHO-CD38細胞において、ダラツムマブは強いCDC作用を示し、最大CDC作用の平均値は78%、 $EC_{50}$ 値は0.21 $\mu$ g/mLであった。

##### iii)新鮮分離多発性骨髄腫細胞を用いた検討(*in vitro*)

多発性骨髄腫患者13例の血液から分離した新鮮分離多発性骨髄腫細胞において、ダラツムマブの全サブクローンを併合して算出した最大CDC作用の平均値は56.92%であった。

#### ③ADCC作用<sup>16)</sup>

<sup>51</sup>Crで標識した標的細胞をダラツムマブ及びエフェクター細胞とインキュベーションし、傷害された標的細胞から遊離した<sup>51</sup>Cr量を測定することによりダラツムマブのADCC作用を検討した。

##### i)Daudi-luc細胞を用いた検討(*in vitro*)

Daudi-luc細胞において、ダラツムマブはADCC作用を誘導し、最大ADCC作用の幾何平均値は36.3%、 $EC_{50}$ 値は20.9ng/mLであった。

##### ii)多発性骨髄腫由来細胞株を用いた検討(*in vitro*)

JK6L細胞に対して、ダラツムマブは濃度依存的にADCC作用を誘導し、 $EC_{50}$ 値は14ng/mLであった。AMO-1細胞に対してもADCC作用を示し、最大ADCC作用は36.3%、 $EC_{50}$ 値は50.5ng/mLであった。

##### iii)新鮮分離多発性骨髄腫細胞を用いた検討(*in vitro*)

多発性骨髄腫患者の骨髄より採取した新鮮分離多発性骨髄腫細胞において、ダラツムマブは検討した4例全ての多発性骨髄腫細胞に対してADCC作用を示し、最大ADCC作用は16.1%であった。

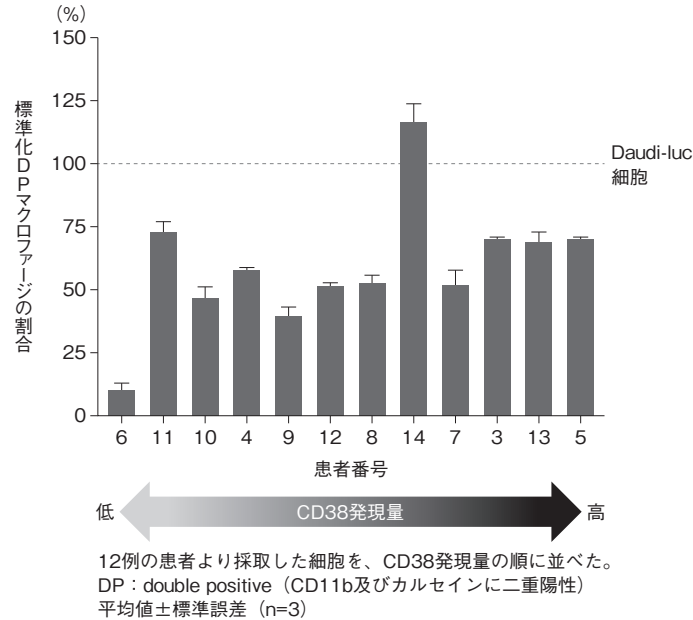


④ADCP作用<sup>17,23)</sup>

i) 多発性骨髄腫患者由来細胞を用いた検討 (*in vitro*)

ダラツムマブ (1 μg/mL) 存在下で、ヒトマクロファージと12例の多発性骨髄腫患者由来細胞をインキュベーションし、ダラツムマブによるヒト単球由来マクロファージを介したADCP作用を検討した。12例のうち11例の多発性骨髄腫患者由来細胞に対し、ダラツムマブはヒトマクロファージを介した貪食作用を誘導した。

ダラツムマブによるヒトマクロファージを介した多発性骨髄腫患者由来細胞に対する貪食作用



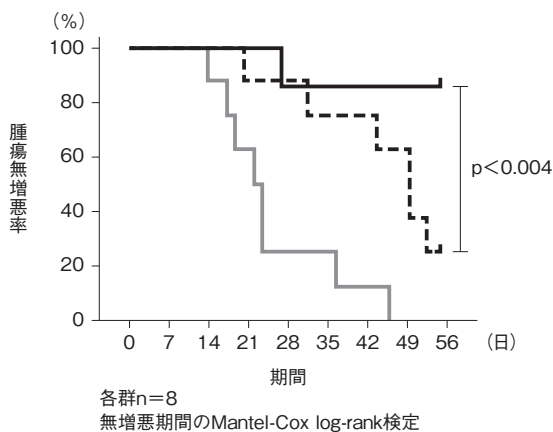
ii) Daudi-luc細胞移植モデルにおける検討(マウス)

Daudi-luc細胞を皮下移植したマウスにおいて、補体活性化を欠損した変異型のダラツムマブ(DARA-K322A変異型)は、さらに貪食能も欠損した変異型のダラツムマブ(DARA-IgG2-K322A変異型)と比べ、有意な抗腫瘍効果を示した(図A,  $p < 0.004$ , 無増悪期間のMantel-Cox log-rank検定)。

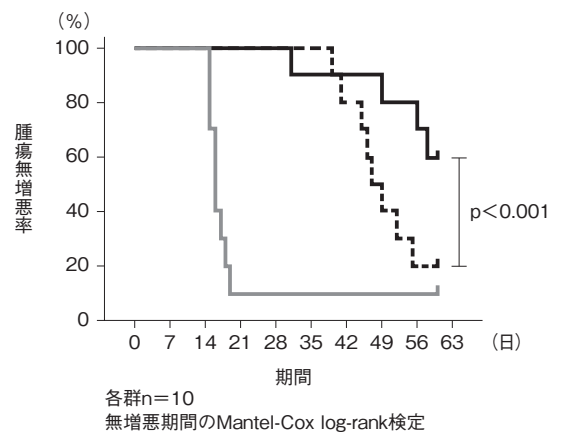
Daudi-luc細胞を静脈内移植したマウスにおいても同様に、DARA-K322A変異型はDARA-IgG2-K322A変異型と比べて有意な抗腫瘍効果を示した(図B,  $p < 0.001$ , 無増悪期間のMantel-Cox log-rank検定)。

抗腫瘍効果に対するダラツムマブの貪食能の関与

図A 皮下移植



図B 静脈内移植



— DARA-K322A変異型    - - - DARA-IgG2-K322A変異型    ····· コントロール



## ⑤CD38酵素活性の調節作用<sup>18)</sup>

### i) シクラゼ活性に対する作用 (*in vitro*)

ニコチンアミドグアニンジヌクレオチド(NGD)を基質として用いた試験系:

ダラツムマブは組換えCD38タンパク質及びCD38発現細胞のシクラゼ活性を濃度依存的に阻害した。

8アミノニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(8NH<sub>2</sub>-NAD)を基質として用いた試験系:

ダラツムマブは8アミノサイクリックアデノシン二リン酸リボース(8NH<sub>2</sub>-cADPR)の産生を濃度依存的に阻害し、30 μg/mLで8NH<sub>2</sub>-cADPRの産生を約40%阻害した。

### ii) ヒドロラーゼ活性に対する作用 (*in vitro*)

cADPRを基質として産生されるADPR及び<sup>32</sup>P-cADPRを基質として産生される<sup>32</sup>P-ADPRを検出したいずれの測定系においても、ダラツムマブはcADPRの加水分解を促進した。ダラツムマブの作用は濃度依存的であり、30 μg/mLでヒドロラーゼ活性を65%亢進し、EC<sub>50</sub>値は1.2 μg/mLであった。

## ⑥アポトーシス誘導作用

### i) 各種細胞株を用いた検討 (*in vitro*)<sup>19,20)</sup>

Ramos, OPM-1及びDaudi-luc細胞を用いてFcγに特異的な抗ヒトIgG抗体により架橋されたダラツムマブのアポトーシス誘導作用を検討したところ、ダラツムマブ(1 μg/mL)は細胞上のCD38への結合によりアポトーシスを誘導し、この作用にはFc領域の架橋形成が必要であることが示唆された。さらに、遺伝子導入によりヒトCD38発現を増強した多発性骨髄腫細胞株(L363-CD38及びUM9-CD38細胞)においても、ダラツムマブによるアポトーシス誘導にFc領域の架橋形成が関与することが示唆された。

### ii) マウスモデルを用いた検討(マウス)<sup>20)</sup>

NOTAMマウス及びFcRγ鎖ノックアウト(FcRγ<sup>-/-</sup>)マウスに蛍光標識したCD38発現マウスリンパ腫細胞を腹腔内に移植した同種腹膜腫瘍モデルを用い、1匹あたり2 μgのDARA-K322A(〜0.1mg/kg)を腹腔内投与したところ、いずれのマウスにおいても腫瘍細胞におけるannexin-V陽性細胞率の増加及び7-AAD陽性細胞率の有意な増加が認められた(それぞれp<0.05; unpaired t-test, p<0.05; Bonferroni's multiple comparison test)。

## ⑦抗腫瘍効果(マウス)<sup>25)</sup>

重症複合型免疫不全(SCID)マウスにDaudi-luc細胞を静脈内移植し、7日後にダラツムマブ(300 μg/匹)を腹腔内に投与したところ、試験28及び34日目において対照(HuMab-KLH)と比べて腫瘍増殖を有意に抑制した(p<0.001, one-way ANOVA)。また、SCIDマウスにDaudi-luc細胞を静脈内移植し、14日後にダラツムマブ(10 μg/匹)を腹腔内に投与したところ、試験終了時(試験49日目)に対照(HuMab-KLH)と比べて腫瘍増殖を有意に抑制した(p<0.05, two-way ANOVA followed by Bonferroni posthoc test)。

## <参考情報>免疫調節作用<sup>26)</sup>

ダラツムマブによる治療を受けた多発性骨髄腫患者における検討(海外データ)

CD38陽性制御性T細胞(Treg)が認められた多発性骨髄腫患者17例において、末梢血でのCD38陽性Tregの比率は、ダラツムマブ投与期間中(1, 4, 8週目)減少のまま維持されていた。また、ダラツムマブによる治療を受けた多発性骨髄腫患者58例において、末梢血及び骨髄でのT細胞数が増加し(表A)、CD4陽性T細胞及びTregに対するCD8陽性T細胞の比率の増加が認められた(表B)。

表A ベースライン時からのT細胞の増加率

	末梢血(100日あたりの平均値)	骨髄(中央値)
T細胞総数(CD3陽性T細胞)	~44%	19.95%
CD4陽性T細胞	32%	5.66%
CD8陽性T細胞	62%	26.99%

表B CD8陽性T細胞の細胞比

	末梢血(中央値)			骨髄(中央値)	
	ベースライン	8週目	16週目	ベースライン	12週目 ±1サイクル
vs CD4陽性T細胞*	1.21	1.99	1.92	1.46	2.19
vs Treg**	15.23	29.21	25.05	13.72	26.57

\* n=58, \*\* n=38(骨髄サンプルについてはn=37)

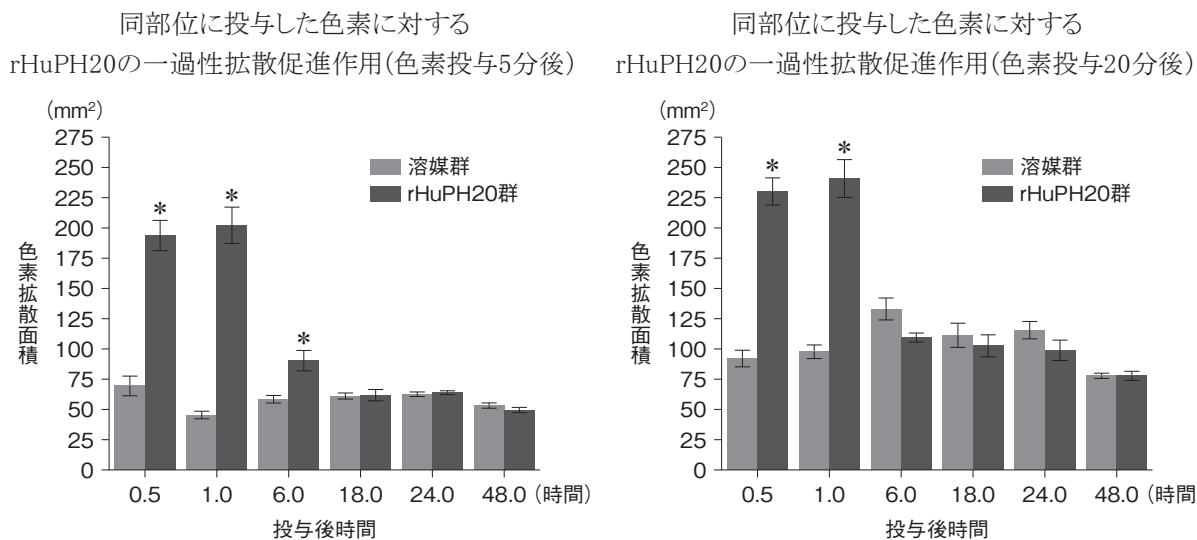
## 2)ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)

### ①一過性拡散促進作用(マウス)<sup>30)</sup>

マウスにボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)と色素を同じ部位に皮内投与し、rHuPH20の一過性の拡散促進作用を検討した。マウスを用いた検討では、ヒトの皮下スペースと類似し色素拡張を可視化しやすいことから、投与経路として皮内を選択した。

マウスにrHuPH20(100U/mL)又は溶媒を皮内投与し、投与0.5、1、6、18、24及び48時間後に同じ部位にトレーサー色素を皮内投与した。色素投与5分後の色素拡散面積を測定したところ、溶媒群と比較しrHuPH20群で皮内投与0.5、1及び6時間後まで有意に増加した[p<0.05, t検定(両側)]。色素投与20分後の色素拡散面積は、溶媒群と比較しrHuPH20群で皮内投与0.5及び1時間後に有意に増加した[p<0.05, t検定(両側)]。rHuPH20皮内投与18、24及び48時間後の色素拡散面積は、溶媒群と比較して有意差は認められなかった[t検定(両側)]。

皮内投与したrHuPH20による局所での拡散促進作用が投与6時間後までみられ、投与18時間以降はその作用が消失したことから、rHuPH20の拡散促進作用は一過性であり、18時間以内に投与部位の皮下組織が再構築されると考えられた。



コントロール: 溶媒群、平均値±標準誤差(n=5~6)

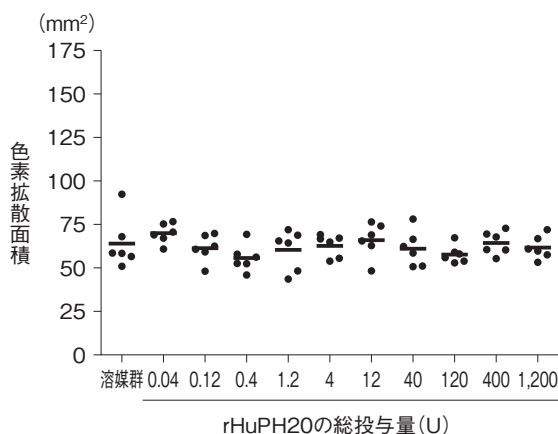
\* p<0.05 vs 溶媒群, t検定(両側)

### ②局所性拡散促進作用(マウス)<sup>30)</sup>

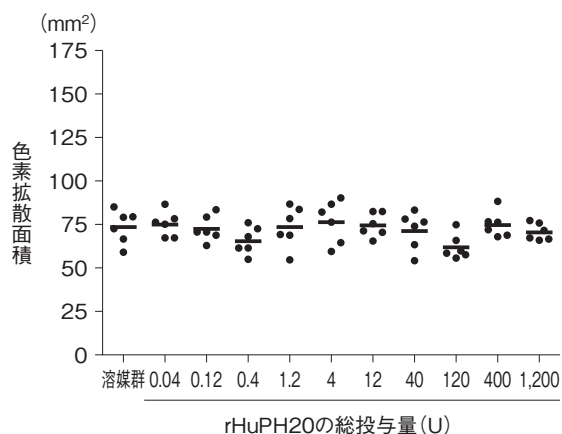
#### i) 対側に投与した色素の拡散に対するボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)の作用

マウスにrHuPH20(0.04~1,200U/匹)又は溶媒を右側部に皮内投与し、45分後にトレーサー色素を左側部に皮内投与して色素拡散面積を測定し、比較した。色素投与5及び15分後の色素拡散面積は、溶媒投与群を含めて投与群間で有意差は認められなかった(ANOVA)。rHuPH20は対側に投与しても色素の拡散に影響せず、局所性であることが示された。

対側に投与した色素の拡散に対する  
rHuPH20の作用(色素投与5分後)



対側に投与した色素の拡散に対する  
rHuPH20の作用(色素投与15分後)



コントロール：溶媒群、平均値(n=6)

ii) ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)の作用に対する抗rHuPH20中和抗体の影響

マウスに、抗rHuPH20中和抗体(0、1、10及び100  $\mu\text{g}$ /匹)を静脈内投与し、24時間後にrHuPH20(80U/匹)と色素液の混合液を皮内投与した(rHuPH20投与：D～G群)。対照群は、抗rHuPH20中和抗体(0及び100  $\mu\text{g}$ /匹)を静脈内投与し、24時間後に溶媒と色素液の混合液を皮内投与する溶媒対照群(B、C群)と、抗rHuPH20中和抗体(37  $\mu\text{g}$ /匹)、rHuPH20(80U/匹)及び色素液の混合液を皮内投与する陽性対照群(A群)を設けた。

色素投与5、15及び30分後に色素拡散面積を測定したところ、色素投与5分後の色素拡散面積は、陽性対照群(A群)及び溶媒対照群(色素液のみのB群、抗rHuPH20中和抗体及び色素液のみのC群)と比較してrHuPH20群(D～G群)では有意な増加が認められた( $p < 0.05$ , ANOVA)。rHuPH20を投与したD～Gの各群間で有意差は認められなかったことから、rHuPH20投与による色素拡散面積の増加は、事前の抗rHuPH20中和抗体静脈内投与で抑制されず、中和抗体の作用に有意な用量依存性もないことが示された。色素投与15分後及び30分後でも同様の結果であった。

皮内投与したrHuPH20の色素拡散作用は静脈内投与した抗rHuPH20中和抗体によって抑制されず、rHuPH20は局所性に作用することが示された。

rHuPH20の拡散促進作用に対する中和抗体の作用

投与群 (n=6)	抗rHuPH20 中和抗体 投与量( $\mu\text{g}$ )、 投与経路	rHuPH20 投与量(U)、 投与経路	色素拡散面積( $\text{mm}^2$ )(平均値 $\pm$ 標準誤差)			
			投与5分後	投与15分後	投与30分後	
A	陽性対照群 <sup>a</sup>	37、皮内	80、皮内	41.67 $\pm$ 3.14	47.46 $\pm$ 4.52	55.89 $\pm$ 3.78
B	溶媒対照群 <sup>b</sup>	0、静脈内	0、皮内	40.20 $\pm$ 6.79	62.42 $\pm$ 5.85	68.62 $\pm$ 6.07
C		100、静脈内		40.05 $\pm$ 4.81	49.97 $\pm$ 3.18	56.89 $\pm$ 2.28
D	rHuPH20群 <sup>b</sup>	0、静脈内	80、皮内	73.44 $\pm$ 6.38*	107.81 $\pm$ 9.86*	114.11 $\pm$ 4.55*
E		1、静脈内		64.80 $\pm$ 3.08*	84.32 $\pm$ 5.96*	99.47 $\pm$ 8.26*
F		10、静脈内		70.15 $\pm$ 4.13*	95.32 $\pm$ 6.71*	103.96 $\pm$ 5.25*
G		100、静脈内		67.25 $\pm$ 2.15*	78.22 $\pm$ 5.69*	91.51 $\pm$ 5.36*

a 抗rHuPH20中和抗体、rHuPH20及び色素液の混合液を皮内投与

b 抗rHuPH20中和抗体を事前静脈内投与後、rHuPH20又は溶媒と色素液の混合液を皮内投与

\*  $p < 0.05$  rHuPH20群(D～G群)vs 陽性又は溶媒対照群(A～C群)(ANOVA)

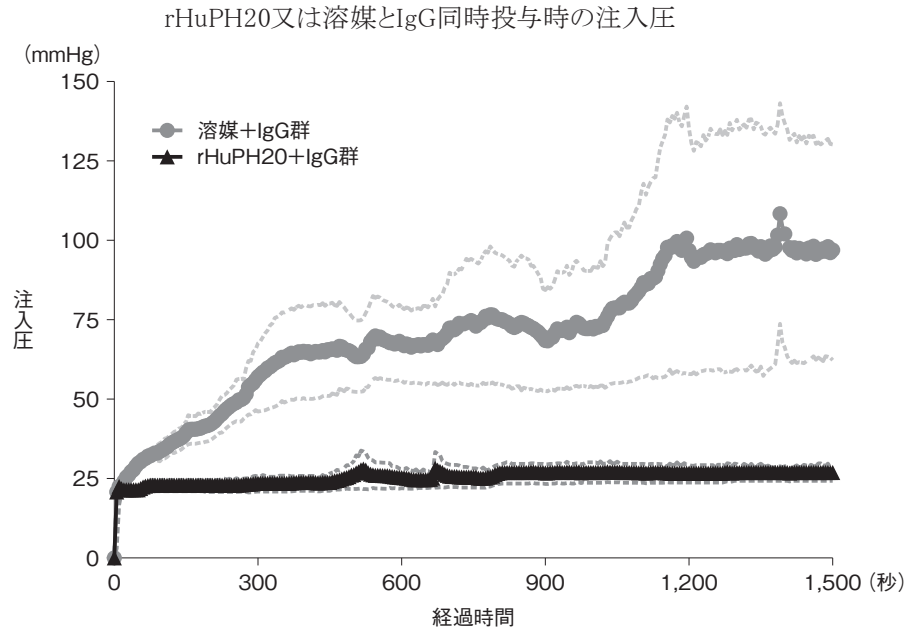
### ③皮膚変化に対する作用(ミニブタ)<sup>30)</sup>

ユカタン系ミニブタに、ヒトIgG抗体とボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)の混合液を皮下投与したときのrHuPH20の拡散促進作用及び投与部位に対する作用を検討した。

rHuPH20(最終濃度2,000U/mL)又は溶媒とヒトIgG(最終濃度15%)の混合液50mLを流速2mL/分で両側の腹部に皮下投与し、注入圧、投与部位の腫脹容積、皮膚柔軟性、並びに皮膚血流量の変化について評価した。

#### i) 注入圧

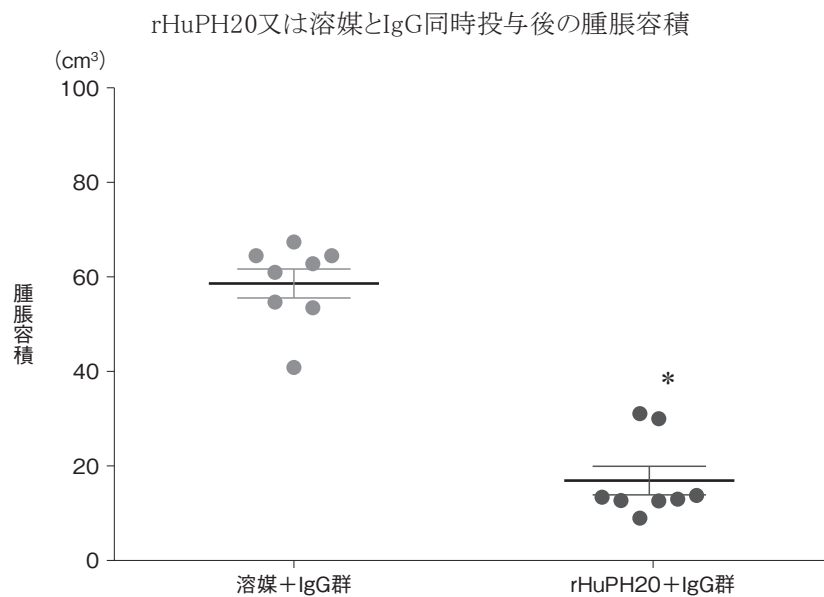
全投与期間の平均注入圧は溶媒+IgG群70.3mmHg、rHuPH20+IgG群25.1mmHgで、rHuPH20の投与により注入圧が有意に低下した[p<0.01、対応のあるt検定(両側)]。



平均値±標準誤差(n=8) コントロール: 溶媒+IgG群  
p<0.01 vs 溶媒+IgG群、対応のあるt検定(両側)

#### ii) 腫脹容積

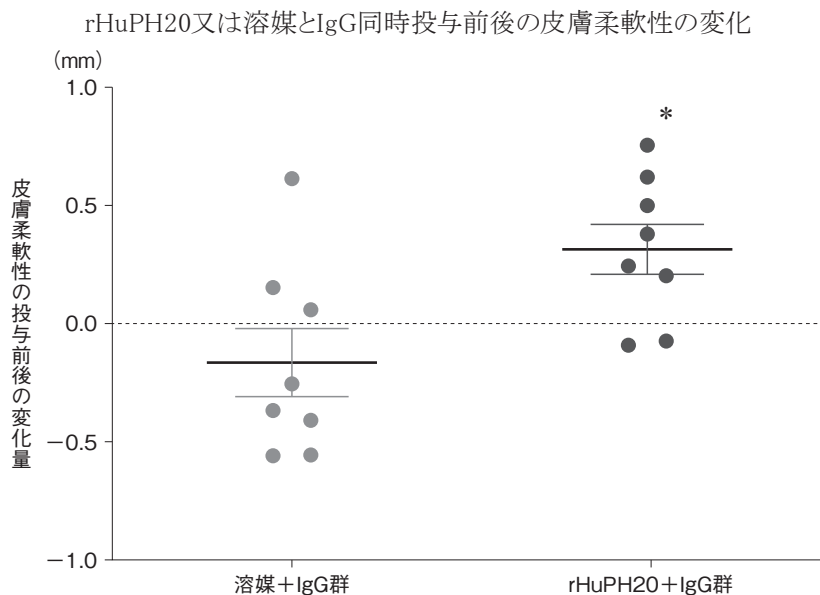
投与後の局所腫脹容積平均値は、溶媒+IgG群58.7cm<sup>3</sup>、rHuPH20+IgG群17.0cm<sup>3</sup>であり、rHuPH20の投与により腫脹容積が有意に低下した[p<0.01、対応のあるt検定(両側)]。



平均値±標準誤差(n=8) コントロール: 溶媒+IgG群  
\* p<0.01 vs 溶媒+IgG群、対応のあるt検定(両側)

iii)皮膚柔軟性

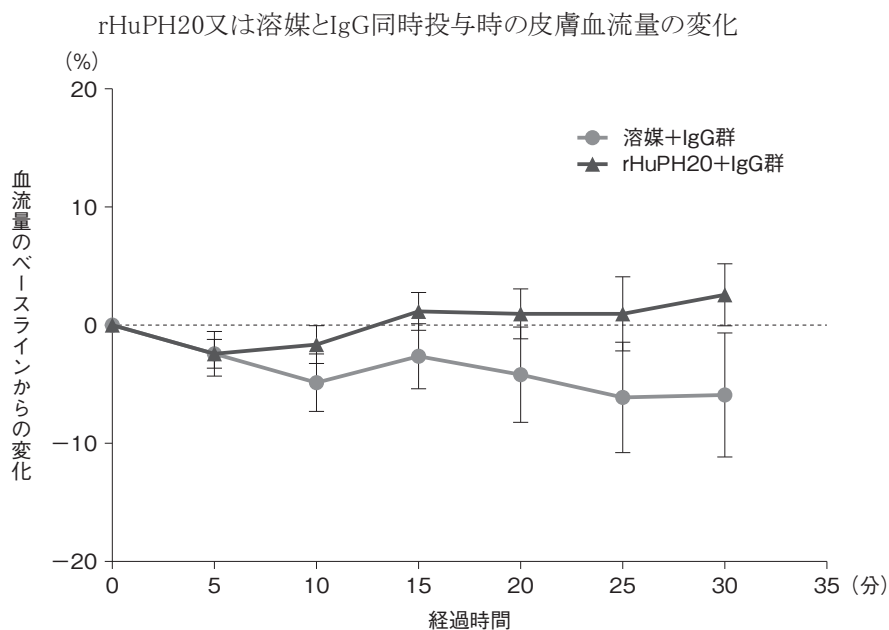
投与前後の皮膚柔軟性の変化量は、溶媒+IgG群では-0.2mmと柔軟性が低下していたのに対し、rHuPH20+IgG群では+0.3mmで皮膚の柔軟性が維持されていた[p<0.01、対応のあるt検定(両側)]。



平均値±標準誤差(n=8) コントロール：溶媒+IgG群  
\* p<0.01 vs 溶媒+IgG群、対応のあるt検定(両側)

iv)皮膚血流量

全投与期間における皮膚血流量の平均変化率は、溶媒+IgG群で-3.8%、rHuPH20+IgG群では+0.2%であった[p<0.05、対応のあるt検定(両側)]。



平均値±標準誤差(n=8) コントロール：溶媒+IgG群  
p<0.05 vs 溶媒+IgG群、対応のあるt検定(両側)

(3)作用発現時間・持続時間

[ダラツムマブ]

該当資料なし

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ]

「VI.2.(2)2)ボルヒアルロニダーゼ アルファ」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

##### 1) ダラツムマブ

該当資料なし

<参考><sup>31)</sup>

本剤を単独療法にて投与した3試験[MMY1008試験、MMY1004試験パート2及びMMY3012試験の主要解析、MMY3012試験はダラツムマブ点滴静注製剤[以下、ダラツムマブ(IV)]16mg/kgを投与した患者を含む]及び併用療法にて投与した1試験(MMY2040試験)のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、本剤(ダラツムマブとして1,800mg)を1週間隔で8回、続いて2週間隔で8回、以降は4週間隔で投与したとき、大部分(80%超)の多発性骨髄腫患者で、1週間隔での最終投与(8回目投与)後の標的占有率99%超かつ4週間隔投与の定常状態時の標的占有率90%超を達成可能であると推定された。

##### 2) ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

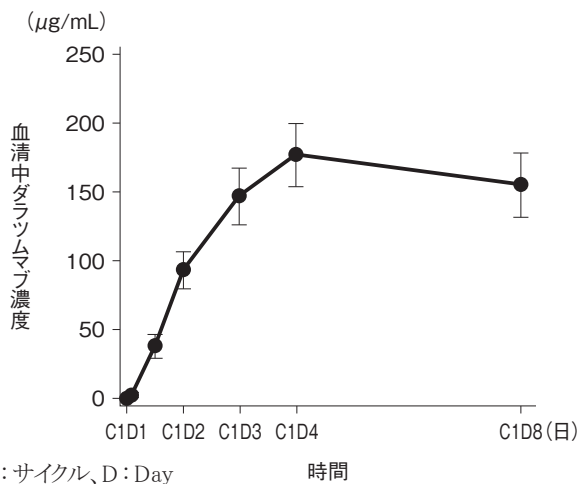
##### 1) 単回・反復投与：MMY1008試験<sup>3)</sup>

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者6例に、本剤[ダラツムマブ1,800mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20) 30,000U]を単独で皮下投与したときのダラツムマブの薬物動態を評価した。1~2サイクルは1週間隔(Day1、8、15及び22)、3~6サイクルは2週間隔(Day1及び15)、7サイクル以降は4週間隔(Day1)で、反復皮下投与した(1サイクル28日間)。

<単回投与>

本剤初回投与後、ダラツムマブの $C_{max}$ 平均値は $177\mu\text{g/mL}$ 、初回投与から2週目投与前までのAUC( $AUC_{0-7d}$ )の平均値は $990\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ であった。初回投与後の $t_{max}$ 中央値は3.0日であった。

本剤を初回投与したときの血清中ダラツムマブ濃度推移  
(平均値±標準偏差)



本剤初回投与時のダラツムマブの  
薬物動態パラメータ(N=6)

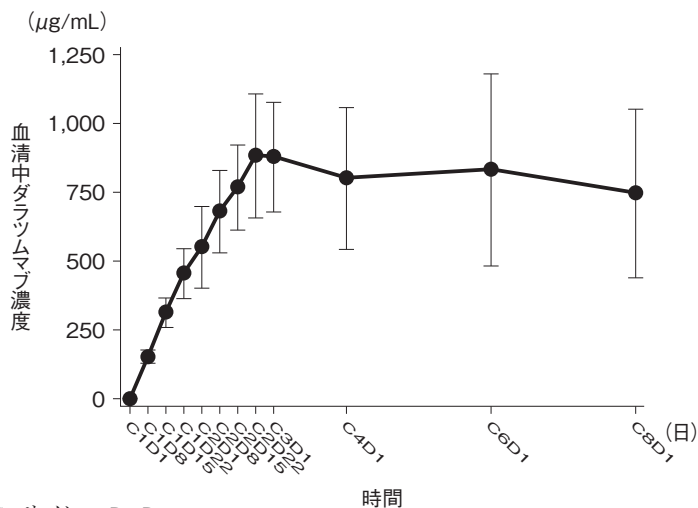
	初回投与後
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	177(27.8)
$AUC_{0-7d}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ )	990(145)
$t_{max}$ (day)	3.0(2.9~7.0)

平均値(標準偏差)、ただし $t_{max}$ は中央値(範囲)

<反復投与>

血清中ダラツムマブのC<sub>trough</sub>平均値は、初回投与後(1サイクルDay8の投与前)に155 μg/mL、1週間隔投与の最終投与後(3サイクルDay1投与前)に879 μg/mLまで増加した後、投与間隔の延長に伴い緩徐に減少し、4週間隔投与の初回投与後(8サイクルDay1投与前)は745 μg/mLであった。

本剤を反復投与したときの血清中ダラツムマブのC<sub>trough</sub>推移  
(平均値±95%信頼区間)



C: サイクル、D: Day

本剤の1週間隔での最終(8回目、第50日)投与時のダラツムマブの薬物動態パラメータ(N=6)

	8回目投与後
C <sub>max</sub> (μg/mL)	1,092(318)
AUC <sub>0-7d</sub> (μg·day/mL)	7,015(1,895)
t <sub>max</sub> (day)	0.9(0.9~3.1)

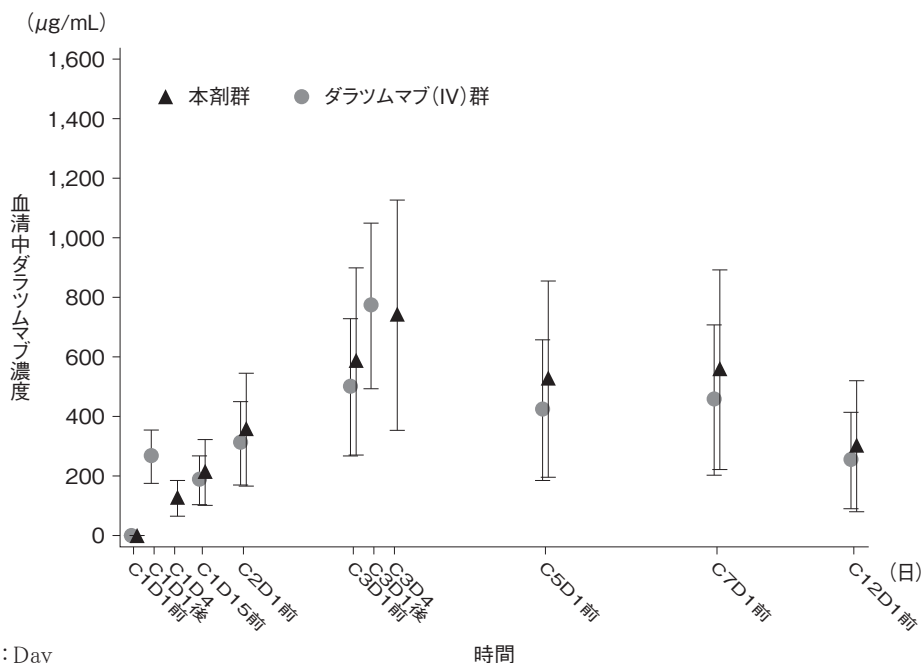
平均値(標準偏差)、ただしt<sub>max</sub>は中央値(範囲)

2)反復投与: MMY3012試験(日本人及び外国人データ)<sup>5)</sup>

日本人又は外国人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、本剤[ダラツムマブ1,800mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20) 30,000U]又はダラツムマブ(IV)(ダラツムマブ16mg/kg)を単独でそれぞれ皮下投与又は点滴静注したときのダラツムマブの薬物動態を評価した。いずれの群も1~2サイクルは1週間隔(Day1、8、15及び22)、3~6サイクルは2週間隔(Day1及び15)、7サイクル以降は4週間隔(Day1)で反復投与した(1サイクル28日間)。薬物動態解析対象集団は、本剤群259例、ダラツムマブ(IV)群257例であった。

本剤群における血清中ダラツムマブ濃度の平均値は、初回投与3日後(1サイクルDay4)に124 μg/mL、2週間隔の初回投与(9週目)の投与前及び投与3日後(3サイクルDay1前、Day4)に582 μg/mL及び738 μg/mL、4週間隔の初回投与(25週目)の投与前(7サイクルDay1前)に555 μg/mL、4週間隔の投与移行後約5ヵ月後(45週目)の投与前(12サイクルDay1前)に297 μg/mLであった。

本剤又はダラツムマブ(IV)を反復投与したときの血清中ダラツムマブ濃度推移(平均値±標準偏差)



C: サイクル、D: Day

時間



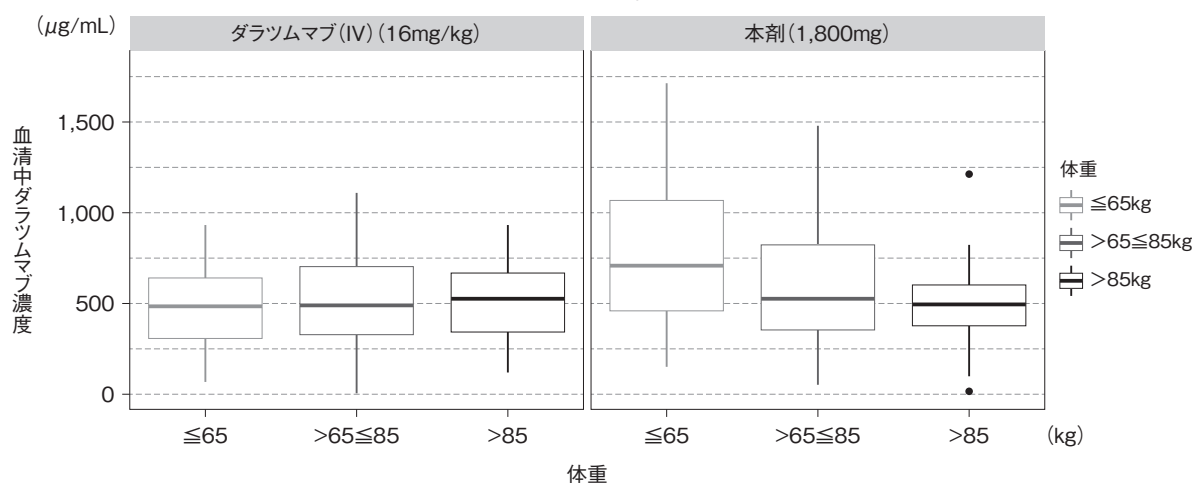
また、日本人集団における本剤群とダラツムマブ(IV)群の最高 $C_{trough}$ の平均値は本剤群が $886\mu\text{g/mL}$ 、ダラツムマブ(IV)群が $592\mu\text{g/mL}$ であった。最高 $C_{trough}$ の幾何平均比[本剤群/ダラツムマブ(IV)群]は、148.02%であった。

本剤群とダラツムマブ(IV)群のダラツムマブ最高 $C_{trough}$ (日本人集団、追加解析)

3サイクルDay1投与前	本剤群(N=13)	ダラツムマブ(IV)群(N=14)
中央値(範囲)、 $\mu\text{g/mL}$	814(360~1,543)	592(260~1,036)
平均値(標準偏差)、 $\mu\text{g/mL}$	886(339)	592(217)
幾何平均比[本剤群/ダラツムマブ(IV)群]、[90%信頼区間]	148.02%[113.32~193.34]	

本剤1,800mg又はダラツムマブ(IV)16mg/kgを単剤療法にて投与したときの最高 $C_{trough}$ を、患者の体重により層別した結果、低体重の患者(65kg以下)では本剤群における最高 $C_{trough}$ の平均値が、ダラツムマブ(IV)群より約67%高値であった。高体重の患者(85kg超)では、本剤群における最高 $C_{trough}$ の平均値が、ダラツムマブ(IV)群より約14%低値であった。

本剤1,800mg又はダラツムマブ(IV)16mg/kgを単剤療法にて投与したときの  
体重により層別した部分集団における最高 $C_{trough}$ (母集団薬物動態モデルによる推定値)



### 3) 反復投与 : MMY2040試験(日本人及び外国人データ)<sup>6)</sup>

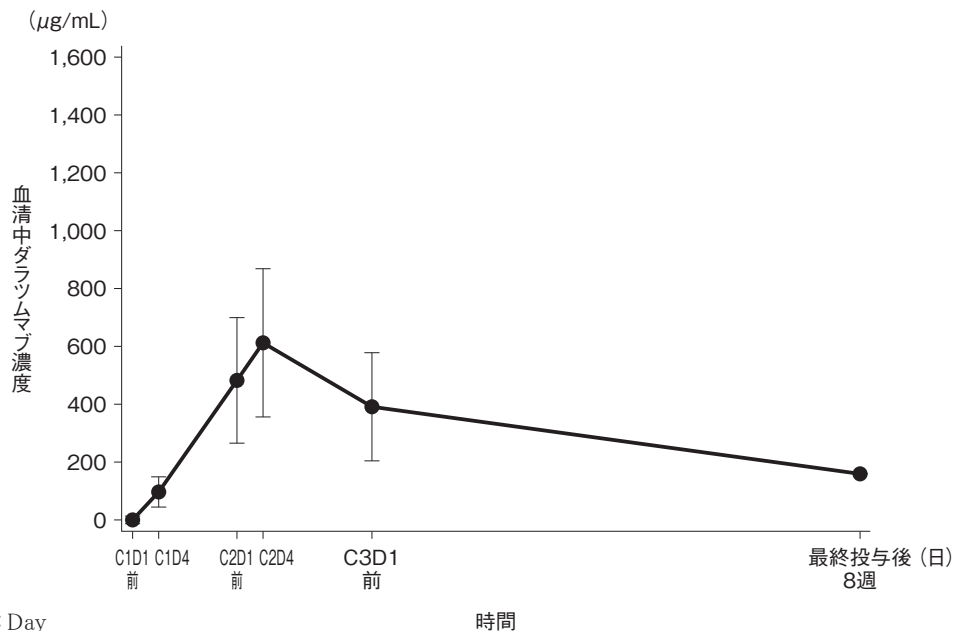
ASCTを伴う大量化学療法が適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者67例を対象に、本剤[ダラツムマブ 1,800mg/ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20) 30,000U]をボルテゾミブ、メルファラン及びprednisone\*/プレドニゾンとの併用療法(DMPB)にて、1サイクルは1週間隔(Day1、8、15、22、29及び36)、2~9サイクルは3週間隔(Day1及び22)で、10サイクル以降は本剤単独にて4週間隔(Day1)で反復投与した[1サイクル42日間(1~9サイクル)、1サイクル28日間(10サイクル以降)]。

また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者65例を対象に、本剤を、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法(DLd)にて、1~2サイクルは1週間隔(Day1、8、15及び22)、3~6サイクルは2週間隔(Day1及び15)、7サイクル以降は4週間隔(Day1)で反復投与した(1サイクル28日間)。

初回投与後のC<sub>max</sub>(1サイクルDay4)の平均値は、DMPB群で98.6 µg/mL、DLd群で108 µg/mLであった。血清中ダラツムマブのC<sub>trough</sub>最高値はいずれの群も1週間隔投与終了時に認められ、その平均値は、DMPB群が2サイクルDay1投与前(1週間隔投与6回後)の482 µg/mL、DLd群が3サイクルDay1投与前(同8回後)の526 µg/mLであった。

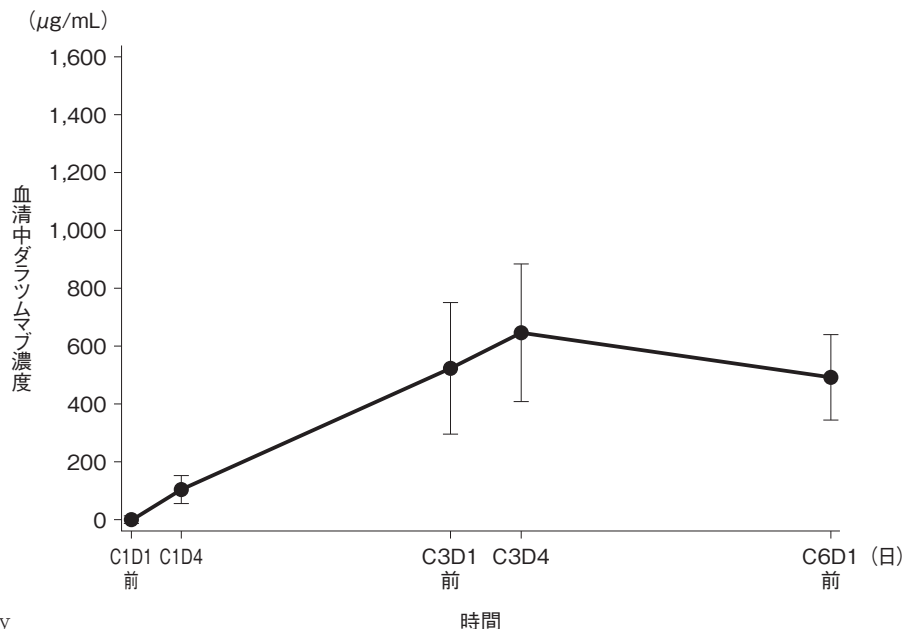
\* 国内未承認

ボルテゾミブ、メルファラン及びprednisone\*/プレドニゾン併用下、本剤を反復投与したときの  
血清中ダラツムマブ濃度推移(平均値±標準偏差)



C: サイクル、D: Day

レナリドミド及びデキサメタゾン併用下、本剤を反復投与したときの  
血清中ダラツムマブ濃度推移(平均値±標準偏差)

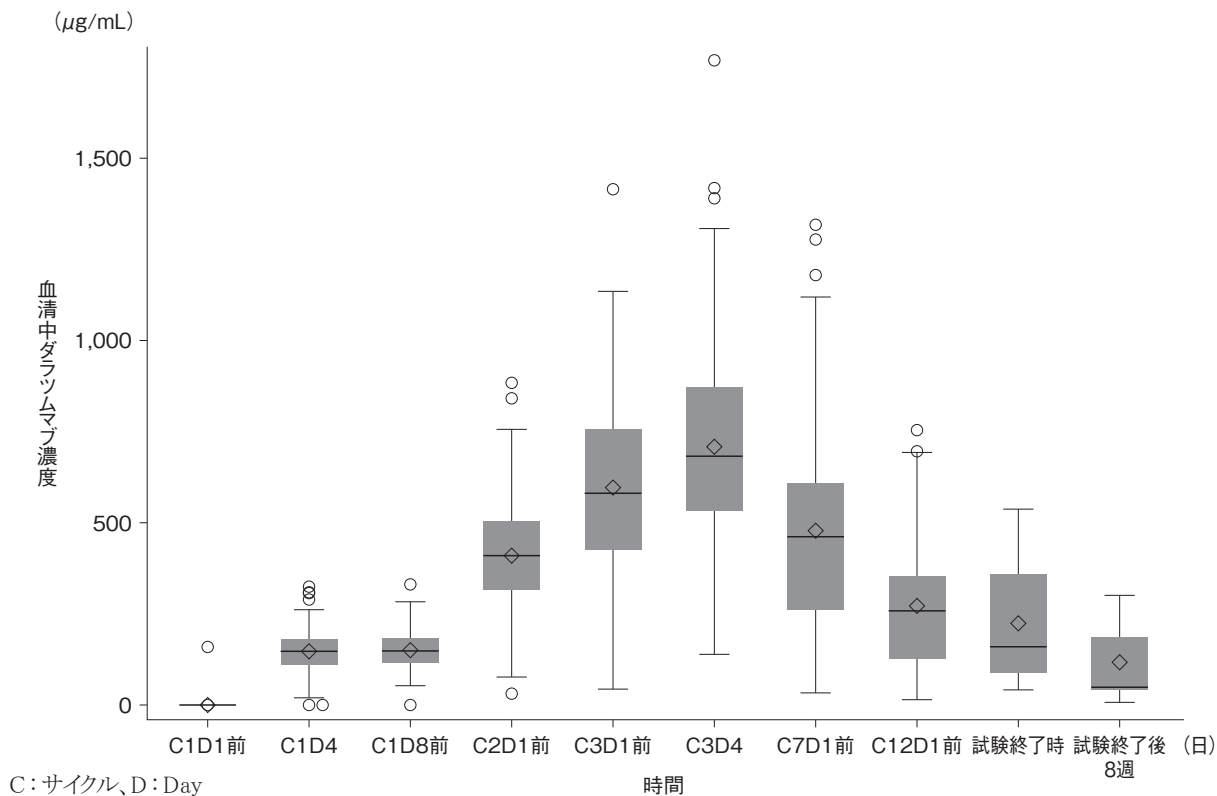


C: サイクル、D: Day

#### 4) 反復投与 : AMY3001試験(日本人及び外国人データ)<sup>7)</sup>

日本人又は外国人の未治療の全身性ALアミロイドーシス患者381例を対象に、本剤[ダラツムマブ1,800mg/rHuPH20 30,000U]をシクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法にて反復皮下投与したときのダラツムマブの薬物動態を評価した。1~2サイクルは1週間隔 (Day1、8、15及び22)、3~6サイクルは2週間隔 (Day1及び15)、7サイクル以降は4週間隔 (Day1) で、反復皮下投与した(1サイクル28日間)。血清中ダラツムマブ濃度の平均値は、初回投与から4日後(1サイクルDay4)に149 $\mu$ g/mL、2週間隔での初回投与(9週目)の投与前及び投与4日後(3サイクルDay1前、Day4)に597 $\mu$ g/mL及び708 $\mu$ g/mL、4週間隔での初回投与(25週目)の投与前(7サイクルDay1前)に478 $\mu$ g/mL、4週間隔投与への移行後から約5ヵ月後(45週目)の投与前(12サイクルDay1前)に273 $\mu$ g/mLであった。

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併用下、本剤を反復投与したときの血清中ダラツムマブ濃度推移(平均値±標準偏差)



(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

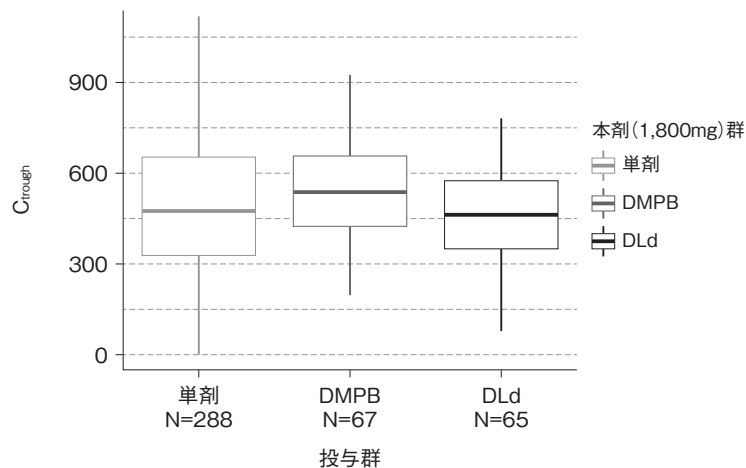
2) 併用薬の影響

[ダラツムマブ]<sup>31)</sup>

本剤を単剤療法又は他の抗悪性腫瘍剤との併用療法(DLd療法、DMPB療法)にて反復投与したときの血清中ダラツムマブのC<sub>trough</sub>は、併用薬の有無又は種類によらず同程度であった。ダラツムマブは高分子薬であり、薬物代謝酵素又はトランスポーターの直接的な阻害、誘導作用は有していないと考えられる。

また、単剤及び併用療法間で血清中ダラツムマブ曝露量は同程度であり、本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用することによるダラツムマブの薬物動態への影響は認められなかった。なお、併用療法によって投与スケジュールが異なることから、1週間隔での投与が少ないDMPB群に合わせて、本解析の曝露量指標は6回目の投与後のC<sub>trough</sub>推定値とした。

本剤1,800mgを単剤療法又は併用療法にて1週間隔で6回投与したときの血清中ダラツムマブのC<sub>trough</sub>推定値の比較(母集団薬物動態モデルによる推定値)  
( $\mu\text{g/mL}$ )



[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

rHuPH20は全身循環にほとんど移行しないと考えられることから、薬物代謝酵素又はトランスポーターを介した薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられる。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

[ダラツムマブ]<sup>31)</sup>

本剤を単剤療法にて投与した3試験(MMY1008試験、MMY1004試験パート2及びMMY3012試験の主要解析、MMY3012試験はダラツムマブ(IV)16mg/kgを投与した患者を含む)及び併用療法にて投与した1試験(MMY2040試験)のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。本剤投与後の血清中ダラツムマブ濃度-時間データは、過去にダラツムマブ(IV)を投与した試験データを用いて構築した線形及びミカエリス・メンテン型非線形の2つの消失過程を有する2コンパートメントモデルに、皮下投与による一次吸収過程を組み込んだ構造モデルにより記述された。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

[ダラツムマブ]<sup>31)</sup>

母集団薬物動態解析モデルにより推定した吸収速度定数( $K_a$ )の母集団平均は $0.0117\text{h}^{-1}$ であった。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

[ダラツムマブ]<sup>31)</sup>

母集団薬物動態解析モデルにより推定した一次消失速度定数( $K_{DES}$ )は、 $0.0000783\text{h}^{-1}$ であった。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

### (4) クリアランス

[ダラツムマブ]<sup>31)</sup>

母集団薬物動態解析モデルにより推定した母集団平均は $4.96\text{mL/h}$ (体重 $78.6\text{kg}$ の患者における値)であった。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

### (5) 分布容積

[ダラツムマブ]<sup>31)</sup>

母集団薬物動態解析モデルにより推定した中央及び末梢コンパートメントの分布容積の母集団平均は、それぞれ $5.25\text{L}$ 及び $3.78\text{L}$ であった。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

### (6) その他

該当しない

### 3. 母集団(ポピュレーション)解析

#### (1)解析方法

[ダラツムマブ]<sup>31)</sup>

線形及びミカエリス・メンテン型非線形の2つの消失過程を有する2コンパートメントモデルに、皮下投与による一次吸収過程を組み込んだ構造モデルを用い、母集団薬物動態解析を実施した。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

#### (2)パラメータ変動要因

[ダラツムマブ]<sup>31)</sup>

共変量解析の結果、ベースライン時のアルブミン値、体重及び骨髓腫の型(IgG型又は非IgG型)が線形クリアランスに、体重及び性別が中央コンパートメントの分布容積に、それぞれ影響を及ぼすことが示されたが、いずれの共変量についても本剤を投与したときの血清中ダラツムマブ濃度に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

### 4. 吸収

[ダラツムマブ]<sup>31)</sup>

母集団薬物動態解析モデルにより推定した絶対的バイオアベイラビリティは68.9%であった。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

### 5. 分布

#### (1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### (2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

#### (3)乳汁への移行性

該当資料なし

#### (4)髄液への移行性

該当資料なし

#### (5)その他の組織への移行性

[ダラツムマブ]

臨床応用されている既知のIgG1抗体薬<sup>26)</sup>と同様に、血管外組織への分布は限られていると考えられる。

<参考><sup>31)</sup>

母集団薬物動態解析モデルにより推定した中央コンパートメントの分布容積の母集団平均は5.25Lであり、血漿容積に近い値を示した。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

<参考><sup>32)</sup>

マウスに<sup>125</sup>I-rHuPH20を400U/匹の用量で左尾部に単回皮内投与、若しくは100U/匹の用量で左尾部に単回皮内又は皮下投与したとき、放射能濃度は投与部位で高かった。投与後初期におけるリンパ節内放射能濃度は右側と比較して投与側である左側の方が高かったことから、リンパ節を介した分布が示唆された。

## (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

[ドラツムマブ]

代謝に関する検討は実施されていないが、ドラツムマブはヒトIgG1 $\kappa$ モノクローナル抗体であることから、内因性IgGと同様に生体内の非特異的な異化経路を介して小ペプチド、さらにはアミノ酸レベルへと分解されるものと考えられる<sup>33,34)</sup>。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

[ドラツムマブ]

排泄に関する検討は実施されていないが、ドラツムマブはヒトIgG1 $\kappa$ モノクローナル抗体であることから、生体内では他の内因性IgGと同様に小ペプチド及びアミノ酸に分解<sup>32,33)</sup>された後、排泄又は再利用されることが考えられる。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし



10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

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。

(解説)

適応疾患の治療に対する一般的な注意喚起として設定した。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、適応疾患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。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.3、11.1.2参照]

8.2 本剤は、赤血球上に発現しているCD38と結合し、間接クームス試験結果が偽陽性となる可能性がある。当該干渉は本剤最終投与より6ヵ月後まで持続する可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査の実施をすること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。<sup>1)</sup>[12.1参照]

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

8.4 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.3参照]

8.5 本剤の使用にあたっては、ダラツムマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤との取り違えに注意すること。

1) Chapuy CI, et al.: Transfusion. 2016; 56: 2964-2972(doi:10.1111/trf.13789)

(解説)

- 8.1 本剤投与により好中球減少、血小板減少、リンパ球減少及び発熱性好中球減少症等の骨髄抑制が報告されている。本剤の投与前及び投与中は定期的に血液検査等を行い、好中球減少症に伴う発熱等の感染症の症状や出血、挫傷等の状態を十分に観察すること。
- 8.2 赤血球の表面に微量に発現しているCD38に本剤が結合すると、間接クームス試験結果が偽陽性となり、不規則抗体の検出に影響を及ぼす可能性がある。この間接クームス試験結果への影響は、本剤の最終投与から6ヵ月後まで続く可能性がある。併用療法試験では、緊急の輸血が必要になった場合に備えて、本剤初回投与前の血液型検査(ABO、Rh及び不規則抗体スクリーニング)が定められていた。
- 8.3 本剤による臨床試験において腫瘍崩壊症候群は認められていない。異常が認められた場合には適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 8.4 市販後及び海外臨床試験にて、本剤との関連性が否定できないB型肝炎ウイルスの再活性化症例が報告されている。本剤投与前に肝炎ウイルス感染の有無の検査を行うこと。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者)においては、B型肝炎に関して専門知識を持つ医師と相談すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

##### 9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.4、11.1.3参照]

##### 9.1.3 体重65kg以下の患者

好中球減少等の骨髄抑制の発現が増加することがある。[8.1、11.1.2参照]

(解説)

- 9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者は遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがあるため、慎重に投与すること。これらの患者には、本剤の投与後処置として気管支拡張薬及び吸入ステロイド薬の投与を考慮すること。
- 9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者)においては、B型肝炎に関して専門知識を持つ医師と相談すること。これらの患者に投与する場合には、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行い、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状に注意すること。
- 9.1.3 本剤を投与した患者において、ダラツムマブ点滴静注製剤に比して好中球減少の発現が高かった。そして、本剤を投与した患者のうち、体重65kg以下の患者において、体重65kg超の患者よりも好中球減少の発現が高かったことより、注意喚起をすることとした。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

##### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。男性の受胎能に対する影響は検討されておらず不明である。[9.5参照]

(解説)

海外添付文書では、妊娠可能な女性は、本剤最終投与より3ヵ月間は避妊を行うよう述べられている。血清中ダラツムマブ濃度の推定半減期(約18日、単剤療法)に基づいて設定した。また、理論上、本剤は半減期の約5倍の期間(90日間)で体内から排泄されると予想されることを考慮した。

#### (5) 妊婦

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。[9.4参照]

(解説)

妊娠時の本剤投与に関するリスクを評価するヒト又は動物でのデータはない。IgG1モノクローナル抗体は妊娠初期以後に胎盤を通過することが報告されている。そのため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を行うこと。

#### (6) 授乳婦

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

(解説)

本剤のヒト又は動物の乳汁への分泌又は、乳汁産生への影響は明らかではない。乳幼児へ及ぼす影響を評価する試験は実施されていない。母体のIgGは乳汁中に移行するものの、乳汁中の抗体は新生児及び乳児の体内でほとんど循環することがないことが示唆されている。

#### (7) 小児等

##### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## (8)高齢者

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の臨床試験において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者のうち65歳未満と比較して65歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎、敗血症であった。造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者において、75歳未満と比較して75歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎であった。未治療の全身性ALアミロイドーシス患者において、65歳以上における主な重篤な有害事象は肺炎であった。

#### (解説)

高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。これまで実施の臨床試験の結果、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者では65歳以上の患者、造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者では75歳以上の患者、未治療の全身性ALアミロイドーシス患者では65歳以上の患者のいずれにおいても、重篤な有害事象の発現頻度が高く、注意が必要である。

## 7. 相互作用

### (1)併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2)併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1)重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 Infusion reaction

アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等のinfusion reaction(25.8%)があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度のinfusion reactionが認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。[7.2、7.3参照]

##### 11.1.2 骨髄抑制

好中球減少(12.3%)、血小板減少(12.3%)、リンパ球減少(9.7%)及び発熱性好中球減少症(0.9%)等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1、9.1.3参照]

##### 11.1.3 感染症

肺炎(4.8%)や敗血症(0.7%)等の重篤な感染症や、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.4、9.1.2参照]

#### 11.1.4 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

異常が認められた場合には適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

#### 11.1.5 間質性肺疾患(0.3%)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

### (解説)

#### 11.1.1 Infusion reaction

本剤投与によりinfusion reactionが報告されている。患者の状態を十分に観察し、重度のinfusion reactionが認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

以下臨床試験における有害事象としての発現状況を示す。

##### MMY3012試験

Infusion reaction\*の発現割合は本剤群で12.7%(Grade 3が1.5%)であった。

\*治験担当医師がダラツムマブ[本剤又はダラツムマブ(IV)]投与に伴うIRRと判断した事象

##### AMY3001試験

Infusion reactionの発現割合は本剤群で74.6%(Grade 3又は4が6.7%)であった。

注)Infusion reactionの発現割合は、本剤投与開始から投与翌日までに発現した以下の有害事象名の集計に基づく。

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、単徑部痛、咯血、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、筋痙攣、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、呼吸延長、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

#### 11.1.2 骨髄抑制

本剤投与により血小板減少、好中球減少、リンパ球減少及び発熱性好中球減少症等の骨髄抑制が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

以下臨床試験における有害事象としての発現状況を示す。

##### MMY3012試験

血小板減少の発現割合は本剤群で19.6%(Grade 3又は4が13.8%)であった。

好中球減少の発現割合は本剤群で19.6%(Grade 3又は4が13.1%)であった。

リンパ球減少の発現割合は本剤群で7.7%(Grade 3又は4が5.4%)であった。

発熱性好中球減少症の発現割合は本剤群で1.2%(Grade 3又は4が1.2%)であった。

##### AMY3001試験

血小板減少の発現割合は本剤群で17.1%(Grade 3又は4が3.1%)であった。

好中球減少の発現割合は本剤群で10.9%(Grade 3又は4が5.2%)であった。

リンパ球減少の発現割合は本剤群で18.7%(Grade 3又は4が13.0%)であった。

発熱性好中球減少症の発現割合は本剤群で1.0%(Grade 3又は4が1.0%)であった。



### 11.1.3 感染症

肺炎や敗血症等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。また、市販後及び海外臨床試験にて、本剤との関連性が否定できないB型肝炎ウイルスの再活性化症例が集積されたためB型肝炎の再活性化について注意喚起を行っている。

以下臨床試験における有害事象としての発現状況を示す。

#### MMY3012試験

感染症および寄生虫症(SOC)の発現割合は本剤群で50.4%(Grade 3又は4が12.3%)であった。B型肝炎再活性化の発現割合は本剤群で0.8%であった。

#### AMY3001試験

感染症および寄生虫症(SOC)の発現割合は本剤群で65.8%(Grade 3又は4が16.6%)であった。B型肝炎再活性化は認められなかった。

### 11.1.4 腫瘍崩壊症候群

ダラツムマブ点滴静注製剤の臨床試験及び海外市販後において腫瘍崩壊症候群が報告されている。血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

なお、MMY3012試験、MMY1004試験(Part 2)、MMY1008試験、MMY2040試験及びAMY3001試験で腫瘍崩壊症候群は認められなかった。



(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%未満5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	上気道感染	気管支炎、尿路感染、インフルエンザ、サイトメガロウイルス感染	
血液及びリンパ系障害	貧血	白血球減少	
代謝及び栄養障害		食欲減退、低カルシウム血症、高血糖	脱水
精神障害			不眠症
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚	
心臓障害		心房細動	
血管障害		高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	肺水腫
胃腸障害	下痢	便秘、悪心、嘔吐	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、発疹	
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、関節痛、背部痛、筋骨格系胸痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、発熱、注射部位反応	悪寒、無力症、注射部位紅斑、末梢性浮腫	

◆副作用及び臨床検査値異常発現頻度一覧

(1)MMY3012試験及びAMY3001試験でみられた副作用

副作用及び臨床検査値異常発現頻度一覧

試験名	MMY3012試験 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 本剤単剤療法	AMY3001試験 未治療の全身性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 DCyBorD療法※	合計
安全性解析対象症例数	260	193	453
副作用発現症例数	134	110	244
副作用発現症例率(%)	51.5	57.0	53.9

※ 本剤投与に関連する副作用

副作用の種類	発現症例数(%)		
	MMY3012試験	AMY3001試験	合計
血液およびリンパ系障害	62(23.8)	47(24.4)	109(24.1)
貧血	21( 8.1)	21(10.9)	42( 9.3)
血小板減少症	24( 9.2)	16( 8.3)	40( 8.8)
好中球減少症	32(12.3)	7( 3.6)	39( 8.6)
リンパ球減少症	12( 4.6)	26(13.5)	38( 8.4)
白血球減少症	8( 3.1)	6( 3.1)	14( 3.1)
発熱性好中球減少症	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
白血球増加症	0	1( 0.5)	1( 0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	53(20.4)	54(28.0)	107(23.6)
疲労	14( 5.4)	18( 9.3)	32( 7.1)
発熱	15( 5.8)	9( 4.7)	24( 5.3)
悪寒	14( 5.4)	6( 3.1)	20( 4.4)
注射部位紅斑	4( 1.5)	10( 5.2)	14( 3.1)
無力症	2( 0.8)	7( 3.6)	9( 2.0)
注射部位疼痛	1( 0.4)	6( 3.1)	7( 1.5)
インフルエンザ様疾患	3( 1.2)	0	3( 0.7)
注射部位内出血	0	3( 1.6)	3( 0.7)
注射部位そう痒感	2( 0.8)	1( 0.5)	3( 0.7)
末梢性浮腫	1( 0.4)	2( 1.0)	3( 0.7)
注入部位疼痛	0	2( 1.0)	2( 0.4)
注射部位腫脹	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
倦怠感	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
非心臓性胸痛	2( 0.8)	0	2( 0.4)
顔面腫脹	0	2( 1.0)	2( 0.4)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	MMY3012試験	AMY3001試験	合計
胸痛	1( 0.4)	0	1( 0.2)
全身健康状態悪化	0	1( 0.5)	1( 0.2)
注射部位変色	0	1( 0.5)	1( 0.2)
注射部位血腫	1( 0.4)	0	1( 0.2)
注射部位出血	1( 0.4)	0	1( 0.2)
注射部位蕁麻疹	1( 0.4)	0	1( 0.2)
限局性浮腫	0	1( 0.5)	1( 0.2)
感染症および寄生虫症	34(13.1)	42(21.8)	76(16.8)
上気道感染	16( 6.2)	21(10.9)	37( 8.2)
肺炎	9( 3.5)	12( 6.2)	21( 4.6)
帯状疱疹	1( 0.4)	3( 1.6)	4( 0.9)
敗血症	1( 0.4)	2( 1.0)	3( 0.7)
尿路感染	3( 1.2)	0	3( 0.7)
細菌感染	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
気管支炎	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
B型肝炎再活性化	2( 0.8)	0	2( 0.4)
インフルエンザ	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
口腔カンジダ症	0	2( 1.0)	2( 0.4)
口腔ヘルペス	2( 0.8)	0	2( 0.4)
中耳炎	0	2( 1.0)	2( 0.4)
敗血症性ショック	0	2( 1.0)	2( 0.4)
カンピロバクター胃腸炎	0	1( 0.5)	1( 0.2)
蜂巣炎	0	1( 0.5)	1( 0.2)
結膜炎	0	1( 0.5)	1( 0.2)
サイトメガロウイルス感染再燃	1( 0.4)	0	1( 0.2)
耳感染	0	1( 0.5)	1( 0.2)
大腸菌性菌血症	0	1( 0.5)	1( 0.2)
真菌感染	1( 0.4)	0	1( 0.2)
せつ	1( 0.4)	0	1( 0.2)
歯肉炎	0	1( 0.5)	1( 0.2)
好中球減少性敗血症	1( 0.4)	0	1( 0.2)
眼帯状疱疹	1( 0.4)	0	1( 0.2)
口腔真菌感染	0	1( 0.5)	1( 0.2)
急性腎盂腎炎	0	1( 0.5)	1( 0.2)
膿疱性皮疹	0	1( 0.5)	1( 0.2)
歯感染	1( 0.4)	0	1( 0.2)
外陰部膣カンジダ症	0	1( 0.5)	1( 0.2)
胃腸障害	18( 6.9)	27(14.0)	45( 9.9)
下痢	11( 4.2)	15( 7.8)	26( 5.7)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	MMY3012試験	AMY3001試験	合計
悪心	8( 3.1)	6( 3.1)	14( 3.1)
便秘	2( 0.8)	7( 3.6)	9( 2.0)
嘔吐	4( 1.5)	2( 1.0)	6( 1.3)
腹痛	0	2( 1.0)	2( 0.4)
口内炎	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
上腹部痛	0	1( 0.5)	1( 0.2)
口角口唇炎	0	1( 0.5)	1( 0.2)
腹水	0	1( 0.5)	1( 0.2)
口内乾燥	0	1( 0.5)	1( 0.2)
血便排泄	0	1( 0.5)	1( 0.2)
膵炎	0	1( 0.5)	1( 0.2)
上部消化管出血	0	1( 0.5)	1( 0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23( 8.8)	15( 7.8)	38( 8.4)
呼吸困難	7( 2.7)	4( 2.1)	11( 2.4)
鼻閉	6( 2.3)	3( 1.6)	9( 2.0)
咳嗽	6( 2.3)	2( 1.0)	8( 1.8)
鼻漏	1( 0.4)	2( 1.0)	3( 0.7)
鼻出血	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
しゃっくり	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
口腔咽頭痛	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
気管支反応性亢進	0	1( 0.5)	1( 0.2)
気管支拡張症	1( 0.4)	0	1( 0.2)
発声障害	0	1( 0.5)	1( 0.2)
胸水症	0	1( 0.5)	1( 0.2)
喉頭の炎症	1( 0.4)	0	1( 0.2)
口腔咽頭不快感	1( 0.4)	0	1( 0.2)
肺臓炎	1( 0.4)	0	1( 0.2)
アレルギー性鼻炎	1( 0.4)	0	1( 0.2)
咽喉刺激感	1( 0.4)	0	1( 0.2)
咽喉絞扼感	0	1( 0.5)	1( 0.2)
皮膚および皮下組織障害	9( 3.5)	22(11.4)	31( 6.8)
そう痒症	3( 1.2)	3( 1.6)	6( 1.3)
発疹	0	6( 3.1)	6( 1.3)
紅斑	2( 0.8)	2( 1.0)	4( 0.9)
皮膚乾燥	0	2( 1.0)	2( 0.4)
多汗症	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
爪の障害	0	2( 1.0)	2( 0.4)
斑状丘疹状皮疹	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
敏感肌	0	2( 1.0)	2( 0.4)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	MMY3012試験	AMY3001試験	合計
褥瘡性潰瘍	0	1( 0.5)	1( 0.2)
斑状出血	1( 0.4)	0	1( 0.2)
爪変色	0	1( 0.5)	1( 0.2)
皮膚疼痛	1( 0.4)	0	1( 0.2)
斑状皮疹	0	1( 0.5)	1( 0.2)
丘疹性皮疹	1( 0.4)	0	1( 0.2)
そう痒性皮疹	0	1( 0.5)	1( 0.2)
皮膚変色	0	1( 0.5)	1( 0.2)
皮膚色素過剰	0	1( 0.5)	1( 0.2)
皮膚刺激	0	1( 0.5)	1( 0.2)
神経系障害	12( 4.6)	16( 8.3)	28( 6.2)
頭痛	3( 1.2)	6( 3.1)	9( 2.0)
浮動性めまい	4( 1.5)	4( 2.1)	8( 1.8)
末梢性感覚ニューロパチー	2( 0.8)	1( 0.5)	3( 0.7)
振戦	2( 0.8)	1( 0.5)	3( 0.7)
味覚不全	0	2( 1.0)	2( 0.4)
自律神経ニューロパチー	0	1( 0.5)	1( 0.2)
注意力障害	1( 0.4)	0	1( 0.2)
嗜眠	1( 0.4)	0	1( 0.2)
錯感覚	0	1( 0.5)	1( 0.2)
ヘルペス後神経痛	0	1( 0.5)	1( 0.2)
失神寸前の状態	0	1( 0.5)	1( 0.2)
失神	0	1( 0.5)	1( 0.2)
三叉神経痛	1( 0.4)	0	1( 0.2)
臨床検査	6( 2.3)	19( 9.8)	25( 5.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2( 0.8)	3( 1.6)	5( 1.1)
αヒドロキシン酪酸脱水素酵素増加	0	4( 2.1)	4( 0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1( 0.4)	3( 1.6)	4( 0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1( 0.4)	3( 1.6)	4( 0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	4( 2.1)	4( 0.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	4( 2.1)	4( 0.9)
体重減少	0	4( 2.1)	4( 0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2( 1.0)	2( 0.4)
C-反応性蛋白増加	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
酸素飽和度低下	2( 0.8)	0	2( 0.4)
血中クレアチニン増加	0	1( 0.5)	1( 0.2)
C-反応性蛋白減少	0	1( 0.5)	1( 0.2)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	1( 0.5)	1( 0.2)
A型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1( 0.5)	1( 0.2)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	MMY3012試験	AMY3001試験	合計
リパーゼ増加	0	1( 0.5)	1( 0.2)
体重増加	0	1( 0.5)	1( 0.2)
代謝および栄養障害	9( 3.5)	12( 6.2)	21( 4.6)
食欲減退	2( 0.8)	4( 2.1)	6( 1.3)
低ナトリウム血症	1( 0.4)	4( 2.1)	5( 1.1)
低カルシウム血症	2( 0.8)	2( 1.0)	4( 0.9)
低アルブミン血症	1( 0.4)	2( 1.0)	3( 0.7)
低カリウム血症	1( 0.4)	2( 1.0)	3( 0.7)
高カリウム血症	0	2( 1.0)	2( 0.4)
高尿酸血症	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
電解質失調	1( 0.4)	0	1( 0.2)
体液貯留	0	1( 0.5)	1( 0.2)
高血糖	0	1( 0.5)	1( 0.2)
低マグネシウム血症	0	1( 0.5)	1( 0.2)
低リン酸血症	1( 0.4)	0	1( 0.2)
筋骨格系および結合組織障害	6( 2.3)	11( 5.7)	17( 3.8)
筋痙縮	2( 0.8)	4( 2.1)	6( 1.3)
筋肉痛	1( 0.4)	4( 2.1)	5( 1.1)
関節痛	2( 0.8)	1( 0.5)	3( 0.7)
背部痛	0	3( 1.6)	3( 0.7)
筋力低下	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
筋骨格系胸痛	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
四肢痛	0	2( 1.0)	2( 0.4)
結合組織の炎症	0	1( 0.5)	1( 0.2)
筋骨格痛	0	1( 0.5)	1( 0.2)
血管障害	8( 3.1)	4( 2.1)	12( 2.6)
高血圧	6( 2.3)	2( 1.0)	8( 1.8)
低血圧	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
深部静脈血栓症	0	1( 0.5)	1( 0.2)
高血圧クリーゼ	1( 0.4)	0	1( 0.2)
心臓障害	2( 0.8)	8( 4.1)	10( 2.2)
心不全	1( 0.4)	2( 1.0)	3( 0.7)
頻脈	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
心房細動	0	1( 0.5)	1( 0.2)
心房粗動	0	1( 0.5)	1( 0.2)
心停止	0	1( 0.5)	1( 0.2)
心原性ショック	0	1( 0.5)	1( 0.2)
期外収縮	0	1( 0.5)	1( 0.2)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	MMY3012試験	AMY3001試験	合計
免疫系障害	1 ( 0.4)	4 ( 2.1)	5 ( 1.1)
低γグロブリン血症	0	2 ( 1.0)	2 ( 0.4)
節足動物咬傷アレルギー	1 ( 0.4)	0	1 ( 0.2)
季節性アレルギー	0	1 ( 0.5)	1 ( 0.2)
続発性免疫不全症	0	1 ( 0.5)	1 ( 0.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 ( 1.2)	2 ( 1.0)	5 ( 1.1)
挫傷	2 ( 0.8)	0	2 ( 0.4)
生着遅延	0	1 ( 0.5)	1 ( 0.2)
転倒	0	1 ( 0.5)	1 ( 0.2)
皮下血腫	1 ( 0.4)	0	1 ( 0.2)
眼障害	1 ( 0.4)	2 ( 1.0)	3 ( 0.7)
眼瞼炎	0	1 ( 0.5)	1 ( 0.2)
眼瞼痙攣	0	1 ( 0.5)	1 ( 0.2)
眼瞼浮腫	1 ( 0.4)	0	1 ( 0.2)
流涙増加	1 ( 0.4)	0	1 ( 0.2)
腎および尿路障害	0	3 ( 1.6)	3 ( 0.7)
腎機能障害	0	2 ( 1.0)	2 ( 0.4)
排尿異常	0	1 ( 0.5)	1 ( 0.2)
生殖系および乳房障害	2 ( 0.8)	1 ( 0.5)	3 ( 0.7)
外陰腫そう痒症	2 ( 0.8)	0	2 ( 0.4)
無月経	0	1 ( 0.5)	1 ( 0.2)
肝胆道系障害	0	2 ( 1.0)	2 ( 0.4)
高ビリルビン血症	0	2 ( 1.0)	2 ( 0.4)
耳および迷路障害	0	1 ( 0.5)	1 ( 0.2)
耳鳴	0	1 ( 0.5)	1 ( 0.2)
回転性めまい	0	1 ( 0.5)	1 ( 0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 ( 0.4)	0	1 ( 0.2)
皮膚乳頭腫	1 ( 0.4)	0	1 ( 0.2)

MedDRA version 23.0

[承認時(MMY3012試験)、効能効果・用法用量追加承認時(AMY3001試験)]

## 6. 用法及び用量

〈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15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg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。

〈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15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg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. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈効能共通〉7.1 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。



### Infusion reaction\* 発現頻度一覧

\* 本剤投与開始から投与翌日までに発現した198のMedDRA version. 23.0 基本語(PT)に該当する事象(P104参照)

試験名	MMY3012試験 再発又は 難治性の 多発性骨髄腫 患者を 対象とした 国際共同 第Ⅲ相試験 本剤単剤療法	AMY3001試験 未治療の 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 DCyBorD療法*	合計
安全性解析対象症例数	260	193	453
副作用発現症例数	80	53	133
副作用発現症例率(%)	30.8	27.5	29.4

※ 本剤投与に関連する副作用

副作用の種類	発現症例数(%)		
	MMY3012試験	AMY3001試験	合計
一般・全身障害および投与部位の状態	39(15.0)	24(12.4)	63(13.9)
悪寒	13( 5.0)	3( 1.6)	16( 3.5)
発熱	13( 5.0)	3( 1.6)	16( 3.5)
疲労	8( 3.1)	6( 3.1)	14( 3.1)
注射部位紅斑	4( 1.5)	7( 3.6)	11( 2.4)
無力症	2( 0.8)	6( 3.1)	8( 1.8)
胸痛	1( 0.4)	0	1( 0.2)
インフルエンザ様疾患	1( 0.4)	0	1( 0.2)
非心臓性胸痛	1( 0.4)	0	1( 0.2)
顔面腫脹	0	1( 0.5)	1( 0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18( 6.9)	8( 4.1)	26( 5.7)
呼吸困難	7( 2.7)	4( 2.1)	11( 2.4)
鼻閉	4( 1.5)	1( 0.5)	5( 1.1)
咳嗽	4( 1.5)	0	4( 0.9)
鼻漏	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
発声障害	0	1( 0.5)	1( 0.2)
口腔咽頭不快感	1( 0.4)	0	1( 0.2)
口腔咽頭痛	0	1( 0.5)	1( 0.2)
アレルギー性鼻炎	1( 0.4)	0	1( 0.2)
咽喉刺激感	1( 0.4)	0	1( 0.2)
咽喉絞扼感	0	1( 0.5)	1( 0.2)
血液およびリンパ系障害	13( 5.0)	12( 6.2)	25( 5.5)
貧血	6( 2.3)	8( 4.1)	14( 3.1)
血小板減少症	7( 2.7)	6( 3.1)	13( 2.9)
胃腸障害	10( 3.8)	15( 7.8)	25( 5.5)
下痢	6( 2.3)	9( 4.7)	15( 3.3)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	MMY3012試験	AMY3001試験	合計
悪心	3( 1.2)	5( 2.6)	8( 1.8)
嘔吐	3( 1.2)	1( 0.5)	4( 0.9)
腹痛	0	1( 0.5)	1( 0.2)
上腹部痛	0	1( 0.5)	1( 0.2)
神経系障害	7( 2.7)	9( 4.7)	16( 3.5)
浮動性めまい	4( 1.5)	3( 1.6)	7( 1.5)
頭痛	1( 0.4)	4( 2.1)	5( 1.1)
振戦	2( 0.8)	1( 0.5)	3( 0.7)
味覚不全	0	1( 0.5)	1( 0.2)
錯感覚	0	1( 0.5)	1( 0.2)
皮膚および皮下組織障害	5( 1.9)	6( 3.1)	11( 2.4)
そう痒症	2( 0.8)	2( 1.0)	4( 0.9)
紅斑	2( 0.8)	1( 0.5)	3( 0.7)
多汗症	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
発疹	0	2( 1.0)	2( 0.4)
そう痒性皮疹	0	1( 0.5)	1( 0.2)
筋骨格系および結合組織障害	4( 1.5)	5( 2.6)	9( 2.0)
筋痙縮	2( 0.8)	2( 1.0)	4( 0.9)
関節痛	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
背部痛	0	1( 0.5)	1( 0.2)
筋骨格系胸痛	1( 0.4)	0	1( 0.2)
筋骨格痛	0	1( 0.5)	1( 0.2)
筋肉痛	0	1( 0.5)	1( 0.2)
感染症および寄生虫症	2( 0.8)	4( 2.1)	6( 1.3)
上気道感染	2( 0.8)	4( 2.1)	6( 1.3)
血管障害	5( 1.9)	1( 0.5)	6( 1.3)
高血圧	4( 1.5)	1( 0.5)	5( 1.1)
高血圧クリーゼ	1( 0.4)	0	1( 0.2)
心臓障害	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
頻脈	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
眼障害	1( 0.4)	1( 0.5)	2( 0.4)
眼瞼痙攣	0	1( 0.5)	1( 0.2)
眼瞼浮腫	1( 0.4)	0	1( 0.2)
流涙増加	1( 0.4)	0	1( 0.2)
臨床検査	2( 0.8)	0	2( 0.4)
酸素飽和度低下	2( 0.8)	0	2( 0.4)
耳および迷路障害	0	1( 0.5)	1( 0.2)
回転性めまい	0	1( 0.5)	1( 0.2)

副作用の種類	発現症例数(%)		
	MMY3012試験	AMY3001試験	合計
免疫系障害	0	1( 0.5)	1( 0.2)
季節性アレルギー	0	1( 0.5)	1( 0.2)

MedDRA version 23.0

[承認時(MMY3012試験)、効能効果・用法用量追加承認時(AMY3001試験)]

## 6. 用法及び用量

### 〈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15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg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。

### 〈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15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg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. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

### 〈効能共通〉

7.1 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。

(2)【参考資料】MMY3003、MMY3004、MMY3007、MMY3008及び20160275試験でみられた副作用

ダラツムマブ点滴静注製剤[以下、ダラツムマブ(IV)]の承認時評価資料となった臨床試験における副作用であるが、参考資料として掲載する。

副作用及び臨床検査値異常発現頻度一覧

試験名	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
	再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験	再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験	造血幹細胞移植の適応としない未治療の多発性骨髄腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験	造血幹細胞移植の適応としない未治療の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験	1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした国際共同第Ⅲ相試験	
	ダラツムマブ(IV)、レナリドミド、デキサメタゾン併用療法	ダラツムマブ(IV)、ボルテゾミブ、デキサメタゾン併用療法	ダラツムマブ(IV)、ボルテゾミブ、メルファラン及びprednisone*/プレドニゾロン併用療法 *国内未承認	ダラツムマブ(IV)、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法	ダラツムマブ(IV)、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用療法	
安全性解析対象症例数	283	243	333	364	308	1531
副作用発現症例数	215	182	193	308	198	1096
副作用発現症例率(%)	76.0	74.9	58.0	84.6	64.3	71.6

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
血液およびリンパ系障害	61(21.6)	95(39.1)	114(34.2)	147(40.4)	91(29.5)	508(33.2)
血小板減少症	23( 8.1)	73(30.0)	63(18.9)	45(12.4)	65(21.1)	269(17.6)
好中球減少症	43(15.2)	17( 7.0)	71(21.3)	96(26.4)	19( 6.2)	246(16.1)
貧血	13( 4.6)	22( 9.1)	28( 8.4)	49(13.5)	41(13.3)	153(10.0)
リンパ球減少症	7( 2.5)	26(10.7)	16( 4.8)	36( 9.9)	22( 7.1)	107( 7.0)
白血球減少症	11( 3.9)	10( 4.1)	17( 5.1)	40(11.0)	18( 5.8)	96( 6.3)
発熱性好中球減少症	4( 1.4)	2( 0.8)	2( 0.6)	7( 1.9)	1( 0.3)	16( 1.0)
溶血	0	0	2( 0.6)	0	1( 0.3)	3( 0.2)
大赤血球症	0	0	0	0	3( 1.0)	3( 0.2)
低グロブリン血症	0	0	0	2( 0.5)	0	2( 0.1)
血小板増加症	0	0	0	0	2( 0.6)	2( 0.1)
大球性貧血	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
血液障害	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
好酸球増加症	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
リンパ節症	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
単球増加症	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
血小板障害	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
一般・全身障害および 投与部位の状態	81(28.6)	59(24.3)	68(20.4)	165(45.3)	69(22.4)	442(28.9)
疲労	35(12.4)	27(11.1)	14( 4.2)	70(19.2)	23( 7.5)	169(11.0)
発熱	23( 8.1)	17( 7.0)	21( 6.3)	32( 8.8)	22( 7.1)	115( 7.5)
悪寒	14( 4.9)	10( 4.1)	21( 6.3)	29( 8.0)	8( 2.6)	82( 5.4)
無力症	8( 2.8)	6( 2.5)	8( 2.4)	39(10.7)	9( 2.9)	70( 4.6)
末梢性浮腫	1( 0.4)	4( 1.6)	6( 1.8)	19( 5.2)	5( 1.6)	35( 2.3)
胸部不快感	5( 1.8)	2( 0.8)	1( 0.3)	9( 2.5)	2( 0.6)	19( 1.2)
倦怠感	2( 0.7)	2( 0.8)	3( 0.9)	4( 1.1)	4( 1.3)	15( 1.0)
インフルエンザ様疾患	4( 1.4)	3( 1.2)	2( 0.6)	2( 0.5)	2( 0.6)	13( 0.8)
疼痛	0	4( 1.6)	1( 0.3)	1( 0.3)	5( 1.6)	11( 0.7)
冷感	5( 1.8)	0	0	0	0	5( 0.3)
非心臓性胸痛	2( 0.7)	0	1( 0.3)	2( 0.5)	0	5( 0.3)
顔面浮腫	0	2( 0.8)	1( 0.3)	1( 0.3)	0	4( 0.3)
高熱	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	2( 0.6)	4( 0.3)
Peripheral edema	2( 0.7)	0	0	2( 0.5)	0	4( 0.3)
胸痛	0	0	0	1( 0.3)	2( 0.6)	3( 0.2)
溢出	1( 0.4)	0	1( 0.3)	1( 0.3)	0	3( 0.2)
全身健康状態悪化	2( 0.7)	0	0	1( 0.3)	0	3( 0.2)
分泌物分泌	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	3( 0.2)
浮腫	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.3)	2( 0.1)
医薬品副作用	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
カテーテル留置部位浮腫	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
捻髪音	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
顔面痛	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
歩行障害	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
注入部位そう痒感	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
注入部位発疹	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
注入部位熱感	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
注射部位皮膚炎	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
注射部位紅斑	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
注射部位静脈炎	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
多臓器機能不全症候群	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
粘膜浮腫	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
体調不良	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
異物感	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
苦悶感	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
腫脹	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
全身性炎症反応症候群	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
口渇	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	103(36.4)	96(39.5)	64(19.2)	117(32.1)	40(13.0)	420(27.4)
呼吸困難	32(11.3)	32(13.2)	24( 7.2)	49(13.5)	17( 5.5)	154(10.1)
咳嗽	34(12.0)	28(11.5)	18( 5.4)	41(11.3)	13( 4.2)	134( 8.8)
気管支痙攣	13( 4.6)	22( 9.1)	10( 3.0)	9( 2.5)	1( 0.3)	55( 3.6)
咽喉刺激感	8( 2.8)	12( 4.9)	6( 1.8)	10( 2.7)	1( 0.3)	37( 2.4)
鼻閉	8( 2.8)	11( 4.5)	4( 1.2)	8( 2.2)	0	31( 2.0)
鼻漏	8( 2.8)	4( 1.6)	1( 0.3)	9( 2.5)	3( 1.0)	25( 1.6)
喘鳴	7( 2.5)	5( 2.1)	4( 1.2)	5( 1.4)	0	21( 1.4)
低酸素症	6( 2.1)	0	4( 1.2)	7( 1.9)	0	17( 1.1)
労作性呼吸困難	4( 1.4)	3( 1.2)	0	4( 1.1)	4( 1.3)	15( 1.0)
発声障害	3( 1.1)	1( 0.4)	1( 0.3)	6( 1.6)	3( 1.0)	14( 0.9)
アレルギー性鼻炎	8( 2.8)	3( 1.2)	0	1( 0.3)	1( 0.3)	13( 0.8)
口腔咽頭痛	1( 0.4)	2( 0.8)	2( 0.6)	6( 1.6)	0	11( 0.7)
咽喉絞扼感	1( 0.4)	4( 1.6)	1( 0.3)	5( 1.4)	0	11( 0.7)
くしゃみ	2( 0.7)	0	1( 0.3)	4( 1.1)	3( 1.0)	10( 0.7)
肺水腫	1( 0.4)	0	5( 1.5)	0	3( 1.0)	9( 0.6)
喉頭浮腫	6( 2.1)	2( 0.8)	0	0	0	8( 0.5)
喘息	0	1( 0.4)	0	4( 1.1)	0	5( 0.3)
肺臓炎	2( 0.7)	0	2( 0.6)	0	1( 0.3)	5( 0.3)
鼻出血	0	3( 1.2)	1( 0.3)	0	0	4( 0.3)
肺塞栓症	1( 0.4)	0	0	3( 0.8)	0	4( 0.3)
鼻閉塞	2( 0.7)	1( 0.4)	0	0	0	3( 0.2)
急性肺水腫	0	0	0	2( 0.5)	0	2( 0.1)
急性呼吸不全	0	0	2( 0.6)	0	0	2( 0.1)
アレルギー性咳嗽	0	2( 0.8)	0	0	0	2( 0.1)
アレルギー性呼吸器症状	2( 0.7)	0	0	0	0	2( 0.1)
咽喉乾燥	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	0	2( 0.1)
しゃっくり	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
喉頭不快感	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
喉頭痙攣	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	0	2( 0.1)
器質性肺炎	0	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	2( 0.1)
咽頭異常感覚	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	0	2( 0.1)
気道うっ血	0	1( 0.4)	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
低音性連続性ラ音	0	1( 0.4)	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
頻呼吸	0	0	2( 0.6)	0	0	2( 0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
上気道咳症候群	0	1( 0.4)	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
窒息	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
無気肺	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
気管支拡張症	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
気管支肺症	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
慢性呼吸不全	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
胸水症	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
間質性肺疾患	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
喉頭狭窄	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
喉頭刺激感	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
肺障害	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
鼻部不快感	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
口腔咽頭不快感	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
口腔咽頭腫脹	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
咽頭浮腫	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
咽頭腫脹	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
胸水	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
肺炎	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
呼吸延長	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
肺動脈性肺高血圧症	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
肺動脈血栓症	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
肺線維症	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
呼吸窮迫	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
呼吸不全	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
副鼻腔障害	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
喀痰増加	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
上気道性喘鳴	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
窒息感	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
血管運動性鼻炎	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
感染症および寄生虫症	72(25.4)	41(16.9)	37(11.1)	123(33.8)	63(20.5)	336(21.9)
上気道感染	38(13.4)	18( 7.4)	13( 3.9)	44(12.1)	27( 8.8)	140( 9.1)
肺炎	14( 4.9)	13( 5.3)	12( 3.6)	40(11.0)	26( 8.4)	105( 6.9)
気管支炎	9( 3.2)	7( 2.9)	5( 1.5)	34( 9.3)	10( 3.2)	65( 4.2)
インフルエンザ	3( 1.1)	1( 0.4)	0	9( 2.5)	5( 1.6)	18( 1.2)
下気道感染	3( 1.1)	0	2( 0.6)	7( 1.9)	1( 0.3)	13( 0.8)
帯状疱疹	4( 1.4)	4( 1.6)	2( 0.6)	1( 0.3)	1( 0.3)	12( 0.8)
敗血症	1( 0.4)	2( 0.8)	2( 0.6)	6( 1.6)	1( 0.3)	12( 0.8)



副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
尿路感染	2( 0.7)	1( 0.4)	3( 0.9)	5( 1.4)	0	11( 0.7)
結膜炎	3( 1.1)	4( 1.6)	0	2( 0.5)	1( 0.3)	10( 0.7)
感染	1( 0.4)	1( 0.4)	1( 0.3)	0	2( 0.6)	5( 0.3)
単純ヘルペス	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	2( 0.6)	4( 0.3)
口腔カンジダ症	0	0	0	3( 0.8)	1( 0.3)	4( 0.3)
敗血症性ショック	1( 0.4)	0	0	2( 0.5)	1( 0.3)	4( 0.3)
蜂巣炎	0	0	0	3( 0.8)	0	3( 0.2)
サイトメガロウイルス感染	1( 0.4)	0	2( 0.6)	0	0	3( 0.2)
医療機器関連感染	0	0	0	1( 0.3)	2( 0.6)	3( 0.2)
丹毒	1( 0.4)	0	0	2( 0.5)	0	3( 0.2)
皮膚真菌感染	0	1( 0.4)	0	2( 0.5)	0	3( 0.2)
口腔真菌感染	1( 0.4)	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	3( 0.2)
口腔ヘルペス	2( 0.7)	0	0	1( 0.3)	0	3( 0.2)
細菌性肺炎	2( 0.7)	0	1( 0.3)	0	0	3( 0.2)
クロストリジウム・ディフィシル 大腸炎	0	0	0	2( 0.5)	0	2( 0.1)
コロナウイルス感染	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	2( 0.5)	0	2( 0.1)
眼感染	0	0	0	2( 0.5)	0	2( 0.1)
真菌感染	1( 0.4)	1( 0.4)	0	0	0	2( 0.1)
歯肉炎	0	0	0	2( 0.5)	0	2( 0.1)
H1N1インフルエンザ	1( 0.4)	0	1( 0.3)	0	0	2( 0.1)
ヘルペスウイルス感染	2( 0.7)	0	0	0	0	2( 0.1)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	2( 0.1)
腎盂腎炎	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
皮膚感染	1( 0.4)	0	1( 0.3)	0	0	2( 0.1)
真菌性舌感染	0	1( 0.4)	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
ウイルス感染	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.3)	2( 0.1)
外陰部腔カンジダ症	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
アシネトバクター感染	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
細菌感染	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
細菌性気管支炎	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
カンピロバクター胃腸炎	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
カンピロバクター感染	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
カンジダ感染	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
細菌性結膜炎	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
膀胱炎	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
皮膚皮下組織炎	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
憩室炎	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
耳感染	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
精巣上体炎	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
大腸菌性菌血症	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
熱性感染症	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
毛包炎	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
胃腸炎	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
サルモネラ菌性胃腸炎	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
消化管感染	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
陰部ヘルペス	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
注入部位蜂巣炎	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
限局性感染	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
細菌性下気道感染	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
ウイルス性下気道感染	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
感染性心筋炎	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
鼓膜炎	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
爪感染	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
好中球減少性敗血症	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
ノカルジア症	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
口腔感染	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
真菌性口腔咽頭炎	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
中耳炎	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
急性中耳炎	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
歯周炎	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
眼窩周囲蜂巣炎	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
腹膜炎	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
百日咳	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
肺炎球菌感染	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
肺炎球菌性敗血症	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
インフルエンザ性肺炎	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
レジオネラ菌性肺炎	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
肺敗血症	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
ブドウ球菌性咽頭炎	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
皮下組織膿瘍	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
細菌性上気道感染	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
細菌性尿路感染	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
シュードモナス性尿路感染	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
尿路性敗血症	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
膣感染	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
創傷感染	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
胃腸障害	74(26.1)	50(20.6)	39(11.7)	103(28.3)	51(16.6)	317(20.7)
悪心	25( 8.8)	16( 6.6)	18( 5.4)	45(12.4)	22( 7.1)	126( 8.2)
下痢	28( 9.9)	19( 7.8)	8( 2.4)	41(11.3)	21( 6.8)	117( 7.6)
嘔吐	22( 7.8)	12( 4.9)	15( 4.5)	18( 4.9)	17( 5.5)	84( 5.5)
便秘	12( 4.2)	9( 3.7)	3( 0.9)	16( 4.4)	2( 0.6)	42( 2.7)
腹痛	5( 1.8)	0	2( 0.6)	4( 1.1)	2( 0.6)	13( 0.8)
消化不良	1( 0.4)	2( 0.8)	2( 0.6)	5( 1.4)	1( 0.3)	11( 0.7)
上腹部痛	3( 1.1)	1( 0.4)	0	5( 1.4)	1( 0.3)	10( 0.7)
口内炎	6( 2.1)	1( 0.4)	1( 0.3)	2( 0.5)	0	10( 0.7)
腹部膨満	1( 0.4)	0	1( 0.3)	2( 0.5)	1( 0.3)	5( 0.3)
嚥下障害	1( 0.4)	1( 0.4)	0	2( 0.5)	1( 0.3)	5( 0.3)
腹部不快感	1( 0.4)	1( 0.4)	1( 0.3)	1( 0.3)	0	4( 0.3)
鼓腸	1( 0.4)	2( 0.8)	0	1( 0.3)	0	4( 0.3)
胃食道逆流性疾患	1( 0.4)	0	0	2( 0.5)	0	3( 0.2)
口の錯感覚	2( 0.7)	0	0	1( 0.3)	0	3( 0.2)
口内乾燥	2( 0.7)	0	0	0	0	2( 0.1)
胃炎	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
胃腸障害	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
口唇腫脹	1( 0.4)	1( 0.4)	0	0	0	2( 0.1)
口腔内潰瘍形成	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	0	2( 0.1)
非感染性歯肉炎	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
嚥下痛	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.3)	2( 0.1)
口腔内不快感	0	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	2( 0.1)
空気嚥下	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
裂肛	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
肛門出血	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
腹水	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
虚血性大腸炎	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
齲歯	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
憩室穿孔	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
おくび	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
胃腸毒性	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
歯肉出血	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
口の感覚鈍麻	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
麻痺性イレウス	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
口唇そう痒症	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
口腔障害	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
口蓋浮腫	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
急性膵炎	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
舌そう痒症	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
歯痛	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
上部消化管出血	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
神経系障害	33(11.7)	24( 9.9)	17( 5.1)	82(22.5)	30( 9.7)	186(12.1)
頭痛	13( 4.6)	5( 2.1)	6( 1.8)	18( 4.9)	10( 3.2)	52( 3.4)
末梢性感覚ニューロパチー	2( 0.7)	7( 2.9)	0	18( 4.9)	5( 1.6)	32( 2.1)
浮動性めまい	6( 2.1)	4( 1.6)	1( 0.3)	14( 3.8)	5( 1.6)	30( 2.0)
錯感覚	2( 0.7)	3( 1.2)	2( 0.6)	12( 3.3)	0	19( 1.2)
振戦	4( 1.4)	0	6( 1.8)	9( 2.5)	0	19( 1.2)
味覚異常	2( 0.7)	1( 0.4)	0	9( 2.5)	4( 1.3)	16( 1.0)
味覚障害	2( 0.7)	1( 0.4)	1( 0.3)	4( 1.1)	0	8( 0.5)
味覚消失	1( 0.4)	0	0	3( 0.8)	1( 0.3)	5( 0.3)
注意力障害	2( 0.7)	2( 0.8)	0	0	1( 0.3)	5( 0.3)
嗜眠	2( 0.7)	0	0	3( 0.8)	0	5( 0.3)
末梢性ニューロパチー	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	3( 1.0)	5( 0.3)
異常感覚	1( 0.4)	0	1( 0.3)	2( 0.5)	0	4( 0.3)
記憶障害	1( 0.4)	2( 0.8)	0	1( 0.3)	0	4( 0.3)
失神	2( 0.7)	0	0	2( 0.5)	0	4( 0.3)
体位性めまい	0	0	1( 0.3)	2( 0.5)	0	3( 0.2)
失神寸前の状態	2( 0.7)	1( 0.4)	0	0	0	3( 0.2)
無嗅覚	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	2( 0.1)
神経痛	1( 0.4)	0	1( 0.3)	0	0	2( 0.1)
アカシジア	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
平衡障害	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
大脳萎縮	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
頸髄神経根障害	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
脱髄	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
構語障害	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
本態性振戦	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
頭部不快感	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
知覚過敏	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
感覚鈍麻	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
嗅覚減退	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
意識消失	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
多発ニューロパチー	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
昏迷	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
一過性全健忘	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
一過性脳虚血発作	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
視野欠損	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
皮膚および皮下組織障害	49(17.3)	20( 8.2)	20( 6.0)	47(12.9)	16( 5.2)	152( 9.9)
発疹	7( 2.5)	4( 1.6)	6( 1.8)	16( 4.4)	3( 1.0)	36( 2.4)
そう痒症	18( 6.4)	3( 1.2)	4( 1.2)	8( 2.2)	2( 0.6)	35( 2.3)
多汗症	11( 3.9)	1( 0.4)	3( 0.9)	3( 0.8)	1( 0.3)	19( 1.2)
紅斑	3( 1.1)	2( 0.8)	1( 0.3)	4( 1.1)	1( 0.3)	11( 0.7)
蕁麻疹	5( 1.8)	1( 0.4)	1( 0.3)	1( 0.3)	2( 0.6)	10( 0.7)
斑状丘疹状皮疹	4( 1.4)	3( 1.2)	0	2( 0.5)	0	9( 0.6)
皮膚乾燥	1( 0.4)	0	0	5( 1.4)	0	6( 0.4)
脱毛症	1( 0.4)	0	0	2( 0.5)	1( 0.3)	4( 0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	2( 0.8)	0	0	2( 0.6)	4( 0.3)
そう痒性皮疹	1( 0.4)	0	0	2( 0.5)	1( 0.3)	4( 0.3)
紅斑性皮疹	0	1( 0.4)	2( 0.6)	0	0	3( 0.2)
全身性皮疹	1( 0.4)	0	0	2( 0.5)	0	3( 0.2)
皮膚反応	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	1( 0.3)	3( 0.2)
顔面腫脹	0	1( 0.4)	0	1( 0.3)	1( 0.3)	3( 0.2)
ざ瘡様皮膚炎	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
多形紅斑	0	0	0	2( 0.5)	0	2( 0.1)
全身紅斑	1( 0.4)	0	1( 0.3)	0	0	2( 0.1)
寝汗	0	1( 0.4)	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
手掌・足底発赤知覚不全 症候群	0	2( 0.8)	0	0	0	2( 0.1)
丘疹性皮疹	1( 0.4)	0	1( 0.3)	0	0	2( 0.1)
皮膚剥脱	0	1( 0.4)	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
皮膚色素過剰	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
光線角化症	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
水疱	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
冷汗	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
褥瘡性潰瘍	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
皮膚炎	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
薬疹	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
湿疹	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
剥脱性発疹	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
手皮膚炎	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
間擦疹	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
爪の障害	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
爪破損	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
爪甲剥離症	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
皮膚疼痛	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
アレルギー性そう痒症	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
全身性そう痒症	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
紫斑	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
斑状皮疹	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
小水疱性皮疹	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
皮膚萎縮	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
皮膚潰瘍	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
乾皮症	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
血管障害	24( 8.5)	23( 9.5)	26( 7.8)	47(12.9)	22( 7.1)	142( 9.3)
高血圧	10( 3.5)	11( 4.5)	18( 5.4)	19( 5.2)	12( 3.9)	70( 4.6)
低血圧	6( 2.1)	5( 2.1)	8( 2.4)	12( 3.3)	4( 1.3)	35( 2.3)
潮紅	5( 1.8)	2( 0.8)	0	6( 1.6)	0	13( 0.8)
ほてり	2( 0.7)	2( 0.8)	0	3( 0.8)	2( 0.6)	9( 0.6)
深部静脈血栓症	1( 0.4)	2( 0.8)	0	1( 0.3)	1( 0.3)	5( 0.3)
静脈炎	0	0	0	0	4( 1.3)	4( 0.3)
塞栓症	0	0	0	2( 0.5)	0	2( 0.1)
起立性低血圧	2( 0.7)	0	0	0	0	2( 0.1)
血栓症	0	1( 0.4)	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
血腫	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
高血圧クレーゼ	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
末梢動脈狭窄	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
血栓性静脈炎	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
血管炎	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
血管拡張	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
筋骨格系および結合組織障害	27( 9.5)	12( 4.9)	8( 2.4)	42(11.5)	12( 3.9)	101( 6.6)
筋痙縮	11( 3.9)	1( 0.4)	1( 0.3)	15( 4.1)	2( 0.6)	30( 2.0)
背部痛	7( 2.5)	4( 1.6)	1( 0.3)	5( 1.4)	0	17( 1.1)
筋肉痛	3( 1.1)	1( 0.4)	2( 0.6)	3( 0.8)	2( 0.6)	11( 0.7)
関節痛	2( 0.7)	1( 0.4)	1( 0.3)	3( 0.8)	2( 0.6)	9( 0.6)
四肢痛	1( 0.4)	2( 0.8)	1( 0.3)	3( 0.8)	2( 0.6)	9( 0.6)
筋力低下	1( 0.4)	0	1( 0.3)	4( 1.1)	0	6( 0.4)
筋骨格痛	2( 0.7)	1( 0.4)	0	1( 0.3)	1( 0.3)	5( 0.3)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
骨痛	2( 0.7)	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	4( 0.3)
筋骨格系胸痛	3( 1.1)	0	0	0	1( 0.3)	4( 0.3)
関節腫脹	0	0	0	3( 0.8)	0	3( 0.2)
頸部痛	1( 0.4)	0	0	2( 0.5)	0	3( 0.2)
筋肉疲労	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.3)	2( 0.1)
ミオパチー	1( 0.4)	1( 0.4)	0	0	0	2( 0.1)
デュピトラン拘縮	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
側腹部痛	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
筋肉内血腫	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
関節硬直	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
筋攣縮	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
筋骨格不快感	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
筋骨格硬直	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
結節性変形性関節症	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
顎骨壊死	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
代謝および栄養障害	17( 6.0)	18( 7.4)	12( 3.6)	42(11.5)	11( 3.6)	100( 6.5)
食欲減退	7( 2.5)	6( 2.5)	4( 1.2)	19( 5.2)	5( 1.6)	41( 2.7)
低カリウム血症	5( 1.8)	3( 1.2)	0	9( 2.5)	0	17( 1.1)
低カルシウム血症	5( 1.8)	0	0	5( 1.4)	0	10( 0.7)
低リン酸血症	1( 0.4)	4( 1.6)	0	1( 0.3)	1( 0.3)	7( 0.5)
低ナトリウム血症	2( 0.7)	1( 0.4)	0	2( 0.5)	1( 0.3)	6( 0.4)
高尿酸血症	0	1( 0.4)	2( 0.6)	1( 0.3)	1( 0.3)	5( 0.3)
低アルブミン血症	1( 0.4)	1( 0.4)	1( 0.3)	2( 0.5)	0	5( 0.3)
脱水	1( 0.4)	0	0	3( 0.8)	0	4( 0.3)
低マグネシウム血症	1( 0.4)	0	0	3( 0.8)	0	4( 0.3)
腫瘍崩壊症候群	0	1( 0.4)	1( 0.3)	0	2( 0.6)	4( 0.3)
高カリウム血症	0	0	1( 0.3)	2( 0.5)	0	3( 0.2)
水分過負荷	1( 0.4)	1( 0.4)	0	0	0	2( 0.1)
体液貯留	0	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	2( 0.1)
痛風	0	0	0	2( 0.5)	0	2( 0.1)
高ナトリウム血症	0	1( 0.4)	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
葉酸欠乏	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
高カルシウム血症	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
高コレステロール血症	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
高血糖	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
低血糖	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
低蛋白血症	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)



副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
乳酸アシドーシス	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
栄養障害	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
ビタミンB12欠乏	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
臨床検査	17( 6.0)	13( 5.3)	14( 4.2)	35( 9.6)	18( 5.8)	97( 6.3)
体重減少	3( 1.1)	3( 1.2)	2( 0.6)	14( 3.8)	3( 1.0)	25( 1.6)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	5( 1.8)	4( 1.6)	1( 0.3)	6( 1.6)	3( 1.0)	19( 1.2)
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	3( 1.1)	5( 2.1)	2( 0.6)	4( 1.1)	2( 0.6)	16( 1.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ 増加	3( 1.1)	4( 1.6)	3( 0.9)	1( 0.3)	1( 0.3)	12( 0.8)
酸素飽和度低下	1( 0.4)	0	7( 2.1)	4( 1.1)	0	12( 0.8)
血中アルカリホスファターゼ 増加	3( 1.1)	1( 0.4)	0	6( 1.6)	1( 0.3)	11( 0.7)
血中クレアチニン増加	0	1( 0.4)	0	2( 0.5)	1( 0.3)	4( 0.3)
心電図QT延長	2( 0.7)	0	0	1( 0.3)	0	3( 0.2)
C-反応性蛋白増加	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	2( 0.1)
血中コレステロール増加	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
血中乳酸脱水素酵素減少	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
呼吸音異常	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
心電図異常P波	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
フィブリンDダイマー増加	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
努力呼気量減少	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
ヘモグロビン異常	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
心拍数増加	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
肝酵素異常	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
肝酵素上昇	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
高血圧	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
免疫グロブリン減少	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
単球数減少	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
好中球数減少	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
好中球数増加	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
トロポニン増加	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
ビタミンB12減少	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
体重増加	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
心臓障害	11( 3.9)	8( 3.3)	11( 3.3)	21( 5.8)	17( 5.5)	68( 4.4)
頻脈	5( 1.8)	0	1( 0.3)	4( 1.1)	2( 0.6)	12( 0.8)
心房細動	0	2( 0.8)	3( 0.9)	3( 0.8)	1( 0.3)	9( 0.6)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
狭心症	2( 0.7)	0	2( 0.6)	0	4( 1.3)	8( 0.5)
洞性頻脈	2( 0.7)	3( 1.2)	0	2( 0.5)	1( 0.3)	8( 0.5)
動悸	1( 0.4)	0	0	3( 0.8)	1( 0.3)	5( 0.3)
上室性頻脈	1( 0.4)	1( 0.4)	3( 0.9)	0	0	5( 0.3)
心不全	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	1( 0.3)	3( 0.2)
洞性徐脈	0	0	2( 0.6)	1( 0.3)	0	3( 0.2)
徐脈	0	1( 0.4)	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
左室不全	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	0	2( 0.1)
急性冠動脈症候群	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
急性心筋梗塞	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
心房粗動	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
第一度房室ブロック	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
心停止	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
うっ血性心不全	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
心肥大	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
心肺停止	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
心毒性	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
伝導障害	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
冠動脈疾患	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
期外収縮	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
左室機能不全	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
右室不全	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
ストレス心筋症	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
心室性不整脈	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
心室性期外収縮	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
心室壁運動低下	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
眼障害	15( 5.3)	15( 6.2)	3( 0.9)	12( 3.3)	9( 2.9)	54( 3.5)
流涙増加	6( 2.1)	6( 2.5)	0	2( 0.5)	2( 0.6)	16( 1.0)
霧視	4( 1.4)	0	0	4( 1.1)	2( 0.6)	10( 0.7)
白内障	1( 0.4)	0	0	2( 0.5)	0	3( 0.2)
結膜浮腫	0	3( 1.2)	0	0	0	3( 0.2)
眼充血	1( 0.4)	1( 0.4)	1( 0.3)	0	0	3( 0.2)
眼の障害	0	2( 0.8)	0	0	0	2( 0.1)
眼刺激	2( 0.7)	0	0	0	0	2( 0.1)
眼そう痒症	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	0	2( 0.1)
眼部腫脹	2( 0.7)	0	0	0	0	2( 0.1)
視力低下	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	2( 0.1)
視力障害	0	0	0	0	2( 0.6)	2( 0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
結膜障害	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
結膜出血	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
結膜充血	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
ドライアイ	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
眼のアレルギー	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
眼脂	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
眼出血	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
眼痛	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
眼瞼発疹	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
黄斑変性	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
縮瞳	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
眼部不快感	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
視神経症	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
羞明	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
網膜動脈閉塞	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
眼瞼腫脹	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
精神障害	6( 2.1)	10( 4.1)	2( 0.6)	13( 3.6)	8( 2.6)	39( 2.5)
不眠症	2( 0.7)	7( 2.9)	0	4( 1.1)	4( 1.3)	17( 1.1)
うつ病	2( 0.7)	0	0	1( 0.3)	3( 1.0)	6( 0.4)
不安	1( 0.4)	0	0	3( 0.8)	0	4( 0.3)
錯乱状態	0	1( 0.4)	0	2( 0.5)	0	3( 0.2)
激越	0	1( 0.4)	1( 0.3)	0	0	2( 0.1)
落ち着きのなさ	1( 0.4)	1( 0.4)	0	0	0	2( 0.1)
譫妄	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
恐怖	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
気分動揺	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
神経過敏	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
睡眠障害	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	2( 0.8)	1( 0.3)	5( 1.4)	23( 7.5)	31( 2.0)
注入に伴う反応	0	0	1( 0.3)	0	23( 7.5)	24( 1.6)
アレルギー性輸血反応	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
挫傷	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
眼外傷	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
足骨折	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
低圧症	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
皮下血腫	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
創合併症	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
肝胆道系障害	3( 1.1)	3( 1.2)	3( 0.9)	7( 1.9)	9( 2.9)	25( 1.6)
高ビリルビン血症	0	3( 1.2)	1( 0.3)	4( 1.1)	3( 1.0)	11( 0.7)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
肝機能異常	2( 0.7)	0	0	0	2( 0.6)	4( 0.3)
中毒性肝炎	0	0	2( 0.6)	0	0	2( 0.1)
肝細胞損傷	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.3)	2( 0.1)
急性胆嚢炎	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
胆汁うっ滞	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
薬物性肝障害	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
肝脾腫大	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
肝障害	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
腎および尿路障害	3( 1.1)	4( 1.6)	0	13( 3.6)	5( 1.6)	25( 1.6)
急性腎障害	0	1( 0.4)	0	5( 1.4)	3( 1.0)	9( 0.6)
腎機能障害	2( 0.7)	0	0	2( 0.5)	1( 0.3)	5( 0.3)
慢性腎臓病	0	1( 0.4)	0	2( 0.5)	1( 0.3)	4( 0.3)
蛋白尿	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	2( 0.1)
腎不全	0	0	0	2( 0.5)	0	2( 0.1)
高窒素血症	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
膀胱痙縮	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
排尿困難	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
血尿	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
失禁	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
腎尿細管壊死	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
尿閉	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
免疫系障害	3( 1.1)	1( 0.4)	4( 1.2)	3( 0.8)	12( 3.9)	23( 1.5)
低γグロブリン血症	1( 0.4)	1( 0.4)	1( 0.3)	0	7( 2.3)	10( 0.7)
過敏症	0	0	1( 0.3)	3( 0.8)	3( 1.0)	7( 0.5)
薬物過敏症	1( 0.4)	0	1( 0.3)	0	0	2( 0.1)
免疫不全症	0	0	0	0	2( 0.6)	2( 0.1)
免疫抑制	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
季節性アレルギー	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
耳および迷路障害	4( 1.4)	4( 1.6)	0	6( 1.6)	0	14( 0.9)
回転性めまい	2( 0.7)	2( 0.8)	0	1( 0.3)	0	5( 0.3)
耳痛	0	1( 0.4)	0	2( 0.5)	0	3( 0.2)
聴力低下	1( 0.4)	0	0	2( 0.5)	0	3( 0.2)
耳鳴	1( 0.4)	0	0	1( 0.3)	0	2( 0.1)
耳そう痒症	0	1( 0.4)	0	0	0	1( 0.1)
良性、悪性および詳細不明の 新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1( 0.4)	0	0	6( 1.6)	0	7( 0.5)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	2( 0.5)	0	2( 0.1)

副作用の種類	発現症例数(%)					
	MMY3003 試験	MMY3004 試験	MMY3007 試験	MMY3008 試験	20160275 試験	合計
基底細胞癌	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
ボーエン病	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
びまん性大細胞型B細胞性 リンパ腫	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
エプスタイン・バーウイルス関連 リンパ増殖性障害	1( 0.4)	0	0	0	0	1( 0.1)
乳腺浸潤性小葉癌	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
乳頭腫	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
生殖系および乳房障害	0	0	0	2( 0.5)	2( 0.6)	4( 0.3)
勃起不全	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.3)	2( 0.1)
月経過多	0	0	0	0	1( 0.3)	1( 0.1)
前立腺炎	0	0	0	1( 0.3)	0	1( 0.1)
内分泌障害	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)
甲状腺機能低下症	0	0	1( 0.3)	0	0	1( 0.1)

MedDRA version 22.0

[承認時(MMY3003、MMY3004試験)、効能追加承認時(MMY3007試験)、用法用量追加承認時(MMY3008試験)、用法用量追加承認時(20160275試験)・合計]

### 部分集団別の有害事象発現状況<sup>35)</sup>

MMY3004試験、MMY3003試験、GEN503試験併合及びMMY1001試験のダラツムマブ(IV)併用群(DBd群、DLd群、DPd\*群)で認められた有害事象を解析した。ベースラインの腎機能を除く部分集団(年齢、性別、人種、肝機能の状況、地域)において、有害事象並びに重篤な有害事象の発現割合は10%未満の差であった。中等度腎機能障害の集団の重篤な有害事象の発現割合は58.5%(93/159例)であり、全体の46.4%(308/664例)よりも高かった。また、高度腎機能障害の集団に関しては患者が12例と少なかったため意味のある比較はできなかった。

\*DPd:ダラツムマブ(IV)、ボマリドミド及びデキサメタゾン

	解析対象症例数	有害事象の発現例数(%)	重篤な有害事象の発現例数(%)
全症例	664	656(98.8)	308(46.4)
年齢			
18~65歳未満	336	332(98.8)	140(41.7)
65~75歳未満	269	266(98.9)	135(50.2)
75歳以上	59	58(98.3)	33(55.9)
性別			
男性	382	378(99.0)	191(50.0)
女性	282	278(98.6)	117(41.5)
人種			
白人	527	519(98.5)	253(48.0)
その他	137	137(100.0)	55(40.1)
腎機能(CrCL)			
正常(90mL/min以上)	240	238(99.2)	99(41.3)
軽度腎機能障害(60~90mL/min未満)	249	245(98.4)	104(41.8)
中等度腎機能障害(30~60mL/min未満)	159	157(98.7)	93(58.5)
高度腎機能障害(30mL/min未満)	12	12(100.0)	10(83.3)
肝機能			
正常	570	563(98.8)	263(46.1)
肝機能障害*1	86	85(98.8)	39(45.3)
地域*2			
West EU+US+CAN	398	396(99.5)	190(47.7)
その他	266	260(97.7)	118(44.4)

\*1 NCI Organ Dysfunction criteriaによる軽度82例、中等度3例、重度1例

\*2 West EU+US+CAN:ベルギー、デンマーク、ギリシャ、オランダ、フランス、英国、スウェーデン、イタリア、スペイン、米国、カナダ  
 その他:オーストラリア、イスラエル、日本、韓国、トルコ、台湾、ポーランド、ブラジル、チェコ共和国、ハンガリー、メキシコ、ロシア、ウクライナ

(承認時までのMMY3004試験、MMY3003試験、GEN503試験、MMY1001試験を併合)

MMY2002試験、GEN501試験及びMMY1002試験併合のダラツムマブ(IV)16mg/kg群で認められた有害事象を解析した。部分集団別の有害事象の発現割合は、10%未満の差であった。腎機能別の部分集団では、ベースラインのCrCLが30mL/min未満の患者数が5例と少ないため、意味のある比較はできなかった。なお、ベースラインで軽度の肝機能障害を有する患者での重篤な有害事象の発現割合は42.9%(9/21例)であり、全体の32.1%(50/156例)よりも高い傾向にあったが、正常な肝機能を有する患者との比較で明らかな傾向は認められなかった。

	解析対象症例数	有害事象の 発現例数(%)	重篤な有害事象の 発現例数(%)
全症例	156	154(98.7)	50(32.1)
年齢			
18～65歳未満	86	86(100.0)	26(30.2)
65～75歳未満	54	52(96.3)	20(37.0)
75歳以上	16	16(100.0)	4(25.0)
性別			
男性	84	82(97.6)	24(28.6)
女性	72	72(100.0)	26(36.1)
人種			
白人	119	117(98.3)	40(33.6)
その他	37	37(100.0)	10(27.0)
腎機能(CrCL)			
60mL/min以上	95	94(98.9)	29(30.5)
30～60mL/min未満	56	56(100.0)	19(33.9)
30mL/min未満	5	4(80.0)	2(40.0)
肝機能			
正常	134	132(98.5)	40(29.9)
軽度肝機能障害*1	21	21(100.0)	9(42.9)
地域			
EU	40	39(97.5)	15(37.5)
北米、日本*2	116	115(99.1)	35(30.2)

\*1 NCI Organ Dysfunction criteriaによる軽度肝機能障害(total bilirubin $\leq$ ULN and AST $>$ ULN)

\*2 MMY1002試験の日本人5例のデータを組み入れた

(承認時までのMMY2002試験、GEN501試験、MMY1002試験を併合)



MMY3007試験のダラツムマブ(IV)併用群(DMPB群)で認められた有害事象を解析した。年齢の増加に伴い有害事象が増加する傾向が認められた。性別、人種及び地域別の部分集団において、有害事象並びに重篤な有害事象の発現割合は10%未満の差であった。ベースラインで腎機能障害を有する患者(CrCL 90mL/min未満)での重篤な有害事象の発現割合は43.4%(119/274例)であり、腎機能が正常な患者の32.2%(19/59例)よりも高い傾向が認められた。なお、白人以外の患者数(40例)及び肝機能障害を有する患者数(43例)が少なかったため、人種別及び肝機能別の部分集団解析の解釈には限界があった。

	解析対象症例数	有害事象の発現例数(%)	重篤な有害事象の発現例数(%)
全症例	333	321(96.4)	138(41.4)
年齢			
18～65歳未満	36	31(86.1)	10(27.8)
65～75歳未満	200	195(97.5)	76(38.0)
75歳以上	97	95(97.9)	52(53.6)
性別			
男性	152	144(94.7)	68(44.7)
女性	181	177(97.8)	70(38.7)
人種			
白人	293	281(95.9)	119(40.6)
その他	40	40(100.0)	19(47.5)
腎機能(CrCL)			
正常(90mL/min以上)	59	54(91.5)	19(32.2)
軽度腎機能障害(60～90mL/min未満)	136	134(98.5)	59(43.4)
中等度腎機能障害(30～60mL/min未満)	136	131(96.3)	58(42.6)
高度腎機能障害(30mL/min未満)	2	2(100.0)	2(100.0)
肝機能			
正常	287	276(96.2)	116(40.4)
肝機能障害*1	43	42(97.7)	21(48.8)
地域			
EU*2	286	274(95.8)	117(40.9)
その他	47	47(100.0)	21(44.7)

\*1 NCI Organ Dysfunction criteriaによる軽度(total bilirubin $\leq$ ULN and AST $>$ ULN or ULN $<$ total bilirubin $\leq$ 1.5 $\times$ ULN)、中等度(1.5 $\times$ ULN $<$ total bilirubin $\leq$ 3 $\times$ ULN)の患者。高度肝機能障害患者(total bilirubin $>$ 3 $\times$ ULN)は本試験には含まれていなかった。

\*2 トルコ、ロシアを含む

(承認時までのMMY3007試験)

MMY3008試験のダラツムマブ(IV)併用群(DLd群)で認められた有害事象を解析した。有害事象の発現率は100%であった。年齢区分別、性別、腎機能別及び地域別の重篤な有害事象の発現割合は、10%未満の差であった。なお、白人以外の患者数(30例)及び肝機能障害を有する患者数(31例)が少なかったため、人種別及び肝機能別の部分集団解析の解釈には限界があった。

	解析対象症例数	有害事象の 発現例数(%)	重篤な有害事象の 発現例数(%)
全症例	364	364(100.0)	229(62.9)
年齢			
75歳未満	207	207(100.0)	126(60.9)
75歳以上	157	157(100.0)	103(65.6)
性別			
男性	188	188(100.0)	121(64.4)
女性	176	176(100.0)	108(61.4)
人種			
白人	334	334(100.0)	210(62.9)
その他*1	30	30(100.0)	19(63.3)
腎機能(CrCL)			
正常(90mL/min以上)	61	61(100.0)	40(65.6)
軽度腎機能障害(60~90mL/min未満)	145	145(100.0)	91(62.8)
中等度腎機能障害(30~60mL/min未満)	151	151(100.0)	94(62.3)
高度腎機能障害(30mL/min未満)	7	7(100.0)	4(57.1)
肝機能			
正常	332	332(100.0)	209(63.0)
肝機能障害*2	31	31(100.0)	20(64.5)
地域			
北米	99	99(100.0)	62(62.6)
その他	265	265(100.0)	167(63.0)

\*1 白人以外、不明又は報告なしの人種を含む

\*2 肝機能障害は、軽度(total bilirubin $\leq$ ULN and AST $>$ ULN)又は(ULN $<$ total bilirubin $\leq$ 1.5 $\times$ ULN)、中等度(1.5 $\times$ ULN $<$ total bilirubin $\leq$ 3 $\times$ ULN)及び重度(total bilirubin $>$ 3 $\times$ ULN)を含む  
(承認時までのMMY3008試験)

20160275試験(CANDOR試験)のダラツムマブ(IV)併用群(DCd群)で認められた有害事象を解析した。有害事象の発現率は99.4%であった。年齢、性別、肝機能及び地域別の有害事象及び重篤な有害事象は10%未満の差であった。なお、腎機能別においては、部分集団間で被験者数にばらつきがあり、15mL/min以上30mL/min未満の患者数(5例)が特に少なかったため、結果の解釈には限界があった。

	解析対象症例数	有害事象の発現例数(%)	重篤な有害事象の発現例数(%)
全症例	308	306(99.4)	173(56.2)
年齢			
65歳未満	162	161(99.4)	85(52.5)
65歳以上	146	145(99.3)	88(60.3)
75歳未満	280	279(99.6)	157(56.1)
75歳以上	28	27(96.4)	16(57.1)
性別			
男性	174	174(100.0)	99(56.9)
女性	134	132(98.5)	74(55.2)
腎機能(CrCL)			
$\geq 15 \sim < 30$ mL/min	5	5(100.0)	4(80.0)
$\geq 30 \sim < 50$ mL/min	32	31(96.9)	25(78.1)
$\geq 50 \sim < 80$ mL/min	96	95(99.0)	47(49.0)
$\geq 80$ mL/min	174	174(100.0)	96(55.2)
肝機能			
正常	269	267(99.3)	146(54.3)
軽度	24	24(100.0)	15(62.5)
地域			
北米	21	21(100.0)	13(61.9)
欧州	203	201(99.0)	109(53.7)
アジア太平洋	84	84(100.0)	51(60.7)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤は赤血球上のCD38と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するために、ジチオスレイトール(DTT)処理(本剤と赤血球上のCD38との結合を阻害する)を考慮すること。Kell血液型抗原はDTT処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいてKell血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。<sup>1)</sup>[8.2参照]

12.2 本剤はヒトIgG $\kappa$ 型モノクローナル抗体であり、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgG $\kappa$ 型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効(CR)の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

1)Chapuy CI, et al.: Transfusion. 2016; 56: 2964-2972(doi:10.1111/trf.13789)

(解説)

12.1 本剤は赤血球上のCD38と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するための方法として、ジチオスレイトール(DTT)処理を考慮すること。Kell血液型抗原はDTT処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいてKell血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。

12.2 本剤は他のIgG1モノクローナル抗体と同様に、Mタンパクをモニタリングするために使用される血清蛋白電気泳動法及び免疫固定法のいずれでも検出される可能性がある。この干渉は、IgG1 $\kappa$ 型多発性骨髄腫患者において、完全奏効(CR)の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるので注意すること。臨床試験では、CR及びstringent CR(sCR)を正確に確認するため、本剤の干渉が疑われた場合、本剤を内因性M蛋白と区別する反射測定(DIRA: daratumumab-specific immunofixation reflex assay)を使用した。

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の投与には、ポリプロピレン、ポリエチレン又はポリ塩化ビニル(PVC)の皮下投与セットとステンレス鋼製の注射針を用いること。

14.1.2 本剤は、無菌環境下において、調製すること。

14.1.3 本剤を冷蔵庫から取り出し、15～30℃に戻しておくこと。未穿刺バイアルは、室温及び室内光下で最長24時間保管ができる。

14.1.4 注射針の詰まりを避けるために、投与直前に皮下注射針又は皮下投与セットをシリンジに取り付ける。

14.1.5 薬液入りシリンジを直ちに使用しない場合は、本剤調製後、室温及び室内光下で4時間まで保存することができる。

## 14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤投与前に粒子や変色の有無を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。
- 14.2.2 臍から左又は右に約7.5cmの腹部皮下に、本剤15mLを約3～5分かけて投与する。他の部位への投与はデータが得られていないため行わないこと。
- 14.2.3 同一部位への反復注射は行わないこと。
- 14.2.4 皮膚の発赤、挫傷、圧痛、硬結又は癬痕がある部位には注射しないこと。
- 14.2.5 患者が痛みを感じた場合は、注射速度を減速又は注射を中断する。減速しても痛みが軽減しない場合は、残りを左右逆側の腹部に投与することができる。
- 14.2.6 本剤投与中は、同一部位に他剤を皮下投与しないこと。
- 14.2.7 本剤は1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

(解説)

臨床試験で用いられた手順を基に設定している。本文の記載に従い適切に本剤の調製及び投与を行うこと。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与によりダラツムマブ(遺伝子組換え)に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.2%(1例)であり、この1例においては、ダラツムマブ(遺伝子組換え)に対する中和抗体を認めた。また、ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)に対する抗体産生が認められた患者の割合は、6.6%(41例)であった。

(解説)

再発又は難治性、及び未治療の多発性骨髄腫を対象とした臨床試験(MMY3012試験、MMY1004試験、MMY1008試験、MMY2040試験)、ならびに未治療の全身性ALアミロイドーシスを対象とした臨床試験(AMY3001試験)の解析結果に基づく。

本剤の投与を受けた患者のうち、抗ダラツムマブ抗体陽性が1例(単剤療法試験)に認められ、この1例で中和抗体が検出された。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

ダラツムマブの非臨床薬理試験については、ダラツムマブ点滴静注製剤の初回承認申請時の資料に基づいて既に評価されていることから、ダラツムマブ点滴静注製剤の結果を示す。

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

[ダラツムマブ]<sup>36)</sup>

心血管系、呼吸系及び中枢神経系に関する評価項目を、チンパンジー6週間反復静脈内投与毒性試験において評価した。

心血管系(心電図、血圧、脈拍数)、呼吸系(呼吸数)、中枢神経系(一般状態、体温)のいずれにおいても、ダラツムマブの投与に関連した有害な影響は認められなかった。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]<sup>37)</sup>

心血管系、呼吸系及び中枢神経系に関する評価項目を、カニクイザル39週間反復皮下投与毒性試験(回復期間4週間)において評価した。

心血管系(心電図、血圧)、呼吸系(呼吸数)、中枢神経系(一般状態)のいずれにおいても、rHuPH20の投与に関連した有害な影響は、最高用量の2mg/kg/週まで認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験<sup>38,39)</sup>

[ダラツムマブ]

- ・ヒト末梢血単核球(PBMC)増殖及びサイトカイン放出に対する作用<*in vitro*>

ヒトPBMCを用いた検討において、ダラツムマブは標的特異的なT細胞増殖及び標的に関連したサイトカイン放出を誘導しなかった。

- ・ヒト及びチンパンジーの血小板に対する結合<*in vitro*>

ヒト及びチンパンジーの血液試料を用いた検討において、血小板に対するダラツムマブの結合には種差が認められた。チンパンジー血小板に対するダラツムマブの結合は、1.23~100 µg/mLで約70%、0.05 µg/mLでは約8%であったのに対し、ヒト血小板に対するダラツムマブの結合は、100 µg/mLで約43%、3.7 µg/mLで約28%であり、0.05 µg/mLの低濃度においても結合率のそれ以上の減少はみられなかった。チンパンジーの血小板にはダラツムマブの結合部位があり、そのEC<sub>50</sub>値は約1 µg/mL付近であることが示された。一方、検討したダラツムマブの濃度範囲では結合が飽和せず、ダラツムマブのEC<sub>50</sub>値は算出できなかった。

- ・ヒト赤血球の溶血に対する作用<*in vitro*>

健康成人2例から採取した赤血球を用いた検討において、ダラツムマブによる溶血はみられなかった。

- ・様々な多発性骨髄腫治療薬とダラツムマブの併用による相互作用の可能性<*in vitro*>

新鮮分離多発性骨髄腫細胞及び骨髄腫細胞株(UM-9)において、レナリドミドの前処理によりダラツムマブの細胞傷害作用は増強が認められた。

また、多発性骨髄腫患者より採取した新鮮分離骨髄単核球細胞において、レナリドミド又はボルテゾミブの単独並びにレナリドミドとボルテゾミブの併用療法にダラツムマブを併用したところ、いずれの組み合わせの群でも多発性骨髄腫細胞に対する傷害作用の増強がみられた。さらに、レナリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの3剤併用療法又はメルファラン、プレドニゾン及びボルテゾミブの3剤併用療法とダラツムマブを併用したところ、それぞれの3剤併用療法と比べ、多発性骨髄腫細胞に対する傷害作用の増強がみられた。

以上より、既存の多発性骨髄腫治療薬とダラツムマブの併用は有用であり、併用による薬理効果の減弱はみられないことが示された。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

## 2. 毒性試験

ダラツムマブの毒性については、ダラツムマブ点滴静注製剤の初回承認申請時の資料に基づいて既に評価されていることから、ダラツムマブ点滴静注製剤の結果を示す。

### (1) 単回投与毒性試験

[ダラツムマブ]

該当資料なし

<参考：チンパンジーにおける検討><sup>38)</sup>

チンパンジー6週間反復静脈内投与毒性試験の一部として急性毒性を評価した。

チンパンジーにダラツムマブを5及び25mg/kgの用量で単回静脈内投与したとき、5mg/kg投与群(2例)のうち1例が死亡したことから、概略の致死量は5mg/kgであった。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

<参考：カニクイザルにおける検討><sup>40)</sup>

カニクイザル単回投与薬物動態試験(雌)の結果に基づいて評価した。

雌のカニクイザルにrHuPH20を最大3,300,000U/kgまで皮下又は静脈内投与したとき、一般状態、体重、血液凝固検査及び血液生化学検査に影響はみられなかった。

### (2) 反復投与毒性試験

[ダラツムマブ]<sup>36)</sup>

動物種	投与経路、 投与期間 (回復期間)	投与量	結果
チンパンジー 雌雄各2例 第1群：雌雄各1例 第2群：雌雄各1例	静脈内持続投与 6週間、1回/週間 (13又は15週)	第1群： 0→5(mg/kg/週) <sup>*1</sup> 第2群： 0→25(mg/kg/週) <sup>*2</sup>	≥5mg/kg/週： 気管粘液の産生増加、排便、好中球増加、APTT延長、 リンパ球・血小板・IgG・IgM減少 5mg/kg/週： 死亡(雌1例) 死亡例にみられた所見：サイトカイン放出反応(くしゃみ、TNF-α・IL-6・IFN-γ検出、気管及び鼻孔から泡沫状液体の大量排出) 25mg/kg/週： サイトカイン放出反応(くしゃみ、粘液産生増加)、粘膜蒼白、下痢、軟便、食欲低下 ・無毒性量：5mg/kg未満

\*1 溶媒投与の1週間後に、ダラツムマブ5mg/kgを30分間かけて静脈内持続投与(以後、1週間ごとにダラツムマブ5mg/kgを計6回、静脈内持続投与)。

\*2 5mg/kgの初回静脈内持続投与時にサイトカイン放出反応が認められ、雌1例が死亡したため、過剰なサイトカイン放出を予防する目的で、溶媒投与の2週間後にダラツムマブ10mgを静脈内にボーラスで前投与し、その24時間後にダラツムマブ25mg/kgを1時間かけて静脈内持続投与。ダラツムマブの2～6回目の静脈内持続投与時間は30分間。



[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]<sup>37,40)</sup>

動物種	投与経路、 投与期間 (回復期間)	投与量	結果
カニクイザル 雌雄各2例/群	皮下又は静脈内投与 7日間、1回/日	0、5mg/kg/日	rHuPH20に関連した有害な所見なし ・無毒性量：5mg/kg/日
カニクイザル 雌雄各6例/群 (回復期：雌雄各2例/群)	皮下投与 39週間、1回/週 (4週間)	0、0.02、0.2、2mg/kg/週	0.2、2mg/kg/週： 皮下血管周囲のリンパ形質細胞浸潤*  【回復期間】 2mg/kg/週： 皮下血管周囲のリンパ形質細胞浸潤* ・無毒性量：2mg/kg/週

\* 有害ではない所見

### (3) 遺伝毒性試験

[ダラツムマブ]

該当資料なし

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

### (4) がん原性試験

[ダラツムマブ]

該当資料なし

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

[ダラツムマブ]

該当資料なし

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]<sup>40)</sup>

#### 1) 受胎能に関する試験(カニクイザル)

カニクイザル39週間反復皮下投与毒性試験の結果に基づいて評価した。rHuPH20を2mg/kg/週までの用量で、週1回39週間皮下投与したが、雌の月経周期、雄の精巣サイズ、精子検査(精子の濃度、運動性及び形態)、黄体形成ホルモン値及び雌雄生殖器の病理組織学的検査に影響はみられなかった。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験(マウス)

マウス(雌、25例/群)にrHuPH20を0、3、9及び18mg/kg/日の用量で、妊娠6～15日に連日皮下投与した結果、胎児では9mg/kg/日以上群で後期吸収胚数の増加及び体重の減少が認められた。18mg/kg/日群においても母体毒性は認められなかったことから、母体及び胎児に対する無毒性量は、それぞれ18mg/kg/日、3mg/kg/日と判断した。

#### 3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(マウス)

マウス(雌、25例/群)にrHuPH20を0、3、6及び9mg/kg/日の用量で、妊娠6日～授乳20日に連日皮下投与した結果、母動物の生殖能、並びに出生児の生殖能、成長及び機能発達に及ぼすrHuPH20の影響は認められず、無毒性量は9mg/kg/日と判断した。

#### 4) 幼若動物を用いた試験(マウス)

幼若マウス(生殖発生毒性評価サブセット：雌雄、各30例/群、慢性毒性評価サブセット：雌雄、各25例/群)にrHuPH20を0及び1mg/kg/日の用量で、生後7～30日に連日皮下投与し、その後、生後129日(生殖発生毒性評価)又は生後241日(慢性毒性評価)まで週1回皮下投与した結果、生殖発生毒性評価サブセット、慢性毒性評価サブ

セットではいずれも成長、機能発達、雌雄の受胎能、生殖能、胎児発生にrHuPH20投与による有害な影響は認められなかった。

rHuPH20を投与した全ての動物に抗rHuPH20抗体の産生が認められ、中和抗体及び遺伝子組換え精子関連ヒアルロニダーゼに対する抗rHuPH20抗体の交差反応性が高頻度に認められた。

## (6)局所刺激性試験

[ダラツムマブ(チンパンジー)]<sup>36)</sup>

チンパンジー6週間反復投与試験において、静脈内持続投与後に認められた注射部位反応は、静脈穿刺に伴って通常みられる変化であった。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)(カニクイザル)]<sup>40)</sup>

rHuPH20を皮下投与したときの局所刺激性は、カニクイザルを用いた7日間反復投与毒性試験(皮下又は静脈内投与)、39週間反復投与毒性試験(皮下投与)の結果に基づいて評価したところ、rHuPH20の皮下又は静脈内投与による有害な局所刺激性は認められなかった。

[ダラツムマブ-ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)(ウサギ)]<sup>40)</sup>

ウサギに20mg/mLのダラツムマブと200又は1,000U/mLのrHuPH20を単回併用皮下投与した結果、rHuPH20の単独投与と比べて有害な局所刺激性は認められなかった。

## (7)その他の特殊毒性

### 1)組織交差反応性

[ダラツムマブ(*in vitro*)]<sup>41)</sup>

ダラツムマブとヒト組織及びチンパンジー組織との結合性を評価した。ダラツムマブとの特異的結合が認められた組織は、ほとんどがリンパ系組織であった。なお、いずれの種においてもダラツムマブとの結合が複数組織の細胞質に認められたが、モノクローナル抗体は細胞内へ移行しない。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)(*in vitro*)]<sup>39)</sup>

rHuPH20未投与患者から採取した血漿検体からアフィニティー精製したヒト抗PH20抗体、又はrHuPH20を800～6,400Uの用量で3～4週毎に皮下投与した患者から採取した血漿検体から検出されたヒト抗rHuPH20抗体を、ビオチン標識し、精巣、結腸及び心臓の正常ヒト組織に対する結合性を評価した結果、ヒト抗PH20抗体/ヒト抗rHuPH20抗体は精巣にのみ特異的な結合がみられた。

### 2)免疫毒性

[ダラツムマブ(チンパンジー)]<sup>36)</sup>

チンパンジー6週間反復投与試験において免疫毒性を評価した。

末梢血のフローサイトメトリーにおいて、25mg/kg群で単核球サブセットの細胞数の変化が最も高頻度に観察され、ダラツムマブ陽性ヘルパーT細胞(投与期間及び休薬期間)、NK細胞(休薬期間)及びB細胞(投与期間:一過性変化)の減少が認められた。骨髄のフローサイトメトリーにおいて、5及び25mg/kg群で単核球サブセットの細胞数の変化が観察されたが、ほとんどの変化に明らかな用量相関性は認められなかった。リンパ節のフローサイトメトリーにおいて、25mg/kg群で単核球サブセットの細胞数の変化が最も高頻度に観察された。ヘルパーTリンパ球、細胞傷害性/サブプレッサーTリンパ球、NK細胞及び白血球において、細胞サブセットの構成比にダラツムマブ投与による変化が認められ、ダラツムマブと結合する細胞と一致した。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

### 3)抗原性

[ダラツムマブ(チンパンジー)]<sup>36)</sup>

チンパンジー6週間反復投与試験において抗ダラツムマブ抗体は検出されなかった。

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)]

該当資料なし

#### 4) 生殖発生毒性に及ぼす抗ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)抗体の影響

[ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)(ウサギ)]<sup>40)</sup>

ヒトヒアルロニダーゼ(PH20)は、精子先体を含む成体雄の生殖器官に認められ、受精時に卵母細胞への精子の侵入を促進することが報告されている<sup>42,43)</sup>。組織交差反応性試験により、抗rHuPH20抗体は主に精巣に内在するPH20に影響を及ぼす可能性があると考えられたことから、ウサギを用いて抗rHuPH20抗体が受胎能及びF<sub>1</sub>出生児の発生・発育に及ぼす影響を評価した。

ウサギを用いた雌雄の受胎能、並びに胚・胎児発生及び出生後の発達に関する試験において、交配前及び交配中の雄全例、並びに交配前、妊娠及び授乳期間中の母動物に抗rHuPH20抗体の産生がみられたが、抗rHuPH20抗体は雄及び母動物の交配及び受胎能に影響を及ぼさなかった。母動物から胎児への抗rHuPH20抗体移行が妊娠20日にみられ、出生児では離乳後も抗rHuPH20抗体は持続していたが、抗rHuPH20抗体は出生児の離乳前及び離乳後の成長、成熟及び生殖能に影響を及ぼさなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ダラキューロ®配合皮下注 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品※

※注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ダラツムマブ(遺伝子組換え) 劇薬

ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)

### 2. 有効期間

有効期間：12ヵ月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照

### 5. 患者向け資材

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり(日本語版)：有り
- ・くすりのしおり(英語版)：有り
- ・RMPのリスク最小化活動のために作成された患者向け資材：患者IDカード  
（「I.概要に関する項目」、「XIII.備考 2.その他の関連資料」の項参照）
- ・その他患者向け資材：説明冊子「ダラキューロ®で多発性骨髄腫を治療される方へ」  
「ダラキューロ®で全身性ALアミロイドーシスを治療される方へ」

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ダラツムマブ(遺伝子組換え)ーダラザレックス®点滴静注100mg、ダラザレックス®点滴静注400mg

同効薬：イキサゾミブクエン酸エステル、エロツズマブ(遺伝子組換え)、カルフィルゾミブ、パノビノスタット乳酸塩、ボマリドミド、レナリドミド水和物、サリドマイド、ボルテゾミブ、イサツキシマブ(遺伝子組換え)

### 7. 国際誕生年月日

2020年5月1日(米国)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ダラキューロ®配合皮下注	2021年3月23日	30300AMX00250000	2021年5月19日	2021年5月19日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加及び用法及び用量追加 2021年8月25日

追加された効能又は効果

全身性ALアミロイドーシス

追加された用法及び用量

〈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15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

多発性骨髄腫 8年：2021年3月23日～2029年3月22日

全身性ALアミロイドーシス 10年：2021年8月25日～2031年8月24日(希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算コード
ダラキューロ <sup>®</sup> 配合皮下注	4291500A1023	4291500A1023	199148201	629914801

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Matsuda M, et al.: Amyloid., 10(2): 110-116, 2003 (PMID : 12964418) (J112614)
- 2) Shimojima Y, et al.: Amyloid., 12(1): 33-40, 2005 (PMID : 16076609) (J112615)
- 3) ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績  
(社内資料54767414MMY1008試験 承認時評価資料、2021年3月承認、CTD2.7.6.6) (J901290)
- 4) ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績  
(社内資料54767414MMY1004試験 承認時評価資料、2021年3月承認、CTD2.7.6.4/2.7.6.5) (J901299)
- 5) ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績  
(社内資料54767414MMY3012試験 承認時評価資料、2021年3月承認、CTD2.7.6.1/2.7.6.2) (J901288)
- 6) ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績  
(社内資料54767414MMY2040試験 承認時評価資料、2021年3月承認、CTD2.7.6.3) (J901289)
- 7) ダラツムマブの全身性ALアミロイドーシス患者に対する臨床成績  
(社内資料54767414AMY3001試験 承認時評価資料、2021年8月25日承認、CTD2.7.6.1) (J901324)
- 8) ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績  
(社内資料54767414MMY3008試験 承認時評価資料、2019年12月20日承認、CTD2.7.6.1) (J901265)
- 9) Facon T, et al.: N Engl J Med., 380: 2104-2115, 2019(承認時評価資料) (PMID : 31141632) (J111554)
- 10) ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績  
(社内資料54767414MMY3007試験 承認時評価資料、2019年8月22日承認、CTD2.7.6.1) (J901251)
- 11) ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績  
[社内資料20160275試験(CANDOR試験) 承認時評価資料、2020年11月、CTD2.7.3/2.7.4.2/2.7.6.1] (J9X0843)
- 12) ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績  
(社内資料54767414MMY3003試験 承認時評価資料、2017年9月27日承認、CTD2.7.6.1) (J901077)
- 13) Dimopoulos MA, et al.: N Engl J Med., 375: 1319-1331, 2016(承認時評価資料) (PMID : 27705267) (J107625)
- 14) ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績  
(社内資料54767414MMY3004試験 承認時評価資料、2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2) (J901078)
- 15) ダラツムマブの補体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績  
(社内資料GMB3003-003、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901086)
- 16) ダラツムマブの抗体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績  
(社内資料GMB3003-004、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901087)
- 17) ダラツムマブの抗体依存性細胞貪食作用に関する非臨床成績  
(社内資料GMB3003-115、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901088)
- 18) ダラツムマブのCD38酵素活性の調節作用に関する非臨床成績  
(社内資料GMB3003-013、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901089)
- 19) ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績  
(社内資料GMB3003-011、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901090)
- 20) ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績  
(社内資料GMB3003-116、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901091)
- 21) Overdijk MB, et al.: J Immunol., 197: 807-813, 2016 (PMID : 27316683) (J108215)
- 22) de Weers M, et al.: J Immunol., 186: 1840-1848, 2011 (PMID : 21187443) (J108214)
- 23) Overdijk MB, et al.: mAbs., 7: 311-321, 2015 (PMID : 25760767) (J108216)
- 24) ダラツムマブの結合特性に関する非臨床成績  
(社内資料GMB3003-002、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901092)
- 25) ダラツムマブの抗腫瘍効果に関する非臨床成績  
(社内資料GMB3003-007、2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2) (J901093)
- 26) Krejcik J, et al.: Blood., 128: 384-394, 2016 (PMID : 27222480) (J108217)
- 27) Frost GI.: Expert Opin Drug Deliv., 4(4): 427-440, 2007 (PMID : 17683255) (J111999)

- 28) Bookbinder LH, et al.: J Control Release., 114: 230–241, 2006 (PMID: 16876899) (J112326)
- 29) Locke KW, et al.: Drug Deliv., 26(1): 98–106, 2019 (PMID: 30744432) (J112327)
- 30) ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)の効果を裏付ける試験  
(社内資料, 2021年3月承認、CTD2.6.2.2) (J901291)
- 31) ダラツムマブの薬物動態学的特性(社内資料, 2021年3月承認、CTD2.7.2.3) (J901297)
- 32) ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)の薬物動態試験  
(社内資料, 2021年3月承認、CTD2.6.4) (J901298)
- 33) Mascelli MA, et al.: J Clin Pharmacol., 47: 553–565, 2007 (PMID: 17379759) (J108213)
- 34) Tabrizi MA, et al.: Drug Discov Today, 11: 81–88, 2006 (PMID: 16478695) (J083472)
- 35) ダラツムマブの部分集団別の有害事象発現状況  
(社内資料, 2017年9月27日承認、CTD2.7.4.6/2019年8月22日承認、CTD2.7.4.4/2019年12月20日承認、  
CTD2.7.4.4) (J901095)
- 36) ダラツムマブの反復投与毒性試験(社内資料, 2017年9月27日承認、CTD2.6.2/2.6.6) (J901097)
- 37) ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)の安全性薬理試験  
(社内資料, 2021年3月承認、CTD2.6.2.4) (J901292)
- 38) ダラツムマブの副次的薬理試験(社内資料, 2017年9月27日承認、CTD2.6.2.3) (J901096)
- 39) ダラツムマブの薬力学的相互作用試験(社内資料, 2017年9月27日承認、CTD2.6.2.5) (J901098)
- 40) ボルヒアルロニダーゼ アルファ(rHuPH20)単独投与及びダラツムマブとの併用投与による毒性試験  
(社内資料, 2021年3月承認、CTD2.4.4) (J901293)
- 41) ダラツムマブの組織交差反応性試験(社内資料, 2017年9月27日承認、CTD2.6.6.8) (J901099)
- 42) Martin-DeLeon PA.: Mol Cell Endocrinol., 250: 114–121, 2006 (PMID: 16420970) (J112328)
- 43) Lin Y, et al.: J Cell Biol., 125: 1157–1163, 1994 (PMID: 8195297) (J112329)
- 44) Shibayama H, et al.: Int J Hematol., 113: 112–121, 2021 (PMID: 32915384) (J112424)
- 45) Mateos MV, et al.: Lancet Haematol., 7: e370–e380, 2020 (PMID: 32213342) (J111952)
- 46) Chari A, et al.: Br J Haematol., 192(5): 869–878, 2021 (PMID: 33216361) (J112434)
- 47) ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績(社内資料54767414MMY3007試験) (J901323)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし



## ⅩⅡ. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ダラツムマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤は、2020年3月時点で、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する適応にて世界80以上の国又は地域で、未治療の多発性骨髄腫に対する適応にて世界50以上の国又は地域で承認されている。

本剤は、2020年5月に米国で、2020年6月に欧州で多発性骨髄腫に対する適応で承認され、2021年8月現在、以下に示す適応及び用量が承認されている。なお、2020年11月時点で、多発性骨髄腫に対する適応にて、世界7の国又は地域で承認されている。

本邦における皮下投与製剤の効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 4. 効能又は効果

○多発性骨髄腫

○全身性ALアミロイドーシス

#### 6. 用法及び用量

〈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15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg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。

〈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15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg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。

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。(2021年8月アクセス)

米国：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761145>

欧州：<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex>

#### 米国における承認状況(2021年7月改訂)

国名	米国
会社名	Janssen Biotech, Inc.
販売名	DARZALEX FASPRO(daratumumab and hyaluronidase-fihj) injection, for subcutaneous use
剤形・規格	15mLバイアル中、ダラツムマブ1,800mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ30,000単位含有
承認年月	2020年5月
効能又は効果	<p>1.1 多発性骨髄腫</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>自家造血幹細胞移植非適応な未治療の多発性骨髄腫患者に対する本剤、ボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾンとの併用療法</li> <li>自家造血幹細胞移植非適応な未治療の多発性骨髄腫患者及び少なくとも1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する本剤、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法</li> <li>自家造血幹細胞移植適応な未治療の多発性骨髄腫患者に対する本剤、ボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾンとの併用療法</li> <li>少なくとも1レジメン以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫患者に対する本剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法</li> <li>プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬の両剤に難治性の多発性骨髄腫患者に対する治療</li> </ul>

1.2 ALアミロイドーシス\*

効能又は効果

・未治療のALアミロイドーシス患者に対する本剤、ボルテゾミブ、シクロホスファミド及びデキサメタゾンとの併用療法

\*NYHAクラスⅢB若しくはⅣの心疾患又はMayoステージⅢBを有するALアミロイドーシス患者に対する治療は推奨されていない。

重要な投薬情報

DARZALEX FASPROは皮下投与のみとすること。

DARZALEX FASPROの投与時に前投薬及び後投薬を行うこと、投与に伴う反応を最小限にすること。

DARZALEX FASPROの投与開始前に患者のタイプを入力し、スクリーニングを行うこと。

推奨用量及びスケジュール(多発性骨髄腫)

DARZALEX FASPROの推奨用量は1,800mg/30,000単位(ダラツムマブ1,800mg及びヒアルロニダーゼ30,000単位)で、約3～5分かけて皮下投与する。DARZALEX FASPROを単剤療法又は併用療法として投与する場合の推奨投与スケジュールを表1、2、3及び4に示す。

単剤療法又はレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法(D-Rd)

DARZALEX FASPROを投与する場合は、表1に記載された投与スケジュールを使用すること。

- ・レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用(4週間サイクル)又は
- ・単剤療法

表1: レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法又は単剤療法の投与スケジュール(4週間サイクル)

週	スケジュール
1～8週	毎週(計8回投与)
9～24週 <sup>a</sup>	2週間隔(計8回投与)
25週以降、疾患進行まで <sup>b</sup>	4週間隔

a. 2週間隔投与スケジュールの初回投与は9週目  
b. 4週間隔投与スケジュールの初回投与は25週目

DARZALEX FASPROを併用療法の一部として投与する場合、臨床成績の項及び他剤の推奨用法・用量は添付文書を参照すること。

ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾンとの併用療法(D-VMP)

DARZALEX FASPROをボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾンと併用して投与する場合は、表2に記載された投与スケジュールを使用すること(6週間サイクル)。

表2: ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾンとの併用療法の投与スケジュール(6週間サイクル)

週	スケジュール
1～6週	毎週(計6回投与)
7～54週 <sup>a</sup>	3週間隔(計16回投与)
55週以降、疾患進行まで <sup>b</sup>	4週間隔

a. 3週間隔投与スケジュールの初回投与は7週目  
b. 4週間隔投与スケジュールの初回投与は55週目

DARZALEX FASPROを併用療法の一部として投与する場合、臨床成績の項及び他剤の推奨用法・用量は添付文書を参照すること。

用法及び用量

ボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾンとの併用療法(D-VTd)

DARZALEX FASPROをボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾンと併用して投与する場合は、表3の投与スケジュールを使用すること(4週間サイクル)。

表3: ボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾンとの併用療法の投与スケジュール(4週間サイクル)

治療段階	週	スケジュール
導入	1～8週	毎週(計8回投与)
	9～16週 <sup>a</sup>	2週間隔(計4回投与)
大量化学療法及びASCTのため中止		
地固め	1～8週 <sup>b</sup>	2週間隔(計4回投与)

a. 2週間隔投与スケジュールの初回投与は9週目

b. 2週間隔投与スケジュールの初回投与はASCT後の再投与時1週目

DARZALEX FASPROを併用療法の一部として投与する場合、他剤の推奨用法・用量は添付文書を参照すること。

ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法(D-Vd)

DARZALEX FASPROをボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用して投与する場合は、表4に記載された投与スケジュールを使用すること(3週間サイクル)。

表4: ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法の投与スケジュール(3週間サイクル)

週	スケジュール
1～9週	毎週(計9回投与)
10～24週 <sup>a</sup>	3週間隔(計5回投与)
25週以降、疾患進行まで <sup>b</sup>	4週間隔

a. 3週間隔投与スケジュールの初回投与は10週目

b. 4週間隔投与スケジュールの初回投与は25週目

DARZALEX FASPROを併用療法の一部として投与する場合、他剤の推奨用法・用量は添付文書を参照すること。

推奨用量及びスケジュール(ALアミロイドーシス)

ボルテゾミブ、シクロホスファミド及びデキサメタゾンとの併用療法(D-VCd)

DARZALEX FASPROをボルテゾミブ、シクロホスファミド及びデキサメタゾンと併用して投与する場合は、表5の投与スケジュールを使用すること(4週間サイクル)。

表5: ボルテゾミブ、シクロホスファミド及びデキサメタゾンとの併用療法の投与スケジュール(4週間サイクル)

週	スケジュール
1～8週	毎週(計8回投与)
9～24週 <sup>a</sup>	2週間隔(計8回投与)
25週以降、疾患進行又は最長2年まで <sup>b</sup>	4週間隔

a. 2週間隔投与スケジュールの初回投与は9週目

b. 4週間隔投与スケジュールの初回投与は25週目

DARZALEX FASPROを併用療法の一部として投与する場合、臨床成績の項及び他剤の推奨用法・用量は添付文書を参照すること。

DARZALEX FASPROを投与できなかった場合

予定通りDARZALEX FASPROを投与できなかった場合は、できる限り早くその投与を行い、投与スケジュールを適宜調整して投与間隔を維持すること。

用法及び用量

(2021年8月現在)

欧州における承認状況(2021年8月改訂)

国名	欧州																
会社名	Janssen Biologics B.V.																
販売名	DARZALEX 1,800 mg solution for injection																
剤形・規格	15mLバイアル中、ダラツムマブ1,800mg含有(ダラツムマブ 120mg/mL)																
承認年月	2020年6月																
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・(DARZALEX併用療法として)レナリドミド及びデキサメタゾン又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾンとの併用で、自家造血幹細胞移植非適応な未治療の多発性骨髄腫成人患者の治療</li> <li>・(DARZALEX併用療法として)ボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾンとの併用で、自家造血幹細胞移植適応な未治療の多発性骨髄腫成人患者の治療</li> <li>・(DARZALEX併用療法として)レナリドミド及びデキサメタゾン又はボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用で、1レジメン以上の前治療歴を有する多発性骨髄腫成人患者の治療</li> <li>・(DARZALEX単剤療法として)プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む前治療歴を有し、直近の治療に対して疾患進行を示した再発又は難治性の多発性骨髄腫成人患者の治療</li> </ul>																
用法及び用量	<p>DARZALEX皮下投与製剤は点滴静注を目的としていないため、規定された用量を皮下注射でのみ投与すること。</p> <p>DARZALEXの投与は医療従事者が行い、初回投与は蘇生設備が整った環境で行うこと。</p> <p>バイアルのラベルを確認して、処方通りに適切な製剤(点滴静注又は皮下投与製剤)及び用量が患者に投与されていることを確認することが重要である。</p> <p>現在ダラツムマブ点滴静注製剤の投与を受けている患者では、DARZALEX皮下注射液を次の投与予定日からダラツムマブ点滴静注製剤の代替として使用することができる。</p> <p>ダラツムマブの注入に伴う反応(IRR)のリスクを低減するため、注射前及び注射後に医薬品を投与すること。</p> <p><b>用量</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・単剤療法及びレナリドミドとの併用療法の投与スケジュール(4週サイクルレジメン)を表1に示す。DARZALEX皮下注射液の推奨用量は1,800mgであり、表1の投与スケジュールに従って約3～5分かけて投与する。</li> </ul> <p>表1:レナリドミドとの併用療法(4週サイクルレジメン)及び単剤療法の投与スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>週</th> <th>スケジュール</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1～8週</td> <td>毎週(計8回投与)</td> </tr> <tr> <td>9～24週<sup>a</sup></td> <td>2週間隔(計8回投与)</td> </tr> <tr> <td>25週以降、疾患進行まで<sup>b</sup></td> <td>4週間隔</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 2週間隔投与スケジュールの初回投与は9週目 b. 4週間隔投与スケジュールの初回投与は25週目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾンとの併用療法の投与スケジュール(6週サイクルレジメン)を表2に示す。DARZALEX皮下注射液の推奨用量は1,800mgであり、表2の投与スケジュールに従って約3～5分かけて投与する。</li> </ul> <p>表2:ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾンとの併用療法の投与スケジュール(6週サイクルレジメン)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>週</th> <th>スケジュール</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1～6週</td> <td>毎週(計6回投与)</td> </tr> <tr> <td>7～54週<sup>a</sup></td> <td>3週間隔(計16回投与)</td> </tr> <tr> <td>55週以降、疾患進行まで<sup>b</sup></td> <td>4週間隔</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 3週間隔投与スケジュールの初回投与は7週目 b. 4週間隔投与スケジュールの初回投与は55週目</p>	週	スケジュール	1～8週	毎週(計8回投与)	9～24週 <sup>a</sup>	2週間隔(計8回投与)	25週以降、疾患進行まで <sup>b</sup>	4週間隔	週	スケジュール	1～6週	毎週(計6回投与)	7～54週 <sup>a</sup>	3週間隔(計16回投与)	55週以降、疾患進行まで <sup>b</sup>	4週間隔
週	スケジュール																
1～8週	毎週(計8回投与)																
9～24週 <sup>a</sup>	2週間隔(計8回投与)																
25週以降、疾患進行まで <sup>b</sup>	4週間隔																
週	スケジュール																
1～6週	毎週(計6回投与)																
7～54週 <sup>a</sup>	3週間隔(計16回投与)																
55週以降、疾患進行まで <sup>b</sup>	4週間隔																

- ・ボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾンとの併用療法の投与スケジュール(4週サイクルレジメン)を表3に示す。DARAZALEX皮下注射液の推奨用量は1,800mgであり、表3の投与スケジュールに従って約3～5分かけて投与する。

表3: ボルテゾミブ、サリドマイド及びデキサメタゾンとの併用療法の投与スケジュール(4週サイクルレジメン)

治療段階	週	スケジュール
導入	1～8週	毎週(計8回投与)
	9～16週 <sup>a</sup>	2週間隔(計4回投与)
大量化学療法及びASCTによる中止		
地固め	1～8週 <sup>b</sup>	2週間隔(計4回投与)

- a. 2週間隔投与スケジュールの初回投与は9週目  
 b. 2週間隔投与スケジュールの初回投与はASCT後の再投与時1週目

用法及び用量

- ・ボルテゾミブとの併用療法の投与スケジュール(3週サイクルレジメン)を表4に示す。DARAZALEX皮下注射液の推奨用量は1,800mgであり、表4の投与スケジュールに従って約3～5分かけて投与する。

表4: ボルテゾミブとの併用療法の投与スケジュール(3週サイクルレジメン)

週	スケジュール
1～9週	毎週(計9回投与)
10～24週 <sup>a</sup>	3週間隔(計5回投与)
25週以降、疾患進行まで <sup>b</sup>	4週間隔

- a. 3週間隔投与スケジュールの初回投与は10週目  
 b. 4週間隔投与スケジュールの初回投与は25週目

投与漏れ

予定通りDARAZALEXを投与できなかつた場合は、できる限り早くその投与を行い、投与スケジュールを適宜調整して投与間隔を維持すること。

(2021年8月現在)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項は以下の記載の通りで、米国の添付文書及び欧州の SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SPC) の記載及びオーストラリアの分類とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。[9.4参照]

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

<米国の添付文書(2021年8月現在)>

#### 8.1 Pregnancy

##### Risk Summary

DARZALEX FASPRO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. The assessment of associated risks with daratumumab products is based on the mechanism of action and data from target antigen CD38 knockout animal models (*see Data*). There are no available data on the use of DARZALEX FASPRO in pregnant women to evaluate drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Animal reproduction studies have not been conducted.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

The combination of DARZALEX FASPRO and lenalidomide, thalidomide or pomalidomide is contraindicated in pregnant women, because lenalidomide, thalidomide and pomalidomide may cause birth defects and death of the unborn child. Lenalidomide, thalidomide and pomalidomide are only available through a REMS program. Refer to the lenalidomide, thalidomide or pomalidomide prescribing information on use during pregnancy.

##### Clinical Considerations

##### *Fetal/Neonatal Adverse Reactions*

Immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibodies are transferred across the placenta. Based on its mechanism of action, DARZALEX FASPRO may cause depletion of fetal CD38 positive immune cells and decreased bone density. Defer administering live vaccines to neonates and infants exposed to daratumumab *in utero* until a hematology evaluation is completed.

##### Data

##### *Animal Data*

DARZALEX FASPRO for subcutaneous injection contains daratumumab and hyaluronidase. Mice that were genetically modified to eliminate all CD38 expression (CD38 knockout mice) had reduced bone density at birth that recovered by 5 months of age. Data from studies using CD38 knockout animal models also suggest the involvement of CD38 in the regulation of humoral immune responses (mice), feto-maternal immune tolerance (mice), and early embryonic development (frogs).

No systemic exposure of hyaluronidase was detected in monkeys given 22,000 U/kg subcutaneously (12 times higher than the human dose) and there were no effects on embryo-fetal development in pregnant mice given

330,000 U/kg hyaluronidase subcutaneously daily during organogenesis, which is 45 times higher than the human dose.

There were no effects on pre- and post-natal development through sexual maturity in offspring of mice treated daily from implantation through lactation with 990,000 U/kg hyaluronidase subcutaneously, which is 134 times higher than the human doses.

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

There is no data on the presence of daratumumab and hyaluronidase in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Maternal immunoglobulin G is known to be present in human milk. Published data suggest that antibodies in breast milk do not enter the neonatal and infant circulations in substantial amounts. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child when DARZALEX FASPRO is administered with lenalidomide, thalidomide or pomalidomide, advise women not to breastfeed during treatment with DARZALEX FASPRO. Refer to lenalidomide, thalidomide or pomalidomide prescribing information for additional information.

### Data

#### *Animal Data*

No systemic exposure of hyaluronidase was detected in monkeys given 22,000 U/kg subcutaneously (12 times higher than the human dose) and there were no effects on post-natal development through sexual maturity in offspring of mice treated daily during lactation with 990,000 U/kg hyaluronidase subcutaneously, which is 134 times higher than the human doses.

## 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

DARZALEX FASPRO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

### Pregnancy Testing

With the combination of DARZALEX FASPRO with lenalidomide, thalidomide or pomalidomide, refer to the lenalidomide, thalidomide or pomalidomide labeling for pregnancy testing requirements prior to initiating treatment in females of reproductive potential.

### Contraception

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with DARZALEX FASPRO and for 3 months after the last dose. Additionally, refer to the lenalidomide, thalidomide or pomalidomide labeling for additional recommendations for contraception.

<欧州のSPC(2021年8月現在)>

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

### Women of child-bearing potential/Contraception

Women of child-bearing potential should use effective contraception during, and for 3 months after cessation of daratumumab treatment.

### Pregnancy

There are no human or animal data to assess the risk of daratumumab use during pregnancy. IgG1 monoclonal antibodies are known to cross the placenta after the first trimester of pregnancy. Therefore daratumumab should not be used during pregnancy unless the benefit of treatment to the woman is considered to outweigh the potential risks to the fetus. If the patient becomes pregnant while taking this medicine, the patient should be



informed of the potential risk to the fetus.

#### Breast-feeding

It is not known whether daratumumab is excreted into human or animal milk.

Maternal IgG is excreted in human milk, but does not enter the neonatal and newborn/infant circulations in substantial amounts as they are degraded in the gastrointestinal tract and not absorbed.

The effect of daratumumab on newborns/infants is unknown. A decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue DARZALEX therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

#### Fertility

No data are available to determine potential effects of daratumumab on fertility in males or females.

<オーストラリアの分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)(2021年8月現在)> : C

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

## (2)小児等への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項は以下の記載の通りで、米国の添付文書及び欧州のSPCでは安全性に加えて有効性も確立していないことが記載されている。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<米国の添付文書(2021年8月現在)>

#### 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of DARZALEX FASPRO in pediatric patients have not been established.

<欧州のSPC(2021年8月現在)>

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of DARZALEX in children aged below 18 years of age have not been established.

No data are available.

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・ 医療従事者向け資料：適正使用ガイド
- ・ 患者向け資料：患者IDカード
- ・ 輸血検査部門向け資料：輸血に関する注意点

詳細：<https://www.janssenpro.jp/product/drq/drq> (2021年8月アクセス)

