

## 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

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤

タービー®皮下注 3mg  
40mg

TALVEY® Subcutaneous Injection

トアルクエタマブ(遺伝子組換え)製剤

処方箋医薬品\* ※注意—医師等の処方箋により使用すること

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 <sup>注)</sup> 注)注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	タービー®皮下注 3mg: 1バイアル(1.5mL)中トアルクエタマブ(遺伝子組換え)3mg 含有 タービー®皮下注 40mg: 1バイアル(1.0mL)中トアルクエタマブ(遺伝子組換え)40mg 含有
一般名	和名:トアルクエタマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Talquetamab (Genetical Recombination) (JAN) talquetamab (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2025年6月24日 薬価基準収載年月日:2025年8月14日 販売開始年月日:2025年8月14日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元(輸入):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 (土・日・祝日及び会社休日を除く) 医薬品情報サイト: <a href="https://www.janssenpro.jp">https://www.janssenpro.jp</a>

本IFは2025年8月作成(第1版)の電子化された添付文書(以下、電子添文)の記載に基づき作成した。  
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。  
最新の「使用上の注意」の改訂のお知らせは2次元コードよりご覧ください。



# 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、「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に記載する項目及び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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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	6
4. 分子式及び分子量	8
5. 化学名(命名法)又は本質	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8
III. 有効成分に関する項目	9
1. 物理化学的性質	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9
IV. 製剤に関する項目	10
1. 剤形	10
2. 製剤の組成	10
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	13
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	18
VI. 薬効薬理に関する項目	39
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	39
2. 薬理作用	39
VII. 薬物動態に関する項目	53
1. 血中濃度の推移	53
2. 薬物速度論的パラメータ	56
3. 母集団(ポピュレーション)解析	56
4. 吸収	57
5. 分布	57
6. 代謝	57

7. 排泄.....	58
8. トランスポーターに関する情報.....	58
9. 透析等による除去率.....	58
10. 特定の背景を有する患者.....	58
11. その他.....	58
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目.....	59
1. 警告内容とその理由.....	59
2. 禁忌内容とその理由.....	59
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	59
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	59
5. 重要な基本的注意とその理由.....	59
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	60
7. 相互作用.....	62
8. 副作用.....	62
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	77
10. 過量投与.....	77
11. 適用上の注意.....	77
12. その他の注意.....	78
IX. 非臨床試験に関する項目.....	79
1. 薬理試験.....	79
2. 毒性試験.....	79
X. 管理的事項に関する項目.....	82
1. 規制区分.....	82
2. 有効期間.....	82
3. 包装状態での貯法.....	82
4. 取扱い上の注意.....	82
5. 患者向け資材.....	82
6. 同一成分・同効薬.....	82
7. 国際誕生年月日.....	82
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.....	82
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.....	83
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	83
11. 再審査期間.....	83
12. 投薬期間制限に関する情報.....	83
13. 各種コード.....	83
14. 保険給付上の注意.....	83
X I. 文献.....	84
1. 引用文献.....	84
2. その他の参考文献.....	85
X II. 参考資料.....	86
1. 主な外国での発売状況.....	86
2. 海外における臨床支援情報.....	88
X III. 備考.....	91
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.....	91
2. その他の関連資料.....	91

## 略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	米国移植細胞治療学会
AUC	area under the serum concentration versus time curve	血清中濃度—時間曲線下面積
AUC <sub>tau</sub>	area under the serum concentration -time curve during a dosing	投与間隔中の血清中濃度—時間曲線下面積
BCMA	B cell maturation antigen	B 細胞成熟抗原
CAR-T	chimeric antigen receptor T (cell)	キメラ抗原受容体発現 T (細胞)
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL <sub>0</sub>	total clearance at time 0	初回漸増投与直後の総クリアランス
C <sub>max</sub>	maximum drug concentration	最高血清中濃度
CR	complete response	完全奏効
C <sub>trough</sub>	trough concentration	トラフ濃度
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EC <sub>90</sub>	90% effective concentration	90%有効濃度
ECLIA	electrochemiluminescence-based immunoassay	電気化学発光免疫測定
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 item	-
EQ-5D-5L	EuroQol Five Dimensions Five Levels	5 段階質問票
FLC	free light chain	遊離軽鎖
GPRC5D	G protein-coupled receptor family C group 5-member D	G タンパク質共役型受容体クラス C グループ 5 メンバーD
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IFN- $\gamma$	interferon gamma	インターフェロン $\gamma$
IL	interleukin	インターロイキン
IMiD	immunomodulatory drug	免疫調節薬
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ISS	international staging system	国際病期分類
LAG-3	lymphocyte-activation gene-3	リンパ球活性化遺伝子-3
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MR	minimal response	軽度の奏効
MRD	minimal residual disease	微小残存病変
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	-
ORR	overall response rate	全奏効率
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PD	progressive disease	疾患進行
PD-1	programmed death-1	プログラム細胞死 1
PGIS	Patient Global Impression of Severity	-
QOL	quality of life	生活の質
Q2W	biweekly	2 週に 1 回
QW	weekly	週 1 回
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験推奨用法・用量
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログスケール
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
sBCMA	soluble BCMA	可溶性 BCMA

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
SC	subcutaneous	皮下
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
TIM-3	T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3	T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有タンパク質 3
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子 $\alpha$
T <sub>max</sub>	time to reach the maximum observed serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TTR	time to response	奏効までの期間

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

タービー®〔一般名：トアルクエタマブ（遺伝子組換え）〕（以下、本剤）は、多発性骨髄腫（MM）の細胞表面に発現する G タンパク質共役型受容体クラス C グループ 5 メンバー D（GPRC5D）及び T 細胞に発現する CD3 受容体を標的とするヒト化免疫グロブリン（Ig）G4 二重特異性抗体である。

GPRC5D は、MM 細胞で高発現している。本剤は、CD3 陽性 T 細胞を GPRC5D 発現 MM 細胞の近傍に動員することで T 細胞を活性化し、MM 細胞に対する傷害を誘導することから、MM に対して有効な治療薬になると考えられる。

本剤の臨床開発は米国及び欧州で開始された。免疫調節薬（IMiD）、プロテアソーム阻害剤（PI）及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤（抗 CD38 抗体製剤）を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験（MMY1001 試験）が実施され、本試験には日本からも参加した。

本試験成績に基づき、米国では 2023 年 8 月に「PI 阻害剤、IMiD 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 4 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の成人多発性骨髄腫患者の治療」を効能又は効果として、2 種類の用法及び用量（0.4mg/kg の週 1 回皮下投与及び 0.8mg/kg の 2 週に 1 回皮下投与の単剤療法）が承認された。EU では、2023 年 8 月に「免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有し、前回治療時に病勢進行が認められた再発又は難治性の成人多発性骨髄腫患者の単剤治療」を効能又は効果として、米国と同様に 2 種類の用法及び用量が承認された。

また、本邦では IMiD、PI 及び抗 CD38 抗体製剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象とした国内第 I 相試験（MMY1003 試験）が実施された。MMY1001 試験及び MMY1003 試験の成績に基づき、2025 年 6 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」を効能又は効果として、2 種類の用法及び用量の製造販売承認を取得した。

なお、本剤は、2024 年 3 月に厚生労働省から希少疾病用医薬品の指定を受けている〔（R5 薬）第 598 号〕。

## 2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、骨髄腫細胞や形質細胞の細胞膜上に発現する G タンパク質共役型受容体クラス C グループ 5 メンバー D (GPRC5D) 及び T 細胞の細胞膜上に発現する CD3 に対するヒト免疫グロブリン (Ig) G-4PAA\* 二重特異性モノクローナル抗体製剤である。

\* Immunoglobulin G4-proline, alanine, alanine (ヒト免疫グロブリン G4-プロリン、アラニン、アラニン)

(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

2. 本剤は、体重に基づいて用量を算出する皮下投与製剤である。

(「V.3.用法及び用量」の項参照)

3. 本剤は、継続投与期において、週に 1 回投与\*<sup>1</sup> 又は 2 週に 1 回投与\*<sup>2</sup> の 2 つの投与スケジュールがある。いずれかの投与スケジュールを選択し投与する。

\*<sup>1</sup> 漸増期は、1 日目に 0.01mg/kg、その後は 2~4 日の間隔で 0.06mg/kg、0.4mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。

\*<sup>2</sup> 漸増期は、1 日目に 0.01mg/kg、その後は 2~4 日の間隔で 0.06mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。

(「V.3.用法及び用量」の項参照)

4. 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 I / II 相試験 (MMY1001 試験) 第 II 相パートの主要評価項目である全奏効率 (ORR) は、免疫調節薬 (IMiD)、プロテアソーム阻害剤 (PI) 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤 (抗 CD38 抗体製剤) を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴、及び T 細胞リダイレクト療法\*<sup>1</sup> による前治療歴の有無別に患者を登録した 4 つの各コホートで以下のとおりであった。

主解析 (海外データ及び国内データを含む)

	IMiD、PI 及び抗 CD38 抗体製剤を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴	T 細胞リダイレクト療法* <sup>1</sup> による前治療歴	継続投与期* <sup>2</sup> における本剤の投与間隔	追跡期間 中央値* <sup>3</sup> 、月	主要評価項目 ORR、 %[95%CI]
コホート A (海外データ)	あり	なし	0.4mg/kg を 週に 1 回 投与* <sup>4</sup>	10.81	73.0% (検証的解析結果) (89/122 例) [64.2, 80.6]
コホート B (海外データ)	あり	あり	0.4mg/kg を 週に 1 回 投与* <sup>4</sup>	6.97	64.7% (検証的解析結果) (22/34 例) [46.5, 80.3]
コホート C (海外データ)	あり	なし	0.8mg/kg を 2 週に 1 回 投与	4.70	50.5% (55/109 例) [40.7, 60.2]
日本人コホート (国内データ)	あり	なし	0.4mg/kg を 週に 1 回 投与* <sup>4</sup>	9.23	77.8% (28/36 例) [60.8, 89.9]

\*<sup>1</sup> キメラ抗原受容体発現 T 細胞 (CAR-T 細胞) 療法又は二重特異性抗体等

\*<sup>2</sup> 本試験における本剤の投与は漸増投与期と継続投与期の 2 つの投与期で構成された。

\*<sup>3</sup> 主解析のクリニカルカットオフ (CCO) 日: 2022 年 5 月 16 日 (コホート A、B、C)、2024 年 5 月 6 日 (日本人コホート)

\*<sup>4</sup> 完全奏効 (CR) 以上の奏効が 6 ヶ月以上認められ、治験依頼者が承認した場合、次のサイクル開始時より本剤 0.8mg/kg を 2 週に 1 回皮下投与に変更可能とした。

(「V.5.(4)1有効性検証試験」の項参照)

※ 特性 4 の MMY1001 試験 第 II 相パート コホート C の臨床成績には、漸増期において国内承認外の用法及び用量である 0.3mg/kg での投与が含まれる。

5. 重大な副作用として、サイトカイン放出症候群、神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）含む）、運動失調、感染症、血球減少が報告されている。主な副作用は、味覚不全、爪の障害、皮膚障害、発疹、疲労、体重減少等でした。

（「Ⅷ.8.副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

本剤は、体重に基づいて用量を算出する皮下投与製剤である。

〈継続投与期に週に1回投与の用法及び用量：A法〉

- ・漸増期：1日目に0.01mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kgの順に皮下投与する。
- ・継続投与期：0.4mg/kgを1週間間隔で投与する。

〈継続投与期に2週に1回投与の用法及び用量：B法〉

- ・漸増期：1日目に0.01mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kgの順に皮下投与する。
- ・継続投与期：0.8mg/kgを2週間間隔で投与する。

（「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照）

### 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材、 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材	有	医療従事者向け資材：適正使用ガイド 患者向け資材：患者カード （「ⅩⅢ. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は、2024年3月21日に「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：（R5薬）第598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

緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

## 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>・サイトカイン放出症候群</li> <li>・神経学的事象(免疫エフェクター一細胞関連神経毒性症候群(ICANS)含む)</li> <li>・感染症</li> <li>・血球減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・運動失調等の小脳障害</li> <li>・免疫原性</li> </ul>	該当なし
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>・市販直後調査</li> <li>・特定使用成績調査</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画の概要
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>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供</li> <li>・患者向け資材(患者カード)の作成と提供</li> <li>・使用条件の設定</li> </ul>

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/iyakuDetail/GeneralList/4291480>

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

- (1) 和名  
タービー<sup>®</sup>皮下注3mg、タービー<sup>®</sup>皮下注40mg
- (2) 洋名  
TALVEY<sup>®</sup> Subcutaneous Injection
- (3) 名称の由来  
不明

### 2. 一般名

- (1) 和名(命名法)  
トアルクエタマブ(遺伝子組換え)(JAN)
- (2) 洋名(命名法)  
Talquetamab (Genetical Recombination) (JAN)、talquetamab (INN)
- (3) ステム  
モノクローナル抗体:-mab

### 3. 構造式又は示性式

トアルクエタマブは、445個のアミノ酸残基からなる抗GPCR5D-H鎖( $\gamma$  4鎖)1本、214個のアミノ酸残基からなる抗GPCR5D-L鎖( $\kappa$  鎖)1本、452個のアミノ酸残基からなる抗CD3 $\epsilon$ -H鎖( $\gamma$  4鎖)1本及び215個のアミノ酸残基からなる抗CD3 $\epsilon$ -L鎖( $\lambda$  鎖)1本で構成される糖タンパク質である。

トアルクエタマブのアミノ酸配列(H鎖及びL鎖)

#### 抗 GPCR5D-H 鎖

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYSFT	GYTMNWVRQA	PGQGLEWMGL	50
INPYNSDTNY	AQKLQGRVTM	TTDTSTSTAY	MELRSLRSDD	TAVYYCARVA	100
LRVALDYWGQ	GTLVTVSSAS	TKGPSVFPLA	PCSRSTSEST	AALGCLVKDY	150
FPEPVTVSWN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVVTVP	SSSLGTKTYT	200
CNVDHKPSNT	KVDKRVESKY	GPPCPPCPAP	EAAGGPSVFL	FPPKPKDTLM	250
ISRTPEVTCV	VVDVSQEDPE	VQFNWYVDGV	EVHNAKTKPR	EEQFNSTYRV	300
VSVLTVLHQD	WLNKEYKCK	VSNKGLPSSI	EKTISKAKGQ	PREPQVYTLP	350
PSQEEMTKNQ	VSLTCLVKGF	YPSDIAVEWE	SNGQPENNYK	TTPPVLDSDG	400
SFFLYSRLTV	DKSRWQEGNV	FSCSVMEAL	HNHYTQKSLS	LSLGK	445

#### 抗 GPCR5D-L 鎖

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCKASQNV	THVGWYQQK	GKAPKRLIYS	50
ASYRYSGVPS	RFGSGSGTE	FTLTISNLQ	EDFATYYCQ	YNRYPYTFGQ	100
GTKLEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

抗 CD3 $\epsilon$ -H 鎖

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFN	TYAMNWRQA	PGKGLEWVAR	50
IRSKYNNYAT	YYAASVKGRF	TISRDDSKNS	LYLQMNSLKT	EDTAVYYCAR	100
HGNFGNSYVS	WFAYWGQGTL	VTVSSASTKG	PSVFPLAPCS	RSTSESTAAL	150
GCLVKDYFPE	PVTVSWNSGA	LTSGVHTFPA	VLQSSGLYSL	SSVVTVPSSS	200
LGTKTYTCNV	DHKPSNTKVD	KRVESKYGPP	CPPCPAPEAA	GGPSVFLFPP	250
KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSQEDPEVQF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ	300
FNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN	GKEYKCKVSN	KGLPSSIEKT	ISKAKGQPRE	350
PQVYTLPPSQ	EEMTKNQVSL	TCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTP	400
PVLDSGDSFL	LYSKLTVDKS	RWQEGNVFSC	SVMHEALHNN	YTQKSLSLSL	450
GK					452

抗 CD3 $\epsilon$ -L 鎖

QTVVTQEPSL	TVSPGGTVTL	TCRSSTGAVT	TSNYANWVQQ	KPGQAPRGLI	50
GGTNKRAPGT	PARFSGSLLG	GKAALTLSGV	QPEDEAEYYC	ALWYSNLWVF	100
GGGTKLTVLG	QPKAAPSVTL	FPPSSEELQA	NKATLVCLIS	DFYPGAVTVA	150
WKADSSPVKA	GVETTTPSKQ	SNNKYAASSY	LSLTPEQWKS	HRSYSCQVTH	200
EGSTVEKTVA	PTECS				215

抗GPRC5D-H 鎖Q1:ピログルタミン酸;抗CD3 $\epsilon$ -L 鎖Q1:部分的ピログルタミン酸;抗GPRC5D-H 鎖N295, 抗CD3 $\epsilon$ -H 鎖N302:糖鎖結合;抗GPRC5D-H 鎖K445, 抗CD3 $\epsilon$ -H 鎖K452:部分的プロセッシング;抗GPRC5D-H 鎖C132-抗GPRC5D-L 鎖C214, 抗CD3 $\epsilon$ -H 鎖C139-抗CD3 $\epsilon$ -L 鎖C214, 抗GPRC5D-H 鎖C224-抗CD3 $\epsilon$ -H 鎖C231, 抗GPRC5D-H 鎖C227-抗CD3 $\epsilon$ -H 鎖C234:ジスルフィド結合

トアルクエタマブの主な糖鎖構造



#### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{6410}H_{9912}N_{1716}O_{2009}S_{45}$  (タンパク質部分、4本鎖)

分子量: 約147,000

#### 5. 化学名(命名法)又は本質

トアルクエタマブは、GPCR5D及びCD3 $\epsilon$ 鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗GPCR5D-H鎖及び抗CD3 $\epsilon$ -H鎖はいずれもヒトIgG4に由来する。抗GPCR5D-H鎖の3つのアミノ酸残基が置換(S226P、F232A、L233A)され、抗CD3 $\epsilon$ -H鎖の5つのアミノ酸残基が置換(S233P、F239A、L240A、F410L、R414K)されている。トアルクエタマブは、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞により産生される。

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

JNJ-64407564

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

色の比較液B3、BY3及びY3より濃くない液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH:4.9～5.5

#### 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

確認試験法:ドットプロット法、イオン交換クロマトグラフィー、ペプチドマップ法

定量法(含量):紫外可視吸光度測定法(波長:280nm)

## 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～淡黄色の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:4.9～5.5

浸透圧比:約1(生理食塩液に対する比)

(5) その他

本剤は防腐剤を含まず、無菌ろ過を含む無菌工程により製造される。

### 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		タービー®皮下注3mg	タービー®皮下注40mg
有効成分	トアルクエタマブ(遺伝子組換え) <sup>注)</sup>	(1バイアル中) 3mg/1.5mL	(1バイアル中) 40mg/1.0mL
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	2.3mg	1.5mg
	氷酢酸	0.36mg	0.24mg
	精製白糖	120mg	80mg
	ポリソルベート 20	0.6mg	0.4mg
	エデト酸ナトリウム水和物	0.03mg	0.02mg

注) 本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物、汚染物質(微生物及びエンドトキシン)、ニトロソアミン不純物、元素不純物

## 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2～8℃	24ヵ月	一次包装形態 <sup>a</sup>	規格内
光安定性試験	総照度120万lux・hr以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m <sup>2</sup> 以上、25℃		遮光 (二次包装形態 <sup>b</sup> )	規格内

製品規格:タービー皮下注<sup>®</sup>3mg及びタービー皮下注<sup>®</sup>40mg

測定項目:性状、pH、純度、不溶性微粒子、生物活性、含量等

a:市販用の一次包装(無色ガラス製バイアルに充てんされ、ゴム栓及びフリップオフキャップ付アルミニウム製シールで密栓)

b:市販用の二次包装、及び市販用の二次包装にアルミオーバーラップしたもの。

## 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

該当資料なし

(2) 包装

〈タービー<sup>®</sup>皮下注3mg〉

1.5mL [1バイアル]

〈タービー<sup>®</sup>皮下注40mg〉

1.0mL [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	無色ガラス
フリップオフキャップ付シール	アルミニウム

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

再発又は難治性の多発性骨髄腫(標準的な治療が困難な場合に限る)

〔解説〕

トアルクエタマブ(遺伝子組換え)(以下、本剤)の再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する単剤療法の有効性及び安全性は、主に国際共同第 I / II 相試験(MMY1001試験)の第 II 相におけるコホートA、B及びC並びに日本人コホート、国内第 I 相試験(MMY1003試験)の結果に基づき、本剤の効能又は効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫(標準的な治療が困難な場合に限る)」と設定した。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

- |  |
|--|
| <p>5.1 本剤による治療は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。[17.1.1 参照]</p> <p>5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。[17.1.1 参照]</p> |
|--|

〔解説〕

MMY1001 試験のコホート A 及び C 並びに日本人コホートでは、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴を有し、T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした。MMY1001 試験のコホート B では、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴を有し、T 細胞リダイレクト療法による治療歴がある再発又は難治性の MM 患者を対象としたことから、本剤の対象患者を明確にするために設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはトアルクエタマブ(遺伝子組換え)として、以下のA法又はB法で投与する。

A法:漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2~4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4mg/kgを1週間間隔で皮下投与する。

B法:漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2~4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8mg/kgを2週間間隔で皮下投与する。

〔解説〕

本剤は希釈が不要であり、調製済みの注射液である。本剤皮下注3mgは漸増用量1(0.01mg/kg)及び漸増用量2(0.06mg/kg)の投与のみに、本剤皮下注40mgは漸増用量3(0.4mg/kg)、治療用量(0.4mg/kg)及び治療用量(0.8mg/kg)の投与のみに使用すること。濃度の異なるバイアルを混ぜて使用することはできない。(「VIII.11.適用上の注意」の項参照)

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、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 I / II 相試験(MMY1001試験)、及び再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 I 相試験(MMY1003試験)の結果に基づき設定した。

#### 【治療用量の設定根拠】

国際共同第 I / II 相試験(MMY1001試験)における第 I 相パート1(用量漸増パート)の用量漸増は、modified continual reassessment methodに基づき、各用量での安全性、薬物動態(PK)、薬力学及びそ

他のバイオマーカーデータを含む全データを用いて治験評価委員会が決定した。第 I 相パート1では、本剤を静脈内又は皮下投与で漸増投与し、推定第 II 相パート推奨用法・用量 (RP2D) として 0.405mg/kg を週に 1 回皮下投与 (0.01 及び 0.06mg/kg を漸増投与後、治療用量として 0.405mg/kg を週に 1 回皮下投与) 又は 0.8mg/kg を 2 週に 1 回皮下投与 (0.01、0.06 及び 0.3mg/kg を漸増投与後、治療用量として 0.8mg/kg を 2 週に 1 回皮下投与) を選択した。第 I 相パート2 (用量拡大パート) では、本剤を推定 RP2D で投与したときの安全性及び予備的な抗腫瘍効果を評価した。第 I 相パートの安全性、有効性、PK 及び薬力学データに基づき、本剤の 2 種類の RP2D (0.01 及び 0.06mg/kg を漸増投与後、治療用量として 0.4mg/kg を週に 1 回皮下投与、又は 0.01、0.06 及び 0.3mg/kg を漸増投与後、治療用量として 0.8mg/kg を 2 週に 1 回皮下投与) を決定した。推定 RP2D の 0.405mg/kg は、薬剤調製時の負担軽減及び用量調整過誤の防止のため、RP2D では 0.4mg/kg に変更した。第 II 相パートでは、本剤を RP2D で投与したときの有効性及び安全性を治療歴及び本剤の用法・用量別に設定した 4 つのコホート (日本人コホートを含む) で評価し、2 種類の RP2D の適切性が支持される結果が得られた。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

国内第 I 相試験 (MMY1003 試験) では、本剤 0.4mg/kg を週に 1 回皮下投与及び 0.8mg/kg を 2 週に 1 回皮下投与で用量制限毒性 (DLT) は認められず、MMY1001 試験で選択された RP2D の日本人患者における忍容性が確認された。(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

[参考]

MMY1001 試験 (第 II 相パート) 及び MMY1003 試験では、本剤の治療用量の投与間隔を、0.4mg/kg 投与では少なくとも 5 日間、0.8mg/kg 投与では少なくとも 10 日間空けていた。

#### 【漸増投与の設定根拠】

漸増投与の間隔及び漸増投与と治療用量の初回投与との間隔は、これらの期間で高頻度に認められるサイトカイン放出症候群の発現時期の中央値 (2.0 日) を避け、可能な限り早く治療用量に到達するために 2~4 日と設定した。漸増投与の各用量は、MMY1001 試験の第 I 相で検討した漸増用量に基づき設定した。初回漸増投与の用量は、Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群が発現した場合、その用量より 1 段階以上低い用量レベルを選択することとし、得られている安全性、PK 及び薬力学データに基づき治験評価委員会が決定した。その後の漸増投与の用量は、以下を考慮して、得られている最新のデータに基づき治験評価委員会が決定した。

- ・複数の漸増投与を設定する場合、初回漸増投与の用量は、3 例以上の評価可能な患者において DLT 及び Grade 3 のサイトカイン放出症候群が発現していない用量とする。
- ・複数の漸増投与を設定する場合、漸増投与の用量及びスケジュールは、得られたデータ及び累積曝露量-安全性評価に基づき設定する。
- ・安全性、PK 及び薬力学データの結果を考慮して、漸増投与又は投与スケジュールを変更する。

本剤 0.8mg/kg を 2 週に 1 回皮下投与する場合における 3 回目の漸増用量は RP2D では 0.3mg/kg であったが、投与過誤のリスクを減少させるため、本剤 0.4mg/kg を週に 1 回皮下投与する場合における 3 回目の投与量と同じ 0.4mg/kg に変更した。最終母集団薬物動態モデルを用いて変更前後の用量を比較したところ、本剤の濃度推移が同様であったこと、安全性の曝露反応解析においてサイトカイン放出症候群の発現割合が漸増投与後の  $C_{max}$  と関連しないことが示された。本剤 0.01 及び 0.06mg/kg を投与後、3 回目の投与を 0.4mg/kg とする場合の安全性及び有効性は、MMY1001 試験の第 II 相コホート A 及び日本人コホートで検討され、0.8mg/kg を 2 週に 1 回皮下投与する場合における 3 回目の投与量を 0.3mg/kg から 0.4mg/kg に増量しても明らかな安全性上の懸念は想定されなかったことから、この漸増用量の変更は安全性に影響を及ぼさないと想定された。また、MMY1001 試験及び MMY1003 試験において、3 回目の漸増投与時にサイトカイン放出症候群の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

[参考]

MMY1001 試験(第Ⅱ相パート)及び MMY1003 試験では、漸増期は、副作用の回復期間を考慮して、前回投与からの間隔を最大 7 日まで延長することができた。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群を軽減させるため、漸増期の投与については、本剤投与開始 1～3 時間前に副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。[1.2、8.1、11.1.1 参照]
- 7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬又は中止すること。

##### 副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

副作用		重症度 <sup>注)</sup>	処置
サイトカイン放出症候群		Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
		Grade 3(初発)	回復するまで休薬する。48 時間以上持続する場合は投与を中止する。
		Grade 3(再発)又は Grade 4	投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群		Grade 1、2 又は 3(初発)	回復するまで休薬する。
		Grade 3(再発)又は Grade 4	投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を除く神経毒性		Grade 1	回復するまで休薬する。
		Grade 2 又は 3(初発)	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
		Grade 3(再発)又は Grade 4	投与を中止する。
感染症	漸増期	全 Grade	回復するまで休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
血液学的毒性		好中球数が 500/ $\mu$ L 未満	好中球数が 500/ $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
		発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上になり、解熱するまで休薬する。
		ヘモグロビンが 8g/dL 未満	ヘモグロビンが 8g/dL 以上になるまで休薬する。
		血小板数が 25,000/ $\mu$ L 未満 血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 以下で、かつ出血を伴う	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上になり、出血が治まるまで、休薬する。
口腔毒性		全 Grade	回復するまで休薬する、又は、投与頻度を減らすこと(週 1 回投与から 2 週に 1 回投与、2 週に 1 回ではなく 4 週に 1 回)を検討する。
その他の非血液学的毒性		Grade 3 又は 4	Grade 1 以下又はベースラインに改善するまで休薬する。

注) サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の Grade は ASTCT2019 に準じ、サイトカ

イン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群以外の副作用の Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

7.4 副作用等の理由による休薬後に本剤を再開する場合は、下表を参考に投与すること。以降は、用法及び用量の投与スケジュールに準じること。サイトカイン放出症候群発現による休薬の場合は、本剤投与開始 1～3 時間前に前投与（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤）を行うこと。サイトカイン放出症候群発現以外による休薬の場合は、下表を参考に前投与を行うこと。

休薬後に再開する場合の用量

	休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
A 法	漸増用量 1 (0.01mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	漸増用量 2 (0.06mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (0.4mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		1 週間 (7 日) を超え、 4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	治療用量 (0.4mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.4mg/kg) で投与する。
		5 週間 (35 日) を超え、 8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	B 法	漸増用量 1 (0.01mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬
1 週間 (7 日) を超える休薬			漸増用量 1 (0.01mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 2 (0.06mg/kg)		1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		1 週間 (7 日) を超え、 4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 3 (0.4mg/kg)		1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		1 週間 (7 日) を超え、 5 週間 (35 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		5 週間 (35 日) を超え、 8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。

B 法 (続き)	治療用量(0.8mg/kg)	5 週間(35 日)以内の休薬	治療用量(0.8mg/kg)で 投与する。
		5 週間(35 日)を超え、 8 週間(56 日)以内の休薬	漸増用量 3(0.4mg/kg)で 投与する <sup>注)</sup> 。
		8 週間(56 日)を超える休薬	漸増用量 1(0.01mg/kg)で 投与する <sup>注)</sup> 。

注)本剤投与開始 1～3 時間前に前投与(副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤)を行うこと。

〔解説〕

- 7.1 本剤の国際共同第 I / II 相試験(MMY1001 試験)及び国内第 I 相試験(MMY1003 試験)では、本剤を単剤治療として投与したことから、注意喚起のため設定した。
- 7.2 MMY1001 試験(第 II 相パート)及び MMY1003 試験において、継続投与期に週 1 回投与する投与スケジュールでは、漸増期の 2 回の投与〔初回投与(0.01mg/kg)、2 回目投与(0.06mg/kg)〕及び継続投与期 1 回目投与(0.4mg/kg)、継続投与期に 2 週に 1 回投与する投与スケジュールでは、漸増期の 3 回の投与〔初回投与(0.01mg/kg)、2 回目投与(0.06mg/kg)、3 回目投与(0.4mg/kg)〕及び継続投与期 1 回目投与(0.8mg/kg)において、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を前投与していたことから設定した。
- 7.3 MMY1001 試験(パート 2:用量拡大パート)及び MMY1003 試験における本剤の休薬・中止基準を参考に、副作用が発現した際の本剤の処置を設定した。重症度の Grade 分類は、米国移植細胞治療学会(ASTCT)コンセンサス及び NCI-CTCAE(MMY1001 試験では v4.03、MMY1003 試験では v5.0)を用いていた。
- 7.4 投与延期後の投与再開時におけるサイトカイン放出症候群の発現を抑えるため設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

試験名	対象	主な用法及び用量	主要評価項目	資料区分
国際共同 第 I / II 相 試験 (MMY1001 試験)	(第 I 相パート) 再発又は難治性のMM患者236例 静脈内投与:102例 皮下投与:134例	・パート1 0.0005～0.180mg/kgで 静脈内投与、0.005～ 1.6mgで皮下投与 ・パート2 0.405mg/kgを週に1回 又は0.8mg/kgを2週に1 回皮下投与	DLT、 安全性	評価
	(第 II 相パート:コホートA) 再発又は難治性のMM患者122例 ・免疫調整薬、プロテアソーム阻害剤及び 抗CD38 抗体製剤を含む少なくとも3レジ メンによる治療歴あり ・T細胞リダイレクト療法による前治療歴なし	0.4mg/kgを週に1回皮 下投与	ORR	評価
	(第 II 相パート:コホートB) 再発又は難治性のMM患者34例 ・免疫調整薬、プロテアソーム阻害剤及び 抗CD38 抗体製剤を含む少なくとも3レジ メンによる治療歴あり ・T細胞リダイレクト療法による前治療歴あり	0.4mg/kgを週に1回皮 下投与	ORR	評価
	(第 II 相パート:コホートC) 再発又は難治性のMM患者109例 ・免疫調整薬、プロテアソーム阻害剤及び 抗CD38 抗体製剤を含む少なくとも3レジ メンによる治療歴あり ・T細胞リダイレクト療法による前治療歴なし	0.8mg/kgを2週に1回皮 下投与	ORR	評価
	(第 II 相パート:日本人コホート) 再発又は難治性の日本人MM患者36例 ・免疫調整薬、プロテアソーム阻害剤及び 抗CD38 抗体製剤を含む少なくとも3レジ メンによる治療歴あり ・T細胞リダイレクト療法による前治療歴なし	0.4mg/kgを週に1回皮 下投与	ORR	評価
国内第 I 相 試験 (MMY1003 試験)	免疫調整薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 抗体製剤を含む前治療歴のある再 発又は難治性の日本人MM患者15例 ・コホート1:4例 ・コホート2:5例 ・コホート3:6例	・コホート1: 0.135mg/kg を週に1回皮下投与 ・コホート2: 0.4mg/kg を週に1回皮下投与 ・コホート3: 0.8mg/kg を2週に1回皮下投与	DLT、 安全性	評価

注意:本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果:再発又は難治性の多発性骨髄腫(標準的な治療が困難な場合に限る)

用法及び用量:通常、成人にはトアルクエタマブ(遺伝子組換え)として、以下のA法又はB法で投与する。

A法:漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4mg/kgを1週間間隔で皮下投与する。

B法:漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kgを2週間間隔で皮下投与する。

## (2) 臨床薬理試験

### 免疫原性試験<sup>2-4)</sup>

#### 国際共同第 I / II 相試験(MMY1001 試験)

第 II 相パートのコホート A、B、C、日本人コホートでは、ADA 及び中和抗体測定時点で本剤の薬物動態が検討可能であった症例のうち、ADA 陽性例がそれぞれ 35.9%(42/117 例)、29.5%(18/61 例)、45.0%(50/111 例)、41.2%(14/34 例)に、中和抗体陽性例が 18.8%(22/117 例)、16.4%(10/61 例)、19.8%(22/111 例)、17.6%(6/34 例)に認められた。(クリニカルカットオフ日:コホート A、B、C 2024 年 9 月 10 日、日本人コホート 2024 年 5 月 6 日)

#### 国内第 I 相試験(MMY1003 試験)

コホート 2、3 では、ADA 及び中和抗体測定時点で本剤の薬物動態が検討可能であった症例のうち、ADA 陽性例がそれぞれ 75.0%(3/4 例)、66.7%(4/6 例)に、中和抗体陽性例が 0%、16.7%(1/6 例)、に認められた。(クリニカルカットオフ日:2024 年 2 月 9 日)

「VIII.12.その他の注意」の項参照

## (3) 用量反応探索試験

### 国際共同第 I / II 相試験(MMY1001試験)[第 I 相パート(パート1[用量漸増]及びパート2[用量拡大])]<sup>2,5)</sup>

目的	<p><u>パート1[用量漸増]</u> 本剤の安全性を評価し、第 II 相パート推奨用法・用量(RP2D)を決定する。</p> <p><u>パート2[用量拡大]</u> RP2D で投与したときの本剤の安全性プロファイルを詳細に明らかにする。</p>
試験デザイン	非盲検、非対照試験
対象	再発又は難治性の多発性骨髄腫(MM)患者 236 例(静脈内投与:102 例、皮下投与:134 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18 歳以上で、MM と診断された患者</li> <li>・ECOG スコアが 0 又は 1 の患者</li> <li>・測定可能病変を有し、第 I 相では下記のいずれかである患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>-血清中 M 蛋白量が 1.0g/dL 以上又は尿中 M 蛋白量が 200mg/24 時間以上である患者</li> <li>-血清中又は尿中に測定可能な M 蛋白が認められない軽鎖型 MM では、血清中の免疫グロブリン(Ig)遊離軽鎖(FLC)が 10mg/dL 以上かつ血清中 Ig FLC κ / λ 比が異常である患者</li> </ul> </li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T 細胞リダイレクト療法(CD3 リダイレクト又は CAR-T 細胞療法など)に関連する Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群の既往歴を有する、又は GPRC5D 標的療法による治療歴がある患者</li> <li>・本剤の初回投与前に以下のいずれかの抗腫瘍療法を受けた患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>-3 ヶ月以内の遺伝子改変養子免疫細胞療法(CAR-T 細胞、NK 細胞など)</li> <li>21 日又は 5 半減期(いずれか短い期間)以内の標的療法、エピソード的療法、治験薬又は侵襲的治験機器を用いた治療</li> </ul> </li> </ul>

<p>主な除外基準 (続き)</p>	<p>-21 日以内の多発性骨髄腫に対するモノクローナル抗体による治療          -21 日以内の細胞障害性療法          -14 日以内のプロテアソーム阻害剤による治療          -7 日以内の免疫調節薬による治療          -14 日以内の放射線療法(局所放射線による緩和療法としての放射線療法を除く)</p>																																																																																				
<p>試験方法</p>	<p><u>パート1[用量漸増]</u>          複数の用法及び用量コホートで本剤を静脈内投与又は皮下投与により、段階的に用量を増量して投与した。投与は疾患進行、許容できない毒性の発現、同意撤回、死亡又は試験終了まで継続した。また、部分奏効(PR)以上を達成し、4 サイクル以上の投与を受けた患者に対し、治験依頼者が承認した場合には週 1 回(QW)での投与から 2 週に 1 回(Q2W)での投与に変更可能とした。なお、QW では 21 日間を 1 サイクル、Q2W では 28 日間を 1 サイクルとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・静脈内投与群:以下の用量で静脈内投与した。           <ul style="list-style-type: none"> <li>-0.0005、0.001、0.0015、0.00225、0.00338mg/kg を Q2W</li> <li>-0.0015、0.00225mg/kg を QW</li> <li>-0.0015～0.06mg/kg を漸増投与後に 0.00338～0.18mg/kg を QW</li> </ul> </li> <li>・皮下投与群:以下の用量で皮下投与した。           <ul style="list-style-type: none"> <li>-0.0015～0.3mg/kg を漸増投与後に 0.005～0.8mg/kg を QW</li> <li>-0.005～0.4mg/kg を漸増投与後に 0.8、1.2mg/kg を Q2W</li> <li>-0.005～0.4mg/kg を漸増投与後に 1.6mg/kg を 4 週に 1 回(Q4W)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>漸増投与のスケジュール</b></p> <table border="1" data-bbox="453 1084 1431 1756"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">漸増用量 (mg/kg)</th> <th rowspan="2">治療用量 (mg/kg)</th> <th rowspan="2">投与間隔</th> </tr> <tr> <th>1 回目</th> <th>2 回目</th> <th>3 回目</th> <th>4 回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">静脈内投与群</td> <td rowspan="4">0.0015</td> <td rowspan="4">-</td> <td rowspan="4">-</td> <td rowspan="4">-</td> <td>0.00338</td> <td rowspan="6">QW</td> </tr> <tr> <td>0.005</td> </tr> <tr> <td>0.0075</td> </tr> <tr> <td>0.01125</td> </tr> <tr> <td>0.0015</td> <td>0.0015</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>0.0015</td> <td>0.01</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td rowspan="10">皮下投与群</td> <td>0.0015</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.005</td> <td rowspan="5">QW</td> </tr> <tr> <td>0.005</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.015</td> </tr> <tr> <td>0.01</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.045</td> </tr> <tr> <td>0.01</td> <td>0.045</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.135</td> </tr> <tr> <td>0.01</td> <td>0.06</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.405</td> </tr> <tr> <td>0.01</td> <td>0.06</td> <td>0.3</td> <td>-</td> <td>0.8</td> <td rowspan="5">Q2W</td> </tr> <tr> <td>0.01</td> <td>0.06</td> <td>0.3</td> <td>-</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>0.01</td> <td>0.06</td> <td>0.3</td> <td>-</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>0.005</td> <td>0.02</td> <td>0.08</td> <td>0.4</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>0.005</td> <td>0.02</td> <td>0.08</td> <td>0.4</td> <td>1.6</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>パート2[用量拡大]</u>          パート1の結果に基づき決定した推定 RP2D を投与した。投与は疾患進行、許容できない毒性の発現、同意撤回、死亡又は試験終了まで継続した。PR 以上を達成し、4 サイクル以上の投与を受けた患者に対し、治験依頼者が承認した場合には QW での投与から Q2W での投与に変更可能とした。</p>		漸増用量 (mg/kg)				治療用量 (mg/kg)	投与間隔	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	静脈内投与群	0.0015	-	-	-	0.00338	QW	0.005	0.0075	0.01125	0.0015	0.0015	-	-	0.02	0.0015	0.01	-	-	0.02	皮下投与群	0.0015	-	-	-	0.005	QW	0.005	-	-	-	0.015	0.01	-	-	-	0.045	0.01	0.045	-	-	0.135	0.01	0.06	-	-	0.405	0.01	0.06	0.3	-	0.8	Q2W	0.01	0.06	0.3	-	0.8	0.01	0.06	0.3	-	1.2	0.005	0.02	0.08	0.4	1.2	0.005	0.02	0.08	0.4	1.6
	漸増用量 (mg/kg)				治療用量 (mg/kg)	投与間隔																																																																															
	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目																																																																																	
静脈内投与群	0.0015	-	-	-	0.00338	QW																																																																															
					0.005																																																																																
					0.0075																																																																																
					0.01125																																																																																
	0.0015	0.0015	-	-	0.02																																																																																
	0.0015	0.01	-	-	0.02																																																																																
皮下投与群	0.0015	-	-	-	0.005	QW																																																																															
	0.005	-	-	-	0.015																																																																																
	0.01	-	-	-	0.045																																																																																
	0.01	0.045	-	-	0.135																																																																																
	0.01	0.06	-	-	0.405																																																																																
	0.01	0.06	0.3	-	0.8	Q2W																																																																															
	0.01	0.06	0.3	-	0.8																																																																																
	0.01	0.06	0.3	-	1.2																																																																																
	0.005	0.02	0.08	0.4	1.2																																																																																
	0.005	0.02	0.08	0.4	1.6																																																																																

試験方法 (続き)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治療用量が 0.405mg/kg QW 皮下投与群:1 週間以内に 0.01、0.06mg/kg を漸増投与後に 21 日間を 1 サイクルとして 1 回 0.405mg/kg を 1、8、15 日目に皮下投与した。</li> <li>・治療用量が 0.8mg/kg Q2W 皮下投与群:1 週間以内に 0.01、0.06、0.3mg/kg を漸増投与後に 28 日間を 1 サイクルとして 1 回 0.8mg/kg を 1、15 日目に皮下投与した。</li> </ul>
評価項目	<p><u>パート1[用量漸増]</u>  主要評価項目:用量制限毒性(DLT)の発現頻度及び種類  副次評価項目:薬物動態、薬力学及び免疫原性</p> <p><u>パート2[用量拡大]</u>  主要評価項目:有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値異常の発現割合及び重症度  副次評価項目:薬物動態、薬力学、免疫原性、抗トアルクエタマブ抗体の発現及び活性、全奏効率(ORR) など</p>
解析計画	<p><b>【解析対象集団】</b>  解析は全投与解析対象集団*を対象とした。</p> <p><b>【安全性解析】</b>  パート1の用量漸増は、modified continual reassessment methodに基づき、各用量での安全性、薬物動態、薬力学及びその他のバイオマーカーデータを含む全データを用いて治験評価委員会が決定した。  安全性については、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図(第I相では3回連続測定)、身体所見、神経学的検査及び ECOG PS を評価した。重症度は NCI-CTCAE v4.03 に基づき評価した。サイトカイン放出症候群(CRS)の重症度は Lee らによる基準<sup>6)</sup>に基づき評価した。  *本剤を1回以上投与した患者集団</p>
結果	<p><u>パート1[用量漸増]</u>  ・クリニカルカットオフ(CCO)日及び追跡期間  2022年5月16日(追跡期間中央値:7.36ヵ月[範囲:0.4(患者死亡),44.7])  <u>主要評価項目:</u>  ・DLTの発現頻度及び種類  DLTが5例に認められた。内訳は、静脈内投与群のうち、本剤0.0075mg/kgをQWで投与した1例にGrade4のリパーゼ増加、皮下投与群のうち、0.135mg/kgをQWで投与した1例、0.8mg/kgをQWで投与した1例及び1.6mg/kgをQ4Wで投与した1例にそれぞれGrade3の斑状丘疹状皮疹、0.8mg/kgをQ2Wで投与した1例にGrade3の発疹が認められた。本試験では、最大耐量(MTD)に到達しなかった。</p> <p><u>パート2[用量拡大]</u>  ・CCO日及び追跡期間  2022年5月16日(追跡期間中央値:7.36ヵ月[範囲:0.4(患者死亡),44.7])  <u>主要評価項目:</u>  ・有害事象の発現割合  有害事象  有害事象は治療用量が0.405mg/kg QW 皮下投与群30例全例、治療用量が0.8mg/kg Q2W 皮下投与群44例全例、全用量の皮下投与群134例全例、全用量の静脈内投与群102例全例に認められた。主な有害事象(発現割合50%以上)は、治療用量が0.405mg/kg QW 皮下投与群でサイトカイン放出症候群23例(76.7%)、好中球減少症20例(66.7%)、味覚不全19例(63.3%)、貧血17例(56.7%)、治療用量が</p>

<p>結果 (続き)</p>	<p>0.8mg/kg Q2W 皮下投与群でサイトカイン放出症候群 35 例(79.5%)、味覚不全、口内乾燥各 26 例(59.1%)、貧血 22 例(50.0%)、全用量の皮下投与群でサイトカイン放出症候群 99 例(73.9%)、味覚不全 80 例(59.7%)、好中球減少症 70 例(52.2%)、貧血 69 例(51.5%)、全用量の静脈内投与群で貧血 59 例(57.8%)、リンパ球減少症 53 例(52.0%)であった。</p> <p><b>重篤な有害事象</b> 重篤な有害事象は治療用量が 0.405mg/kg QW 皮下投与群で 13 例(43.3%)、治療用量が 0.8mg/kg Q2W 皮下投与群で 16 例(36.4%)、全用量の皮下投与群で 60 例(44.8%)、全用量の静脈内投与群で 37 例(36.3%)に認められた。 主な重篤な有害事象(発現割合 3%以上)は、治療用量が 0.405mg/kg QW 皮下投与群でサイトカイン放出症候群 2 例(6.7%)、COVID-19 肺炎、大腸菌性敗血症、大腸菌性尿路感染、脳症、腹痛、悪心、発熱、悪寒、疼痛、高カルシウム血症、頭部外傷、骨痛、口腔咽頭痛、発熱性好中球減少症、好中球減少症、白血球減少症、人工股関節置換術各 1 例(3.3%)、治療用量が 0.8mg/kg Q2W 皮下投与群でサイトカイン放出症候群、失神、発熱、高カルシウム血症、心房細動各 2 例(4.5%)、全用量の皮下投与群でサイトカイン放出症候群 11 例(8.2%)、発熱 6 例(4.5%)、高カルシウム血症、骨痛、急性腎障害各 4 例(3.0%)、全用量の静脈内投与群でサイトカイン放出症候群 8 例(7.8%)、肺炎 4 例(3.9%)であった。</p> <p><b>投与中止に至った有害事象</b> 投与中止に至った有害事象は治療用量が 0.405mg/kg QW 皮下投与群で 1 例(3.3%)、治療用量が 0.8mg/kg Q2W 皮下投与群で 2 例(4.5%)、全用量の皮下投与群で 6 例(4.5%)、全用量の静脈内投与群で 4 例(3.9%)に認められた。その内訳は、治療用量が 0.405mg/kg QW 皮下投与群で移植片対宿主病 1 例(3.3%)、治療用量が 0.8mg/kg Q2W 皮下投与群で洞性徐脈、高カルシウム血症各 1 例(2.3%)、全用量の皮下投与群で心不全、洞性徐脈、移植片対宿主病、高カルシウム血症、浮動性めまい、斑状丘疹状皮疹各 1 例(0.7%)、全用量の静脈内投与群で骨髄不全、COVID-19、うつ病、腎不全、出血性ショック各 1 例(1.0%)であった。</p> <p><b>死亡に至った有害事象</b> 死亡に至った有害事象は治療用量が 0.8mg/kg Q2W 皮下投与群で 2 例(4.5%)、全用量の皮下投与群で 7 例(5.2%)、全用量の静脈内投与群で 1 例(1.0%)に認められた。その内訳は、治療用量が 0.8mg/kg Q2W 皮下投与群で呼吸不全、脳底動脈閉塞各 1 例(2.3%)、全用量の皮下投与群で呼吸不全 2 例(1.5%)、呼吸困難、心不全、敗血症、神経内分泌腫瘍、脳底動脈閉塞各 1 例(0.7%)、全用量の静脈内投与群で高カルシウム血症 1 例(1.0%)であった。本臨床試験の治療用量が 0.405mg/kg QW 皮下投与群では死亡に至った有害事象は認められなかった。</p>
--------------------	--

国内第 I 相臨床試験 (MMY1003試験)<sup>3)</sup>

目的	国際共同第 I / II 相試験 (MMY1001 試験) で特定された RP2D の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	第 I 相、用量漸増、非盲検、多施設共同試験
対象	免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者 15 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20 歳以上の日本人患者</li> <li>・IMWG の診断規準に従い、MM と診断された患者</li> <li>・ECOG スコアが 0 又は 1 の患者</li> <li>・測定可能病変[血清中 M 蛋白量が 1.0g/dL 以上、尿中 M 蛋白量が 200mg/24 時間以上、又は血清若しくは尿中に測定可能な M 蛋白が認められない軽鎖型 MM 患者の場合は血清中の Ig FLC が 10mg/dL 以上かつ血清中 Ig FLC <math>\kappa/\lambda</math> 比が異常]を有する患者</li> <li>・再発若しくは難治性の MM に対して臨床的有用性が知られている確立された治療法に再発若しくは難治性である、又はそれら治療法に忍容でなく、治験担当医師が本剤による治療の候補者と判断した患者。前治療には、治療期間中の順序を問わず IMiD、PI 及び抗 CD38 抗体製剤が含まれている必要がある。IMiD、PI 又は抗 CD38 抗体製剤に忍容でない患者も組み入れ可能とした。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T 細胞リダイレクト療法 (CD3 リダイレクト又は CAR-T 細胞療法など) に関連する Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群の既往歴、又は GPRC5D 標的療法による治療歴がある患者</li> <li>・本剤の初回漸増投与前に以下の抗腫瘍療法を受けた患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>-21日又は5半減期(いずれか短い期間)以内の標的療法、エピジェネティック療法、治験薬又は侵襲的治験機器を用いた治療</li> <li>-21日以内の多発性骨髄腫に対するモノクローナル抗体による治療</li> <li>-21日以内の細胞障害性療法</li> <li>-14日以内のプロテアソーム阻害剤による治療</li> <li>-7日以内の免疫調節薬による治療</li> <li>-3ヵ月以内の遺伝子改変養子免疫細胞療法 (CAR-T細胞、NK細胞など)</li> <li>-14日以内の放射線療法、又は7日以内の局所放射線療法</li> </ul> </li> <li>・幹細胞移植歴がある患者</li> </ul>
試験方法	<p>本試験はコホート 1~3 の 3 つのコホートで構成された。最初にコホート 1 に患者を組み入れ、日本人患者での本剤投与による忍容性を確認後、コホート 2 への組み入れを開始した。同様に、コホート 2 での忍容性を確認後、コホート 3 に患者を組み入れた。各コホートでの本剤投与は、疾患進行、許容できない毒性の発現、同意撤回、他の抗悪性腫瘍治療の開始等のいずれかに該当するまで継続した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・コホート 1: 漸増投与期は、2~4 日の間隔で 0.01、0.045mg/kg の順に皮下投与し、継続投与期では 21 日間を 1 サイクルとして 1 回 0.135mg/kg を 1、8、15 日目に皮下投与した*<sup>1</sup>。</li> <li>・コホート 2: 漸増投与期は、2~4 日の間隔で 0.01、0.06mg/kg の順に皮下投与し、継続投与期では 21 日間を 1 サイクルとして 1 回 0.4mg/kg を 1、8、15 日目に投与した*<sup>2</sup>。</li> <li>・コホート 3: 漸増投与期は、2~4 日の間隔で 0.01、0.06、0.3*<sup>3</sup>mg/kg の順に皮下投与し、継続投与期では 28 日間を 1 サイクルとして 1 回 0.8mg/kg を 1、15 日目に皮下投与した*<sup>2</sup>。</li> </ul>

<p>試験方法 (続き)</p>	<p>*1 国内承認外の用法及び用量 *2 承認された用法及び用量では、0.4mg/kg 又は 0.8mg/kg の 1 回目投与までが漸増期と規定されている。 *3 国内承認外の用法及び用量。なお、臨床試験では 3 回目の漸増用量は 0.3mg/kg を設定したが、投与過誤のリスクを低下させるため、申請用法及び用量では、「0.4mg/kg、QW」の 3 回目と同じ 0.4mg/kg に変更した。</p>
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目:用量制限毒性(DLT)を含む有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度及び種類 副次評価項目:全奏効率(ORR)*<sup>4</sup>、奏効までの期間(TTR)*<sup>4</sup>、奏効期間(DOR)*<sup>4</sup>など *4 ORR、TTR、DORは2016年国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)の治療効果判定規準に基づき治験担当医師が判定した。</p>
<p>解析計画</p>	<p><b>【解析対象集団】</b> ・DLTの解析にはDLT評価可能集団*<sup>5</sup>を用い、DLTを発現した患者数及びその割合を要約した。 ・その他の安全性、有効性の解析は全投与解析対象集団*<sup>6</sup>を対象とした。 *5 漸増投与期の投与を含む1サイクル目において、投与予定回数の75%以上を投与又はDLTが認められた患者 *6 本剤を1回以上投与した患者</p> <p><b>【解析方法】</b> 安全性解析 ・安全性は、有害事象の発現割合、重症度及び種類、並びに身体所見、バイタルサイン及び臨床検査値の臨床的に重要な変化により評価した。</p> <p>有効性解析 ・有効性に関して、ORRでは治験担当医師により部分奏効(PR)以上を達成した患者を奏効例としてその割合を要約し、各用量のORR及びその正確な両側95%信頼区間(CI)を示した。 ・TTRでは初回奏効までの期間、最良効果が最良部分奏効(VGPR)以上/完全奏効(CR以上)の治療効果が得られるまでの期間の記述統計量(例数、中央値、範囲など)を示した。DORの分布はKaplan-Meier法を用いて推定した。</p>
<p>結果</p>	<p>・クリニカルカットオフ(CCO)日及び追跡期間 2024年2月9日(追跡期間中央値:9.00ヵ月[範囲:0.26, 21.95])</p> <p>・主要評価項目:DLTの発現頻度及び種類 DLT評価可能集団14例*<sup>7</sup>において、DLTは認められなかった。 *7 1サイクル目での本剤投与量が予定投与量の75%未満であったこと、DLT評価可能集団でDLTが観察されなかったため、1例が除外された。</p> <p>・主要評価項目:有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度及び種類 有害事象は、コホート1で4例中4例(100%)、コホート2で5例中5例(100%)、コホート3で6例中6例(100%)に認められた。主な有害事象(2例以上発現)は、コホート1ではリンパ球減少症、貧血、好中球減少症、味覚減退、血小板減少症 各2例(50.0%)、コホート2ではリンパ球減少症、貧血、悪心 各3例(60.0%)、好中球減少症、味覚減退、発熱、白血球減少症、サイトカイン放出症候群、注射部位紅斑、下痢、倦怠感 各2例(40.0%)、コホート3では好中球減少症、サイトカイン放出症候群 各5例(83.3%)、発熱4例(66.7%)、リンパ球減少症、脱毛症 各3例(50.0%)、味覚不全、皮膚脱落、注射部位紅斑、下痢 各2例(33.3%)であった。</p>

結果 (続き)	重篤な有害事象はコホート1で胃腸炎1例(25.0%)、コホート2で回転性めまい1例(20.0%)が認められた。コホート3では認められなかった。 本試験において、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象はいずれのコホートでも認められなかった。			
	・副次評価項目:			
		コホート2 (n=5)	コホート3 (n=6)	
	ORR (sCR+CR+VGPR+PR)	3/5例	5/6例	
	最良効果	sCR	0	1/6 例
		CR	1/5 例	0
		VGPR	0	2/6 例
		PR	2/5 例	2/6 例
		MR	0	1/6 例
		SD	0	0
		PD	1/5 例	0
		評価不能	1/5 例	0
	TTR 中央値、月 [範囲]			
	初回奏効が得られるまでの期間 (TTR)	N=3 1.05[0.9, 1.2]	N=5 1.38[1.2, 2.2]	
最良の治療効果が得られるまでの期間 (最良 TTR)	N=3 1.22[0.9, 13.0]	N=5 6.87[1.4, 12.8]		
DOR 中央値、月 [95%CI]	N=3 14.3[7.6, NE]	N=5 7.5[2.8, NE]		
NE: 推定不能 ※コホート1は、用法及び用量外であるため省略した。				

注意: 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果: 再発又は難治性の多発性骨髄腫(標準的な治療が困難な場合に限る)

用法及び用量: 通常、成人にはトアルクエタマブ(遺伝子組換え)として、以下のA法又はB法で投与する。

A法: 漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2~4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4mg/kgを1週間間隔で皮下投与する。

B法: 漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2~4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kgを2週間間隔で皮下投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第 I / II 相試験(MMY1001試験)(第 II 相パート)<sup>2,4)</sup>

目的	再発又は難治性の多発性骨髄腫(MM)患者における本剤の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	非盲検、非対照試験
対象	免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤、抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者のうち、以下に該当する患者 コホート A、C、日本人コホート T 細胞リダイレクト療法* <sup>1</sup> による前治療歴がない患者 コホート B T 細胞リダイレクト療法* <sup>1</sup> による前治療歴がある患者 * <sup>1</sup> キメラ抗原受容体発現 T 細胞(CAR-T 細胞)療法又は二重特異性抗体等
主な選択基準	・18 歳以上で、多発性骨髄腫と診断された患者 ・ECOG スコアが 0～2 の患者 ・測定可能病変を有し、下記のいずれかである患者 -血清中 M 蛋白量が 1.0g/dL 以上又は尿中 M 蛋白量が 200mg/24 時間以上である患者 -血清中又は尿中に測定可能な M 蛋白が認められない軽鎖型多発性骨髄腫では、血清中の Ig FLC が 10mg/dL 以上かつ血清中 Ig FLC $\kappa/\lambda$ 比が異常である患者 ・免疫調節薬(IMiD)、プロテアソーム阻害剤(PI)及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤(抗 CD38 抗体製剤)を含む少なくとも 3 レジメンによる治療歴を有する患者 -コホート A、C、日本人コホート: T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない患者 -コホート B:T 細胞リダイレクト療法による治療歴がある患者
主な除外基準	・T 細胞リダイレクト療法に関連する Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群の既往歴を有する、又は GPRC5D 標的療法による治療歴がある患者 ・本剤の初回投与前に以下のいずれかの抗腫瘍療法を受けた患者 -3 ヶ月以内の遺伝子改変養子免疫細胞療法(CAR-T 細胞、NK 細胞など) -21 日又は 5 半減期(いずれか短い期間)以内の標的療法、エビジェネティック療法、治験薬又は侵襲的治験機器を用いた治療 -21 日以内の多発性骨髄腫に対するモノクローナル抗体による治療 -21 日以内の細胞障害性療法 -14 日以内のプロテアソーム阻害剤による治療 -7 日以内の免疫調節薬による治療 -14 日以内の放射線療法(局所放射線による緩和療法としての放射線療法を除く)
試験方法	本剤の投与は漸増投与期と継続投与期で構成された。 ・コホート A、B、日本人コホート:継続投与期に週に 1 回投与 漸増投与期では 2～4 日の間隔で 0.01、0.06mg/kg の順に皮下投与した* <sup>2</sup> 。 継続投与期では、28 日間を 1 サイクルとして 1 回 0.4mg/kg を 1、8、15、22 日目に皮下投与し* <sup>2</sup> 、疾患進行、許容できない毒性の発現、同意撤回、死亡又は試験終了まで投与を継続した* <sup>3</sup> 。漸増投与期及び継続投与期の 1 回目の投与では、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤(投与約 3 時間前)、抗ヒスタミン剤(投与 1 時間前まで)及び解熱鎮痛剤(投与 30 分前まで)を経口又は静脈内投与した。

<p>試験方法 (続き)</p>	<p>・コホート C: 継続投与期に 2 週に 1 回投与  漸増投与期では 2~4 日の間隔で 0.01、0.06、0.3<sup>*4</sup>mg/kg の順に皮下投与した<sup>*2</sup>。  継続投与期では、28 日間を 1 サイクルとして 1 回 0.8mg/kg を 1、15 日目に皮下投与し<sup>*2</sup>、疾患進行、許容できない毒性の発現、同意撤回、死亡又は試験終了まで投与を継続した。漸増投与期及び継続投与期の 1 回目の投与では、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤(投与約 3 時間前)、抗ヒスタミン剤(投与 1 時間前まで)及び解熱鎮痛剤(投与 30 分前まで)を経口又は静脈内投与した。  <sup>*2</sup> 承認された用法及び用量では、0.4mg/kg 又は 0.8mg/kg の 1 回目投与までが漸増期と規定されている。  <sup>*3</sup> CR 以上の奏効が 6 ヶ月以上認められ、治験依頼者が承認した場合、次のサイクル開始時より本剤 0.8mg/kg を 2 週に 1 回皮下投与に変更可能とした。  <sup>*4</sup> 国内承認外の用法及び用量。なお、臨床試験では 3 回目の漸増用量は 0.3mg/kg を設定したが、投与過誤のリスクを低下させるため、申請用法及び用量では、「0.4mg/kg、QW」の 3 回目と同じ 0.4mg/kg に変更した。</p>													
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目: 全奏効率 (ORR)<sup>*5</sup>  (コホート A、B における主解析の ORR: 検証的解析項目)  主な副次評価項目: 最良効果が最良部分奏効 (VGPR) 以上/ 完全奏効 (CR) 以上/ 厳格な完全奏効 (sCR) の割合<sup>*5</sup>、奏効までの期間 (TTR)<sup>*5</sup>、奏効期間 (DOR)<sup>*5</sup>、無増悪生存期間 (PFS)<sup>*5</sup>、全生存期間 (OS)、微小残存病変 (MRD) 陰性率 (10<sup>-5</sup>)、安全性 など  <sup>*5</sup> 患者の治療効果は 2016 年国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) の治療効果判定規準に基づき独立判定委員会 (IRC) が判定した。</p>													
<p>解析計画</p>	<p><b>【解析対象集団】</b>  ・有効性の解析は全投与解析対象集団<sup>*6</sup>を対象とした。  ・第 II 相パートでは、以下のクリニカルカットオフ (CCO) 時点で主解析、追加解析を行った。</p> <table border="1" data-bbox="456 1218 1426 1464"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">CCO 日</th> </tr> <tr> <th>主解析</th> <th>追加解析</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コホート A</td> <td rowspan="3">2022 年 5 月 16 日</td> <td rowspan="3">2023 年 1 月 17 日</td> </tr> <tr> <td>コホート B</td> </tr> <tr> <td>コホート C</td> </tr> <tr> <td>日本人コホート</td> <td>2024 年 5 月 6 日</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>・コホート A、B、C  主解析は、2022 年 4 月 20 日までに本剤の投与を開始した患者を対象に実施され、コホート A に 120 例目に組み入れられた患者が本剤の初回投与を受けてから約 9 ヶ月経過した時点を CCO 日とした。  ・日本人コホート  34 例目に組み入れられた患者が本剤の初回投与を受けてから約 6 ヶ月経過した時点を CCO 日とした。</p> <p><b>【解析手法】</b>  有効性解析: 主要評価項目  ・ORR は、最良効果が部分奏効 (PR) 以上であった患者の割合とし、PR 以上の患者の割合とその正確な 95%信頼区間 (CI) を算出した。ORR の両側 95%CI の下限値がコホート A、C、日本人コホートでは閾値奏効率 30%、コホート B では閾値奏効率 15%を上回る場合に、統計学的有意性が示されるものとした。各患者の最良効果を要約した。</p>		CCO 日		主解析	追加解析	コホート A	2022 年 5 月 16 日	2023 年 1 月 17 日	コホート B	コホート C	日本人コホート	2024 年 5 月 6 日	—
	CCO 日													
	主解析	追加解析												
コホート A	2022 年 5 月 16 日	2023 年 1 月 17 日												
コホート B														
コホート C														
日本人コホート	2024 年 5 月 6 日	—												

<p>解析計画 (続き)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・コホート A: 患者数 120 例の組み入れを計画し、本剤投与患者の ORR を 45%以上であると仮定した場合、片側有意水準 0.025 で ORR が 30%を上回ることを判定する検出力が約 90%以上とした。</li> <li>・コホート B: 患者数は、ORR は 35%以上であるという対立仮説に対して、ORR は 15%以下であるという帰無仮説を検定する 2 段階デザインで決定した。片側有意水準 0.025、検出力 80%のとき、評価可能例 34 例が必要である。評価不能例の割合を 10%とすると、コホート B に必要な患者数は 38 例である。さらにより精度の高い ORR を判定するため、患者数は 60 例以上に増加させる。</li> <li>・コホート C: 患者数 100 例の組み入れを計画し、本剤投与患者の ORR を 45%以上であると仮定した場合、片側有意水準 0.025 で ORR が 30%を上回ることを判定する検出力が約 85%以上とした。</li> <li>・日本人コホート: 患者数 34 例の組み入れを計画し、本剤投与患者の ORR を 45%以上であると仮定した場合、片側有意水準 0.025 で ORR が 30%を上回ることを判定する検出力が約 33.8%以上とした。</li> </ul> <p>有効性解析: 主な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ORR の解析と同じ CCO 時点で、最良効果が VGPR 以上/CR 以上/sCR の割合、TTR、DOR、PFS、OS、MRD 陰性率 (<math>10^{-5}</math>) 等の解析も実施した。</li> <li>・最良効果が VGPR 以上/CR 以上/sCR の割合では、それぞれ VGPR 以上/CR 以上/sCR の患者の割合とその正確な 95%CI を算出した。</li> <li>・DOR、PFS、OS の解析では分布を Kaplan-Meier 法で推定し、中央値及び 95%CI を算出した。</li> </ul> <p>安全性解析</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象<sup>*7</sup> は、試験治療下で発現した有害事象の発現患者数及び割合を要約した。最終投与後 30 日以内又は次の抗がん剤治療開始のいずれか早い日まで収集した。</li> <li>・特に注目すべき有害事象として全Gradeのサイトカイン放出症候群、Grade 2以上の神経毒性の発現患者数及び割合等を要約した。</li> </ul> <p>*6 本剤を1回以上投与した患者集団  *7 有害事象はコホート A、B、C の主解析では MedDRA v24.1、追加解析では v25.0、日本人コホートでは v26.1 を用いてコード化した。有害事象は NCI-CTCAE v4.03 に従って Grade 分類し、サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の Grade 分類は、ASTCT コンセンサス<sup>8)</sup>に従って分類した。</p>
<p>結果</p>	<p>コホートA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・CCO日及び追跡期間</li> </ul> <p>主解析: 2022年5月16日 (追跡期間中央値: 10.81ヵ月 [範囲: 0.5 (患者死亡), 14.2])  追加解析: 2023年1月17日 (追跡期間中央値: 18.66ヵ月 [範囲: 0.5 (患者死亡), 21.4])</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目: ORR、主な副次評価項目: 最良効果が VGPR 以上/CR 以上/sCR の割合</li> </ul> <p>主解析  ORR は 73.0% (89/122 例) [95%CI: 64.2, 80.6] であった。ORR の 95%CI の下限値が事前に設定した ORR の閾値 30%を上回ったことから、本剤のコホート A における ORR の統計学的有意性が示された。</p>

結果 (続き)			コホート A (n=122)
	【主要評価項目】(検証的解析結果) ORR (sCR+CR+VGPR+PR)、n (%) [95%CI] *		89 (73.0) [64.2, 80.6]
	最良効果、n (%) [95%CI] *	sCR	19 (15.6) [9.6, 23.2]
		CR	15 (12.3) [7.0, 19.5]
		VGPR	35 (28.7) [20.9, 37.6]
		PR	20 (16.4) [10.3, 24.2]
		MR	2 (1.6) [0.2, 5.8]
		SD	20 (16.4) [10.3, 24.2]
		PD	6 (4.9) [1.8, 10.4]
		評価不能	5 (4.1) [1.3, 9.3]
	【主な副次評価項目】 VGPR以上の割合 (sCR+CR+VGPR)、n (%) [95%CI] *		69 (56.6) [47.3, 65.5]
	【主な副次評価項目】 CR以上の割合 (sCR+CR)、n (%) [95%CI] *		34 (27.9) [20.1, 36.7]
	【主な副次評価項目】 sCRの割合、n (%) [95%CI] *		19 (15.6) [9.6, 23.2]
	* 正確な 95%CI		
	追加解析 ORRは74.6% (91/122例) [95%CI: 65.9, 82.0]であった。		
		コホート A (n=122)	
【主要評価項目】 ORR (sCR+CR+VGPR+PR)、n (%) [95%CI] *		91 (74.6) [65.9, 82.0]	
最良効果、n (%) [95%CI] *	sCR	29 (23.8) [16.5, 32.3]	
	CR	12 (9.8) [5.2, 16.6]	
	VGPR	30 (24.6) [17.2, 33.2]	
	PR	20 (16.4) [10.3, 24.2]	
	MR	2 (1.6) [0.2, 5.8]	
	SD	18 (14.8) [9.0, 22.3]	
	PD	6 (4.9) [1.8, 10.4]	
	評価不能	5 (4.1) [1.3, 9.3]	
【主な副次評価項目】 VGPR以上の割合 (sCR+CR+VGPR)、n (%) [95%CI] *		71 (58.2) [48.9, 67.1]	
【主な副次評価項目】 CR以上の割合 (sCR+CR)、n (%) [95%CI] *		41 (33.6) [25.3, 42.7]	
【主な副次評価項目】 sCRの割合、n (%) [95%CI] *		29 (23.8) [16.5, 32.3]	
* 正確な 95%CI			

結果 (続き)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 主な副次評価項目</li> </ul>	
	主解析	
		コホート A (n=122)
	TTR 中央値、月 [範囲]	
	初回奏効が得られるまでの期間 (TTR)	N=89 1.15 [0.2, 5.0]
	最良の治療効果が得られるまでの期間 (最良 TTR)	N=89 2.10 [1.1, 10.4]
	DOR 中央値、月 [95%CI]	N=89 8.3 [6.5, NE]
	PFS 中央値、月 [95%CI]	7.0 [5.7, 9.1]
	OS 中央値、月 [95%CI]	未到達 [NE, NE]
	MRD 陰性率 ( $10^{-5}$ )、n (%) [95%CI] *	40 (32.8) [24.6, 41.9]
	* 正確な 95%CI NE: 推定不能	
	追加解析	
		コホート A (n=122)
	TTR 中央値、月 [範囲]	
	初回 TTR	N=91 1.15 [0.2, 10.9]
	最良 TTR	N=91 2.10 [1.1, 12.7]
	DOR 中央値、月 [95%CI]	N=91 8.8 [6.5, 12.7]
	PFS 中央値、月 [95%CI]	7.5 [5.7, 9.4]
	OS 中央値、月 [95%CI]	未到達 [NE, NE]
	MRD 陰性率 ( $10^{-5}$ )、n (%) [95%CI] *	41 (33.6) [25.3, 42.7]
	* 正確な 95%CI NE: 推定不能	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 安全性</li> </ul>	
追加解析		
有害事象		
<p>全投与解析対象集団122例中122例(100%)に有害事象が認められ、主な事象(発現割合30%以上)は、サイトカイン放出症候群96例(78.7%)、味覚不全57例(46.7%)、貧血52例(42.6%)、体重減少51例(41.8%)、発熱49例(40.2%)、無力症38例(31.1%)であった。</p>		
重篤な有害事象		
<p>重篤な有害事象は68例(55.7%)に認められ、主な事象(発現割合5%以上)は、サイトカイン放出症候群23例(18.9%)、発熱8例(6.6%)であった。</p>		

<p>結果 (続き)</p>	<p>投与中止に至った有害事象 投与中止に至った有害事象は7例(5.7%)に認められ、内訳は、皮膚剥脱、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群各2例(1.6%)、大腸炎、経口毒性、無力症、粘膜の炎症、真菌性敗血症、肺炎、体重減少各1例(0.8%)であった。</p>		
	<p>死亡に至った有害事象 死亡に至った有害事象は5例(4.1%)に認められ、内訳は、COVID-19肺炎、真菌性敗血症、敗血症性ショック、全身健康状態悪化、肺塞栓症各1例(0.8%)であった。</p>		
	<p>コホートB ・CCO日及び追跡期間 主解析:2022年5月16日(追跡期間中央値:6.97ヵ月[範囲: 1.0(患者死亡), 15.3]) 追加解析:2023年1月17日(追跡期間中央値:14.00ヵ月[範囲: 1.0(患者死亡), 23.3])</p>		
	<p>・主要評価項目:ORR、主な副次評価項目:最良効果がVGPR以上/CR以上/sCRの割合</p>		
	<p>主解析 ORRは64.7%(22/34例)[95%CI: 46.5, 80.3]であった。ORRの95%CIの下限値が事前に設定したORRの閾値15%を上回ったことから、本剤のコホートBにおけるORRの統計学的有意性が示された。</p>		
	<p>最良効果、n(%) [95%CI]*</p>	<p>sCR CR VGPR PR MR SD PD 評価不能</p>	<p>コホートB(n=34) 22(64.7)[46.5, 80.3] 5(14.7)[5.0, 31.1] 4(11.8)[3.3, 27.5] 5(14.7)[5.0, 31.1] 8(23.5)[10.7, 41.2] 0[評価不能, 評価不能] 8(23.5)[10.7, 41.2] 3(8.8)[1.9, 23.7] 1(2.9)[0.1, 15.3]</p>
	<p>【主な副次評価項目】 VGPR以上の割合(sCR+CR+VGPR)、n(%) [95%CI]*</p>		<p>14(41.2)[24.6, 59.3]</p>
	<p>【主な副次評価項目】 CR以上の割合(sCR+CR)、n(%) [95%CI]*</p>		<p>9(26.5)[12.9, 44.4]</p>
	<p>【主な副次評価項目】 sCRの割合、n(%) [95%CI]*</p>		<p>5(14.7)[5.0, 31.1]</p>
	<p>* 正確な95%CI</p>		

結果 (続き)	追加解析		
	ORRは73.5%(25/34例)[95%CI: 55.6, 87.1]であった。		
		コホートB(n=34)	
	【主要評価項目】		
	ORR(sCR+CR+VGPR+PR)、n(%) [95%CI]*		
	最良効果、n(%) [95%CI]*	sCR	13(38.2) [22.2, 56.4]
		CR	3(8.8) [1.9, 23.7]
		VGPR	4(11.8) [3.3, 27.5]
		PR	5(14.7) [5.0, 31.1]
		MR	0[評価不能, 評価不能]
		SD	6(17.6) [6.8, 34.5]
		PD	3(8.8) [1.9, 23.7]
	評価不能	0[評価不能, 評価不能]	
	【主な副次評価項目】		
VGPR以上の割合(sCR+CR+VGPR)、n(%) [95%CI]*			
20(58.8) [40.7, 75.4]			
【主な副次評価項目】			
CR以上の割合(sCR+CR)、n(%) [95%CI]*			
16(47.1) [29.8, 64.9]			
【主な副次評価項目】			
sCRの割合、n(%) [95%CI]*			
13(38.2) [22.2, 56.4]			
* 正確な95%CI			
・主な副次評価項目			
主解析			
	コホートB (n=34)		
TTR 中央値、月[範囲]			
初回奏効が得られるまでの期間(TTR)	N=22 1.12[0.2, 2.1]		
最良の治療効果が得られるまでの期間(最良 TTR)	N=22 2.02[1.1, 12.2]		
DOR 中央値、月[95%CI]	N=22 未到達[4.8, NE]		
PFS 中央値、月[95%CI]	未到達[3.1, NE]		
OS 中央値、月[95%CI]	未到達[5.6, NE]		
MRD 陰性率(10 <sup>-5</sup> )、n(%) [95%CI]*	3(8.8) [1.9, 23.7]		
* 正確な95%CI			
NE:推定不能			

結果 (続き)	追加解析	
		コホート B (n=34)
	TTR 中央値、月 [範囲]	
	初回 TTR	N=25 1.15[0.2, 6.4]
	最良 TTR	N=25 2.10[1.1, 13.2]
	DOR 中央値、月 [95%CI]	N=25 11.9[3.7, NE]
	PFS 中央値、月 [95%CI]	6.8[3.4, NE]
	OS 中央値、月 [95%CI]	未到達[NE, NE]
	MRD 陰性率 (10 <sup>-5</sup> )、n (%) [95%CI] *	9 (26.5) [12.9, 44.4]
	* 正確な95%CI NE:推定不能	
<p>・安全性</p> <p>追加解析</p> <p>有害事象</p> <p>全投与解析対象集団34例中34例(100%)に有害事象が認められ、主な事象(発現割合30%以上)は、サイトカイン放出症候群27例(79.4%)、味覚不全21例(61.8%)、口内乾燥、皮膚剥脱各18例(52.9%)、好中球減少症17例(50.0%)、疲労16例(47.1%)、貧血15例(44.1%)、咳嗽14例(41.2%)、血小板減少症13例(38.2%)、皮膚乾燥12例(35.3%)であった。</p> <p>重篤な有害事象</p> <p>重篤な有害事象は19例(55.9%)に認められ、主な事象(発現割合5%以上)は、サイトカイン放出症候群5例(14.7%)、肺炎、疼痛各2例(5.9%)であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象</p> <p>投与中止に至った有害事象は3例(8.8%)に認められ、内訳は、膿疱性皮疹、体重減少、骨髓異形成症候群各1例(2.9%)であった。</p> <p>死亡に至った有害事象</p> <p>死亡に至った有害事象は認められなかった。</p>		
<p>コホートC</p> <p>・CCO日及び追跡期間</p> <p>主解析:2022年5月16日(追跡期間中央値:4.70ヵ月[範囲: 0.2(患者死亡), 8.4])</p> <p>追加解析:2023年1月17日(追跡期間中央値:12.29ヵ月[範囲: 0.2(患者死亡), 15.5])</p>		

結果 (続き)	<p>・主要評価項目: ORR、主な副次評価項目: 最良効果が VGPR 以上/CR 以上/ sCR の割合</p> <p>主解析</p> <p>ORR は 50.5% (55/109 例) [95%CI: 40.7, 60.2] であった。</p>		
		コホート C (n=109)	
	【主要評価項目】	55 (50.5) [40.7, 60.2]	
	ORR (sCR+CR+VGPR+PR)、n (%) [95%CI] *		
	最良効果、n (%) [95%CI] *	sCR	5 (4.6) [1.5, 10.4]
		CR	6 (5.5) [2.0, 11.6]
		VGPR	26 (23.9) [16.2, 33.0]
		PR	18 (16.5) [10.1, 24.8]
		MR	4 (3.7) [1.0, 9.1]
		SD	35 (32.1) [23.5, 41.7]
		PD	8 (7.3) [3.2, 14.0]
		評価不能	7 (6.4) [2.6, 12.8]
	【主な副次評価項目】	37 (33.9) [25.1, 43.6]	
	VGPR 以上の割合 (sCR+CR+VGPR)、n (%) [95%CI] *		
	【主な副次評価項目】	11 (10.1) [5.1, 17.3]	
CR 以上の割合 (sCR+CR)、n (%) [95%CI] *			
【主な副次評価項目】	5 (4.6) [1.5, 10.4]		
sCR の割合、n (%) [95%CI] *			
* 正確な 95%CI			
追加解析			
ORR は 72.5% (79/109 例) [95%CI: 63.1, 80.6] であった。			
	コホート C (n=109)		
【主要評価項目】	79 (72.5) [63.1, 80.6]		
ORR (sCR+CR+VGPR+PR)、n (%) [95%CI] *			
最良効果、n (%) [95%CI] *	sCR	34 (31.2) [22.7, 40.8]	
	CR	10 (9.2) [4.5, 16.2]	
	VGPR	24 (22.0) [14.6, 31.0]	
	PR	11 (10.1) [5.1, 17.3]	
	MR	0 [評価不能, 評価不能]	
	SD	17 (15.6) [9.4, 23.8]	
	PD	8 (7.3) [3.2, 14.0]	
	評価不能	5 (4.6) [1.5, 10.4]	
【主な副次評価項目】	68 (62.4) [52.6, 71.5]		
VGPR 以上の割合 (sCR+CR+VGPR)、n (%) [95%CI] *			
【主な副次評価項目】	44 (40.4) [31.1, 50.2]		
CR 以上の割合 (sCR+CR)、n (%) [95%CI] *			
【主な副次評価項目】	34 (31.2) [22.7, 40.8]		
sCR の割合、n (%) [95%CI] *			
* 正確な 95%CI			
NE: 推定不能			

結果 (続き)	・主な副次評価項目 主解析	
		コホート C (n=109)
	TTR 中央値、月 [範囲]	
	初回奏効が得られるまでの期間 (TTR)	N=55 1.28[0.2, 3.3]
	最良の治療効果が得られるまでの期間 (最良 TTR)	N=55 2.14[0.2, 5.8]
	DOR 中央値、月 [95%CI]	N=55 未到達[NE, NE]
	PFS 中央値、月 [95%CI]	未到達[NE, NE]
	OS 中央値、月 [95%CI]	未到達[NE, NE]
	MRD 陰性率 ( $10^{-5}$ )、n (%) [95%CI] *	25 (22.9) [15.4, 32.0]
	* 正確な 95%CI NE: 推定不能	
	追加解析	
		コホート C (n=109)
	TTR 中央値、月 [範囲]	
	初回 TTR	N=79 1.28[0.2, 9.2]
	最良 TTR	N=79 3.29[0.3, 12.9]
	DOR 中央値、月 [95%CI]	N=79 未到達[NE, NE]
	PFS 中央値、月 [95%CI]	未到達[NE, NE]
	OS 中央値、月 [95%CI]	未到達[NE, NE]
	MRD 陰性率 ( $10^{-5}$ )、n (%) [95%CI] *	40 (36.7) [27.7, 46.5]
	* 正確な 95%CI	
・安全性 追加解析 有害事象 全投与解析対象集団109例中109例(100%)に有害事象が認められ、主な事象(発現割合30%以上)は、サイトカイン放出症候群79例(72.5%)、味覚不全50例(45.9%)、貧血48例(44.0%)、体重減少43例(39.4%)、皮膚剥脱41例(37.6%)、口内乾燥、血小板減少各36例(33.0%)であった。		
重篤な有害事象 重篤な有害事象は58例(53.2%)に認められ、主な事象(発現割合5%以上)は、サイトカイン放出症候群13例(11.9%)、発熱6例(5.5%)であった。		

<p>結果 (続き)</p>	<p>投与中止に至った有害事象 投与中止に至った有害事象は10例(9.2%)に認められ、内訳は、味覚不全2例(1.8%)、運動失調、心停止、無力症、全身健康状態悪化、全身性剥脱性皮膚炎、皮膚乾燥、サイトカイン放出症候群、体重減少、急性骨髄性白血病、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群各1例(0.9%)であった。</p> <p>死亡に至った有害事象 死亡に至った有害事象は4例(3.7%)に認められ、内訳は、COVID-19肺炎、感染、急性呼吸不全、全身健康状態悪化各1例(0.9%)であった。</p> <p>日本人コホート ・CCO日及び追跡期間 主解析:2024年5月6日(追跡期間中央値:9.23ヵ月[範囲:0.6, 20.6])</p> <p>・主要評価項目:ORR、主な副次評価項目:最良効果がVGPR以上/CR以上/sCRの割合 主解析 ORRは77.8%(28/36例)[95%CI: 60.8, 89.9]でした。</p> <table border="1" data-bbox="456 969 1426 1693"> <tr> <td colspan="2"></td> <td>日本人コホート (n=36)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>【主要評価項目】</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">ORR(sCR+CR+VGPR+PR)、n(%) [95%CI]*</td> <td>28(77.8) [60.8, 89.9]</td> </tr> <tr> <td rowspan="7">最良効果、n(%) [95%CI]*</td> <td>sCR</td> <td>14(38.9) [23.1, 56.5]</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>3(8.3) [1.8, 22.5]</td> </tr> <tr> <td>VGPR</td> <td>9(25.0) [12.1, 42.2]</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>2(5.6) [0.7, 18.7]</td> </tr> <tr> <td>MR</td> <td>0[評価不能, 評価不能]</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>5(13.9) [4.7, 29.5]</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>0[評価不能, 評価不能]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>評価不能</td> <td>3(8.3) [1.8, 22.5]</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>【主な副次評価項目】</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">VGPR以上の割合(sCR+CR+VGPR)、n(%) [95%CI]*</td> <td>26(72.2) [54.8, 85.8]</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>【主な副次評価項目】</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">CR以上の割合(sCR+CR)、n(%) [95%CI]*</td> <td>17(47.2) [30.4, 64.5]</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>【主な副次評価項目】</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">sCRの割合、n(%) [95%CI]*</td> <td>14(38.9) [23.1, 56.5]</td> </tr> </table> <p>* 正確な95%CI</p>			日本人コホート (n=36)	<b>【主要評価項目】</b>			ORR(sCR+CR+VGPR+PR)、n(%) [95%CI]*		28(77.8) [60.8, 89.9]	最良効果、n(%) [95%CI]*	sCR	14(38.9) [23.1, 56.5]	CR	3(8.3) [1.8, 22.5]	VGPR	9(25.0) [12.1, 42.2]	PR	2(5.6) [0.7, 18.7]	MR	0[評価不能, 評価不能]	SD	5(13.9) [4.7, 29.5]	PD	0[評価不能, 評価不能]		評価不能	3(8.3) [1.8, 22.5]	<b>【主な副次評価項目】</b>			VGPR以上の割合(sCR+CR+VGPR)、n(%) [95%CI]*		26(72.2) [54.8, 85.8]	<b>【主な副次評価項目】</b>			CR以上の割合(sCR+CR)、n(%) [95%CI]*		17(47.2) [30.4, 64.5]	<b>【主な副次評価項目】</b>			sCRの割合、n(%) [95%CI]*		14(38.9) [23.1, 56.5]
		日本人コホート (n=36)																																												
<b>【主要評価項目】</b>																																														
ORR(sCR+CR+VGPR+PR)、n(%) [95%CI]*		28(77.8) [60.8, 89.9]																																												
最良効果、n(%) [95%CI]*	sCR	14(38.9) [23.1, 56.5]																																												
	CR	3(8.3) [1.8, 22.5]																																												
	VGPR	9(25.0) [12.1, 42.2]																																												
	PR	2(5.6) [0.7, 18.7]																																												
	MR	0[評価不能, 評価不能]																																												
	SD	5(13.9) [4.7, 29.5]																																												
	PD	0[評価不能, 評価不能]																																												
	評価不能	3(8.3) [1.8, 22.5]																																												
<b>【主な副次評価項目】</b>																																														
VGPR以上の割合(sCR+CR+VGPR)、n(%) [95%CI]*		26(72.2) [54.8, 85.8]																																												
<b>【主な副次評価項目】</b>																																														
CR以上の割合(sCR+CR)、n(%) [95%CI]*		17(47.2) [30.4, 64.5]																																												
<b>【主な副次評価項目】</b>																																														
sCRの割合、n(%) [95%CI]*		14(38.9) [23.1, 56.5]																																												

結果 (続き)	・主な副次評価項目 主解析	
		日本人コホート (n=36)
	TTR 中央値、月 [範囲]	
	初回奏効が得られるまでの期間 (TTR)	N=28 1.18 [1.1, 3.0]
	最良の治療効果が得られるまでの期間 (最良 TTR)	N=28 3.48 [1.2, 11.2]
	DOR 中央値、月 [95%CI]	N=28 未到達 [10.2, NE]
	PFS 中央値、月 [95%CI]	15.5 [11.3, NE]
	OS 中央値、月 [95%CI]	未到達 [10.8, NE]
	MRD 陰性率 (10 <sup>-5</sup> )、n (%) [95%CI] *	13 (36.1) [20.8, 53.8]
	* 正確な 95%CI NE: 推定不能	
・安全性 主解析 有害事象		
全投与解析対象集団36例中36例(100%)に有害事象が認められ、主な事象(発現割合30%以上)は、サイトカイン放出症候群27例(75.0%)、味覚不全23例(63.9%)、発熱17例(47.2%)、リンパ球減少症16例(44.4%)、好中球減少症14例(38.9%)、皮膚乾燥12例(33.3%)であった。		
重篤な有害事象 重篤な有害事象は14例(38.9%)に認められ、主な事象(発現割合5%以上)は、発熱3例(8.3%)、呼吸不全、肺炎、サイトカイン放出症候群、食欲減退、背部痛各2例(5.6%)であった。		
投与中止に至った有害事象 投与中止に至った有害事象は1例(2.8%)に認められ、ブドウ球菌性敗血症であった。		
死亡に至った有害事象 死亡に至った有害事象は3例(8.3%)に認められ、内訳は、呼吸不全2例(5.6%)、間質性肺疾患、肺炎各1例(2.8%)であった。		

注意: 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果: 再発又は難治性の多発性骨髄腫(標準的な治療が困難な場合に限る)

用法及び用量: 通常、成人にはトアルクエタマブ(遺伝子組換え)として、以下のA法又はB法で投与する。

A法: 漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2~4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4mg/kgを1週間間隔で皮下投与する。

B法: 漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2~4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kgを2週間間隔で皮下投与する。

## 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

該当資料なし

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

## 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

二重特異性抗体

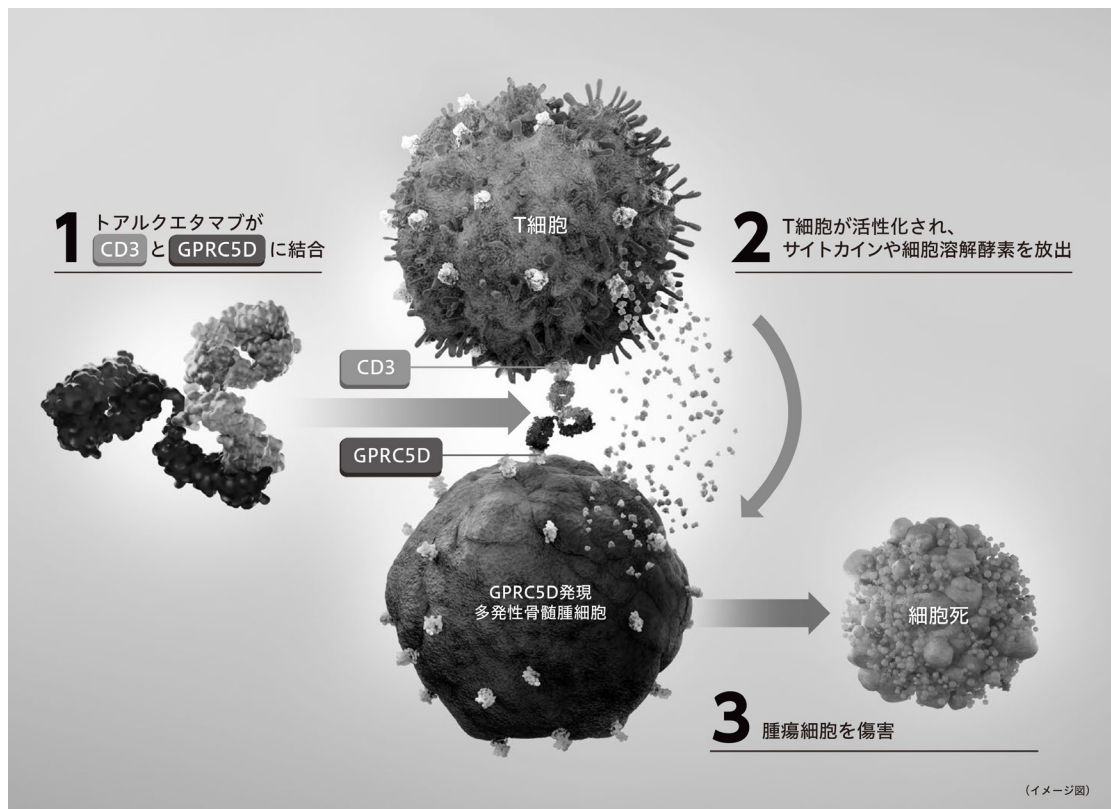
一般名: テクリスタマブ、エルラナタマブ

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>7)</sup>

トアルクエタマブは、Gタンパク質共役型受容体クラスCグループ5メンバーD (GPCR5D) 及びCD3に対するIgG4-PAA (ヒト免疫グロブリンG4-プロリン、アラニン、アラニン) 二重特異性モノクローナル抗体である。トアルクエタマブは、T細胞の細胞膜上に発現するCD3と多発性骨髄腫 (MM) 細胞の細胞膜上に発現するGPCR5Dの両者に結合することによりT細胞を活性化し、GPCR5Dを発現する腫瘍細胞を傷害すると考えられる。

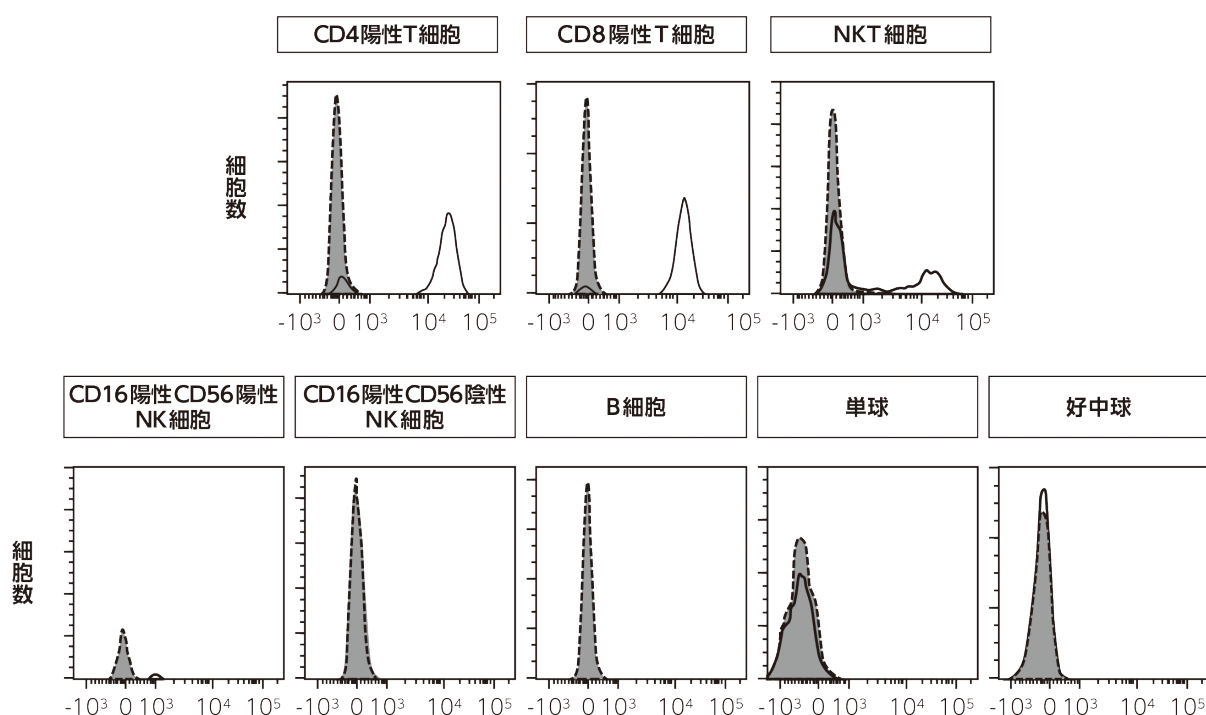


## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) 健康ドナーの全血におけるトアルクエタマブの結合プロフィール(*in vitro*)<sup>7)</sup>

トアルクエタマブは、CD3 結合アームを介して健康ドナー由来の CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞及び NKT 細胞に結合したが、NK 細胞、B 細胞、単球及び好中球への結合は認められなかった。

健康ドナー由来の全血におけるトアルクエタマブの結合プロフィール(*in vitro*)



実線はトアルクエタマブ、グレーで塗りつぶした点線はアイソタイプコントロールを示す。

方法:健康ドナー(3例)の全血におけるトアルクエタマブの結合プロフィールを、各血球サブタイプ特異的マーカーを用いたフローサイトメトリー法により評価した。

### 2) ヒト正常組織における GPRC5D の発現(*in vitro*)<sup>7)</sup>

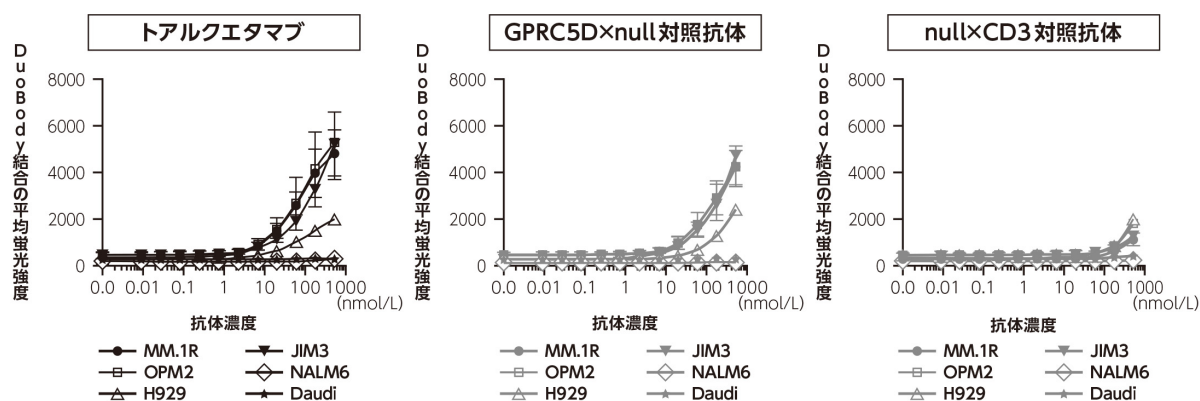
ヒト正常組織における GPRC5D タンパク質及び mRNA の発現を包括的に探索した結果、GPRC5D は形質細胞、皮膚の毛包及び汗腺並びに舌の糸状乳頭に限定して発現することが示唆された。

方法:公表文献<sup>8-11)</sup>、Human Protein Atlas などの公開データ、社内データベース(複数のデータソースから構築した RNA-seq データ)、並びに組織切片を用いたタンパク質(IHC)及び mRNA (ISH) 発現解析により、ヒト正常組織における GPRC5D の発現を検討した。

### 3) MM 細胞株に対するトアルクエタマブの結合 (*in vitro*)<sup>7)</sup>

トアルクエタマブは、GPCR5D 陽性 MM 細胞に濃度依存的に結合したが、GPCR5D 陰性細胞には結合しなかった。また、GPCR5D×null 抗体\*<sup>1</sup> は、トアルクエタマブと同様の結合プロファイルを示したが、null×CD3 抗体\*<sup>2</sup> は、非特異的結合と考えられる 100nmol/L 超の高濃度を除き、いずれの細胞株にも結合しなかった。

MM 細胞株に対するトアルクエタマブの結合 (*in vitro*)



平均±SEM

方法: GPCR5D 陽性ヒト MM 細胞株 (MM.1R 細胞、OPM-2 細胞、H929 細胞及び JIM-3 細胞) 及び GPCR5D 陰性ヒト細胞株 (Daudi 細胞及び NALM-6 細胞) を、各種濃度のトアルクエタマブ、GPCR5D×null 抗体又は null×CD3 抗体で 1 時間染色後、フローサイトメリー法を用いて各種抗体の結合を評価した。

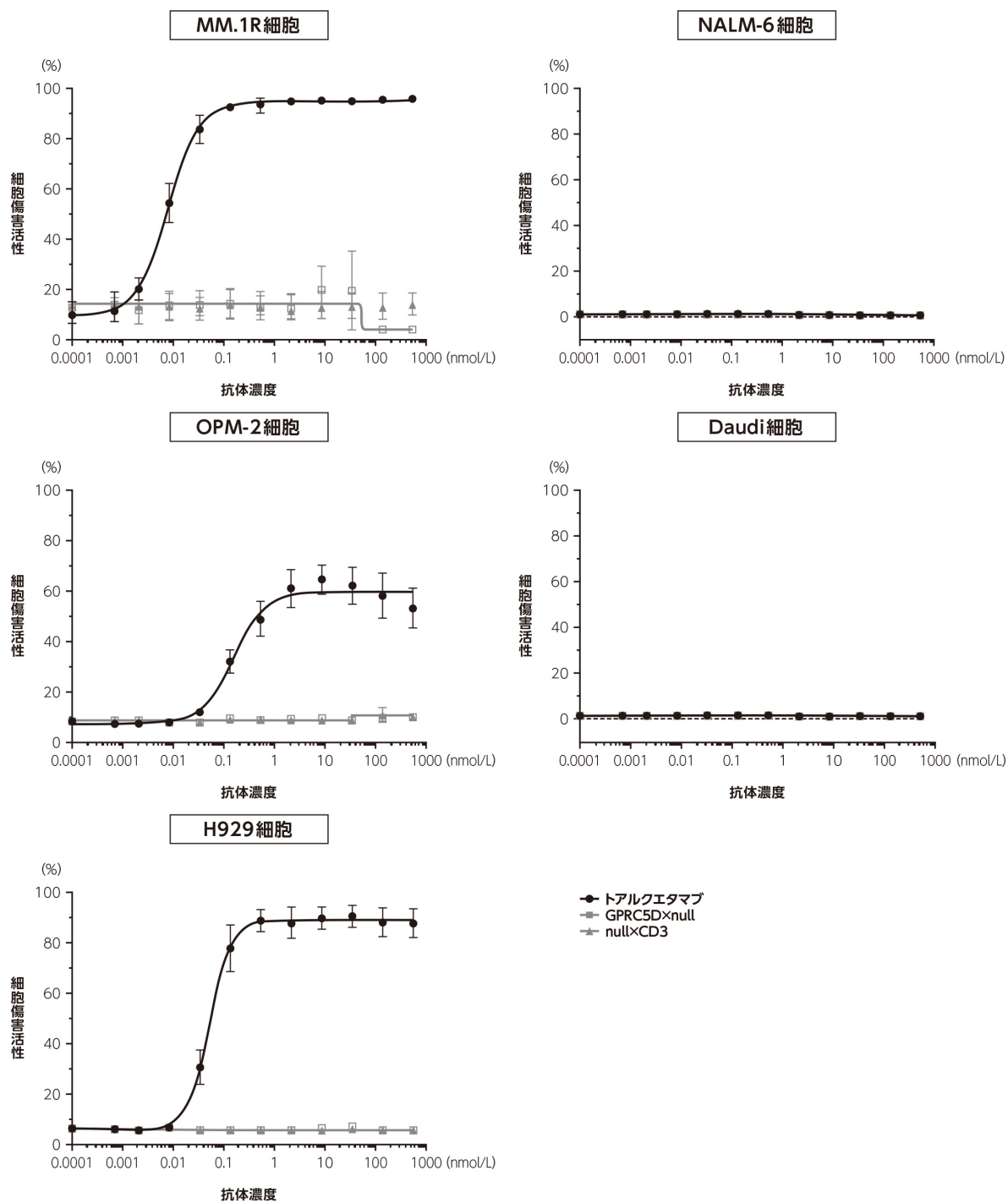
\*1 トアルクエタマブと同一の GPCR5D 結合アーム及び抗原結合性を持たないアームを有する二重特異性抗体

\*2 トアルクエタマブと同一の CD3 結合アーム及び抗原結合性を持たないアームを有する二重特異性抗体

### 4) MM 細胞株に対するトアルクエタマブの T 細胞介在性細胞傷害、T 細胞活性化及びサイトカイン放出 (*in vitro*)<sup>7)</sup>

トアルクエタマブは、GPCR5D 陽性 MM 細胞株に対して濃度依存的な T 細胞介在性の細胞傷害を誘導し、MM.1R 細胞、OPM-2 細胞及び H929 細胞に対する EC<sub>50</sub> の平均値 (SEM) は、それぞれ 0.015 (0.001)、0.214 (0.014) 及び 0.057 (0.004) nmol/L であった。一方で、トアルクエタマブは GPCR5D 陰性細胞株である NALM-6 細胞及び Daudi 細胞に対して細胞傷害活性を示さず、また対照の二重特異性抗体はいずれの細胞株に対しても細胞傷害活性を示さなかった。

MM 細胞株に対するトアルクエタマブの T 細胞介在性細胞傷害活性 (*in vitro*)

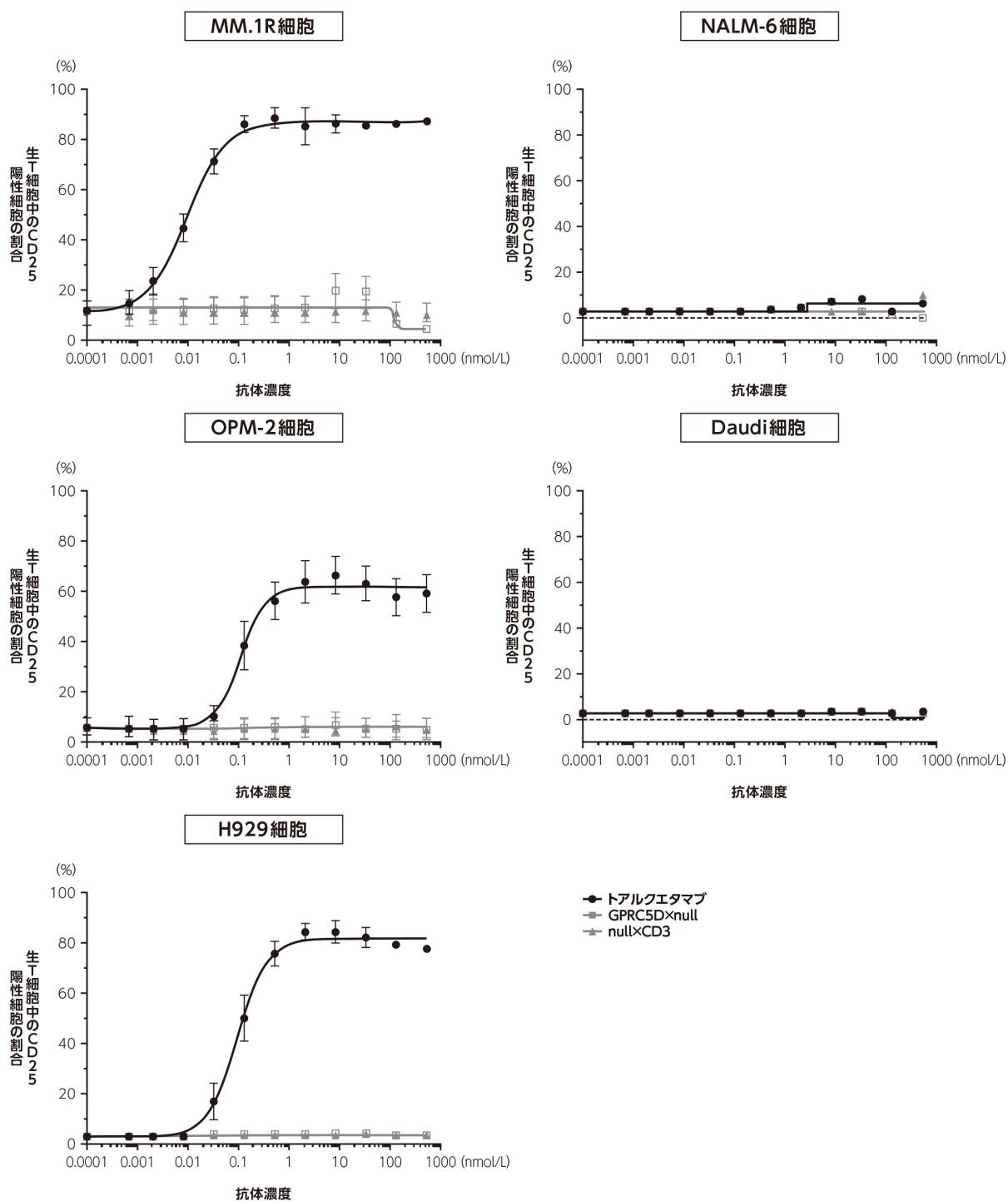


平均±SEM、n=6

方法: 各種濃度のトアルクエタマブ、GPRC5D×null 抗体又は null×CD3 抗体存在下で、GPRC5D 陽性 MM 細胞株 (MM.1R 細胞、OPM-2 細胞及び H929 細胞) 又は GPRC5D 陰性細胞株 (NALM-6 細胞及び Daudi 細胞) を標的細胞、健康ドナー (6 例) 由来の T 細胞をエフェクター細胞として E:T 比=5:1 で 48 時間共培養後、フローサイトメリー法を用いて細胞傷害活性を評価した。

同時に、トアルクエタマブは T 細胞の活性化指標の 1 つである CD25 陽性細胞の割合を増加させ、MM.1R 細胞、OPM-2 細胞及び H929 細胞と共培養したときの  $EC_{50}$  の平均値 (SEM) は、それぞれ 0.014 (0.001)、0.288 (0.047) 及び 0.082 (0.009) nmol/L であった。一方で、GPCR5D 陰性細胞である Daudi 細胞及び NALM-6 細胞との共培養、並びに対照抗体である null×CD3 抗体又は GPCR5D×null 抗体存在下では、T 細胞活性化は認められなかった。

MM 細胞株と共培養したときのトアルクエタマブの T 細胞活性化作用 (*in vitro*)



平均±SEM, n=6

方法:各種濃度のトアルクエタマブ、GPRC5D×null 抗体又は null×CD3 抗体存在下で GPRC5D 陽性 MM 細胞株 (MM.1R 細胞、OPM-2 細胞及び H929 細胞) 又は GPRC5D 陰性細胞株 (NALM-6 細胞及び Daudi 細胞) を標的細胞、健康ドナー (6 例) 由来の T 細胞をエフェクター細胞として E:T 比=5:1 で 48 時間共培養後、フローサイトメリー法を用いて CD3 陽性細胞における CD25 陽性の割合を測定し、T 細胞活性化作用を評価した。

H929 細胞と健康ドナー由来の T 細胞の共培養下で、トアルクエタマブは種々のサイトカイン放出を誘導し、EC<sub>50</sub> 及び EC<sub>20</sub> の平均値は以下のとおりであった。

**H929 細胞存在下におけるトアルクエタマブのサイトカイン放出誘導 (*in vitro*)**

サイトカイン	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	EC <sub>20</sub> (nmol/L)
IFN- $\gamma$	1.120±0.205	0.617±0.069
TNF- $\alpha$	1.545±0.123	0.805±0.052
IL-2	1.962±0.094	1.380±0.178
IL-1 $\beta$	0.717±0.111	0.462±0.061
IL-6	0.685±0.037	0.443±0.062
IL-8	0.438±0.036	0.273±0.026
IL-10	1.082±0.129	0.672±0.081

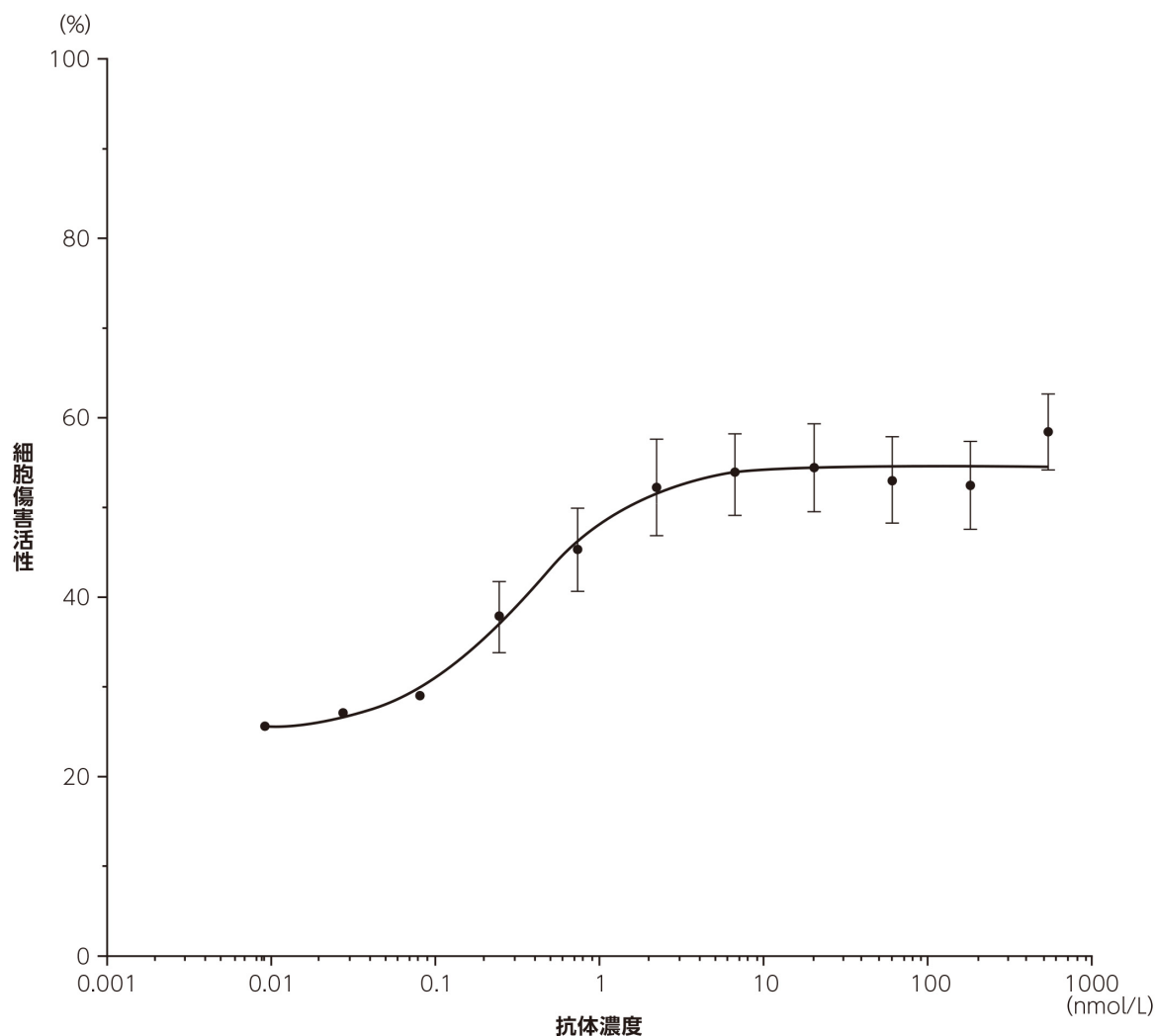
平均±SEM、n=6

方法:各種濃度のトアルクエタマブ存在下で H929 細胞と健康ドナー (6 例) の T 細胞を E:T 比=5:1 で 48 時間共培養後、培養上清中に放出された IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 及び IL-10 濃度を測定した。

5) 健康ドナーの全血におけるトアルクエタマブの T 細胞介在性細胞傷害、T 細胞活性化及びサイトカイン放出 (*in vitro*)<sup>7)</sup>

健康ドナー由来の全血に GPRC5D 陽性 MM 細胞である H929 細胞を E:T 比=5:1 で添加したところ、トアルクエタマブは濃度依存的な細胞傷害活性を示し、EC<sub>50</sub> の平均値 (SEM) は 0.389 (0.057) nmol/L であった。

健康ドナーの全血に添加した H929 細胞に対するトアルクエタマブの細胞傷害活性 (*in vitro*)

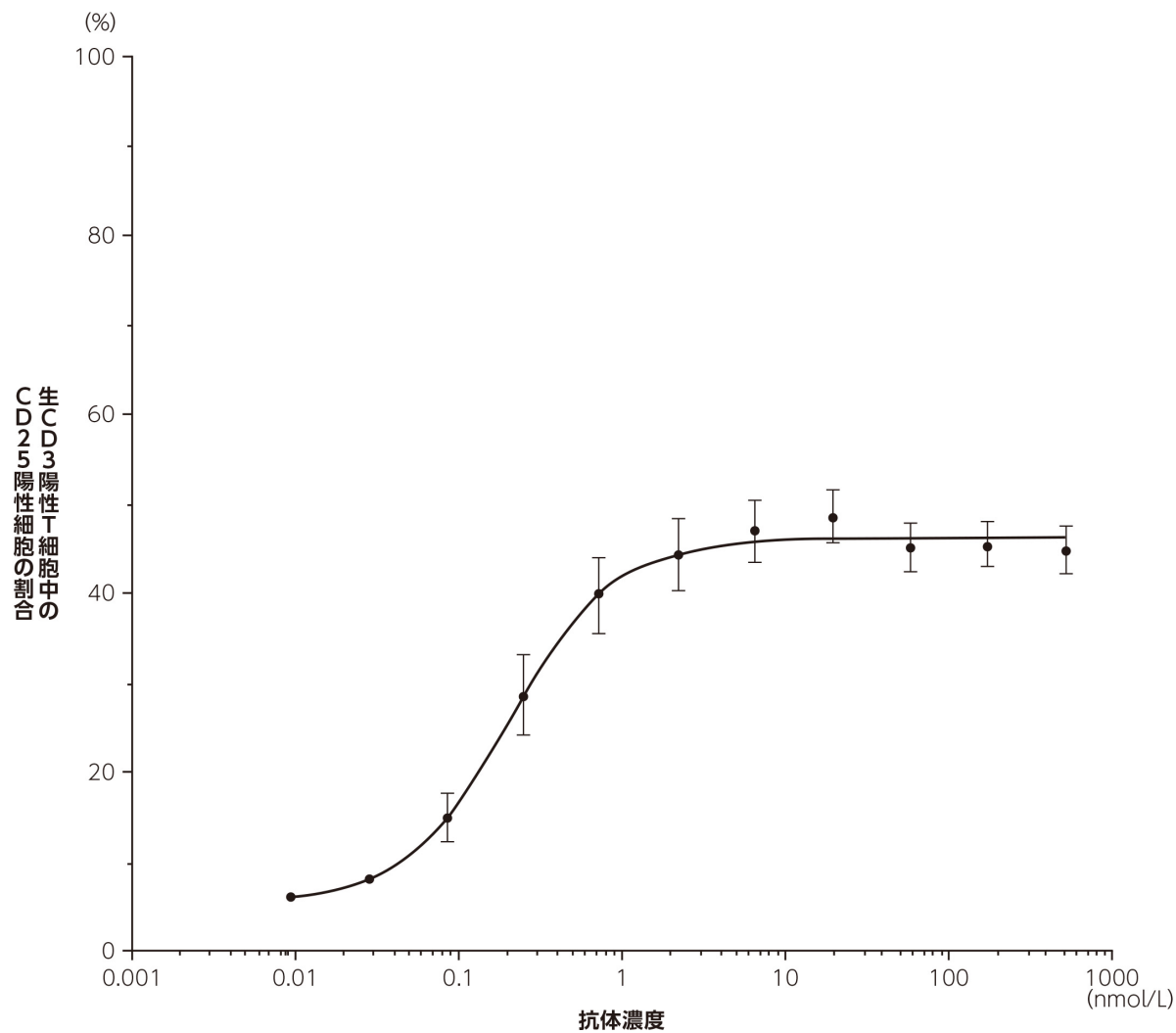


平均±SEM、n=6

方法: 各種濃度のトアルクエタマブ存在下で健康ドナー由来の全血に H929 細胞を E:T 比=5:1 で添加し 48 時間共培養後、フローサイトメリー法を用いて細胞傷害活性を評価した。

同時に、トアルクエタマブは濃度依存的に T 細胞活性化を誘導し、 $EC_{50}$  の平均値 (SEM) は 0.236 (0.052) nmol/L であった。また、培養上清中に放出された種々のサイトカイン濃度に関する  $EC_{50}$  及び  $EC_{20}$  の平均値は以下のとおりであった。

#### 健康ドナーの全血に添加した H929 細胞に対するトアルクエタマブの T 細胞活性化作用 (*in vitro*)



平均±SEM、n=6

方法: 各種濃度のトアルクエタマブ存在下で健康ドナー由来の全血に H929 細胞を E:T 比=5:1 で添加し 48 時間共培養後、フローサイトメトリー法を用いて CD3 陽性細胞における CD25 陽性の割合を検討し、T 細胞活性化作用を評価した。

健康ドナーの全血と H929 細胞の共培養下におけるトアルクエタマブのサイトカイン放出誘導 (*in vitro*)

サイトカイン	n	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	EC <sub>20</sub> (nmol/L)
IFN- $\gamma$	4	0.639 $\pm$ 0.177	0.245 $\pm$ 0.038
TNF- $\alpha$	6	0.598 $\pm$ 0.096	0.228 $\pm$ 0.052
IL-2	4	0.554 $\pm$ 0.051	0.272 $\pm$ 0.051
IL-1 $\beta$	3	0.285 $\pm$ 0.071	0.160 $\pm$ 0.071
IL-4	6	0.627 $\pm$ 0.060	0.277 $\pm$ 0.069
IL-6	5	0.454 $\pm$ 0.124	0.099 $\pm$ 0.045
IL-8	5	0.500 $\pm$ 0.099	0.105 $\pm$ 0.046
IL-10	6	0.107 $\pm$ 0.033	0.032 $\pm$ 0.012

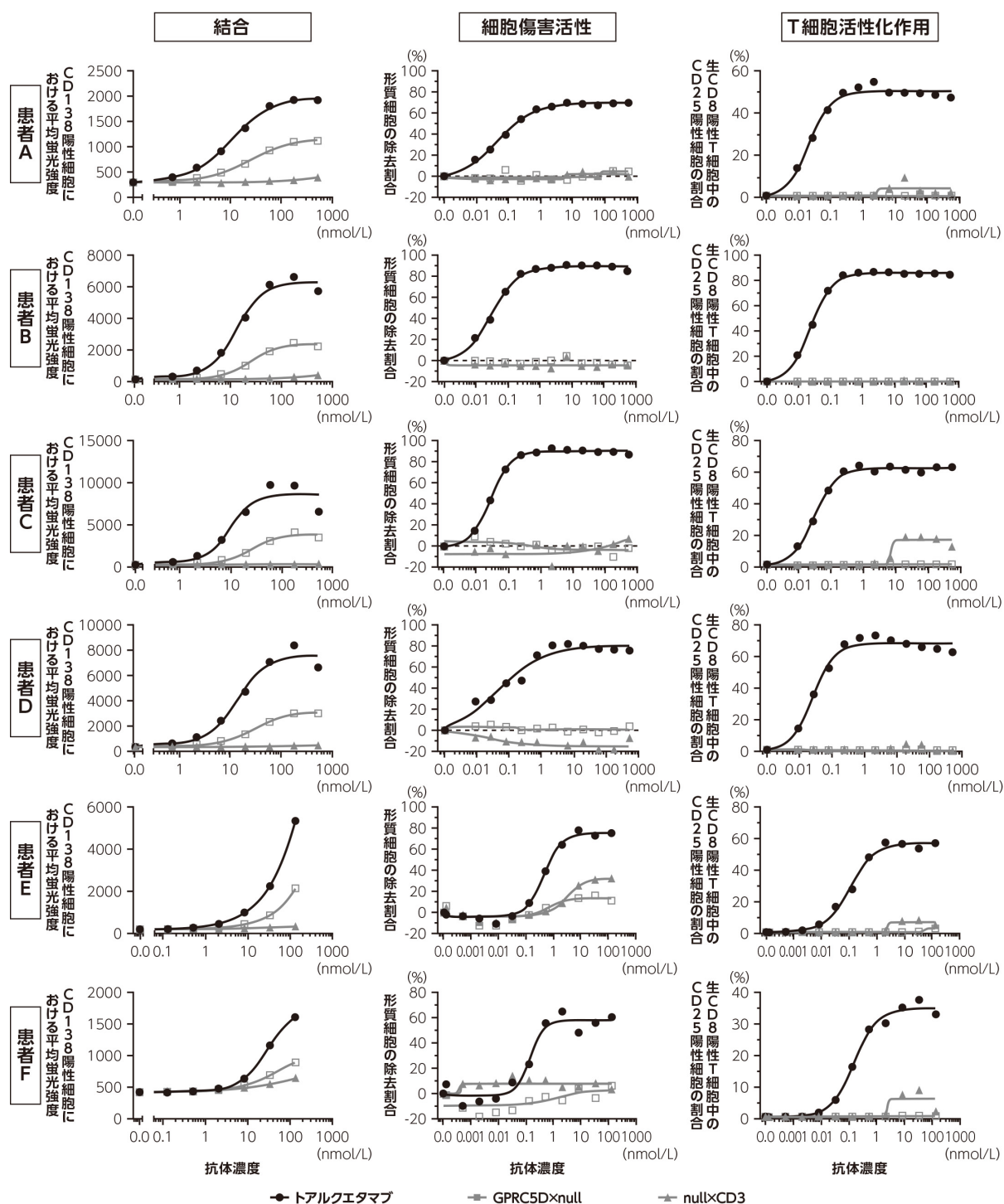
平均 $\pm$ SEM、n=3-6

方法:各種濃度のトアルクエタマブ存在下で健康ドナー由来の全血に H929 細胞を E:T 比=5:1 で添加し 48 時間共培養後、培養上清中に放出された IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-1 $\beta$ 、IL-4、IL-6、IL-8 及び IL-10 濃度を測定した。

6) MM 患者由来の CD138 陽性 MM 細胞に対するトアルクエタマブの T 細胞介在性細胞傷害、T 細胞活性化及びサイトカイン放出 (*ex vivo*)<sup>7)</sup>

健康ドナー由来の T 細胞と MM 患者由来の骨髄単核細胞の共培養下で、トアルクエタマブは全患者の CD138 陽性 MM 細胞に対して濃度依存的な結合及び細胞傷害活性を示し、細胞傷害活性の EC<sub>50</sub> 及び EC<sub>90</sub>\* の平均値 (SEM) は、それぞれ 0.124 (0.068) 及び 0.972 (0.371) nmol/L であった。同時に、濃度依存的な T 細胞活性化も認められ、EC<sub>50</sub> 及び EC<sub>90</sub> の平均値 (SEM) は、それぞれ 0.061 (0.023) 及び 0.489 (0.223) nmol/L であった。なお、対照抗体は明らかな細胞傷害及び T 細胞活性化を誘導しなかった。

MM 患者由来の骨髄単核細胞に対するトアルクエタマブの結合、細胞傷害活性及び T 細胞活性化作用  
(*ex vivo*)



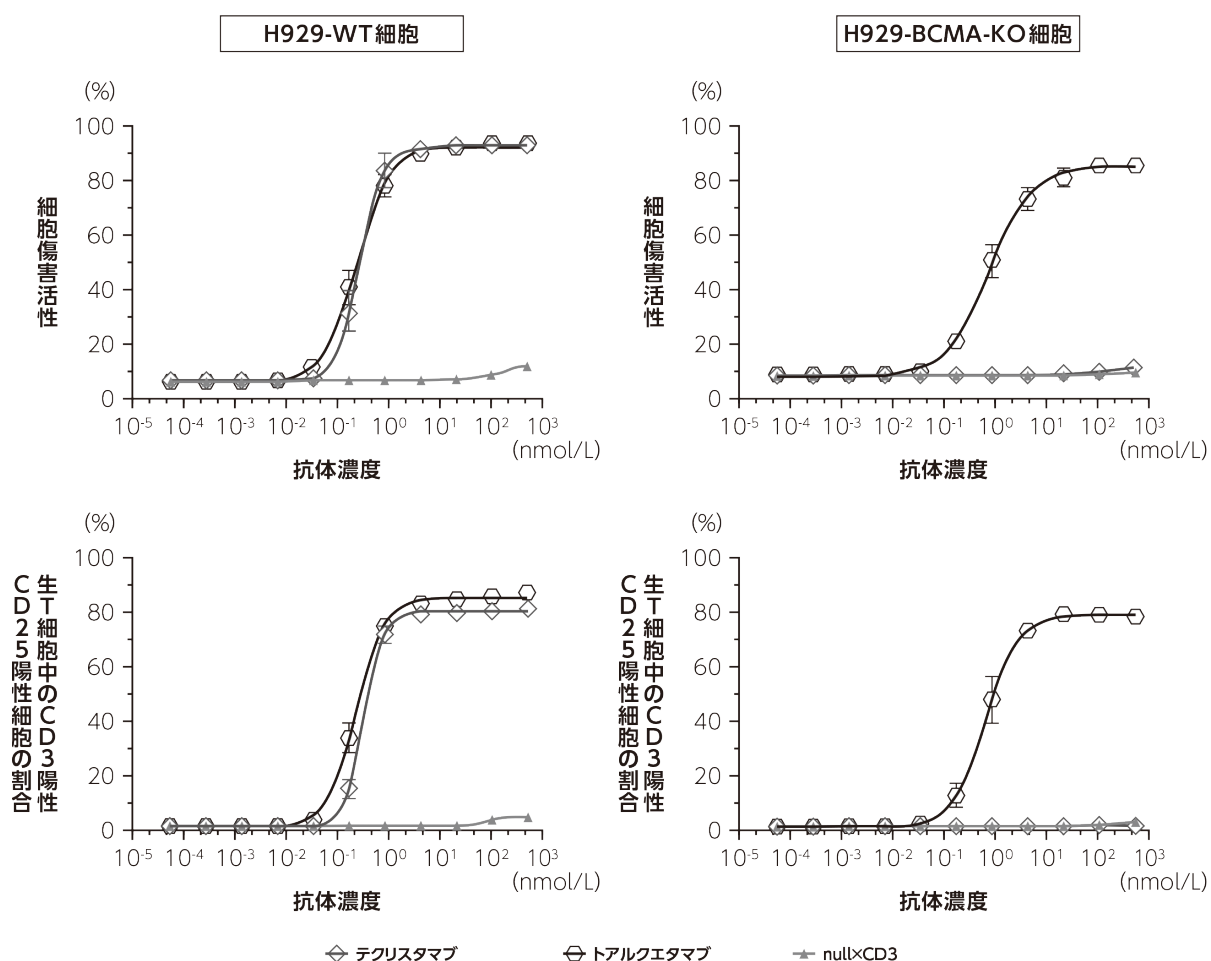
\* 本試験における細胞傷害活性の EC<sub>90</sub> の最大値である 2.398nmol/L (353ng/mL) は、臨床試験におけるトアルクエタマブの有効投与量の予測に使用した。

方法: 各種濃度のトアルクエタマブ、GPRC5D×null 抗体又は null×CD3 抗体存在下で健康ドナー由来の T 細胞と MM 患者由来の骨髄単核細胞 (MM 細胞を含む) を 1:1 で 48 時間共培養後、各種抗体の結合、CD138 陽性形質細胞の減少を指標とした細胞傷害活性、CD25 発現を指標とした T 細胞活性化作用を評価した。

7) BCMA 欠損 MM 細胞に対するトアルクエタマブの細胞傷害活性及び T 細胞活性化作用 (*in vitro*)<sup>7)</sup>

トアルクエタマブは、BCMA 欠損 MM 細胞株に対して濃度依存的な T 細胞介在性の細胞傷害を誘導し、H929-WT 細胞 (BCMA 及び GPRC5D 発現) 及び H929-BCMA-KO 細胞 (GPRC5D 発現) に対する EC<sub>50</sub> の平均値は、それぞれ 0.243 及び 0.761nmol/L であった。同時に、トアルクエタマブは T 細胞活性化を誘導し、H929-WT 細胞及び H929-BCMA-KO 細胞と共培養したときの EC<sub>50</sub> の平均値は、それぞれ 0.233 及び 0.633nmol/L であった。一方、BCMA×CD3 抗体であるテクリスタマブは、H929-BCMA-KO 細胞に対して細胞傷害及び T 細胞活性化を誘導せず、対照抗体はいずれの細胞株に対しても機能活性を示さなかった。

BCMA 欠損 MM 細胞株に対するトアルクエタマブの細胞傷害活性及び T 細胞活性化作用 (*in vitro*)



平均±SEM, n=4

方法:BCMA 欠損 MM 細胞株(H929-BCMA-KO)又は野生型 H929(H929-WT)細胞と健康ドナー(4 例)の T 細胞を E:T 比=3:1 で 72 時間共培養後、フローサイトメトリーを用いて、標的細胞の死細胞の割合を細胞傷害活性、生 T 細胞中の CD3 陽性 CD25 陽性細胞の割合を T 細胞活性化作用として評価した。

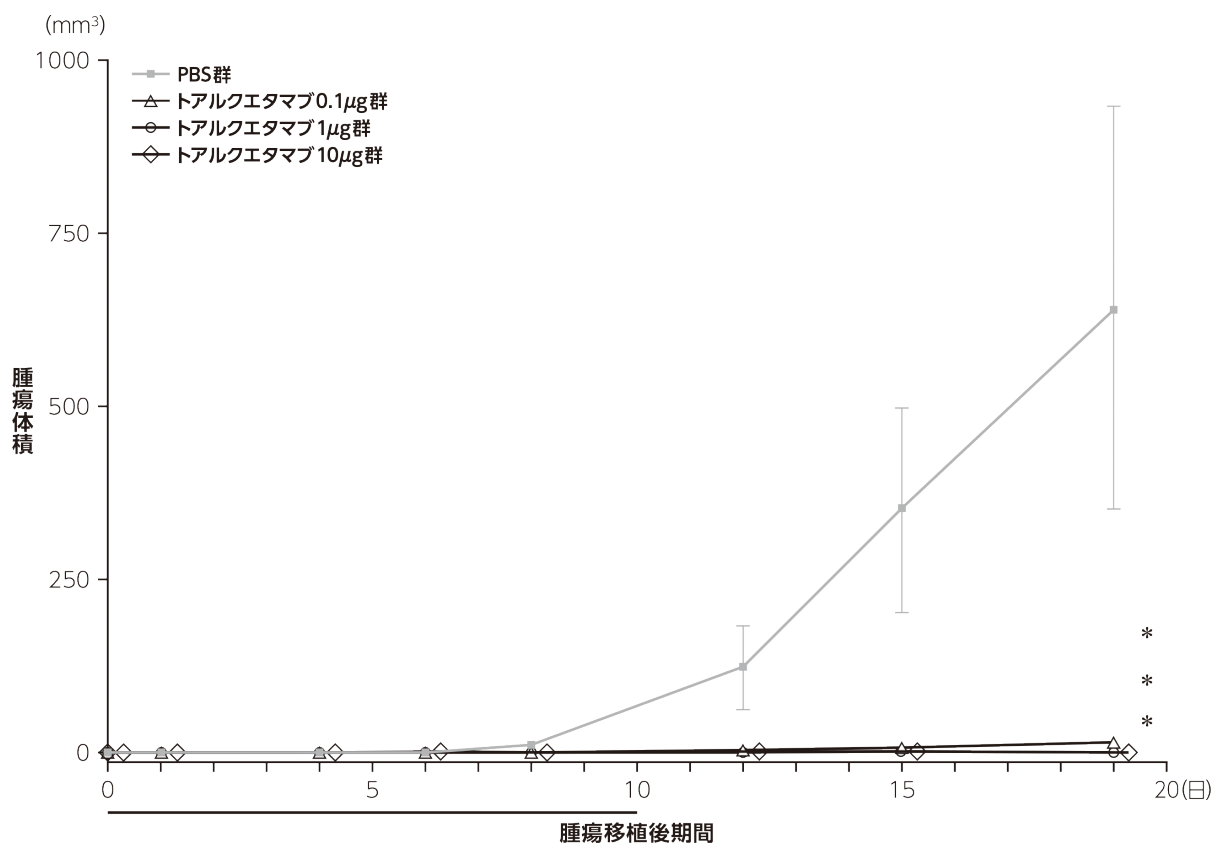
8) ヒト MM 細胞異種移植マウスモデルにおけるトアルクエタマブの抗腫瘍効果(マウス)<sup>12)</sup>

末梢血単核球(PBMC)ヒト化 NSG マウスを用いたヒト MM 細胞異種移植モデルでトアルクエタマブの抗腫瘍効果を評価した。予防モデルでは、MM 細胞(H929)の皮下移植時にトアルクエタマブの投与を開始し、治療モデルでは、腫瘍(MM.1S)の生着確認後に被験薬の投与を開始した。

予防モデル

トアルクエタマブはいずれの用量でも抗腫瘍効果を示し、1  $\mu$ g 群及び 10  $\mu$ g 群では PBS 群と比べ、腫瘍形成及び増殖を有意に抑制した(p<0.05, Dunnett の多重比較検定、MM 細胞移植後 19 日時点)。

H929 細胞異種移植マウスモデルにおけるトアルクエタマブの抗腫瘍効果(予防モデル)(*in vivo*)

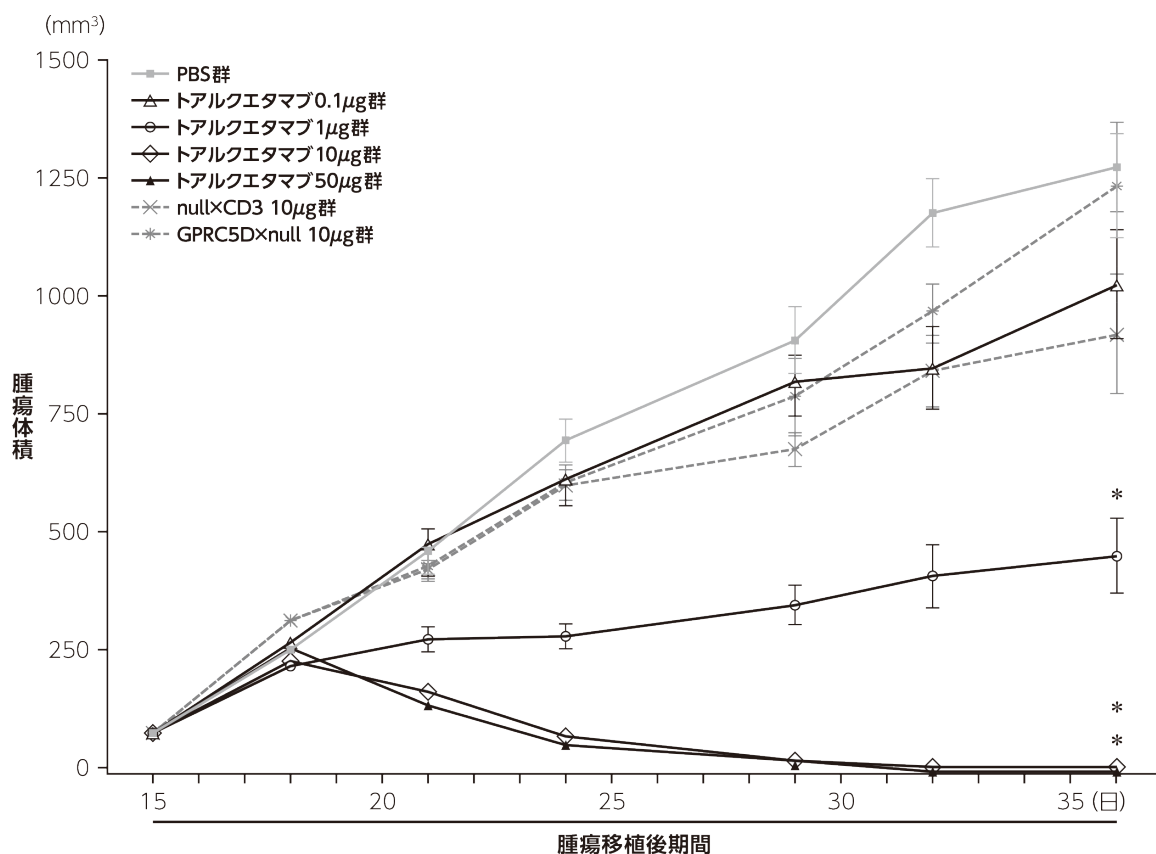


方法:H929 細胞移植日を第 0 日として、第-7 日に  $1 \times 10^7$  個のヒト PBMC を NSG マウスに静脈内移植した。第 0 日に  $5 \times 10^6$  個の H929 細胞を皮下移植し、トアルクエタマブを 0 (PBS)、0.1、1 及び 10  $\mu$ g/例 (0.005、0.05 及び 0.5mg/kg に相当)で第 0、3、5、7 及び 10 日に静脈内投与し(10 例/群)、トアルクエタマブの抗腫瘍効果を評価した。

### 治療モデル

トアルクエタマブは用量依存的な抗腫瘍効果を示し、PBS 群と比べ、1  $\mu$ g 群、10  $\mu$ g 群及び 50  $\mu$ g 群で腫瘍増殖をそれぞれ 65%、100%及び 100%抑制した ( $p < 0.05$ , Dunnett の多重比較検定、MM 細胞移植後 36 日時点)。試験終了時点において 10  $\mu$ g 群及び 50  $\mu$ g 群では全例で腫瘍が消失した。一方、トアルクエタマブ 0.1  $\mu$ g 群及び対照抗体 (null $\times$ CD3 10  $\mu$ g 群及び GPRC5D $\times$ null 10  $\mu$ g 群) では抗腫瘍効果は認められなかった。

MM.1S 細胞異種移植マウスモデルにおけるトアルクエタマブの抗腫瘍効果 (治療モデル) (*in vivo*)



方法:MM.1S 細胞移植日を第 0 日として、第 0 日に  $1 \times 10^7$  個の MM.1S 細胞を NSG マウスの皮下に異種移植、第 7 日に  $1 \times 10^7$  個のヒト PBMC を静脈内移植した。第 14 日に腫瘍の生着 (平均腫瘍体積は約  $75\text{mm}^3$ ) を確認し、トアルクエタマブを 0 (PBS)、0.1、1、10 及び 50  $\mu$ g/例 (0.005、0.05、0.5 及び 2.5mg/kg に相当) で第 15、18、22、24、29、32 及び 36 日に静脈内投与し (10 例/群)、トアルクエタマブの抗腫瘍効果を評価した。

(3) 作用発現時間・持続時間<sup>13,14)</sup>

[参考]国内及び国際共同臨床試験での薬力学的パラメータ

国内第 I 相試験 (MMY1003 試験) において、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む治療歴を有する再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象に電気化学発光免疫測定 (ECLIA) 法を用いて血清中可溶性B細胞成熟抗原 (sBCMA) について評価した。その結果、Cycle 2 Day 1 に血清中sBCMA評価が可能であった患者は13例 [コホート1 (0.135 mg/kg QW SC投与) 4例、コホート2 (0.4mg/kg QW SC投与) 3例、コホート3 (0.8mg/kg Q2W SC投与) 6例] であり、Cycle 2 Day 1 までにベースラインからのsBCMAの減少が認められた患者は奏効例9例中9例及び非奏効例4例中3例 (75.0%) であった。Cycle 4 Day 1 に血清中sBCMA評価が可能であった患者は12例 [コホート1 (0.135mg/kg QW SC投与) 3例、コホート2 (0.4mg/kg QW SC投与) 3例、コホート3 (0.8mg/kg Q2W SC投与) 6例] であり、Cycle 4 Day 1 までにベースラインからのsBCMAの減少が認められた患者は奏効例9例中9例 (100%) 及び非奏効例3例中2例 (66.7%) であった。

国際共同第 I / II 相試験 (MMY1001 試験) の第II相パート 日本人コホートにおいて、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む3つ以上の治療歴を有する再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象にECLIA法を用いて血清中sBCMAについて評価した。その結果、Cycle 2 Day 1 に血清中sBCMA評価が可能であった患者は31例 (0.4mg/kg QW SC投与) であり、Cycle 2 Day 1 までにベースラインからの血清中sBCMAの減少が認められた患者は奏効例28例中27例 (96.4%) 及び非奏効例3例中2例 (66.7%) であった。Cycle 4 Day 1 に血清中sBCMA評価が可能であった患者は26例 (0.4mg/kg QW SC投与) であり、Cycle 4 Day 1 までにベースラインからのsBCMAの減少が認められた患者は奏効例24例中24例 (100%) 及び非奏効例2例中2例 (100%) であった。

## 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

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回・反復投与：再発又は難治性のMM患者<sup>13,15)</sup>

免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む治療歴を有する再発又は難治性の日本人MM患者に、トアルクエタマブを0.135mg/kg QW SC投与<sup>\*1</sup>、0.4mg/kg QW SC投与<sup>\*2</sup>又は0.8mg/kg Q2W SC投与<sup>\*3</sup>した際の初回投与後及び反復投与後のPKパラメータは以下のとおりであった。

トアルクエタマブの治療用量を初回皮下投与後(Cycle 1 Day 1)のPKパラメータ(日本人データ)

	0.135mg/kg QW SC投与 <sup>*1</sup> (n=3)	0.4mg/kg QW SC投与 <sup>*2</sup> (n=4)	0.8mg/kg Q2W SC投与 <sup>*3</sup> (n=6)
T <sub>max</sub> (days)	2.82[1.90, 4.01]	3.45[1.96, 7.95]	3.45[1.88, 6.05]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	338±143	1,632±701	1,220±574
C <sub>trough</sub> (ng/mL)	94.2±18.8	247±164	367±129
AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	40,428±16,866	211,281±113,188	307,331±158,652

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>は中央値[範囲]

トアルクエタマブの治療用量を反復皮下投与後(Cycle 3 Day 1)のPKパラメータ(日本人データ)

	0.135mg/kg QW SC投与 <sup>*1</sup> (n=3)	0.4mg/kg QW SC投与 <sup>*2</sup> (n=3)	0.8mg/kg Q2W SC投与 <sup>*3</sup> (n=6)
T <sub>max</sub> (days)	1.73[0.97, 4.00]	1.95[1.81, 4.94]	2.93[0.92, 7.78]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	454±96.3	2,517±949	2,534±1,398
C <sub>trough</sub> (ng/mL)	320±69.6	1,457±510	1,426±899
AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	70,820±16,154	366,491±46,363	731,347±400,993

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>は中央値[範囲]

\*1:0.01及び0.045mg/kgの漸増投与後、治療用量0.135mg/kgを1週間間隔で皮下投与

\*2:0.01及び0.06mg/kgの漸増投与後、治療用量0.4mg/kgを1週間間隔で皮下投与

\*3:0.01, 0.06及び0.3mg/kgの漸増投与後、治療用量0.8mg/kgを2週間間隔で皮下投与

注意：本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果：再発又は難治性の多発性骨髄腫(標準的な治療が困難な場合に限る)

用法及び用量：通常、成人にはトアルクエタマブ(遺伝子組換え)として、以下のA法又はB法で投与する。

A法：漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4mg/kgを1週間間隔で皮下投与する。

B法：漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kgを2週間間隔で皮下投与する。

免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む治療歴を含む少なくとも3レジメンによる治療歴を有し、T細胞リダイレクト療法による治療歴がない再発又は難治性の外国人MM患者に、トアルクエタマブを0.4mg/kg QW SC投与<sup>\*1</sup>又は0.8mg/kg Q2W SC投与<sup>\*2</sup>した際の初回投与後及び反復投与後のPKパラメータは以下のとおりであった。

**トアルクエタマブの治療用量を初回皮下投与後(Cycle 1 Day 1)のPKパラメータ(外国人データ)**

	0.4mg/kg QW SC投与 <sup>*1</sup> (n=21 <sup>a</sup> )	0.8mg/kg Q2W SC投与 <sup>*2</sup> (n=33 <sup>b</sup> )
T <sub>max</sub> (days)	2.93[0.98, 7.75]	2.83[1.68, 13.98]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,568±1,185	2,507±1,568
C <sub>trough</sub> (ng/mL)	178±124	597±437
AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	178,101±130,802	675,764±399,680

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>は中央値[範囲]

a C<sub>trough</sub>はn=19、AUC<sub>tau</sub>はn=17

b C<sub>trough</sub>はn=32、AUC<sub>tau</sub>はn=28

**トアルクエタマブの治療用量を反復皮下投与後(Cycle 3 Day 1)のPKパラメータ(外国人データ)**

	0.4mg/kg QW SC投与 <sup>*1</sup> (n=13 <sup>a</sup> )	0.8mg/kg Q2W SC投与 <sup>*2</sup> (n=19 <sup>b</sup> )
T <sub>max</sub> (days)	2.01[0.94, 5.97]	2.85[0.96, 7.82]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3,799±2,411	4,161±2,021
C <sub>trough</sub> (ng/mL)	2,548±1,308	1,831±841
AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	607,297±371,399	1,021,059±383,417

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>は中央値[範囲]

a AUC<sub>tau</sub>はn=10

b C<sub>trough</sub>及びAUC<sub>tau</sub>はn=17

\*1:0.01及び0.06mg/kgの漸増投与後、治療用量0.4mg/kgを1週間間隔で皮下投与

\*2:0.01, 0.06及び0.3mg/kgの漸増投与後、治療用量0.8mg/kgを2週間間隔で皮下投与

注意:本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果:再発又は難治性の多発性骨髄腫(標準的な治療が困難な場合に限る)

用法及び用量:通常、成人にはトアルクエタマブ(遺伝子組換え)として、以下のA法又はB法投与する。

A法:漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2~4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4mg/kgを1週間間隔で皮下投与する。

B法:漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2~4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kgを2週間間隔で皮下投与する。

(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

CYP450 基質(生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション)<sup>16)</sup>

本剤を投与した際に、IL-6 濃度の変化を介してカフェイン(CYP1A2 基質)、S-ワルファリン(CYP2C9 基質)、オメプラゾール(CYP2C19 基質)、ミダゾラム及びシクロスポリン(CYP3A4 及び CYP3A5 基質)、シンバスタチン(CYP3A4 基質)などの様々な CYP450 基質の曝露量に与える影響を評価するために、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションを実施した。

本剤の併用により、S-ワルファリン(CYP2C9 基質)オメプラゾール(CYP2C19 基質)、ミダゾラム及びシンバスタチン(CYP3A4 基質)の血中濃度が上昇する可能性が示唆された。

本剤 0.4mg/kg QW で皮下投与した際に認められた IL-6 上昇に基づく、各 CYP450 基質の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  変化の予測

		$C_{max}$ 比	$AUC_{inf}$ 比	薬物相互作用
カフェイン (CYP1A2 基質)	中央値	0.97	0.89	相互作用なし
	個別値の最大値	0.95	0.83	相互作用なし
S-ワルファリン (CYP2C9 基質)	中央値	1.00	1.03	相互作用なし
	個別値の最大値	1.01	1.21	相互作用なし
オメプラゾール (CYP2C19 基質)	中央値	1.07	1.13	相互作用なし
	個別値の最大値	1.43	2.14	軽度/中等度の阻害
ミダゾラム (CYP3A4 基質)	中央値	1.07	1.11	相互作用なし
	個別値の最大値	1.43	1.82	軽度の阻害
シンバスタチン (CYP3A4 基質)	中央値	1.11	1.13	相互作用なし
	個別値の最大値	1.80	2.00	軽度/中等度の阻害
シクロスポリン (CYP3A5 基質)	中央値	1.06	1.11	相互作用なし
	個別値の最大値	1.33	1.83	軽度の阻害

本剤 0.8mg/kg Q2W で皮下投与した際に認められた IL-6 上昇に基づく、各 CYP450 基質の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  変化の予測

		$C_{max}$ 比	$AUC_{inf}$ 比	薬物相互作用
カフェイン (CYP1A2 基質)	中央値	0.98	0.91	相互作用なし
	個別値の最大値	0.95	0.82	相互作用なし
S-ワルファリン (CYP2C9 基質)	中央値	1.00	1.02	相互作用なし
	個別値の最大値	1.02	1.46	相互作用なし/ 軽度の阻害
オメプラゾール (CYP2C19 基質)	中央値	1.04	1.08	相互作用なし
	個別値の最大値	1.68	3.41	軽度/中等度の阻害
ミダゾラム (CYP3A4 基質)	中央値	1.04	1.07	相互作用なし
	個別値の最大値	1.66	2.49	軽度/中等度の阻害
シンバスタチン (CYP3A4 基質)	中央値	1.07	1.08	相互作用なし
	個別値の最大値	2.35	2.84	中等度の阻害
シクロスポリン (CYP3A5 基質)	中央値	1.04	1.07	相互作用なし
	個別値の最大値	1.49	2.51	軽度/中等度の阻害

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析<sup>17)</sup>

### (1) 解析方法

国際共同第 I / II 相試験(MMY1001試験)において、1回以上の本剤の投与を受けた再発又は難治性の外国人MM患者492例(静脈内投与集団:100例、皮下投与集団:392例)から得られた計5354の本剤の血清中濃度値を用いた0次吸収、一次吸収並びに時間非依存性及び時間依存性消失経路を伴う2コンパートメントモデルによる母集団薬物動態解析

### (2) パラメータ変動要因

初回漸増投与直後の総クリアランス( $CL_0$ )及び中心コンパートメントの分布容積( $V_1$ )に対する体重の影響、 $CL_0$ に対するISS病期分類の影響及び骨髄腫の型の影響が最終モデルに組み込まれた。本剤の最終PPKモデルのパラメータ推定値(平均値)は、皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティが61.9%、一次吸収速度定数が $0.138\text{day}^{-1}$ 、中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積の平均値がそれぞれ4.3L及び5.8L、総分布容積が10.1 Lと推定された。また、体重74.8kg、骨髄腫の型がIgG型及びISS病期分類I期の患者における総クリアランスの推定値(平均値)は、初回投与時で2.08 L/day、定常状態で1.06L/dayであった。時間依存的なクリアランスは、初回漸増投与直後には総クリアランスの48.8%を占めていたが、投与16週間後には5%未満になった。皮下投与集団(392例)の消失相半減期の中央値は、初回漸増投与直後で7.56日、定常状態で12.2日であった。

最終モデルから得られた被験者の個別パラメータを用いて、0.4mg/kg QW SC投与<sup>\*1</sup>又は0.8mg/kg Q2W SC投与<sup>\*2</sup>したときのトアルクエタマブの曝露量をシミュレーションし、注目すべき影響因子について検討した。その結果、骨髄腫の型[IgG型(n=247, 50.2%)、非IgG型(n=245, 49.8%)]、ベースライン時のISS病期分類[I期(217例, 44.1%)、II期(165例, 33.5%)又はIII期(103例, 20.9%)]は、トアルクエタマブのクリアランスの有意な共変量として特定された。一方、年齢、性別、肝機能障害、腎機能障害、人種、民族、免疫原性(抗トアルクエタマブ抗体の発現)は、統計学的に有意な共変量として検出されなかった。また、治療用量初回投与後4週間の平均濃度は、四分位の体重別サブグループ間で同程度であった。

外国人集団のデータを用いて構築した最終モデルは、国内第 I 試験(MMY1003試験)及びMMY1001

試験 第Ⅱ相パート 日本人コホートで得られた日本人集団のPKデータについても、適切に説明可能であった。

\*1:0.01及び0.06mg/kgの漸増投与後、目標用量0.4mg/kg(第Ⅰ相パートでは0.405mg/kg)を1週間間隔で皮下投与

\*2:0.01、0.06及び0.4mg/kgの漸増投与後、目標用量0.8mg/kgを2週間間隔で皮下投与

注意:本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果:再発又は難治性の多発性骨髄腫(標準的な治療が困難な場合に限る)

用法及び用量:通常、成人にはトアルクエタマブ(遺伝子組換え)として、以下のA法又はB法で投与する。

A法:漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4mg/kgを1週間間隔で皮下投与する。

B法:漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kgを2週間間隔で皮下投与する。

#### 4. 吸収<sup>17,18)</sup>

バイオアベイラビリティ(外国人のデータ)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、本剤を静脈内投与した国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(MMY1001試験)における第Ⅰ相パートの3サイクル目のAUC<sub>tau</sub>に基づき推定した本剤を皮下投与した場合の静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは74%であった。

また、MY1001試験第Ⅰ相及び第Ⅱ相で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析に基づき推定した本剤皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは61.9%であった。

#### 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

該当資料なし

##### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

#### 6. 代謝<sup>18)</sup>

##### (1) 代謝部位及び代謝経路

本剤はIgG4モノクローナル抗体であり、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。したがって、腎排泄及び肝酵素を介した代謝は本剤の主要な消失経路ではないと考えられる。

(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  
該当資料なし

(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

(1) 排泄部位及び経路  
該当資料なし

(2) 排泄率  
該当資料なし

(3) 排泄速度  
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

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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。

1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。また、サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[7.2、8.1、11.1.1 参照]

1.3 重度の神経学的事象(免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む)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、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、11.1.2 参照]

[解説]

- 1.1 適正使用の観点より、抗悪性腫瘍剤使用時における一般的な注意喚起として設定した。
- 1.2 サイトカイン放出症候群の発現が報告されていることから、適切な体制下での本剤の投与、予防的措置、臨床症状の十分な観察及び異常が認められた場合には速やかな処置を促すため設定した。
- 1.3 神経学的事象(免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む)の発現が報告されており、臨床症状の十分な観察及び異常が認められた場合には速やかな処置を促すため設定した。

### 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]

一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌に設定した。

### 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 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。[1.2、7.2、11.1.1 参照]

8.1.1 サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、少なくとも漸増期(初回の治療用量を含む)の各投与後 48 時間は必ず入院管理とし、漸増期の各投与 48 時間経過後、及び継続投与期(2 回目の治療用量以降の投与時)についても患者の状態に応じて入院管理を検討すること。

8.1.2 サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うこと。

8.1.3 本剤の投与中は、発熱、悪寒、低血圧、頻脈、低酸素症、頭痛、肝酵素上昇(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加)等について、観察を十分に行うこと。

- 8.1.4 サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 8.1.5 緊急時に備えてトシリズマブ(遺伝子組換え)を速やかに使用できるように準備しておくこと。
- 8.2 神経学的事象(免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む)があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。[1.3、11.1.2 参照]
- 8.2.1 本剤の投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行うこと。
- 8.2.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 8.2.3 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれた場合、次回の本剤投与後 48 時間は入院管理を検討すること。
- 8.3 神経学的事象(免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む)として錯乱状態、意識レベルの低下、痙攣発作等があらわれるおそれがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。特に、漸増期(初回の治療用量を含む)の各投与後 48 時間まで及び神経学的症状があらわれている間は、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。[1.3、11.1.2 参照]
- 8.4 運動失調があらわれることがあるので、小脳症状(測定障害、歩行障害及び構語障害等)を含む神経学的な徴候又は症状の発現、若しくは既存の神経学的な徴候又は症状の変化について、観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]
- 8.5 感染症(日和見感染症を含む)が発現又は悪化することがあるので、本剤投与前に適切な予防措置を考慮すること。本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分に注意すること。[11.1.4 参照]
- 8.6 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]

〔解説〕

- 8.1 臨床試験でサイトカイン放出症候群の発現が報告されており、適切な体制下での投与の検討、臨床症状の十分な観察、及び徴候又は症状があらわれた場合に速やかに治療を受けることを促すために設定した。
- 8.2 臨床試験で免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を含む神経学的事象の発現が報告されており、臨床症状の十分な観察、及び徴候又は症状があらわれた場合に速やかに治療を受けることを促すために設定した。
- 8.3 臨床試験で免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を含む神経学的事象の発現が報告されており、意識レベルの低下があらわれるおそれがあるため、自動車の運転や危険を伴う機械の操作に従事させないように注意喚起のために設定した。
- 8.4 臨床試験で運動失調等の小脳障害が報告されているため、臨床症状や既存の神経学的な徴候又は症状の変化について十分な観察を行うよう設定した。
- 8.5 臨床試験で感染症の発現が報告されているため、本剤の投与前及び投与中は臨床症状の十分な観察及び抗微生物薬の予防的投与を検討するよう設定した。
- 8.6 臨床試験で血球減少が報告されているため、本剤の投与前及び投与中は定期的に血液検査を実施し、臨床症状の十分な観察を行うよう設定した。

## 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  
設定されていない

(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

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

〔解説〕

本剤の生殖発生毒性試験は実施していないが、本剤の作用機序から、本剤を妊娠可能な女性に投与すると胚・胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。女性の避妊期間は、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて(令和5年2月16日付薬生薬審発0216第1号, 薬生安発0216第1号)」を参考にして、母集団PKモデルに基づく定常状態の消失半減期が約12.2日であることから、最終投与日からの血中の消失期間(半減期の5倍の期間)に基づき設定した。

(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投与しないことが望ましい。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒトIgG抗体に胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、サイトカイン放出に関連する二次的な炎症作用等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。[9.4 参照]

〔解説〕

本剤の作用機序から、本剤を妊婦に投与すると胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性があることから設定した。

(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に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

〔解説〕

本剤の乳汁中への移行、授乳中の乳幼児への影響、及び乳汁産生への影響は不明であるが、授乳児に有害な影響を及ぼす可能性があることから設定した。

(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〕

18歳未満の小児等に対する臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性のデータは得られていないため、設定した。

(8) 高齢者  
設定されていない

## 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

10. 相互作用		
10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
治療域の狭い CYP 基質 ワルファリン、シクロスポリン、 タクロリムス等[16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の投与開始から初回の治療用量投与の 14 日後まで、並びにサイトカイン放出症候群発現時及び発現後一定期間は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の投与によりサイトカインが放出され、CYP が抑制されることにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤の B リンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

[解説]

治療域の狭い CYP450 の基質となる薬剤、生ワクチン又は弱毒性生ワクチンを併用している患者における注意喚起のため設定した。

## 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 サイトカイン放出症候群(76.1%)

異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイドンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ(遺伝子組換え)の投与等の適切な処置を行うこと。  
[1.2、7.2、8.1 参照]

[解説]

サイトカイン放出症候群は、サイトカインの放出によって引き起こされる発熱、頻呼吸、頭痛、頻脈、低血圧、発疹、低酸素症を特徴とする疾患と定義されている<sup>5)</sup>

国際共同第 I / II 相試験(MMY1001試験)における安全性評価に基づき、副作用の転帰や重篤性、発現頻度を考慮し、特に注意喚起が必要と考えられるサイトカイン放出症候群を重大な副作用に設定した。サイトカイン放出症候群の発現頻度は、MMY1001試験の第 II 相パートにおいて RP2D 投与を受けたコホート A、B 及び C、日本人コホートでの副作用集計結果を併合して集計した。

本剤の投与中はサイトカイン放出症候群の徴候及び症状(発熱、悪寒、低血圧、頻脈、低酸素症、頭痛、肝酵素上昇[アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加])の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を休薬又は中止して入院の必要性を評価し、ガイドンス等に従っ

て本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブの投与等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.2 神経学的事象(免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む)

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(8.6%)、頭痛(8.6%)、感覚ニューロパチー(7.0%)、浮動性めまい(3.7%)、脳症(3.3%)、錯乱状態(0.3%)、痙攣発作(頻度不明)、失神(頻度不明)等の神経学的事象があらわれることがある。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.3、8.2、8.3 参照]

##### [解説]

神経学的事象は、神経系有害事象(神経系障害及び精神障害に分類される事象)のうち、味覚不全(味覚不全、味覚消失、味覚減退及び味覚障害)を除いた事象で、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群も含むものとした。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は、免疫療法後に中枢神経系に病理学的プロセスが起こることによって内因性又は注入されたT細胞及び/又はその他の免疫エフェクター細胞が活性化又は関与する疾患と定義されており、症状又は徴候は進行性で、失語症、意識レベルの変化、認知能力の低下、運動機能の低下、痙攣発作、脳浮腫などが発現する可能性がある<sup>5)</sup>。

国際共同第 I / II 相試験(MMY1001試験)における安全性評価に基づき、副作用の転帰や重篤性、発現頻度を考慮し、特に注意喚起が必要と考えられる免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を含む神経学的事象を重大な副作用に設定した。免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を含む神経学的事象の発現頻度は、MMY1001試験の第 II 相パートにおける副作用集計結果に基づき集計した。

本剤の投与中は免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を含む神経学的事象の徴候及び症状(失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫)の観察を十分に行い、異常が認められた場合にはガイダンス等に従って本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

#### 11.1.3 運動失調(2.0%)

異常が認められた場合には、本剤を休薬し、神経学的評価を実施するとともに、適切な処置を行うこと。  
[8.4 参照]

##### [解説]

運動失調は、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群とは臨床症状が一部重複するものの、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群と小脳障害で発現時期等が異なる傾向にあることから、運動失調を重大な副作用に設定した。

本剤投与中は運動失調の発現に注意し、小脳症状(測定障害、歩行障害及び構語障害等)を含む神経学的な徴候又は症状の発現、若しくは既存の神経学的な徴候又は症状の変化について、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を休薬し、神経学的評価を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.4 感染症

上気道感染(12.3%)、肺炎(4.3%)、敗血症(1.7%)、尿路感染(0.7%)等があらわれることがある。[8.5 参照]

##### [解説]

多発性骨髄腫患者は、骨髄腫に関連する自然免疫不全、骨髄腫及び治療に関連する臓器機能障害、加齢に伴う変化などによって感染症のリスクが高まることが示唆されている<sup>19)</sup>。

国際共同第 I / II 相試験(MMY1001試験)で本剤の投与を受けた患者において、生命を脅かす感染症や死亡に至った感染症を含む重篤な感染症が認められたことから、感染症を重大な副作用に設定した。重大な副作用である感染症の発現頻度は、MMY1001試験の第 II 相パートにおいてRP2D投与を受けたコホートA、

B及びC、日本人コホートでの副作用集計結果を併合して集計し、発現した事象を以下のとおりグループ化して提示した。

- ・ 上気道感染:細気管支炎、気管支炎、上咽頭炎、咽頭炎、気道感染、鼻炎、ライノウイルス感染、副鼻腔炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染
- ・ 敗血症:敗血症、敗血症性ショック、レンサ球菌性菌血症

本剤の投与前及び投与中は感染症の徴候及び症状について患者の状態を十分に観察し、投与前に異常が認められた場合には抗微生物薬の予防的投与を検討する、投与中に異常が認められた場合には感染症に対する適切な処置を行うこと。

#### 11.1.5 血球減少

好中球減少症(25.2%)、貧血(24.9%)、リンパ球減少症(21.9%)、血小板減少症(20.9%)、白血球減少症(13.0%)、発熱性好中球減少症(頻度不明)等があらわれることがある。[8.6 参照]

[解説]

血球減少は、国際共同第 I / II 相試験(MMY1001試験)で本剤の投与を受けた患者において、Grade 3以上又は重篤な血球減少が報告されていることから、血球減少を重大な副作用に設定した。

本剤の投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、本剤の投与後に異常が認められた場合には、本剤を休薬又は中止する等の適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

	30%以上	10%以上 30%未満	10%未満
免疫系障害			低 $\gamma$ グロブリン血症
代謝及び栄養障害		食欲減退	低カリウム血症、低リン血症、低マグネシウム血症
神経系障害	味覚不全(71.1%)		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、呼吸困難
胃腸障害		口内乾燥、嚥下障害、口内炎、悪心	下痢、口腔内痛、嘔吐、便秘、腹痛
皮膚及び皮下組織障害	爪の障害(55.5%)、皮膚障害(41.5%)、発疹	そう痒症	
筋骨格系及び結合組織障害		筋骨格痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	乾燥症、発熱、注射部位反応	疼痛、浮腫
臨床検査	体重減少		トランスアミナーゼ上昇、 $\gamma$ - グルタミルトランスフェラーゼ増加

[解説]

その他の副作用の発現頻度は、MMY1001試験の第 II 相パートにおいてRP2D投与を受けたコホートA、B及びC、日本人コホートでの副作用集計結果を併合して集計した。以下の副作用は、発現した事象をグループ

化して発現頻度を提示した。

低リン血症	血中リン減少、低リン血症
咳嗽	咳嗽、湿性咳嗽、上気道咳症候群
口腔内痛	口腔咽頭痛
味覚不全	味覚消失、味覚不全、味覚減退、味覚障害
口内炎	口唇炎、舌炎、舌痛、口腔内潰瘍形成、口腔内不快感、口腔粘膜紅斑、口腔内痛、口内炎、舌腫脹、舌不快感、舌紅斑、舌浮腫、舌潰瘍
爪の障害	さじ状爪、爪床障害、爪上皮亀裂、爪変色、爪の障害、爪ジストロフィー、爪肥厚、爪甲点状凹窩、爪線状隆起、爪毒性、爪破損、爪甲剥離症、爪甲脱落症
皮膚障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群、掌蹠角皮症、皮膚変色、皮膚剥脱、皮膚亀裂、表皮融解、皮膚潰瘍
発疹	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、紅斑、剥脱性発疹、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、うっ滞性皮膚炎、多形紅斑、異汗性湿疹、手皮膚炎、蕁麻疹
乾燥症	ドライアイ、皮膚乾燥、乾燥症
疲労	無力症、疲労、倦怠感、筋肉疲労
浮腫	体液貯留、歯肉腫脹、浮腫、末梢性浮腫、眼窩周囲浮腫、末梢腫脹、腫脹
注射部位反応	注射部位不快感、注射部位紅斑、注射部位炎症、注射部位局面、注射部位そう痒感、注射部位発疹、注射部位反応、注射部位硬結
トランスアミナーゼ上昇	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
呼吸困難	呼吸困難、労作性呼吸困難、頻呼吸
腹痛	腹部不快感、腹痛、上腹部痛
筋骨格痛	関節痛、関節炎、背部痛、骨痛、筋骨格系胸痛、筋骨格硬直、筋肉痛、変形性関節症、四肢痛
疼痛	耳痛、眼痛、歯肉痛、歯痛、非心臓性胸痛、疼痛、側腹部痛、単径部痛、顎痛、腱痛、灼熱足症候群、副鼻腔痛

◆副作用頻度一覧表等

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 I / II 相試験 (MMY1001試験) 第 II 相パート

器官別大分類/基本語	コホートA (n=122)	コホートB (n=34)	コホートC (n=109)	日本人コホート (n=36)
	0.4mg/kg QW	0.4mg/kg QW	0.8mg/kg Q2W	0.4mg/kg QW
	T細胞リダイレクト療法による前治療歴			
	無	無	有	無
副作用発現例数(%)	122 (100)	34 (100)	107 (98.2)	36 (100)
神経系障害	95 (77.9)	27 (79.4)	84 (77.1)	29 (80.6)
味覚不全	54 (44.3)	21 (61.8)	49 (45.0)	23 (63.9)
味覚消失	25 (20.5)	5 (14.7)	27 (24.8)	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	13 (10.7)	1 (2.9)	12 (11.0)	0
頭痛	10 (8.2)	4 (11.8)	10 (9.2)	1 (2.8)
味覚障害	8 (6.6)	1 (2.9)	5 (4.6)	6 (16.7)
錯感覚	4 (3.3)	0	4 (3.7)	0
味覚減退	3 (2.5)	0	1 (0.9)	0
免疫性ニューロパチー	2 (1.6)	1 (2.9)	1 (0.9)	0
浮動性めまい	2 (1.6)	0	8 (7.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.6)	0	3 (2.8)	0
傾眠	2 (1.6)	0	1 (0.9)	0
無嗅覚	1 (0.8)	0	3 (2.8)	0
振戦	1 (0.8)	0	2 (1.8)	0
脳症	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
灼熱感	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
嗅覚錯誤	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.8)	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.8)	0	0	0
健忘	1 (0.8)	0	0	0
失語症	1 (0.8)	0	0	0
灼熱足症候群	1 (0.8)	0	0	0
異常感覚	1 (0.8)	0	0	0
知覚過敏	1 (0.8)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.8)	0	0	0
会話障害	1 (0.8)	0	0	0
構語障害	0	1 (2.9)	1 (0.9)	0
平衡障害	0	1 (2.9)	0	0
緊張性頭痛	0	1 (2.9)	0	0
記憶障害	0	0	1 (0.9)	0
運動失調	0	0	1 (0.9)	0
測定障害	0	0	1 (0.9)	0
眼振	0	0	1 (0.9)	0
皮膚および皮下組織障害	94 (77.0)	31 (91.2)	89 (81.7)	31 (86.1)

器官別大分類/基本語	コホートA (n=122)	コホートB (n=34)	コホートC (n=109)	日本人コホート (n=36)
	0.4mg/kg QW	0.4mg/kg QW	0.8mg/kg Q2W	0.4mg/kg QW
	T細胞リダイレクト療法による前治療歴			
	無	無	有	無
皮膚剥脱	32 (26.2)	17 (50.0)	40 (36.7)	10 (27.8)
爪の障害	27 (22.1)	9 (26.5)	21 (19.3)	2 (5.6)
皮膚乾燥	24 (19.7)	12 (35.3)	31 (28.4)	9 (25.0)
発疹	22 (18.0)	5 (14.7)	13 (11.9)	6 (16.7)
そう痒症	16 (13.1)	9 (26.5)	21 (19.3)	10 (27.8)
爪ジストロフィー	16 (13.1)	4 (11.8)	10 (9.2)	5 (13.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	16 (13.1)	1 (2.9)	10 (9.2)	3 (8.3)
爪甲脱落症	13 (10.7)	2 (5.9)	19 (17.4)	3 (8.3)
斑状丘疹状皮疹	11 (9.0)	2 (5.9)	6 (5.5)	2 (5.6)
紅斑	8 (6.6)	2 (5.9)	8 (7.3)	1 (2.8)
爪甲剥離症	8 (6.6)	2 (5.9)	6 (5.5)	3 (8.3)
脱毛症	7 (5.7)	1 (2.9)	10 (9.2)	5 (13.9)
爪破損	6 (4.9)	2 (5.9)	4 (3.7)	2 (5.6)
爪毒性	6 (4.9)	0	1 (0.9)	0
睫毛眉毛脱落症	3 (2.5)	0	3 (2.8)	0
紅斑性皮疹	4 (3.3)	0	1 (0.9)	1 (2.8)
爪変色	3 (2.5)	2 (5.9)	1 (0.9)	3 (8.3)
斑状皮疹	2 (1.6)	1 (2.9)	0	0
湿疹	2 (1.6)	0	1 (0.9)	0
過角化	2 (1.6)	0	1 (0.9)	0
爪肥厚	2 (1.6)	0	1 (0.9)	0
皮膚病変	2 (1.6)	0	0	0
爪線状隆起	1 (0.8)	2 (5.9)	2 (1.8)	4 (11.1)
剥脱性皮膚炎	1 (0.8)	2 (5.9)	0	2 (5.6)
蕁麻疹	1 (0.8)	0	1 (0.9)	1 (2.8)
皮膚亀裂	1 (0.8)	1 (2.9)	3 (2.8)	0
丘疹性皮疹	1 (0.8)	1 (2.9)	1 (0.9)	0
多汗症	1 (0.8)	1 (2.9)	0	0
皮膚灼熱感	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
間擦疹	1 (0.8)	0	0	0
手掌紅斑	1 (0.8)	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.8)	0	0	0
ざ瘡	1 (0.8)	0	0	0
毛質異常	1 (0.8)	0	0	0
乏汗症	1 (0.8)	0	0	0
爪上皮亀裂	1 (0.8)	0	0	0
爪甲点状凹窩	1 (0.8)	0	0	0
足底紅斑	1 (0.8)	0	0	0

器官別大分類/基本語	コホートA (n=122)	コホートB (n=34)	コホートC (n=109)	日本人コホート (n=36)
	0.4mg/kg QW	0.4mg/kg QW	0.8mg/kg Q2W	0.4mg/kg QW
	T細胞リダイレクト療法による前治療歴			
	無	無	有	無
そう痒性皮疹	1 (0.8)	0	0	0
うつ滞性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0
皮膚刺激	0	1 (2.9)	2 (1.8)	0
光線過敏性反応	0	1 (2.9)	0	0
血管浮腫	0	1 (2.9)	0	0
びまん性脱毛症	0	1 (2.9)	0	0
剥脱性発疹	0	1 (2.9)	0	0
毛髪成長速度異常	0	1 (2.9)	0	0
皮膚変色	0	1 (2.9)	0	0
手皮膚炎	0	0	2 (1.8)	1 (2.8)
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	2 (1.8)	0
無汗症	0	0	2 (1.8)	0
水疱	0	0	1 (0.9)	0
爪床障害	0	0	1 (0.9)	0
皮膚硬結	0	0	1 (0.9)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (0.9)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.9)	0
爪床圧痛	0	0	1 (0.9)	0
寝汗	0	0	1 (0.9)	0
掌蹠角皮症	0	0	1 (0.9)	0
皮膚臭異常	0	0	1 (0.9)	0
乾皮症	0	0	1 (0.9)	0
表皮融解	0	0	0	2 (5.6)
多形紅斑	0	0	0	2 (5.6)
異汗性湿疹	0	0	0	1 (2.8)
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (2.8)
免疫系障害	96 (78.7)	27 (79.4)	79 (72.5)	27 (75.0)
サイトカイン放出症候群	96 (78.7)	27 (79.4)	79 (72.5)	27 (75.0)
低γグロブリン血症	2 (1.6)	2 (5.9)	5 (4.6)	3 (8.3)
多系統炎症性症候群	1 (0.8)	0	0	0
血球貪食性リンパ組織球症	0	1 (2.9)	0	0
過敏症	0	1 (2.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	80 (65.6)	23 (67.6)	46 (42.2)	17 (47.2)
発熱	36 (29.5)	3 (8.8)	20 (18.3)	11 (30.6)
無力症	31 (25.4)	2 (5.9)	9 (8.3)	0
疲労	22 (18.0)	13 (38.2)	22 (20.2)	0
注射部位紅斑	11 (9.0)	3 (8.8)	6 (5.5)	7 (19.4)

器官別大分類/基本語	コホートA (n=122)	コホートB (n=34)	コホートC (n=109)	日本人コホート (n=36)
	0.4mg/kg QW	0.4mg/kg QW	0.8mg/kg Q2W	0.4mg/kg QW
	T細胞リダイレクト療法による前治療歴			
	無	無	有	無
粘膜の炎症	10 (8.2)	2 (5.9)	3 (2.8)	0
悪寒	9 (7.4)	3 (8.8)	6 (5.5)	0
注射部位発疹	4 (3.3)	0	2 (1.8)	0
末梢性浮腫	3 (2.5)	0	4 (3.7)	0
乾燥症	3 (2.5)	0	1 (0.9)	0
疼痛	1 (0.8)	1 (2.9)	1 (0.9)	0
注射部位そう痒感	1 (0.8)	1 (2.9)	0	2 (5.6)
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	1 (2.9)	0	0
粘膜乾燥	1 (0.8)	1 (2.9)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.8)	0	0	0
全身健康状態悪化	1 (0.8)	0	0	0
投与部位血腫	1 (0.8)	0	0	0
粘膜疹	1 (0.8)	0	0	0
注射部位不快感	1 (0.8)	0	0	0
注射部位局面	1 (0.8)	0	0	0
粘膜障害	1 (0.8)	0	0	0
粘膜毒性	1 (0.8)	0	0	0
浮腫	1 (0.8)	0	0	0
分泌物分泌	1 (0.8)	1 (2.9)	0	0
注射部位反応	0	2 (5.9)	2 (1.8)	0
末梢腫脹	0	1 (2.9)	1 (0.9)	0
注射部位炎症	0	1 (2.9)	0	0
異常感	0	0	1 (0.9)	0
倦怠感	0	0	0	4 (11.1)
注射部位硬結	0	0	0	1 (2.8)
胃腸障害	74 (60.7)	25 (73.5)	66 (60.6)	15 (41.7)
口内乾燥	28 (23.0)	16 (47.1)	34 (31.2)	6 (16.7)
嚥下障害	23 (18.9)	5 (14.7)	21 (19.3)	6 (16.7)
口内炎	16 (13.1)	5 (14.7)	7 (6.4)	1 (2.8)
下痢	15 (12.3)	2 (5.9)	11 (10.1)	0
悪心	12 (9.8)	1 (2.9)	14 (12.8)	3 (8.3)
便秘	8 (6.6)	1 (2.9)	4 (3.7)	1 (2.8)
舌炎	7 (5.7)	0	2 (1.8)	0
嘔吐	4 (3.3)	2 (5.9)	6 (5.5)	2 (5.6)
口唇炎	4 (3.3)	1 (2.9)	1 (0.9)	0
流涎過多	3 (2.5)	1 (2.9)	2 (1.8)	0
嚥下痛	3 (2.5)	1 (2.9)	0	0
消化不良	3 (2.5)	0	1 (0.9)	0

器官別大分類/基本語	コホートA (n=122)	コホートB (n=34)	コホートC (n=109)	日本人コホート (n=36)
	0.4mg/kg QW	0.4mg/kg QW	0.8mg/kg Q2W	0.4mg/kg QW
	T細胞リダイレクト療法による前治療歴			
	無	無	有	無
歯痛	3 (2.5)	0	0	0
舌紅斑	2 (1.6)	1 (2.9)	1 (0.9)	0
経口毒性	2 (1.6)	1 (2.9)	0	0
上腹部痛	2 (1.6)	0	2 (1.8)	0
口腔知覚不全	2 (1.6)	0	0	0
口腔内痛	1 (0.8)	2 (5.9)	3 (2.8)	0
アフタ性潰瘍	1 (0.8)	1 (2.9)	0	0
腹部膨満	1 (0.8)	0	3 (2.8)	0
腹痛	1 (0.8)	0	2 (1.8)	0
食道炎	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
口角口唇炎	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
齲歯	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
舌浮腫	1 (0.8)	0	0	0
肛門の炎症	1 (0.8)	0	0	0
肛門直腸障害	1 (0.8)	0	0	0
唾液欠乏	1 (0.8)	0	0	0
大腸炎	1 (0.8)	0	0	0
腸炎	1 (0.8)	0	0	0
胃炎	1 (0.8)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.8)	0	0	0
口唇乾燥	1 (0.8)	0	0	0
転位歯	1 (0.8)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.8)	0	0	0
ひだ舌	1 (0.8)	0	0	0
レッチング	1 (0.8)	0	0	0
舌痛	0	1 (2.9)	2 (1.8)	0
口腔粘膜紅斑	0	1 (2.9)	2 (1.8)	0
舌腫脹	0	1 (2.9)	0	0
エナメル質異常	0	1 (2.9)	0	0
非感染性唾液腺炎	0	1 (2.9)	0	0
口腔粘膜剥脱	0	1 (2.9)	0	0
舌不快感	0	0	2 (1.8)	0
腹部不快感	0	0	1 (0.9)	0
腹部硬直	0	0	1 (0.9)	0
歯肉腫脹	0	0	1 (0.9)	0
口唇水疱	0	0	1 (0.9)	0
舌変色	0	0	1 (0.9)	0
舌潰瘍	0	0	1 (0.9)	0

器官別大分類/基本語	コホートA (n=122)	コホートB (n=34)	コホートC (n=109)	日本人コホート (n=36)
	0.4mg/kg QW	0.4mg/kg QW	0.8mg/kg Q2W	0.4mg/kg QW
	T細胞リダイレクト療法による前治療歴			
	無	無	有	無
血液およびリンパ系障害	57 (46.7)	21 (61.8)	63 (57.8)	22 (61.1)
貧血	30 (24.6)	9 (26.5)	31 (28.4)	4 (11.1)
好中球減少症	29 (23.8)	14 (41.2)	21 (19.3)	12 (33.3)
血小板減少症	21 (17.2)	11 (32.4)	24 (22.0)	7 (19.4)
リンパ球減少症	20 (16.4)	6 (17.6)	25 (22.9)	15 (41.7)
白血球減少症	12 (9.8)	7 (20.6)	17 (15.6)	3 (8.3)
播種性血管内凝固	1 (0.8)	0	0	0
臨床検査	63 (51.6)	15 (44.1)	50 (45.9)	11 (30.6)
体重減少	47 (38.5)	9 (26.5)	37 (33.9)	5 (13.9)
C-反応性蛋白増加	9 (7.4)	3 (8.8)	9 (8.3)	5 (13.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (6.6)	3 (8.8)	6 (5.5)	2 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (4.1)	3 (8.8)	5 (4.6)	2 (5.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (4.1)	3 (8.8)	5 (4.6)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (4.1)	3 (8.8)	3 (2.8)	0
インターロイキン濃度増加	3 (2.5)	3 (8.8)	4 (3.7)	0
リパーゼ増加	2 (1.6)	0	2 (1.8)	2 (5.6)
血中クレアチニン増加	2 (1.6)	0	5 (4.6)	1 (2.8)
プロカルシトニン増加	1 (0.8)	1 (2.9)	1 (0.9)	0
血中乳酸増加	1 (0.8)	0	3 (2.8)	0
血中リン減少	1 (0.8)	0	0	0
細菌検査陽性	1 (0.8)	0	0	0
C-反応性蛋白異常	1 (0.8)	0	0	0
線維素溶解	1 (0.8)	0	0	0
フィブリンDダイマー増加	0	1 (2.9)	2 (1.8)	0
ヘモグロビン減少	0	1 (2.9)	1 (0.9)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	1 (2.9)	0	0
補正カルシウム増加	0	1 (2.9)	0	0
血中フィブリノゲン増加	0	1 (2.9)	0	0
国際標準比増加	0	1 (2.9)	0	0
プロカルシトニン	0	1 (2.9)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.9)	0
フィブリノーゲン減少	0	0	1 (0.9)	0
血中鉄減少	0	0	1 (0.9)	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.9)	0

器官別大分類/基本語	コホートA (n=122)	コホートB (n=34)	コホートC (n=109)	日本人コホート (n=36)
	0.4mg/kg QW	0.4mg/kg QW	0.8mg/kg Q2W	0.4mg/kg QW
	T細胞リダイレクト療法による前治療歴			
	無	無	有	無
体重増加	0	0	1 (0.9)	0
感染症および寄生虫症	38 (31.1)	14 (41.2)	24 (22.0)	10 (27.8)
気管支炎	6 (4.9)	0	1 (0.9)	2 (5.6)
肺炎	4 (3.3)	1 (2.9)	4 (3.7)	4 (11.1)
上気道感染	4 (3.3)	4 (11.8)	4 (3.7)	1 (2.8)
上咽頭炎	3 (2.5)	0	2 (1.8)	1 (2.8)
気道感染	2 (1.6)	1 (2.9)	0	0
副鼻腔炎	2 (1.6)	0	3 (2.8)	0
感染	2 (1.6)	0	1 (0.9)	0
敗血症	2 (1.6)	0	0	1 (2.8)
カンジダ感染	2 (1.6)	0	0	0
鼻炎	2 (1.6)	0	0	0
細気管支炎	2 (1.6)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.8)	1 (2.9)	3 (2.8)	0
真菌感染	1 (0.8)	1 (2.9)	1 (0.9)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.8)	1 (2.9)	0	0
ライノウイルス感染	1 (0.8)	1 (2.9)	0	0
点状角質融解症	1 (0.8)	1 (2.9)	0	0
帯状疱疹	1 (0.8)	0	1 (0.9)	1 (2.8)
尿路感染	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
菌感染	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
RSウイルス感染	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
医療機器関連感染	1 (0.8)	0	0	0
耳感染	1 (0.8)	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.8)	0	0	0
爪真菌症	1 (0.8)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.8)	0	0	0
肛門膿瘍	1 (0.8)	0	0	0
細菌性前立腺炎	1 (0.8)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシル感染	1 (0.8)	0	0	0
真菌性耳感染	1 (0.8)	0	0	0
大腸菌性腎盂腎炎	1 (0.8)	0	0	0
真菌性足感染	1 (0.8)	0	0	0
クレブシエラ性菌血症	1 (0.8)	0	0	0
口腔真菌感染	1 (0.8)	0	0	0
中咽頭カンジダ症	1 (0.8)	0	0	0
中耳炎	1 (0.8)	0	0	0

器官別大分類/基本語	コホートA (n=122)	コホートB (n=34)	コホートC (n=109)	日本人コホート (n=36)
	0.4mg/kg QW	0.4mg/kg QW	0.8mg/kg Q2W	0.4mg/kg QW
	T細胞リダイレクト療法による前治療歴			
	無	無	有	無
爪囲炎	1 (0.8)	0	0	0
回帰熱	1 (0.8)	0	0	0
腎膿瘍	1 (0.8)	0	0	0
RSウイルス細気管支炎	1 (0.8)	0	0	0
唾液腺炎	1 (0.8)	0	0	0
レンサ球菌性菌血症	1 (0.8)	0	0	0
細菌性尿路感染	1 (0.8)	0	0	0
ガードネレラ菌性膣炎	1 (0.8)	0	0	0
外陰部膣カンジダ症	1 (0.8)	0	0	0
咽頭炎	0	2 (5.9)	1 (0.9)	0
メタニューモウイルス感染	0	2 (5.9)	0	0
皮膚感染	0	1 (2.9)	1 (0.9)	0
結膜炎	0	1 (2.9)	0	0
歯肉炎	0	1 (2.9)	0	0
サルモネラ菌性胃腸炎	0	1 (2.9)	0	0
膿疱性皮疹	0	1 (2.9)	0	0
COVID-19	0	0	3 (2.8)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.9)	1 (2.8)
コロナウイルス感染	0	0	1 (0.9)	0
胃腸炎	0	0	1 (0.9)	0
膿痂疹	0	0	1 (0.9)	0
ノロウイルス感染	0	0	1 (0.9)	0
プロテウス感染	0	0	1 (0.9)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.9)	0
菌膿瘍	0	0	1 (0.9)	0
硬結性紅斑	0	0	0	1 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	24 (19.7)	6 (17.6)	21 (19.3)	2 (5.6)
筋肉痛	5 (4.1)	2 (5.9)	5 (4.6)	0
四肢痛	5 (4.1)	1 (2.9)	1 (0.9)	0
骨痛	5 (4.1)	0	3 (2.8)	0
背部痛	3 (2.5)	0	7 (6.4)	0
顎痛	3 (2.5)	0	1 (0.9)	0
筋痙縮	3 (2.5)	0	0	0
関節痛	2 (1.6)	3 (8.8)	10 (9.2)	1 (2.8)
筋骨格系胸痛	2 (1.6)	0	1 (0.9)	1 (2.8)
筋骨格硬直	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
腱痛	1 (0.8)	0	0	0
筋力低下	0	1 (2.9)	2 (1.8)	0

器官別大分類/基本語	コホートA (n=122)	コホートB (n=34)	コホートC (n=109)	日本人コホート (n=36)
	0.4mg/kg QW	0.4mg/kg QW	0.8mg/kg Q2W	0.4mg/kg QW
	T細胞リダイレクト療法による前治療歴			
	無	無	有	無
肩径部痛	0	0	1 (0.9)	0
関節炎	0	0	1 (0.9)	0
筋肉疲労	0	0	1 (0.9)	0
変形性関節症	0	0	1 (0.9)	0
狭窄性腱鞘炎	0	0	1 (0.9)	0
代謝および栄養障害	31 (25.4)	10 (29.4)	41 (37.6)	7 (19.4)
食欲減退	15 (12.3)	6 (17.6)	25 (22.9)	5 (13.9)
低カリウム血症	4 (3.3)	3 (8.8)	6 (5.5)	0
低アルブミン血症	3 (2.5)	1 (2.9)	5 (4.6)	0
高アマラーゼ血症	3 (2.5)	1 (2.9)	1 (0.9)	1 (2.8)
高尿酸血症	3 (2.5)	1 (2.9)	2 (1.8)	1 (2.8)
高血糖	3 (2.5)	0	1 (0.9)	0
高フェリチン血症	3 (2.5)	0	0	0
低リン血症	2 (1.6)	2 (5.9)	5 (4.6)	1 (2.8)
低ナトリウム血症	2 (1.6)	1 (2.9)	2 (1.8)	0
低マグネシウム血症	2 (1.6)	0	4 (3.7)	0
低カルシウム血症	2 (1.6)	0	3 (2.8)	0
高カルシウム血症	2 (1.6)	0	0	0
鉄欠乏	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
栄養障害	1 (0.8)	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (0.9)	0
高リン血症	0	0	1 (0.9)	0
糖尿病	0	0	1 (0.9)	0
体液貯留	0	0	1 (0.9)	0
高コレステロール血症	0	0	1 (0.9)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (18.0)	12 (35.3)	19 (17.4)	2 (5.6)
咳嗽	9 (7.4)	3 (8.8)	8 (7.3)	1 (2.8)
口腔咽頭痛	4 (3.3)	2 (5.9)	8 (7.3)	0
呼吸困難	4 (3.3)	1 (2.9)	2 (1.8)	0
発声障害	3 (2.5)	0	0	0
胸水	2 (1.6)	0	0	0
低酸素症	1 (0.8)	2 (5.9)	1 (0.9)	1 (2.8)
鼻閉	1 (0.8)	1 (2.9)	0	0
ラ音	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
咽喉乾燥	1 (0.8)	0	0	0
鼻乾燥	1 (0.8)	0	0	0
喉頭の炎症	1 (0.8)	0	0	0

器官別大分類/基本語	コホートA (n=122)	コホートB (n=34)	コホートC (n=109)	日本人コホート (n=36)
	0.4mg/kg QW	0.4mg/kg QW	0.8mg/kg Q2W	0.4mg/kg QW
	T細胞リダイレクト療法による前治療歴			
	無	無	有	無
咽頭腫脹	1 (0.8)	0	0	0
気道うっ血	1 (0.8)	0	0	0
頻呼吸	1 (0.8)	0	0	0
湿性咳嗽	0	1 (2.9)	2 (1.8)	0
鼻出血	0	1 (2.9)	1 (0.9)	0
上気道咳症候群	0	1 (2.9)	1 (0.9)	0
労作性呼吸困難	0	1 (2.9)	0	0
鼻漏	0	1 (2.9)	0	0
咽頭紅斑	0	1 (2.9)	0	0
肺臓炎	0	1 (2.9)	0	0
誤嚥	0	0	1 (0.9)	0
息詰まり感	0	0	1 (0.9)	0
肺うっ血	0	0	1 (0.9)	0
精神障害	5 (4.1)	2 (5.9)	6 (5.5)	0
不眠症	2 (1.6)	1 (2.9)	3 (2.8)	0
不安	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
リビドー減退	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
錯乱状態	1 (0.8)	0	0	0
失見当識	1 (0.8)	0	0	0
睡眠障害	0	1 (2.9)	0	0
うつ病	0	0	1 (0.9)	0
眼障害	11 (9.0)	1 (2.9)	6 (5.5)	4 (11.1)
ドライアイ	6 (4.9)	0	3 (2.8)	0
複視	2 (1.6)	0	0	4 (11.1)
視力障害	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
羞明	1 (0.8)	0	0	0
眼球乾燥症	1 (0.8)	0	0	0
失明	1 (0.8)	0	0	0
眼痛	0	1 (2.9)	1 (0.9)	0
霧視	0	1 (2.9)	0	0
流涙増加	0	0	1 (0.9)	0
白内障	0	0	1 (0.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.6)	1 (2.9)	1 (0.9)	0
眼窩周囲出血	1 (0.8)	0	0	0
歯牙損傷	1 (0.8)	0	0	0
挫傷	0	1 (2.9)	1 (0.9)	0
転倒	0	1 (2.9)		0
血管障害	8 (6.6)	3 (8.8)	8 (7.3)	0

器官別大分類/基本語	コホートA (n=122)	コホートB (n=34)	コホートC (n=109)	日本人コホート (n=36)
	0.4mg/kg QW	0.4mg/kg QW	0.8mg/kg Q2W	0.4mg/kg QW
	T細胞リダイレクト療法による前治療歴			
	無	無	有	無
低血圧	4 (3.3)	3 (8.8)	3 (2.8)	0
高血圧	2 (1.6)	0	5 (4.6)	0
ほてり	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
起立性低血圧	1 (0.8)	0	0	0
腎および尿路障害	3 (2.5)	0	3 (2.8)	2 (5.6)
排尿困難	1 (0.8)	0	1 (0.9)	1 (2.8)
血尿	1 (0.8)	0	0	0
乏尿	1 (0.8)	0	0	0
急性腎障害	0	0	1 (0.9)	1 (2.8)
尿路の炎症	0	0	1 (0.9)	0
肝胆道系障害	7 (5.7)	2 (5.9)	1 (0.9)	1 (2.8)
肝細胞融解	5 (4.1)	0	0	0
胆汁うっ滞	3 (2.5)	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.8)	1 (2.9)	1 (0.9)	0
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (2.9)	0	0
肝障害	0	0	0	1 (2.8)
心臓障害	2 (1.6)	0	5 (4.6)	0
頻脈	1 (0.8)	0	3 (2.8)	0
心房細動	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
洞性頻脈	0	0	1 (0.9)	0
耳および迷路障害	3 (2.5)	0	3 (2.8)	0
耳鳴	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
回転性めまい	1 (0.8)	0	0	0
耳垢栓塞	1 (0.8)	0	0	0
耳痛	0	0	2 (1.8)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
陰茎びらん	1 (0.8)	0	0	0
外陰腫そう痒症	0	0	1 (0.9)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.9)	0
包茎	0	0	1 (0.9)	0

例数 (%)

コホートA、B、C: MedDRA v25.0、日本人コホート: MedDRA v26.1

CCO日: コホートA、B、C(追加解析) 2023年1月17日、日本人コホート(主解析) 2024年5月6日

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 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 本剤は規格により有効成分濃度が異なる。本剤皮下注 3mg は、漸増用量 1 (0.01mg/kg) 及び漸増用量 2 (0.06mg/kg) の投与のみに、本剤皮下注 40mg は、漸増用量 3 (0.4mg/kg) 及び治療用量 (0.4mg/kg 及び 0.8mg/kg) の投与のみに使用すること。濃度の異なるバイアルを混ぜて使用しないこと。

14.1.2 本剤は希釈が不要であり、調製済みの注射液である。

14.1.3 本剤の投与には、ポリプロピレン又はポリカーボネートのシリンジと、ステンレス鋼製の注射針を用いること。

14.1.4 本剤は、無菌環境下において操作すること。

14.1.5 本剤を冷蔵庫から取り出し、15 分以上放置し、15～30℃に戻す。他の方法で温めないこと。

14.1.6 バイアルを約 10 秒間静かに回して混ぜる。振盪しないこと。

14.1.7 薬液入りシリンジを直ちに使用しない場合は、2～8℃で最長 24 時間まで、その後 15～30℃で最長 24 時間まで保存できる。2～8℃で 24 時間を超えて保管した場合、又は 15～30℃で 24 時間を超えて保管した場合は廃棄すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に、本剤に粒子や変色がないか目視により確認する。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 腹部又は大腿部などの皮下に本剤を注射する。複数回の注射が必要な場合、同一部位への反復注射は行わないこと。

14.2.3 皮膚の発赤、挫傷、圧痛、硬結又は瘢痕がある部位には注射しないこと。

14.2.4 未使用残液については適切に廃棄すること。

[解説]

本剤の調製時や投与時に注意すべき点について設定した。

## 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

国際共同第 I / II 相試験 (MMY1001 試験) 第 II 相パートのコホート A、B、C 及び日本人コホートにおいて、124/323 例 (38.4%) に抗トアルクエタマブ抗体が認められ、60/323 例 (18.6%) に抗トアルクエタマブ中和抗体が認められた。本剤投与期間中に本剤の血清中濃度が定量下限未満となった中和抗体陽性例が 2 例認められた。

#### [解説]

国際共同第 I / II 相試験 (MMY1001 試験) 及び国内第 I 相試験 (MMY1003 試験) における結果に基づき設定した。

第 II 相パートのコホート A、B、C、日本人コホートでは、ADA 及び中和抗体測定時点で本剤の薬物動態が検討可能であった症例のうち、ADA 陽性例がそれぞれ 35.9% (42/117 例)、29.5% (18/61 例)、45.0% (50/111 例)、41.2% (14/34 例) に、中和抗体陽性例が 18.8% (22/117 例)、16.4% (10/61 例)、19.8% (22/111 例)、17.6% (6/34 例) に認められた。

中和抗体陽性例のうち、MMY1001 試験第 II 相パートのコホート C 及び日本人コホートにおいて、本剤投与期間中に血清中の本剤濃度が定量下限未満となった症例が各 1 例認められた。コホート C の 1 例は最良部分奏効 (VGPR)、日本人コホートの 1 例は厳格な完全奏効 (sCR) であり、6 ヶ月間以上疾患進行が認められなかった。

一方、ADA 陽性例、ADA 陰性例、中和抗体陽性例で血清中の本剤濃度に明確な差異はなく、ADA 又は中和抗体陽性例で有効性が減弱する傾向は認められていない。また、本剤投与後の免疫原性に関連する有害事象の発現割合においても、明確な差異は認められなかった。

### (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

#### (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<sup>20)</sup>

トアルクエタマブの安全性評価に用いる薬理的に適切な動物種は存在しないことから、トアルクエタマブを用いた安全性薬理試験は実施しなかった。GPRC5D×CD3二重特異性抗体のハザードを特定するために、サロゲート抗体\*を用いたカニクイザルの1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験(GLP)に安全性薬理評価項目を評価した。

カニクイザルにサロゲート抗体を0(溶媒)、10及び30mg/kgの用量で1ヵ月間(週1回4週間)反復静脈内投与したとき、最高用量30mg/kg/週まで心血管系パラメータ(心電図、血圧及び心拍数)、呼吸系パラメータ(呼吸数)及び中枢神経系パラメータ(一般状態及び体温)にサロゲート抗体投与に関連した影響は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査では、心臓重量にサロゲート抗体に関連した影響はなく、心臓及び骨格筋に病理組織学的な影響は認められなかった。

\* トアルクエタマブと同一のCD3結合アームを有し、ヒトGPRC5Dに対するトアルクエタマブの結合親和性と同程度にカニクイザルGPRC5Dに結合するサロゲート抗体

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>21)</sup>

被験物質	動物種 (性別:n数/群)	投与方法	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 <sup>※1</sup>
トアルクエタマブ	カニクイザル (雄:2、雌:1) <sup>※2</sup>	静脈内投与	0、0.5、3、10、30	>30mg/kg
サロゲート抗体 <sup>※3</sup>	カニクイザル (雌雄:各3)	静脈内投与	0、10、30	>30mg/kg

※1 反復静脈内投与毒性試験の初回投与時の結果から求めた。

※2 GLP非適用の反復投与毒性試験

※3 トアルクエタマブと同一のCD3結合アームを有し、ヒトGPRC5Dに対するトアルクエタマブの結合親和性と同程度にカニクイザルGPRC5Dに結合するサロゲート抗体

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>22)</sup>

被験物質	動物種 (性別:n数/群)	投与方法、 投与期間	投与量 (mg/kg/ 週)	無毒性量 (mg/kg/ 週)	主な所見
トアルクエタマブ	カニクイザル (雄:2、 雌:1) <sup>※2</sup>	静脈内投与、週1回4週間	0、0.5、3、 10、30	30	毒性所見なし。 ≥3mg/kg/週：一過性のリンパ球数減少が認められた。

被験物質	動物種 (性別:n数/群)	投与方法、 投与期間	投与量 (mg/kg/ 週)	無毒性量 (mg/kg/ 週)	主な所見
サロゲート 抗体 <sup>※1</sup>	カニクイザル (雌雄:各1、 10mg/kg/週群 は雄:2及び 雌:1) <sup>※2</sup>	静脈内投 与、週1回2 週間	0、0.3、1、 10	10	毒性所見なし。 10mg/kg/週:一過性のリン パ球数減少及びC反応性 蛋白の高値が認められた。
サロゲート 抗体 <sup>※1</sup>	カニクイザル (雌雄:各3)	静脈内投 与、週1回4 週間	0、10、30	30	毒性所見なし。 ≥10 mg/kg/週:一過性の リンパ球数減少及びIL-10 の増加、並びに軽微なグロ ブリンの増加が認められ た。30mg/kg/週:大型非染 色細胞の増加がみられた が、関連する病理組織学 的所見は認められなかつ た。

※1 トアルクエタマブと同一のCD3結合アームを有し、ヒトGPCR5Dに対するトアルクエタマブの結合親和性と同程度にカニクイザルGPCR5Dに結合するサロゲート抗体

※2 GLP非適用の反復投与毒性試験

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験<sup>23)</sup>

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施していないが、生殖発生に及ぼす影響は証拠の重み付け(WOE)に基づいて評価した。

トアルクエタマブの受胎能に及ぼす影響は、組織におけるGPCR5Dの発現プロファイル及び反復投与毒性試験の結果に基づいて評価した。IHCによる評価では、ヒト正常組織の男性生殖器組織(精巣、前立腺、精嚢、精巣上体)、ヒト女性生殖器(子宮、卵巣及び膣)にGPCR5Dタンパク発現は認められなかった。トアルクエタマブ又はサロゲート抗体<sup>※</sup>を30mg/kgまでの用量で週1回、カニクイザルに4週間反復静脈内投与したところ、雌雄の生殖器に対する有害な影響は認められなかった。(「IX.2.(2) 反復投与毒性試験」の項参照)

※ トアルクエタマブと同一のCD3結合アームを有し、ヒトGPCR5Dに対するトアルクエタマブの結合親和性と同程度にカニクイザルGPCR5Dに結合するサロゲート抗体

2) 胚・胎児発生に関する試験

トアルクエタマブの胚・胎児発生並びに出生前及び出生後及び母体の機能に及ぼす影響はWOEに基づいて評価した。胚発生におけるGPCR5Dの既知の機能はなく、GPCR5Dに関連する胎児、妊婦及び授乳中の乳児に対する潜在的リスクは不明である。しかし、CD3リダイレクト分子に

関連するサイトカイン放出症候群及びサイトカインによる二次的作用が妊婦に生じた場合、妊婦又は胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。

### 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

該当資料なし

### (6) 局所刺激性試験(ウサギ)<sup>24)</sup>

雄New Zealand Whiteウサギ(n=6/群)にトアルクエタマブ20mgを単回皮下投与したとき、投与部位に局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

カニクイザルにトアルクエタマブ又はサロゲート抗体\*を30mg/kgまでの用量で週1回、カニクイザルに4週間反復静脈内投与したところ、投与部位に被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

(「IX.2.(2) 反復投与毒性試験」の項参照)

※ トアルクエタマブと同一のCD3結合アームを有し、ヒトGPCR5Dに対するトアルクエタマブの結合親和性と同程度にカニクイザルGPCR5Dに結合するサロゲート抗体

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 組織交差反応性試験(*in vitro*)<sup>25)</sup>

ヒト正常組織の凍結切片をビオチン化トアルクエタマブと反応させて、トアルクエタマブのオフターゲット組織に対する交差反応性を評価した。ビオチン化トアルクエタマブの染色はCD3への結合に関連すると考えられるリンパ組織及び非リンパ組織の単核白血球の細胞膜に限られており、予期しない組織への交差反応性は認められなかった。

#### 2) 血清適合性試験(*in vitro*)<sup>26)</sup>. ※

ヒト血清を用いた血清適合性試験において、トアルクエタマブ(0.01~10mg/mL)はヒト血清に対して沈殿を生じなかったことから、トアルクエタマブは10mg/mLまでの濃度でヒト血清と適合した。

※ GLP非適用

#### 3) 溶血性試験(*in vitro*)<sup>27)</sup>. ※

ヒト全血を用いた溶血性試験において、トアルクエタマブ(0.01~10mg/mL)はヒト全血に対して溶血を生じなかったことから、トアルクエタマブは10mg/mLまでの濃度でヒト血液と適合した。

※ GLP非適用

#### 4) サイトカイン放出試験(*in vitro*)<sup>28)</sup>. ※

健康ドナー(n=16)由来のヒト希釈全血を、液相中で遊離トアルクエタマブ(0.0106~200 µg/mL)に添加後48時間培養したところ、トアルクエタマブは8種類のサイトカイン(IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-13、IFN-γ、TNF-α)の放出を濃度依存的に増加させた。IL-4及びIL-12p70の放出は陰性対照(リン酸緩衝食塩液)と同程度であった。

※ GLP非適用

#### 5) 免疫毒性評価(カニクイザル)<sup>22)</sup>

カニクイザルにトアルクエタマブ又はサロゲート抗体\*\*を30mg/kgまでの用量で週1回、カニクイザルに4週間反復静脈内投与したところ、免疫毒性は認められなかった。(「IX.2.(2) 反復投与毒性試験」の項参照)

※ トアルクエタマブと同一のCD3結合アームを有し、ヒトGPCR5Dに対するトアルクエタマブの結合親和性と同程度にカニクイザルGPCR5Dに結合するサロゲート抗体

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤: タービー®皮下注3mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
タービー®皮下注40mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注)注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分:トアルクエタマブ(遺伝子組換え) 劇薬

### 2. 有効期間

24カ月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 凍結させないこと。

20.1 本剤の光安定性を評価した結果、曝光による影響が認められた。  
「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:あり

くすりのしおり:あり

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:患者カード  
(「X III. 2. その他の関連資料」の項参照)

その他の患者向け資材

服薬患者冊子:「タービー®による治療を受けられる方とご家族へ」

治療日誌:「タービー®による治療を受けられる方とご家族へ 治療日誌」

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品:該当しない

一物二名称:該当しない

同 効 薬:エルレフィオ®皮下注44mg、同皮下注76mg、ダラキューロ®配合皮下注、ダラザレックス®点滴静注100mg、同点滴静注400mg

### 7. 国際誕生年月日

2023年8月9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
タービー® 皮下注3mg	2025年6月24日	30700AMX00099000	2025年8月14日	2025年8月14日
タービー® 皮下注40mg	2025年6月24日	30700AMX00098000	2025年8月14日	2025年8月14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

該当しない

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

10年間:2025年6月24日～2035年6月23日(希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号)の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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	GS1コード (販売包装単位)
タービー® 皮下注3mg	4291480A1024	4291480A1024	199358501	629935801	 (01)04987672294097
タービー® 皮下注40mg	4291480A2020	4291480A2020	199359201	629935901	 (01)04987672295100

14. 保険給付上の注意

<薬価基準の一部改正に伴う留意事項について>

本剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤による治療は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも3つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

(令和7年8月13日 保医発0813 第1号)

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料:タービーの製剤の安定性(2025年6月24日承認、CTD2.3.P.8) (J901696)  
(承認時評価資料)
- 2) 社内資料:トアルクエタマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床試験のまとめ(MMY1001 試験第 I 相並びに第 II 相コホートA,B,C) (2025年6月24日承認、CTD2.7.6.1.1) (J901676)  
(承認時評価資料)
- 3) 社内資料:トアルクエタマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床試験のまとめ(MMY1001 試験日本人コホート) (2025年6月24日承認、CTD2.7.6.1.2) (承認時評価資料) (J901678)
- 4) 社内資料:トアルクエタマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床試験のまとめ(MMY1003 試験) (2025年6月24日承認、CTD2.7.6.2) (承認時評価資料) (J901677)
- 5) Chari A, et al. N Engl J Med. 2022; 387(24): 2232-2244. (PMID: 36507686) (J114003)
- 6) Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25(4): 625-638. (PMID: 30592986) (J112901)
- 7) 社内資料:トアルクエタマブの*in vitro*薬理試験(2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.1) (承認時評価資料) (J901679)
- 8) Inoue S, et al. J Invest Dermatol. 2004; 122(3): 565-573. (PMID: 15086536) (J114298)
- 9) Kodama T, et al. Mol Cancer Ther. 2019; 18(9): 1555-1564. (PMID: 31270154) (J114299)
- 10) Smith EL, et al. Sci Transl Med. 2019; 11(485): eaau7746. (PMID: 30918115) (J114300)
- 11) Verkleij CPM, et al. Blood Adv. 2021; 5(8): 2196-2215. (PMID: 33890981) (J114301)
- 12) 社内資料:トアルクエタマブの*in vivo*薬理試験(2025年6月24日承認、CTD2.6.2.2.2) (承認時評価資料) (J901680)
- 13) 社内資料:トアルクエタマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床試験(MMY1003試験) (2025年6月24日承認、CTD2.7.2.2.2) (承認時評価資料) (J901682)
- 14) 社内資料:トアルクエタマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床試験(MMY1001試験日本人コホート) (2025年6月24日承認、CTD2.7.2.2.3) (承認時評価資料) (J901683)
- 15) 社内資料:トアルクエタマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床試験(MMY1001試験コホートA,B,C 主解析、CTD2.7.2.2.1) (2025年6月24日承認) (承認時評価資料) (J901681)
- 16) 社内資料: MMY1001 試験の生理学的薬物速度論解析(2025年6月24日承認、CTD2.7.2.3.3.1) (承認時評価資料) (J901695)
- 17) 社内資料: MMY1001 試験の母集団薬物動態解析(2025年6月24日承認、CTD2.7.2.3.1.1) (承認時評価資料) (J901684)
- 18) 社内資料:トアルクエタマブの薬物動態の特徴(2025年6月24日承認、CTD2.7.2.3.4) (承認時評価資料) (J901685)
- 19) Terpos E, et al. Haematologica. 2015; 100(10): 1254-1266. (PMID: 26432383) (J104330)
- 20) 社内資料:トアルクエタマブの安全性薬理試験(2025年6月24日承認、CTD2.6.2.4) (承認時評価資料) (J901686)
- 21) 社内資料:トアルクエタマブの単回投与毒性試験(2025年6月24日承認、CTD2.6.6.2、2.6.6.3.3) (承認時評価資料) (J901687)
- 22) 社内資料:トアルクエタマブの反復投与毒性試験(2025年6月24日承認、CTD 2.6.6.3) (承認時評価資料) (J901688)
- 23) 社内資料:トアルクエタマブの生殖発生毒性試験(2025年6月24日承認、CTD 2.6.6.6、2.6.6.3.1、2.6.6.3.3) (承認時評価資料) (J901689)
- 24) 社内資料:トアルクエタマブの局所刺激性試験(2025年6月24日承認、CTD 2.6.6.7.2) (承認時評価資料) (J901690)

- 25) 社内資料:トアルクエタマブの組織交差反応性試験(2025年6月24日承認、CTD (J901691)  
2.6.6.8.6.1)(承認時評価資料)
- 26) 社内資料:トアルクエタマブの血清適合性試験(2025年6月24日承認、CTD 2.6.6.8.6.2) (J901692)  
(承認時評価資料)
- 27) 社内資料:トアルクエタマブの溶血性試験(2025年6月24日承認、CTD 2.6.6.8.6.3) (J901693)  
(承認時評価資料)
- 28) 社内資料:トアルクエタマブのサイトカイン放出試験(2025年6月24日承認、CTD (J901694)  
2.6.6.8.6.4)(承認時評価資料)

## 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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫(標準的な治療が困難な場合に限る)

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはトアルクエタマブ(遺伝子組換え)として、以下のA法又はB法で投与する。

A法: 漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2~4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4mg/kgを1週間間隔で皮下投与する。

B法: 漸増期は、1日目に0.01mg/kg、その後は2~4日の間隔で0.06mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8mg/kgを2週間間隔で皮下投与する。

通常、成人にはトアルクエタマブ(遺伝子組換え)として以下の用法及び用量に従い、週に1回又は2週に1回の投与間隔で皮下投与する。

最新の米国、EUの承認情報は以下をご確認ください。

米国: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/761342s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761342s000lbl.pdf)

EU: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talvey-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talvey-epar-product-information_en.pdf)

### 海外での承認状況(2025年8月時点)

国名	米国
会社名	Janssen Biotech, Inc.
販売名	TALVEY™ (talquetamab-tgvs) injection, for subcutaneous use
剤形・規格	注射剤 ・ 単回投与バイアル3 mg/1.5 mL (2 mg/mL) ・ 単回投与バイアル40 mg/mL
承認年月	2023年8月
効能又は効果	プロテアソーム阻害剤、免疫調節薬及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも4レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の成人多発性骨髄腫患者の治療  この効能・効果は、奏効率及び奏効の持続性に基づき迅速承認された。検証的試験において臨床的ベネフィットが証明及び説明されることによって、当該効能・効果に対する本承認が見込まれる。
用法及び用量	・ 皮下注射専用 ・ 漸増投与スケジュール内の全ての投与において投与後48時間の入院を行うこと。 ・ 推奨される前投薬を行うこと。 ・ 調製及び投与方法についてはUSPI 全文を参照すること。

用法及び用量	TALVEY 週1回投与スケジュール			
	投与スケジュール	日	投与量 <sup>a</sup>	
	漸増投与 スケジュール	1日目	漸増用量1	0.01 mg/kg
		4日目 <sup>b</sup>	漸増用量2	0.06 mg/kg
		7日目 <sup>b</sup>	初回治療用量	0.4 mg/kg
	週1回投与 スケジュール	初回治療用量投与1 週後、以降は1週毎 <sup>c</sup>	以降の治療用量	0.4 mg/kg 週1回
	<p>a: 実際の体重に基づく。</p> <p>b: 前回の投与から2～4日後に投与することができるが、副作用の回復を考慮し、前回の投与から最大7日後まで投与してもよい。</p> <p>c: 週1回の投与間隔は6日間以上とする。</p>			
	TALVEY 2週に1回投与スケジュール			
	投与スケジュール	日	投与量 <sup>a</sup>	
	漸増投与 スケジュール	1日目	漸増用量1	0.01 mg/kg
4日目 <sup>b</sup>		漸増用量2	0.06 mg/kg	
7日目 <sup>b</sup>		漸増用量3	0.4 mg/kg	
10日目 <sup>c</sup>		初回治療用量	0.8 mg /kg	
2週に1回投与 スケジュール	初回治療用量投与2 週後、以降は2週毎 <sup>d</sup>	以降の治療用量	0.8 mg /kg 2週に1回	
<p>a: 実際の体重に基づく。</p> <p>b: 前回の投与から2～4日後に投与することができるが、副作用の回復を考慮し、前回の投与から最大7日後まで投与してもよい。</p> <p>c: 漸増用量3の2～7日後に投与する。</p> <p>d: 2週に1回の投与間隔は12日間以上とする。</p>				
国名	EU			
会社名	Janssen-Cilag International NV			
販売名	TALVEY 2mg/mL solution for injection TALVEY 40mg/mL solution for injection			
剤形・規格	注射剤 <u>TALVEY 2mg/mL solution for injection</u> 本剤は1.5mL中にトアルクエタマブとして3mg(2mg/mL)を含有する。 <u>TALVEY 40mg/mL solution for injection</u> 本剤は1mL中にトアルクエタマブとして40mg(40mg/mL)を含有する。			
承認年月	2023年8月			
効能又は効果	免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む3レジメン以上の前治療歴を有し、前回治療時に病勢進行が認められた再発又は難治性の成人多発性骨髄腫患者の単剤治療			
用法及び用量	漸増期におけるTALVEYの各用量の投与前には前投薬を投与すること。 TALVEYは、表1の投与スケジュールに従って週1回又は2週に1回皮下投与する。 0.4mg/kg 週1回の投与スケジュールに従って投与を受け、少なくとも連続2回の疾患評価で十分な臨床効果が得られた患者は、0.8mg/kg 2週に1回の投与スケジュールへの切り替えを検討することができる。			

表1:推奨用量			
投与スケジュール	期	日	TALVEY用量 <sup>a</sup>
週1回 投与スケジュール	漸増期	1日目	0.01 mg/kg
		3日目 <sup>b</sup>	0.06 mg/kg
		5日目 <sup>b</sup>	0.4 mg/kg
	治療期	その後週1回 <sup>c</sup>	0.4 mg/kg
2週に1回 投与スケジュール	漸増期	1日目	0.01 mg/kg
		3日目 <sup>b</sup>	0.06 mg/kg
		5日目 <sup>b</sup>	0.4 mg/kg
		7日目 <sup>b</sup>	0.8 mg/kg
	治療期	その後2週に1回 <sup>c</sup>	0.8 mg/kg

a:実際の体重に基づき、皮下投与する。  
b:前回の投与から2～4日後に投与することができるが、副作用の回復を考慮し、前回の投与から最大7日後まで投与してもよい。  
c:週1回の投与の間隔は6日間以上、2週に1回の投与の間隔は12日間以上あけること。

TALVEY漸増期のすべての投与後48時間は、医療機関の近くに滞在し、CRS及びICANSの徴候及び症状をモニタリングされるよう患者を指導する。

治療期間  
患者は疾患進行又は許容できない毒性が認められるまでTALVEYによる治療を受けること。

## 2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する情報>

本邦における添付文書「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書の記載内容とは異なる。

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒトIgG抗体に胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、サイトカイン放出に関連する二次的な炎症作用等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。[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に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

## ■ 米国の添付文書 (2023年8月)

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Based on the mechanism of action, TALVEY may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no available data on the use of TALVEY in pregnant women to evaluate for a drug associated risk. No animal reproductive or developmental toxicity studies have been conducted with talquetamab-tgvs.

Talquetamab-tgvs causes T-cell activation and cytokine release; immune activation may compromise pregnancy maintenance. Human immunoglobulin G (IgG) is known to cross the placenta; therefore, TALVEY has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise women of the potential risk to the fetus.

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.

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

There is no information regarding the presence of talquetamab-tgvs in human milk, the effect on the breastfed child, or the effect on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to TALVEY are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with TALVEY and for 3 months after the last dose.

### 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

#### Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating TALVEY.

#### Contraception

##### *Females*

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TALVEY and for 3 months after the last dose.

## ■ EUの添付文書 (2024年6月)

### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

#### Women of childbearing potential/Contraception in females

Pregnancy status of females of child-bearing potential should be verified prior to initiating treatment with TALVEY.

Females of reproductive potential should use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of TALVEY.

#### Pregnancy

There are no available data on the use of TALVEY in pregnant women or animal data to assess the risk of TALVEY in pregnancy. Human IgG is known to cross the placenta after the first trimester of pregnancy. Therefore, talquetamab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. The effects of TALVEY on the developing foetus are unknown. TALVEY is not recommended for women who

are pregnant or for women of childbearing potential not using contraception.

If TALVEY is taken during pregnancy, a reduced immune response to vaccines may be expected in newborns. Consequently, newborn vaccinations with live vaccines such as BCG vaccine should be postponed until 4 weeks.

#### Breast-feeding

It is not known whether talquetamab is excreted in human milk. Because the potential for serious adverse reactions in breast-fed infants is unknown for TALVEY, patients should not breast-feed during treatment with TALVEY and for at least 3 months after the last dose.

#### Fertility

There are no data on the effect of talquetamab on fertility. Effects of talquetamab on male and female fertility have not been evaluated in animal studies.

<小児等への投与に関する情報>

本邦における添付文書の記載は以下のとおりであり、米国、EUの添付文書の記載内容とは異なる。

#### **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(2023年8月)**

##### **8.4 Pediatric Use**

The safety and efficacy of TALVEY have not been established in pediatric patients.

#### **■EUの添付文書(2024年6月)**

##### Special populations

##### *Paediatric population*

There is no relevant use of TALVEY in the paediatric population in the treatment of multiple myeloma.

## 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に関連する資料

- ・医療従事者向け資料:適正使用ガイド
- ・患者向け資料:患者カード

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

ヤンセンファーマ株式会社 医薬品情報サイト:<https://www.janssenpro.jp>

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医薬品情報サイト:

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291480>

