

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤

薬価基準収載



テフベイリ[®] 皮下注 **30mg**
153mg



TECVAYLI[®] Subcutaneous Injection

テクリスタマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品* ※注意－医師等の処方箋により使用すること

適正使用ガイド

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。[7.3、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り、死亡に至る例が報告されている。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]

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

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）

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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、17.1.2参照]
- 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、17.1.2参照]

適正使用に関するお願い

テクベイリ®皮下注30mg、テクベイリ®皮下注153mg[一般名：テクリスタマブ(遺伝子組換え)、以下、本剤]は、米国Janssen Pharmaceuticals Inc.により創製された、多発性骨髄腫細胞に発現するB細胞成熟抗原(BCMA)及びT細胞に発現するCD3を標的とするヒト化免疫グロブリンG4プロリン、アラニン、アラニン(IgG4-PAA)二重特異性抗体であり、CD3陽性T細胞をBCMA発現細胞の近傍に動員することでT細胞の活性化を誘導し、BCMAを発現する腫瘍細胞を傷害すると考えられています¹⁾。

本剤は、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複数の治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第I/II相試験(MMY1001試験)及び国内第I/II相試験(MMY1002試験)の結果に基づき、「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)」の効能又は効果で2024年12月に製造販売承認を取得しました。

本剤の特に注意すべき副作用には、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を含む)、感染症、血球減少、進行性多巣性白質脳症、低γグロブリン血症、腫瘍崩壊症候群、間質性肺疾患があります。

本適正使用ガイドでは、本剤を適正に使用していただくため、本剤の副作用のうち、特に注意すべき副作用とその対策を中心に、本剤を処方される際の注意事項を解説しています。

なお、本ガイドは電子化された添付文書(以下、電子添文)に記載されている内容を補足的に説明するものです。本剤のご使用に際しては、最新の電子添文及び適正使用ガイド(本冊子)を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

<出典>

1) 社内資料：テクリスタマブの*in vitro*薬理試験(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.1)

目次

適正使用に関するお願い	3
警告の理解と使用条件	5
「テフベイリ [®] 皮下注30mg」と「テフベイリ [®] 皮下注153mg」の取り違え注意のお願い	6
テフベイリ [®] による治療の流れと注意事項	7
適正な対象患者の選択	8
効能又は効果、効能又は効果に関連する注意	8
投与禁忌の患者	8
その他の投与に際して注意を要する患者	8
相互作用について	9
患者又はその家族への事前説明と同意取得	10
テフベイリ [®] 治療を開始する前に	11
前投与薬の投与について	11
テフベイリ [®] の投与にあたって	12
用法及び用量、用法及び用量に関連する注意	12
投与スケジュール	14
本剤休薬後の投与再開方法	15
薬剤調製と投与に関する注意事項	17
特に注意を要する重要な副作用	19
サイトカイン放出症候群	19
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を含む)	26
感染症	37
血球減少	44
進行性多巣性白質脳症	48
低 γ グロブリン血症	50
腫瘍崩壊症候群	53
間質性肺疾患	54
その他の副作用	55
肝機能障害	55
付録	56
臨床試験概要	56
臨床試験における主な選択基準・除外基準	58
特に注意すべき有害事象の発現状況一覧	60

警告の理解と使用条件

本剤は、以下の条件を満たしていない場合は投与することができません。

本剤の投与にあたっては、「警告」の内容を十分にご理解ください。また、本剤には使用条件が設定されており「施設要件」及び「医師要件」等を満たしている必要があります。

製造販売業者又は販売提携業者の担当者により、本剤納入前に「施設要件」及び「医師要件」等の使用条件の確認及び協力依頼を文書にて行います。また、初回納品時には、流通制限を設けております。治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。

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。[7.3、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り、死亡に至る例が報告されている。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]

■使用条件

(1) 施設要件

本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。

- ☐ 医師要件を満たす医師が常勤する施設
 - ☐ CRS等が発生した際に緊急性のある状況に対応可能であり、自施設又は連携施設において入院管理が可能※、かつ副作用の鑑別に必要な検査の結果が直ちに得られる体制が整っている施設
 - ☐ 製造販売業者が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な施設
- ※バイタルサインの24時間モニタリング設備、高流量の酸素投与が可能な呼吸管理設備及び脳波測定設備を有する。

(2) 医師要件

本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。

- ☐ がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ使用予定の造血器悪性腫瘍の診断及び治療に十分な知識と経験を有する医師
- ☐ 製造販売業者の担当者が定期的に連絡を取ることが可能な医師
- ☐ 製造販売業者が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な医師

(3) 医療従事者への事前説明

製造販売業者の担当者は、初回の納品前に、医師、薬剤師、看護師等の医療従事者を対象とした製品説明及び安全対策の説明を実施し、必要な資材(電子ファイルを含む)を提供する。

提供資材：

- ☐ 電子添文
- ☐ 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)

また、製造販売業者の担当者は、以下のことを医療従事者に依頼する。

- ☐ 本剤の治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明すること
- ☐ 患者又はその家族が本剤による治療中に何らかの異常を感じた場合は、速やかに担当医師に連絡できるよう、患者向け資材(患者カード)に担当医師の緊急連絡先等を記載して案内すること
- ☐ 2回目の本剤投与時以降も、患者が患者カードを所持しているか及び緊急連絡先を把握しているか確認すること

(4) 流通管理

製造販売業者は、製品及び安全対策の事前説明が完了し、施設要件及び医師要件を満たしている施設への納品を可能とする。なお、2回目以降の納品は制限しない。

「テクベイリ®皮下注30mg」と 「テクベイリ®皮下注153mg」の 取り違い注意のお願い

本剤には「テクベイリ®皮下注30mg」と「テクベイリ®皮下注153mg」があり、それぞれ濃度が異なります。

本剤皮下注30mgは漸増用量1 (0.06mg/kg) 及び漸増用量2 (0.3mg/kg) の投与のみに使用し、本剤皮下注153mgは治療用量 (1.5mg/kg) の投与のみに使用してください。濃度の異なるバイアルを混ぜて使用することはできません。

標記薬剤を処方又は調剤いただく際には、今一度販売名、用法及び用量、投与スケジュール等をご確認いただきますようお願いいたします。

また、標記薬剤の取り違い防止の対策につきまして、貴施設内にて周知及びご配慮いただきますようお願いいたします。

本剤をご使用いただく際には、下記を参考に適切なバイアルをご用意ください。

テクベイリ®皮下注30mg (漸増用量1、漸増用量2)

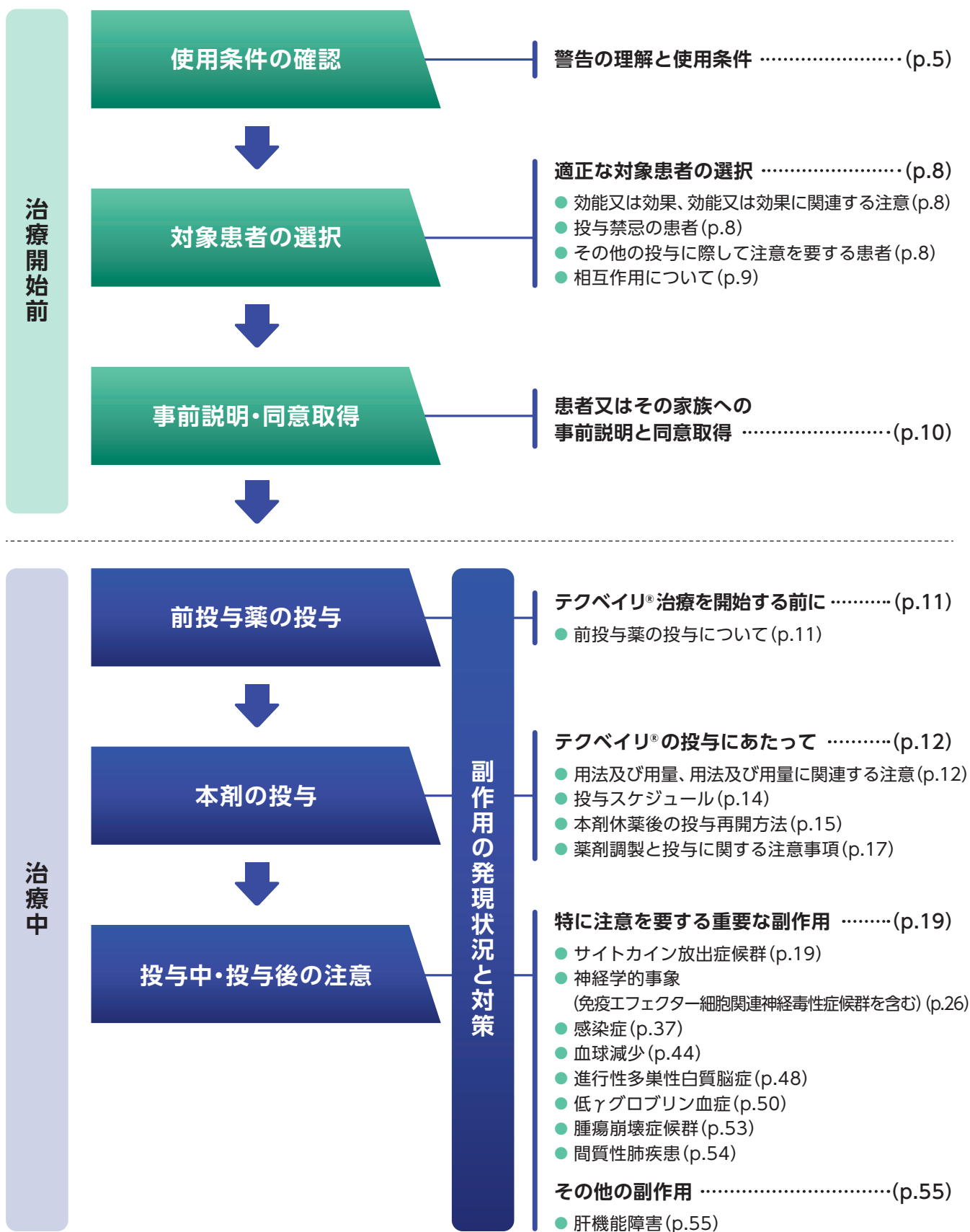


テクベイリ®皮下注153mg (治療用量)



「投与スケジュール(p.14)」及び「薬剤調製と投与に関する注意事項(p.17)」もあわせてご参照ください。

テフベイリ[®]による治療の流れと注意事項



適正な対象患者の選択

◆効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

本剤による治療を開始する前に、最新の電子添文を確認の上、適応となる患者を適切に選択してください。

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)

5. 効能又は効果に関連する注意

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、17.1.2参照]

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、17.1.2参照]

◆投与禁忌の患者

投与禁忌の患者	注意事項
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	● 本剤を投与しないでください。

◆その他の投与に際して注意を要する患者

その他の投与に際して注意を要する患者	注意事項
感染症を合併している患者	● 血球減少により感染症が悪化するおそれがあります。
妊娠する可能性のある女性	● 妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び最終投与後5ヵ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してください。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	● 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことが望ましいです。 ● 本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていません。ヒトIgGは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、B細胞リンパ球減少症、サイトカイン放出に関連する二次的な炎症作用等、妊婦又は胚・胎児に有害な影響を及ぼす可能性があります。
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してください。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはありませんが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られています。
小児等	● 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

◆相互作用について

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	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2回目の治療用量投与前まで、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してください。	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ります。
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ってください。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがあります。

臨床試験(MMY1001試験、MMY1002試験)で規定した主な選択基準・除外基準についてはp.58～59をご参照ください。

患者又はその家族への事前説明と同意取得

◆事前説明と同意の取得

- 本剤を投与する患者や家族の方に対しては、投与開始前に必ず治療法や本剤の有効性と発現しうる副作用について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。
- サイトカイン放出症候群(CRS)、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]を含む)、感染症、血球減少、進行性多巣性白質脳症、低γグロブリン血症、腫瘍崩壊症候群、間質性肺疾患等があらわれることがあります。初期症状等を患者に説明し、異常を感じたら速やかに医療スタッフに申し出るよう指導してください。
- 本剤による治療中に何らかの異常を感じた際、速やかに担当医師又は医療機関に連絡するため、患者カードを常に携帯するよう指導してください。
- 他の医療機関を受診する際にも、必ず患者カードを提示するよう指導してください。

◆患者向け資料(患者カード)

CRS、ICANSの初期症状に気づき、早期の受診を可能にするため、「テクベイリ®患者カード」を作成しております。必ず患者カードに、担当医師名、緊急連絡先等の情報を記入の上、患者にお渡しください。入手をご希望の場合は、弊社担当MR又はメディカルインフォメーションセンターへご用命ください。

表面

RMP

テクベイリ®患者カード

このカードを常に携帯し、**あなたの治療に携わる医療従事者に提示してください。**
また、救急医療機関を受診する際も提示してください。

テクベイリ®で多発性骨髄腫の治療を受けている患者さんのための重要な安全性情報

ヤンセンファーマメディカルインフォメーションセンター 患者さん・ご家族専用窓口
電話：0120-183-279 受付時間：9:00～17:00(土・日・祝日・会社休日を除く)

TEC-0004
TECPug2MAF1P1
2025年1月作成

ヤンセンファーマ株式会社

中面

テクベイリ®の特に注意を要する副作用

副作用	ここに記載されている気になる医師・看護師・薬剤師
感染症	発熱、咳、寒気、のど痛み、排尿時に痛みが
血球減少	突然の高熱、寒気、のど痛み、だるい、頭が点状出血、おあざ(歯ぐきの出血・鼻血)
進行性多巣性白質脳症	物忘れ、歩行時のふらつき、口のもつれ、動作が遅くなる
低γグロブリン血症	低γグロブリン血症になりますので、感染症
腫瘍崩壊症候群	尿量が減る、不整脈、感、動悸、全身倦怠感
間質性肺疾患	空咳が出る、階段を上り下りしにくくなる、発熱

主な症状

テクベイリ®の治療を受けている患者さんとそのご家族の方へ

以下の症状があらわれた場合は、すぐにテクベイリ®治療担当医療機関にご連絡ください。また、緊急時は救急医療機関を受診してください。

サイトカイン放出症候群(CRS)：	神経系の症状：
・発熱(38度以上) ・息が苦しい ・寒気、悪寒がする ・頻脈(脈が速い) ・頭が痛い	・頭が痛い ・けいれん発作 ・ギクシャクした動き ・筋肉のこばり ・しびれやうずき(ピンや針で刺したような感覚)
・めまい/ふらつき	・筋力のけいれん ・歩行が困難 ・体がうまく動かせない ・ものが二重に見える ・焼けるような痛み、ズキズキする痛み、刺すような痛み
	・記憶の喪失 ・落ち着かない ・うまく話せない、文字が書きにくい ・ふるえ(振戦) ・耳が聞こえにくい ・顔の表情が作りにくい

テクベイリ®治療中に、他の薬を服用するときは、服用前に必ず主治医に確認してください。

!

・上記のような症状があらわれた場合は、すぐに主治医に連絡するか、救急医療機関を受診してください。
・上記の症状はテクベイリ®の治療で起こりうる症状のすべてではありません。
・上記の症状以外にも、気になる症状があれば、主治医へ連絡してください。
注意事項：漸増期(初回、2回目、3回目)の投与後は48時間入院していただく必要があります。また、漸増期の投与48時間経過後及び継続投与期(4回目以降)の投与後も入院していただく場合があります。

裏面

医療従事者の方へ

テクベイリ®に関する安全性情報：テクベイリ®は、重大な副作用として、生命を脅かす又は致死的なサイトカイン放出症候群(CRS)および免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS)を含む神経系事象があらわれるおそれがあります。また、CRSにより、多くの臓器の機能不全を起こす可能性があります。

テクベイリ®治療の担当医師が、本剤の処方に基づいて本カードを記入し、患者さんへ渡してください。

△ この患者さんは、テクベイリ®による治療を受けています

テクベイリ®の治療を行っている
医療機関名(電話番号)： (- -)
担当医師名： _____
投与スケジュール： ☐ 週に1回 ☐ 2週に1回(年 月 日より)
初回投与日： 年 月 日 (投与量 0.06 mg/kg)
現在投与量： 年 月 日～(投与量 mg/kg)

テクベイリ®の注意事項等の情報は最新の電子添文をご参照ください。
©Janssen Pharmaceutical K.K. 2025

テフベイリ[®] 治療を開始する前に

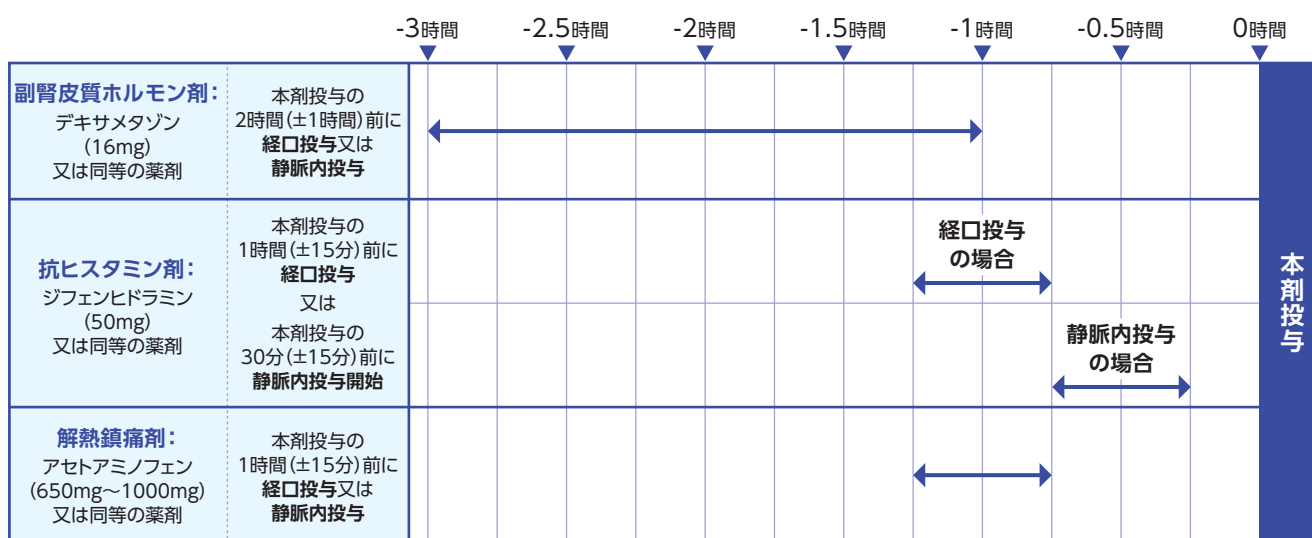
◆前投与薬の投与について

本剤の投与によりサイトカイン放出症候群(CRS)が発現する可能性があります。

- CRSを軽減させるため、漸増期(漸増用量1、漸増用量2、治療用量の初回投与)投与の1～3時間前に、前投与薬(副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤)の予防的投与を行ってください。CRS回復後に本剤を投与する際も、必ず本剤投与開始1～3時間前に上記前投与薬を投与してください。
- 投与再開時に漸増期のスケジュールで投与を行う場合も、漸増期のすべての投与前に、前投与薬(p.15参照)の予防的投与を行ってください。

前投与薬の推奨用量及び投与方法(MMY1001試験、MMY1002試験プロトコール)

臨床試験では、前投与薬の推奨用量及び投与方法を以下のように設定していました。



【参考】任意の前投与薬(MMY1001試験プロトコールのみ)

MMY1001試験では任意の前投与薬として以下も設定していました。

薬剤	用量	投与方法	サイクル
治験薬投与前、治験薬投与前			
H2拮抗剤	ラニチジン(50mg) 又は同等の薬剤	各医療機関の基準に従って、 経口投与又は静脈内投与	任意
制吐剤	オンダンセトロン(16mg) 又は同等の薬剤	各医療機関の基準に従って、 経口投与又は静脈内投与	任意

薬剤の使用に際しては、各製品の最新の電子添文をご参照ください。

テフベリ[®]の投与にあたって

◆用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量

通常、成人にはテクリスタマブ(遺伝子組換え)として、漸増期は、1日目に0.06mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.3mg/kg、1.5mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、1.5mg/kgを1週間間隔で皮下投与する。なお、継続投与期において、部分奏効以上の奏効が24週間以上持続している場合には、投与間隔を2週間間隔とすることができる。

投与期	用量	前回投与からの間隔
漸増期	0.06mg/kg	(1日目)
	0.3mg/kg	2～4日
	1.5mg/kg	2～4日
継続投与期	1.5mg/kg	1週間／2週間*

※部分奏効以上の奏効が24週間以上持続している場合には、投与間隔を2週間間隔とすることができる。

7. 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 継続投与期は、最低5日を空けて本剤を投与すること。

7.3 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]

また、CRSが発現した場合、次回の本剤投与前に前投与を行うこと。

7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、次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 ^{注)}	処置
サイトカイン放出症候群		Grade 1 又は2	回復するまで本剤を休薬する。
		Grade 3(初発)	回復するまで本剤を休薬する。48時間以上持続する場合は本剤の投与を中止する。
		Grade 3(再発)又はGrade 4	本剤の投与を中止する。
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)	回復するまで本剤を休薬する。
		Grade 3(再発)又はGrade 4	本剤の投与を中止する。
血液学的毒性		好中球数が500/ μ L未満	好中球数が500/ μ L以上になるまで本剤を休薬する。
		発熱性好中球減少症	好中球数が1,000/ μ L以上になり、解熱するまで本剤を休薬する。
		ヘモグロビンが8g/dL未満	ヘモグロビンが8g/dL以上になるまで本剤を休薬する。
		血小板数が25,000/ μ L未満 血小板数が25,000/ μ L以上 50,000/ μ L以下、かつ出血を伴う	血小板数が25,000/ μ L以上になり、出血が治まるまで、本剤を休薬する。
感染症	漸増期	全Grade	活動性感染症の場合、回復するまで本剤を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は4	Grade 1 以下に改善するまで本剤を休薬する。
その他の非血液学的毒性		Grade 3 又は4	Grade 2 以下に改善するまで本剤を休薬する。

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、感染症及びその他の非血液学的毒性のGradeはNCI-CTCAE Version 5.0に準じる。

7.5 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・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

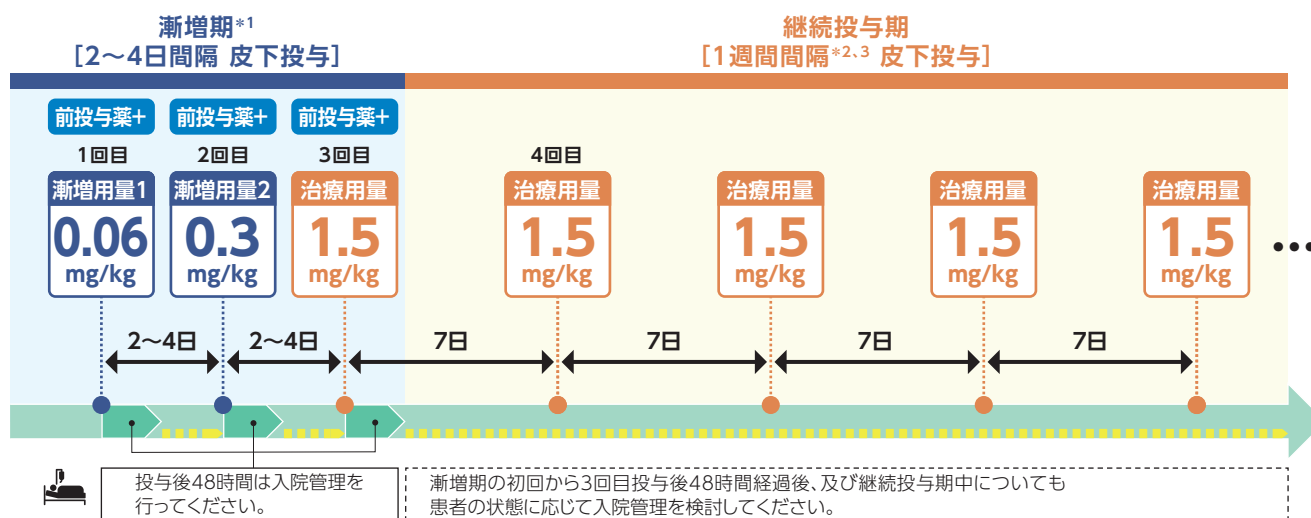
休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
漸増用量1 (0.06mg/kg)	1週間(7日)以内の休薬	漸増用量2 (0.3mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	1週間(7日)を超える休薬	漸増用量1 (0.06mg/kg) で投与する ^{注)} 。
漸増用量2 (0.3mg/kg)	1週間(7日)以内の休薬	治療用量 (1.5mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	1週間(7日)を超え、4週間(28日)以内の休薬	漸増用量2 (0.3mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	4週間(28日)を超える休薬	漸増用量1 (0.06mg/kg) で投与する ^{注)} 。
治療用量 (1.5mg/kg)	9週間(63日)未満の休薬	治療用量 (1.5mg/kg) で投与する。
	9週間(63日)以上、16週間(112日)未満の休薬	漸増用量2 (0.3mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	16週間(112日)以上の休薬	漸増用量1 (0.06mg/kg) で投与する ^{注)} 。

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。

テクベイリ®の投与にあたって

◆投与スケジュール

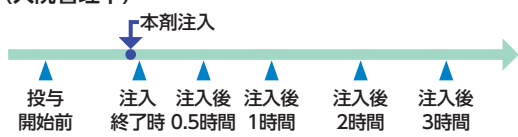
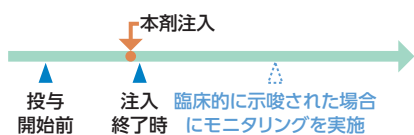
- 本剤は、サイトカイン放出症候群(CRS)を軽減する目的で治療用量よりも低用量から0.06mg/kg、0.3mg/kg、1.5mg/kgと段階的に増量して投与します。
- CRSを軽減させるため、漸増期(漸増用量1、漸増用量2、治療用量の初回投与)投与の1～3時間前に、前投与薬(副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤)の予防的投与を行ってください。
- 漸増期の投与後48時間は必ず入院管理とし、漸増期の投与後48時間経過後、及び継続投与期間中についても患者の状態に応じて入院管理を検討してください。



- *1 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してください。
- *2 継続投与期に部分奏効以上の奏効が24週間以上持続した場合は、投与間隔を2週間に延長できます。
- *3 継続投与期では、最低5日を空けて本剤を投与してください。

【参考】臨床試験における患者モニタリングについて(MMY1002試験プロトコル)

MMY1002試験の第Ⅱ相パートでは、本剤投与時の患者モニタリングについて以下のように規定していました。

主なモニタリング項目	実施タイミング	モニタリング期間
下記を含むバイタルサイン ・体温 ・脈拍数/心拍数 ・呼吸数 ・血圧 ・酸素飽和濃度	漸増期投与1回目及び2回目、治療用量の初回投与時(入院管理下) 	・CRS事象が認められた場合は正常値に戻るまでモニタリングを継続する。 ・以下の基準を満たす場合、退院可とする。 ✓発熱が認められない(38度以下が8時間以上持続) ✓本剤投与に関連する中枢神経系の神経毒性(Gradeを問わない)の疑いが無い
	上記を除くすべての投与時 	・CRS事象が認められた場合は正常値に戻るまでモニタリングを継続する。 ・入院の必要がないと判断された場合、本剤投与後30分以上は医療機関で患者を観察する。また、急性事象が認められない場合は帰宅可とする。

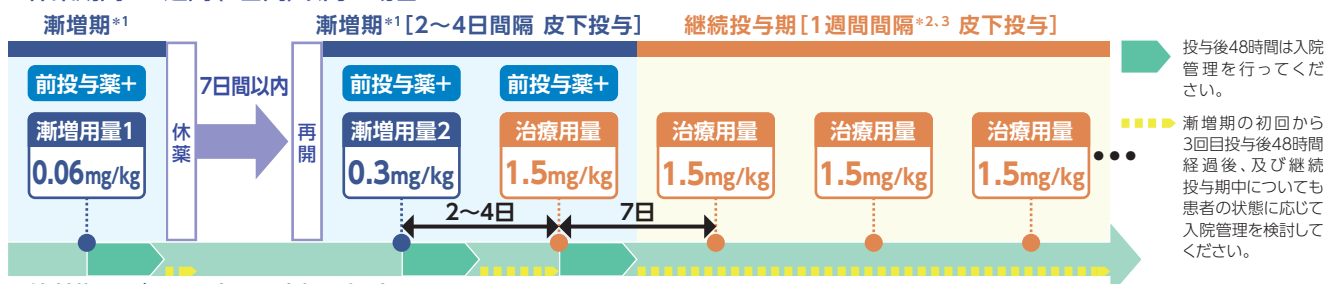
前投与薬の詳細については「前投与薬の投与について(p.11)」をご参照ください。

◆本剤休薬後の投与再開方法

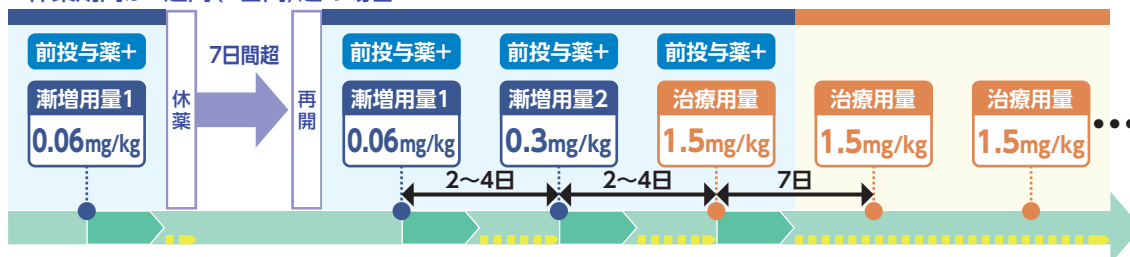
- 本剤の休薬後に投与を再開する場合は、CRSを軽減させるため、以下の投与スケジュールに従って再開してください。
- 投与再開時に漸増期のスケジュールで投与を行う場合は、CRSを軽減させるため、漸増期のすべての本剤投与開始1～3時間前に、前投与薬を投与してください(p.11参照)。また、漸増期のすべての投与後48時間は入院管理を行い、CRSの徴候及び症状について患者の状態を十分に観察してください(p.19参照)。
- 副作用発現のために本剤を休薬した場合は、副作用の重症度や患者の状態に応じて投与再開時の入院管理(投与後48時間)を検討してください。

①休薬直前の用量：漸増用量1 (0.06mg/kg)

<休薬期間が1週間(7日間)以内の場合>



<休薬期間が1週間(7日間)超の場合>

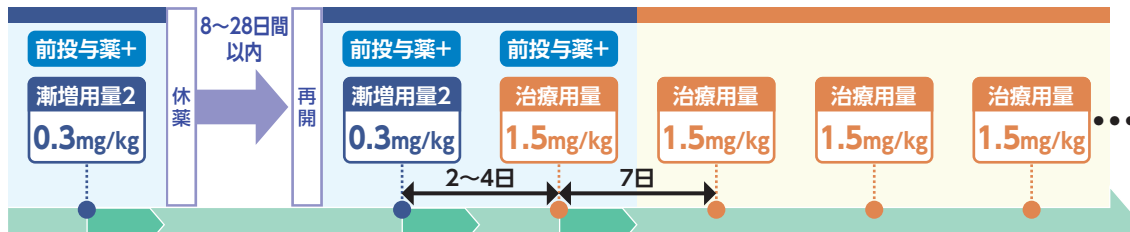


②休薬直前の用量：漸増用量2 (0.3mg/kg)

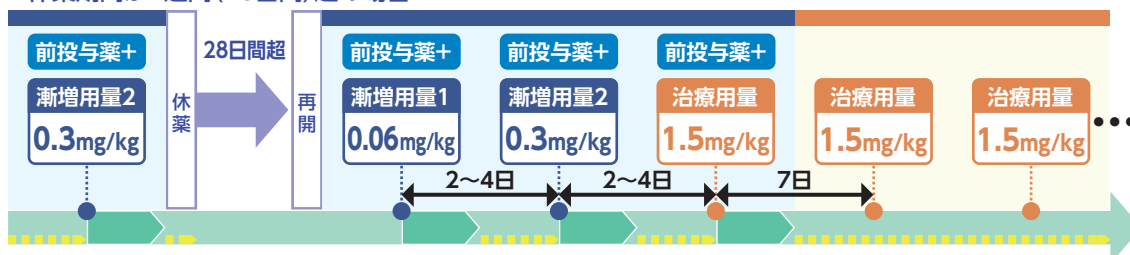
<休薬期間が1週間(7日間)以内の場合>



<休薬期間が1週間(7日間)を超え、4週間(28日)以内の場合>



<休薬期間が4週間(28日間)超の場合>



*1 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してください。

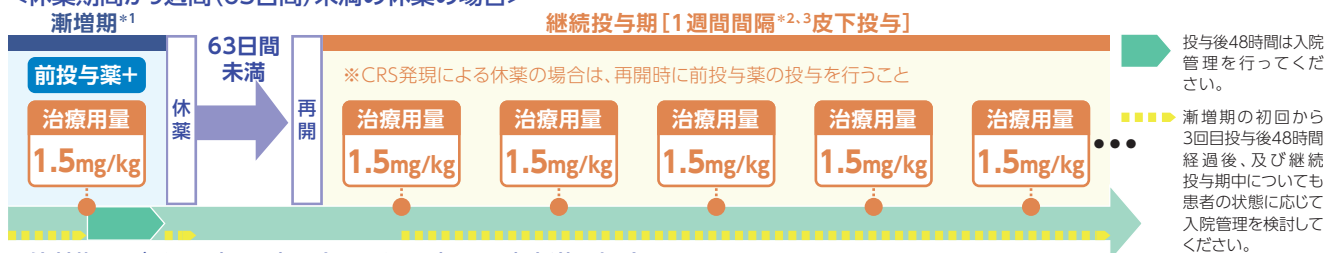
*2 継続投与期に部分奏効以上の奏効が24週間以上持続した場合は、投与間隔を2週間に延長できます。

*3 継続投与期では、最低5日を空けて本剤を投与してください。

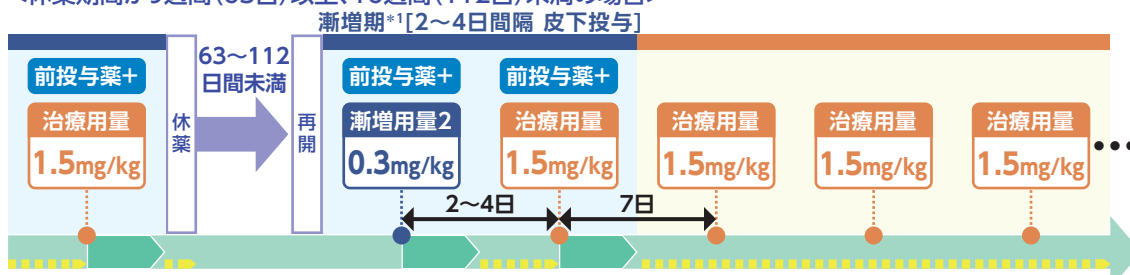
テクベイリ®の投与にあたって

③ 休薬直前の用量: 治療用量1 (1.5mg/kg)「漸増期」

<休薬期間が9週間(63日間)未満の休薬の場合>



<休薬期間が9週間(63日)以上、16週間(112日)未満の場合>

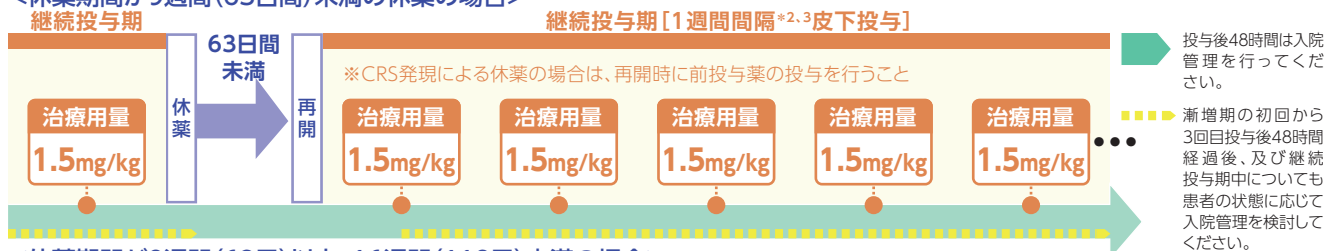


<休薬期間が16週間(112日)以上の場合>

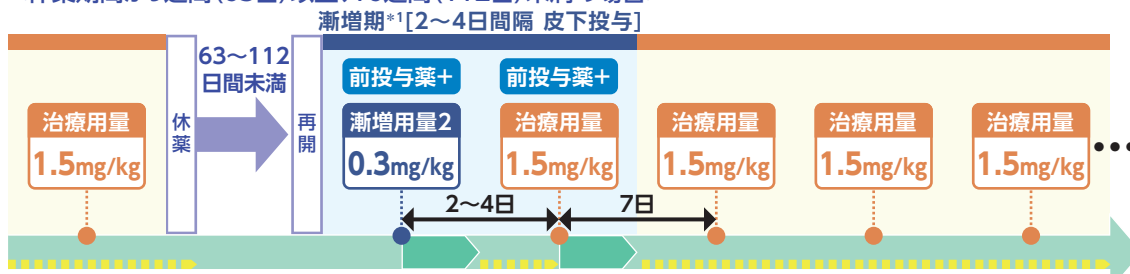


④ 休薬直前の用量: 治療用量2 (1.5mg/kg)「継続投与期」

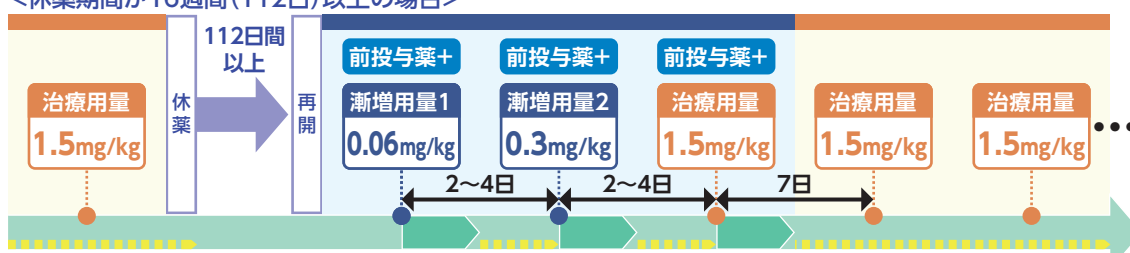
<休薬期間が9週間(63日間)未満の休薬の場合>



<休薬期間が9週間(63日)以上、16週間(112日)未満の場合>



<休薬期間が16週間(112日)以上の場合>



*1 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してください。

*2 継続投与期に部分奏効以上の奏効が24週間以上持続した場合は、投与間隔を2週間に延長できます。

*3 継続投与期では、最低5日を空けて本剤を投与してください。

◆薬剤調製と投与に関する注意事項

<準備するもの>

●バイアル(本剤皮下注30mg又は本剤皮下注153mg)

- バイアルごとに濃度が異なるため、必ず投与時期及び投与量に応じて適切なバイアルを選択してください。本剤皮下注30mgは漸増用量1(0.06mg/kg)及び漸増用量2(0.3mg/kg)の投与のみに、本剤皮下注153mgは治療用量(1.5mg/kg)の投与のみに使用してください。
- 濃度の異なるバイアルを混ぜて使用することはできません。
- 本剤は希釈が不要な、調製済みの注射液です。

●シリンジ及び注射針

- 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てください。



テクベイリ®
皮下注30mg
(漸増用量1及び2)

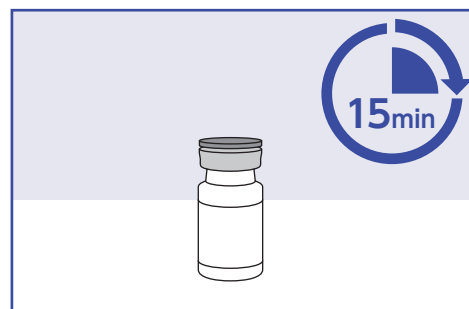


テクベイリ®
皮下注153mg
(治療用量)

<薬剤の調製方法と注意事項> **必ず無菌環境下で操作してください**

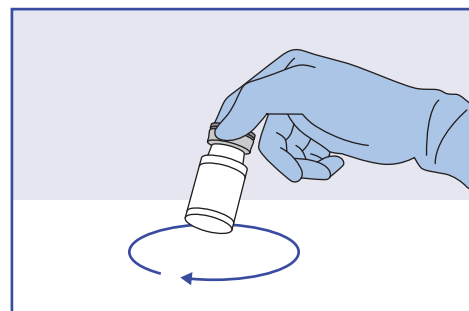
- (1)本剤を冷蔵庫から取り出し、15分以上放置し、室温(15℃～30℃)に戻してください。

注意：他の方法で温めないでください。



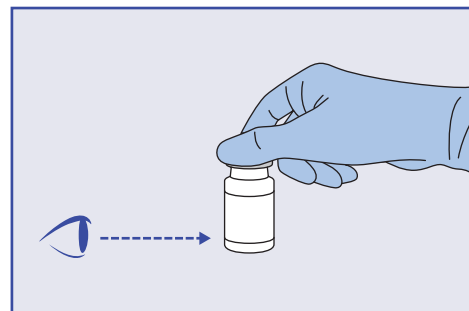
- (2)バイアルを約10秒間静かに回して混ぜてください。

注意：振とうしないでください。



- (3)本剤に粒子や変色(通常は無色～淡黄色)がないか目視で確認してください。

注意：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でください。



テクベイリ®の投与にあたって

(4) 適切なサイズのシリンジと針を用いて、バイアルから必要量の薬液を抜き取ってください。

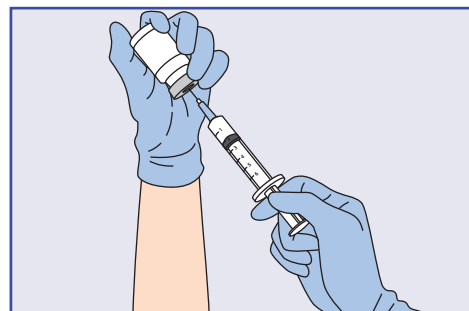
注意：シリンジ内の薬液量は2.0mLを超えないようにしてください。2.0mLを超える用量を投与する場合は、複数のシリンジに均等に分割してください。

投与量	使用するバイアル
0.06mg/kg(漸増用量1) 又は 0.3mg/kg(漸増用量2)	テクベイリ®皮下注30mg (1バイアル3mL中, 30mg)
1.5mg/kg(治療用量)	テクベイリ®皮下注153mg (1バイアル1.7mL中, 153mg)

注意：薬液入りシリンジを直ちに使用しない場合は、最長20時間、2～8℃又は室温(15～30℃)で保存することができます。20時間経過後は廃棄してください。



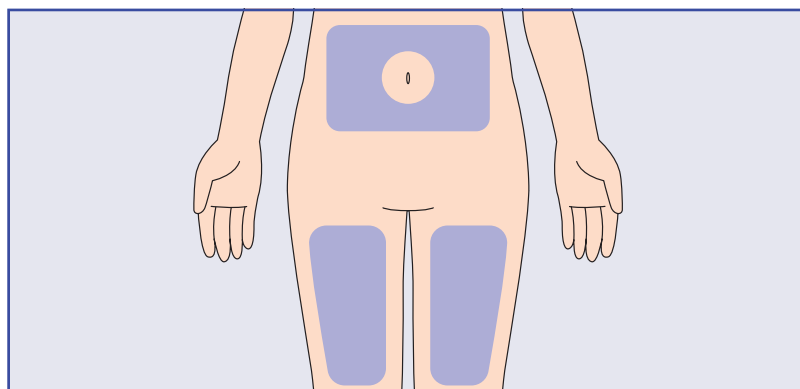
(5) バイアル内の未使用残液は適切に廃棄してください。本剤のバイアルは1回使い切りです。



<薬剤投与時の注意事項>

- 本剤を腹部皮下又は大腿部等の皮下に注射してください。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でください。

注意：皮膚の発赤、挫傷、圧痛、硬結又は瘢痕がある部位に注射しないでください。



特に注意を要する重要な副作用

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本剤単剤療法の安全性は、海外第I/II相試験(MMY1001試験)及び国内第I/II相試験(MMY1002試験)の結果に基づき評価しました。

各臨床試験における安全性解析対象は以下のとおりです。

- **MMY1001試験**：推奨用法・用量(RP2D)^{*1}を適用した第II相パートのコホートA^{*2}(125例)及びコホートC^{*3}(40例)を併合した165例^{*4}【クリニカルカットオフ：2023年8月22日(追跡期間中央値[範囲]：コホートA：29.5[0.3(死亡例)-34.3]ヵ月、コホートC：28.0[0.7(死亡例)-31.1]ヵ月)】
- **MMY1002試験**：RP2D^{*1}を適用した第II相パート26例^{*4}【クリニカルカットオフ：2023年9月22日(追跡期間中央値[範囲]：7.4[0.8-12.5]ヵ月)】

※1 1サイクルを28日とし、0.06及び0.3mg/kgを漸増投与後1.5mg/kgを週1回皮下投与する。

※2 BCMAを標的とした治療による治療歴のない患者。

※3 BCMAを標的とした抗体薬物複合体又はキメラ抗原受容体T細胞療法による治療歴のある患者。

※4 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多発性骨髄腫患者。

各臨床試験の概要及び主な選択基準・除外基準については「付録(p.56～59)」をご参照ください。

◆ サイトカイン放出症候群

- 本剤の投与後にサイトカイン放出症候群(CRS)が発現した症例が報告されています。
- CRSの発現は、本剤の作用機序であるT細胞への結合と活性化、並びにサイトカインの放出に起因するものと推測されます¹⁾。
- MMY1001試験では、直近の本剤投与からCRS発現までの期間中央値[範囲]は、2.0[1.0～6.0]日でした。また、CRSの発現は漸増期(漸増用量1、漸増用量2、治療用量の初回投与)に最も顕著であることが示唆されました²⁾。
- CRSの主な徴候及び症状として、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)等があります。
- 患者及びその家族に対しては、あらかじめCRSの徴候又は症状について十分に説明し、異常が認められた場合は、速やかに医師の診察を受けるよう指導してください。
- CRSに対する前投与薬の投与(p.11参照)等の予防的措置を行ってください。
- CRSの発現により休薬した場合、必ず再開時の本剤投与開始前に前投与薬を投与してください(p.15～16参照)。
- 漸増期の投与後48時間は必ず入院管理としてください。また、漸増期の投与後48時間経過後、及び継続投与期間中についても患者の状態に応じて入院管理を検討してください。
- 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し、入院の必要性を評価してください。また、「CRSの管理ガイダンス(p.21参照)」等に従って、トシリズマブ、副腎皮質ホルモン剤、解熱剤、輸液、昇圧剤の投与や酸素補給等の適切な処置を行ってください。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、準備しておいてください。
- 感染症とCRSでは類似の症状が認められる場合があります。そのため、CRSの初期の徴候又は症状が認められた時点で感染の有無を評価してください。培養検体の採取及び画像検査を行い、臨床的徴候及び症状に基づき、適切な検査法を決定してください³⁾。なお、CRSはウイルス感染によって引き起こされ、生命を脅かすおそれがあることも報告されています⁴⁾。

1) Lee DW, et al. Blood. 2014; 124(2): 188-195.

2) Martin TG, et al. Cancer. 2023; 129(13): 2035-2046. 【COI：著者にJanssen社又はJanssen Cilag社より研究費、謝礼を受領した者、取締役員又は諮問委員を務めた者、講演依頼を受けた者、株主を含む】

3) 社内資料：試験実施計画書 64007957MMY1002 改訂9

4) Hong R, et al. Bone Marrow Transplant. 2021; 56(3): 570-580.

特に注意を要する重要な副作用[サイトカイン放出症候群]

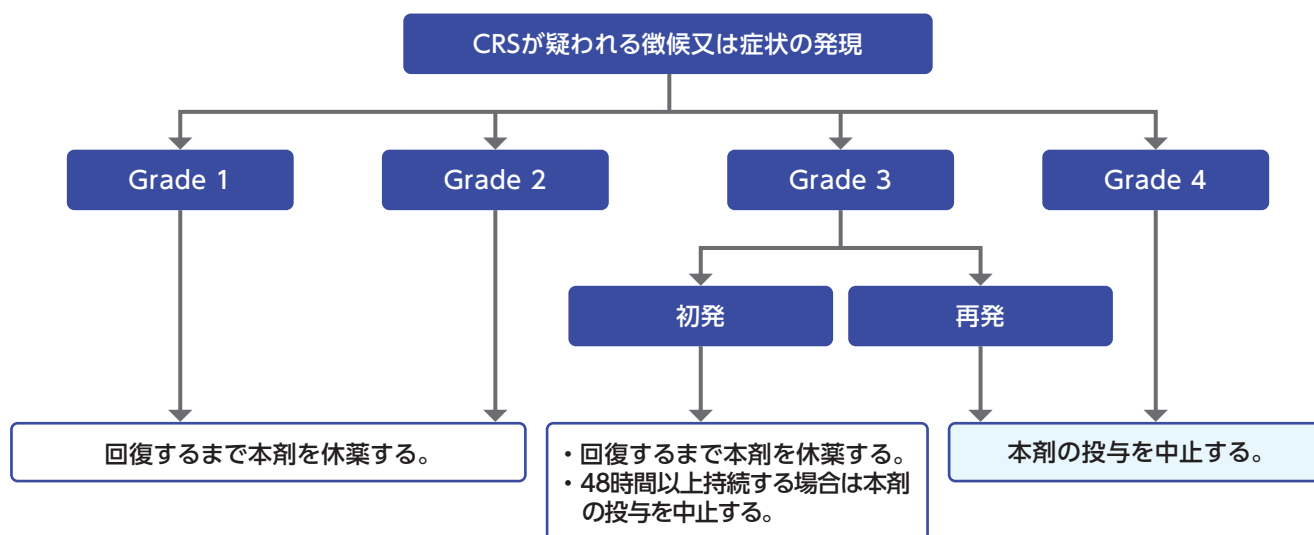
1) 予防

- CRSを軽減させるため、本剤の投与スケジュール(p.14参照)に従って漸増投与を行ってください。また、本剤の休薬後に投与を再開する場合には、本剤休薬後の投与再開方法(p.15参照)に従って再開してください。
- 漸増期(漸増用量1、漸増用量2、治療用量の初回投与)の投与については、本剤投与開始1～3時間前に前投与薬(副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤)を投与してください(p.11参照)。
- CRS発現により本剤を休薬した場合、必ず再開時の本剤投与開始1～3時間前に前投与薬(副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤)を投与してください。
- 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準備しておいてください。

2) 処置

- CRSの徴候及び症状が疑われる等の異常が認められた場合には、以下の基準に従って本剤を休薬又は中止し、入院管理の必要性を評価してください。なお、減量投与は推奨されません。

CRS発現時の本剤の休薬・中止の基準



いずれかの臨床試験で2例以上に実施されたCRSに対する治療[MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]

例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
CRSの治療を受けた症例*2	105 (63.6)	21 (80.8)
IL-6阻害剤(トシリズマブ)	56 (33.9)	17 (65.4)
試験期間中に複数回投与	6 (3.6)	2 (7.7)
1回のCRS発現に対して1回以上投与	3 (1.8)	1 (3.8)
副腎皮質ホルモン剤	10 (6.1)	3 (11.5)
静脈内輸液	16 (9.7)	3 (11.5)
酸素投与	20 (12.1)	1 (3.8)
低流量鼻カニューレ(≤6L/分)	20 (12.1)	0
その他	94 (57.0)	17 (65.4)

IL: インターロイキン

*1 安全性解析対象集団

*2 CRS及びCRSに関連する症状に対する治療を集計した。

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

3) ガイダンス

- 下記の「CRSの管理ガイダンス」等に従い、トシリズマブ、副腎皮質ホルモン剤、解熱剤、輸液、昇圧剤の投与や酸素補給等の適切な処置を行ってください。

CRSの管理ガイダンス

本ガイダンスは、臨床試験における管理ガイダンス*に基づき作成されました。

※米国移植細胞治療学会 (ASTCT) ガイドライン¹⁾を参考に作成

CRSの重症度* ¹	主な症状	対処法	
		トシリズマブ* ²	副腎皮質ホルモン剤
Grade 1	体温38℃以上* ⁴	検討してもよい	推奨しない
Grade 2	体温38℃以上で* ⁴ 、以下のいずれかに該当する： ・低血圧が輸液に反応し、昇圧剤を必要としない。 又は ・低流量鼻カニューレ* ⁵ 又はblow-by法による酸素補給が必要である。	・トシリズマブ* ³ 8mg/kgを1時間かけて静脈内投与する(800mgは超えないこと)。 ・静脈内輸液又は補給酸素の増加に反応しない場合は、必要に応じてトシリズマブを8時間ごとに反復投与する。 ・投与回数は、24時間で3回まで、最大4回までとする。	・トシリズマブの投与開始後24時間以内に改善が認められない場合は、Grade 3に従って管理する。
Grade 3	体温38℃以上で* ⁴ 、以下のいずれかに該当する： ・低血圧が認められ、バソプレシンの有無によらず昇圧剤が1種類必要である。 又は ・高流量鼻カニューレ* ⁵ 、フェイスマスク、非再呼吸式マスク又はVenturiマスクによる酸素供給が必要である。	・トシリズマブ8mg/kgを1時間かけて静脈内投与する(800mgは超えないこと)。 ・静脈内輸液又は補給酸素の増加に反応しない場合は、必要に応じてトシリズマブを8時間ごとに反復投与する。 ・投与回数は、24時間で3回まで、最大4回までとする。	・改善が認められない場合は、メチルプレドニゾロン1mg/kgを1日2回静脈内投与するか、同等量のデキサメタゾンを投与する(例：10mgを6時間ごとに静脈内投与)。 ・Grade 1以下になるまで副腎皮質ホルモン剤の使用を継続し、その後3日間かけて用量漸減する。
Grade 4	体温38℃以上で* ⁴ 、以下のいずれかに該当する： ・低血圧が認められ、昇圧剤が2種類以上(バソプレシンを除く)必要である。 又は ・陽圧(CPAP、BiPAP、挿管及び機械換気)での酸素供給が必要である。	・トシリズマブ8mg/kgを1時間かけて静脈内投与する(800mgは超えないこと)。 ・静脈内輸液又は補給酸素の増加に反応しない場合は、必要に応じてトシリズマブを8時間ごとに反復投与する。 ・投与回数は、24時間で3回まで、最大4回までとする。	・Grade 3に従うか、医師の判断により、メチルプレドニゾロン1000mg/日を3日間静脈内投与する。 ・改善が認められない、又は状態が悪化した場合、他の免疫抑制薬を検討する* ³ 。

CRS：サイトカイン放出症候群、ASTCT：米国移植細胞治療学会、CPAP：持続的気道陽圧、BiPAP：二相性気道陽圧

*1 Grade判定は、ASTCTガイドライン¹⁾に従う。その他すべての有害事象のGrade判定には、NCI-CTCAE第5.0版を用いる。

*2 トシリズマブの投与にあたっては、トシリズマブの最新の電子添文及び適正使用ガイド等を熟読すること。

*3 治療に不適なCRSに対し医療機関の基準に基づき、サイトカインを標的とするモノクローナル抗体を検討してもよい。

*4 CRSに起因する発熱。発熱は、解熱剤や抗サイトカイン薬(例：トシリズマブ又は副腎皮質ホルモン剤)等の投与によって遮蔽される可能性があるため、必ずしも低血圧又は低酸素症と併存するとは限らない。

*5 低流量鼻カニューレは6L/分以下、高流量鼻カニューレは6L/分超。

<出典>

1) Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25(4): 625-638.

特に注意を要する重要な副作用[サイトカイン放出症候群]

4) 発現状況

MMY1001試験及びMMY1002試験におけるCRS*の発現状況は以下のとおりでした。

※CRSは、MMY1001試験第Ⅱ相パート及びMMY1002試験はASTCTガイドライン¹⁾に基づき、治験担当医師がCRSと判定した事象とした。

CRSの発現状況概要*1 [MMY1001試験*2、MMY1002試験*2]

有害事象/ 例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 [MMY1001試験] 第Ⅱ相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 [MMY1002試験] 第Ⅱ相パート (n=26)
全Grade	117 (70.9)	21 (80.8)
Grade 3以上	1 (0.6)	0
重篤な症例	15 (9.1)	2 (7.7)
投与中止に至った症例	0	0
死亡に至った症例	0	0
休薬に至った症例	22 (13.3)	7 (26.9)

*1 GradeはASTCTガイドライン¹⁾に基づき評価した。

*2 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

CRSの発現割合 [MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]

有害事象/ 例数 (%)	海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 [MMY1001試験] 第Ⅱ相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 [MMY1002試験] 第Ⅱ相パート (n=26)
サイトカイン放出症候群	117 (70.9)	21 (80.8)
免疫機能障害	117 (70.9)	21 (80.8)
サイトカイン放出症候群	117 (70.9)	21 (80.8)
サイトカインストーム	0	0

MedDRA v26.0: リスク分類/器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)

*1 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

<出典>

1) Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25(4): 625-638.

CRS発現時の症状[MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]

MMY1001試験及びMMY1002試験において、CRS発現時に認められた症状及び患者割合は以下のとおりでした。

有害事象/例数(%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
発熱	116(99.1)	20(95.2)
悪寒	19(16.2)	0
疲労	1(0.9)	0
低酸素症	20(17.1)	1(4.8)
頻呼吸	1(0.9)	0
低血圧症	18(15.4)	1(4.8)
毛細血管漏出症候群	1(0.9)	0
洞性頻脈	14(12.0)	0
左脚ブロック	1(0.9)	0
頭痛	6(5.1)	1(4.8)
悪心	3(2.6)	0
嘔吐	2(1.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(2.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.7)	0
C-反応性蛋白増加	1(0.9)	0
筋肉痛	3(2.6)	0
背部痛	1(0.9)	0
播種性血管内凝固	0	1(4.8)
体液貯留	0	1(4.8)

MedDRA v26.0:PT

*1 安全性解析対象集団

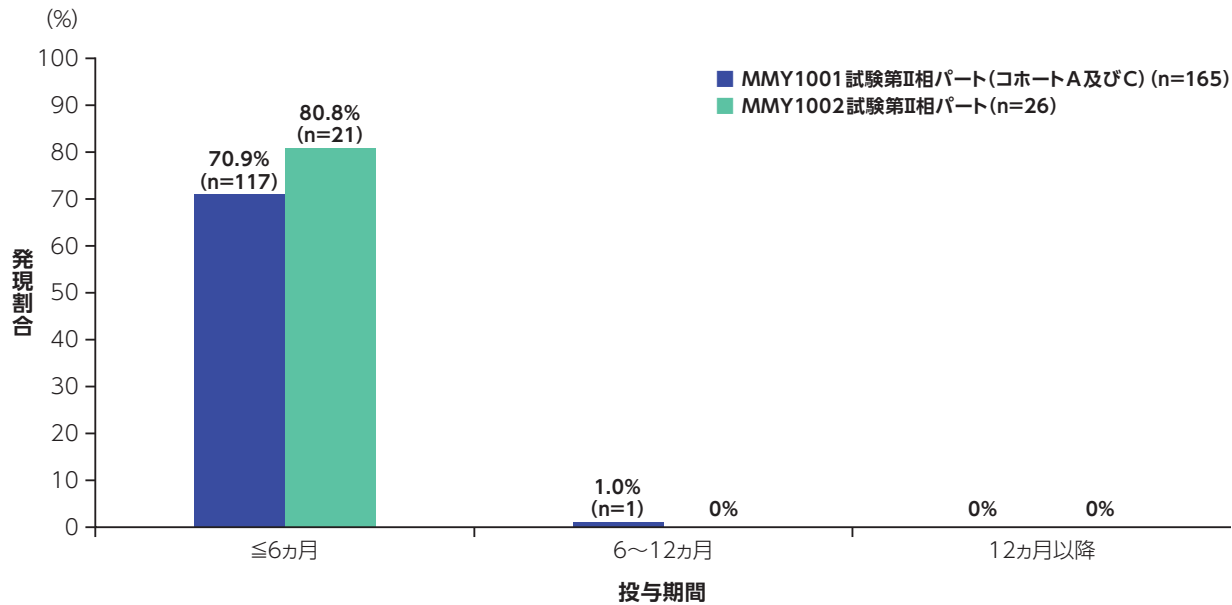
クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

特に注意を要する重要な副作用[サイトカイン放出症候群]

CRSの発現時期

CRSの投与期間別及び投与ステージ別の発現割合は以下のとおりでした。

投与期間別の発現割合[MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]



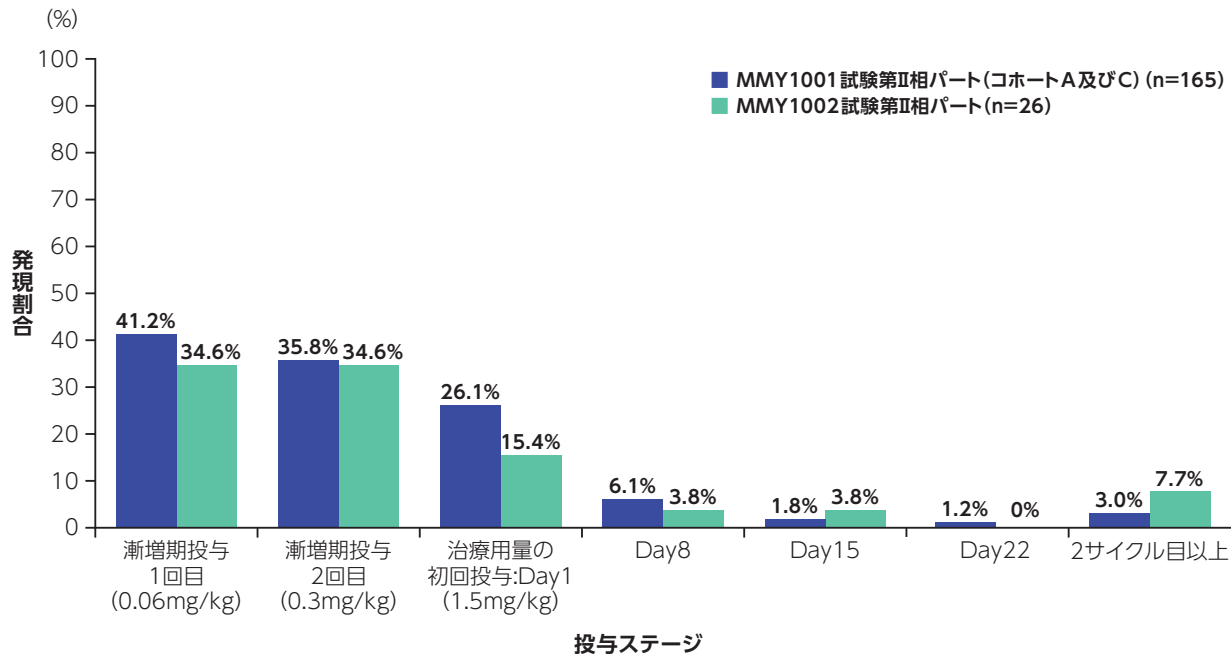
安全性解析対象集団(例数)

MMY1001試験	165	96	66
MMY1002試験	26	16	1

*1 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

投与ステージ別の発現割合[MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]*2



有害事象/例数(%)

MMY1001試験	68(41.2)	59(35.8)	43(26.1)	10(6.1)	3(1.8)	2(1.2)	5(3.0)
MMY1002試験	9(34.6)	9(34.6)	4(15.4)	1(3.8)	1(3.8)	0	2(7.7)

*1 安全性解析対象集団

*2 全Grade

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

CRS発現までの期間、持続期間、回復までの期間[MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]

	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
直近の投与からCRS発現までの期間		
発現件数*2	194	27
中央値[範囲]、日	2.0[1.0-6.0]	2.0[1.0-5.0]
CRSの持続期間		
解析対象件数*3	194	27
中央値[範囲]、日	2.0[1.0-9.0]	3.0[1.0-24.0]
CRS発症から回復までの期間		
回復した件数*3	194	27
中央値[範囲]、日	2.0[1.0-9.0]	3.0[1.0-24.0]

*1 安全性解析対象集団

*2 CRSを発現していない症例、及びCRSを発現していても開始・終了日がない症例は除外した。同一症例で複数回発現した件数を全て含む。

*3 同一症例で複数回発現した件数を全て含む。

クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

直近の投与からCRS発現までの時間の中央値[MMY1001試験、MMY1002試験]

直近の投与からCRS発現までの時間の中央値は以下のとおりでした。

- MMY1001試験 第II相パート コホートA (n=125): 31.13時間
- MMY1001試験 第II相パート コホートC (n=40): 32.30時間
- MMY1002試験 第II相パート (n=26): 31.02時間

CRSの持続時間の中央値[MMY1001試験、MMY1002試験]

CRSの持続時間の中央値は以下のとおりでした。

- MMY1001試験 第II相パート コホートA (n=125): 11.79時間
- MMY1001試験 第II相パート コホートC (n=40): 20.92時間
- MMY1002試験 第II相パート (n=26): 38.86時間

特に注意を要する重要な副作用[神経学的事象(ICANSを含む)]

◆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を含む)

- 本剤の投与後に免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS)を含む神経学的事象が発現することがあります。
- ICANSを含む神経学的事象は、CRSと同時又は消失後に発現する場合とCRSを伴わない場合があります、適正な管理には早期発見が重要です。
- ICANSの発現機序は明確ではありませんが、中枢神経系に関連した病理学的特徴を有し、炎症性サイトカインによる血管透過性の亢進、血液脳関門の破綻、脳脊髄液中のサイトカイン増加の結果、脳浮腫に進行する場合があると推定されています¹⁾。
- ICANSの初期症状には、振戦、書字障害、表出性失語症、注意力障害、失行症、嗜眠等があります²⁾。徴候又は症状は進行性である場合が多く、全失語、ミオクローヌス、てんかん発作、せん妄、興奮、意識障害、昏迷、昏睡、運動機能低下等がみられることもあります²⁾。
- 患者及びその家族に対しては、あらかじめICANSを含む神経学的事象の徴候又は症状について十分に説明し、運動機能障害(脱力等)、感覚の変化(しびれ感等)、中枢神経系の異常を示唆する症状(新規発現の頭痛又は精神状態変化等)等が認められた場合は、速やかに医師の診察を受けるよう指導してください。
- ICANSを含む神経学的事象として錯乱状態、意識レベルの低下、睡眠障害等があらわれるおそれがあるため、本剤の投与中は、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作等に従事しないよう指導してください。
- 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、患者の状態を十分に観察してください。
- 本剤の投与後にICANSを含む神経学的事象の発現が疑われる徴候又は症状が認められた場合には、本剤を休薬又は中止し、「ICANS管理ガイダンス(p.28参照)」等に従って適切な処置を行ってください。
- ICANSがあらわれた場合、次回以降の本剤投与時は患者の状態に応じて入院管理を検討してください。

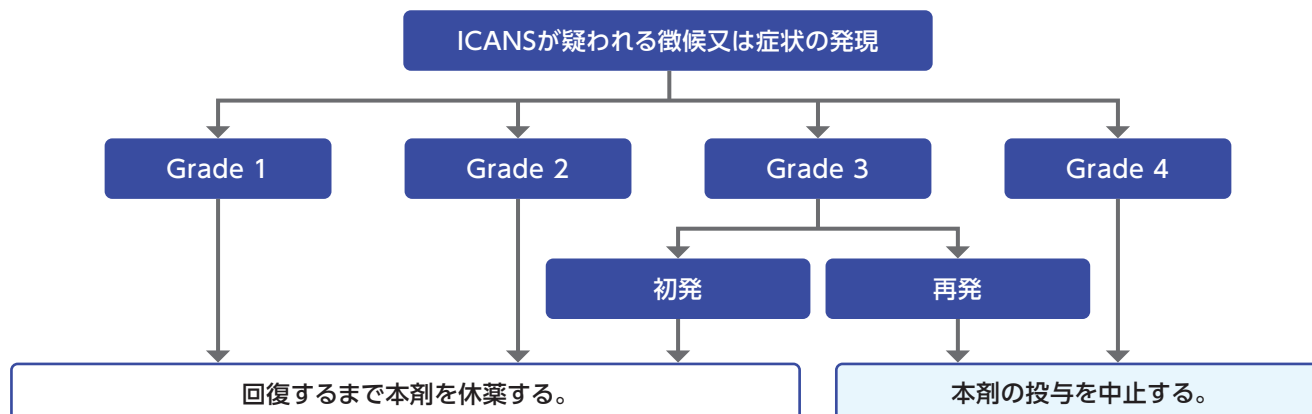
1) Hayden PJ, et al. Ann Oncol. 2022; 33(3): 259-275.【COI: 著者にJanssen社より支援を受けた者を含む】

2) Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25(4): 625-638.

1) 処置

- ICANSの徴候及び症状が疑われる等の異常が認められた場合には、以下の基準に従って本剤を休薬又は中止してください。なお、減量投与は推奨されません。

ICANS発現時の本剤の休薬・中止の基準



いずれかの臨床試験で2例以上に実施された神経学的事象 (ICANSを含む) に対する治療 [MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]

例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
神経学的事象 (ICANSを含む) の治療を受けた症例*2	55 (33.3)	4 (15.4)
Paracetamol*3	22 (13.3)	2 (7.7)
デキサメタゾン	6 (3.6)	0
トシリズマブ	5 (3.0)	0
トラマドール	5 (3.0)	1 (3.8)
ロラゼパム	4 (2.4)	0
モルヒネ	4 (2.4)	0
ゾピクロン	4 (2.4)	0
プレガバリン	4 (2.4)	0
塩化ナトリウム	4 (2.4)	0
アルプラゾラム	3 (1.8)	0
ヒドロモルフォン	3 (1.8)	0
アセチルサリチル酸	3 (1.8)	0
オキシコドン	2 (1.2)	1 (3.8)
Anakinra*4	2 (1.2)	0
Nefopam*4	2 (1.2)	0
ラメルテオン	2 (1.2)	1 (3.8)
レベチラセタム	2 (1.2)	0
イブプロフェン	2 (1.2)	0
人免疫グロブリン製剤	2 (1.2)	0
Metamizole*5	2 (1.2)	0
セフトリアキソン	2 (1.2)	0

IL: インターロイキン

*1 安全性解析対象集団 *2 神経学的事象 (ICANSを含む) 及びICANSに関連する症状に対する治療を集計した。

*3 本邦ではアセトアミノフェン *4 本邦未承認 *5 本邦ではスルピリン

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

ICANSに対する治療の内訳 [MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]

例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
ICANSの治療を受けた症例*2	6 (3.6)	0
IL-1阻害剤 (Anakinra*3)	1 (0.6)	0
IL-6阻害剤 (トシリズマブ)	5 (3.0)	0
副腎皮質ホルモン剤	4 (2.4)	0
デキサメタゾン	4 (2.4)	0
その他	3 (1.8)	0
レベチラセタム	1 (0.6)	0

IL: インターロイキン

*1 安全性解析対象集団

*2 ICANS及びICANSに関連する症状に対する治療を集計した

*3 本邦未承認

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

特に注意を要する重要な副作用[神経学的事象(ICANSを含む)]

2) ガイダンス

- 下記の「ICANS管理ガイダンス」等に従い、トシリズマブ、副腎皮質ホルモン剤、鎮静作用のない抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行ってください。

ICANS管理ガイダンス

本ガイダンスは、臨床試験における管理ガイダンス※に基づき作成されました。

※ASTCTガイドライン¹⁾を参考に作成

ICANSの重症度 ^{*1}	主な症状 ^{*2}	対処方法	
		CRSの併発あり	CRSの併発なし
Grade 1	ICEスコア7~9 ^{*3} 又は、意識レベル低下 ^{*4} ： 自然に覚醒	p.21の「CRSの管理ガイダンス」に従って適宜CRSを管理する。 神経症状をモニターし、医師の判断により、神経科の診察及び評価を検討する。	神経症状をモニターし、医師の判断により、神経科の診察及び評価を検討する。
		痙攣発作を予防するために、鎮静作用のない抗痙攣薬(例：レベチラセタム)を検討する。	
Grade 2	ICEスコア3~6 ^{*3} 又は、意識レベル低下 ^{*4} ： 呼びかけで覚醒	p.21の「CRSの管理ガイダンス」に従ってトシリズマブを投与し、CRSを管理する。 トシリズマブの投与開始後に改善が認められない場合は、他の副腎皮質ホルモン剤を使用していなければ、デキサメタゾン ^{*5} 10mgを6時間ごとに静脈内投与する。 Grade 1以下になるまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後、用量漸減する。	デキサメタゾン ^{*5} 10mgを6時間ごとに静脈内投与する。Grade 1以下になるまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後、用量漸減する。
		痙攣発作を予防するために、鎮静作用のない抗痙攣薬(例：レベチラセタム)を検討する。必要に応じて、神経科の診察及び他の専門医(集中治療医)による詳細な評価を検討する。	

ICANSの重症度 ^{*1}	主な症状 ^{*2}	対処方法	
		CRSの併発あり	CRSの併発なし
Grade 3	ICEスコア0~2 ^{*3} 又は、意識レベル低下 ^{*4} ：触刺激で覚醒 又は、以下のいずれかに該当する発作 ^{*4} ・速やかに回復する局所又は全身性の臨床的痙攣発作 ・介入により回復する脳波検査における非痙攣性発作 又は ・ICP亢進：神経画像上の限局性/局所浮腫 ^{*4}	p.21の「CRSの管理ガイダンス」に従ってトシリズマブを投与し、CRSを管理する。 さらに、トシリズマブの初回投与に加えて、デキサメタゾン ^{*5} 10mgを静脈内投与し、6時間ごとに再投与する。Grade 1以下になるまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後用量漸減する。	デキサメタゾン10mg ^{*5} を6時間ごとに静脈内投与する。 Grade 1以下になるまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後、用量漸減する。
		痙攣発作を予防するために、鎮静作用のない抗痙攣薬（例：レベチラセタム）を検討する。必要に応じて、神経科の診察及び他の専門医（集中治療医）による詳細な評価を検討する。	
Grade 4	ICEスコア0 ^{*3} 又は、以下のいずれかに該当する意識レベル低下 ^{*4} ・覚醒しない、若しくは覚醒に強力な又は反復的な触刺激を要する、又は ・昏迷又は昏睡 又は、以下のいずれかに該当する発作 ^{*4} ： ・生命を脅かす長時間（5分超）の痙攣発作 ・ベースラインの状態に戻ることなく繰り返す臨床的又は電気的痙攣発作 又は、以下の運動所見 ^{*4} ： ・不全片麻痺又は不全対麻痺等の深部焦点性運動麻痺 又は、以下の徴候/症状を伴うICP亢進/脳浮腫 ^{*4} ： ・神経画像上のびまん性脳浮腫 ・除脳硬直又は除皮質硬直 ・第6脳神経麻痺 ・乳頭浮腫 ・クッシング三徴	p.21の「CRSの管理ガイダンス」に従ってトシリズマブを投与し、CRSを管理する。 Grade 3に従うか、医師の判断によりトシリズマブの初回投与時にメチルプレドニゾロン1000mg/日を静脈内投与し、さらに2日以上継続する。	Grade 3に従うか、メチルプレドニゾロン1000mg/日の3日間の静脈内投与を検討し、改善が認められた場合はGrade 3に従って管理する。
		痙攣発作を予防するために、鎮静作用のない抗痙攣薬（例：レベチラセタム）を検討する。必要に応じて、神経科の診察及び他の専門医（集中治療医）による詳細な評価を検討する。 ICP亢進/脳浮腫の管理については「ICP亢進/脳浮腫管理ガイダンス（p.30）」を参照。	

ICANS：免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、ASTCT：米国移植細胞治療学会、CRS：サイトカイン放出症候群、ICE：免疫エフェクター細胞関連脳症、ICP：頭蓋内圧

*1 Grade判定は、ASTCTガイドライン¹⁾に従う。その他すべての有害事象のGrade判定には、NCI-CTCAE第5.0版を用いる。

*2 症状の管理方法は、他の原因に起因しない最も重度の事象によって決定される。

*3 患者が覚醒可能で、精神状態の評価を実施できる場合は、見当識、呼称、指示に従う、筆記及び注意力を検査する。ICEスコアの詳細は「【参考】ICE評価ツール/ICEスコア（p.30）」を参照する。

*4 他の原因に起因しない。

*5 デキサメタゾンの投与はすべて、デキサメタゾン又は同等の薬剤をあらわす。

<出典>

1) Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25(4): 625-638.

特に注意を要する重要な副作用[神経学的事象(ICANSを含む)]

頭蓋内圧(ICP: Intracranial Pressure)亢進/脳浮腫管理ガイドンス(MMY1002試験プロトコール)

臨床試験では、ICP亢進/脳浮腫の管理に関する推奨事項として以下を規定していました。

- 患者の頭部をベッドから30度の角度に起こす。
- オンマイヤーリザーバーを留置している患者は、CSFを目標開放圧である20mmHgまで排出する。
- PaCO₂の目標値である28～30mmHgを達成するため過換気を実施する。ただし、継続時間は24時間以内とする。
- 神経科及び/又は神経外科の診察を検討する。
- 上記の推奨事項に従って、メチルプレドニゾロン1g/日の静脈内投与に加えて、高用量の副腎皮質ホルモン剤を使用する。
- マンニトール(20g/dL溶液)又は高張食塩水(3%又は23.4%)による高浸透圧療法を行う：
 - ・ マンニトール：初回投与量は0.5～1g/kgとする。代謝プロファイル及び血清浸透圧を6時間ごとにモニターしながら、0.25～1g/kgを6時間ごとに維持投与する。血清浸透圧が320mOsm/kg以上又は浸透圧差が40以上になった場合は、マンニトールの投与を中止する。
 - ・ 高張食塩水：初回投与量は3%高張食塩水250mLとする。電解質を4時間ごとにモニターしながら、50～75mL/時で維持投与し、血清Na値が155mEq/L以上となった場合は、投与を中止する。
 - ・ 切迫ヘルニアを有する患者には、初回投与量として23.4%高張食塩水30mLを投与し、必要に応じて15分後に再投与する。
- 脳波検査でバーストサプレッションのパターンが認められた場合は、静脈内麻酔を検討する。

ICP：頭蓋内圧、CSF：脳脊髄液、PaCO₂：動脈血二酸化炭素分圧

【参考】免疫エフェクター細胞関連脳症

(ICE: Immune effector cell-associated encephalopathy) 評価ツール/ICESコア

カテゴリー	ポイント
見当識：現在の年、月、都市、病院名を言うことができる	4ポイント
呼称：3つの物の名称を言うことができる(例：時計、ペン、ボタン)	3ポイント
指示に従う：簡単な指示に従うことができる(例：指を2本立ててください)	1ポイント
筆記：標準的な文章を書くことができる	1ポイント
注意力：100から10ずつ引き算できる	1ポイント
以下のとおりスコア化する。	
10点：機能障害なし	
7～9点：Grade 1のICANS	
3～6点：Grade 2のICANS	
0～2点：Grade 3のICANS	
覚醒不能でICEの評価ができないことに起因する0点：Grade 4のICANS	

ICE：免疫エフェクター細胞関連脳症、ICANS：免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25(4): 625-638.より作成

【参考】ICANSの重症度判定基準(成人) (ASTCTコンセンサス)

神経学的事象ドメイン	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICEスコア ^{*1}	7～9	3～6	0～2	0 (覚醒不能でICEを実施できない)
意識レベルの抑制 ^{*2}	自然覚醒	呼びかけに反応して覚醒	触刺激に対して覚醒	覚醒不能又は覚醒のために激しい又は繰り返し触刺激が必要 昏迷又は昏睡
痙攣発作	該当なし	該当なし	速やかに消失する局所又は全身性の臨床的な痙攣発作、若しくは介入により消失する脳波検査上の非痙攣性てんかん発作	生命を脅かす長期の痙攣発作(5分を超える)又は繰り返し発生して発作間でベースラインに戻らない臨床的又は電氣的な痙攣発作
運動の所見 ^{*3}	該当なし	該当なし	該当なし	不全片麻痺や対麻痺等の深部かつ局所の筋力低下
ICP亢進/脳浮腫	該当なし	該当なし	神経画像上の限局性/局所の浮腫 ^{*4}	脳画像検査上のびまん性脳浮腫、除脳硬直又は除皮質硬直姿勢、又は第6脳神経麻痺、又は乳頭浮腫、又はクッシング三徴

ICANS: 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、ASTCT: 米国移植細胞治療学会、ICE: 免疫エフェクター細胞関連脳症、ICP: 頭蓋内圧

注 ICANSのGradeは、他の原因に起因しない最も重度の事象 (ICEスコア、意識レベル、痙攣発作、運動の所見、ICP亢進/脳浮腫) により決定される。例えば、ICEスコアが3で全身痙攣がみられる患者はICANSではGrade 3に分類される。

*1 ICEスコアが0の患者は、覚醒し全失語がみられる場合は、ICANSではGrade 3に分類される。ただし、ICEスコアが0の患者が覚醒しない場合にはICANSではGrade 4に分類される。ICEスコアの評価方法は【参考】ICE評価ツール/ICEスコア (p.30)」を参照する。

*2 意識レベルの抑制は他の原因 (例えば、鎮静作用のある薬剤) に起因するとみなしてはならない。

*3 免疫エフェクター細胞療法に関連する振戦及びミオクローヌスはNCI-CTCAE第5.0版に従いGrade分類できるが、ICANSのGrade分類はこれらの事象の影響を受けない。

*4 浮腫の有無にかかわらず頭蓋内出血は神経学的事象の特徴とはみなされておらず、ICANSのGrade分類からは除外されている。これについてはNCI-CTCAE第5.0版に従ってGrade分類してもよい。

Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25(4): 625-638.より作成

特に注意を要する重要な副作用[神経学的事象(ICANSを含む)]

3)発現状況

MMY1001試験及びMMY1002試験における神経学的事象(ICANSを含む)*の発現状況は以下のとおりでした。

※神経学的事象(ICANSを含む)は、本剤と関連性がある神経系有害事象(SOCが「神経系障害」及び「精神障害」に分類される事象)とした。

神経学的事象(ICANSを含む)の発現状況概要*1[MMY1001試験*2、MMY1002試験*2]

有害事象/ 例数(%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
全Grade	87(52.7)	7(26.9)
Grade 3以上	10(6.1)	0
重篤な症例	15(9.1)	0
投与中止に至った症例	1(0.6)	0
死亡に至った症例	1(0.6)	0
休薬に至った症例	18(10.9)	2(7.7)

*1 ICANSのGradeはASTCTガイドライン¹⁾、その他事象のGradeはNCI-CTCAE (MMY1001試験は第4.03版、MMY1002試験は第5.0版)に基づき評価した。

*2 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

NCI-CTCAEのバージョンが試験ごとに異なりますが、両試験で発現した事象に相違がなかったため本項ではまとめて掲載いたします。

いずれかの臨床試験で3.0%以上に発現した神経学的事象(ICANSを含む)[MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]*

※日本人を対象としたMMY1002試験では、ICANSの発現は認められなかった。

有害事象/例数(%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
神経学的事象(ICANSを含む)	87(52.7)	7(26.9)
神経系障害	75(45.5)	5(19.2)
頭痛	38(23.0)	3(11.5)
浮動性めまい	11(6.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	10(6.1)	0
感覚鈍麻	7(4.2)	1(3.8)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS)	8(4.8)	0
味覚不全	6(3.6)	0
錯感覚	6(3.6)	0
傾眠	3(1.8)	1(3.8)
精神障害	34(20.6)	2(7.7)
不眠症	13(7.9)	2(7.7)
不安	8(4.8)	0
錯乱状態	8(4.8)	0

MedDRA v26.0: リスク分類/SOC/PT

*1 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

<出典>

1) Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25(4): 625-638.

ICANS発現時の症状[MMY1001試験*1]※

MMY1001試験において、ICANS発現時に認められた症状及び発現割合は以下のとおりでした。

※日本人を対象としたMMY1002試験では、ICANSの発現は認められなかった。

有害事象/例数(%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
錯乱状態	3(37.5)	0
激越	1(12.5)	0
失見当識	1(12.5)	0
精神状態変化	1(12.5)	0
失語症	2(25.0)	0
書字障害	2(25.0)	0
注意力障害	1(12.5)	0
計算力障害	1(12.5)	0

MedDRA v26.0:PT

*1 安全性解析対象集団

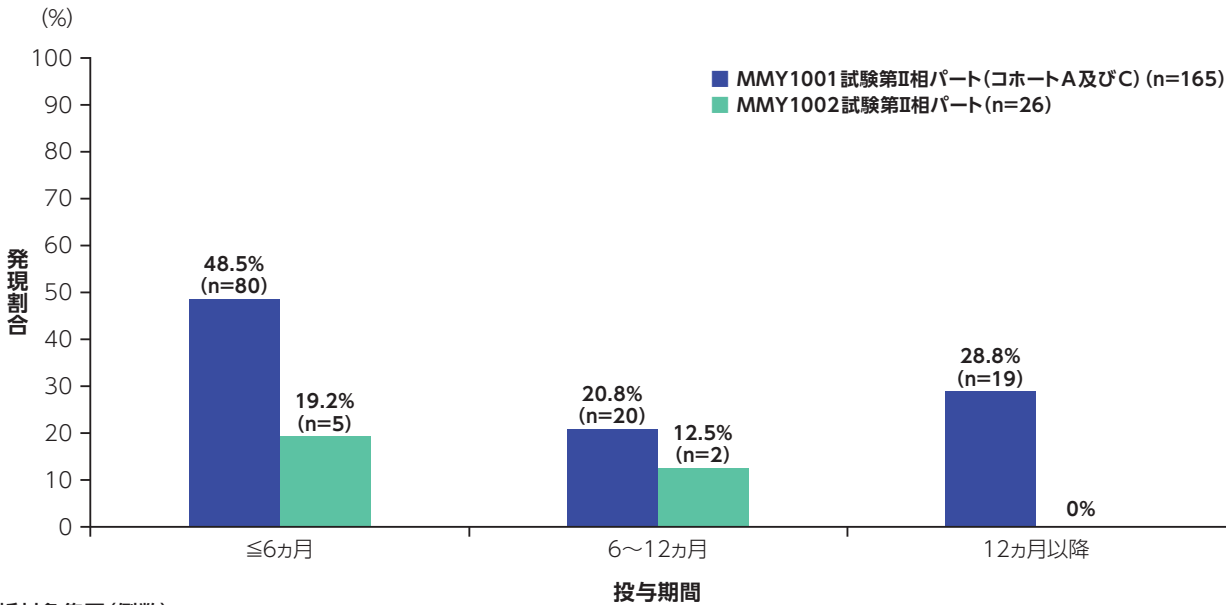
クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

神経学的事象(ICANSを含む)の発現時期

神経学的事象(ICANSを含む)の投与期間別の発現割合及び投与ステージ別の発現割合*は以下のとおりでした。

※日本人を対象としたMMY1002試験では、ICANSの発現は認められなかった。

神経学的事象(ICANSを含む)の投与期間別の発現割合[MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]



安全性解析対象集団(例数)

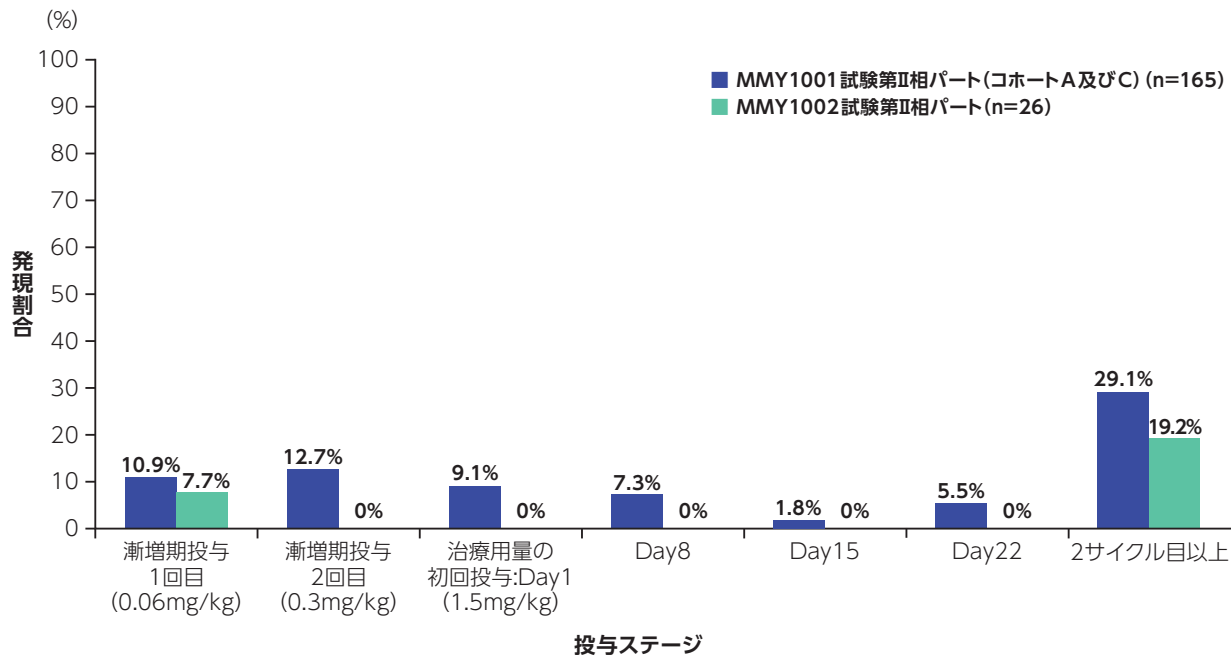
安全性解析対象集団(例数)	≤6ヵ月	6~12ヵ月	12ヵ月以降
MMY1001試験	165	96	66
MMY1002試験	26	16	1

*1 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

特に注意を要する重要な副作用[神経学的事象(ICANSを含む)]

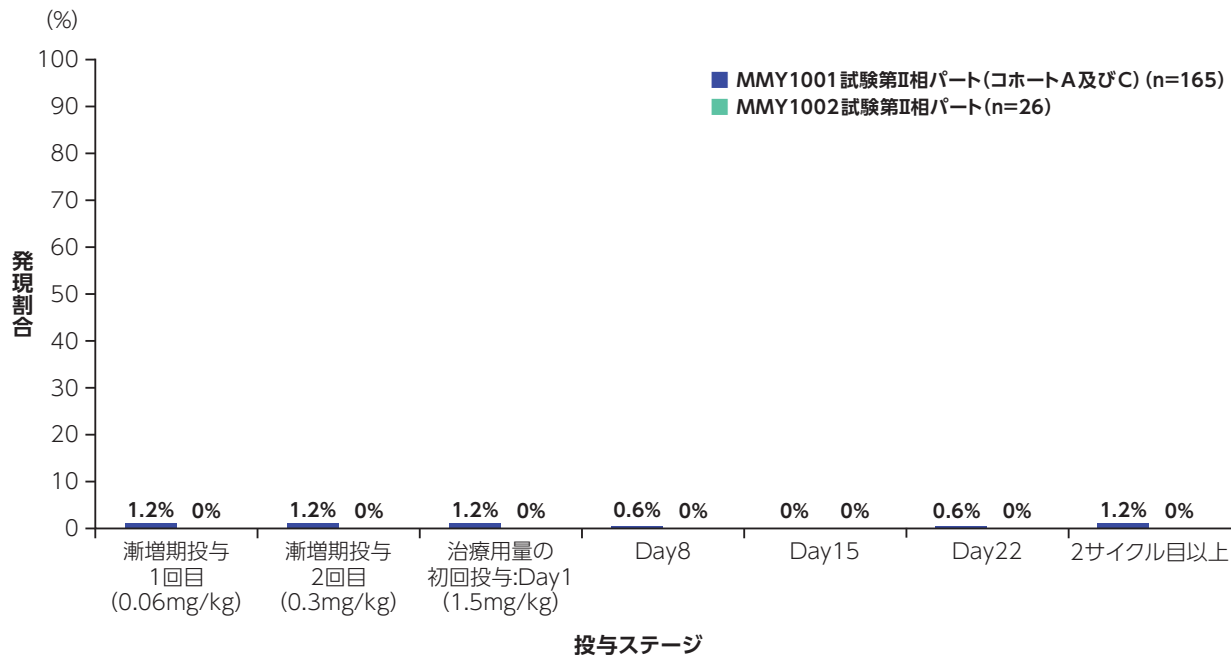
神経学的事象(ICANSを含む)の投与ステージ別の発現割合[MMY1001試験^{*1}、MMY1002試験^{*1}]^{*2}



有害事象/例数 (%)	投与ステージ						
MMY1001試験	18 (10.9)	21 (12.7)	15 (9.1)	12 (7.3)	3 (1.8)	9 (5.5)	48 (29.1)
MMY1002試験	2 (7.7)	0	0	0	0	0	5 (19.2)

^{*1} 安全性解析対象集団
^{*2} 全Grade
クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

ICANSの投与ステージ別の発現割合[MMY1001試験^{*1}]^{*2}



有害事象/例数 (%)	投与ステージ						
MMY1001試験	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (1.2)
MMY1002試験	0	0	0	0	0	0	0

^{*1} 安全性解析対象集団
^{*2} 全Grade
クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

神経学的事象 (ICANSを含む) 発現までの期間、持続期間、回復までの期間 [MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]

	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
直近の投与から神経学的事象 (ICANSを含む) 発現までの期間		
発現件数*2	208	7
中央値[範囲]、日	2.5[1.0-92.0]	3.0[2.0-64.0]
神経学的事象 (ICANSを含む) の持続期間		
解析対象件数*3	160	4
中央値[範囲]、日	7.0[1.0-295.0]	33.5[2.0-103.0]
神経学的事象 (ICANSを含む) 発症から回復までの期間		
回復した件数*3	149	4
中央値[範囲]、日	7.0[1.0-269.0]	33.5[2.0-103.0]

*1 安全性解析対象集団

*2 神経学的事象 (ICANSを含む) を発現していない症例、及び神経学的事象 (ICANSを含む) を発現していても開始・終了日がない症例は除外した。同一症例で複数回発現した件数を全て含む。

*3 同一症例で複数回発現した件数を全て含む。

クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

ICANS発現までの期間、持続期間、回復までの期間 [MMY1001試験*1] *

*日本人を対象としたMMY1002試験では、ICANSの発現は認められなかった。

	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)
直近の投与からICANS発現までの期間	
発現件数*2	12
中央値[範囲]、日	3.5[2.0-5.0]
ICANSの持続期間	
解析対象件数*3	12
中央値[範囲]、日	2.5[1.0-20.0]
ICANS発症から回復までの期間	
回復した件数*3	12
中央値[範囲]、日	2.5[1.0-20.0]

*1 安全性解析対象集団

*2 ICANSを発現していない症例、及びICANSを発現していても開始・終了日がない症例は除外した。

*3 同一症例で複数回発現した件数を全て含む。

クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

特に注意を要する重要な副作用[神経学的事象(ICANSを含む)]

海外製造販売後の発現状況

海外の製造販売後(2024年8月22日データカットオフ)において、ICANSの発現が149例報告され、そのうち3例は死亡例でした。

このうちの1例は、最初の漸増投与時の皮下投与中にGrade 2の錯乱反応が発現し、翌日にGrade 1のICANSが発現しましたが、治療後に回復しました。2回目の本剤投与後、Grade 2のICANSが発現しましたが、数日後に悪化し、昏睡及び痙攣を伴うGrade 3*のICANS(初回発現)と判断されました。骨髄腫の状態が非常に良好な部分奏効であったことを考慮し、Grade 3*のICANS(初回発現)が回復した後、数日後に本剤の投与を再開しましたが、Grade 3のICANSが再び発現し、次第に悪化して死亡に至りました。

*：症状(昏睡、痙攣発作の持続時間不明)に基づくと、Grade 3と判断されたICANSはGrade 4であった可能性があります。

本剤の電子添文では、ICANSのGrade評価は、ASTCT2019のGrade分類ガイドラインに準じるよう記載しています。Grade 4のICANSが認められた場合は本剤の投与を永続的に中止してください。医療従事者は、本剤を再投与するのか、投与中止するかを決定するためには、正確なICANSのGrade評価を実施することが非常に重要となります。

特に注意を要する重要な副作用[感染症]

◆感染症

- 本剤の投与後に感染症(日和見感染症を含む)が発現若しくは悪化、又はサイトメガロウイルス感染等が再活性化することがあり、死亡に至った症例も報告されています。
- 感染症は、多発性骨髄腫患者の主な死因の一つであり、免疫抑制状態を引き起こす複数の疾患関連因子や治療関連因子、高齢、併存症(腎不全や虚弱等)等がリスクとなることがわかっています¹⁾。また、本剤のようにBCMAを標的とする二重特異性抗体治療では、形質細胞が枯渇することで低 γ グロブリン血症を来し、それによって感染症のリスクが高まることが示唆されています²⁻⁴⁾。
- 患者及びその家族に対しては、あらかじめ感染症の徴候又は症状について十分に説明し、異常が認められた場合は、速やかに医師の診察を受けるよう指導してください。
- 本剤投与に先立ってニューモシスチス・イロベチイ等の感染の有無を確認してください。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤の投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意し、患者の状態を十分に観察してください。
- 低 γ グロブリン血症(p.50参照)があらわれることがあるため、本剤の投与中は免疫グロブリン濃度を測定してください。また、「感染症の予防策(p.38)」を参考に、感染症に対する予防策を講じてください。
- 発熱性好中球減少症が発現することがあるため、好中球減少症のある場合には、感染症の徴候及び症状に十分に注意してください。
- 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ってください。
- 感染症とCRSは同様の症状を呈することがあるため、発熱等のCRSの初期徴候や症状と考えられる所見が認められた時点で、培養検体の採取及び画像検査を行い、臨床所見に基づく適切な検査法で鑑別診断を行うことが強く推奨されます。

1) Raje NS, et al. Lancet Haematol. 2022; 9(2): e143-e161.【COI: 著者にJanssen社より資金提供を受けた者、個人的報酬又はコンサルタント料を受領した者を含む】

2) Lancman G, et al. Blood Cancer Discov. 2023; 4(6): 440-451.【COI: 著者にJanssen社より個人的報酬を受領した者、その他支援を受けた者を含む】

3) Reynolds G, et al. Blood Adv. 2023; 7(19): 5898-5903.【COI: 著者にJanssen社又はJanssen Cilag社より謝礼、旅費及び宿泊費、研究費を受領した者、コンサルティング又はアドバイザーを務める者、及び講演依頼を受けた者を含む】

4) Mazahreh F, et al. Blood Adv. 2023; 7(13): 3069-3074.

特に注意を要する重要な副作用[感染症]

1) 予防

- 投与前にニューモシスチスに対してCD4陽性細胞数、サイトメガロウイルスのPCR検査等、患者の状態を確認してください。症状がなくても定期的に検査を実施してください。臨床試験においてニューモシスチス・イロベチイ感染、サイトメガロウイルス感染が複数の患者に認められています。
- 低 γ グロブリン血症(p.50参照)があらわれることがあるため、本剤の投与中は免疫グロブリン濃度を測定してください。
- 好中球減少症がある場合には、感染症の徴候及び症状について十分に観察してください。
- 以下の「感染症の予防策」等を参考に、感染症に対する予防措置、抗生物質又は抗ウイルス薬の予防的投与、免疫グロブリン補充療法等を実施してください。

感染症の予防策(MMY1002試験プロトコール)

臨床試験では、感染症の予防策として以下を規定していました。

- **予防的免疫グロブリン補充療法：**
「低 γ グロブリン血症 予防策(p.50)」をご参照ください。
- **各医療機関のガイドラインに基づく抗生物質の予防的投与**
- **ニューモシスチス・カリニ肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎の予防**
- **带状疱疹の再活性化の予防：**
 - ・带状疱疹の再活性化を予防するため、本剤投与開始後1週間以内に予防的抗ウイルス療法を開始し、本剤投与後3ヵ月間継続する。使用できる抗ウイルス薬は、アシクロビル[※]、ファムシクロビル[※]又はバラシクロビル[※]である。

※ 本邦において、抗ウイルス薬による带状疱疹の予防は、効能又は効果として認められていない。

IMWGコンセンサスガイドライン¹⁾

International Myeloma Working Group (IMWG) のガイドラインには、以下の予防が掲載されています。

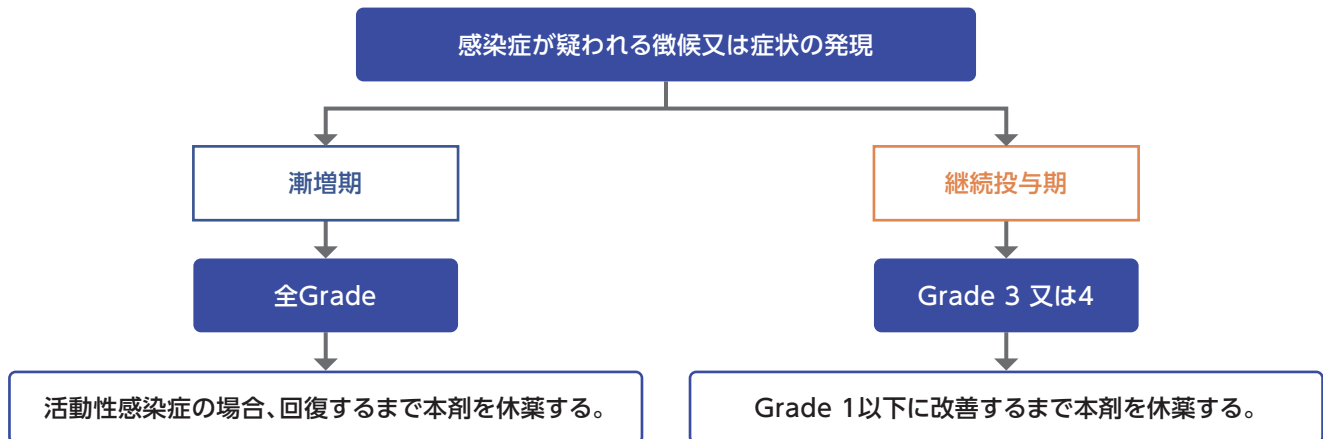
- **抗ウイルス薬(ヘルペスウイルス又は水痘带状疱疹ウイルス)：**
抗ウイルス薬(アシクロビル、バラシクロビル) を治療中に投与し、3ヵ月間の休薬又はCD4が200/ μ Lを超えるまで投与を継続する。
- **ニューモシスチス：**
ST合剤、アトパコンを治療中に投与し、CD4細胞が200/ μ L超に回復するまで投与を継続する。
- **抗菌薬：**
好中球減少症発現時に各医療機関のガイドラインに従った薬剤又はキノロン系薬剤を投与する(好中球減少症発現時、最初の数サイクル又は長期の副腎皮質ホルモン剤投与が必要な場合、細菌感染の発現が最も高い)。
- **抗真菌薬：**
好中球減少症の発症時に、真菌感染リスクが低い患者でも、好中球減少症が長期にわたっている場合や副腎皮質ホルモン剤を使用している場合には、アゾール系薬又は各医療機関のガイドラインに従った薬剤の投与を検討する。
- **その他の抗ウイルス薬(サイトメガロウイルス、B型肝炎ウイルス)：**
その他の抗ウイルス薬(再活性化リスクがある場合はエンテカビル)は治療中投与する。治療開始時にサイトメガロウイルスのPCR検査を実施し、陽性であった場合はモニタリングを検討する。
- **免疫グロブリン補充療法：**
IgG値400mg/dL未満の場合、二重特異性抗体製剤による治療を中止しても感染症予防は継続する。低ガンマグロブリン血症は投与期間を通して発現する。

1) Rodriguez-Otero P, et al. Lancet Oncol. 2024; 25(5): e205-e216.【COI：著者にJanssen社より運営委員会委員又は諮問委員を務めた者、コンサルティング又はアドバイザーを務める者、スピーカーズビューロー費用及びコンサルティング料、謝礼、出張支援、助成金及び個人的報酬を受領した者を含む】

2) 処置

- 感染症の徴候及び症状が疑われる等の異常が認められた場合は、以下の基準に従って、適切な処置を行ってください。なお、減量投与は推奨されません。

感染症発現時の本剤の休薬・中止の基準



- 感染症とCRSは同様の症状を呈することがあるため、発熱等のCRSの初期徴候や症状と考えられる所見が認められた時点で、培養検体の採取及び画像検査を行い、臨床所見に基づく適切な検査法で鑑別診断を行うことが強く推奨されます。

特に注意を要する重要な副作用[感染症]

いずれかの臨床試験で2例以上に実施された感染症に対する治療[MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]

例数(%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
感染症の治療を受けた症例	123(74.5)	15(57.7)
アモキシシリン・クラバン酸	43(26.1)	1(3.8)
ピペラシリン・タゾバクタム	40(24.2)	0
酸素	39(23.6)	2(7.7)
レボフロキサシン	36(21.8)	5(19.2)
メロペネム	30(18.2)	1(3.8)
デキサメタゾン	29(17.6)	0
セフトリアキソン	28(17.0)	2(7.7)
シプロフロキサシン	25(15.2)	0
アジスロマイシン	23(13.9)	0
バンコマイシン	23(13.9)	0
レムデシビル	22(13.3)	0
Paracetamol*2	19(11.5)	1(3.8)
セフェピム	19(11.5)	2(7.7)
アモキシシリン	18(10.9)	2(7.7)
塩化ナトリウム	13(7.9)	0
ドキシサイクリン	13(7.9)	0
セフォタキシム	12(7.3)	0
Prednisolone*3	12(7.3)	0
リネゾリド	12(7.3)	1(3.8)
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	12(7.3)	1(3.8)
人免疫グロブリン製剤	12(7.3)	0
トシリズマブ	11(6.7)	0
セフトジジム	10(6.1)	0
メチルプレドニゾロン	10(6.1)	0
アシクロビル	9(5.5)	0
モルヒネ	9(5.5)	0
アムホテリシンB	8(4.8)	0
サルブタモール	8(4.8)	0
COVID-19に対する高力価血漿	8(4.8)	0
カシリビマブ・イムデビマブ	7(4.2)	0
ソトロビマブ	7(4.2)	0
アミカシン	7(4.2)	1(3.8)
ポリコナゾール	7(4.2)	0
プロテアーゼ阻害剤	7(4.2)	0
バルガンシクロビル	5(3.0)	4(15.4)
クラリスロマイシン	4(2.4)	3(11.5)
カルボシステイン	1(0.6)	4(15.4)
ガレノキサシン	0	3(11.5)
フェキシフェナジン	0	3(11.5)
トラネキサム酸	0	2(7.7)
グアニル酸	0	2(7.7)

例数(%)

*1 安全性解析対象集団

*2 本邦ではアセトアミノフェン

*3 本邦未承認

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

3)発現状況

MMY1001試験及びMMY1002試験における感染症*の発現状況は以下のとおりでした。

※感染症は、SOCが「感染症および寄生虫症」に分類される事象とした。

感染症の発現状況概要*1 [MMY1001試験*2、MMY1002試験*2]

有害事象/ 例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
全Grade	130(78.8)	18(69.2)
Grade 3以上	96(58.2)	3(11.5)
重篤な症例	81(49.1)	4(15.4)
投与中止に至った症例	6(3.6)	0
死亡に至った症例	25(15.2)	0
休薬に至った症例	96(58.2)	11(42.3)

*1 GradeはNCI-CTCAE (MMY1001試験は第4.03版、MMY1002試験は第5.0版) に基づき評価した。

*2 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

NCI-CTCAEのバージョンが試験ごとに異なりますが、両試験で発現した事象に相違がなかったため本項ではまとめて掲載いたします。

特に注意を要する重要な副作用[感染症]

いずれかの臨床試験で3.0%以上に発現した感染症 [MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]

有害事象/ 例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
感染症	130 (78.8)	18 (69.2)
感染症および寄生虫症	130 (78.8)	18 (69.2)
COVID-19	49 (29.7)	1 (3.8)
肺炎	29 (17.6)	2 (7.7)
気管支炎	23 (13.9)	2 (7.7)
上咽頭炎	20 (12.1)	4 (15.4)
上気道感染	18 (10.9)	1 (3.8)
副鼻腔炎	18 (10.9)	0
尿路感染	11 (6.7)	0
蜂巣炎	8 (4.8)	0
胃腸炎	7 (4.2)	1 (3.8)
ウイルス性上気道感染	8 (4.8)	0
膀胱炎	6 (3.6)	1 (3.8)
鼻炎	7 (4.2)	0
感染	6 (3.6)	0
インフルエンザ	4 (2.4)	2 (7.7)
ニューモシスチス・イロベチ肺炎	6 (3.6)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	5 (3.0)	0
結膜炎	5 (3.0)	0
耳感染	5 (3.0)	0
大腸菌性尿路感染	5 (3.0)	0
口腔ヘルペス	4 (2.4)	1 (3.8)
シュードモナス性肺炎	5 (3.0)	0
ライノウイルス感染	5 (3.0)	0
敗血症	3 (1.8)	1 (3.8)
菌血症	2 (1.2)	1 (3.8)
慢性副鼻腔炎	2 (1.2)	1 (3.8)
サイトメガロウイルス感染	0	3 (11.5)
急性副鼻腔炎	0	1 (3.8)
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (3.8)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0	1 (3.8)
歯周炎	0	1 (3.8)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	1 (3.8)
唾液腺炎	0	1 (3.8)

MedDRA v26.0 : リスク分類/SOC/PT

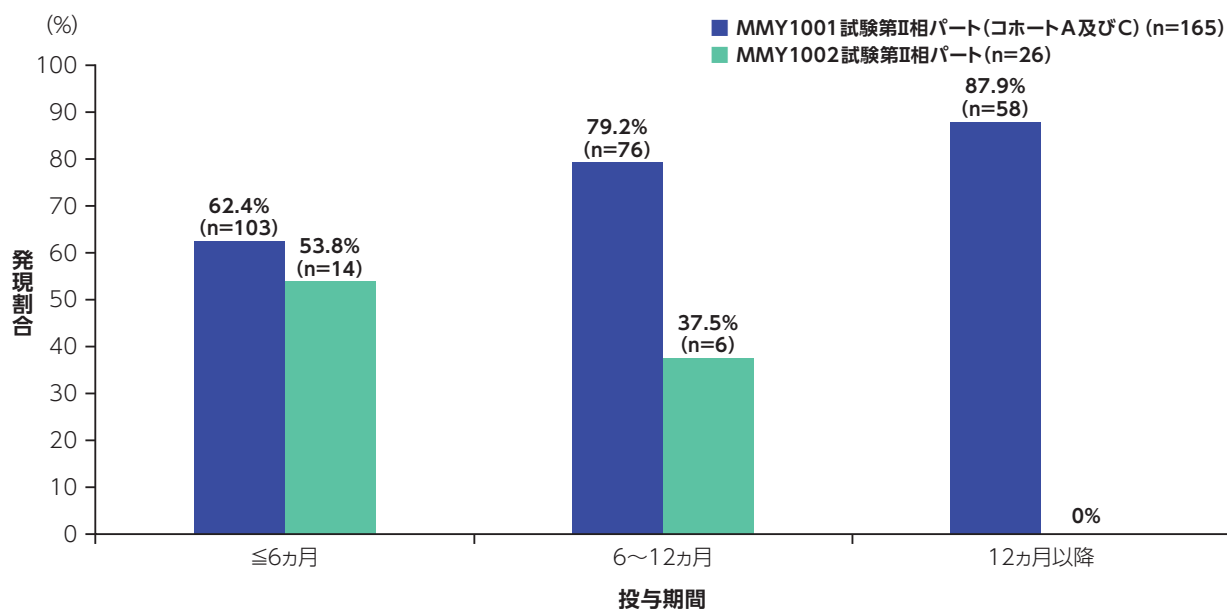
*1 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

感染症の発現時期

MMY1001試験及びMMY1002試験における感染症の投与期間別の発現割合は以下のとおりでした。

感染症の投与期間別の発現割合 [MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]



安全性解析対象集団 (例数)

MMY1001試験	165	96	66
MMY1002試験	26	16	1

*1 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

感染症発現までの期間、持続期間、回復までの期間 [MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]

	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
初回の投与から感染症発現までの期間		
発現例数*2	130	18
中央値[範囲]、日	43.5[1.0-482.0]	81.0[2.0-352.0]
感染症の持続期間		
解析対象件数*3	498	27
中央値[範囲]、日	15.0[1.0-470.0]	22.0[4.0-117.0]
感染症発症から回復までの期間		
回復した件数*3	432	26
中央値[範囲]、日	14.0[1.0-288.0]	22.0[4.0-117.0]

*1 安全性解析対象集団

*2 感染症を発現していない症例、及び感染症を発現していても開始・終了日がない症例は除外した。同一症例で複数回発現した件数を全て含む。

*3 同一症例で複数回発現した件数を全て含む。

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

特に注意を要する重要な副作用[血球減少]

◆血球減少

- 本剤の投与後に好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症、貧血を含む血球減少が発現することがあります。
- 感染症を合併している患者では、血球減少により感染症が悪化するおそれがあります。
- 患者及びその家族に対しては、あらかじめ血球減少について十分に説明し、異常が認められた場合は、速やかに医師の診察を受けるよう指導してください。
- 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してください。
- 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ってください。また、各医療機関のガイドラインに基づく支持療法(赤血球輸血及び血小板輸血、好中球減少症に対するG-CSF等)を実施してください。
- 発熱性好中球減少症が発現することがあるため、好中球減少症のある場合には、感染症の徴候及び症状に十分に注意してください。

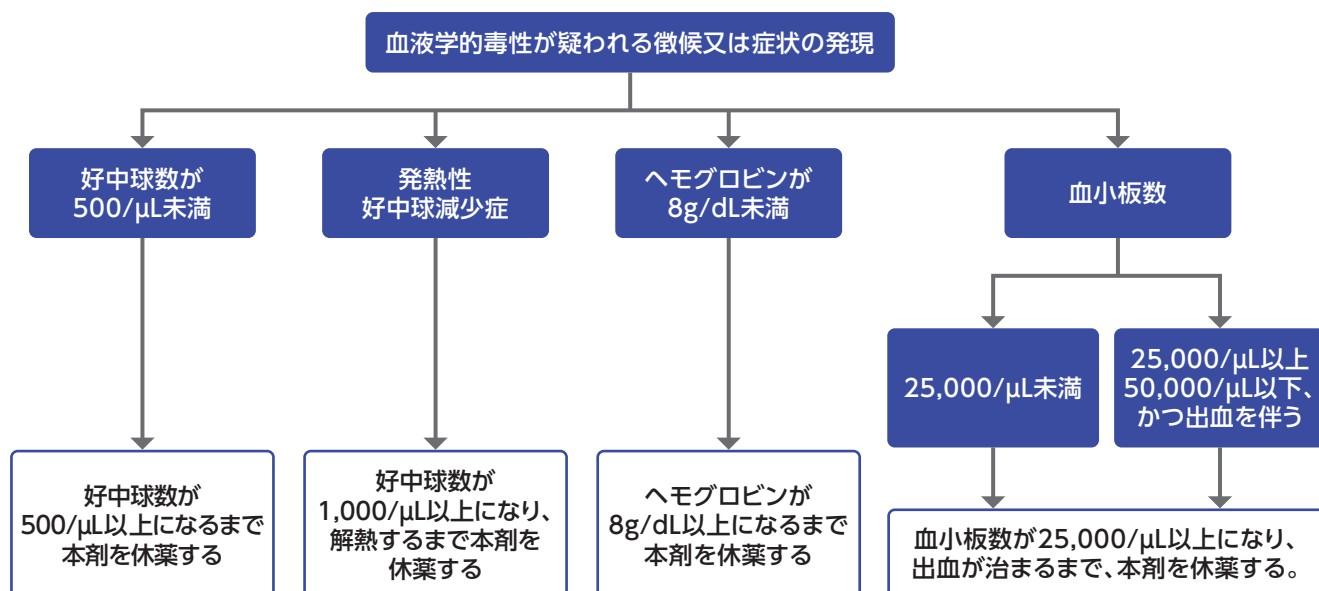
1) 予防

- 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してください。

2) 処置

- 血球減少の徴候及び症状が疑われる等の異常が認められた場合は、以下の基準に従って、適切な処置を行ってください。なお、減量投与は推奨されません。

血球減少発現時の本剤の休薬・中止の基準



- 本剤の投与後に異常が認められた場合には、各医療機関のガイドラインに基づく支持療法(血液及び血小板濃縮、好中球減少症に対するG-CSF等)を実施してください。
- 発熱性好中球減少症が認められた場合には、日本臨床腫瘍学会が発行する発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン等も参考に対応してください。

いずれかの臨床試験で2例以上に実施された血球減少に対する治療[MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]

例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
血球減少に対する支持療法を受けた症例	100 (60.6)	18 (69.2)
フィルグラスチム	77 (46.7)	15 (57.7)
顆粒球コロニー刺激因子	21 (12.7)	0
ヒトエリスロポエチン	12 (7.3)	0
ペグフィルグラスチム	9 (5.5)	0
Paracetamol	4 (2.4)	1 (3.8)
セフェピム	4 (2.4)	1 (3.8)
ダルベポエチン アルファ	3 (1.8)	0
アモキシシリン・クラブラン酸	3 (1.8)	0
ピペラシリン・タゾバクタム	3 (1.8)	0
シプロフロキサシン	3 (1.8)	0
メロペネム	3 (1.8)	0
人免疫グロブリン製剤	3 (1.8)	0
鉄	3 (1.8)	2 (7.7)
塩化カルシウム・カリウム・乳酸ナトリウム	2 (1.2)	0
アジスロマイシン	2 (1.2)	0
塩化ナトリウム	2 (1.2)	0
レノグラスチム	1 (0.6)	4 (15.4)

*1 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

特に注意を要する重要な副作用〔血球減少〕

3) 発現状況

MMY1001試験及びMMY1002試験における血球減少*の発現状況は以下のとおりでした。

※血球減少は、SMQで「造血障害による血球減少症(広域)」に分類される事象とした。

血球減少*¹の発現状況概要 [MMY1001試験*²、MMY1002試験*²]

有害事象/ 例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
全Grade	150(90.9)	22(84.6)
Grade 3以上	144(87.3)	22(84.6)
重篤な症例	15(9.1)	2(7.7)
投与中止に至った症例	0	0
死亡に至った症例	0	0
休薬に至った症例	77(46.7)	15(57.7)

*1 GradeはNCI-CTCAE (MMY1001試験は第4.03版、MMY1002試験は第5.0版) に基づき評価した。

*2 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

血球減少の発現割合 [MMY1001試験*¹、MMY1002試験*¹]

有害事象/ 例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
血球減少症	150(90.9)	22(84.6)
血液およびリンパ系障害	150(90.9)	22(84.6)
好中球減少症	116(70.3)	19(73.1)
貧血	86(52.1)	6(23.1)
リンパ球減少症	70(42.4)	8(30.8)
血小板減少症	68(41.2)	2(7.7)
白血球減少症	23(13.9)	0
発熱性好中球減少症	11(6.7)	2(7.7)
有熱性骨髓無形成	1(0.6)	0
白赤芽球性貧血	1(0.6)	0
小球性貧血	1(0.6)	0

MedDRA v26.0 : リスク分類/SOC/PT

*1 安全性解析対象集団

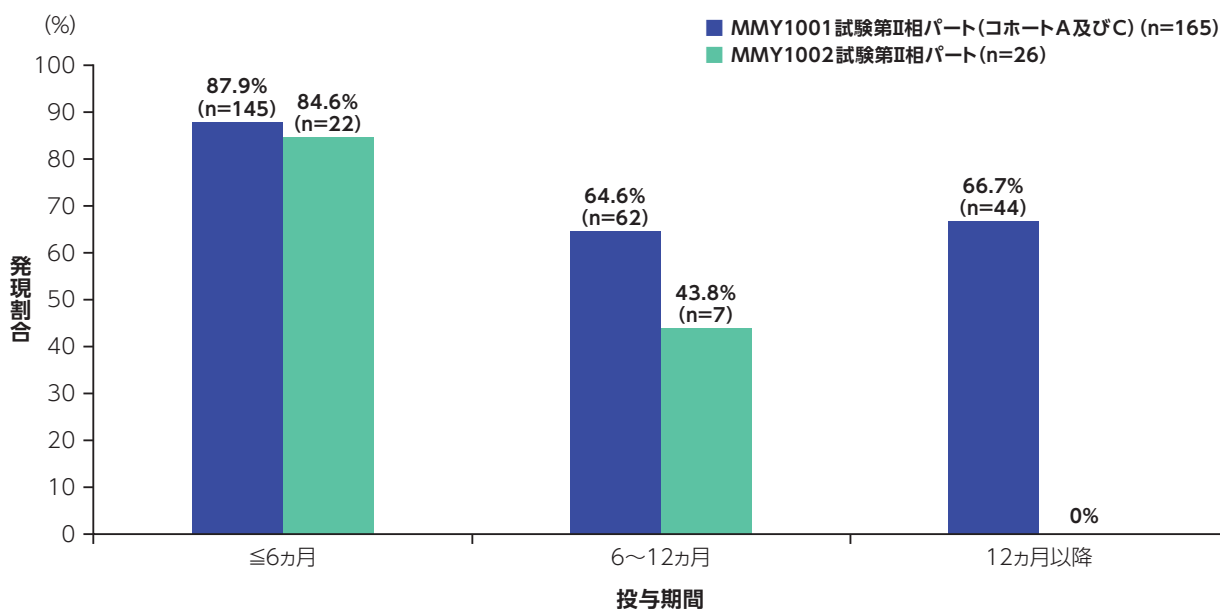
クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

NCI-CTCAEのバージョンが試験ごとに異なりますが、両試験で発現した事象に相違がなかったため本項ではまとめて掲載いたします。

血球減少の発現時期

MMY1001試験及びMMY1002試験における血球減少の投与期間別の発現割合は以下のとおりでした。

血球減少の投与期間別の発現割合 [MMY1001試験^{*1}、MMY1002試験^{*1}]



安全性解析対象集団 (例数)

MMY1001試験	165	96	66
MMY1002試験	26	16	1

^{*1} 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

血球減少の持続期間、回復までの期間 [MMY1001試験^{*1}、MMY1002試験^{*1}]

	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
血球減少の持続期間		
解析対象件数 ^{*2}	899	72
中央値[範囲]、日	8.0[1.0-623.0]	11.5[2.0-165.0]
血球減少発症から回復までの期間		
回復した件数 ^{*2}	853	70
中央値[範囲]、日	8.0[1.0-623.0]	10.5[2.0-165.0]

^{*1} 安全性解析対象集団

^{*2} 同一症例で複数回発現した件数を全て含む。

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

特に注意を要する重要な副作用[進行性多巣性白質脳症]

◆進行性多巣性白質脳症

- 本剤の投与後に進行性多巣性白質脳症があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されています。
- 進行性多巣性白質脳症は、症状に先行して脳MRI病変が指摘される場合もありますが、通常、早期症状として認知機能障害、片麻痺、構音障害、失語、小脳症状、嚥下障害等が見られることが多いとされています¹⁾。
- 患者及びその家族に対しては、あらかじめ進行性多巣性白質脳症の徴候又は症状について十分に説明し、異常が認められた場合は、速やかに医師の診察を受けるよう指導してください。
- 本剤の投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知機能障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

1) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 進行性多巣性白質脳症(PML) (令和5年4月).
<https://www.pmda.go.jp/files/000252183.pdf> (2024年11月閲覧)

1) 処置

- 本剤の投与後に異常が認められた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

2) 発現状況

MMY1001試験及びMMY1002試験における進行性多巣性白質脳症*の発現状況は以下のとおりでした。

※進行性多巣性白質脳症は、PT「JC ウイルス感染」「進行性多巣性白質脳症」「JC ポリオーマウイルス検査陽性」「JC ポリオーマウイルス検査」「CSF 中JC ウイルス検査陽性」「JC ウイルスによる顆粒細胞障害」を集計した。

進行性多巣性白質脳症*1の発現状況概要 [MMY1001試験*2、MMY1002試験*2]

有害事象/ 例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
全Grade	1 (0.6)	0
Grade 3以上	1 (0.6)	0
重篤な症例	1 (0.6)	0
投与中止に至った症例	1 (0.6)	0
死亡に至った症例	1 (0.6)	0
休薬に至った症例	1 (0.6)	0

*1 GradeはNCI-CTCAE (MMY1001試験は第4.03版、MMY1002試験は第5.0版) に基づき評価した。

*2 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

NCI-CTCAEのバージョンが試験ごとに異なりますが、両試験で発現した事象に相違がなかったため本項ではまとめて掲載いたします。

進行性多巣性白質脳症の持続期間、回復までの期間 [MMY1001試験*1]*

※日本人を対象としたMMY1002試験では、進行性多巣性白質脳症の発現は認められなかった。

	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)
進行性多巣性白質脳症の持続期間	
解析対象件数*2	1
中央値[範囲]、日	77.0[77.0-77.0]
進行性多巣性白質脳症発症から回復までの期間	
回復した件数*2	0
中央値[範囲]、日	—

*1 安全性解析対象集団

*2 同一症例で複数回発現した件数を全て含む。

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

特に注意を要する重要な副作用[低γグロブリン血症]

◆低γグロブリン血症

- 本剤の投与後に低γグロブリン血症があらわれることがあります。
- 本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に免疫グロブリン濃度を測定してください。
- 感染症を合併している患者では、低γグロブリン血症により感染症が悪化するおそれがあります。
- 本剤の投与後に異常が認められた場合には、適切な処置(免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等)を行うとともに、感染症の兆候等に対する観察を十分に行ってください。

1) 予防

- 低γグロブリン血症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免疫グロブリン濃度を測定してください。

免疫グロブリン補充療法実施の重要性^{注)}

MMY1001試験に参加していた患者のうち、アムステルダム大学メディカルセンターで本剤を投与された52例を対象とした解析において、免疫グロブリン補充療法により、重篤な感染症のリスクを軽減させることが報告されています(表1、2)¹⁾。

表1：免疫グロブリン補充療法実施による重篤な感染症（Grade 3以上）の発生頻度

	イベント数/患者年[95%CI]	IRR[95%CI]	p値
IVIG予防群(n=20)	0.12/患者年[0.014-0.42]	11.6[2.70-50.0]	0.001
観察群(n=32)	1.36/患者年[0.84-2.03]		

(n=52)
IVIG予防群(n=20)：4例は重篤な感染症の既往歴があったためテクリスタマブ投与前に既にIVIGの投与を受けていた。16例はIgG値が4g/L未満の患者に対して、テクリスタマブ投与開始後早期(1～2ヵ月以内)にIVIG補充療法実施。
観察群(n=32)：重篤な感染症かつIgG値4g/L未満の場合に新たな重篤な感染症予防のために、免疫グロブリン療法実施。
ポアソン回帰モデル、IRR：incidence rate ratio
クリニカルカットオフ：MMY1001試験2023年6月1日

表2：6ヵ月間の重篤な感染症（Grade 3以上）の累積発生率

	累積発生率	p値
IVIG予防群(n=20)	5.3%	<0.001
観察群(n=32)	54.8%	

(n=52)

Kaplan-Meier法
クリニカルカットオフ：MMY1001試験2023年6月1日

1) Frerichs KA, et al. Blood Adv. 2024; 8(1): 194-206. 【COI：著者にJanssen社又はJanssen Cilag社より研究費、謝礼を受領した者、取締役員又は諮問委員講演依頼を受けた者、コンサルティング又はアドバイザーを務める者、株主、社員を含む】
注) 本邦において、低γグロブリン血症発現前に、重篤な感染症を予防する目的で投与することが承認された免疫グロブリン製剤はありません。

2) 処置

- 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ってください。
- 各医療機関のガイドラインに基づく支持療法(免疫グロブリン補充療法等)を実施するとともに、感染症等の徴候について患者の状態を十分に観察してください。

低γグロブリン血症の管理に関する推奨事項

臨床試験では、低γグロブリン血症の管理に関する推奨事項として以下を規定していました。

- 低γグロブリン血症に対しては、各医療機関のガイドラインに従って免疫グロブリン補充療法を検討する。
- 漸増期(漸増用量1、漸増用量2、治療用量の初回投与)すべての投与後48時間、及びCRSが認められている間は免疫グロブリンの投与を避けることが推奨される。
- 上記に加えて以下に従う：
 - ・活動性感染又は既往感染にかかわらず、免疫グロブリン補充療法は血清中IgG濃度が4g/L(400mg/dL)以上に維持されるように行うべきである。免疫グロブリンの投与は、3～6週間ごとに静脈用免疫グロブリン製剤0.4g/kgを投与することが推奨される。定常状態に達した後は、IgG濃度を3ヵ月ごとに測定する。
 - ・重篤又は再発性/慢性の感染症には、各医療機関のガイドラインに従って免疫グロブリン補充療法を実施する。

CRS：サイトカイン放出症候群、IgG：免疫グロブリンG

免疫グロブリン補充療法実施の内訳 [MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]

例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート
低γグロブリン血症を認めた症例	(n=37)	(n=15)
人免疫グロブリン	34(91.9)	15(100.0%)
人免疫グロブリン製剤	34(91.9)	15(100.0%)
人免疫グロブリンG製剤	0	1(6.7)
免疫グロブリン	1(2.7)	0
免疫グロブリン製剤	1(2.7)	0

*1 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

3) 発現状況

MMY1001試験及びMMY1002試験における低γグロブリン血症*の発現状況は以下のとおりでした。

※低γグロブリン血症は、PT「低γグロブリン血症」「血中免疫グロブリンG減少」「低グロブリン血症」「グロブリン減少」「免疫グロブリン減少」を集計した。

低γグロブリン血症*1の発現状況概要 [MMY1001試験*2、MMY1002試験*2]

有害事象/ 例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
全Grade	37(22.4)	15(57.7)
Grade 3以上	3(1.8)	1(3.8)
重篤な症例	0	0
投与中止に至った症例	0	0
死亡に至った症例	0	0
休薬に至った症例	3(1.8)	0

*1 GradeはNCI-CTCAE 第5.0版「CTCAEの定義の原則」及び臨床試験で事前に規定した重症度の基準に基づき評価した。

*2 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

【参考】低γグロブリン血症のGrade評価の基準

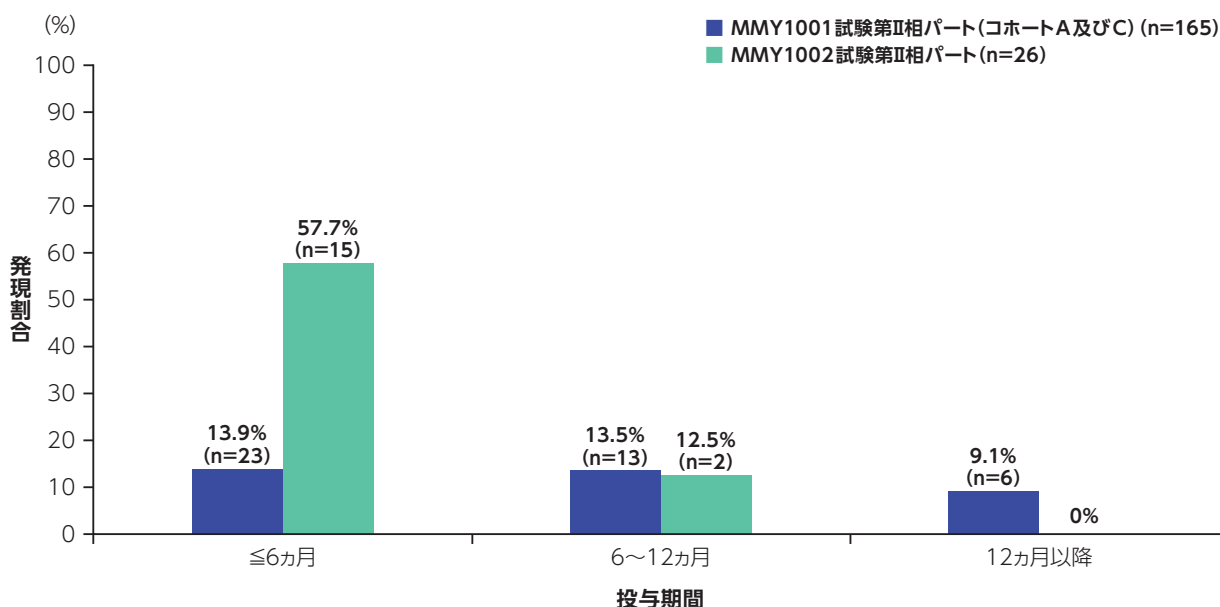
Grade 1	軽症；症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2	中等症；最小限/限局的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす転帰。緊急介入を必要とする。
Grade 5	有害事象による死亡。

特に注意を要する重要な副作用[低γグロブリン血症]

低γグロブリン血症の発現時期

MMY1001試験及びMMY1002試験における低γグロブリン血症の投与期間別の発現割合は以下のとおりでした。

低γグロブリン血症の投与期間別の発現割合[MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]



安全性解析対象集団(例数)

MMY1001試験	165	96	66
MMY1002試験	26	16	1

*1 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

低γグロブリン血症の持続期間、回復までの期間[MMY1001試験*1、MMY1002試験*1]

	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びB) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
低γグロブリン血症の持続期間		
解析対象件数*2	13	9
中央値[範囲]、日	29.0[1.0-393.0]	8.0[8.0-127.0]
低γグロブリン血症から回復までの期間		
回復した件数*2	11	9
中央値[範囲]、日	29.0[1.0-302.0]	8.0[8.0-127.0]

*1 安全性解析対象集団

*2 同一症例で複数回発現した件数を全て含む。

クリニカルカットオフ: MMY1001試験 2023年8月22日、MMY1002試験 2023年9月22日

特に注意を要する重要な副作用[腫瘍崩壊症候群]

◆腫瘍崩壊症候群

- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、徴候及び症状の有無、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合には、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。
- 腫瘍量の多い患者(骨髓生検又は穿刺試料のうち高い方の形質細胞割合が60%以上の患者又は複数の髄外病変部位又は形質細胞腫を有する患者)については、各医療機関のガイドラインに基づく予防的処置を行ってください。

1)発現状況

MMY1001試験及びMMY1002試験における腫瘍崩壊症候群*の発現状況は以下のとおりでした。

※腫瘍崩壊症候群は、MedDRA 標準検索式(SMQ)で「腫瘍崩壊症候群(狭域)」に分類される事象とした。

腫瘍崩壊症候群*1の発現状況概要[MMY1001試験*2、MMY1002試験*2]

有害事象/ 例数(%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
全Grade	1 (0.6)	0
Grade 3以上	1 (0.6)	0
重篤な症例	1 (0.6)	0
投与中止に至った症例	0	0
死亡に至った症例	0	0
休薬に至った症例	0	0

*1 GradeはNCI-CTCAE (MMY1001試験は第4.03版、MMY1002試験は第5.0版)に基づき評価した。

*2 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

NCI-CTCAEのバージョンが試験ごとに異なりますが、両試験で発現した事象に相違がなかったため本項ではまとめて掲載いたします。

特に注意を要する重要な副作用[間質性肺疾患]

◆間質性肺疾患

- 本剤投与後に間質性肺疾患を発現した症例が報告されています。
- 間質性肺疾患は致死的な経過をたどる場合もあるため、早期発見、早期対応が極めて重要です。
- 異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行ってください。

1)発現状況

MMY1001試験及びMMY1002試験における間質性肺疾患*の発現状況は以下のとおりでした。

※間質性肺疾患は、SMQで「間質性肺疾患(狭域)」に分類される事象とした。

間質性肺疾患*1の発現状況概要[MMY1001試験*2、MMY1002試験*2]

有害事象/ 例数(%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
全Grade	2(1.2)	0
Grade 3以上	0	0
重篤な症例	1(0.6)	0
投与中止に至った症例	0	0
死亡に至った症例	0	0
休薬に至った症例	0	0

*1 GradeはNCI-CTCAE (MMY1001試験は第4.03版、MMY1002試験は第5.0版)に基づき評価した。

*2 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

NCI-CTCAEのバージョンが試験ごとに異なりますが、両試験で発現した事象に相違がなかったため本項ではまとめて掲載いたします。

その他の副作用

◆肝機能障害

1)発現状況

MMY1001試験及びMMY1002試験における肝機能障害※の発現状況は以下のとおりでした。

※肝機能障害は、SMQで「肝臓関連臨床検査、徴候および症状(狭域)」「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸(狭域)」「非感染性肝炎(狭域)」「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害(狭域)」に分類される事象とした。治験責任医師によりこれらの事象名で報告された事象を集計しており、有害事象として報告されていない検査値の異常は集計に含んでいない。

肝機能障害*1の発現状況概要 [MMY1001試験*2、MMY1002試験*2]

有害事象/ 例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)	国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)
全Grade	38(23.0)	1(3.8)
Grade 3 以上	14(8.5)	1(3.8)
重篤な症例	3(1.8)	0
投与中止に至った症例	0	0
死亡に至った症例	1(0.6)	0
休薬に至った症例	4(2.4)	0

*1 GradeはNCI-CTCAE (MMY1001試験は第4.03版、MMY1002試験は第5.0版)に基づき評価した。

*2 安全性解析対象集団

クリニカルカットオフ: MMY1001試験2023年8月22日、MMY1002試験2023年9月22日

NCI-CTCAEのバージョンが試験ごとに異なりますが、両試験で発現した事象に相違がなかったため本項ではまとめて掲載いたします。

付録

◆臨床試験概要

海外第I/II相臨床試験[MMY1001試験]¹⁾

主要目的	第I相パート(Part1[用量漸増]): 本剤の安全性を評価し、第II相パートの推奨用量(静脈内[IV]投与及び皮下[SC]投与)を決定する。 第I相パート(Part2[用量拡大]): 第II相パートの推奨用量(IV及びSC)で投与したときの本剤の安全性及び忍容性を明らかにする。 第II相パート(Part3): 第II相パート推奨用量でSC投与[*]したときの本剤の有効性を評価する。 [*]「第II相パート推奨用量でSC投与」を第II相パート推奨用法・用量(RP2D)とする
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群(非対照)、第I/II相試験
対象	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者^{*1} 第I相パート(Part1及び2): 177例(IV投与: 84例、SC投与: 93例、RP2D投与40例を含む) 第II相パート(Part3: コホートA)^{*2}: 125例 第II相パート(Part3: コホートC)^{*3}: 40例 ^{*1} 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を含む少なくとも3レジメンによる治療歴を有する ^{*2} BCMAを標的とした治療による治療歴のない患者 ^{*3} BCMAを標的とした抗体薬物複合体又はキメラ抗原受容体T細胞療法による治療歴を有する
投与方法	各Partでは、以下の用量及び投与方法で本剤を投与し、疾患進行、許容できない毒性、同意撤回、死亡、又は治験終了(最終患者の初回投与から2年後と定義)まで治療を継続した。 第I相パート(Part1): ・IV投与: 0.0003~0.0192mg/kgで2週に1回投与、又は0.0192~0.72mg/kgで週に1回投与(計17コホート: 68例) ・SC投与: 0.08~1.5mg/kgで週に1回投与(計7コホート: 25例) RP2Dを超える用量及び他の投与スケジュールを検討するコホート(最大6mg/kg及び300mgの固定用量)を追加し、探索的に評価した。 第I相パート(Part2): ・IV投与: 0.01、0.06、0.24mg/kgの漸増投与後、0.72mg/kgを週1回投与 ・SC投与: 0.06及び0.3mg/kgの漸増投与後、1.5mg/kgを週1回投与 第II相パート(Part3: コホートA及びC): ・0.06及び0.3mg/kgの漸増投与後1.5mg/kgで週1回SC投与[*] [*]以下の基準を満たし、治験依頼者の承認を得た場合、投与間隔の延長を可能とした。 ・週に1回から2週に1回への変更基準: 6ヵ月以上の完全奏効(CR)又は厳格な完全奏効(sCR)(CR以上)の奏効が確認された患者 ・2週に1回から更なる投与間隔延長基準: 12サイクル目の1日目又はそれ以降にCR以上の奏効が確認され、かつ6ヵ月以上2週に1回投与を継続している患者は、4週に1回(本邦では未承認の用法及び用量)に変更可能
主要評価項目	第I相パート(Part1): 用量制限毒性(DLT)の頻度及び種類 第I相パート(Part2): 有害事象・重篤な有害事象の発現及び重症度、臨床検査値 第II相パート(Part3: コホートA及びC): 国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)の効果判定規準[*]で定義される全奏効率(ORR、部分奏効[PR]以上) [*]RP2Dで投与した患者は2016年の規準に基づき独立効果判定委員会(IRC)が評価し、それ以外の用法・用量で投与した患者は2011年の規準に基づき治験担当医師が評価した。
副次評価項目	第I相パート(Part1及び2): 全身性サイトカイン濃度を含むPKパラメータ及びPDマーカー、抗テクリスタマブ抗体の存在、IMWGの効果判定規準[*]で定義されるORR(PR以上)及び臨床的有用性(CBR)、奏効期間(DOR)、IMWGの効果判定規準[*]に基づく最良部分奏効(VGPR)以上/完全奏効(CR)以上/厳格な完全奏効(sCR)、奏効までの期間(TTR)、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS) 第II相パート(Part3: コホートA及びC): DOR、IMWGの効果判定規準[*]に基づくVGPR以上/CR以上/sCR、TTR、PFS、OS、微小残存病変(MRD)陰性率、有害事象・重篤な有害事象の発現及び重症度、臨床検査値、PKパラメータ、抗テクリスタマブ抗体の存在、全般的な健康関連の生活の質(HRQoL)・症状及び機能のベースラインからの変化量、高リスクの分子的特徴を有する患者におけるORR [*]RP2Dで投与した患者は2016年の規準に基づきIRCが評価し、それ以外の用法・用量で投与した患者は2011年の規準に基づき治験担当医師が評価した。

国内第I/II相臨床試験[MMY1002試験]²⁾

目的	第I相パート： 再発又は難治性の多発性骨髄腫を有する日本人患者を対象にRP2Dで投与したときの 本剤の安全性及び忍容性を評価する。 第II相パート： 日本人患者にRP2Dで投与したときの本剤の有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群（非対照）、第I/II相試験
対象	再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者 [※] 第I相パート： 14例 第II相パート： 26例 [※] IMiD、PI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する
投与方法	第I相パート： 週1回投与は1サイクル21日、2週に1回又は月1回投与は1サイクル28日とし、以下の用量及び投与 スケジュールで本剤を皮下投与した（計4コホート）。 ・コホート1：本剤0.06及び0.24mg/kgの漸増投与後、0.72mg/kgを週1回投与 ・コホート2：本剤0.06及び0.3mg/kgの漸増投与後、1.5mg/kgを週1回投与 ・コホート3：本剤0.06、0.3、及び1.5mg/kgの漸増投与後、3.0mg/kgを週1回投与 ・コホート4：本剤0.06、0.3、及び1.5mg/kgの漸増投与後、6.0mg/kg [†] をサイクル1及び2は週1回、 サイクル3～6は2週に1回、サイクル7以降は月1回投与 第II相パート： 1サイクル28日とし、以下の用量及び投与スケジュールで本剤を皮下投与した。 ・RP2D：0.06及び0.3mg/kgの漸増投与後、1.5mg/kgを週1回皮下投与 [※] [※] PR以上の奏効が6ヵ月以上認められ、治験依頼者の承認を得た場合、投与間隔を2週に1回に延長可能とした。 また、治験担当医師の判断による毒性管理を目的とした投与間隔の変更も許容されていた。 第I相及び第II相パートともに、漸増投与における投与間隔は2～4日とし、目標用量（1.5mg/kg）の 初回投与の4～12日前に投与を開始した。また治療は、疾患進行、許容できない毒性、同意撤回、 死亡、又は治験終了（最終患者の初回投与から2年後と定義）のいずれか早い時点まで継続した。
主要評価項目	第I相パート： 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 第II相パート： コンピュータ・アルゴリズムを用いた評価によるIMWGの効果判定規準（2016年）に 基づくORR（PR以上）
副次評価項目	第I相パート： PKパラメータ及び全身性サイトカイン濃度を含むPDマーカー、抗テクリスタマブ抗体 の存在、IMWGの効果判定規準（2016年）で定義されるORR（PR以上）、DOR、及びTTR 第II相パート： DOR、IMWGの効果判定規準（2016年）に基づくVGPR以上/CR以上/sCR、TTR、 PFS、OS、MRD陰性率、有害事象・重篤な有害事象の発現及び重症度、臨床検査値、PKパラメータ、 抗テクリスタマブ抗体の存在、全般的なHRQoL・症状及び機能のベースラインからの変化量

[†]本剤の治療用量は1.5mg/kgです。ただし、本剤の最大耐量は決定されていません。臨床試験では最大6mg/kgが投与されました。

1) 社内資料：国際共同第I/II相試験（MMY1001試験）（承認時評価資料）

2) 社内資料：国内第I/II相試験（MMY1002試験）（承認時評価資料）

6. 用法及び用量

通常、成人にはテクリスタマブ（遺伝子組換え）として、漸増期は、1日目に0.06mg/kg、その後は2～4日の
 間隔で0.3mg/kg、1.5mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、1.5mg/kgを1週間間隔で皮下
 投与する。なお、継続投与期において、部分奏効以上の奏効が24週間以上持続している場合には、投与間隔
 を2週間間隔とすることができる。

◆臨床試験における主な選択基準・除外基準

海外第I/II相臨床試験[MMY1001試験]

<主な選択基準>

- 18歳以上
- IMWG診断基準に従い多発性骨髄腫と診断されている。
- ECOG PSスコアが0又は1
- 【第I相パート(Part1及び2)】再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する臨床的有用性が確認されていた治療法に再発又は難治性である、又は確立された多発性骨髄腫治療に忍容でなく、担当医師が本剤による治療の候補者であると判断した患者(前治療薬としてIMiD、PI及び抗CD38モノクローナル抗体製剤が含まれていること。ただし、IMiD、PI及び抗CD38モノクローナル抗体製剤に忍容でない場合は治療歴がなくとも組入れ可とした)。
- 【第I相パート(Part2のみ)】多発性骨髄腫は、現在のIMWGガイドラインに従い、中央検査機関の評価に基づく測定可能病変を有する。
※中央検査機関での測定が利用できない場合、実施医療機関の検査施設の評価を用いてもよい。ただし実施医療機関の検査施設の結果は基準より25%以上超えなければならない。
- 【第II相パート(Part3): コホートA及びC】
 以下のいずれかで定義される中央検査機関の評価に基づく測定可能病変を有する：
 - ・ 血清M蛋白量 $\geq 1.0\text{g/dL}$ 、又は
 - ・ 尿中M蛋白量 $\geq 200\text{mg}/24\text{時間}$ 、又は
 - ・ 軽鎖型多発性骨髄腫で血清又は尿中測定可能なM蛋白が認められない患者：血清中のIg遊離軽鎖(FLC) $\geq 10\text{mg/dL}$ かつ血清中IgFLC κ/λ 比が異常。
※中央検査機関での測定が利用できない場合、実施医療機関の検査施設の評価を用いてもよい。ただし実施医療機関の検査施設の結果は基準より25%以上超えなければならない。
- 【第II相パート(Part3): コホートAのみ】IMiD、PI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、BCMAを標的とした治療による治療歴がない。
- 【第II相パート(Part3): コホートCのみ】IMiD、PI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に加え、BCMAを標的とした抗体薬物複合体又はキメラ抗原受容体T細胞療法による治療歴を有する。

<主な除外基準>

- BCMAを標的とした治療による治療歴がある(Part3のコホートCを除く)。
- 脱毛症又は末梢性ニューロパチーを除き、過去の抗がん療法による毒性がベースライン値又はGrade 1以下に回復していない。
- 以下のいずれかの治療を受けた：
 - ・ 6ヵ月以内の同種幹細胞移植。同種幹細胞移植を受けた場合、すべての免疫抑制薬を6週間休薬して移植片対宿主病の徴候が認められない必要がある。
 - ・ 1回目の漸増投与前12週間以内の自家造血幹細胞移植。

国内第I/II相臨床試験[MMY1002試験]

<主な選択基準>

- 20歳以上の日本人
- IMWG診断規準に従い多発性骨髄腫と診断されている。
- 【第I相パートのみ】再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する臨床的有用性が確認されていた治療法に再発又は難治性である、又は確立された多発性骨髄腫治療に忍容でなく、担当医師が本剤による治療の候補者であると判断した患者(前治療薬としてIMiD、PI及び抗CD38モノクローナル抗体製剤が含まれていること。ただし、IMiD、PI及び抗CD38モノクローナル抗体製剤に忍容でない場合は治療歴がなくとも組入れ可とした)
- 【第II相パートのみ】IMiD、PI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する。
- 以下のいずれかで定義される測定可能病変を有する：
 - ・ 血清M蛋白量 $\geq 1.0\text{g/dL}$ (第I相パート0.72、1.5、3.0mg/kgコホートのみ) 若しくは $\geq 0.5\text{g/dL}$ (第I相パート6.0mg/kgコホート[†]及び第II相パートのみ)、又は
 - ・ 尿中M蛋白量 $\geq 200\text{mg}/24\text{時間}$ 、又は
 - ・ 軽鎖型多発性骨髄腫で血清又は尿中測定可能なM蛋白が認められない者：血清中のIgFLC $\geq 10\text{mg/dL}$ かつ血清中IgFLC κ/λ 比が異常。※中央検査機関での測定が利用できない場合、実施医療機関の検査施設の評価を用いてもよい。ただし実施医療機関の検査施設の結果は基準より25%以上超えなければならない。
- スクリーニング時及び治験薬投与直前のECOG PSスコアが0又は1

<主な除外基準>

- BCMAを標的とした治療による治療歴がある。
- 脱毛症又は末梢性ニューロパチーを除き、過去の抗がん療法による毒性がベースライン値又はGrade 1以下に回復していない。
- 以下のいずれかの治療を受けた：
 - ・ 6ヵ月以内の同種幹細胞移植。同種幹細胞移植を受けた場合、すべての免疫抑制薬を6週間休薬して移植片対宿主病の徴候が認められない必要がある。
 - ・ 1回目の漸増投与前12週間以内の自家造血幹細胞移植

[†]本剤の治療用量は1.5mg/kgです。ただし、本剤の最大耐量は決定されていません。臨床試験では最大6mg/kgが投与されました。

特に注意すべき有害事象の発現状況一覧

有害事象/例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)		国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
すべての特に注意すべき有害事象	162 (98.2)	155 (93.9)	26 (100.0)	23 (88.5)
サイトカイン放出症候群	117 (70.9)	1 (0.6)	21 (80.8)	0
免疫系障害	117 (70.9)	1 (0.6)	21 (80.8)	0
サイトカイン放出症候群	117 (70.9)	1 (0.6)	21 (80.8)	0
神経学的事象 (ICANSを含む)	87 (52.7)	10 (6.1)	7 (26.9)	0
神経系障害	75 (45.5)	10 (6.1)	5 (19.2)	0
頭痛	38 (23.0)	1 (0.6)	3 (11.5)	0
浮動性めまい	11 (6.7)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	10 (6.1)	0	0	0
感覚鈍麻	7 (4.2)	0	1 (3.8)	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS)	8 (4.8)	1 (0.6)	0	0
味覚不全	6 (3.6)	0	0	0
錯感覚	6 (3.6)	0	0	0
傾眠	3 (1.8)	0	1 (3.8)	0
嗜眠	3 (1.8)	0	0	0
記憶障害	3 (1.8)	0	0	0
脊髄圧迫	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0
一過性脳虚血発作	3 (1.8)	0	0	0
振戦	3 (1.8)	0	0	0
無嗅覚	2 (1.2)	0	0	0
手根管症候群	2 (1.2)	0	0	0
脳血管発作	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
意識レベルの低下	2 (1.2)	0	0	0
運動機能障害	2 (1.2)	0	0	0
腓骨神経麻痺	2 (1.2)	0	0	0
坐骨神経痛	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
味覚消失	1 (0.6)	0	0	0
中枢神経系血管炎	1 (0.6)	0	0	0
歯車様固縮	1 (0.6)	0	0	0
体位性めまい	1 (0.6)	0	0	0
異常感覚	1 (0.6)	0	0	0
ギラン・バレー症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
不全片麻痺	1 (0.6)	0	0	0
運動低下	1 (0.6)	0	0	0
嗅覚減退	1 (0.6)	0	0	0
神経痛	1 (0.6)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.6)	0	0	0

有害事象/例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)		国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
精神運動亢進	1 (0.6)	0	0	0
鎮静	1 (0.6)	0	0	0
痙攣発作	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
感覚消失	1 (0.6)	0	0	0
視床梗塞	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
第6脳神経麻痺	1 (0.6)	0	0	0
精神障害	34 (20.6)	0	2 (7.7)	0
不眠症	13 (7.9)	0	2 (7.7)	0
不安	8 (4.8)	0	0	0
錯乱状態	8 (4.8)	0	0	0
激越	2 (1.2)	0	0	0
譫妄	2 (1.2)	0	0	0
異常な夢	1 (0.6)	0	0	0
無感情	1 (0.6)	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.6)	0	0	0
うつ病	1 (0.6)	0	0	0
リビドー障害	1 (0.6)	0	0	0
精神運動制止	1 (0.6)	0	0	0
感染症	130 (78.8)	96 (58.2)	18 (69.2)	3 (11.5)
感染症および寄生虫症	130 (78.8)	96 (58.2)	18 (69.2)	3 (11.5)
COVID-19	49 (29.7)	42 (25.5)	1 (3.8)	0
肺炎	29 (17.6)	19 (11.5)	2 (7.7)	1 (3.8)
気管支炎	23 (13.9)	0	2 (7.7)	0
上咽頭炎	20 (12.1)	0	4 (15.4)	0
上気道感染	18 (10.9)	1 (0.6)	1 (3.8)	0
副鼻腔炎	18 (10.9)	3 (1.8)	0	0
尿路感染	11 (6.7)	3 (1.8)	0	0
蜂巣炎	8 (4.8)	5 (3.0)	0	0
胃腸炎	7 (4.2)	1 (0.6)	1 (3.8)	0
ウイルス性上気道感染	8 (4.8)	0	0	0
膀胱炎	6 (3.6)	1 (0.6)	1 (3.8)	0
鼻炎	7 (4.2)	0	0	0
感染	6 (3.6)	2 (1.2)	0	0
インフルエンザ	4 (2.4)	1 (0.6)	2 (7.7)	0
ニューモシスチス・イロペチ肺炎	6 (3.6)	6 (3.6)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	5 (3.0)	1 (0.6)	0	0
結膜炎	5 (3.0)	0	0	0
耳感染	5 (3.0)	1 (0.6)	0	0

特に注意すべき有害事象の発現状況一覧

有害事象/例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)		国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
大腸菌性尿路感染	5 (3.0)	2 (1.2)	0	0
口腔ヘルペス	4 (2.4)	0	1 (3.8)	0
シュードモナス性肺炎	5 (3.0)	4 (2.4)	0	0
ライノウイルス感染	5 (3.0)	1 (0.6)	0	0
ウイルス性気管支炎	4 (2.4)	0	0	0
下気道感染	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0
中耳炎	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0
ウイルス性肺炎	4 (2.4)	2 (1.2)	0	0
敗血症	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (3.8)	1 (3.8)
アデノウイルス感染	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0
アスペルギルス感染	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
菌血症	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (3.8)	0
慢性副鼻腔炎	2 (1.2)	0	1 (3.8)	0
大腸菌性膀胱炎	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	3 (11.5)	0
サイトメガロウイルス感染再燃	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
サイトメガロウイルス血症	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
帯状疱疹	3 (1.8)	0	0	0
口腔真菌感染	3 (1.8)	0	0	0
パルボウイルスB19感染	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
咽頭炎	3 (1.8)	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
シュードモナス性菌血症	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0
シュードモナス性敗血症	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0
シュードモナス感染	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0
気道感染	3 (1.8)	0	0	0
細菌性気道感染	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0
ウイルス性気道感染	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0
ブドウ球菌性菌血症	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0
歯感染	3 (1.8)	0	0	0
細菌性尿路感染	3 (1.8)	2 (1.2)	0	0
アデノウイルス性上気道感染	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
アデノウイルス再活性化	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
BKウイルス感染	2 (1.2)	0	0	0
大腸菌性菌血症	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
眼感染	2 (1.2)	0	0	0
真菌感染	2 (1.2)	0	0	0
皮膚真菌感染	2 (1.2)	0	0	0

有害事象/例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)		国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
埋め込み部位感染	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
注射部位蜂巣炎	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
喉頭炎	2 (1.2)	0	0	0
モラクセラ感染	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
食道カンジダ症	2 (1.2)	0	0	0
爪真菌症	2 (1.2)	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (1.2)	0	0	0
パルボウイルス感染	2 (1.2)	0	0	0
細菌性肺炎	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
クレブシエラ菌性肺炎	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
ブドウ球菌性肺炎	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
RSウイルス感染	2 (1.2)	0	0	0
細菌性上気道感染	2 (1.2)	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	1 (3.8)	0
無症候性細菌尿	1 (0.6)	0	0	0
細菌性下痢	1 (0.6)	0	0	0
細菌性前立腺炎	1 (0.6)	0	0	0
細菌性敗血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
バルトリン腺腫瘍	1 (0.6)	0	0	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (3.8)	0
シトロバクター性菌血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
クレブシエラ膀胱炎	1 (0.6)	0	0	0
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0	0	1 (3.8)	0
医療機器関連菌血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
感染性下痢	1 (0.6)	0	0	0
憩室炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
ウイルス性耳感染	1 (0.6)	0	0	0
エンテロバクター性肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.6)	0	0	0
ウイルス性腸炎	1 (0.6)	0	0	0
丹毒	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
大腸菌感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
真菌性膀胱炎	1 (0.6)	0	0	0
消化管感染	1 (0.6)	0	0	0
B型肝炎再活性化	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
E型肝炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.6)	0	0	0
ヒトヘルペスウイルス6感染	1 (0.6)	0	0	0

特に注意すべき有害事象の発現状況一覧

有害事象/例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)		国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ヒトヘルペスウイルス6感染再燃	1 (0.6)	0	0	0
感染性心嚢液貯留	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
椎間板炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
ウイルス性下気道感染	1 (0.6)	0	0	0
細菌性髄膜炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
髄膜炎菌性敗血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
メタニューモウイルス肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
モルガネラ感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
ナイセリア感染	1 (0.6)	0	0	0
好中球減少性敗血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
精巣炎	1 (0.6)	0	0	0
外耳炎	1 (0.6)	0	0	0
急性中耳炎	1 (0.6)	0	0	0
歯周炎	0	0	1 (3.8)	0
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.6)	0	0	0
アデノウイルス性肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
サイトメガロウイルス性肺炎	0	0	1 (3.8)	0
大腸菌性肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
RSウイルス肺炎	1 (0.6)	0	0	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
進行性多巣性白質脳症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
唾液腺炎	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)
皮膚カンジダ	1 (0.6)	0	0	0
皮膚感染	1 (0.6)	0	0	0
ブドウ球菌性膿瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
ストマトコッカス感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
歯膿瘍	1 (0.6)	0	0	0
気管炎	1 (0.6)	0	0	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.6)	0	0	0
前庭神経炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
ウイルス性鼻炎	1 (0.6)	0	0	0
外陰部腔カンジダ症	1 (0.6)	0	0	0
外陰腔真菌感染	1 (0.6)	0	0	0
血球減少症	150 (90.9)	144 (87.3)	22 (84.6)	22 (84.6)
血液およびリンパ系障害	150 (90.9)	144 (87.3)	22 (84.6)	22 (84.6)
好中球減少症	116 (70.3)	109 (66.1)	19 (73.1)	19 (73.1)

有害事象/例数 (%)	海外第I/II相臨床試験 [MMY1001試験] 第II相パート(コホートA及びC) (n=165)		国内第I/II相臨床試験 [MMY1002試験] 第II相パート (n=26)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
貧血	87 (52.7)	62 (37.6)	6 (23.1)	5 (19.2)
リンパ球減少症	70 (42.4)	66 (40.0)	8 (30.8)	8 (30.8)
血小板減少症	68 (41.2)	42 (25.5)	2 (7.7)	1 (3.8)
白血球減少症	23 (13.9)	12 (7.3)	0	0
発熱性好中球減少症	11 (6.7)	8 (4.8)	2 (7.7)	2 (7.7)
有熱性骨髄無形成	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
白赤芽球性貧血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
小球性貧血	1 (0.6)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
好中球減少性敗血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
進行性多巣性白質脳症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
進行性多巣性白質脳症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
血清免疫グロブリンG減少	37 (22.4)	3 (1.8)	15 (57.7)	1 (3.8)
免疫系障害	36 (21.8)	3 (1.8)	15 (57.7)	1 (3.8)
低γグロブリン血症	36 (21.8)	3 (1.8)	15 (57.7)	1 (3.8)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0	0	0
低グロブリン血症	1 (0.6)	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
間質性肺疾患	2 (1.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.2)	0	0	0
免疫性肺疾患	1 (0.6)	0	0	0
肺陰影	1 (0.6)	0	0	0
肝機能障害	38 (23.0)	14 (8.5)	1 (3.8)	1 (3.8)
臨床検査	30 (18.2)	9 (5.5)	1 (3.8)	1 (3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (11.5)	4 (2.4)	1 (3.8)	1 (3.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	17 (10.3)	5 (3.0)	1 (3.8)	1 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (9.1)	3 (1.8)	1 (3.8)	1 (3.8)
肝胆道系障害	13 (7.9)	6 (3.6)	0	0
肝細胞融解	7 (4.2)	1 (0.6)	0	0
高ビリルビン血症	4 (2.4)	2 (1.2)	0	0
胆汁うっ滞	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
肝不全	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0
急性肝炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

MedDRA v26.0 : リスク分類/SOC/PT

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤

薬価基準収載



テクベイリ®

皮下注 30mg / 153mg

TECVAYLI® Subcutaneous Injection

テクリスタマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品※ ※注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	874291	
承認番号	テクベイリ皮下注30mg	テクベイリ皮下注153mg
	30600AMX00309000	30600AMX00308000
承認年月	2024年12月	
販売開始年月	2025年3月	

貯法：2～8℃保存 有効期間：24ヵ月

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、造血管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。[7.3、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り、死亡に至る例が報告されている。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]

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	テクベイリ皮下注30mg	テクベイリ皮下注153mg
有効成分	1パイアル3mL中、テクリスタマブ（遺伝子組換え）30mg	1パイアル1.7mL中、テクリスタマブ（遺伝子組換え）153mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物4.5mg、氷酢酸0.72mg、精製白糖240mg、ポリソルベート20 1.2mg、エデト酸ナトリウム水和物0.06mg	酢酸ナトリウム水和物2.6mg、氷酢酸0.41mg、精製白糖140mg、ポリソルベート20 0.68mg、エデト酸ナトリウム水和物0.034mg

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。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の液
pH	4.8～5.5
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

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）

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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、17.1.2参照]
- 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、17.1.2参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはテクリスタマブ（遺伝子組換え）として、漸増期は、1日目に0.06mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.3mg/kg、1.5mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、1.5mg/kgを1週間間隔で皮下投与する。なお、継続投与期において、部分奏効以上の奏効が24週間以上持続している場合には、投与間隔を2週間間隔とすることができる。

7. 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 継続投与期は、最低5日を空けて本剤を投与すること。
- 7.3 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]
- 7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、次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 ³⁾	処置
サイトカイン放出症候群	Grade 1又は2	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3（初発）	回復するまで本剤を休薬する。48時間以上持続する場合は本剤の投与を中止する。

副作用		重症度 ³⁾	処置
サイトカイン放出症候群		Grade 3（再発）又はGrade 4	本剤の投与を中止する。
		Grade 1、2又は3（初発）	回復するまで本剤を休薬する。
血液学的毒性		Grade 3（再発）又はGrade 4	本剤の投与を中止する。
		好中球数が500/μL未満	好中球数が500/μL以上になるまで本剤を休薬する。
		発熱性好中球減少症	好中球数が1,000/μL以上になり、解熱するまで本剤を休薬する。
		ヘモグロビンが8g/dL未満	ヘモグロビンが8g/dL以上になるまで本剤を休薬する。
血小板数		血小板数が25,000/μL未満	血小板数が25,000/μL以上になり、出血が治まるまで、本剤を休薬する。
		血小板数が25,000/μL以上50,000/μL以下、かつ出血を伴う	
感染症	漸増期	全Grade	活動性感染症の場合、回復するまで本剤を休薬する。
	継続投与期	Grade 3又は4	Grade 1以下に改善するまで本剤を休薬する。
その他の非血液学的毒性		Grade 3又は4	Grade 2以下に改善するまで本剤を休薬する。

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、感染症及びその他の非血液学的毒性のGradeはNCI-CTCAE Version 5.0に準じる。

- 7.5 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・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
漸増用量1 (0.06mg/kg)	1週間（7日）以内の休薬	漸増用量2 (0.3mg/kg) で投与する ³⁾ 。
	1週間（7日）を超える休薬	漸増用量1 (0.06mg/kg) で投与する ³⁾ 。
漸増用量2 (0.3mg/kg)	1週間（7日）以内の休薬	治療用量 (1.5mg/kg) で投与する ³⁾ 。
	1週間（7日）を超え、4週間（28日）以内の休薬	漸増用量2 (0.3mg/kg) で投与する ³⁾ 。
	4週間（28日）を超える休薬	漸増用量1 (0.06mg/kg) で投与する ³⁾ 。
治療用量 (1.5mg/kg)	9週間（63日）未満の休薬	治療用量 (1.5mg/kg) で投与する。
	9週間（63日）以上、16週間（112日）未満の休薬	漸増用量2 (0.3mg/kg) で投与する ³⁾ 。
	16週間（112日）以上の休薬	漸増用量1 (0.06mg/kg) で投与する ³⁾ 。

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。

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、7.3、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（0.06mg/kg）、2回目（0.3mg/kg）及び3回目（1.5mg/kg）の投与時）の投与後48時間は必ず入院管理とし、漸増期の初回から3回目投与48時間経過後、及び継続投与期の4回目以降の投与後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、次回以降の本剤投与時は患者の状態に応じて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、睡眠障害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の操作に従事させないよう注意すること。[1.3、11.1.2参照]
- 8.4 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又はサイトメガロウイルス感染等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってニューモシスチス・イロベチイ等の感染

- の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤の投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。[9.1.1、11.1.3参照]
- 8.5** 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]
- 8.6** 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
- 8.7** 低γグロブリン血症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び本剤投与中は定期的に免疫グロブリン濃度を測定すること。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

血球減少により感染症が悪化するおそれがある。[8.4、11.1.3参照]

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5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は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、B細胞リンパ球減少症、サイトカイン放出に関連する二次的な炎症作用等、妊婦又は胚・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。本剤のヒト母乳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。

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。

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	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2回目の治療用量投与前まで、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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群（72.3%）

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、7.3、8.1参照]

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）

頭痛（8.4%）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（4.2%）、脳症（1.6%）、末梢性ニューロパチー（1.6%）、錯乱状態（0.5%）、浮動性めまい（0.5%）、痙攣発作（0.5%）、意識レベルの低下（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ドンス等に従い、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]

11.1.3 感染症

上気道感染（22.0%）、肺炎（14.7%）、敗血症（4.2%）、尿路感染（3.1%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2.6%）、蜂巣炎（0.5%）等の感染症があらわれることがある。また、サイトメガロウイルス感染等が再活性化することがある。[8.4、9.1参照]

11.1.4 進行性多巣性白質脳症（PML）（0.5%）

死亡に至った症例も報告されているので、本剤の投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 血球減少

好中球減少症（66.0%）、リンパ球減少症（31.9%）、貧血（29.8%）、血小板減少症（27.2%）、白血球減少症（9.9%）、発熱性好中球減少症（4.7%）等があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（0.5%）

異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩水、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.6参照]

11.1.7 低γグロブリン血症（22.5%）

異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の兆候等に対する観察を十分に行うこと。[8.7参照]

11.1.8 間質性肺炎患（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上10%未満	5%未満	頻度不明
代謝および 栄養障害			低リン血症、食欲減退、 低マグネシウム血症、低 カリウム血症、低アルブ ミン血症、低カルシウム 血症、低ナトリウム血症、 高アマラーゼ血症	高カルシウム血症、 高カリウム血症、低 血糖
血管障害			高血圧、出血、低血圧	
呼吸器、 胸郭および 縦隔障害		咳嗽	呼吸困難、低酸素症	
胃腸障害	下痢	悪心、嘔吐	腹痛、便秘	
皮膚および 皮下組織障害			発疹、そう痒症	
筋骨格系および 結合組織障害	筋骨格痛		筋痙攣	
一般・全身障害 および投与部位 の状態	注射部位反応 （37.2%）、疲労、 発熱	疼痛	浮腫	
臨床検査		トランスアミナーゼ 上昇	血中ALP増加、γ-グル タミルトランスフェラー ゼ増加、リパーゼ増加、 血中クレアチニン増加	

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30mgは漸増用量1（0.06mg/kg）及び漸増用量2（0.3mg/kg）の投与のみに、本剤皮下注153mg は治療用量（1.5mg/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。

14.1.3 本剤は、無菌環境下において操作すること。

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

14.1.5 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。

14.1.6 薬液入りシリンジを直ちに使用しない場合は、最長20時間、2～8℃又は室温（15℃～30℃）で保存することができる。20時間経過後は廃棄すること。

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こと。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 腹部皮下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、硬結又は癰瘍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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

〈テフベイリ皮下注30mg〉 3mL【1バイアル】

〈テフベイリ皮下注153mg〉 1.7mL【1バイアル】

● 電子添文の改訂にご留意ください。

● 詳細は電子添文をご参照ください。

〈GS1バーコード〉

「添文ナビ®」アプリで本バーコードを読み取ることで、

最新の電子添文情報等を閲覧できます。

テフベイリ皮下注30mg

テフベイリ皮下注153mg



(01)04987672065079



(01)04987672066083

製造販売元（輸入）（文献請求先・製品情報お問い合わせ先）

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

<https://www.janssen.com/japan/>

<https://www.janssenpro.jp>（医療関係者向けサイト）

2025年3月改訂（第1版）

<製品のお問い合わせ先>

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

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

当社製品について：0120-183-275

担当MRへの連絡・資材請求：0120-118-512

(土・日・祝日および会社休日を除く)

医療関係者向けサイト <https://www.janssenpro.jp>