テクベイリ皮下注 153 mg
テクベイリ皮下注 30 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。また，本申請に関する品質試験，非臨床試験，及び臨床試験の一覧をそれぞれ，表 1.5-2，表 1.5-3 及び表 1.5-4 に示す。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD 1.5 項の内容	CTD 第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果
多発性骨髄腫の臨床的／病態生理学的側面及び治療の現状，並びに本薬開発の科学的根拠	2.5.1.2 開発の科学的根拠
開発の経緯	2.5.1.3 臨床開発経緯
申請効能又は効果に対する有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 品質試験の一覧

試験項目		実施時期
規格及び試験方法，分析法バリデーション		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
安定性	原薬	20[redacted]年[redacted]月～継続中
	製剤	20[redacted]年[redacted]月～継続中

表 1.5-3 非臨床試験の一覧

試験項目		実施時期
薬理試験	効力を裏付ける試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	安全性薬理試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
薬物動態試験	分析法	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
毒性試験	反復投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	局所刺激性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	その他の毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 1.5-4 臨床試験の一覧

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
I/II	海外	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	64007957MMY1001（評価資料）	2017 年[redacted]月[redacted]日～実施中
I/II	国内	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者	64007957MMY1002（評価資料）	2021 年 2 月[redacted]日～実施中

1.6　外国における使用状況等に関する資料

テクリスタマブは relapsed and refractory multiple myeloma の適応で欧州連合（EU）において 2022 年 8 月 23 日に初めて承認され，続いて米国において 2022 年 10 月 25 日に承認された。2024 年 10 月現在，EU 及び米国に加え，31 カ国（スイス，ブラジル，台湾，オーストラリア，韓国，英国，イスラエル，アルゼンチン，タイ，インド，シンガポール，カナダ，ペルー，サウジアラビア，香港，エジプト，メキシコ，グアテマラ，パナマ，ドミニカ共和国，コスタリカ，クウェート，アラブ首長国連邦，カタール，セルビア，オマーン，中国，バーレーン，モンテネグロ，マカオ，シリア）において同適応症で承認されている。

EU 及び米国における本剤の承認状況の概要を表 1.6-1 及び 1.6-2 に示す。

また，外国の添付文書〔SmPC（EU）及び USPI（米国）〕，並びに企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1 EU におけるテクリスタマブの承認状況

<table>
<tr><td>販売名</td><td>TECVAYLI 10 mg/mL solution for injection
TECVAYLI 90 mg/mL solution for injection</td></tr>
<tr><td>承認時期</td><td>2022 年 8 月</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>注射剤
テクベイリ注射用 10 mg/mL 溶液
本剤は 3 mL 中にテクリスタマブとして 30 mg（10 mg/mL）を含有する。
テクベイリ注射用 90 mg/mL 溶液
本剤は 1.7 mL 中にテクリスタマブとして 153 mg（90 mg/mL）を含有する。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>免疫調節剤，プロテアソーム阻害剤，抗 CD38 抗体を含む少なくとも 3 種類の治療歴があり，かつ最後の治療で病勢進行が認められた再発難治性の成人多発性骨髄腫成人患者に対する単剤療法</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>推奨投与スケジュール
本剤の推奨投与スケジュールを下表に示す。本剤の推奨用量は先行して 0.06 mg/kg 及び 0.3 mg/kg のステップアップ投与を行い，1.5 mg/kg を週 1 回皮下注射 (SC)を行う。少なくとも 6 ヵ月間完全奏効またはそれ以上の効果が認められた患者では投与頻度を減らして二週間ごとに 1.5 mg/kg SC を投与することを考慮してもよい。

サイトカイン放出症候群（CRS）の発現頻度及び重症度を軽減させるため，表に示すステップアップ投与スケジュールに従って投与を開始すること。CRS のリスクがあるため，患者には医療施設の近くにとどまるよう指導し，本剤のステップアップ投与スケジュール内の全ての投与において，投与後 48 時間は症状の観察を行うこと。

治療開始時に推奨される用量や投与スケジュールを守らなかった場合や投与が遅れた際に治療を再開した場合では，作用機序に関連した有害反応，特に CRS の頻度や重症度が増加することがある。

<table>
<tr><td colspan="4">テクベイリ推奨投与スケジュール</td></tr>
<tr><td>投与スケジュール</td><td>日</td><td colspan="2">投与量 a</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ステップアップ投与スケジュール b</td><td>1 日目</td><td>ステップアップ用量 1</td><td>0.06 mg/kg 皮下単回投与</td></tr>
<tr><td>3 日目 c</td><td>ステップアップ用量 2</td><td>0.3 mg/kg 皮下単回投与</td></tr>
<tr><td>5 日目 d</td><td>初回維持用量</td><td>1.5 mg/kg 皮下単回投与</td></tr>
<tr><td>毎週投与スケジュール b</td><td>初回維持用量投与後 1 週後，以降は 1 週毎 e</td><td>以降の維持用量</td><td>1.5 mg/kg 皮下週一回</td></tr>
<tr><td colspan="4">少なくとも 6 ヵ月間完全奏効またはそれ以上の効果が得られた患者</td></tr>
<tr><td>隔週投与スケジュール（2 週間に 1 回）b</td><td colspan="3">投与頻度を隔週 1.5 mg/kg 皮下投与に減らすことを考慮する。</td></tr>
</table>
a：用量は実際の体重に基づき，皮下投与すること。
b：投与延期後の本剤の再開に関する推奨事項については，SmPC 本文を参照のこと。
c：ステップアップ用量 2 は，ステップアップ用量 1 の 2~7 日後に投与することができる。
d：初回維持用量は，ステップアップ用量 2 の 2~7 日後に投与することができる。本投与が維持用量（1.5 mg/kg）の初回投与である。
e：毎週の維持用量投与の間隔は最低 5 日間とすること。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>テクリスタマブまたは SmPC に示す添加剤のいずれかに対する過敏症</td></tr>
<tr><td>警告及び使用上の注意</td><td>トレーサビリティ
生物由来医薬品のトレーサビリティを向上させるためには投与された製品の名称及びロット番号を明確に記録すること。</td></tr>
</table>

	CRS 本剤を投与された患者において致死的又は致死的な反応を含む CRS があらわれることがある。 CRS の臨床徴候および症状には，発熱，低酸素症，悪寒，低血圧，頻脈，頭痛，肝酵素の上昇などがあるが，これらに限定されない。生命を脅かす可能性のある CRS の合併症には，心機能障害，成人呼吸窮迫症候群，神経毒性，腎不全および/または肝不全，播種性血管内凝固症候群 (DIC) などがある。 CRS の発現リスクを低下させるために本剤による治療はステップアップ投与スケジュールに従って開始すること。ステップアップ投与スケジュールの各投与前に治療前投薬（副腎皮質ステロイド，抗ヒスタミン剤，解熱剤）を行う必要がある。 以下のような患者には投与後 48 時間のモニタリングのため医療施設の近くにとどまるよう指導すること。 ● 本剤のステップアップ投与スケジュール期間内で（CRS に対して）何らかの薬剤の投与を受けた場合 ● Grade 2 以上の CRS を経験した後に本剤の投与を受ける場合 前回の投与後に CRS を発現した患者には，次投与前に前治療薬の投与を行うことこと。 CRS が疑われる場合には副作用が消失するまで本剤の投与を控えるか重症度に応じて恒久的に中止すること。 CRS の徴候または症状が生じた場合には医療機関を受診するよう患者に助言すること。最初に CRS の徴候が現れた場合には，直ちに入院の要否の評価を行うこと。SmPC に示す重症度に基づき支持療法，トシリズマブ及び/又はコルチコステロイドによる治療を開始すべきである。また，骨髄系増殖因子，特に顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）の使用は CRS 症状を悪化させる可能性があるため， CRS 発現期間中は避けるべきである。CRS が SmPC に示す回復に至るまで，本剤の投与を中止すること。 CRS の管理 CRS は臨床症状に基づいて同定すること。患者は発熱，低酸素症及び低血圧の他の原因について評価及び治療を受ける必要がある。 CRS が疑われる場合には有害反応が消失するまで本剤の投与を中止すること 。 CRS は SmPC に示す推奨事項に従って管理すること。CRS に対する支持療法（解熱剤，輸液，昇圧剤，酸素補給等を含むがこれらに限定されない）を適宜実施すべきである。肺機能，心機能，腎機能及び肝機能に加え，DIC，血液学的パラメータをモニタリングするための臨床検査を考慮すること。 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む神経毒性 本剤の投与後に，ICANS を含む重篤又は致死的な神経毒性があらわれることがある。 本剤による治療中は神経毒性の徴候または症状をモニタリングし速やかに治療すること。 ICANS の徴候または症状が生じた場合には医療機関を受診するよう患者に助言すること。最初に ICANS の徴候が現れた場合には，直ちに患者の評価を行い重症度に応じて治療を行うこと。 Grade 2 以上の ICANS を発現した患者又は前回の投与後に Grade 3 の ICANS を初めて発現した患者に対しては投与後 48 時間のモニタリングのため医療施設の近くにとどまるよう指導すること。 ICANS 及びその他の神経毒性に対しては SmPC に示すとおり本剤の投与を中止すること。ICANS が発現する可能性があるため，本剤のステップアップ投与中及び投与終了後 48 時間並びに神経学的症状が新たに発現した場合は運転及び重機の操作等を行わないよう患者に指導すること。 神経毒性の管理 ICANS を含む神経毒性の徴候がみられた時点で，神経学的評価を考慮し神経症状の他の原因を除外すること。副作用が消失するまで本剤の投与を中止すること。重度または生命を脅かす神経毒性に対しては集中治療および支持療法を行うべきである。神経毒性（例えば，CRS 併発の有無に関わらない ICANS）の一般的管理を SmPC に要約する。 感染症 本剤を投与された患者において，重篤，生命を脅かす又は致死的な感染症が報告されている。本剤投与中に新たなウイルス感染又は再活性化が認められた。進行性多巣性白質脳症（PML）も本剤投与中に発現した。 本剤投与開始前及び投与中は感染症の徴候及び症状を観察し適切な治療を行うこと。地域の施設ガイドラインに従って予防的抗菌薬の投与を行うこと。 活動性感染症患者にはステップアップ投与を行わないこと。その後の投与については SmPC に示すように投与を中止すること。 B 型肝炎ウイルス再活性化 B 細胞を標的とした医薬品を投与された患者において，B 型肝炎ウイルスの再活性化が起こる場合があり，場合によっては劇症肝炎，肝不全，死亡に至ることがある。本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも 6 ヵ月間は HBV 再活性化の臨床所見及び検査所見をモニタリングすること。 本剤投与中に HBV 再活性化が認められた場合には SmPC に示すように本剤の投与を中止し各施設のガイドラインに従って管理すること。

	低ガンマグロブリン血症 低ガンマグロブリン血症が本剤投与患者で認められている。 本剤投与中は免疫グロブリン値を観察すること。39%の患者で低ガンマグロブリン血症の治療に静注又は皮下注での免疫グロブリン療法が用いられた。感染予防策，抗菌薬または抗ウイルス薬の予防投与，免疫グロブリン補充療法など各施設のガイドラインに従って治療を行うこと。 ワクチン 本剤の服用によりワクチンに対する免疫反応が低下するおそれがある。 本剤投与中又は投与後の生ウイルスワクチン接種の安全性は検討されていない。治療開始前 4 週間以上，治療中及び治療後少なくとも 4 週間は，生ウイルスワクチンの接種は推奨されない。 好中球減少症 本剤の投与により好中球減少症及び発熱性好中球減少症が認められている。 ベースライン時および治療中は定期的に全血球数をモニタリングすること。支持療法は各施設のガイドラインに従って行うこと。 好中球減少症の患者では感染の徴候をモニタリングすべきである。本剤の投与は SmPC に示すように中止すること。 添加剤 本剤は用量あたり 1 mmol (23 mg) 未満のナトリウムを含んでおり，実質的に「ナトリウムフリー」である。

表 1.6-2 米国におけるテクリスタマブの承認状況

販売名	TECVAYLI® (teclistamab-cqyv) injection, for subcutaneous use
承認時期	2022 年 10 月
警告	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）を含む神経毒性 完全な枠付き警告文については，USPI を参照のこと。 生命を脅かす又は致死的な反応を含む CRS が本剤の投与を受けた患者に発現することがある。CRS のリスクを低減するために，本剤のステップアップ投与スケジュールを用いた治療を開始すること。CRS が消失するまで本剤の投与を中止するか，重症度に応じて恒久的に中止すること。 ICANS 及び重篤で生命を脅かす反応を含む神経毒性が本剤の投与を受けた患者に起こる可能性がある。治療中は ICANS を含む神経毒性の徴候または症状について患者をモニタリングすること。神経毒性が消失するまで本剤の投与を中止するか重症度に応じて恒久的に中止すること。 本剤は本剤及び TALVEY のリスク評価・リスク緩和戦略（Risk Evaluation and Mitigation Strategy：REMS）と呼ばれる限定プログラムを通じてのみ利用可能である。
剤型・含量	注射剤 単回投与バイアル 30 mg/3 mL (10 mg/mL) 単回投与バイアル 153 mg/1.7 mL (90 mg/mL)
効能・効果	プロテアソーム阻害剤，免疫調節剤および抗 CD38 モノクローナル抗体を含む少なくとも 4 ラインの治療を受けた，再発又は難治性多発性骨髄腫の成人患者の治療
用法・用量	テクベイリ推奨投与スケジュール 投与スケジュール：日：投与量 ステップアップ投与スケジュール：1 日目：ステップアップ用量 1：0.06 mg/kg ステップアップ投与スケジュール：4 日目[a]：ステップアップ用量 2：0.3 mg/kg ステップアップ投与スケジュール：7 日目[b]：初回治療用量：1.5 mg/kg 毎週投与スケジュール[a]：初回投与後 1 週後，以降は 1 週毎：以降の治療用量：1.5 mg/kg 週一回 完全奏効またはそれ以上の効果が得られ，6 ヵ月間以上維持した患者 隔週 (2 週間毎) 投与スケジュール[a]：1.5 mg/kg を 2 週間間隔で投与してもよい。 a：ステップアップ用量 2 はステップアップ用量 1 の 2~4 日後に投与することができる。また有害反応の消失を考慮してステップアップ用量 1 の 7 日後までに投与することができる。 b：初回投与はステップアップ 2 の 2~4 日後に行い副作用の消失を考慮してステップアップ 2 の 7 日後までに行うことができる。 ● 皮下注射専用 ● ステップアップ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。 ● 推奨される前投薬は行うこと。 ● 所定の重量範囲に応じて投与量を決定すること。 ● 製剤及び投与方法については USPI 全文を参照すること。
禁忌	なし

警告及び使用上の注意	肝毒性：死亡を含む肝毒性を引き起こす可能性がある。ベースライン時および臨床的必要に応じて治療中に肝酵素およびビリルビンをモニタリングすること。 感染症：重度，生命を脅かす，または致死的な感染症を引き起こす可能性がある。感染の徴候および症状について患者をモニタリングし適切に治療すること。ステップアップ投与スケジュール中に活動性の感染症を有する患者では投与を中止すること。 好中球減少症：ベースライン時および治療中定期的に全血球数をモニタリングすること。 過敏症及びその他の投与反応：全身投与に伴う反応及び局所注射部位反応があらわれることがある。重症度に応じて中止または恒久的中止を考慮すること。 胚・胎児毒性：胎児に有害な影響を及ぼすおそれがある。生殖能力のある女性には胎児への潜在的なリスクと効果的な避妊を行うよう助言すること。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

TRADENAME (teclistamab)

[redacted] 20[redacted]

Version [redacted]

[redacted]

1～33頁は非公開のため省略

Confidentiality Statement

The information in this document contains trade secrets and commercial information that are privileged or confidential and may not be disclosed unless such disclosure is required by applicable law or regulations. In any event, persons to whom the information is disclosed must be informed that the information is *privileged* or *confidential* and may not be further disclosed by them. These restrictions on disclosure will apply equally to *all* future information supplied to you which is indicated as *privileged* or *confidential*.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TECVAYLI safely and effectively. See full prescribing information for TECVAYLI.

TECVAYLI® (teclistamab-cqyv) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2022

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and NEUROLOGIC TOXICITY including IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME
See full prescribing information for complete boxed warning.

Cytokine release syndrome (CRS), including life-threatening or fatal reactions, can occur in patients receiving TECVAYLI. Initiate treatment with TECVAYLI step-up dosing schedule to reduce risk of CRS. Withhold TECVAYLI until CRS resolves or permanently discontinue based on severity. (2.1, 2.4, 5.1)

Neurologic toxicity, including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) and serious and life-threatening reactions, can occur in patients receiving TECVAYLI. Monitor patients for signs or symptoms of neurologic toxicity, including ICANS, during treatment. Withhold TECVAYLI until neurologic toxicity resolves or permanently discontinue based on severity. (2.4, 5.2)

TECVAYLI is available only through a restricted program called the TECVAYLI and TALVEY Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). (5.3)

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Dosage and Administration, Recommended Dosage (2.1)	2/2024
Dosage and Administration, Restarting TECVAYLI after Dosage Delay (2.3)	2/2024
Dosage and Administration, Preparation and Administration (2.5)	2/2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------

TECVAYLI is a bispecific B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CD3 T-cell engager indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least four prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody.

This indication is approved under accelerated approval based on response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s). (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

TECVAYLI Recommended Dosing Schedule (2.1)

Dosing Schedule	Day	Dose	
All Patients			
Step-up Dosing Schedule	Day 1	Step-up dose 1	0.06 mg/kg
	Day 4[a]	Step-up dose 2	0.3 mg/kg
	Day 7[b]	First treatment dose	1.5 mg/kg
Weekly Dosing Schedule	One week after first treatment dose and weekly thereafter	Subsequent treatment doses	1.5 mg/kg once weekly
Patients who have achieved and maintained a complete response or better for a minimum of 6 months			
Biweekly (every two weeks) dosing schedule	The dosing frequency may be decreased to 1.5 mg/kg every two weeks		

[a] Step-up dose 2 may be given between 2 to 4 days after step-up dose 1 and may be given up to 7 days after step-up dose 1 to allow for resolution of adverse reactions.
[b] First treatment dose may be given between 2 to 4 days after step-up dose 2 and may be given up to 7 days after step-up dose 2 to allow for resolution of adverse reactions.

- For subcutaneous injection only. (2.1)
- Patients should be hospitalized for 48 hours after administration of all doses within the TECVAYLI step-up dosing schedule. (2.1)
- Administer pretreatment medications as recommended. (2.2)
- Refer to Tables 7, 8, and 9 to determine the dosage based on predetermined weight ranges. (2.5)
- See Full Prescribing Information for instructions on preparation and administration. (2.5)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Injection
- 30 mg/3 mL (10 mg/mL) in a single-dose vial (3)
- 153 mg/1.7 mL (90 mg/mL) in a single-dose vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Hepatotoxicity: Can cause hepatotoxicity, including fatalities. Monitor liver enzymes and bilirubin at baseline and during treatment as clinically indicated. (5.4)
- Infections: Can cause severe, life-threatening, or fatal infections. Monitor patients for signs and symptoms of infection and treat appropriately. Withhold in patients with active infection during the step-up dosing schedule. (2.4, 5.5)
- Neutropenia: Monitor complete blood cell counts at baseline and periodically during treatment. (5.6)
- Hypersensitivity and Other Administration Reactions: Systemic administration-related reactions and local injection site reactions can occur. Withhold or consider permanent discontinuation based on severity. (2.4, 5.7)
- Embryo-Fetal Toxicity: May cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to the fetus and to use effective contraception. (5.8, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (≥20%) are pyrexia, cytokine release syndrome, musculoskeletal pain, injection site reaction, fatigue, upper respiratory tract infection, nausea, headache, pneumonia, and diarrhea.
The most common Grade 3 to 4 laboratory abnormalities (≥20%) are decreased lymphocytes, decreased neutrophils, decreased white blood cells, decreased hemoglobin, and decreased platelets. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Biotech, Inc. at 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 2/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME AND NEUROLOGIC TOXICITY INCLUDING IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Recommended Pretreatment Medications
2.3 Restarting TECVAYLI after Dosage Delay
2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.5 Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cytokine Release Syndrome
5.2 Neurologic Toxicity including ICANS
5.3 TECVAYLI and TALVEY REMS
5.4 Hepatotoxicity
5.5 Infections
5.6 Neutropenia
5.7 Hypersensitivity and Other Administration Reactions
5.8 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and NEUROLOGIC TOXICITY including IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME

Cytokine release syndrome (CRS), including life-threatening or fatal reactions, can occur in patients receiving TECVAYLI. Initiate treatment with TECVAYLI step-up dosing schedule to reduce risk of CRS. Withhold TECVAYLI until CRS resolves or permanently discontinue based on severity *[see Dosage and Administration (2.1, 2.4) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Neurologic toxicity, including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) and serious and life-threatening reactions, can occur with TECVAYLI. Monitor patients for signs or symptoms of neurologic toxicity, including ICANS, during treatment. Withhold TECVAYLI until neurologic toxicity resolves or permanently discontinue based on severity *[see Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.2)]*.

Because of the risk of CRS and neurologic toxicity, including ICANS, TECVAYLI is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the TECVAYLI and TALVEY REMS *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

TECVAYLI is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least four prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody.

This indication is approved under accelerated approval based on response rate *[see Clinical Studies (14)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

For subcutaneous injection only.

The recommended dosing schedule for TECVAYLI is provided in Table 1. The recommended dosage of TECVAYLI is step-up doses of 0.06 mg/kg and 0.3 mg/kg followed by 1.5 mg/kg once weekly until disease progression or unacceptable toxicity. In patients who have achieved and maintained a complete response or better for a minimum of 6 months, the dosing frequency may be decreased to 1.5 mg/kg every two weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

Administer pretreatment medications prior to each dose of the TECVAYLI step-up dosing schedule, which includes step-up dose 1, step-up dose 2, and the first treatment dose as described in Table 1 *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Administer TECVAYLI subcutaneously according to the step-up dosing schedule in Table 1 to reduce the incidence and severity of cytokine release syndrome (CRS). Due to the risk of CRS and neurologic toxicity, including ICANS, patients should be hospitalized for 48 hours after

administration of all doses within the TECVAYLI step-up dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

Table 1: TECVAYLI Dosing Schedule

Dosing schedule	Day	Dose	
All Patients			
Step-up dosing schedule[a]	Day 1	Step-up dose 1	0.06 mg/kg
	Day 4[b]	Step-up dose 2	0.3 mg/kg
	Day 7[c]	First treatment dose	1.5 mg/kg
Weekly dosing schedule[a]	One week after first treatment dose and weekly thereafter	Subsequent treatment doses	1.5 mg/kg once weekly
Patients who have achieved and maintained a complete response or better for a minimum of 6 months			
Biweekly (every two weeks) dosing schedule[a]	The dosing frequency may be decreased to 1.5 mg/kg every two weeks.		

[a] See Table 2 for recommendations on restarting TECVAYLI after dose delays *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

[b] Step-up dose 2 may be given between 2 to 4 days after step-up dose 1 and may be given up to 7 days after step-up dose 1 to allow for resolution of adverse reactions.

[c] First treatment dose may be given between 2 to 4 days after step-up dose 2 and may be given up to 7 days after step-up dose 2 to allow for resolution of adverse reactions.

Refer to Tables 7, 8, and 9 to determine the dosage based on predetermined weight ranges *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

2.2 Recommended Pretreatment Medications

Administer the following pretreatment medications 1 to 3 hours before each dose of the TECVAYLI step-up dosing schedule, which includes step-up dose 1, step-up dose 2, and the first treatment dose (see Table 1), to reduce the risk of CRS *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*.

- Corticosteroid (oral or intravenous dexamethasone 16 mg)
- Histamine-1 (H1) receptor antagonist (oral or intravenous diphenhydramine 50 mg or equivalent)
- Antipyretics (oral or intravenous acetaminophen 650 mg to 1,000 mg or equivalent)

Administration of pretreatment medications may be required prior to administration of subsequent doses of TECVAYLI in the following patients:

- Patients who repeat doses within the TECVAYLI step-up dosing schedule following a dose delay *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
- Patients who experienced CRS following the prior dose of TECVAYLI *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Prophylaxis for Herpes Zoster Reactivation

Prior to starting treatment with TECVAYLI, consider initiation of antiviral prophylaxis to prevent herpes zoster reactivation per guidelines.

2.3 Restarting TECVAYLI after Dosage Delay

If a dose of TECVAYLI is delayed, restart therapy based on the recommendations in Table 2 and resume the treatment schedule accordingly *[see Dosage and Administration (2.1)]*. Administer pretreatment medications as indicated in Table 2. Due to the risk of CRS and neurologic toxicity, including ICANS, patients should be hospitalized for 48 hours after administration of all doses within the TECVAYLI step-up dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

Table 2: Recommendations for Restarting Therapy with TECVAYLI After Dose Delay

Last dose administered	Time since the last dose administered	Action
Step-up dose 1	More than 7 days	Restart TECVAYLI step-up dosing schedule at step-up dose 1 (0.06 mg/kg).[a]
Step-up dose 2	8 days to 28 days	Repeat step-up dose 2 (0.3 mg/kg)[a] and continue TECVAYLI step-up dosing schedule.
	More than 28 days[b]	Restart TECVAYLI step-up dosing schedule at step-up dose 1 (0.06 mg/kg).[a]
Any treatment dose	28 days or less	Continue TECVAYLI at last treatment dose and schedule (1.5 mg/kg once weekly or 1.5 mg/kg every two weeks; see Table 1).
	More than 28 days[b]	Restart TECVAYLI step-up dosing schedule at step-up dose 1 (0.06 mg/kg).[a]

[a] Administer pretreatment medications prior to TECVAYLI dose and monitor patients accordingly *[see Dosage and Administration (2.2, 2.5)]*.

[b] Consider benefit-risk of restarting TECVAYLI in patients who require a dose delay of more than 28 days due to an adverse reaction.

2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Dosage reductions of TECVAYLI are not recommended.

Dosage delays may be required to manage toxicities related to TECVAYLI *[see Warnings and Precautions (5)]*.

See Tables 3, 4, and 5 for recommended actions for adverse reactions of CRS, neurologic toxicity, and ICANS. See Table 6 for recommended actions for other adverse reactions following administration of TECVAYLI.

Management of CRS, Neurologic Toxicity and ICANS

Cytokine Release Syndrome (CRS)

Management recommendations for CRS are summarized in Table 3.

Identify CRS based on clinical presentation *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Evaluate and treat other causes of fever, hypoxia, and hypotension.

If CRS is suspected, withhold TECVAYLI until CRS resolves. Manage according to the recommendations in Table 3 and consider further management per current practice guidelines. Administer supportive therapy for CRS, which may include intensive care for severe or life-threatening CRS. Consider laboratory testing to monitor for disseminated intravascular coagulation (DIC), hematology parameters, as well as pulmonary, cardiac, renal, and hepatic function.

Table 3: Recommendations for Management of Cytokine Release Syndrome

Grade[a]	Presenting Symptoms	Actions
Grade 1	Temperature ≥100.4°F (38°C)[b]	• Withhold TECVAYLI until CRS resolves. • Administer pretreatment medications prior to next dose of TECVAYLI.[c]
Grade 2	Temperature ≥100.4°F (38°C)[b] with: Hypotension responsive to fluids and not requiring vasopressors, and/or, Oxygen requirement of low-flow nasal cannula[d] or blow-by.	• Withhold TECVAYLI until CRS resolves. • Administer pretreatment medications prior to next dose of TECVAYLI.[c] • Patients should be hospitalized for 48 hours following the next dose of TECVAYLI *[see Dosage and Administration (2.1)]*.[c]
Grade 3	Temperature ≥100.4°F (38°C)[b] with: Hypotension requiring one vasopressor with or without vasopressin, and/or, Oxygen requirement of high-flow nasal cannula[d], facemask, non-rebreather mask, or Venturi mask.	First Occurrence of Grade 3 CRS with Duration Less than 48 Hours: • Withhold TECVAYLI until CRS resolves. • Provide supportive therapy, which may include intensive care. • Administer pretreatment medications prior to next dose of TECVAYLI.[c] • Patients should be hospitalized for 48 hours following the next dose of TECVAYLI *[see Dosage and Administration (2.1)]*.[c]
		Recurrent Grade 3 CRS or Grade 3 CRS with Duration 48 Hours or Longer: • Permanently discontinue TECVAYLI. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.
Grade 4	Temperature ≥100.4°F (38°C)[b] with: Hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin), and/or, Oxygen requirement of positive pressure (e.g., continuous positive airway pressure (CPAP), bilevel positive airway pressure (BiPAP), intubation, and mechanical ventilation).	• Permanently discontinue TECVAYLI. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

[a] Based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019 grading for CRS.

[b] Attributed to CRS. Fever may not always be present concurrently with hypotension or hypoxia as it may be masked by interventions such as antipyretics or anticytokine therapy.

[c] See Table 2 for recommendations on restarting TECVAYLI after dose delays *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

[d] Low-flow nasal cannula is ≤6 L/min, and high-flow nasal cannula is >6 L/min.

Neurologic Toxicity and ICANS

Management recommendations for neurologic toxicity and ICANS are summarized in Tables 4 and 5.

At the first sign of neurologic toxicity, including ICANS, withhold TECVAYLI and consider neurology evaluation. Rule out other causes of neurologic symptoms. Provide supportive therapy, which may include intensive care, for severe or life-threatening neurologic toxicities, including ICANS *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Manage ICANS according to the recommendations in Table 5 and consider further management per current practice guidelines.

Table 4: Recommendations for Management of Neurologic Toxicity (excluding ICANS)

Adverse Reaction	Severity[a]	Actions
Neurologic Toxicity[a] (excluding ICANS)	Grade 1	• Withhold TECVAYLI until neurologic toxicity symptoms resolve or stabilize.[b]
	Grade 2 Grade 3 (First occurrence)	• Withhold TECVAYLI until neurologic toxicity symptoms improve to Grade 1 or less.[b] • Provide supportive therapy.
	Grade 3 (Recurrent) Grade 4	• Permanently discontinue TECVAYLI. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

[a] Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.03.

[b] See Table 2 for recommendations on restarting TECVAYLI after dose delays *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Table 5: Recommendations for Management of Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome

Grade[a]	Presenting Symptoms[b]	Actions
Grade 1	ICE score 7-9[c], or depressed level of consciousness[d]: awakens spontaneously.	• Withhold TECVAYLI until ICANS resolves.[e] • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management, including consideration for starting non-sedating, anti-seizure medicines for seizure prophylaxis.

Grade 2	ICE score 3-6[c], or depressed level of consciousness[d]: awakens to voice.	• Withhold TECVAYLI until ICANS resolves. • Administer dexamethasone[f] 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less then taper. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management, including consideration for starting non-sedating, anti-seizure medicines for seizure prophylaxis. • Patients should be hospitalized for 48 hours following the next dose of TECVAYLI *[see Dosage and Administration (2.1)]*.[e]
Grade 3	ICE score 0-2[c], or depressed level of consciousness[d]: awakens only to tactile stimulus, or seizures[d], either: • any clinical seizure, focal or generalized, that resolves rapidly, or • non-convulsive seizures on electroencephalogram (EEG) that resolve with intervention, or raised intracranial pressure: focal/local edema on neuroimaging[d].	First Occurrence of Grade 3 ICANS: • Withhold TECVAYLI until ICANS resolves. • Administer dexamethasone[f] 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management, including consideration for starting non-sedating, anti-seizure medicines for seizure prophylaxis. • Provide supportive therapy, which may include intensive care. • Patients should be hospitalized for 48 hours following the next dose of TECVAYLI *[see Dosage and Administration (2.1)]*.[e]
		Recurrent Grade 3 ICANS: • Permanently discontinue TECVAYLI • Administer dexamethasone[f] 10 mg intravenously and repeat dose every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management, including consideration for starting non-sedating, anti-seizure medicines for seizure prophylaxis. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

Grade 4	ICE score 0[c], or depressed level of consciousness[d]: either: • patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse, or • stupor or coma, or seizures[d], either: • life-threatening prolonged seizure (>5 minutes), or • repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between, or motor findings[d]: • deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis, or raised intracranial pressure/cerebral edema[d], with signs/symptoms such as: • diffuse cerebral edema on neuroimaging, or • decerebrate or decorticate posturing, or • cranial nerve VI palsy, or • papilledema, or • Cushing's triad.	• Permanently discontinue TECVAYLI. • Administer dexamethasone[f] 10 mg intravenously and repeat dose every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Alternatively, consider administration of methylprednisolone 1,000 mg per day intravenously and continue methylprednisolone 1,000 mg per day intravenously for 2 or more days. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with neurologist and other specialists for further evaluation and management, including consideration for starting non-sedating, anti-seizure medicines for seizure prophylaxis. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

[a] Based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019 grading for ICANS.

[b] Management is determined by the most severe event, not attributable to any other cause.

[c] If patient is arousable and able to perform Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Assessment, assess: **Orientation** (oriented to year, month, city, hospital = 4 points); **Naming** (name 3 objects, e.g., point to clock, pen, button = 3 points); **Following Commands** (e.g., "show me 2 fingers" or "close your eyes and stick out your tongue" = 1 point); **Writing** (ability to write a standard sentence = 1 point; and **Attention** (count backwards from 100 by ten = 1 point). If patient is unarousable and unable to perform ICE Assessment (Grade 4 ICANS) = 0 points.

[d] Not attributable to any other cause.

[e] See Table 2 for recommendations on restarting TECVAYLI after dose delays *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

[f] All references to dexamethasone administration are dexamethasone or equivalent.

Table 6: Recommended Dosage Modifications for Other Adverse Reactions

Adverse Reactions	Severity	Actions
Infections[a] *[see Warnings and Precautions (5.5)]*	All Grades	• Withhold TECVAYLI in patients with active infection during the step-up dosing schedule.[b]
	Grade 3	• Withhold subsequent treatment doses of TECVAYLI (i.e., doses administered after TECVAYLI step-up dosing schedule) until infection improves to Grade 1 or less.[b]
	Grade 4	• Consider permanent discontinuation of TECVAYLI. • If TECVAYLI is not permanently discontinued, withhold subsequent treatment doses of TECVAYLI (i.e., doses administered after TECVAYLI step-up dosing schedule) until infection improves to Grade 1 or less.[b]
Hematologic Toxicities *[see Warnings and Precautions (5.6) and Adverse Reactions (6.1)]*	Absolute neutrophil count less than 0.5×10^9/L	• Withhold TECVAYLI until absolute neutrophil count is 0.5×10^9/L or higher.[b]
	Febrile neutropenia	• Withhold TECVAYLI until absolute neutrophil count is 1×10^9/L or higher and fever resolves.[b]
	Hemoglobin less than 8 g/dL	• Withhold TECVAYLI until hemoglobin is 8 g/dL or higher.[b]
	Platelet count less than 25,000/mcL Platelet count between 25,000/mcL and 50,000/mcL with bleeding	• Withhold TECVAYLI until platelet count is 25,000/mcL or higher and no evidence of bleeding.[b]
Other Non-Hematologic Adverse Reactions[a] *[see Warnings and Precautions (5.4) and Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 3	• Withhold TECVAYLI until adverse reaction improves to Grade 1 or less.[b]
	Grade 4	• Consider permanent discontinuation of TECVAYLI. • If TECVAYLI is not permanently discontinued, withhold subsequent treatment doses of TECVAYLI (i.e., doses administered after TECVAYLI step-up dosing schedule) until adverse reaction improves to Grade 1 or less.[b]

[a] Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.03.

[b] See Table 2 for recommendations on restarting TECVAYLI after dose delays *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

2.5 Preparation and Administration

TECVAYLI is intended for subcutaneous use by a healthcare provider only.

TECVAYLI should be administered by a healthcare provider with adequate medical personnel and appropriate medical equipment to manage severe reactions, including CRS and ICANS *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

TECVAYLI is a clear to slightly opalescent, colorless to light yellow solution. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use if the solution is discolored, or cloudy, or if foreign particles are present.

TECVAYLI 30 mg/3 mL (10 mg/mL) vial and TECVAYLI 153 mg/1.7 mL (90 mg/mL) vial are supplied as ready-to-use solution that do not need dilution prior to administration.

Do not combine TECVAYLI vials of different concentrations to achieve treatment dose.

Use aseptic technique to prepare and administer TECVAYLI.

Preparation of TECVAYLI

Refer to the following reference tables for the preparation of TECVAYLI.

Refer to Tables 7, 8, and 9 below to determine the dosage based on predetermined weight ranges.

Use Table 7 to determine total dose, injection volume and number of vials required based on patient's actual body weight for step-up dose 1 using TECVAYLI 30 mg/3 mL (10 mg/mL) vial.

Table 7: Step-up Dose 1 (0.06 mg/kg) Injection Volumes using TECVAYLI 30 mg/3 mL (10 mg/mL) Vial

Patient Body Weight (kg)	Total Dose (mg)	Volume of Injection (mL)	Number of Vials (1 vial=3 mL)
35 to 39	2.2	0.22	1
40 to 44	2.5	0.25	1
45 to 49	2.8	0.28	1
50 to 59	3.3	0.33	1
60 to 69	3.9	0.39	1
70 to 79	4.5	0.45	1
80 to 89	5.1	0.51	1
90 to 99	5.7	0.57	1
100 to 109	6.3	0.63	1
110 to 119	6.9	0.69	1
120 to 129	7.5	0.75	1
130 to 139	8.1	0.81	1
140 to 149	8.7	0.87	1
150 to 160	9.3	0.93	1

Use Table 8 to determine total dose, injection volume and number of vials required based on patient's actual body weight for step-up dose 2 using TECVAYLI 30 mg/3 mL (10 mg/mL) vial.

Table 8: Step-up Dose 2 (0.3 mg/kg) Injection Volumes using TECVAYLI 30 mg/3 mL (10 mg/mL) Vial

Patient Body Weight (kg)	Total Dose (mg)	Volume of Injection (mL)	Number of Vials (1 vial=3 mL)
35 to 39	11	1.1	1
40 to 44	13	1.3	1
45 to 49	14	1.4	1
50 to 59	16	1.6	1
60 to 69	19	1.9	1
70 to 79	22	2.2	1
80 to 89	25	2.5	1
90 to 99	28	2.8	1
100 to 109	31	3.1	2
110 to 119	34	3.4	2
120 to 129	37	3.7	2
130 to 139	40	4	2
140 to 149	43	4.3	2
150 to 160	47	4.7	2

Use Table 9 to determine total dose, injection volume and number of vials required based on patient's actual body weight for the treatment dose using TECVAYLI 153 mg/1.7 mL (90 mg/mL) vial.

Table 9: Treatment Dose (1.5 mg/kg) Injection Volumes using TECVAYLI 153 mg/1.7 mL (90 mg/mL) Vial

Patient Body Weight (kg)	Total Dose (mg)	Volume of Injection (mL)	Number of Vials (1 vial=1.7 mL)
35 to 39	56	0.62	1
40 to 44	63	0.7	1
45 to 49	70	0.78	1
50 to 59	82	0.91	1
60 to 69	99	1.1	1
70 to 79	108	1.2	1
80 to 89	126	1.4	1
90 to 99	144	1.6	1
100 to 109	153	1.7	1
110 to 119	171	1.9	2
120 to 129	189	2.1	2
130 to 139	198	2.2	2
140 to 149	216	2.4	2
150 to 160	234	2.6	2

Remove the appropriate strength TECVAYLI vial from refrigerated storage [2°C to 8°C (36°F to 46°F)].

Once removed from refrigerated storage, equilibrate TECVAYLI to ambient temperature [15°C to 30°C (59°F to 86°F)] for at least 15 minutes. Do not warm TECVAYLI in any other way.

Once equilibrated, gently swirl the vial for approximately 10 seconds to mix. Do not shake.

Withdraw the required injection volume of TECVAYLI from the vial(s) into an appropriately sized syringe using a transfer needle.

Each injection volume should not exceed 2 mL. Divide doses requiring greater than 2 mL equally into multiple syringes.

TECVAYLI is compatible with stainless steel injection needles and polypropylene or polycarbonate syringe material.

Replace the transfer needle with an appropriately sized needle for injection.

Administration of TECVAYLI

Inject the required volume of TECVAYLI into the subcutaneous tissue of the abdomen (preferred injection site). Alternatively, TECVAYLI may be injected into the subcutaneous tissue at other sites (e.g., thigh). If multiple injections are required, TECVAYLI injections should be at least 2 cm apart.

Do not inject into tattoos or scars or areas where the skin is red, bruised, tender, hard or not intact.

Any unused product or waste material should be disposed in accordance with local requirements.

Storage

If the prepared dosing syringe(s) of TECVAYLI is not used immediately, store syringe(s) at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) or at ambient temperature 15°C to 30°C (59°F to 86°F) for a maximum of 20 hours. Discard syringe(s) after 20 hours, if not used.

Monitoring

Due to the risk of CRS and neurologic toxicity, including ICANS, patients should be hospitalized for 48 hours after administration of all doses within the TECVAYLI step-up dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.1) and Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection

- 30 mg/3 mL (10 mg/mL) clear to slightly opalescent, colorless to light yellow solution in a single-dose vial.
- 153 mg/1.7 mL (90 mg/mL) clear to slightly opalescent, colorless to light yellow solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cytokine Release Syndrome

TECVAYLI can cause cytokine release syndrome (CRS), including life-threatening or fatal reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In the clinical trial, CRS occurred in 72% of patients who received TECVAYLI at the recommended dose, with Grade 1 CRS occurring in 50% of patients, Grade 2 in 21%, and Grade 3 in 0.6%. Recurrent CRS occurred in 33% of patients. Most patients experienced CRS following step-up dose 1 (42%), step-up dose 2 (35%), or the initial treatment dose (24%). Less than 3% of patients developed first occurrence of CRS following subsequent doses of TECVAYLI. The median time to onset of CRS was 2 (range: 1 to 6) days after the most recent dose with a median duration of 2 (range: 1 to 9) days.

Clinical signs and symptoms of CRS included, but were not limited to, fever, hypoxia, chills, hypotension, sinus tachycardia, headache, and elevated liver enzymes (aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase elevation).

Initiate therapy according to TECVAYLI step-up dosing schedule to reduce risk of CRS *[see Dosage and Administration (2.1, 2.4)]*. Administer pretreatment medications to reduce risk of CRS and monitor patients following administration of TECVAYLI accordingly *[see Dosage and Administration (2.2, 2.4)]*.

At the first sign of CRS, immediately evaluate patient for hospitalization. Administer supportive care based on severity and consider further management per current practice guidelines. Withhold or permanently discontinue TECVAYLI based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

TECVAYLI is available only through a restricted program under a REMS *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

5.2 Neurologic Toxicity including ICANS

TECVAYLI can cause serious or life-threatening neurologic toxicity, including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In the clinical trial, neurologic toxicity occurred in 57% of patients who received TECVAYLI at the recommended dose, with Grade 3 or 4 neurologic toxicity occurring in 2.4% of patients. The most frequent neurologic toxicities were headache (25%), motor dysfunction (16%), sensory neuropathy (15%), and encephalopathy (13%).

With longer follow-up, Grade 4 seizure and fatal Guillain-Barré syndrome (one patient each) occurred in patients who received TECVAYLI.

In the clinical trial, ICANS was reported in 6% of patients who received TECVAYLI at the recommended dose *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Recurrent ICANS occurred in 1.8% of patients. Most patients experienced ICANS following step-up dose 1 (1.2%), step-up dose 2 (0.6%), or the initial treatment dose (1.8%). Less than 3% of patients developed first occurrence of ICANS following subsequent doses of TECVAYLI. The median time to onset of ICANS was 4 (range:

2 to 8) days after the most recent dose with a median duration of 3 (range: 1 to 20) days. The most frequent clinical manifestations of ICANS reported were confusional state and dysgraphia. The onset of ICANS can be concurrent with CRS, following resolution of CRS, or in the absence of CRS.

Monitor patients for signs and symptoms of neurologic toxicity during treatment. At the first sign of neurologic toxicity, including ICANS, immediately evaluate patient and provide supportive therapy based on severity. Withhold or permanently discontinue TECVAYLI based on severity per recommendations and consider further management per current practice guidelines *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Due to the potential for neurologic toxicity, patients receiving TECVAYLI are at risk of depressed level of consciousness *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Advise patients to refrain from driving or operating heavy or potentially dangerous machinery during and for 48 hours after completion of TECVAYLI step-up dosing schedule and in the event of new onset of any neurologic toxicity symptoms until neurologic toxicity resolves *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

TECVAYLI is available only through a restricted program under a REMS *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

5.3 TECVAYLI and TALVEY REMS

TECVAYLI is available only through a restricted program under a REMS called the TECVAYLI and TALVEY REMS because of the risks of CRS and neurologic toxicity, including ICANS *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

Notable requirements of the TECVAYLI and TALVEY REMS include the following:

- Prescribers must be certified with the program by enrolling and completing training.
- Prescribers must counsel patients receiving TECVAYLI about the risk of CRS and neurologic toxicity, including ICANS, and provide patients with Patient Wallet Card.
- Pharmacies and healthcare settings that dispense TECVAYLI must be certified with the TECVAYLI and TALVEY REMS program and must verify prescribers are certified through the TECVAYLI and TALVEY REMS program.
- Wholesalers and distributers must only distribute TECVAYLI to certified pharmacies or healthcare settings.

Further information about the TECVAYLI and TALVEY REMS program is available at www.TEC-TALREMS.com or by telephone at 1-855-810-8064.

5.4 Hepatotoxicity

TECVAYLI can cause hepatotoxicity, including fatalities. In patients who received TECVAYLI at the recommended dose in the clinical trial, there was one fatal case of hepatic failure. Elevated aspartate aminotransferase (AST) occurred in 34% of patients, with Grade 3 or 4 elevations in 1.2%. Elevated alanine aminotransferase (ALT) occurred in 28% of patients, with Grade 3 or 4

elevations in 1.8%. Elevated total bilirubin occurred in 6% of patients with Grade 3 or 4 elevations in 0.6%. Liver enzyme elevation can occur with or without concurrent CRS.

Monitor liver enzymes and bilirubin at baseline and during treatment as clinically indicated. Withhold TECVAYLI or consider permanent discontinuation of TECVAYLI based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.5 Infections

TECVAYLI can cause severe, life-threatening, or fatal infections. In patients who received TECVAYLI at the recommended dose in the clinical trial, serious infections, including opportunistic infections, occurred in 30% of patients, with Grade 3 or 4 infections in 35%, and fatal infections in 4.2% *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Monitor patients for signs and symptoms of infection prior to and during treatment with TECVAYLI and treat appropriately. Administer prophylactic antimicrobials according to guidelines *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Withhold TECVAYLI or consider permanent discontinuation of TECVAYLI based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Monitor immunoglobulin levels during treatment with TECVAYLI and treat according to guidelines, including infection precautions and antibiotic or antiviral prophylaxis *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

5.6 Neutropenia

TECVAYLI can cause neutropenia and febrile neutropenia. In patients who received TECVAYLI at the recommended dose in the clinical trial, decreased neutrophils occurred in 84% of patients, with Grade 3 or 4 decreased neutrophils in 56%. Febrile neutropenia occurred in 3% of patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Monitor complete blood cell counts at baseline and periodically during treatment and provide supportive care per local institutional guidelines.

Monitor patients with neutropenia for signs of infection.

Withhold TECVAYLI based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.7 Hypersensitivity and Other Administration Reactions

TECVAYLI can cause both systemic administration-related reactions and local injection-site reactions.

Systemic Reactions

In patients who received TECVAYLI at the recommended dose in the clinical trial, 1.2% of patients experienced systemic-administration reactions, which included Grade 1 recurrent pyrexia and Grade 1 swollen tongue.

Local Reactions

In patients who received TECVAYLI at the recommended dose in the clinical trial, injection-site reactions occurred in 35% of patients with Grade 1 injection-site reactions in 30% and Grade 2 in 4.8%.

Withhold TECVAYLI or consider permanent discontinuation of TECVAYLI based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.8 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, TECVAYLI may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TECVAYLI and for 5 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are also described elsewhere in the labeling:

- Cytokine Release Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Neurologic Toxicity including ICANS *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Hypersensitivity and Other Administration Reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

MajesTEC-1

The safety of TECVAYLI was evaluated in MajesTEC-1 *[see Clinical Studies (14)]* which included adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Patients received step-up doses of 0.06 mg/kg and 0.3 mg/kg of TECVAYLI followed by TECVAYLI 1.5 mg/kg, subcutaneously once weekly (N=165). Among patients who received TECVAYLI, 47% were exposed for 6 months or longer and 7% were exposed for one year or longer.

The median age of patients who received TECVAYLI was 64 years (range: 33 to 84 years); 58% were male; 81% were White, 13% were Black or African American, and 2% were Asian.

Serious adverse reactions occurred in 54% of patients who received TECVAYLI. Serious adverse reactions in >2% of patients included pneumonia (15%), cytokine release syndrome (8%), sepsis (6%), general physical health deterioration (6%), COVID-19 (6%), acute kidney injury (4.8%), pyrexia (4.8%), musculoskeletal pain (2.4%), and encephalopathy (2.4%).

Fatal adverse reactions occurred in 5% of patients who received TECVAYLI, including COVID-19 (1.8%), pneumonia (1.8%), septic shock (0.6%), acute renal failure (0.6%), and hemoperitoneum (0.6%).

Permanent discontinuation of TECVAYLI due to adverse reactions occurred in 1.2% of patients. Adverse reactions resulting in permanent discontinuation of TECVAYLI included pneumonia (adenoviral and pneumocystis jirovecii pneumonia in the same patient) and hypercalcemia.

Dosage interruptions of TECVAYLI due to an adverse reaction occurred in 73% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in >5% of patients included neutropenia, pneumonia, pyrexia, cytokine release syndrome, upper respiratory tract infection, and COVID-19.

The most common adverse reactions (≥20%) were pyrexia, CRS, musculoskeletal pain, injection site reaction, fatigue, upper respiratory tract infection, nausea, headache, pneumonia, and diarrhea. The most common Grade 3 to 4 laboratory abnormalities (≥20%) were decreased lymphocytes, decreased neutrophils, decreased white blood cells, decreased hemoglobin, and decreased platelets.

Table 10 summarizes the adverse reactions in MajesTEC-1.

Table 10: Adverse Reactions (≥10%) in Patients with Multiple Myeloma Who Received TECVAYLI in MajesTEC-1

Adverse Reactions	TECVAYLI (N=165)	
	Any Grade (%)	Grade 3 or 4 (%)
General disorders and administration site conditions		
Pyrexia	76	3[#]
Injection site reaction[1]	37	0.6[#]
Fatigue[2]	33	2.4[#]
Chills	16	0
Pain[3]	15	1.8[#]
Edema[4]	13	0
Immune system disorders		
Cytokine release syndrome	72	0.6[#]
Hypogammaglobulinemia[5]	11	1.2[#]
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain[6]	44	4.2[#]
Bone pain	16	3[#]
Infections		
Upper respiratory tract infection[7]	26	2.4[#]
Pneumonia[8*]	24	15
Urinary tract infection[9]	11	5[#]
Gastrointestinal disorders		
Nausea	25	0.6[#]
Diarrhea	21	2.4[#]
Constipation	18	0

Vomiting	12	0.6[#]
Nervous system disorders		
Headache	25	0.6[#]
Motor dysfunction[10]	16	0
Sensory neuropathy[11]	15	1.2[#]
Encephalopathy[12]	13	0
Vascular disorders		
Hypotension	18	1.2[#]
Hemorrhage[13*]	12	1.8
Hypertension[14]	12	4.8[#]
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Hypoxia	18	1.8
Cough[15]	15	0
Cardiac disorders		
Cardiac arrhythmia[16]	16	1.8
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	11	0.6[#]
Renal and urinary disorders		
Acute kidney injury[17]	11	3.6

Adverse reactions were graded based on CTCAE Version 4.03, with the exception of CRS, which was graded per ASTCT 2019 criteria.

[1] Injection site reaction includes application site erythema, injection site bruising, injection site cellulitis, injection site discomfort, injection site erythema, injection site hematoma, injection site induration, injection site inflammation, injection site edema, injection site pruritus, injection site rash, injection site reaction and injection site swelling.

[2] Fatigue includes asthenia and fatigue.

[3] Pain includes ear pain, flank pain, groin pain, oropharyngeal pain, pain, pain in jaw, toothache and tumor pain.

[4] Edema includes face edema, fluid overload, fluid retention, edema peripheral and peripheral swelling.

[5] Hypogammaglobulinemia includes hypogammaglobulinemia and hypoglobulinemia.

[6] Musculoskeletal pain includes arthralgia, back pain, muscle discomfort, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, myalgia, neck pain, non-cardiac chest pain and pain in extremity.

[7] Upper respiratory tract infection includes bronchitis, influenza like illness, nasopharyngitis, pharyngitis, respiratory tract infection, respiratory tract infection bacterial, rhinitis, rhinovirus infection, sinusitis, tracheitis, upper respiratory tract infection and viral upper respiratory tract infection.

[8] Pneumonia includes COVID-19 pneumonia, enterobacter pneumonia, lower respiratory tract infection, metapneumovirus pneumonia, pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia, pneumonia adenoviral, pneumonia klebsiella, pneumonia moraxella, pneumonia pneumococcal, pneumonia pseudomonal, pneumonia respiratory syncytial viral, pneumonia staphylococcal and pneumonia viral.

[9] Urinary tract infection includes cystitis, cystitis escherichia, cystitis klebsiella, escherichia urinary tract infection, urinary tract infection and urinary tract infection bacterial.

[10] Motor dysfunction includes cogwheel rigidity, dysgraphia, dysphonia, gait disturbance, hypokinesia, muscle rigidity, muscle spasms, muscular weakness, peroneal nerve palsy, psychomotor hyperactivity, tremor and VIth nerve paralysis.

[11] Sensory neuropathy includes dysesthesia, hypoesthesia, hypoesthesia oral, neuralgia, paresthesia, paresthesia oral, peripheral sensory neuropathy, sciatica and vestibular neuronitis.

[12] Encephalopathy includes agitation, apathy, aphasia, confusional state, delirium, depressed level of consciousness, disorientation, dyscalculia, hallucination, lethargy, memory impairment, mental status changes and somnolence.

[13] Hemorrhage includes conjunctival hemorrhage, epistaxis, hematoma, hematuria, hemoperitoneum, hemorrhoidal hemorrhage, lower gastrointestinal hemorrhage, melena, mouth hemorrhage and subdural hematoma.

[14] Hypertension includes essential hypertension and hypertension.

[15] Cough includes allergic cough, cough, productive cough and upper-airway cough syndrome.

[16] Cardiac arrhythmia includes atrial flutter, cardiac arrest, sinus bradycardia, sinus tachycardia, supraventricular tachycardia, tachycardia and ventricular tachycardia.

[17] Acute kidney injury includes acute kidney injury and renal impairment.

[#] Only grade 3 adverse reactions occurred.

[*] Includes the following fatal adverse reactions: hemorrhage (n=1), pneumonia (n=3).

Clinically relevant adverse reactions in <10% of patients who received TECVAYLI included febrile neutropenia, sepsis, ICANS, seizure, Guillain-Barré syndrome, hepatic failure, and new onset or reactivated viral infections (including adenovirus, hepatitis B virus (HBV), cytomegalovirus (CMV), varicella zoster virus (VZV), and herpes simplex virus (HSV)).

Table 11 summarizes laboratory abnormalities in MajesTEC-1.

Table 11: Select Laboratory Abnormalities (≥30%) That Worsened from Baseline in Patients with Multiple Myeloma Who Received TECVAYLI in MajesTEC-1

Laboratory Abnormality	TECVAYLI (N=165[1])	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology		
Lymphocyte count decreased	92	84
White blood cell decreased	86	41
Neutrophil count decreased	84	56
Platelet count decreased	71	22
Hemoglobin decreased	67	33
Chemistry		
Albumin decreased	68	6
Alkaline phosphatase increased	42	2.4
Phosphorus decreased	38	13
Gamma-glutamyl transferase increased	37	8
Sodium decreased	35	10
Aspartate aminotransferase increased	34	1.2
Calcium (corrected) decreased	31	1.2
Creatinine increased	30	3

[1] The denominator used to calculate the rate varied from 164 to 165 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Laboratory toxicity grades are derived based on the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

7 DRUG INTERACTIONS

TECVAYLI causes release of cytokines *[see Clinical Pharmacology (12.2)]* that may suppress activity of cytochrome P450 (CYP) enzymes, resulting in increased exposure of CYP substrates. The highest risk of drug-drug interaction is expected to occur from initiation of TECVAYLI step-up dosing schedule up to 7 days after the first treatment dose and during and after CRS *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Monitor for toxicity or concentrations of drugs that are CYP substrates where minimal concentration changes may lead to serious adverse reactions. Adjust the dose of the concomitant CYP substrate drug as needed.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on the mechanism of action, TECVAYLI may cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on the use of TECVAYLI in pregnant women to evaluate for a drug associated risk. No animal reproductive or developmental toxicity studies have been conducted with TECVAYLI. Teclistamab-cqyv causes T-cell activation and cytokine release; immune activation may compromise pregnancy maintenance. Human immunoglobulin G (IgG) is known to cross the placenta; therefore,

teclistamab-cqyv has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise women of the potential risk to the fetus.

TECVAYLI is associated with hypogammaglobulinemia, therefore, assessment of immunoglobulin levels in newborns of mothers treated with TECVAYLI should be considered.

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 are no data on the presence of teclistamab-cqyv in human milk, the effect on the breastfed child, or the effects 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 TECVAYLI are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with TECVAYLI and for 5 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

TECVAYLI 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 TECVAYLI.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 5 months after the last dose of TECVAYLI.

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

Of the 165 patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with TECVAYLI in MajesTEC-1 at the recommended dosage, 48% were 65 years of age or older, and 15% were 75 years of age or older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between patients 65 to 74 years of age compared to younger patients. There is an insufficient number of patients 75 years of age or older to assess whether there are differences in safety or effectiveness.

11 DESCRIPTION

Teclistamab-cqyv, a bispecific B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CD3 T-cell engager, is a humanized immunoglobulin G4-proline, alanine, alanine (IgG4-PAA) antibody. Teclistamab-cqyv is produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells using recombinant DNA technology. Teclistamab-cqyv consists of an anti-BCMA heavy chain and light chain and an anti-CD3 heavy chain and light chain with two interchain disulfide bonds connecting the two arms. The molecular weight of teclistamab-cqyv is approximately 146 kDa.

TECVAYLI® (teclistamab-cqyv) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to light yellow solution supplied in a single-dose vial for subcutaneous administration.

Each TECVAYLI 3 mL single-dose vial contains 30 mg of teclistamab-cqyv, edetate disodium (0.054 mg), glacial acetic acid (0.72 mg), polysorbate 20 (1.2 mg), sodium acetate (2.7 mg), sucrose (240 mg), and Water for Injection, USP.

Each TECVAYLI 1.7 mL single-dose vial contains 153 mg of teclistamab-cqyv, edetate disodium (0.031 mg), glacial acetic acid (0.41 mg), polysorbate 20 (0.68 mg), sodium acetate (1.5 mg), sucrose (140 mg), and Water for Injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Teclistamab-cqyv is a bispecific T-cell engaging antibody that binds to the CD3 receptor expressed on the surface of T-cells and B-cell maturation antigen (BCMA) expressed on the surface of multiple myeloma cells and some healthy B-lineage cells.

In vitro, teclistamab-cqyv activated T-cells, caused the release of various proinflammatory cytokines, and resulted in the lysis of multiple myeloma cells.

12.2 Pharmacodynamics

Serum concentrations of cytokines (IL-6, IL-10, TNF-α, and IFN-γ) and IL-2R were measured before and after administration of step-up dose 1, step-up dose 2, and the first three treatment doses of TECVAYLI. Increased concentrations of IL-6, IL-10, and IL-2R were observed during this period.

12.3 Pharmacokinetics

The C_{max} and AUC_{tau} of teclistamab-cqyv after the first subcutaneous treatment dose increase proportionally over a dosage range of 0.08 mg/kg to 3 mg/kg (0.05 to 2 times the approved recommended treatment dosage). Ninety percent of steady state exposure was achieved after 12 weekly treatment doses. The mean accumulation ratio between the first and 13th weekly treatment dose of teclistamab-cqyv 1.5 mg/kg was 4.2-fold for C_{max}, 4.1-fold for C_{trough}, and 5.3-fold for AUC_{tau}.

The C_{max}, C_{trough}, and AUC_{tau} of teclistamab-cqyv are presented in Table 12.

Table 12: Pharmacokinetic Parameters of Teclistamab-cqyv for the 13th Weekly Treatment Dose of 1.5 mg/kg[a]

Pharmacokinetic Parameter	Teclistamab-cqyv Geometric Mean (CV%)
C_{max} (mcg/mL)	23.8 (55%)
C_{trough} (mcg/mL)	21.1 (63%)
AUC_{tau} (mcg·h/mL)	3,838 (57%)

SD = standard deviation; C_{max} = Maximum serum teclistamab-cqyv concentration; C_{trough} = Serum teclistamab-cqyv concentration prior to next dose; CV = geometric coefficient of variation; AUC_{tau} = Area under the concentration-time curve over the weekly dosing interval.

[a] Following administration of teclistamab-cqyv in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1).

Absorption

The mean bioavailability of teclistamab-cqyv was 72% when administered subcutaneously. The median (range) T_{max} of teclistamab-cqyv after the first and 13th weekly treatment doses were 139 (19 to 168) hours and 72 (24 to 168) hours, respectively.

Distribution

The mean (coefficient of variation [CV]%) volume of distribution of teclistamab-cqyv was 5.63 L (29%).

Elimination

Teclistamab-cqyv clearance decreases over time, with a mean (CV%) maximal reduction from baseline to the 13th weekly treatment dose of 40.8% (56%). The geometric mean (CV%) clearance is 0.472 L/day (64%) at the 13th weekly treatment dose. Patients who discontinue teclistamab-cqyv after the 13th weekly treatment dose are expected to have a 50% reduction from C_{max} in teclistamab-cqyv concentration at a median (5th to 95th percentile) time of 15 (7 to 33) days after T_{max} and a 97% reduction from C_{max} in teclistamab-cqyv concentration at a median time of 69 (32 to 163) days after T_{max}.

Specific Populations

The volume of distribution and clearance of teclistamab-cqyv increase with increasing body weight (41 kg to 139 kg).

There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of teclistamab-cqyv based on age (24 to 84 years), sex, race (White, Black or African American), ethnicity (Hispanic/Latino, not Hispanic/Latino), mild or moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] by Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] method: 30 to 89 mL/min), or mild hepatic impairment (total bilirubin less than or equal to upper limit of normal [ULN] with AST greater than ULN or total bilirubin greater than 1 to 1.5 times ULN with any AST). The effects of severe renal impairment (eGFR less than 30 mL/min) or moderate to severe hepatic impairment (total bilirubin greater than 1.5 times ULN with any AST) on the pharmacokinetics of teclistamab-cqyv are unknown.

Drug Interaction Studies

No clinical studies evaluating the drug interaction potential of teclistamab-cqyv have been conducted.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the studies described below with the incidence of anti-drug antibodies in other studies, including those of teclistamab-cqyv or of other teclistamab products.

During treatment in MajesTEC-1 (up to 27 months), 1/186 (0.5%) of patients treated with subcutaneous TECVAYLI at various dosages developed anti-teclistamab-cqyv antibodies. Because of the low occurrence of anti-drug antibodies, the effect of these antibodies on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and/or effectiveness of teclistamab products is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or genotoxicity studies have been conducted with teclistamab-cqyv.

No studies have been conducted to evaluate the effects of teclistamab-cqyv on fertility.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of TECVAYLI was evaluated in patients with relapsed or refractory multiple myeloma in a single-arm, open-label, multi-center study (MajesTEC-1, NCT03145181 [Phase 1] and NCT04557098 [Phase 2]). The study included patients who had previously received at least three prior therapies, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody. The study excluded patients who had stroke, seizure, allogeneic stem cell transplantation within the past 6 months, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score of 2 or higher, known active CNS involvement or clinical signs of meningeal involvement of multiple myeloma, or active or documented history of autoimmune disease, with the exception of vitiligo, Type 1 diabetes, and prior autoimmune thyroiditis.

Patients received step-up doses of 0.06 mg/kg and 0.3 mg/kg of TECVAYLI followed by TECVAYLI 1.5 mg/kg subcutaneously once weekly thereafter until disease progression or unacceptable toxicity *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

The efficacy population included 110 patients. The median age was 66 (range: 33 to 82) years with 16% of patients 75 years of age or older; 56% were male; 91% were White, 5% were Black or African American, 3% were Asian. The International Staging System (ISS) at study entry was Stage I in 50%, Stage II in 38%, and Stage III in 12% of patients. High-risk cytogenetics (presence of del(17p), t(4;14) and t(14;16)) were present in 25% of patients. Seventeen percent of patients had extramedullary plasmacytomas. Patients with prior BCMA-targeted therapy were not included in the efficacy population.

The median number of prior lines of therapy was 5 (range: 2 to 14); 78% of patients had received at least 4 prior lines of therapy. Eighty-one percent of patients received prior stem cell transplantation. All patients had received prior therapy with a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody, and 76% were triple-class refractory (refractory to a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody).

Efficacy was established based on overall response rate (ORR) as determined by the Independent Review Committee (IRC) assessment using International Myeloma Working Group (IMWG) 2016 criteria (see Table 13).

The median time to first response was 1.2 months (range: 0.2 to 5.5 months). With a median follow-up of 7.4 months among responders, the estimated duration of response (DOR) rate was 90.6% (95% CI: 80.3%, 95.7%) at 6 months and 66.5% (95% CI: 38.8%, 83.9%) at 9 months.

Table 13: Efficacy Results for MajesTEC-1

	N=110
Overall response rate (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	68 (61.8)
95% CI (%)	(52.1, 70.9)
Complete response (CR) or better[a]	31 (28.2)
Very good partial response (VGPR)	32 (29.1)
Partial response (PR)	5 (4.5)
Duration of Response (DOR) (months)	
DOR (Months): Median (95% CI)	NE (9.0, NE)

NE=not estimable

[a] Complete response or better = Stringent complete response (sCR) + complete response (CR).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

TECVAYLI® (teclistamab-cqyv) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to light yellow solution supplied as follows:

- One 30 mg/3 mL (10 mg/mL) single-dose vial in a carton: NDC: 57894-449-01
- One 153 mg/1.7 mL (90 mg/mL) single-dose vial in a carton: NDC: 57894-450-01

Store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light.

Do not freeze.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Cytokine Release Syndrome (CRS)

Discuss the signs and symptoms associated with CRS, including fever, hypoxia, chills, hypotension, sinus tachycardia, headache, and elevated liver enzymes. Advise patients to immediately contact their healthcare provider if they experience any signs or symptoms of CRS. Advise patients that they will be hospitalized for 48 hours after administration of all doses within

the TECVAYLI step-up dosing schedule *[see Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Neurologic Toxicity including ICANS

Discuss the signs and symptoms associated with neurologic toxicity, including ICANS, including headache, confusion, dysgraphia, motor dysfunction, neuropathy, or encephalopathy. Advise patients to immediately contact their healthcare provider if they experience any signs or symptoms of neurologic toxicity. Advise patients to refrain from driving or operating heavy or potentially dangerous machinery during and for 48 hours after completion of TECVAYLI step-up dosing schedule and in the event of new onset of any neurologic toxicity symptoms until neurologic toxicity resolves *[see Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.2)]*.

TECVAYLI and TALVEY REMS

TECVAYLI is available only through a restricted program called TECVAYLI and TALVEY REMS. Inform patients that they will be given a Patient Wallet Card that they should carry with them at all times and show to all of their healthcare providers. This card describes signs and symptoms of CRS and neurologic toxicity which, if experienced, should prompt the patient to immediately seek medical attention *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Hepatotoxicity

Advise patients that liver enzyme elevations may occur and that they should report symptoms that may indicate liver toxicity, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine, or jaundice *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Infections

Discuss the signs and symptoms of infection *[see Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.5)]*.

Neutropenia

Discuss the signs and symptoms associated with neutropenia and febrile neutropenia *[see Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.6)]*.

Hypersensitivity and Other Administration Reactions

Advise patients to immediately seek medical attention for any signs and symptoms of systemic administration-related reactions. Advise patients that local injection-site reactions may occur and to report any severe reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TECVAYLI and for 5 months after the last dose *[see Warnings and Precautions (5.8) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with TECVAYLI and for 5 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured by:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044, USA
U.S. License Number 1864

For patent information: www.janssenpatents.com
© 2022 Janssen Pharmaceutical Companies

MEDICATION GUIDE
TECVAYLI® [tek vay' lee]
(teclistamab-cqyv) injection, for subcutaneous use

What is the most important information I should know about TECVAYLI?

TECVAYLI may cause side effects that are serious, life-threatening or lead to death, including Cytokine Release Syndrome (CRS) and Neurologic problems.

Call your healthcare provider right away if you develop any of the signs or symptoms of CRS or neurologic problems listed below at any time during your treatment with TECVAYLI:

Cytokine Release Syndrome (CRS). Signs and symptoms of CRS may include:

- fever (100.4°F or higher)
- difficulty breathing
- chills
- dizziness or lightheadedness
- fast heartbeat
- feeling anxious
- confusion or restlessness
- headache
- increased liver enzymes in your blood

Neurologic problems. Symptoms of neurologic problems with TECVAYLI include:

- headache
- jerking movements
- rigid muscles
- feeling restless
- numbness and tingling (feeling like "pins and needles")
- confusion
- trouble speaking
- muscle spasms
- tremor
- double vision
- changes in your handwriting
- problems walking
- muscle weakness in your body or face
- hearing loss
- burning, throbbing, or stabbing pain

- Due to the risk of CRS and neurologic symptoms, you should be hospitalized for 48 hours after all doses of TECVAYLI that are part of the "step-up dosing schedule." The "step-up dosing schedule" is when you receive the first 2 doses of TECVAYLI, which are called "step-up" doses, and then you receive the first "treatment dose" of TECVAYLI. After "step-up" dose 1 of TECVAYLI, the dose of TECVAYLI is increased. After "step-up" dose 2, the dose is increased again when you receive the first "treatment dose" of TECVAYLI.
  - "Step-up dose 1" is given on day 1 of treatment. "Step-up dose 2" is usually given on day 4 of treatment. The first "treatment dose" is usually given on day 7 of treatment.
  - Your healthcare provider will decide when you will receive "step-up dose 2" and your first "treatment dose."
    - "Step-up" dose 2 may be given between 2 to 4 days after "step-up" dose 1, or up to 7 days after "step-up" dose 1 if you have certain side effects with TECVAYLI.
    - Your first "treatment dose" may be given between 2 to 4 days after "step-up" dose 2, or up to 7 days after "step-up" dose 2 if you have certain side effects with TECVAYLI.
  - Your healthcare provider will decide the number of days to wait between your doses of TECVAYLI as well as how many treatments you will receive.
  - If your dose of TECVAYLI is delayed for any reason, you may need to repeat the "step-up dosing schedule" to receive TECVAYLI.
  - Before each "step-up" dose and your first "treatment dose" of TECVAYLI you will receive medicines to help reduce your risk of CRS. Your healthcare provider will decide if you need to receive medicines to help reduce your risk of CRS with future doses.
- Your healthcare provider will monitor you for signs and symptoms of CRS and neurologic problems during treatment with TECVAYLI, as well as other side effects and treat you as needed.

- **Do not drive or operate heavy or dangerous machinery during and for 48 hours after your TECVAYLI "step-up dosing schedule" is completed, or at any time during treatment with TECVAYLI if you develop new neurologic symptoms until the symptoms go away.**

TECVAYLI is available only through the TECVAYLI and TALVEY Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) due to the risk of CRS and neurologic problems.

You will receive a Patient Wallet Card from your healthcare provider. **Carry the Patient Wallet Card with you at all times and show it to all of your healthcare providers.** The Patient Wallet Card lists signs and symptoms of CRS and neurologic problems.

Get medical help right away if you develop any of the signs and symptoms listed on the Patient Wallet Card. You may need to be treated in a hospital.

- If you have any questions about TECVAYLI, ask your healthcare provider.
- Your healthcare provider may temporarily stop or completely stop your treatment with TECVAYLI if you develop CRS, neurologic problems or any other side effects that are severe.

See "**What are the possible side effects of TECVAYLI?"** for more information about side effects.

What is TECVAYLI?

TECVAYLI is a prescription medicine to treat adults with multiple myeloma who:

- have already received at least 4 treatment regimens, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody to treat their multiple myeloma, **and**
- their cancer has come back or did not respond to prior treatment

It is not known if TECVAYLI is safe and effective in children.

Before you receive TECVAYLI, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an infection
- are pregnant or plan to become pregnant. TECVAYLI may harm your unborn baby.
  - Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with TECVAYLI.
  - You should use effective birth control (contraception) during treatment and for 5 months after your last dose of TECVAYLI.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think that you may be pregnant during treatment with TECVAYLI.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TECVAYLI passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 5 months after your last dose of TECVAYLI.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive TECVAYLI?

- TECVAYLI will be given to you by your healthcare provider as an injection under your skin (subcutaneous injection), usually in your stomach-area (abdomen), your thigh or another area of your body may be injected.
- **See "What is the most important information I should know" at the beginning of this Medication Guide for information about how you will receive TECVAYLI.**
- If you miss any appointments, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment. It is important for you to be monitored closely for side effects during treatment with TECVAYLI.

What are the possible side effects of TECVAYLI?

TECVAYLI may cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about TECVAYLI?"**

- **Liver problems**. TECVAYLI can cause liver problems that may lead to death. Increased bilirubin and liver enzymes in your blood are common with TECVAYLI and can also sometimes be severe These increases in liver enzymes can happen with or without you also having CRS. Your healthcare provider will monitor you for these problems before you start and during treatment with TECVAYLI. **Tell your healthcare provider if you develop any symptoms of a liver problem including:**
  - tiredness
  - loss of appetite
  - pain in your right upper stomach-area (abdomen)
  - dark urine
  - yellowing of your skin or white part of your eyes
- **Infections.** Upper respiratory tract infections and pneumonia are common with TECVAYLI. TECVAYLI can cause bacterial and viral infections that are severe, life-threatening, or that may lead to death.
  - Your healthcare provider will monitor you for signs and symptoms of infection before and during treatment with TECVAYLI.
  - Your healthcare provider may prescribe medicines for you to help prevent infections and treat you as needed if you develop an infection during treatment with TECVAYLI.
  - Tell your healthcare provider right away if you get a fever, chills or any signs or symptoms of an infection.
- **Decreased white blood cell counts.** Decreased white blood cell counts are common with TECVAYLI and can also be severe. Fever sometimes also happens with low white blood cell counts and may be a sign that you have an infection. Your healthcare provider will check your blood cell counts before you start and during treatment with TECVAYLI, and treat you as needed.
- **Allergic reactions and injection site reactions.** TECVAYLI can cause allergic reactions that can affect your whole body (systemic), and also cause injection site reactions.
  - Some people taking TECVAYLI can develop symptoms of an allergic reaction that can affect your whole body and may include fever or a swollen tongue. **Get medical help right away if you develop symptoms of an allergic reaction during treatment with TECVAYLI.**
  - Injection site reactions are common with TECVAYLI and can include: redness, heat, swelling, bruising, bacterial skin infection (cellulitis), discomfort, blood collection under the skin at the injection site (hematoma), and rash. Tell your healthcare provider if you develop any severe injection site reactions.

Your healthcare provider may temporarily or permanently stop TECVAYLI if you have any of the side effects listed above and they are severe.

The most common side effects of TECVAYLI include:

- fever
- pain in your joints and muscles, back and chest muscles, and in your arms and legs
- tiredness and weakness
- upper respiratory tract infections and pneumonia. See “Infections” above.
- nausea
- headache
- diarrhea

The most common severe abnormal lab test results with TECVAYLI include: decreased white blood cells, red blood cells and platelets.

These are not all the possible side effects of TECVAYLI.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General Information about TECVAYLI.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. You can ask your healthcare provider for information about TECVAYLI that is written for health professionals.

What are the ingredients of TECVAYLI?

Active ingredient: teclistamab-cqyv

Inactive ingredients: edetate disodium, glacial acetic acid, polysorbate 20, sodium acetate, sucrose, Water for Injection

Manufactured by: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, USA

U.S. License Number 1864

For patent information: www.janssenpatents.com

© 2022 Janssen Pharmaceutical Companies

For more information about TECVAYLI go to www.TECVAYLI.com or call 1-800-526-7736.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: Feb 2024

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TECVAYLI 10 mg/mL solution for injection
TECVAYLI 90 mg/mL solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

TECVAYLI 10 mg/mL solution for injection
One 3 mL vial contains 30 mg of teclistamab (10 mg/mL).

TECVAYLI 90 mg/mL solution for injection
One 1.7 mL vial contains 153 mg of teclistamab (90 mg/mL).

Teclistamab is a humanised immunoglobulin G4-proline, alanine, alanine (IgG4-PAA) bispecific antibody directed against the B cell maturation antigen (BCMA) and CD3 receptors, produced in a mammalian cell line (Chinese hamster ovary [CHO]) using recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

The solution is colourless to light yellow, with a pH of 5.2 and osmolarity of approximately 296 mOsm/L (10 mg/mL solution for injection), and approximately 357 mOsm/L (90 mg/mL solution for injection).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

TECVAYLI is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with TECVAYLI should be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of multiple myeloma.

TECVAYLI should be administered by a healthcare professional with adequately trained medical personnel and appropriate medical equipment to manage severe reactions, including cytokine release syndrome (CRS) (see section 4.4).

Posology

Pre-treatment medicinal products should be administered prior to each dose of TECVAYLI in the step-up dosing schedule (see below).

TECVAYLI step-up dosing schedule should not be administered in patients with active infection (see Table 3 and section 4.4).

Recommended dosing schedule

The recommended dosing schedule for TECVAYLI is provided in Table 1. The recommended doses of TECVAYLI are 1.5 mg/kg by subcutaneous injection (SC) weekly, preceded by step-up doses of 0.06 mg/kg and 0.3 mg/kg. In patients who have a complete response or better for a minimum of 6 months, a reduced dosing frequency of 1.5 mg/kg SC every two weeks may be considered (see section 5.1).

Treatment with TECVAYLI should be initiated according to the step-up dosing schedule in Table 1 to reduce the incidence and severity of cytokine release syndrome. Due to the risk of cytokine release syndrome, patients should be instructed to remain within proximity of a healthcare facility, and monitored for signs and symptoms daily for 48 hours after administration of all doses within the TECVAYLI step-up dosing schedule (see section 4.4).

Failure to follow the recommended doses or dosing schedule for initiation of therapy, or re-initiation of therapy after dose delays, may result in increased frequency and severity of adverse reactions related to mechanism of action, particularly cytokine release syndrome (see section 4.4).

Table 1: TECVAYLI dosing schedule

Dosing schedule	**Day**	**Dose[a]**	
All patients			
Step-up dosing schedule[b]	Day 1	Step-up dose 1	0.06 mg/kg SC single dose
	Day 3[c]	Step-up dose 2	0.3 mg/kg SC single dose
	Day 5[d]	First maintenance dose	1.5 mg/kg SC single dose
Weekly dosing schedule[b]	One week after first maintenance dose and weekly thereafter[e]	Subsequent maintenance doses	1.5 mg/kg SC once weekly
Patients who have a complete response or better for a minimum of 6 months			
Biweekly (every two weeks) dosing schedule[b]	Consider reducing the dosing frequency to 1.5 mg/kg SC every two weeks		

[a] Dose is based on actual body weight and should be administered subcutaneously.

[b] See Table 2 for recommendations on restarting TECVAYLI after dose delays.

[c] Step-up dose 2 may be given between two to seven days after Step-up dose 1.

[d] First maintenance dose may be given between two to seven days after Step-up dose 2. This is the first full maintenance dose (1.5 mg/kg).

[e] Maintain a minimum of five days between weekly maintenance doses.

Duration of treatment

Patients should be treated with TECVAYLI until disease progression or unacceptable toxicity.

Pre-treatment medicinal products

The following pre-treatment medicinal products must be administered 1 to 3 hours before each dose of the TECVAYLI step-up dosing schedule (see Table 1) to reduce the risk of cytokine release syndrome (see sections 4.4 and 4.8).

- Corticosteroid (oral or intravenous dexamethasone 16 mg)
- Antihistamine (oral or intravenous diphenhydramine 50 mg, or equivalent)

- Antipyretics (oral or intravenous acetaminophen 650 to 1 000 mg, or equivalent)

Administration of pre-treatment medicinal products may also be required prior to administration of subsequent doses of TECVAYLI for the following patients:

- Patients who repeat doses within the TECVAYLI step-up dosing schedule due to dose delays (Table 2), or
- Patients who experienced CRS following the previous dose (Table 3).

Prevention of herpes zoster reactivation

Prior to starting treatment with TECVAYLI, antiviral prophylaxis should be considered for the prevention of herpes zoster virus reactivation, per local institutional guidelines.

Restarting TECVAYLI after dose delay

If a dose of TECVAYLI is delayed, therapy should be restarted based on the recommendations listed in Table 2 and TECVAYLI resumed according to the dosing schedule (see Table 1). Pre-treatment medicinal products should be administered as indicated in Table 2. Patients should be monitored accordingly (see section 4.2).

Table 2: Recommendations for restarting therapy with TECVAYLI after dose delay

Last dose administered	Duration of delay from the last dose administered	Action
Step-up dose 1	More than 7 days	Restart TECVAYLI step-up dosing schedule at Step-up dose 1 (0.06 mg/kg)[a].
Step-up dose 2	8 days to 28 days	Repeat Step-up dose 2 (0.3 mg/kg)[a] and continue TECVAYLI step-up dosing schedule.
	More than 28 days	Restart TECVAYLI step-up dosing schedule at Step-up dose 1 (0.06 mg/kg)[a].
Any maintenance doses	8 days to 28 days	Continue TECVAYLI at last maintenance dose and schedule.
	More than 28 days	Restart TECVAYLI step-up dosing schedule at Step-up dose 1 (0.06 mg/kg)[a].

[a] Pre-treatment medicinal products should be administered prior to TECVAYLI dose and patients monitored accordingly.

Dose modifications

Treatment with TECVAYLI should be initiated according to the step-up dosing schedule in Table 1.

Dose reductions of TECVAYLI are not recommended.

Dose delays may be required to manage toxicities related to TECVAYLI (see section 4.4). Recommendations on restarting TECVAYLI after a dose delay are provided in Table 2.

Recommended actions after adverse reactions following administration of TECVAYLI are listed in Table 3.

Table 3: Recommended actions taken after adverse reactions following administration of TECVAYLI

Adverse reactions	Grade	Actions
Cytokine release syndrome[a] (see section 4.4)	Grade 1 • Temperature ≥38 °C[b]	• Withhold TECVAYLI until adverse reaction resolves. • See Table 4 for management of cytokine release syndrome. • Administer pre-treatment medicinal products prior to next dose of TECVAYLI.

	Grade 2
	• Temperature ≥38 °C[b] with either:
	  • Hypotension responsive to fluids and not requiring vasopressors, or
	  • Oxygen requirement of low-flow nasal cannula[c] or blow-by
	
	Grade 3 (Duration: less than 48 hours)
	• Temperature ≥38 °C[b] with either:
	  • Hypotension requiring one vasopressor with or without vasopressin, or
	  • Oxygen requirement of high-flow nasal cannula[c], facemask, non-rebreather mask, or Venturi mask
		• Withhold TECVAYLI until adverse reaction resolves.
		• See Table 4 for management of cytokine release syndrome.
		• Administer pre-treatment medicinal products prior to next dose of TECVAYLI.
		• Monitor patient daily for 48 hours following the next dose of TECVAYLI. Instruct patients to remain within proximity of a healthcare facility during daily monitoring.

	Grade 3 (Recurrent or duration: more than 48 hours)
	• Temperature ≥38 °C[b] with either:
	  • Hypotension requiring one vasopressor with or without vasopressin, or
	  • Oxygen requirement of high-flow nasal cannula[c], facemask, non-rebreather mask, or Venturi mask.
	
	Grade 4
	• Temperature ≥38 °C[b] with either:
	  • Hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin), or
	  • Oxygen requirement of positive pressure (e.g., continuous positive airway pressure [CPAP], bilevel positive airway pressure [BiPAP], intubation, and mechanical ventilation).
		• Permanently discontinue therapy with TECVAYLI.
		• See Table 4 for management of cytokine release syndrome.

Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)[d] (see section 4.4)	Grade 1	• Withhold TECVAYLI until adverse reaction resolves. • See Table 5 for management of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.
	Grade 2 Grade 3 (First occurrence)	• Withhold TECVAYLI until adverse reaction resolves. • See Table 5 for management of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome. • Monitor patient daily for 48 hours following the next dose of TECVAYLI. Instruct patients to remain within proximity of a healthcare facility during daily monitoring.
	Grade 3 (Recurrent) Grade 4	• Permanently discontinue therapy with TECVAYLI. • See Table 5 for management of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.
Infections (see section 4.4)	All Grades	• Do not administer TECVAYLI step-up dosing schedule in patients with active infection. TECVAYLI step-up dosing schedule may proceed upon resolution of active infection.
	Grade 3 Grade 4	• Withhold subsequent maintenance doses of TECVAYLI (i.e., doses administered after TECVAYLI step-up dosing schedule) until infection improves to Grade 2 or better.
Haematologic toxicities (see sections 4.4 and 4.8)	Absolute neutrophil count less than 0.5×10^9/L	• Withhold TECVAYLI until absolute neutrophil count is 0.5×10^9/L or higher.
	Febrile neutropenia	• Withhold TECVAYLI until absolute neutrophil count is 1.0×10^9/L or higher, and fever resolves.
	Haemoglobin less than 8 g/dL	• Withhold TECVAYLI until haemoglobin is 8 g/dL or higher.
	Platelet count less than 25 000/µL Platelet count between 25 000/µL and 50 000/µL with bleeding	• Withhold TECVAYLI until platelet count is 25 000/µL or higher and no evidence of bleeding.
Other adverse reactions (see section 4.8)[e]	Grade 3 Grade 4	• Withhold TECVAYLI until adverse reaction improves to Grade 2 or better.

[a] Based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) grading for CRS (Lee et al 2019).

[b] Attributed to CRS. Fever may not always be present concurrently with hypotension or hypoxia as it may be masked by interventions such as antipyretics or anticytokine therapy (e.g., tocilizumab or corticosteroids).

[c] Low-flow nasal cannula is ≤6 L/min, and high-flow nasal cannula is >6 L/min.

[d] Based on ASTCT grading for ICANS.

[e] Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Version 4.03.

Special populations

Paediatric population

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

Elderly (65 years of age and older)

No dosage adjustment is necessary (see section 5.2).

Renal impairment

No dosage adjustment is recommended for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dosage adjustment is recommended for patients with mild hepatic impairment (see section 5.2).

Method of administration

TECVAYLI is for subcutaneous injection only.

For instructions on handling of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Cytokine release syndrome (CRS)

Cytokine release syndrome, including life-threatening or fatal reactions, may occur in patients receiving TECVAYLI.

Clinical signs and symptoms of CRS may include but are not limited to fever, hypoxia, chills, hypotension, tachycardia, headache, and elevated liver enzymes. Potentially life-threatening complications of CRS may include cardiac dysfunction, adult respiratory distress syndrome, neurologic toxicity, renal and/or hepatic failure, and disseminated intravascular coagulation (DIC).

Treatment should be initiated with TECVAYLI according to the step-up dosing schedule to reduce risk of CRS. Pre-treatment medicinal products (corticosteroids, antihistamine and antipyretics) should

be administered prior to each dose of the TECVAYLI step-up dosing schedule to reduce risk of CRS (see section 4.2).

The following patients should be instructed to remain within proximity of a healthcare facility and monitored daily for 48 hours:

- If the patient has received any dose within the TECVAYLI step-up dosing schedule (for CRS).
- If the patient has received TECVAYLI after experiencing Grade 2 or higher CRS.

Patients who experience CRS following their previous dose should be administered pre-treatment medicinal products prior to the next dose of TECVAYLI.

Patients should be counselled to seek medical attention should signs or symptoms of CRS occur. At the first sign of CRS, patients should be immediately evaluated for hospitalisation. Treatment with supportive care, tocilizumab and/or corticosteroids should be instituted, based on severity as indicated in Table 4 below. The use of myeloid growth factors, particularly granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), has the potential to worsen CRS symptoms and should be avoided during CRS. Treatment with TECVAYLI should be withheld until CRS resolves as indicated in Table 3 (see section 4.2).

Management of cytokine release syndrome

CRS should be identified based on clinical presentation. Patients should be evaluated and treated for other causes of fever, hypoxia, and hypotension.

If CRS is suspected, TECVAYLI should be withheld until the adverse reaction resolves (see Table 3). CRS should be managed according to the recommendations in Table 4. Supportive care for CRS (including but not limited to anti-pyretic agents, intravenous fluid support, vasopressors, supplemental oxygen, etc.) should be administered as appropriate. Laboratory testing to monitor for disseminated intravascular coagulation (DIC), haematology parameters, as well as pulmonary, cardiac, renal, and hepatic function should be considered.

Table 4: Recommendations for management of cytokine release syndrome with tocilizumab and corticosteroids

Grade[e]	Presenting symptoms	Tocilizumab[a]	Corticosteroids[b]
Grade 1	Temperature ≥38 °C[c]	May be considered	Not applicable
Grade 2	Temperature ≥38 °C[c] with either: • Hypotension responsive to fluids and not requiring vasopressors, or • Oxygen requirement of low-flow nasal cannula[d] or blow-by	Administer tocilizumab[b] 8 mg/kg intravenously over 1 hour (not to exceed 800 mg). Repeat tocilizumab every 8 hours as needed, if not responsive to intravenous fluids or increasing supplemental oxygen. Limit to a maximum of 3 doses in a 24-hour period; maximum total of 4 doses.	If no improvement within 24 hours of starting tocilizumab, administer methylprednisolone 1 mg/kg intravenously twice daily, or dexamethasone 10 mg intravenously every 6 hours. Continue corticosteroid use until the event is Grade 1 or less, then taper over 3 days.
Grade 3	Temperature ≥38 °C[c] with either: • Hypotension requiring one vasopressor with or without vasopressin, or • Oxygen requirement of high-flow nasal cannula[d], facemask, non-rebreather mask, or Venturi mask	Administer tocilizumab 8 mg/kg intravenously over 1 hour (not to exceed 800 mg). Repeat tocilizumab every 8 hours as needed, if not responsive to intravenous fluids or increasing supplemental oxygen. Limit to a maximum of 3 doses in a 24-hour period; maximum total of 4 doses.	If no improvement, administer methylprednisolone 1 mg/kg intravenously twice daily, or dexamethasone 10 mg intravenously every 6 hours. Continue corticosteroid use until the event is Grade 1 or less, then taper over 3 days.
Grade 4	Temperature ≥38 °C[c] with either: • Hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin), or • Oxygen requirement of positive pressure (e.g., continuous positive airway pressure [CPAP], bilevel positive airway pressure [BiPAP], intubation, and mechanical ventilation)	Administer tocilizumab 8 mg/kg intravenously over 1 hour (not to exceed 800 mg). Repeat tocilizumab every 8 hours as needed if not responsive to intravenous fluids or increasing supplemental oxygen. Limit to a maximum of 3 doses in a 24-hour period; maximum total of 4 doses.	As above, or administer methylprednisolone 1 000 mg intravenously per day for 3 days, per physician discretion. If no improvement or if condition worsens, consider alternate immunosuppressants[b].

[a] Refer to tocilizumab prescribing information for details.

[b] Treat unresponsive CRS per institutional guidelines.

[c] Attributed to CRS. Fever may not always be present concurrently with hypotension or hypoxia as it may be masked by interventions such as antipyretics or anticytokine therapy (e.g., tocilizumab or corticosteroids).

[d] Low-flow nasal cannula is ≤6 L/min, and high-flow nasal cannula is >6 L/min.

[e] Based on ASTCT grading for CRS (Lee et al 2019).

Neurologic toxicities, including ICANS

Serious or life-threatening neurologic toxicities, including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) occurred following treatment with TECVAYLI.

Patients should be monitored for signs or symptoms of neurologic toxicities during treatment and treated promptly.

Patients should be counselled to seek medical attention should signs or symptoms of neurologic toxicity occur. At the first sign of neurologic toxicity, including ICANS, patients should be immediately evaluated and treated based on severity. Patients who experience Grade 2 or higher ICANS or first occurrence of Grade 3 ICANS with the previous dose of TECVAYLI should be instructed to remain within proximity of a healthcare facility and monitored for signs and symptoms daily for 48 hours.

For ICANS and other neurologic toxicities, treatment with TECVAYLI should be withheld as indicated in Table 3 (see section 4.2).

Due to the potential for ICANS, patients should be advised not to drive or operate heavy machinery during the TECVAYLI step-up dosing schedule and for 48 hours after completing the TECVAYLI step-up dosing schedule and in the event of new onset of any neurological symptoms (see section 4.7).

Management of neurologic toxicities

At the first sign of neurologic toxicity, including ICANS, neurology evaluation should be considered. Other causes of neurologic symptoms should be ruled out. TECVAYLI should be withheld until adverse reaction resolves (see Table 3). Intensive care and supportive therapy should be provided for severe or life-threatening neurologic toxicities. General management for neurologic toxicity (e.g., ICANS with or without concurrent CRS) is summarised in Table 5.

Table 5: Guidelines for management of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)

Grade	Presenting symptoms[a]	Concurrent CRS	No Concurrent CRS
Grade 1	ICE score 7-9[b] Or, depressed level of consciousness[c]: awakens spontaneously.	Management of CRS per Table 4. Monitor neurologic symptoms and consider neurology consultation and evaluation, per physician discretion.	Monitor neurologic symptoms and consider neurology consultation and evaluation, per physician discretion.
		Consider non-sedating, anti-seizure medicinal products (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis.	
Grade 2	ICE score 3-6[b] Or, depressed level of consciousness[c]: awakens to voice.	Administer tocilizumab per Table 4 for management of CRS. If no improvement after starting tocilizumab, administer dexamethasone[d] 10 mg intravenously every 6 hours if not already taking other corticosteroids. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper.	Administer dexamethasone[d] 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper.

		Consider non-sedating, anti-seizure medicinal products (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. Consider neurology consultation and other specialists for further evaluation, as needed.	
Grade 3	ICE score 0-2[b] Or, depressed level of consciousness[c]: awakens only to tactile stimulus, or seizures[c], either: • any clinical seizure, focal or generalised that resolves rapidly, or • non-convulsive seizures on electroencephalogram (EEG) that resolve with intervention, or raised intracranial pressure: focal/local oedema on neuroimaging[c].	Administer tocilizumab per Table 4 for management of CRS. In addition, administer dexamethasone[d] 10 mg intravenously with the first dose of tocilizumab, and repeat dose every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper.	Administer dexamethasone[d] 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper.
		Consider non-sedating, anti-seizure medicinal products (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. Consider neurology consultation and other specialists for further evaluation, as needed.	
Grade 4	ICE score 0[b] Or, depressed level of consciousnessc either: • patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse, or • stupor or coma, or seizures[c], either:	Administer tocilizumab per Table 4 for management of CRS. As above, or consider administration of methylprednisolone 1 000 mg per day intravenously with first dose of tocilizumab, and continue methylprednisolone 1 000 mg per day intravenously for 2 or more days.	As above, or consider administration of methylprednisolone 1 000 mg per day intravenously for 3 days; if improves, then manage as above.

	• life-threatening prolonged seizure (>5 minutes), or • repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between, or motor findings[c]: • deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis, or raised intracranial pressure / cerebral oedema[c], with signs/symptoms such as: • diffuse cerebral oedema on neuroimaging, or • decerebrate or decorticate posturing, or • cranial nerve VI palsy, or • papilloedema, or • cushing's triad	Consider non-sedating, anti-seizure medicinal products (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. Consider neurology consultation and other specialists for further evaluation, as needed. In case of raised intracranial pressure/cerebral oedema, refer to institutional guidelines for management.

[a] Management is determined by the most severe event, not attributable to any other cause.

[b] If patient is arousable and able to perform Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Assessment, assess: **Orientation** (oriented to year, month, city, hospital = 4 points); **Naming** (name 3 objects, e.g., point to clock, pen, button = 3 points); **Following Commands** (e.g., "show me 2 fingers" or "close your eyes and stick out your tongue" = 1 point); **Writing** (ability to write a standard sentence = 1 point; and **Attention** (count backwards from 100 by ten = 1 point). If patient is unarousable and unable to perform ICE Assessment (Grade 4 ICANS) = 0 points.

[c] Attributable to no other cause.

[d] All references to dexamethasone administration are dexamethasone or equivalent.

Infections

Severe, life-threatening, or fatal infections have been reported in patients receiving TECVAYLI (see section 4.8). New or reactivated viral infections occurred during therapy with TECVAYLI. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) has also occurred during therapy with TECVAYLI.

Patients should be monitored for signs and symptoms of infection prior to and during treatment with TECVAYLI and treated appropriately. Prophylactic antimicrobials should be administered according to local institutional guidelines.

TECVAYLI step-up dosing schedule should not be administered in patients with active infection. For subsequent doses, TECVAYLI should be withheld as indicated in Table 3 (see section 4.2).

Hepatitis B virus reactivation

Hepatitis B virus reactivation can occur in patients treated with medicinal products directed against B cells, and in some cases, may result in fulminant hepatitis, hepatic failure, and death.

Patients with evidence of positive HBV serology should be monitored for clinical and laboratory signs of HBV reactivation while receiving TECVAYLI, and for at least six months following the end of TECVAYLI treatment.

In patients who develop reactivation of HBV while on TECVAYLI, treatment with TECVAYLI should be withheld as indicated in Table 3 and manage per local institutional guidelines (see section 4.2).

Hypogammaglobulinaemia

Hypogammaglobulinaemia has been reported in patients receiving TECVAYLI (see section 4.8).

Immunoglobulin levels should be monitored during treatment with TECVAYLI. Intravenous or subcutaneous immunoglobulin therapy was used to treat hypogammaglobulinaemia in 39% of patients. Patients should be treated according to local institutional guidelines, including infection precautions, antibiotic or antiviral prophylaxis, and administration of immunoglobulin replacement.

Vaccines

Immune response to vaccines may be reduced when taking TECVAYLI.

The safety of immunisation with live viral vaccines during or following TECVAYLI treatment has not been studied. Vaccination with live virus vaccines is not recommended for at least 4 weeks prior to the start of treatment, during treatment and least 4 weeks after treatment.

Neutropenia

Neutropenia and febrile neutropenia have been reported in patients who received TECVAYLI (see section 4.8).

Complete blood cell counts should be monitored at baseline and periodically during treatment. Supportive care should be provided per local institutional guidelines.

Patients with neutropenia should be monitored for signs of infection.

Treatment with TECVAYLI should be withheld as indicated in Table 3 (see section 4.2).

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol (23 mg) sodium per dose, that is to say essentially ‘sodium-free’.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed with TECVAYLI.

The initial release of cytokines associated with the start of TECVAYLI treatment could suppress CYP450 enzymes. The highest risk of interaction is expected to be from initiation of TECVAYLI step-up schedule up to 7 days after the first maintenance dose or during a CRS event. During this time period, toxicity or medicinal product concentrations (e.g., cyclosporine) should be monitored in patients who are receiving concomitant CYP450 substrates with a narrow therapeutic index. The dose of the concomitant medicinal product should be adjusted as needed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of child-bearing potential/Contraception in males and females

Pregnancy status for females of child-bearing potential should be verified prior to starting treatment with TECVAYLI.

Women of child-bearing potential should use effective contraception during treatment and for five months after the final dose of TECVAYLI. In clinical studies, male patients with a female partner of child-bearing potential used effective contraception during treatment and for three months after the last dose of teclistamab.

Pregnancy

There are no available data on the use of teclistamab in pregnant women or animal data to assess the risk of teclistamab in pregnancy. Human IgG is known to cross the placenta after the first trimester of pregnancy. Therefore, teclistamab, a humanised IgG4-based antibody, has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. TECVAYLI is not recommended for women who are pregnant. TECVAYLI is associated with hypogammaglobulinaemia, therefore, assessment of immunoglobulin levels in newborns of mothers treated with TECVAYLI should be considered.

Breast-feeding

It is not known whether teclistamab is excreted in human or animal milk, affects breast-fed infants or affects milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breast-fed infants from TECVAYLI, patients should be advised not to breast-feed during treatment with TECVAYLI and for at least five months after the last dose.

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

TECVAYLI has major influence on the ability to drive and use machines.

Due to the potential for ICANS, patients receiving TECVAYLI are at risk of depressed level of consciousness (see section 4.8). Patients should be instructed to avoid driving and operating heavy or potentially dangerous machinery during and for 48 hours after completion of TECVAYLI step-up dosing schedule and in the event of new onset of any neurological symptoms (Table 1) (see section 4.2 and section 4.4).

4.8 Undesirable effects

The most frequent adverse reactions of any grade in patients were hypogammaglobulinaemia (75%), cytokine release syndrome (72%), neutropenia (71%), anaemia (55%), musculoskeletal pain (52%), fatigue (41%), thrombocytopenia (40%), injection site reaction (38%), upper respiratory tract infection (37%), lymphopenia (35%), diarrhoea (28%), pneumonia (28%), nausea (27%), pyrexia (27%), headache (24%), cough (24%), constipation (21%) and pain (21%).

Serious adverse reactions were reported in 65% patients who received TECVAYLI, including pneumonia (16%), COVID-19 (15%), cytokine release syndrome (8%), sepsis (7%), pyrexia (5%), musculoskeletal pain (5%), acute kidney injury (4.8%), diarrhoea (3.0%), cellulitis (2.4%), hypoxia (2.4%), febrile neutropenia (2.4%), and encephalopathy (2.4%).

Tabulated list of adverse reactions

The safety data of TECVAYLI was evaluated in MajesTEC-1, which included 165 adult patients with multiple myeloma who received the recommended dosing regimen of TECVAYLI as monotherapy. The median duration of TECVAYLI treatment was 8.5 (Range: 0.2 to 24.4) months.

Table 6 summarises adverse reactions reported in patients who received TECVAYLI. The safety data of TECVAYLI was also evaluated in the all treated population (N=302) with no additional adverse reactions identified.

Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1 000 to <1/100); rare (≥1/10 000 to <1/1 000); very rare (<1/10 000) and not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 6: Adverse reactions in patients with multiple myeloma treated with TECVAYLI in MajesTEC-1 at the recommended dose for monotherapy use

System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency (All grades)	N=165 n (%)	
			Any Grade	Grade 3 or 4
Infections and infestations	Pneumonia[1]	Very common	46 (28%)	32 (19%)
	Sepsis[2]	Common	13 (7.9%)	11 (6.7%)
	COVID-19[3]	Very common	30 (18%)	20 (12%)
	Upper respiratory tract infection[4]	Very common	61 (37%)	4 (2.4%)
	Cellulitis	Common	7 (4.2%)	5 (3.0%)
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	Very common	117 (71%)	106 (64%)
	Febrile neutropenia	Common	6 (3.6%)	5 (3.0%)
	Thrombocytopenia	Very common	66 (40%)	35 (21%)
	Lymphopenia	Very common	57 (35%)	54 (33%)
	Anaemia[5]	Very common	90 (55%)	61 (37%)
	Leukopenia	Very common	29 (18%)	12 (7.3%)
	Hypofibrinogenaemia	Common	16 (9.7%)	2 (1.2%)
Immune system disorders	Cytokine release syndrome	Very common	119 (72%)	1 (0.6%)
	Hypogammaglobulinaemia[6]	Very common	123 (75%)	3 (1.8%)
Metabolism and nutrition disorders	Hyperamylasaemia	Common	6 (3.6%)	4 (2.4%)
	Hyperkalaemia	Common	8 (4.8%)	2 (1.2%)
	Hypercalcaemia	Very common	19 (12%)	5 (3.0%)
	Hyponatraemia	Common	13 (7.9%)	8 (4.8%)
	Hypokalaemia	Very common	23 (14%)	8 (4.8%)
	Hypocalcaemia	Common	12 (7.3%)	0
	Hypophosphataemia	Very common	20 (12%)	10 (6.1%)

	Hypoalbuminaemia	Common	4 (2.4%)	1 (0.6%)
	Hypomagnesaemia	Very common	22 (13%)	0
	Decreased appetite	Very common	20 (12%)	1 (0.6%)
Nervous system disorders	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	Common	5 (3.0%)	0
	Encephalopathy[7]	Common	16 (9.7%)	0
	Neuropathy peripheral[8]	Very common	26 (16%)	1 (0.6%)
	Headache	Very common	39 (24%)	1 (0.6%)
Vascular disorders	Haemorrhage[9]	Very common	20 (12%)	5 (3.0%)
	Hypertension[10]	Very common	21 (13%)	9 (5.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Hypoxia	Common	16 (9.7%)	6 (3.6%)
	Dyspnoea[11]	Very common	22 (13%)	3 (1.8%)
	Cough[12]	Very common	39 (24%)	0
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Very common	47 (28%)	6 (3.6%)
	Vomiting	Very common	21 (13%)	1 (0.6%)
	Nausea	Very common	45 (27%)	1 (0.6%)
	Constipation	Very common	34 (21%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain[13]	Very common	85 (52%)	14 (8.5%)
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Very common	45 (27%)	1 (0.6%)
	Injection site reaction[14]	Very common	62 (38%)	1 (0.6%)
	Pain[15]	Very common	34 (21%)	3 (1.8%)
	Oedema[16]	Very common	23 (14%)	0
	Fatigue[17]	Very common	67 (41%)	5 (3.0%)
Investigations	Blood creatinine increased	Common	9 (5.5%)	0
	Transaminase elevation[18]	Common	16 (9.7%)	4 (2.4%)
	Lipase increased	Common	10 (6.1%)	2 (1.2%)
	Blood alkaline phosphatase increased	Very common	18 (11%)	3 (1.8%)
	Gamma-glutamyltransferase increased	Common	16 (9.7%)	5 (3.0%)
	Activated partial thromboplastin time prolonged	Common	13 (7.9%)	2 (1.2%)
	International normalised ratio increased	Common	10 (6.1%)	2 (1.2%)

Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.

Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.

[1] Pneumonia includes Enterobacter pneumonia, lower respiratory tract infection, lower respiratory tract infection viral, Metapneumovirus pneumonia, Pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia, Pneumonia adenoviral, Pneumonia bacterial, Pneumonia klebsiella, Pneumonia moraxella, Pneumonia pneumococcal, Pneumonia pseudomonal, Pneumonia respiratory syncytial viral, Pneumonia staphylococcal and Pneumonia viral.

[2] Sepsis includes bacteraemia, Meningococcal sepsis, neutropenic sepsis, Pseudomonal bacteraemia, Pseudomonal sepsis, sepsis and Staphylococcal bacteraemia.

[3] COVID-19 includes asymptomatic COVID-19 and COVID-19.

[4] Upper respiratory tract infection includes bronchitis, nasopharyngitis, pharyngitis, respiratory tract infection, respiratory tract infection bacterial, rhinitis, rhinovirus infection, sinusitis, tracheitis, upper respiratory tract infection and viral upper respiratory tract infection.

[5] Anaemia includes anaemia, iron deficiency and iron deficiency anaemia.

[6] Hypogammaglobulinaemia includes patients with adverse events of hypogammaglobulinaemia, hypoglobulinaemia, immunoglobulins decreased, and/or patients with laboratory IgG levels below 500 mg/dL following treatment with teclistamab.

[7] Encephalopathy includes confusional state, depressed level of consciousness, lethargy, memory impairment and somnolence.

[8] Neuropathy peripheral includes dysaesthesia, hypoaesthesia, hypoaesthesia oral, neuralgia, paraesthesia, paraesthesia oral, peripheral sensory neuropathy and sciatica.

[9] Haemorrhage includes conjunctival haemorrhage, epistaxis, haematoma, haematuria, haemoperitoneum, haemorrhoidal haemorrhage, lower gastrointestinal haemorrhage, melaena, mouth haemorrhage and subdural haematoma.

[10] Hypertension includes essential hypertension and hypertension.

[11] Dyspnoea includes acute respiratory failure, dyspnoea and dyspnoea exertional.

[12] Cough includes allergic cough, cough, productive cough and upper-airway cough syndrome.

[13] Musculoskeletal pain includes arthralgia, back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, myalgia, neck pain and pain in extremity.

[14] Injection site reaction includes injection site bruising, injection site cellulitis, injection site discomfort, injection site erythema, injection site haematoma, injection site induration, injection site inflammation, injection site oedema, injection site pruritus, injection site rash, injection site reaction and injection site swelling.

[15] Pain includes ear pain, flank pain, groin pain, non-cardiac chest pain, oropharyngeal pain, pain, pain in jaw, toothache and tumour pain.

[16] Oedema includes face oedema, fluid overload, oedema peripheral and peripheral swelling.

[17] Fatigue includes asthenia, fatigue and malaise.

[18] Transaminase elevation includes alanine aminotransferase increased and aspartate aminotransferase increased.

Description of selected adverse reactions

Cytokine release syndrome

In MajesTEC-1 (N=165), CRS was reported in 72% of patients following treatment with TECVAYLI. One-third (33%) of patients experienced more than one CRS event. Most patients experienced CRS following Step-up Dose 1 (44%), Step-up Dose 2 (35%), or the initial maintenance dose (24%). Less than 3% of patients developed first occurrence of CRS following subsequent doses of TECVAYLI. CRS events were Grade 1 (50%) and Grade 2 (21%) or Grade 3 (0.6%). The median time to onset of CRS was 2 (Range: 1 to 6) days after the most recent dose, with a median duration of 2 (Range: 1 to 9) days.

The most frequent signs and symptoms associated with CRS were fever (72%), hypoxia (13%), chills (12%), hypotension (12%), sinus tachycardia (7%), headache (7%), and elevated liver enzymes (aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase elevation) (3.6% each).

In MajesTEC-1, tocilizumab, corticosteroids and tocilizumab in combination with corticosteroids were used to treat CRS in 32%, 11% and 3% of CRS events, respectively.

Neurologic toxicities, including ICANS

In MajesTEC-1 (N=165), neurologic toxicity events were reported in 15% of patients receiving TECVAYLI. Neurologic toxicity events were Grade 1 (8.5%), Grade 2 (5.5%), or Grade 4 (<1%). The most frequently reported neurologic toxicity event was headache (8%).

ICANS, including Grade 3 and higher, were reported in clinical trials and with post-marketing experience. The most frequent clinical manifestation of ICANS were confusional state, decreased level of consciousness, disorientation, dysgraphia, aphasia, apraxia, and somnolence. The onset of neurologic toxicity can be concurrent with CRS, following resolution of CRS, or in the absence of CRS. The observed time to onset of ICANS ranged from 0 to 21 days after the most recent dose.

Immunogenicity

Patients treated with subcutaneous teclistamab monotherapy (N=238) in MajesTEC-1 were evaluated for antibodies to teclistamab using an electrochemiluminescence-based immunoassay. One subject (0.4%) developed neutralising antibodies to teclistamab of low-titre.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms and signs

The maximum tolerated dose of teclistamab has not been determined. In clinical studies, doses of up to 6 mg/kg have been administered.

Treatment

In the event of an overdose, the patient should be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment should be instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates, ATC code: L01FX24

Mechanism of action

Teclistamab is a full-size, IgG4-PAA bispecific antibody that targets the CD3 receptor expressed on the surface of T cells and B cell maturation antigen (BCMA), which is expressed on the surface of malignant multiple myeloma B-lineage cells, as well as late-stage B cells and plasma cells. With its dual binding sites, teclistamab is able to draw $CD3^+$ T cells in close proximity to $BCMA^+$ cells, resulting in T cell activation and subsequent lysis and death of $BCMA^+$ cells, which is mediated by secreted perforin and various granzymes stored in the secretory vesicles of cytotoxic T cells. This effect occurs without regard to T cell receptor specificity or reliance on major histocompatibility complex (MHC) Class 1 molecules on the surface of antigen presenting cells.

Pharmacodynamic effects

Within the first month of treatment, activation of T-cells, redistribution of T-cells, reduction of B-cells and induction of serum cytokines were observed.

Within one month of treatment with teclistamab, the majority of responders had reduction in soluble BCMA, and a greater reduction in soluble BCMA was observed in subjects with deeper responses to teclistamab.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of TECVAYLI monotherapy was evaluated in patients with relapsed or refractory multiple myeloma in a single-arm, open-label, multi-centre, Phase 1/2 study (MajesTEC-1). The study included patients who had previously received at least three prior therapies, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody. The study excluded patients who experienced stroke or seizure within the past 6 months, and patients with Eastern Cooperative Oncology Group performance score (ECOG PS) ≥2, plasma cell leukaemia, known active CNS involvement or exhibited clinical signs of meningeal involvement of multiple myeloma, or active or documented history of autoimmune disease with the exception of vitiligo, Type 1 diabetes and prior autoimmune thyroiditis.

Patients received initial step-up doses of 0.06 mg/kg and 0.3 mg/kg of TECVAYLI administered subcutaneously, followed by the maintenance dose of TECVAYLI 1.5 mg/kg, administered subcutaneously once weekly thereafter, until disease progression or unacceptable toxicity. Patients who had a complete response (CR) or better for a minimum of 6 months were eligible to reduce dosing frequency to 1.5 mg/kg subcutaneously every two weeks until disease progression or unacceptable toxicity (see section 4.2). The median duration between Step-up Dose 1 and Step-up Dose 2 was 2.9 (Range: 2-7) days. The median duration between Step-up Dose 2 and the initial maintenance dose was 3.1 (Range: 2-9) days. Patients were hospitalised for monitoring for at least 48 hours after administration of each dose of the TECVAYLI Step-up dosing schedule.

The efficacy population included 165 patients. The median age was 64 (Range: 33-84) years with 15% of subjects ≥75 years of age; 58% were male; 81% were White, 13% were Black, 2% were Asian. The International Staging System (ISS) at study entry was 52% in Stage I, 35% in Stage II and 12% in Stage III. High-risk cytogenetics (presence of del(17p), t(4;14) or t(14;16)) were present in 26% of patients. Seventeen percent of patients had extramedullary plasmacytomas.

The median time since initial diagnosis of multiple myeloma to enrolment was 6 (Range: 0.8-22.7) years. The median number of prior therapies was 5 (Range: 2-14), with 23% of patients who received 3 prior therapies. Eighty-two percent of patients received prior autologous stem cell transplantation, and 4.8% of patients received prior allogeneic transplantation. Seventy-eight percent of patients were triple-class refractory (refractory to proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody).

Efficacy results were based on overall response rate, as determined by the Independent Review Committee (IRC) assessment, using International Myeloma Working Group (IMWG) 2016 criteria (see Table 7).

Table 7: Efficacy results for MajesTEC-1

	All Treated (N=165)
Overall response rate (ORR: sCR, CR, VGPR, PR) n(%)	104 (63.0%)
95% CI (%)	(55.2%, 70.4%)
Stringent complete response (sCR)	54 (32.7%)
Complete response (CR)	11 (6.7%)
Very good partial response (VGPR)	32 (19.4%)
Partial response (PR)	7 (4.2%)
Duration of Response (DOR) (months)	
Number of Responders DOR (Months): Median (95% CI)	104 18.4 (14.9, NE)[1]

Time to First Response (months)	
Number of responders Median Range	104 1.2 (0.2; 5.5)
MRD negativity rate[2] in all treated patients, n (%) [N=165]	44 (26.7%)
95% CI (%)	(20.1%, 34.1%)
MRD negativity rate[2,3] in patients achieving CR or sCR, n (%) [N=65]	30 (46.2%)
95% CI (%)	(33.7%, 59.0%)

1 NE=not estimable

2 MRD-negativity rate is defined as the proportion of participants who achieved MRD negative status (at 10^{-5}) at any timepoint after initial dose, and prior to progressive disease (PD) or subsequent anti-myeloma therapy.

3 Only MRD assessments (10^{-5} testing threshold) within 3 months of achieving CR/sCR until death/progression/subsequent therapy (exclusive) are considered.

The median follow-up after schedule change was 12.6 (Range: 1.0 to 24.7) months in patients who switched to 1.5 mg/kg subcutaneously every two weeks.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with TECVAYLI in all subsets of the paediatric population in multiple myeloma (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorised under a so-called 'conditional approval' scheme.
This means that further evidence on this medicinal product is awaited.
The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Teclistamab exhibited approximately dose-proportional pharmacokinetics following subcutaneous administration across a dose range of 0.08 mg/kg to 3 mg/kg (0.05 to 2.0 times the recommended dose). Ninety percent of steady state exposure was achieved after 12 weekly maintenance doses. The mean accumulation ratio between the first and 13th weekly maintenance dose of teclistamab 1.5 mg/kg was 4.2-fold for C_{max}, 4.1-fold for C_{trough}, and 5.3-fold for AUC_{tau}.

The C_{max}, C_{trough}, and AUC_{tau} of teclistamab are presented in Table 8.

Table 8: Pharmacokinetic parameters of teclistamab for the 13th recommended weekly maintenance dose (1.5 mg/kg) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma in MajesTEC-1

Pharmacokinetic Parameter	**Teclistamab Geometric Mean (CV%)**
C_{max} (µg/mL)	23.8 (55%)
C_{trough} (µg/mL)	21.1 (63%)
AUC_{tau} (µg·h/mL)	3 838 (57%)

C_{max} = Maximum serum teclistamab concentration; C_{trough} = Serum teclistamab concentration prior to next dose; CV = geometric coefficient of variation; AUC_{tau} = Area under the concentration-time curve over the weekly dosing interval.

Absorption

The mean bioavailability of teclistamab was 72% when administered subcutaneously. The median (range) T_{max} of teclistamab after the first and 13th weekly maintenance doses were 139 (19 to 168) hours and 72 (24 to 168) hours, respectively.

Distribution

The mean volume of distribution was 5.63 L (29% coefficient of variation (CV)).

Elimination

Teclistamab clearance decreases over time, with a mean (CV%) maximal reduction from baseline to the 13th weekly maintenance dose of 40.8% (56%). The geometric mean (CV%) clearance is 0.472 L/day (64%) at the 13th weekly maintenance dose. Patients who discontinue teclistamab after the 13th weekly maintenance dose are expected to have a 50% reduction from C_{max} in teclistamab concentration at a median (5th to 95th percentile) time of 15 (7 to 33) days after T_{max} and a 97% reduction from C_{max} in teclistamab concentration at a median time of 69 (32 to 163) days after T_{max}.

Population pharmacokinetic analysis (based on MajesTEC-1) showed that soluble BCMA did not impact teclistamab serum concentrations.

Special populations

The pharmacokinetics of TECVAYLI in paediatric patients aged 17 years and younger have not been investigated.

Results of population pharmacokinetic analyses indicate that age (24 to 84 years) and sex did not influence the pharmacokinetics of teclistamab.

Renal impairment

No formal studies of TECVAYLI in patients with renal impairment have been conducted.

Results of population pharmacokinetic analyses indicate that mild renal impairment (60 mL/min/1.73 m^2 ≤ estimated glomerular filtration rate (eGFR) <90 mL/min/1.73 m^2) or moderate renal impairment (30 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR <60 mL/min/1.73 m^2) did not significantly influence the pharmacokinetics of teclistamab. Limited data are available from patients with severe renal impairment.

Hepatic impairment

No formal studies of TECVAYLI in patients with hepatic impairment have been conducted.

Results of population pharmacokinetic analyses indicate that mild hepatic impairment (total bilirubin >1 to 1.5 times upper limit of normal (ULN) and any aspartate aminotransferase (AST), or total bilirubin ≤ULN and AST>ULN) did not significantly influence the pharmacokinetics of teclistamab. No data are available in patients with moderate and severe hepatic impairment.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity and mutagenicity

No animal studies have been performed to assess the carcinogenic or genotoxic potential of teclistamab.

Reproductive toxicology and fertility

No animal studies have been conducted to evaluate the effects of teclistamab on reproduction and foetal development. In the 5-week repeat-dose toxicity study in cynomolgus monkeys, there were no notable effects in the male and female reproductive organs at doses up to 30 mg/kg/week (approximately 22 times the maximum recommended human dose, based on AUC exposure) intravenously for five weeks.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

EDTA disodium salt dihydrate
Glacial acetic acid
Polysorbate 20 (E432)
Sodium acetate trihydrate
Sucrose
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened vial

18 months

Prepared syringe

The prepared syringes should be administered immediately. If immediate administration is not possible, in-use storage times of the prepared syringe should be no longer than 20 hours at 2 °C - 8 °C or ambient temperature (15 °C – 30 °C). Discard after 20 hours if not used.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C).
Do not freeze.
Store in the original carton in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

3 mL solution for injection in a Type 1 glass vial with an elastomeric closure, and aluminium seal with a flip-off button containing 30 mg of teclistamab (10 mg/mL).
Pack size of 1 vial.

1.7 mL solution for injection in a Type 1 glass vial with an elastomeric closure, and aluminium seal with a flip-off button containing 153 mg of teclistamab (90 mg/mL).
Pack size of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

It is very important that the instructions for preparation and administration provided in this section are strictly followed to minimise potential dosing errors with TECVAYLI 10 mg/mL and TECVAYLI 90 mg/mL vials.

TECVAYLI should be administered via subcutaneous injection only. Do not administer TECVAYLI intravenously.

TECVAYLI should be administered by a healthcare professional with adequately trained medical personnel and appropriate medical equipment to manage severe reactions, including cytokine release syndrome (see section 4.4).

TECVAYLI 10 mg/mL and TECVAYLI 90 mg/mL vials are for single use only.

TECVAYLI vials of different concentrations should not be combined to achieve maintenance dose.

Aseptic technique should be used to prepare and administer TECVAYLI.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed in accordance with local requirements.

Preparation of TECVAYLI

- Verify the prescribed dose for each TECVAYLI injection. To minimise errors, use the following tables to prepare TECVAYLI injection.
    - Use Table 9 to determine the total dose, injection volume and number of vials required, based on patient's actual body weight for Step-up dose 1 using TECVAYLI 10 mg/mL vial.

Table 9: Injection volumes of TECVAYLI (10 mg/mL) for Step-up dose 1 (0.06 mg/kg)

	Body weight (kg)	**Total dose (mg)**	**Volume of injection (mL)**	**Number of vials (1 vial=3 mL)**
Step-Up dose 1 (0.06 mg/kg)	35-39	2.2	0.22	1
	40-44	2.5	0.25	1
	45-49	2.8	0.28	1
	50-59	3.3	0.33	1
	60-69	3.9	0.39	1
	70-79	4.5	0.45	1
	80-89	5.1	0.51	1
	90-99	5.7	0.57	1
	100-109	6.3	0.63	1
	110-119	6.9	0.69	1
	120-129	7.5	0.75	1
	130-139	8.1	0.81	1
	140-149	8.7	0.87	1
	150-160	9.3	0.93	1

    - Use Table 10 to determine the total dose, injection volume and number of vials required based on patient's actual body weight for Step-up dose 2 using TECVAYLI 10 mg/mL vial.

Table 10: Injection volumes of TECVAYLI (10 mg/mL) for Step-up dose 2 (0.3 mg/kg)

	Body weight (kg)	Total dose (mg)	Volume of injection (mL)	Number of vials (1 vial=3 mL)
Step-up dose 2 (0.3 mg/kg)	35-39	11	1.1	1
	40-44	13	1.3	1
	45-49	14	1.4	1
	50-59	16	1.6	1
	60-69	19	1.9	1
	70-79	22	2.2	1
	80-89	25	2.5	1
	90-99	28	2.8	1
	100-109	31	3.1	2
	110-119	34	3.4	2
	120-129	37	3.7	2
	130-139	40	4.0	2
	140-149	43	4.3	2
	150-160	47	4.7	2

- Use Table 11 to determine the total dose, injection volume and number of vials required based on patient's actual body weight for the maintenance dose using TECVAYLI 90 mg/mL vial.

Table 11: Injection volumes of TECVAYLI (90 mg/mL) for maintenance dose (1.5 mg/kg)

	Body weight (kg)	Total dose (mg)	Volume of injection (mL)	Number of vials (1 vial=1.7 mL)
Maintenance dose (1.5 mg/kg)	35-39	56	0.62	1
	40-44	63	0.70	1
	45-49	70	0.78	1
	50-59	82	0.91	1
	60-69	99	1.1	1
	70-79	108	1.2	1
	80-89	126	1.4	1
	90-99	144	1.6	1
	100-109	153	1.7	1
	110-119	171	1.9	2
	120-129	189	2.1	2
	130-139	198	2.2	2
	140-149	216	2.4	2
	150-160	234	2.6	2

- Remove the appropriate TECVAYLI vial from refrigerated storage (2 °C – 8 °C) and equilibrate to ambient temperature (15 °C – 30 °C), as needed, for at least 15 minutes. Do not warm TECVAYLI in any other way.
- Once equilibrated, gently swirl the vial for approximately 10 seconds to mix. Do not shake.
- Withdraw the required injection volume of TECVAYLI from the vial(s) into an appropriately sized syringe using a transfer needle.
  - Each injection volume should not exceed 2.0 mL. Divide doses requiring greater than 2.0 mL equally into multiple syringes.
- TECVAYLI is compatible with stainless steel injection needles and polypropylene and polycarbonate syringe material.
- Replace the transfer needle with an appropriately sized needle for injection.
- Visually inspect TECVAYLI for particulate matter and discolouration prior to administration. Do not use if the solution is discoloured, or cloudy, or if foreign particles are present.
  - TECVAYLI solution for injection is colourless to light yellow.

Administration of TECVAYLI

- Inject the required volume of TECVAYLI into the subcutaneous tissue of the abdomen (preferred injection site). Alternatively, TECVAYLI may be injected into the subcutaneous tissue at other sites (e.g., thigh). If multiple injections are required, TECVAYLI injections should be at least 2 cm apart.
- Do not inject into tattoos or scars or areas where the skin is red, bruised, tender, hard or not intact.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1675/001 (10 mg/ml)
EU/1/22/1675/002 (90 mg/ml)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 23 August 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely,
Ringaskiddy, Co. Cork
Ireland

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in Article 9 of Regulation (EC) No 507/2006 and, accordingly, the marketing authorisation holder (MAH) shall submit PSURs every 6 months.

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

The MAH shall ensure that in each Member State where TECVAYLI is marketed, all patients/carers who are expected to use teclistamab have access to/are provided with the Patient Card which will inform and explain to patients the risks of CRS and neurologic toxicity, including ICANS. The Patient Card also includes a warning message for healthcare professionals treating the patient that the patient is receiving teclistamab.

The Patient Card will contain the following key messages:
- A description of the key signs and symptoms of CRS and neurologic toxicity, including ICANS
- A description of when to seek urgent attention from the healthcare provider or seek emergency help, should signs and symptoms of CRS or neurologic toxicity, including ICANS present themselves
- The prescribing physician's contact details

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to confirm the efficacy and safety of Teclistamab indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 antibody, and have demonstrated disease progression on the last therapy, the MAH shall submit the results of study 64007957MMY3001, a Phase 3 Randomised Study Comparing Teclistamab in Combination with Daratumumab SC versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	March 2028
In order to further characterise the duration of response and long-term safety in subjects with multiple myeloma who have been previously treated with ≥3 prior lines of therapy, including an immunomodulatory agent, a PI and anti-CD38 antibody, the MAH shall submit the final study report of 64007957MMY1001, a Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanised BCMA x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	December 2028

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TECVAYLI 10 mg/mL solution for injection
teclistamab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One 3 mL vial contains 30 mg of teclistamab (10 mg/mL)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: EDTA disodium salt dihydrate, glacial acetic acid, polysorbate 20, sodium acetate trihydrate, sucrose, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 vial, 30 mg/3 mL
Step-up dose

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For subcutaneous use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not shake.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Store in the original carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1675/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

TECVAYLI 10 mg/mL injection
teclistamab
teclistamab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

30 mg/3 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TECVAYLI 90 mg/mL solution for injection
teclistamab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One 1.7 mL vial contains 153 mg of teclistamab (90 mg/mL).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: EDTA disodium salt dihydrate, glacial acetic acid, polysorbate 20, sodium acetate trihydrate, sucrose, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 vial, 153 mg/1.7 mL
Maintenance dose

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For subcutaneous use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not shake.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Store in the original carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/22/1675/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

TECVAYLI 90 mg/mL injection
teclistamab
teclistamab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

153 mg/1.7 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

TECVAYLI 10 mg/mL solution for injection
TECVAYLI 90 mg/mL solution for injection

teclistamab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What TECVAYLI is and what it is used for
2. What you need to know before you are given TECVAYLI
3. How TECVAYLI is given
4. Possible side effects
5. How to store TECVAYLI
6. Contents of the pack and other information

1. What TECVAYLI is and what it is used for

TECVAYLI is a cancer medicine that contains the active substance 'teclistamab' and is used to treat adults with a type of cancer of the bone marrow called multiple myeloma.
It is used for patients who have had at least three other kinds of treatment that have not worked or have stopped working.

How TECVAYLI works
TECVAYLI is an antibody, a type of protein which has been designed to recognise and attach to specific targets in your body. TECVAYLI targets B cell maturation antigen (BCMA), which is found on multiple myeloma cancer cells, and cluster of differentiation 3 (CD3), which is found on so-called T cells of your immune system. This medicine works by attaching to these cells and bringing them together, so that your immune system can destroy the multiple myeloma cancer cells.

2. What you need to know before you are given TECVAYLI

You must not be given TECVAYLI if you are allergic to teclistamab, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
If you are not sure if you are allergic, talk to your doctor or nurse before you are given TECVAYLI.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or nurse before you are given TECVAYLI if you have had a stroke or seizure within the past 6 months.

TECVAYLI and vaccines
Talk to your doctor or nurse before you are given TECVAYLI if you have had a recent vaccination or are going to have a vaccination.

You should not receive live vaccines from four weeks before until four weeks after you are treated with TECVAYLI.

Tests and checks
Before you are given TECVAYLI, your doctor will check your blood counts for signs of infection. If you have any infection, it will be treated before you start TECVAYLI. Your doctor will also check if you are pregnant or breast-feeding.

During treatment with TECVAYLI, your doctor will monitor you for side effects. Your doctor will regularly check your blood counts, as the number of blood cells and other blood components may decrease.

Look out for serious side effects.
Tell your doctor or nurse right away if you experience any of the following:
- Signs of a condition known as 'cytokine release syndrome' (CRS). Cytokine release syndrome is a serious immune reaction with symptoms such as fever, chills, nausea, headache, fast heartbeat, feeling dizzy, and difficulty breathing.
- Effects on your nervous system. Symptoms include feeling confused, feeling less alert, sleepy, or having difficulty writing and/or speaking. Some of these may be signs of a serious immune reaction called 'immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome' (ICANS).
- Signs and symptoms of an infection.

Tell your doctor or nurse if you notice any signs of the above.

Children and adolescents
Do not give TECVAYLI to children or young people below 18 years of age, because it is not known how this medicine will affect them.

Other medicines and TECVAYLI
Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines. This includes medicines you can get without a prescription and herbal medicines.

Pregnancy and breast-feeding
It is not known if TECVAYLI affects an unborn baby or if it passes into breast milk.

Pregnancy-information for women
Tell your doctor or nurse before you are given TECVAYLI if you are pregnant, think you might be pregnant or are planning to have a baby.
If you become pregnant while being treated with this medicine, tell your doctor or nurse straight away.

Pregnancy-information for men
If your partner becomes pregnant while you are taking this medicine, tell your doctor straight away.

Contraception – information for women who could become pregnant
If you could become pregnant, you must use effective contraception during treatment and for 5 months after stopping treatment with TECVAYLI.

Contraception – information for men
If your partner could become pregnant, you must use effective contraception during treatment and for 3 months after stopping treatment with TECVAYLI.

Breast-feeding
You and your doctor will decide if the benefit of breast-feeding is greater than the risk to your baby. If you and your doctor decide to stop taking this medicine, you should not breast-feed for 5 months after stopping treatment.

Driving and using machines
Some people may feel tired, dizzy, or confused while taking TECVAYLI. Do not drive, use tools, operate heavy machinery, or do things that could pose a danger to yourself until at least 48 hours after receiving your third dose of TECVAYLI, or as instructed by your doctor.

TECVAYLI contains sodium
TECVAYLI contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How TECVAYLI is given

How much is given
Your doctor will determine your dose of TECVAYLI. The dose will depend on your body weight. The first two doses will be lower.

TECVAYLI is given as follows:
- You will receive 0.06 mg for each kilogram of bodyweight for your first dose.
- You will receive 0.3 mg per kilogram of bodyweight as your second dose 2-7 days later.
- You will then receive a 'Maintenance dose' of 1.5 mg per kilogram of bodyweight 2-7 days after your second dose.
- You will then continue receiving a 'Maintenance dose' once a week as long as you are getting benefit from TECVAYLI.

If you are continuing to receive benefit from TECVAYLI after 6 months, your doctor may decide that you will receive a 'Maintenance dose' every two weeks.

Your doctor will monitor you for side effects after each of your first three doses. They will do this for 2 days after each dose.

You should stay close to a healthcare facility after the first three doses in case you have side effects.

How the medicine is given
TECVAYLI will be given to you by a doctor or nurse as an injection under your skin ('subcutaneous' injection). It is given in the stomach area (abdomen) or thigh.

Other medicines given during treatment with TECVAYLI
You will be given medicines 1-3 hours before each of your first three doses of TECVAYLI, which help to lower the chance of side effects, such as cytokine release syndrome. These may include:
- medicines to reduce the risk of an allergic reaction (antihistamines)
- medicines to reduce the risk of inflammation (corticosteroids)
- medicines to reduce the risk of fever (such as paracetamol)

You may also be given these medicines for later doses of TECVAYLI based on any symptoms you have.

You may also be given additional medicines based on any symptoms you experience or your medical history.

If you are given more TECVAYLI than you should
This medicine will be given by your doctor or nurse, and it is unlikely that you will receive too much. In the event that you are given too much (an overdose), your doctor will check you for side effects.

If you forget your appointment to have TECVAYLI
It is very important to go to all your appointments. If you miss an appointment, make another one as soon as possible.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Get medical help straight away if you get any of the following serious side effects, which may be severe and can be fatal.

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- serious immune reaction ('cytokine release syndrome') that may cause fever, chills, nausea, headache, fast heart beat, feeling dizzy, and difficulty breathing
- low level of antibodies called 'immunoglobulins' in the blood (hypogammaglobulinaemia), which may make infections more likely
- low levels of a type of white blood cells (neutropenia)
- infection, which may include fever, chills, shivering, cough, shortness of breath, rapid breathing and rapid pulse

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- Effects on your nervous system. These may be signs of a serious immune reaction called 'immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome' (ICANS). Some of the symptoms are:
  - feeling confused
  - feeling less alert
  - having difficulty writing
  - having difficulty speaking
  - sleepiness
  - loss of ability to carry out skilled movement and gestures (despite having the physical ability and desire to perform them)

Tell your doctor right away if you notice any of the above-listed serious side effects.

Other side effects
Other side effects are listed below. Tell your doctor or nurse if you get any of these side effects.

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- lung infection (pneumonia)
- COVID-19 infection caused by a virus called coronavirus (SARS-CoV-2)
- infected nose, sinuses or throat (upper respiratory tract infection)
- low levels of red blood cells (anaemia)
- low levels of blood platelets (cells that help blood to clot; thrombocytopaenia)
- low number of white blood cells (leukopenia)
- low levels of a type of white blood cells (lymphopenia)
- low level of 'phosphate', 'magnesium' or 'potassium' in the blood (hypophosphataemia, hypomagnesaemia or hypokalaemia)
- increased level of 'calcium' (hypercalcaemia)
- increased 'alkaline phosphatase' in the blood
- decreased appetite
- feeling sick (nausea), diarrhoea, constipation, vomiting
- headache
- nerve damage that may cause tingling, numbness, pain or loss of pain sensation
- high blood pressure (hypertension)
- bleeding, which can be severe (haemorrhage)
- cough
- being short of breath (dyspnoea)

- fever
- feeling very tired
- pain or muscle aches
- swollen hands, ankles or feet (oedema)
- skin reactions at or near the injection site, including redness of the skin, itching, swelling, pain, bruising, rash, bleeding

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- severe infection throughout the body (sepsis)
- skin infection causing redness (cellulitis)
- low number of a type of white blood cell with a fever (febrile neutropenia)
- low levels of 'fibrinogen,' a type of protein in the blood, making it more difficult to form clots
- change in brain function (encephalopathy)
- low level of 'calcium' or 'sodium' in the blood (hypocalcaemia or hyponatraemia)
- high level of 'potassium' in the blood (hyperkalaemia)
- low level of 'albumin' in the blood (hypoalbuminaemia)
- low level of oxygen in the blood (hypoxia)
- increased level of 'gamma-glutamyltransferase' in the blood
- increased level of liver enzymes 'transaminases' in the blood
- increased level of 'creatinine' in the blood
- increased level of 'amylase' in the blood (hyperamylasaemia)
- increased level of 'lipase' in the blood (hyperlipasaemia)
- blood tests may show it takes longer for blood to clot (INR increased and PTT prolongation)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store TECVAYLI

TECVAYLI will be stored at the hospital or clinic by your doctor.

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial label after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C). Do not freeze.

Store in the original carton in order to protect from light.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Your healthcare professional will throw away any medicines that are no longer being used. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What TECVAYLI contains
- The active substance is teclistamab. TECVAYLI comes in two different strengths:
  - 10 mg/mL - one 3 mL vial contains 30 mg teclistamab
  - 90 mg/mL - one 1.7 mL vial contains 153 mg teclistamab

- The other ingredients are EDTA disodium salt dihydrate, glacial acetic acid, polysorbate 20, sodium acetate trihydrate, sucrose, water for injections (see “TECVAYLI contains sodium” in section 2).

What TECVAYLI looks like and contents of the pack
TECVAYLI is a solution for injection (injection) and is a colourless to light yellow liquid.
TECVAYLI is supplied as a carton pack containing 1 glass vial.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Manufacturer
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

This leaflet was last revised in
This medicine has been given ‘conditional approval’. This means that there is more evidence to come about this medicine.

The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

The following information is intended for healthcare professionals only:

It is very important to that the instructions for preparation and administration provided in this section are strictly followed to minimise potential dosing errors with TECVAYLI 10 mg/mL and TECVAYLI 90 mg/mL vials.

TECVAYLI should be administered via subcutaneous injection only. Do not administer TECVAYLI intravenously.

TECVAYLI should be administered by a healthcare professional with adequately trained medical personnel and appropriate medical equipment to manage severe reactions, including cytokine release syndrome.

TECVAYLI 10 mg/mL and TECVAYLI 90 mg/mL vials are for single use only.

TECVAYLI vials of different strengths should not be combined to achieve maintenance dose.

Aseptic technique should be used to prepare and administer TECVAYLI.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed in accordance with local requirements.

Preparation of TECVAYLI

- Verify the prescribed dose for each TECVAYLI injection. To minimise errors, use the following tables to prepare TECVAYLI injection.
    - Use Table 1 to determine total dose, injection volume and number of vials required based on patient's actual body weight for Step-up dose 1 using TECVAYLI 10 mg/mL vial.

Table 1: Injection volumes of TECVAYLI (10 mg/mL) for Step-up dose 1 (0.06 mg/kg)

	Body weight (kg)	**Total dose (mg)**	**Volume of injection (mL)**	**Number of vials (1 vial=3 mL)**
Step-Up dose 1 (0.06 mg/kg)	35-39	2.2	0.22	1
	40-44	2.5	0.25	1
	45-49	2.8	0.28	1
	50-59	3.3	0.33	1
	60-69	3.9	0.39	1
	70-79	4.5	0.45	1
	80-89	5.1	0.51	1
	90-99	5.7	0.57	1
	100-109	6.3	0.63	1
	110-119	6.9	0.69	1
	120-129	7.5	0.75	1
	130-139	8.1	0.81	1
	140-149	8.7	0.87	1
	150-160	9.3	0.93	1

    - Use Table 2 to determine total dose, injection volume and number of vials required based on patient's actual body weight for Step-up dose 2 using TECVAYLI 10 mg/mL vial.

Table 2: Injection volumes of TECVAYLI (10 mg/mL) for Step-up dose 2 (0.3 mg/kg)

	Body weight (kg)	Total dose (mg)	Volume of injection (mL)	Number of vials (1 vial=3 mL)
Step-up dose 2 (0.3 mg/kg)	35-39	11	1.1	1
	40-44	13	1.3	1
	45-49	14	1.4	1
	50-59	16	1.6	1
	60-69	19	1.9	1
	70-79	22	2.2	1
	80-89	25	2.5	1
	90-99	28	2.8	1
	100-109	31	3.1	2
	110-119	34	3.4	2
	120-129	37	3.7	2
	130-139	40	4.0	2
	140-149	43	4.3	2
	150-160	47	4.7	2

- Use Table 3 to determine total dose, injection volume and number of vials required based on patient's actual body weight for the maintenance dose using TECVAYLI 90 mg/mL vial.

Table 3: Injection volumes of TECVAYLI (90 mg/mL) for maintenance dose (1.5 mg/kg)

	Body weight (kg)	Total dose (mg)	Volume of injection (mL)	Number of vials (1 vial=1.7 mL)
Maintenance dose (1.5 mg/kg)	35-39	56	0.62	1
	40-44	63	0.70	1
	45-49	70	0.78	1
	50-59	82	0.91	1
	60-69	99	1.1	1
	70-79	108	1.2	1
	80-89	126	1.4	1
	90-99	144	1.6	1
	100-109	153	1.7	1
	110-119	171	1.9	2
	120-129	189	2.1	2
	130-139	198	2.2	2
	140-149	216	2.4	2
	150-160	234	2.6	2

- Remove the appropriate strength TECVAYLI vial from refrigerated storage (2 °C–8 °C) and equilibrate to ambient temperature (15 °C – 30 °C), as needed, for at least 15 minutes. Do not warm TECVAYLI in any other way.
- Once equilibrated, gently swirl the vial for approximately 10 seconds to mix. Do not shake.
- Withdraw the required injection volume of TECVAYLI from the vial(s) into an appropriately sized syringe using a transfer needle.
  - Each injection volume should not exceed 2.0 mL. Divide doses requiring greater than 2.0 mL equally into multiple syringes.
- TECVAYLI is compatible with stainless steel needles, polypropylene and polycarbonate syringe material.
- Replace the transfer needle with an appropriately sized needle for injection.
- Visually inspect TECVAYLI for particulate matter and discolouration prior to administration. Do not use if the solution is discoloured, or cloudy, or if foreign particles are present.
  - TECVAYLI solution for injection is colourless to light yellow.

Administration of TECVAYLI

- Inject the required volume of TECVAYLI into the subcutaneous tissue of the abdomen (preferred injection site). Alternatively, TECVAYLI may be injected into the subcutaneous tissue of the thigh. If multiple injections are required, TECVAYLI injections should be at least 2 cm apart.
- Do not inject into tattoos or scars or areas where the skin is red, bruised, tender, hard or not intact.

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

ANNEX IV

SCIENTIFIC CONCLUSIONS AND GROUNDS FOR THE VARIATION TO THE TERMS OF THE MARKETING AUTHORISATION(S)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for teclistamab, the scientific conclusions of the PRAC are as follows:

In view of available data on Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) from clinical trials and spontaneous reports including new symptoms of ICANS and in 6 cases of Grade 3 and higher ICANS with a close temporal relationship, and in view of a fact that ICANS is already known adverse reaction of teclistamab, the PRAC Rapporteur considers a causal relationship between teclistamab and new symptoms of ICANS and Grade 3 and higher ICANS is at least a reasonable possibility. The PRAC Rapporteur concluded that the product information of products containing teclistamab should be amended accordingly.

Having reviewed the PRAC recommendation, the CHMP agrees with the PRAC overall conslusions and grounds for recommendation.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for teclistamab the CHMP is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing teclistamab is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CHMP recommends that the terms of the marketing authorisation(s) should be varied.

1.7　同種同効品一覧表

販売名	テクベイリ皮下注 30mg，同皮下注 153mg	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
一般名	テクリスタマブ（遺伝子組換え）	エルラナタマブ（遺伝子組換え）	ダラツムマブ（遺伝子組換え）／ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	ダラツムマブ（遺伝子組換え）
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	ファイザー株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
効能又は効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫	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）	○多発性骨髄腫 ○全身性ALアミロイドーシス	多発性骨髄腫
添付文書改訂日	—	2024 年 3 月作成	2023 年 11 月改訂	2023 年 11 月改訂

最新の添付文書を参照すること

Confidential

販売名	エムプリシティ点滴静注用 300mg，同点滴静注用 400mg	サークリサ点滴静注 100mg，同点滴静注 500mg		
一般名	エロツズマブ（遺伝子組換え）	イサツキシマブ（遺伝子組換え）		
会社名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	サノフィ株式会社		
効能又は効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫	再発又は難治性の多発性骨髄腫		
添付文書改訂日	2022 年 7 月改訂	2021 年 11 月改訂		

最新の添付文書を参照すること

2024年3月作成（第1版）

001

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：18ヵ月（エルレフィオ皮下注44mg）
　　24ヵ月（エルレフィオ皮下注76mg）
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

抗悪性腫瘍剤
抗 BCMA/CD3 二重特異性抗体
エルラナタマブ（遺伝子組換え）製剤

エルレフィオ®皮下注44mg
エルレフィオ®皮下注76mg
ELREXFIO® S.C. Injection

	44mg	76mg
承認番号	30600AMX00121	30600AMX00122
販売開始	－	－

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 重度のサイトカイン放出症候群（CRS）及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）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。[8.1、11.1.1、11.1.2参照]

1.3 重度のCRSがあらわれることがあるので、CRS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CRS管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[7.2、8.2、11.1.1参照]

1.4 重度又は生命を脅かす神経学的事象（ICANS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ICANS管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[8.3、8.4、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	エルレフィオ皮下注44mg	エルレフィオ皮下注76mg
有効成分	1バイアル1.1mL中　エルラナタマブ（遺伝子組換え）44mg	1バイアル1.9mL中　エルラナタマブ（遺伝子組換え）76mg
添加剤	L-ヒスチジン1.23mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物2.94mg、精製白糖94mg、ポリソルベート80　0.2mg、エデト酸ナトリウム水和物0.06mg	L-ヒスチジン2.13mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物5.07mg、精製白糖162mg、ポリソルベート80　0.4mg、エデト酸ナトリウム水和物0.1mg

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

販売名	エルレフィオ皮下注 44mg	エルレフィオ皮下注 76mg
性状	無色～微褐色澄明～わずかに乳白光を呈する液	
pH	5.4～6.2	
浸透圧比	1.05（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。[17.1.1参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはエルラナタマブ（遺伝子組換え）として、1日目に12mg、4日目に32mgを1回皮下投与する。8日目以降は1回76mgを1週間間隔で皮下投与する。なお、24週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を2週間間隔とすること。

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おける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（CRS）を軽減させるため、1日目、4日目及び8日目の投与については、本剤投与開始の約1時間前に、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。[1.3、7.4、8.2、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、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（CRS）	Grade1、2又は3（初発）	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3（再発）又はGrade4	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（ICANS）	Grade1、2又は3（初発）	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3（再発）又はGrade4	本剤の投与を中止する。
血液学的毒性	好中球数が500/μL未満	500/μL以上に回復す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以上に回復し発熱が治まるまで本剤を休薬する。
	ヘモグロビンが8g/dL未満	8g/dL以上に回復するまで本剤を休薬する。
	血小板数が25,000/μL未満 血小板数が25,000/μL～50,000/μLの間で出血がある	25,000/μL以上に回復し出血が治まるまで本剤を休薬する。
その他の非血液学的毒性	Grade3又は4	・Grade1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 ・回復しない場合は本剤の投与を中止する。

注）CRS及びICANSのGradeはASTCT 2019[1)]に準じ、その他の非血液学的毒性のGradeはNCI-CTCAE Version 5.0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・用量の投与スケジュールに準じること。[7.2参照]

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
12mg	2週間（14日）以内の休薬	4日目の投与量（32mg）で投与する[注)]。
	2週間（14日）を超える休薬	1日目の投与量（12mg）で投与する[注)]。
32mg	2週間（14日）以内の休薬	8日目の投与量（76mg）で投与する[注)]。
	2週間を超え、4週間以内（15日から28日まで）の休薬	32mgで投与する[注)]。忍容性が認められた場合には1週間後に76mgを投与する[注)]。
	4週間（28日）を超える休薬	1日目の投与量（12mg）で投与する[注)]。
76mg	6週間（42日）以内の休薬	76mgで投与する。

休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
	6週間を超え、12週間以内（43日から84日まで）の休薬	32mgで投与する[注]。忍容性が認められた場合には1週間後に76mgを投与する[注]。
	12週間（84日）を超える休薬	1日目の投与量（12mg）で投与する[注]。

注）本剤投与開始の約1時間前に前投与（解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤）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（CRS）及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）は投与初期に多く認められることから、少なくとも初回投与（12mg投与）後48時間及び2回目の投与（32mg投与）後24時間は必ず入院管理とし、以降の投与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。［1.2、11.1.1、11.1.2参照］

8.2 CRS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、7.2、11.1.1参照］

8.2.1 CRSに対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うこと。

8.2.2 本剤の投与中は発熱、低酸素症、悪寒、低血圧、頻脈、頭痛、肝酵素増加等について、観察を十分に行うこと。また、CRS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 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。

8.3 神経学的事象（ICANS含む）があらわれることがあるので、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。また、ICANS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。［1.4、11.1.2参照］

8.4 神経学的事象（ICANS含む）として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、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。［1.4、11.1.2参照］

8.5 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］

8.6 血球減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施すること。［11.1.4参照］

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投与中は定期的に免疫グロブリンの値を測定すること。［11.1.5参照］

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。［8.5、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及び発育遅延等、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
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（CRS）（57.9%）

異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するCRS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、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、1.3、7.2、8.1、8.2参照］

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（ICANS）含む）

頭痛（9.3%）、末梢性ニューロパチー（7.7%）、ICANS（3.3%）、錯乱状態（3.3%）、ギラン・バレー症候群（0.5%）、浮動性めまい（0.5%）、意識レベルの低下（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ICANS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。［1.2、1.4、8.1、8.3、8.4参照］

11.1.3 感染症

上気道感染（12.0%）、肺炎（4.9%）、敗血症（3.8%）、尿路感染（3.3%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（1.6%）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。［8.5、9.1.1参照］

11.1.4 血球減少

好中球減少症（36.1%）、貧血（26.8%）、リンパ球減少症（23.5%）、血小板減少症（18.6%）、白血球減少症（10.4%）、発熱性好中球減少症（2.2%）等があらわれることがある。［8.6参照］

11.1.5 低γグロブリン血症（8.2%）

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］

11.1.6 間質性肺疾患（1.6%）

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	2%以上10%未満	2%未満
皮膚	発疹、皮膚乾燥	皮膚剥脱、紅斑、そう痒症、多汗症	手足症候群
消化器	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、便秘	胃食道逆流性疾患、口内乾燥、口内炎
代謝	食欲減退	低カリウム血症、低マグネシウム血症	低リン血症、高カルシウム血症、腫瘍崩壊症候群、低アルブミン血症、低ナトリウム血症
精神・神経系		味覚異常、平衡障害	失神寸前の状態、不眠症
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛	湿性咳嗽、低酸素症、上気道咳症候群、鼻閉
筋骨格系		関節痛、骨痛、筋肉痛	筋痙縮、四肢痛、背部痛
肝臓		ALT増加、AST増加、ALP増加、GGT増加	LDH増加、血中ビリルビン増加
循環器		洞性頻脈	頻脈
眼		視覚障害	ドライアイ、眼充血
腎臓			急性腎障害、血中クレアチニン増加
その他	注射部位反応（36.6%）、疲労	発熱、悪寒、体重減少、C-反応性蛋白増加、浮腫	顔面浮腫、倦怠感、全身健康状態悪化、SARS-CoV-2検査陽性、インフルエンザ様疾患、サイトメガロウイルス検査陽性

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 使用前にバイアルに粒子や変色がないかを目視で確認すること。粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。

14.1.2 投与量に合わせて、バイアルから必要量を抜き取り、希釈せずに使用すること。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。直ちに使用しない場合はシリンジを2～30℃で保管し、4時間以内に使用すること。

14.1.4 本剤のバイアルは使い切りであり、保存剤を含まない。バイアルから必要量を1回抜き取った後は、バイアルごと残液を適切に廃棄すること。

14.1.5 本剤は、無菌的に調製を行うこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下注射で投与すること。注射部位は腹部が推奨されるが、腹部に注射ができない場合は、大腿部を選択することもできる。

14.2.2 他の薬剤と混合しないこと。

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[2]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

日本人再発又は難治性の多発性骨髄腫患者4例に、1日目に本剤600μg/kg[注]、8日目に本剤1,000μg/kg[注]を皮下投与したときの可溶性B細胞成熟抗原（sBCMA）非結合型エルラナタマブ並びに総エルラナタマブ［sBCMA非結合型及びsBCMA結合型］の薬物動態パラメータを下表に示す[3]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、下記のとおりである。
通常、成人にはエルラナタマブ（遺伝子組換え）として、1日目に12mg、4日目に32mgを1回皮下投与する。8日目以降は1回76mgを1週間間隔で皮下投与する。なお、24週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を2週間間隔とすること。

測定対象	投与量（μg/kg）	薬物動態パラメータ		
		AUC_{tau}（μg・day/mL）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}[a)]（day）
非結合型エルラナタマブ	600	4.04（33）	0.853（39）	7.00（2.96-8.00）
	1000	5.83，15.1[b)]	2.10（91）	5.99（2.99-8.97）
総エルラナタマブ	600	21.2（42）	4.38（33）	7.00（2.96-8.00）
	1000	43.1，47.3[b)]	8.85（39）	2.98（2.08-5.98）

幾何平均値（%幾何変動係数）
a）中央値（最小値-最大値）
b）個別値（2例）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（日本人を含む）に、1サイクルを28日とし、第1サイクルの第1日目及び第4日目にそれぞれ本剤12及び32mgを皮下投与、第1サイクルの第8日目以降は76mgを1週間に1回皮下投与したときの第7サイクル（定常状態）における非結合型エルラナタマブ及び総エルラナタマブのトラフ濃度を下表に示す[4]。

測定対象	例数	トラフ濃度（μg/mL）
非結合型エルラナタマブ	36	33.8（62）
総エルラナタマブ	36	35.7（56）

幾何平均値（%幾何変動係数）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者321例（日本人を含む）のデータを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。第1日目及び第4日目にそれぞれ本剤12及び32mgを皮下投与、第8日目以降は76mgを1週間に1回24週間皮下投与し、その後2週間に1回皮下投与したときの、定常状態における非結合型エルラナタマブの薬物動態パラメータの推定値を下表に示す[5]。また、母集団薬物動態解析に基づき、非結合型エルラナタマブの半減期の幾何平均値は22日と推定された[6]。

週	薬物動態パラメータ[a)]		
	C_{avg}[b)]（μg/mL）	C_{max}（μg/mL）	C_{trough}（μg/mL）
24週目	32.7（49）	33.6（48）	31.2（50）
48週目	18.4（57）	20.1（55）	15.9（64）

幾何平均値（%幾何変動係数）
a）奏効が認められた患者における結果
b）平均血清中濃度

16.2 吸収

母集団薬物動態解析に基づき、皮下投与時のエルラナタマブの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は56.2%と推定された[7]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（C1071003試験）

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のそれぞれ少なくとも1剤による前治療歴を有する（ただし、前治療のレジメン数を問わない）再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注1)] 187例（日本人患者12例を含む）を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第Ⅱ相試験を実施した。本試験では、B細胞成熟抗原（BCMA）を標的とした治療による治療歴のない患者をコホートA（日本人患者12例を含む123例）、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をコホートB（64例）にそれぞれ組み入れた。

用法・用量は、1サイクルを28日間とし、第1サイクルの第1日目及び第4日目にそれぞれ本剤12及び32mgを皮下投与[注2)]、第1サイクルの第8日目以降は76mgを1週間に1回皮下投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続した。また、76mgの週1回投与を少なくとも6サイクル実施し、部分奏効以上の奏効が2ヵ月以上持続している場合、投与間隔を2週間に1回に変更した。

主要評価項目とされた中央判定[注3)]による奏効率（%）（部分奏効以上の最良総合効果を示した患者の割合）は、コホートAで61.0（95%信頼区間：51.8，69.6）（75/123例）、コホートBで29.7（95%信頼区間：18.9，42.4）（19/64例）であった（データカットオフ日：2022年6月17日）[8]。

本剤が投与された183例[注4)]（日本人患者12例を含む）中167例（91.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群106例（57.9%）、注射部位反応67例（36.6%）、好中球減少症66例（36.1%）、貧血49例（26.8%）、疲労47例（25.7%）、リンパ球減少症43例（23.5%）、血小板減少症34例（18.6%）、食欲減退28例（15.3%）等であった（データカットオフ日：2022年10月14日）。［5.1、5.2参照］

注1）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のそれぞれ少なくとも1剤に対して難治性を示し、かつ直近の治療に対して再発又は難治性の患者が対象とされた。
注2）最初に組み入れられたコホートAの4例は、第1日目に本剤44mgが投与され、第1サイクルの第8日目以降から76mgが週に1回投与された。
注3）国際骨髄腫ワーキンググループの効果判定規準に従った判定
注4）本剤44mgの投与後に76mgの週1回投与を受けたコホートAの4例を除く。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エルラナタマブは、B細胞成熟抗原（BCMA）及びCD3に対するヒト化免疫グロブリン（Ig）G2二重特異性モノクローナル抗体である。エルラナタマブは、T細胞の細胞膜上に発現するCD3と骨髄腫細胞の細胞膜上に発現するBCMAの両者に結合することによりT細胞を活性化し、BCMA陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる。

18.2 抗腫瘍作用

エルラナタマブは、ヒトCD3陽性T細胞の存在下において、BCMAを発現するヒト多発性骨髄腫由来細胞株（MM.1S、OPM2、MOLP8等）に対して増殖抑制作用を示した（*in vitro*）[9]。

エルラナタマブは、ヒト多発性骨髄腫由来細胞株（MM.1S、OPM2及びMOLP8）を尾静脈内に移植し、ヒトT細胞を腹腔内移植したインターロイキン2受容体γ鎖の完全欠損を有する非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）[10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エルラナタマブ（遺伝子組換え）
Elranatamab（Genetical Recombination）（JAN）

分子式：抗BCMA-H鎖　$C_{2144}H_{3310}N_{570}O_{662}S_{19}$
抗CD3ε-H鎖　$C_{2194}H_{3390}N_{602}O_{669}S_{18}$
抗BCMA-L鎖　$C_{1041}H_{1614}N_{280}O_{336}S_{6}$

抗CD3ε-L鎖　$C_{1061}H_{1654}N_{286}O_{343}S_6$

本質：エルラナタマブは、B細胞成熟抗原（BCMA）及びCD3ε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BCMA抗体はヒトIgG2に由来し、抗CD3ε抗体の相補性決定部はマウス抗体に、その他はヒトIgG2に由来する。抗BCMA-H鎖の6つのアミノ酸残基が置換（C218E，P223E，D259A，A324S，P325S，L362E）されている。また、抗CD3ε-H鎖の7つのアミノ酸残基が置換（C224R，E226R，P229R，D265A，A330S，P331S，K409R）されている。エルラナタマブは、CHO細胞により産生される。エルラナタマブは、441個のアミノ酸残基からなる抗BCMA-H鎖（γ2鎖）1本、447個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-H鎖（γ2鎖）1本、215個のアミノ酸残基からなる抗BCMA-L鎖（κ鎖）1本及び219個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-L鎖（κ鎖）1本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 包装開封後も光曝露を避けるため、バイアルを箱に入れて保存すること。

20.2 バイアルを凍結したり、振盪しないこと。

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 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

21.3 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

〈エルレフィオ皮下注44mg〉

1.1mL［1バイアル］

〈エルレフィオ皮下注76mg〉

1.9mL［1バイアル］

23. 主要文献

1) Lee D. W, et al.：Biol Blood Marrow Transplant. 2019；25：625-638.
2) 免疫原性（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.4.1）
3) 国内第Ⅰ相試験（C1071002試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1）
4) 国際共同第Ⅱ相試験（C1071003試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.3.1）
5) 母集団薬物動態解析（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.3）
6) 消失（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.2.4）
7) 吸収（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.2.1）
8) 国際共同第Ⅱ相試験（C1071003試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.3.2.1）
9) 効力を裏付ける試験（*in vitro*）（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1）
10) 効力を裏付ける試験（*in vivo*）（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

IN
＊＊2023年11月改訂（第6版）
＊2023年4月改訂
貯　　法：2～8℃保存
＊**有効期間**：24ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

ヒト型抗CD38モノクローナル抗体／ヒアルロン酸分解酵素配合剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

ダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）製剤

ダラキューロ®配合皮下注

DARZQURO® Combination Subcutaneous Injection

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30300AMX00250000
販売開始	2021年5月

1．警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍又は全身性ALアミロイドーシスの治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

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

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

性状	無色～黄色の液
pH	5.1～6.1
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

○多発性骨髄腫
○全身性ALアミロイドーシス

5．効能又は効果に関連する注意

〈多発性骨髄腫〉

5.1「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1-17.1.9参照］

〈全身性ALアミロイドーシス〉

5.2「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.10参照］

6．用法及び用量

〈多発性骨髄腫〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には本剤1回15mL（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として1,800mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として30,000単位（2,000単位/mL））を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で皮下投与する。

A法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。
B法：1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

他の薬剤との併用において、通常、成人には本剤1回15mL（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として1,800mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として30,000単位（2,000単位/mL））を皮下投与する。投与間隔は、1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与とする。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始1～3時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性のinfusion reactionを軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。［11.1.1参照］

7.3 Infusion reactionが発現した場合、以下のように、本剤の投与中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。なお、Grade はNCI-CTCAE v4.0に準じる。［11.1.1参照］

・Grade 3のinfusion reactionが3回発現した場合は本剤の投与を中止すること。
・Grade 4のinfusion reactionが発現した場合は本剤の投与を中止すること。

〈多発性骨髄腫〉

7.4 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知した上で選択すること。［17.1.1-17.1.9参照］

7.5 ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン併用の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

7.6 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する薬剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。［17.1.10参照］

8．重要な基本的注意

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

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

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

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

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

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 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

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

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者
本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.4、11.1.3参照]

9.1.3 体重65kg以下の患者
好中球減少等の骨髄抑制の発現が増加することがある。[8.1、11.1.2参照]

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

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

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

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。

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

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 Infusion reaction**
アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、眼障害（脈絡膜滲出、急性近視、急性閉塞隅角緑内障等）、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等のinfusion reaction（24.9%）があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度のinfusion reactionが認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。[7.2、7.3参照]

11.1.2 骨髄抑制
好中球減少（15.8%）、血小板減少（12.8%）、リンパ球減少（9.2%）及び発熱性好中球減少症（1.2%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1、9.1.3参照]

11.1.3 感染症
肺炎（7.4%）や敗血症（0.7%）等の重篤な感染症や、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.4、9.1.2参照]

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

11.1.5 間質性肺疾患（0.3%）
異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

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

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

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

14．適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
＊**14.1.1** 本剤の投与には、ポリプロピレン又はポリエチレンのシリンジとステンレス鋼製の注射針を用いること。翼状針で投与する場合は、ポリプロピレン、ポリエチレン又はポリ塩化ビニル（PVC）のチューブ、コネクター等を用いること。

14.1.2 本剤は、無菌環境下において、調製すること。

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

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

＊**14.1.5** 薬液入りシリンジを直ちに使用しない場合は、本剤調製後、室温及び室内光下で7時間まで保存することができる。本剤調製後直ちに冷蔵庫に保存した場合は、最長24時間保存の後、室温及び室内光下で7時間まで保存することができる。

14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 本剤投与前に粒子や変色の有無を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

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

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

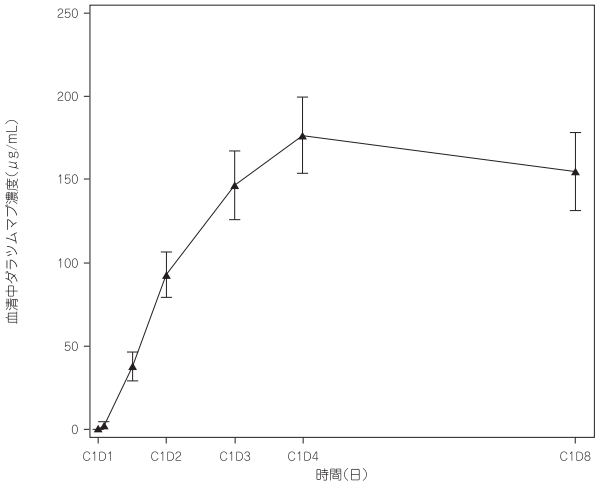
本剤投与によりダラツムマブ（遺伝子組換え）に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.2%（1例）であり、この1例においては、ダラツムマブ（遺伝子組換え）に対する中和抗体を認めた。また、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体産生が認められた患者の割合は、6.6%（41例）であった。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 MMY1008試験（国内試験、単剤療法）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者6例に、本剤15mLを1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復皮下投与した。初回投与後の血清中ダラツムマブ濃度推移を図1に示す。また、初回投与及び1週間隔での最終（8回目）投与後の薬物動態パラメータを表1に示す。[2)]



C：サイクル，D：日

図1　日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者6例に本剤を初回投与したときの血清中ダラツムマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

表1　日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者6例における本剤初回投与時及び1週間隔での最終（8回目、第50日）投与時のダラツムマブの薬物動態パラメータ

	初回投与後	8回目投与後
C_{max}（μg/mL）	177（27.8）	1092（318）
$AUC_{0\text{-}7day}$（μg・day/mL）	990（145）	7015（1895）
T_{max}（day）	3.0（2.9-7.0）	0.9（0.9-3.1）

平均値（標準偏差）、ただしT_{max}は中央値（範囲）

16.1.2 MMY3012試験（国際共同試験、単剤療法）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者259例に、本剤15mLを1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復皮下投与した。平均血清中ダラツムマブ濃度は、初回投与から3日後に124μg/mL、1週間隔での最終（8回目）投与から1週間後（2週間隔投与への移行日）の投与前に582μg/mL、2週間隔での初回投与から3日目に738μg/mL、2週間隔での最終投与から 2週間後（4週間隔投与への移行日）の投与前に555μg/mL、4週間隔投与への移行から約5ヵ月後の投与前に297μg/mLであった。[3)]

16.1.3 MMY2040試験（国際共同試験、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone※との併用療法）

未治療の多発性骨髄腫患者67例に、本剤15mLをボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又は prednisone※との併用療法にて1週間隔で6週、続いて3週間隔で48週、それ以降は4週間隔で反復皮下投与した。平均血清中ダラツムマブ濃度は、初回投与から3日後に99μg/mL、1週間隔での最終（6回目）投与から1週間後（3週間隔投与への移行日）の投与前に482μg/mL、3週間隔での初回投与から3日目に612μg/mL、3週間隔での3回目投与の投与前に392μg/mLであった。[4)]

※：国内未承認

16.1.4 AMY3001試験（国際共同第III相試験）

未治療の全身性ALアミロイドーシス患者381例を対象に、本剤をボルテゾミブ、シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復皮下投与した。平均血清中ダラツムマブ濃度は、初回投与から4日後に149μg/mL、2週間隔での初回投与（9週目）の投与前及び投与4日後に597μg/mL及び708μg/mL、4週間隔での初回投与（25週目）の投与前に478μg/mL、4週間隔投与への移行後から約5ヵ月後の投与前に273μg/mLであった。[5)]

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈多発性骨髄腫〉

17.1.1 MMY3012試験（国際共同第III相臨床試験）

プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬に治療抵抗性の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者522例を対象に、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法に対する本剤単独療法の非劣性を確認するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目の一つである中央判定による奏効率は、本剤群では41.1%（95%信頼区間：35.1～47.3%）（108/263例）、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群では37.1%（95%信頼区間：31.2～43.3%）（96/259例）であり、奏効率の比は1.11（95%信頼区間：0.89～1.37）であった。また、もう一つの主要評価項目である最高血清中トラフ濃度（第3サイクルの第1日目投与前）（平均値±標準偏差）は、本剤群では593±306μg/mL、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群では522±226μg/mLであり、最高血清中トラフ濃度の幾何平均比は107.93%（90%信頼区間：95.74～121.67%）であった。以上より、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群に対する本剤群の非劣性が検証された（2019年1月8日クリニカルカットオフ）。[3)]

注1）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、ダラツムマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼ アルファ30,000単位を含む）を、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で皮下投与した。

注2）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

注3）非劣性の判定基準：①奏効率について、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群に対する本剤群の奏効率の比の95%信頼区間の下限値が60%以上であり、かつ②最高血清中トラフ濃度について、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群に対する本剤群の幾何平均比の 90%信頼区間の下限値が 80%以上の場合に、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群に対する本剤群の非劣性が検証されたとすることとされた。

本剤群260例中134例（51.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 68例（26.2%）、好中球減少症32例（12.3%）、血小板減少症24例（9.2%）、上気道感染21例（8.1%）、貧血21例（8.1%）等であった（2019年7月8日クリニカルカットオフ）。［5.1、7.4参照］

17.1.2 MMY2040試験（国際共同第II相臨床試験）

多発性骨髄腫患者132例（日本人患者 4例を含む）を対象に、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone※との併用療法（MPB療法）に本剤を上乗せした本剤/MPB療法、並びにレナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）に本剤を上乗せした本剤/Ld療法の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施した。中央判定による奏効率は、本剤/MPB群では88.1%（90%信頼区間：79.5～93.9%）（59/67例）、本剤/Ld群では90.8%（90%信頼区間：82.6～95.9%）（59/65例）であった。[4)]

注1）本剤の用法及び用量：本剤/MPB群では、1～9サイクルまでは42日間を1サイクル、10サイクル以降は28日間を1サイクルとし、ダラツムマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼ アルファ30,000単位を含む）を、1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）で皮下投与した。本剤/Ld療法では、28日間を1サイクルとし、ダラツムマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼアルファ30,000単位を含む）を、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で皮下投与した。

注2）ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m^{2}を第1～2サイクルでは週2回（1、4、8及び11日目）、第3～18サイクルでは週1回（1及び8日目）皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注3）メルファランの用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで9mg/m^{2}を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4）プレドニゾロン又はprednisone※の用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで60mg/m^{2}を 1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注5）レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>60mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～60mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注6）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

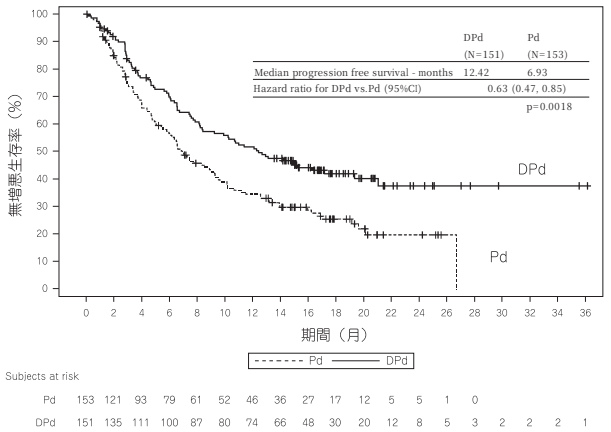
※：国内未承認

本剤が投与された安全性評価対象例132例中93例（70.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 33例（25.0%）、好中球減少33例（25.0%）、血小板減少32例（24.2%）、発熱23例（17.4%）、リンパ球減少19例（14.4%）等であった。［5.1、7.4参照］

17.1.3 MMY3013試験（海外第III相臨床試験）

レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者304例を対象に、ポマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Pd療法）とPd療法に本剤又はダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDPd療法[注1)]を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DPd群では12.4ヵ月（95%信頼区間：8.34～19.32）、Pd群では6.9ヵ月（95%信頼区間：5.52～9.26）であり、DPd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.63、95%信頼区間：0.47～0.85、p=0.0018（層別Log-rank検定）］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比：0.91、95%信頼区間：0.61～1.35、p=0.6359（層別Log-rank検定）、（2020年7月21日クリニカルカットオフ）］。[6)]

注1）MMY3013試験開始時点ではダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与が規定されていたが、試験実施中に新規に投与開始する患者は本剤を投与するよう変更された。この変更前にダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与を開始していた患者は9週目以降に本剤投与への切替えが許容されていた。ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与例はDPd群の151例中7例であり、そのうち4例は投与期間中に本剤に切り替えた。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3013試験］

DPd群：本剤又はダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋ポマリドミド＋デキサメタゾン、Pd群：ポマリドミド＋デキサメタゾン

注2）本剤又はダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、ダラツムマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼ アルファ30,000単位を含む）又は点滴静注製剤1回16mg/kgを1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で皮下投与又は点滴静注した。

注3）ポマリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、4mgを1日1回、1～21日目まで経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、75歳未満は40mg、75歳以上は20mgを1週間間隔で静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

DPd群（ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤投与例を除く）の安全性評価対象例142例中86例（60.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少43例（30.3%）、Infusion reaction 30例（21.1%）、白血球減少23例（16.2%）、肺炎23例（16.2%）、血小板減少21例（14.8%）等であった。［5.1、7.4参照］

17.1.4（参考）MM-014試験（国際共同第II相臨床試験）コホートC：点滴静注製剤

レナリドミドを含む1又は2レジメンの前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18例を対象に、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、ポマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施した。主要評価項目である奏効率は、83.3%（95%信頼区間：58.6～96.4）であった（2020年8月3日クリニカルカットオフ）。[7)]

注1）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

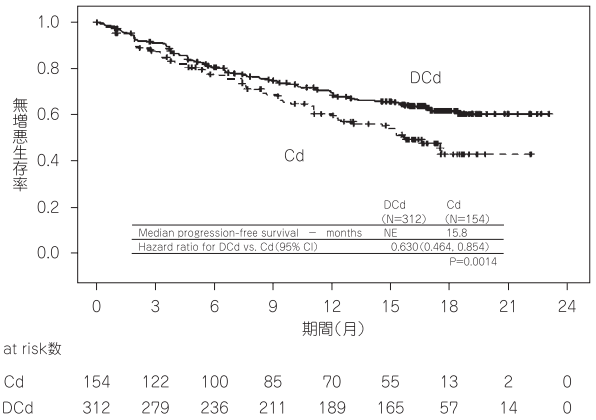
注2）ポマリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、4mgを1日1回、1～21日目まで経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、75歳以下は40mg、75歳超は20mgを1週間間隔で経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

安全性評価症例において、18例中17例（94.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少12例（66.7%）、Infusion reaction 5例（27.8%）、白血球減少4例（22.2%）、血小板減少3例（16.7%）であった。［5.1、7.4参照］

17.1.5（参考）20160275（CANDOR）試験（国際共同第III相臨床試験）：点滴静注製剤

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者466例（日本人患者31例を含む）を対象に、カルフィルゾミブ（週2回投与）及びデキサメタゾンの併用療法（Cd療法）とCd療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDCd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DCd群では未到達、Cd群で15.8ヵ月（95%信頼区間：12.1～推定不能）であり、DCd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比0.630、95%信頼区間：0.464～0.854、p=0.0014（層別log-rank検定）、2019年7月14日クリニカルカットオフ］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比0.745、95%信頼区間：0.491～1.131、p=0.0836（層別log-rank検定）、2019年7月14日クリニカルカットオフ］。[8)]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［20160275（CANDOR）試験］

DCd群：ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン、Cd群：カルフィルゾミブ+デキサメタゾン

注1）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目、初回のみ2日間に分割して8mg/kgずつ投与）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

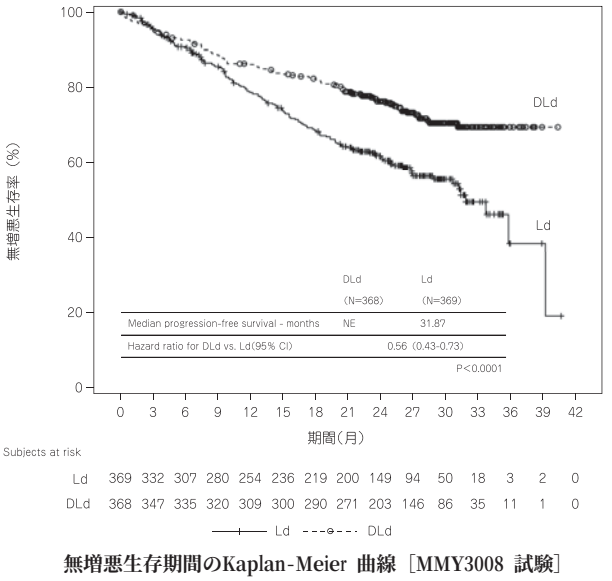
注2）カルフィルゾミブの用法及び用量（週2回投与）：28日間を1サイクルとし、1日1回、1、2、8、9、15、16日目に点滴静注した。投与量は、1サイクル目の1、2日目のみ20mg/m^2（体表面積）、それ以降は56mg/m^2（体表面積）で点滴静注した。

注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、20mgを1、2、8、9、15、16日目に、40mgを22日目に静脈内又は経口投与した。デキサメタゾンの投与日がカルフィルゾミブと同日の場合、カルフィルゾミブ投与の4時間～30分前、ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤投与の1～3時間前に投与した。

DCd群308例中198例（64.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 127例（41.2%）、血小板減少症65例（21.1%）、貧血41例（13.3%）、上気道感染27例（8.8%）、肺炎26例（8.4%）、疲労23例（7.5%）であった。［5.1、7.4参照］

17.1.6（参考）MMY3008試験（海外第III相臨床試験）：点滴静注製剤

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者737例を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）とLd療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で31.9ヵ月（95%信頼区間：28.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.56、95%信頼区間：0.43～0.73、p<0.0001（層別Log-rank検定）、2018年9月24日クリニカルカットオフ］。[9)]



無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線［MMY3008 試験］

DLd群：ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Ld群：レナリドミド＋デキサメタゾン

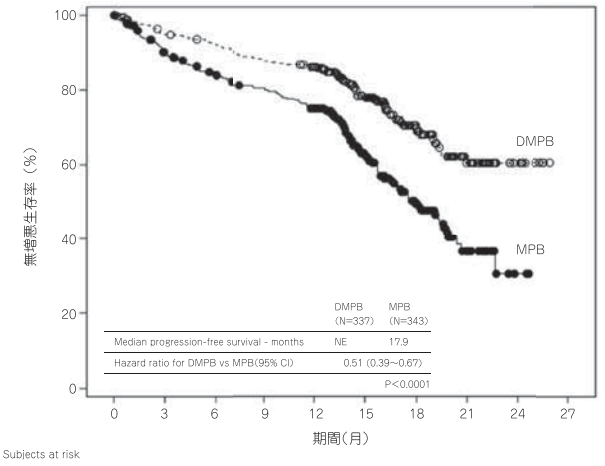
注1）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

注2）レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>50mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～50mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

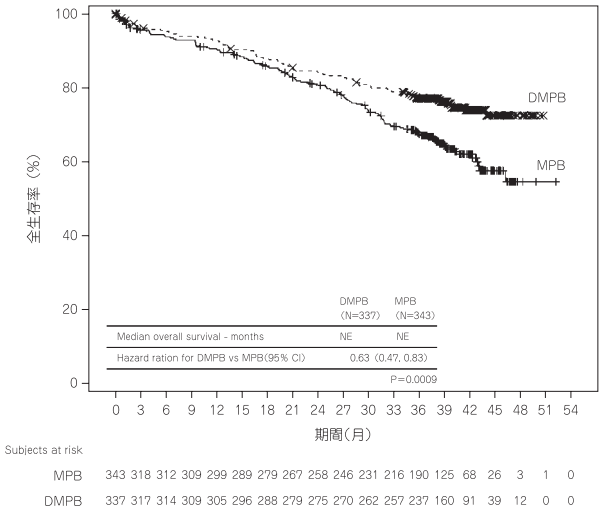
DLd群364例中308例（84.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 203例（55.8%）、好中球減少96例（26.4%）、疲労70例（19.2%）、呼吸困難50例（13.7%）、貧血49例（13.5%）等であった。［5.1、7.4参照］

17.1.7（参考）MMY3007試験（国際共同第III相臨床試験）：点滴静注製剤

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者680例（日本人患者24例を含む）を対象に、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone※の併用療法（MPB療法）とMPB療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDMPB療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DMPB群では未到達、MPB群で17.9ヵ月（95%信頼区間：16.1～19.8）であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.51、95%信頼区間：0.39～0.67、p<0.0001（層別Log-rank検定）、2017年6月12日クリニカルカットオフ］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.63、95%信頼区間：0.47～0.83、p=0.0009（非層別Log-rank検定）、（2019年6月24日クリニカルカットオフ）］。[10]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3007試験］



全生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3007試験］

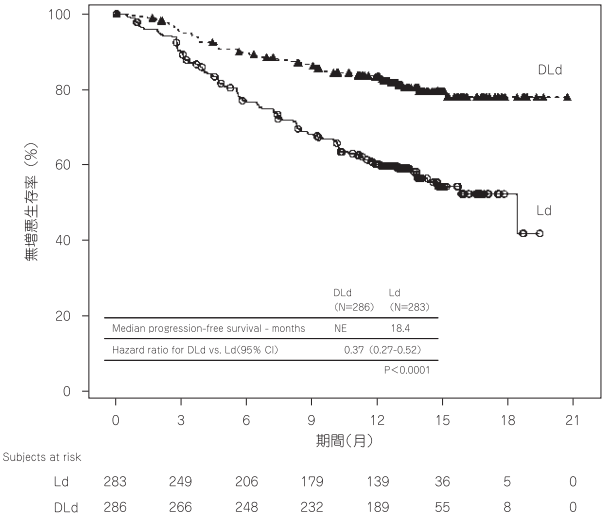
DMPB群：ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾロン又はprednisone※、MPB群：ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾロン又はprednisone※

注1）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：1～9サイクルまでは42日間を1サイクル、10サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）で点滴静注した。
注2）ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m^{2}を第1～2サイクルでは週2回（1、4、8及び11日目）、第3～18サイクルでは週1回（1及び8日目）皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3）メルファランの用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで9mg/m^{2}を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注4）プレドニゾロン又はprednisone※の用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで60mg/m^{2}を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

DMPB群333例中193例（58.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 103例（30.9%）、好中球減少71例（21.3%）、血小板減少63例（18.9%）、貧血28例（8.4%）、呼吸困難24例（7.2%）等であった。（2017年6月12日クリニカルカットオフ）［5.1、7.4参照］

17.1.8（参考）MMY3003試験（国際共同第III相臨床試験）：点滴静注製剤

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者569例（日本人患者36例を含む）を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）とLd療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で18.4ヵ月（95%信頼区間：13.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.37、95%信頼区間：0.27～0.52、p<0.0001（層別Log-rank検定）］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で20.3ヵ月であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比：0.64、95%信頼区間：0.40～1.01、p=0.0534（非層別Log-rank検定）、2016年3月7日クリニカルカットオフ］。[11]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3003試験］

DLd群：ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Ld群：レナリドミド＋デキサメタゾン

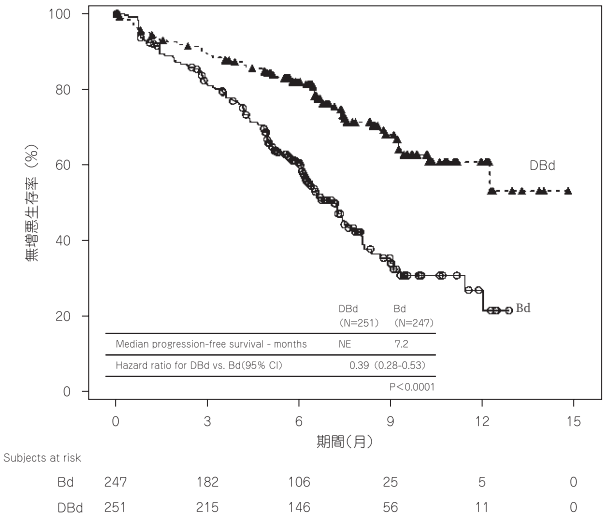
注1）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
注2）レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>60mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～60mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注4）レナリドミドに対して治療抵抗性を示す又は忍容性が不良の患者は除外した。

DLd群283例中215例（76.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 158例（55.8%）、好中球減少43例（15.2%）、上気道感染43例（15.2%）、疲労35例（12.4%）、咳嗽34例（12.0%）等であった。［5.1、7.4参照］

17.1.9（参考）MMY3004試験（海外第III相臨床試験）：点滴静注製剤

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者498例を対象に、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（Bd療法）とBd療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDBd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DBd群では未到達、Bd群で7.2ヵ月（95%信頼区間：6.2～7.9）であり、DBd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.39、95%信頼区間：0.28～0.53、p<0.0001（層別Log-rank検定）］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比：0.77、95%信頼区間：0.47～1.26、p=0.2975（非層別Log-rank検定）、（2016年1月11日クリニカルカットオフ）］。[12]

※：国内未承認



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3004試験］

DBd群：ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン、Bd群：ボルテゾミブ＋デキサメタゾン

注1）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：1～8サイクルまでは21日間を1サイクル、9サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～9週目）、3週間間隔（10～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

注2）ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m^{2}を週2回（1、4、8及び11日目）8サイクルまで静脈内投与又は皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注3）デキサメタゾンの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、8サイクルまで20mgを1、2、4、5、8、9、11及び12日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4）ボルテゾミブ、イキサゾミブ若しくはカルフィルゾミブに対して治療抵抗性を示す又はボルテゾミブに対し忍容性が不良の患者は除外した。

DBd群243例中182例（74.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 120例（49.4%）、血小板減少73例（30.0%）、呼吸困難34例（14.0%）、咳嗽30例（12.3%）、疲労27例（11.1%）等であった。［5.1、7.4参照］

〈全身性ALアミロイドーシス〉

17.1.10 AMY3001試験（国際共同第III相臨床試験）

未治療の全身性ALアミロイドーシス患者388例を対象に、シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（CyBorD療法）と本剤を上乗せしたDCyBorD療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である血液学的完全奏効（CR）率は、DCyBorD群では53.3%（95%信頼区間：46.1～60.5）（104/195例）、CyBorD群では18.1%（95%信頼区間：13.0～24.3）（35/193例）であり、DCyBorD群で統計学的に有意な改善を示した［オッズ比：5.13、95%信頼区間：3.22～8.16、p<0.0001（層別Cochran-Mantel-Haenszel検定）、有意水準：0.04999、2020年2月14日クリニカルカットオフ］。[5)]

注1）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、ダラツムマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼ アルファ30,000単位を含む）を、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で24サイクルまで皮下投与した。

注2）シクロホスファミド水和物の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、300mg/m^2（無水物換算）を1週間間隔で6サイクルまで経口又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注3）ボルテゾミブの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1.3mg/m^{2}を1週間間隔で6サイクルまで皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1週間間隔で6サイクルまで経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

DCyBorD群193例中110例（57.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 53例（27.5%）、リンパ球減少26例（13.5%）、貧血21例（10.9%）、上気道感染21例（10.9 %）、注射部位反応21例（10.9%）、疲労18例（9.3%）、血小板減少症16例（8.3%）等であった。DCyBorD群の72.5%がベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。心臓障害関連の有害事象は、心不全8.3%、動悸5.7%、心房細動5.7%であり、重篤又は致死的な心臓障害関連の有害事象は心不全6.2%、心停止3.6%、心房細動2.1%であった。重篤又は致死的な心臓障害を発現した患者はベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。なお、臨床試験ではMayo Clinic Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期stageIIIb（NT-proBNP>8,500pg/mL）、NYHA分類クラスIIIB又はIVの患者は除外された。［5.2、7.6参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ダラツムマブ及びボルヒアルロニダーゼ アルファを含有する配合剤である。ダラツムマブは、ヒトCD38に結合し、補体依存性細胞傷害（CDC）活性、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性、抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。[13)～18)] ボルヒアルロニダーゼ アルファは、結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解する酵素である。[19)]

本剤は、ボルヒアルロニダーゼ アルファによりヒアルロン酸が加水分解され、皮下組織における浸透性が増加することで、拡散吸収されたダラツムマブが腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

19．有効成分に関する理化学的知見

19.1 ダラツムマブ（遺伝子組換え）

一般的名称：ダラツムマブ（遺伝子組換え）
［Daratumumab（Genetical Recombination）］

分子量：約148,000

本　質：ヒトCD38に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。452個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

19.2 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

一般的名称：ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
［Vorhyaluronidase Alfa（Genetical Recombination）］

分子量：60,000～65,000

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

20．取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

21．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。

22．包装

15mL［1バイアル］

23．主要文献

1）Chapuy CI, et al.: Transfusion. 2016; 56: 2964-2972（doi:10.1111/trf.13789）
2）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY1008試験）（2021年3月23日承認、CTD2.7.6.6）
3）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3012試験）（2021年3月23日承認、CTD2.7.6.1）
4）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY2040試験）（2021年3月23日承認、CTD2.7.6.3）
5）社内資料：ダラツムマブの全身性ALアミロイドーシス患者に対する臨床成績（54767414AMY3001試験）（2021年8月25日承認、CTD2.7.6.1）
6）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3013試験）
7）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（MM-014試験）
8）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（20160275試験）
9）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3008試験）
10）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3007試験）
11）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3003試験）
12）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3004試験）
13）社内資料：ダラツムマブの補体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-003）
14）社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-004）
15）社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞貪食作用に関する非臨床成績（GMB3003-115）
16）社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-011）
17）社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-116）
18）社内資料：ダラツムマブのCD38 酵素活性の調節作用に関する非臨床成績（GMB3003-013）
19）Frost GI.: Expert Opin Drug Deliv 2007; 4（4）: 427-440

24．文献請求先及び問い合わせ先

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
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

製造販売元
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

LN
＊＊2023年11月改訂（第5版）
＊2022年3月改訂
貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

ヒト型抗CD38モノクローナル抗体

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

ダラツムマブ（遺伝子組換え）製剤

ダラザレックス® 点滴静注100mg
ダラザレックス® 点滴静注400mg

DARZALEX® Intravenous Infusion

※注意－医師等の処方箋により使用すること

	100mg	400mg
承認番号	22900AMX00983000	22900AMX00984000
販売開始	2017年11月	

1．警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2．禁忌（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		ダラザレックス点滴静注100mg	ダラザレックス点滴静注400mg
有効成分		（1バイアル中）ダラツムマブ（遺伝子組換え）100mg/5mL	（1バイアル中）ダラツムマブ（遺伝子組換え）400mg/20mL
添加剤	D-マンニトール	127.5mg	510.0mg
	塩化ナトリウム	17.5mg	70.1mg
	酢酸ナトリウム水和物	14.8mg	59.3mg
	ポリソルベート20	2.0mg	8.0mg
	氷酢酸	0.9mg	3.7mg

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

性状	無色～黄色の液
pH	5.3～5.8
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

多発性骨髄腫

5．効能又は効果に関連する注意

「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。

6．用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1回16mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。なお、初回は分割投与（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1回8mg/kgを1日目及び2日目に投与）することもできる。

A法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法：1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

7.3 ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン併用の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。

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

7.5 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始1～3時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性のinfusion reactionを軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。［11.1.1参照］

7.6 本剤は生理食塩液を用いて希釈後の総量を1,000mLとし、50mL/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら希釈後の総量及び投与速度を以下のように変更することができる。ただし、投与速度の上限は200mL/時とする。

本剤の希釈後の総量及び投与速度

投与時期	希釈後の総量	投与開始からの投与速度（mL/時）			
		0～1時間	1～2時間	2～3時間	3時間以降
初回投与	1,000mL[注1]	50	100	150	200
2回目投与（分割投与を選択した場合は3回目投与）	500mL[注2]				
3回目投与以降（分割投与を選択した場合は4回目投与以降）	500mL	100[注3]	150	200	

注1：分割投与を選択した場合、本剤8mg/kgを希釈後の総量として500mLに調製し、1日目と2日目にそれぞれ投与すること。また、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用においては、初回の分割投与により、infusion reactionが認められた場合は、infusion reactionが認められなくなるまで3回目以降も分割投与を継続すること。

注2：初回投与開始時から3時間以内にinfusion reactionが認められなかった場合、500mLとすることができる。

注3：初回及び2回目（分割投与した場合は3回目）投与時に最終速度が100mL/時以上でinfusion reactionが認められなかった場合、100mL/時から開始することができる。

7.7 Infusion reactionが発現した場合、以下のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。なお、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。［11.1.1参照］

・Grade 1～3：本剤の投与を中断すること。Infusion reactionが回復した場合には、infusion reaction発現時の半分以下の投与速度で投与を再開することができる。Infusion reactionの再発が認められなかった場合は、上記の表「本剤の希釈後の総量及び投与速度」を参照し、投与速度を変更することができる。ただし、Grade 3のinfusion reactionが3回発現した場合は本剤の投与を中止すること。

・Grade 4：本剤の投与を中止すること。

8．重要な基本的注意

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

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

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

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

＊**8.5** 本剤の使用にあたっては、ダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤との取り違えに注意すること。

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 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

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

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

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。臨床試験において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者のうち65歳未満と比較して65歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎、敗血症であった。造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者において、75歳未満と比較して75歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎であった。

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 Infusion reaction**

アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、眼障害（脈絡膜滲出、急性近視、急性閉塞隅角緑内障等）、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等のinfusion reaction（46.4%）があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度のinfusion reactionが認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。［7.5、7.7参照］

11.1.2 骨髄抑制

血小板減少（17.6%）、好中球減少（16.1%）、リンパ球減少（7.0%）及び発熱性好中球減少症（1.0%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［8.1参照］

11.1.3 感染症

肺炎（6.9%）や敗血症（1.3%）等の重篤な感染症や、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。［8.4、9.1.2参照］

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（0.3%）

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

11.1.5 間質性肺疾患（0.5%）

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	10%未満 5%以上	5%未満
感染症及び寄生虫症		上気道感染	気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、サイトメガロウイルス感染
血液及びリンパ系障害	貧血	白血球減少	
＊ 免疫系障害			低γグロブリン血症
代謝及び栄養障害			食欲減退、低カルシウム血症、脱水、高血糖
＊ 神経系障害			頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚、失神
心臓障害			心房細動
血管障害			高血圧
精神障害			不眠症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	咳嗽	肺水腫
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐	便秘
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙縮、背部痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱、悪寒	無力症、末梢性浮腫

12．臨床検査結果に及ぼす影響

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

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

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤が無色から黄色であることを確認する。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。

14.1.2 無菌環境下において、日局生理食塩液の点滴バッグ又は容器より、追加する本剤と同量抜き取る。

14.1.3 本剤を必要量抜き取り、日局生理食塩液の点滴バッグ及び容器に本剤を加える。ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリオレフィン混合製又はエチレンビニルアセテートの点滴バッグ及び容器を用いること。希釈は無菌環境下で行うこと。未使用残液については適切に廃棄すること。

14.1.4 穏やかに混和し、振盪又は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与前に粒子や変色の有無を目視で確認すること。本剤はタンパク質であるため、本剤の希釈液は半透明又は白色の粒子が認められる可能性がある。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 本剤は保存剤を含んでいないため、室内光下にて室温のもと、本剤の希釈液は投与時間も含め15時間以内に投与すること。

14.2.3 希釈後直ちに投与しない場合は、遮光下にて2℃～8℃で24時間保管することができる。冷凍しないこと。

14.2.4 本剤の希釈液を投与する際は、パイロジェンフリー（エンドトキシンフリー）で蛋白結合性の低いポリエーテルスルホン、ポリスルホン製のインラインフィルター（ポアサイズ0.22μm又は0.2μm）を用いて投与すること。また、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン又はポリエチレン製で輸液ポンプを備えた投与セットを用いること。

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。

14.2.6 再利用のために、未使用残液を保管しないこと。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

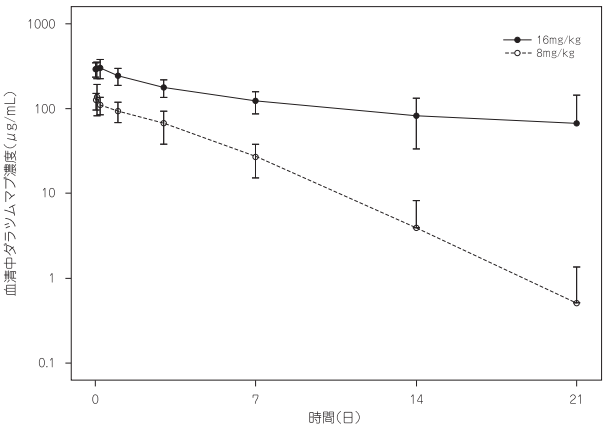
本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.3%（2例）であり、このうち1例においては、本剤に対する中和抗体を認めた。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 MMY1002試験（国内試験 、単剤療法[注)]）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者9例に、本剤8[注)] 又は16mg/kgを初回投与し、21日間ウォッシュアウト後、第22日から1週間隔で6週にわたり反復投与（合計7回）した。本剤16mg/kg群の平均血清中濃度は、初回投与終了時に321μg/mL、1週間隔での最終（7回目）投与前に601μg/mL、投与終了時に1094μg/mLであった。[2)]



日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を初回投与したときの血清中ダラツムマブ（遺伝子組換え）濃度推移（平均値±標準偏差、片対数プロット）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本剤初回投与時及び1週間隔での最終（7回目、第57日）投与時の薬物動態パラメータ

第1日	8mg/kg[注)]（N=4）	16mg/kg（N=5）
C_{max}（μg/mL）	140（52）	321（73）
AUC_{inf}（h・μg/mL）	13370（4547）	122203（143037）
$AUC_{0\text{-}7day}$（h・μg/mL）	10156（2989）	28897（6903）
$T_{1/2}$（h）	68（15）	407（515）
V（mL/kg）	65（26）	72（18）
第57日	8mg/kg[注)]（N=3）	16mg/kg（N=3）
C_{trough}（μg/mL）	138（11）	601（236）
C_{max}（μg/mL）	350[※]	1094（399）
$AUC_{0\text{-}7day}$（h・μg/mL）	36753[※]	125836（37082）

平均（標準偏差）
※N=2

注）承認用量は16mg/kg（併用療法）である。

16.1.2 MMY3007試験（国際共同試験、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone[※]との併用療法）

未治療の多発性骨髄腫患者329例（うち日本人11例）に、本剤16mg/kgをボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone[※]との併用療法にて1週間隔で6週、続いて3週間隔で48週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に267μg/mL、3週間隔での3回目投与の投与前に274μg/mL、投与終了時に596μg/mL、3週間隔での9回目投与の投与前に296μg/mL、投与終了時に636μg/mLであった。[3)]

※：国内未承認

16.1.3 MMY3003試験（国際共同試験、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者283例（うち日本人20例）に、本剤16mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に329μg/mL、1週間隔での最終（8回目）投与から1週間後（2週間隔投与への移行日）の投与前に608μg/mL、投与終了時に972μg/mL、4週間隔投与への移行から約5ヵ月後に255μg/mLであった。[4)]

16.1.4 MMY3004試験（海外試験、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者243例に、本剤16mg/kgをボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で9週、続いて3週間隔で15週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に318μg/mL、1週間隔での7回目投与の投与前に502μg/mL、投与終了時に860μg/mL、3週間隔での最終投与から3週間後（4週間隔投与への移行日）の投与前に371μg/mL、4週間隔投与への移行から約3ヵ月後に289μg/mLであった。[5)]

16.1.5 MMY1001試験（海外試験、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法）

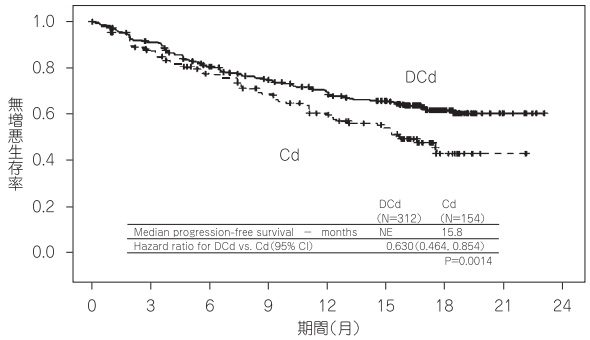
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者75例に、本剤16mg/kgをカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復投与し、初回のみ分割投与（本剤8mg/kgを1日目及び2日目に投与）した。平均血清中濃度は、1日目投与終了時に156μg/mL、2日目投与前に113μg/mL、投与終了時に255μg/mL、1週間隔での最終投与から1週間後（2週間隔投与への移行日）の投与前に619μg/mL、投与終了時に951μg/mLであった。[6)]

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 20160275（CANDOR）試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者466例（日本人患者31例を含む。）を対象に、カルフィルゾミブ（週2回投与）及びデキサメタゾンの併用療法（Cd療法）とCd療法に本剤を上乗せしたDCd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DCd群では未到達、Cd群で15.8ヵ月（95%信頼区間：12.1～推定不能）であり、DCd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比0.630、95%信頼区間：0.464～0.854、p=0.0014（層別log-rank検定）、2019年7月14日クリニカルカットオフ］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比0.745、95%信頼区間：0.491～1.131、p=0.0836（層別log-rank検定）、2019年7月14日クリニカルカットオフ］。[7)]



at risk数

Cd	154	122	100	85	70	55	13	2	0
DCd	312	279	236	211	189	165	57	14	0

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［20160275（CANDOR）試験］

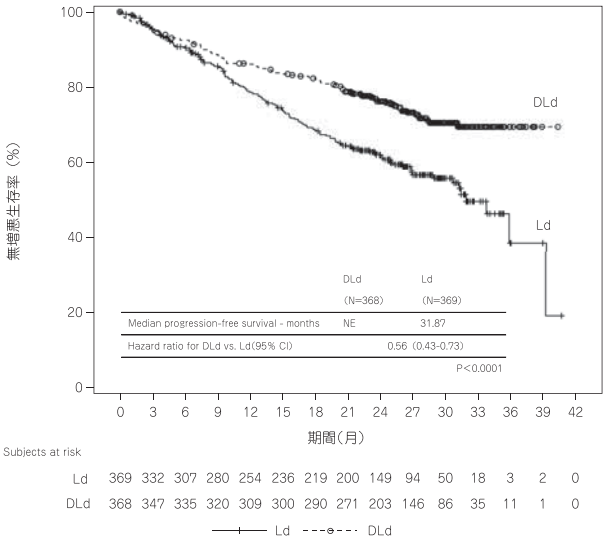
DCd群：本剤+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン、Cd群：カルフィルゾミブ+デキサメタゾン

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

DCd群308例中198例（64.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 127例（41.2%）、血小板減少症65例（21.1%）、貧血41例（13.3%）、上気道感染27例（8.8%）、肺炎26例（8.4%）、疲労23例（7.5%）であった。

17.1.2 MMY3008試験（海外第III相臨床試験）

造血幹細胞移植が適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者737例を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）とLd療法に本剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で31.9ヵ月（95%信頼区間：28.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.56、95%信頼区間：0.43～0.73、p<0.0001（層別Log-rank検定）、2018年9月24日クリニカルカットオフ］。[8)]



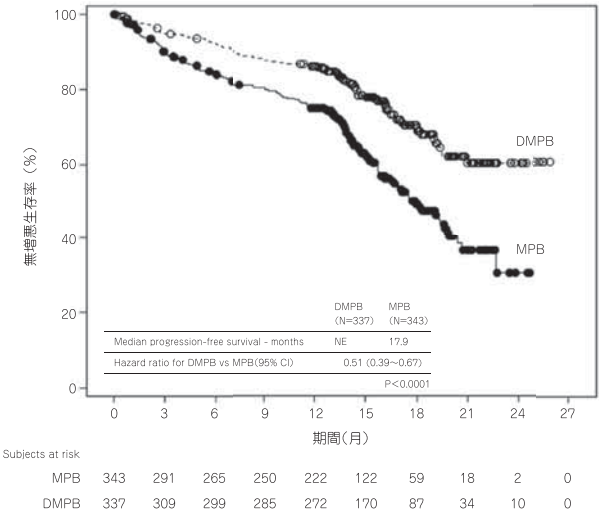
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3008試験］

DLd群：本剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Ld群：レナリドミド＋デキサメタゾン
注1）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
注2）レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>50mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～50mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

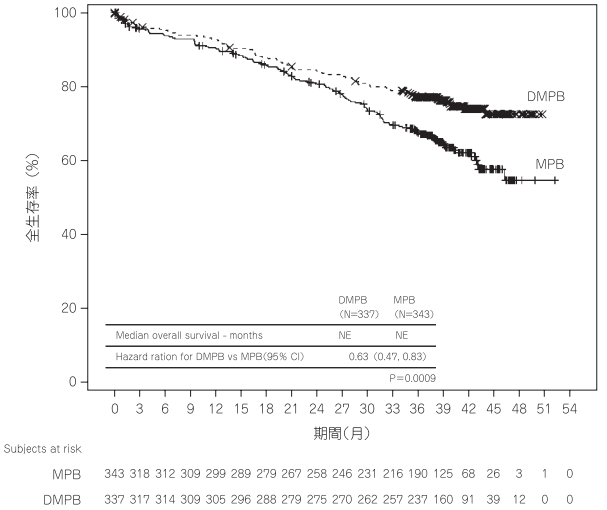
DLd群364例中308例（84.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 203例（55.8%）、好中球減少96例（26.4%）、疲労70例（19.2%）、呼吸困難50例（13.7%）、貧血49例（13.5%）等であった。

17.1.3 MMY3007試験（国際共同第III相臨床試験）

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者680例（日本人患者24例を含む）を対象に、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone※の併用療法（MPB療法）とMPB療法に本剤を上乗せしたDMPB療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DMPB群では未到達、MPB群で17.9ヵ月（95%信頼区間：16.1～19.8）であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.51、95%信頼区間：0.39～0.67、p<0.0001（層別Log-rank検定）、2017年6月12日クリニカルカットオフ］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.63、95%信頼区間：0.47～0.83、p=0.0009（非層別Log-rank検定）、（2019年6月24日クリニカルカットオフ）］。[3)]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3007試験］



全生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3007試験］

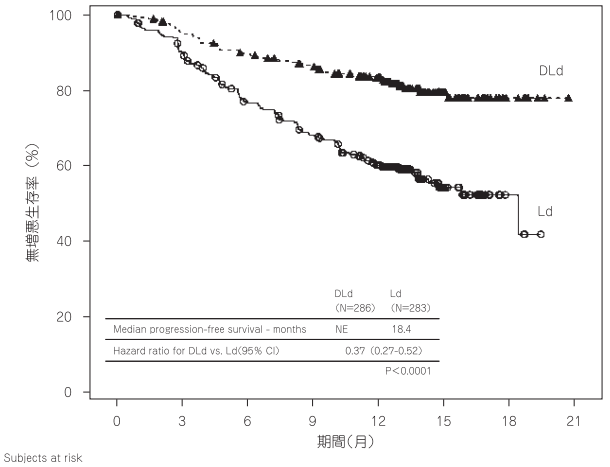
DMPB群：本剤＋ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾロン又はprednisone※、MPB群：ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾロン又はprednisone※
注1）本剤の用法及び用量：1～9サイクルまでは42日間を1サイクル、10サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）で点滴静注した。
注2）ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m^{2}を第1～2サイクルでは週2回（1、4、8及び11日目）、第3～18サイクルでは週1回（1及び8日目）皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3）メルファランの用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで9mg/m^{2}を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注4）プレドニゾロン又はprednisone※の用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで60mg/m^{2}を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

※：国内未承認

DMPB群333例中193例（58.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 103例（30.9%）、好中球減少71例（21.3%）、血小板減少63例（18.9%）、貧血28例（8.4%）、呼吸困難24例（7.2%）等であった。（2017年6月12日クリニカルカットオフ）

17.1.4 MMY3003試験（国際共同第III相臨床試験）

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者569例（日本人患者36例を含む）を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）とLd療法に本剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で18.4ヵ月（95%信頼区間：13.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.37、95%信頼区間：0.27～0.52、p<0.0001（層別Log-rank検定）］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で20.3ヵ月であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比：0.64、95%信頼区間：0.40～1.01、p=0.0534（非層別Log-rank検定）、2016年3月7日クリニカルカットオフ］。[4)]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3003試験］

DLd群：本剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Ld群：レナリドミド＋デキサメタゾン

注1）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

注2）レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>60mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～60mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

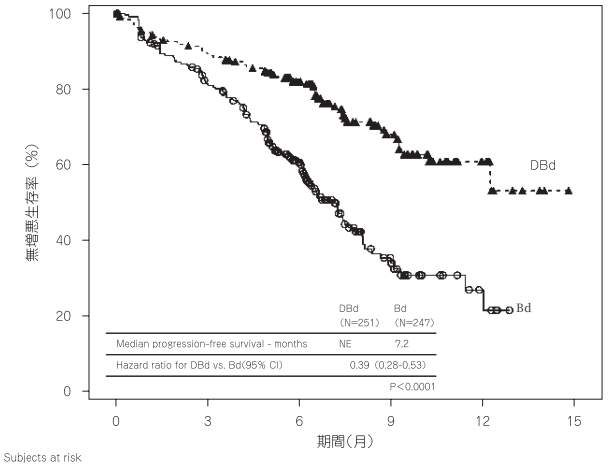
注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4）レナリドミドに対して治療抵抗性を示す又は忍容性が不良の患者は除外した。

DLd群283例中215例（76.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 158例（55.8%）、好中球減少43例（15.2%）、上気道感染43例（15.2%）、疲労35例（12.4%）、咳嗽34例（12.0%）等であった。

17.1.5 MMY3004試験（海外第Ⅲ相臨床試験）

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者498例を対象に、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（Bd療法）とBd療法に本剤を上乗せしたDBd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DBd群では未到達、Bd群で7.2ヵ月（95%信頼区間：6.2～7.9）であり、DBd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.39、95%信頼区間：0.28～0.53、p<0.0001（層別Log-rank検定）］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比：0.77、95%信頼区間：0.47～1.26、p=0.2975（非層別Log-rank検定）、（2016年1月11日クリニカルカットオフ）］。[5)]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3004試験］

DBd群：本剤＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン、Bd群：ボルテゾミブ＋デキサメタゾン

注1）本剤の用法及び用量：1～8サイクルまでは21日間を1サイクル、9サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～9週目）、3週間間隔（10～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

注2）ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m^{2}を週2回（1、4、8 及び11日目）8サイクルまで静脈内投与又は皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注3）デキサメタゾンの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、8サイクルまで20mgを1、2、4、5、8、9、11及び12日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4）ボルテゾミブ、イキサゾミブ若しくはカルフィルゾミブに対して治療抵抗性を示す又はボルテゾミブに対し忍容性が不良の患者は除外した。

DBd群243例中182例（74.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 120例（49.4%）、血小板減少73例（30.0%）、呼吸困難34例（14.0%）、咳嗽30例（12.3%）、疲労27例（11.1%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ダラツムマブはヒトCD38に結合し、補体依存性細胞傷害（CDC）活性、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性、抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。[9) ～14)]

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ダラツムマブ（遺伝子組換え）
［Daratumumab（Genetical Recombination）］
分子量：約148,000
本　質：ヒトCD38に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される452個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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。
〈**再発又は難治性の多発性骨髄腫**〉
21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

〈**ダラザレックス点滴静注100mg**〉
5mL［1バイアル］
〈**ダラザレックス点滴静注400mg**〉
20mL［1バイアル］

23．主要文献

1）Chapuy CI, et al.: Transfusion. 2016; 56: 2964-2972（doi:10.1111/ trf.13789）
2）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY1002試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.5）
3）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3007試験）
4）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3003試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.1）
5）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3004試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2）
6）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY1001試験）
7）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（20160275試験）
8）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3008試験）
9）社内資料：ダラツムマブの補体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-003）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
10）社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-004）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
11）社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞貪食作用に関する非臨床成績（GMB3003-115）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
12）社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-011）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
13）社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-116）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
14）社内資料：ダラツムマブのCD38酵素活性の調節作用に関する非臨床成績（GMB3003-013）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

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
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

製造販売元
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

＊＊2022年7月改訂（第3版）
＊2021年7月改訂

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：凍結を避け，2～8 ℃で保存
有効期間：36箇月

	300mg	400mg
承認番号	22800AMX00698000	22800AMX00699000
販売開始	2016年11月	2016年11月

生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品[注)]

抗悪性腫瘍剤
ヒト化抗ヒトSLAMF7モノクローナル抗体
エロツズマブ（遺伝子組換え）製剤

エムプリシティ®点滴静注用300mg
エムプリシティ®点滴静注用400mg
EMPLICITI® for I.V. INFUSION

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

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。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		エムプリシティ点滴静注用300mg	エムプリシティ点滴静注用400mg
成分		1バイアル中の分量	
有効成分	エロツズマブ（遺伝子組換え）	340mg	440mg
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	16.6mg	21.5mg
	クエン酸水和物	2.44mg	3.17mg
	精製白糖	510mg	660mg
	ポリソルベート80	3.40mg	4.40mg

本剤はマウスミエローマ（NS0）細胞を用いて製造される。
本剤は調製時の損失を考慮に入れ，1バイアルからエロツズマブ（遺伝子組換え）300mg又は400mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	エムプリシティ点滴静注用300mg	エムプリシティ点滴静注用400mg
外観	白色～微黄白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）	
pH	5.7～6.3（25mg/mL 日局注射用水）	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.5（25mg/mL 日局注射用水）	

4．効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤による治療は，少なくとも1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。
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。特に，少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者へのポマリドミド及びデキサメタゾン併用による投与については，他の治療の実施についても慎重に検討すること。

6．用法及び用量

〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉
通常，成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし，最初の2サイクルは1週間間隔で4回（1，8，15，22日目），3サイクル以降は2週間間隔で2回（1，15日目）点滴静注する。
〈ポマリドミド及びデキサメタゾン併用〉
通常，成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として，28日間を1サイクルとし，最初の2サイクルは1回10mg/kgを1週間間隔で4回（1，8，15，22日目），3サイクル以降は1回20mg/kgを4週間間隔（1日目）で点滴静注する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては，「17.臨床成績」の項の内容を熟知し，投与すること。
7.2 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
7.3 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるために，本剤の投与前に，抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等），H_2受容体拮抗剤（ラニチジン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）を投与すること。また，本剤と併用するデキサメタゾンは，経口投与（28mgを本剤投与の3～24時間前に投与）と静脈内投与（デキサメタゾンリン酸エステル8mg（デキサメタゾンとして6.6mg）を本剤投与の45分前までに投与完了）に分割して投与すること。［8.1，11.1.1，17.1.1，17.1.2参照］
7.4 本剤は0.5mL/分の投与速度で点滴静注を開始し，患者の忍容性が良好な場合は，患者の状態を観察しながら，投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし，投与速度は5mL/分を超えないこと。

10mg/kg投与時の投与速度

投与時期		投与速度（mL/分）		
		投与開始 0～30分	投与開始 30～60分	投与開始 60分以降
第1サイクル	初回投与	0.5	1	2
	2回目投与	3	4	
	3及び4回目投与	5		
第2サイクル以降		5		

20mg/kg投与時の投与速度（ポマリドミド及びデキサメタゾン併用時，第3サイクル以降）

投与時期	投与速度（mL/分）	
	投与開始 0～30分	投与開始 30分以降
1回目投与	3	4
2回目投与以降	5	

7.5 本剤投与によりinfusion reactionが発現した場合には，以下のように，本剤の投与中止，中断，投与速度の変更等を行うこと。［8.1，11.1.1参照］

NCI-CTCAE*によるGrade判定	処置
Grade 4	直ちに本剤の投与を中止すること。
Grade 3	直ちに本剤の投与を中断すること。 原則，再投与しないこと。
Grade 2	直ちに本剤の投与を中断すること。 Grade 1以下に回復した場合には，本剤の投与速度を0.5mL/分とし，再投与できる。本剤の投与速度を0.5mL/分とし，患者の忍容性が十分に確認された場合には，30分ごとに0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。ただし，infusion reactionが発現した投与回ではinfusion reactionが発現した投与速度を超えないこと。本剤の再投与後に，infusion reactionが再発現した場合には，直ちに本剤の投与を再中断し，中断日に再投与しないこと。
Grade 1	回復するまで本剤の投与速度を0.5mL/分とすること。本剤の投与速度を0.5mL/分とし，患者の忍容性が十分に確認された場合には，30分ごとに0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。

*：NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

7.6 デキサメタゾンの投与を延期又は中止した場合には，infusion reactionのリスクを考慮した上で，本剤の投与の可否を判断すること。［11.1.1参照］

8．重要な基本的注意

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので，本剤の投与は，重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reactionは，本剤の初回投与時に多く報告されているが，2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので，本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。［7.3，7.5，11.1.1参照］

8.2 リンパ球減少等があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び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。［11.1.3参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，本剤投与中及び本剤投与後一定期間，適切な避妊を行うよう指導すること。［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。生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒトSLAMF7特異的で動物実験が実施できないため）。［2.2，9.4参照］

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。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

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 Infusion reaction（42.9%）

発熱，悪寒，高血圧等のinfusion reactionがあらわれることがある。異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［7.3，7.5，7.6，8.1参照］

11.1.2 感染症

肺炎（7.9%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.3 リンパ球減少（9.8%）

［8.2参照］

11.1.4 間質性肺疾患（0.8%）

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
全身	疲労（25.9%），末梢性浮腫，発熱，無力症	胸痛
消化器	下痢，便秘，悪心	
免疫系		過敏症
血液	好中球減少（27.2%），血小板減少，貧血	
眼		白内障
精神・神経系	不眠症	気分変化，感覚鈍麻
感染症		帯状疱疹，鼻咽頭炎，上気道感染
代謝	高血糖	
皮膚		寝汗
筋骨格	筋痙縮	
呼吸器		咳嗽，湿性咳嗽
その他		体重減少，皮膚有棘細胞癌，基底細胞癌

12．臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は，ヒト化IgGκモノクローナル抗体であることから，血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び免疫固定法の両方で検出される可能性がある。この干渉が，IgGκ型の多発性骨髄腫患者において，完全奏効の評価及び完全奏効からの再発の評価に影響を及ぼす可能性があることに注意すること。

14．適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 18G以下の注射針を装着した注射筒を用いて，300mg製剤の場合は13mL，400mg製剤の場合は17mLの注射用水で溶解し，25mg/mLの濃度とすること。

14.1.2 バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて溶解し，穏やかに数回反転させる。バイアルは振とうせず，激しく撹拌しないこと。

14.1.3 完全に溶解した後，5～10分間静置する。溶解液は無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。

14.1.4 患者の体重から計算した必要量をバイアルから抜き取り，通常，生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で以下のように希釈すること。

体重	希釈液量
50kg未満	150mL
50kg～90kg	250mL
90kg超	350mL

14.1.5 用時調製し，調製後は速やかに使用すること。また，残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 希釈液の全量を，輸液ポンプを用いて，0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 他の薬剤等との配合又は混注はしないこと。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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3相試験（CA204004試験）及び国際共同第2相試験（CA204125試験）において，本剤に対する結合抗体がそれぞれ299例中45例（15.1%），53例中19例（35.8%）で検出され，そのうち中和抗体の発現がそれぞれ19例，2例で認められた。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

多発性骨髄腫患者8例に本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの血清中濃度推移及び血清中濃度から算出した薬物動態パラメータを以下に示す[1)]（外国人における成績）。

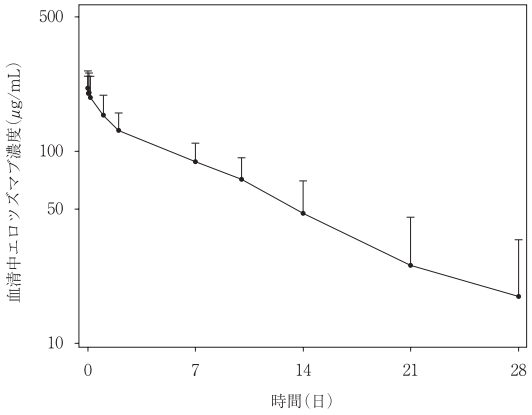


図1：単回投与時の血清中エロツズマブ濃度推移（平均値+標準偏差）

表1：単回投与時の薬物動態パラメータ

Cmax[a]（μg/mL）	Tmax[b]（h）	AUC(0-T)[a]（μg・h/mL）	AUC(INF)[a]（μg・h/mL）	T-HALF[a]（h）	CLT[a]（mL/h/kg）	Vz[a]（mL/kg）
217	3.23	39559	46401	147	0.215	59.4
(24)	(2.9-4.9)	(28)	(39)	(66)	(46)	(30)

a：幾何平均値（変動係数%），b：中央値（最小値-最大値）

16.1.2 反復投与

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者3例に本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用で毎週投与したときの静脈内投与後の血清中濃度と血清中トラフ濃度推移を以下に示す[2)]。

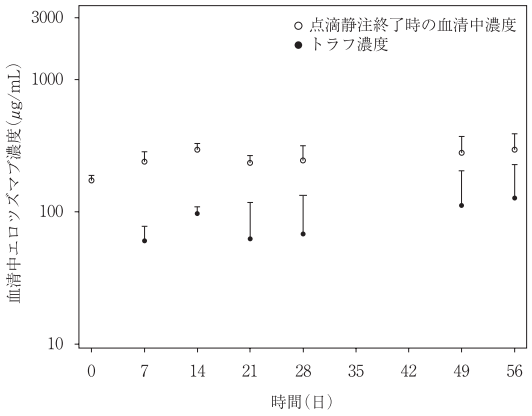


図2：反復投与時の血清中エロツズマブ濃度推移（平均値＋標準偏差）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

多発性骨髄腫患者で腎機能が正常（CrCL 90mL/min以上）な患者8例，重度腎機能障害（CrCL 30mL/min未満）患者7例及び末期腎不全（CrCL 30mL/min未満で血液透析を実施）患者8例に，本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの本剤の薬物動態を評価した結果，腎機能が正常な患者と，重度腎機能障害及び末期腎不全患者との間に，臨床的に重要な薬物動態の違いは認められなかった[1)]（外国人における成績）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第3相試験（CA204004試験）

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注1)]646例（日本人患者60例を含む）を対象とし，本剤[注2)]及びレナリドミド[注3)]+デキサメタゾン[注4)]（E-Ld群）とレナリドミド[注3)]+デキサメタゾン[注4)]（Ld群）との有効性及び安全性を比較検討する，ランダム化非盲検国際共同第3相試験を実施した。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び奏効割合［修正EBMT（欧州血液骨髄移植グループ）基準により部分奏効以上の効果を示した患者の割合］であり，独立評価委員会による評価を行った。その結果，PFSの中央値は，E-Ld群で19.4ヵ月，Ld群で14.9ヵ月であり，E-Ld群はLd群に比べてPFSが有意に延長した［ハザード比0.70，97.61％信頼区間：0.55，0.88，層別log-rank検定p=0.0004（有意水準 0.0239）］。奏効割合は，E-Ld群で78.5％（252/321例，95％信頼区間：73.6，82.9），Ld群で65.5％（213/325例，95％信頼区間：60.1，70.7）であり，E-Ld群はLd群に比べて奏効割合が有意に改善した［共通オッズ比1.94（99.5％信頼区間：1.17，3.23），Cochran-Mantel-Haenszel検定p=0.0002（有意水準 0.005）］[3)]。（2014年10月29日データカットオフ）

また，副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析の結果，OSの中央値はE-Ld群で43.7ヵ月（95%信頼区間：40.3，推定不可），Ld群で39.6ヵ月（95%信頼区間：33.3，推定不可）であり，統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比：0.77，98.6%信頼区間：0.58，1.03，層別log-rank検定p=0.0257（有意水準=0.014）］。（2015年10月29日データカットオフ）

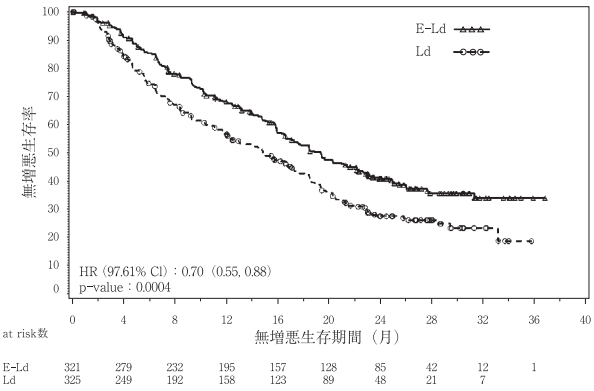


図1：CA204004試験での無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

注1）レナリドミドの前治療歴を有する場合は，次の条件を満たす患者を対象とした。①最良総合効果が部分奏効以上であること，②レナリドミドと関連のあるGrade 3以上の有害事象によって投与中止となっていないこと，③レナリドミドの投与サイクル数が9サイクル以下，かつレナリドミド投与中又は投与終了後9ヵ月以内に疾患進行がないこと。

注2）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし，1回10mg/kgを，最初の2サイクルは1週間間隔で4回（1，8，15及び22日目），3サイクル以降は2週間間隔で2回（1及び15日目）静脈内投与する。

注3）レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし，1日1回25mgを21日間経口投与した後，7日間休薬する。

注4）デキサメタゾンの用法及び用量：E-Ld群では，28日間を1サイクルとし，最初の2サイクルは分割投与（28mgの経口投与と8mgの静脈内投与）を1，8，15及び22日目（本剤投与日）に行う。3サイクル以降は，分割投与を1及び15日目（本剤投与日）に行い，1日1回40mgを8及び22日目に経口投与する。
Ld群では，28日間を1サイクルとし，1日1回40mgを1，8，15及び22日目に経口投与する。

副作用発現頻度は，E-Ld群で92.1%（293/318例）であった。主な副作用は，疲労28.9%（92/318例），好中球減少28.3%（90/318例），血小板減少20.8%（66/318例），下痢18.6%（59/318例），筋痙縮16.4%（52/318例），不眠症16.0%（51/318例），貧血15.1%（48/318例），便秘14.5%（46/318例），末梢性浮腫14.5%（46/318例），高血糖13.8%（44/318例），発熱12.6%（40/318例），悪心12.3%（39/318例），無力症11.6%（37/318例）であった。

17.1.2 国際共同第2相試験（CA204125試験）

レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注5)]117例（日本人患者20例を含む）を対象とし，本剤[注6)]及びポマリドミド[注7)]+デキサメタゾン[注8)]（E-Pd群）とポマリドミド[注7)]+デキサメタゾン[注8)]（Pd群）との有効性及び安全性を比較検討する，ランダム化非盲検国際共同第2相試験を実施した。主要評価項目は治験責任医師の評価による無増悪生存期間（PFS）とした。その結果，PFSの中央値は，E-Pd群で10.25ヵ月，Pd群で4.67ヵ月であった［ハザード比：0.54，95%信頼区間：0.34，0.86，層別log-rank検定p=0.0078（有意水準0.2）］[4)]。（2018年2月21日データカットオフ）

全生存期間（OS）の中間評価の結果では，OSの中央値はE-Pd群で未到達（95%信頼区間：24.94，推定不可），Pd群で17.41ヵ月（95%信頼区間：13.83，推定不可）であった（ハザード比：0.54，95%信頼区間：0.30，0.96）。（2018年11月29日データカットオフ）

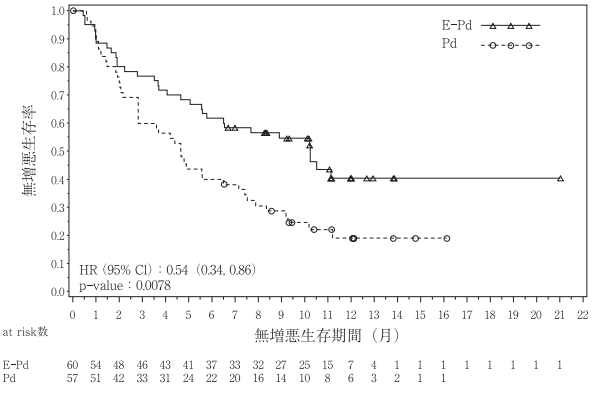


図2：CA204125試験での無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

注5）次の①及び②の条件を満たす患者を対象とした。①直近の治療中又は治療後60日以内に疾患進行が認められた患者，②次のいずれかを満たす患者（ⅰ）レナリドミドとプロテアソーム阻害剤の併用療法による治療中又は治療後60日以内に疾患進行が認められた，（ⅱ）レナリドミド若しくはプロテアソーム阻害剤の単独又は両薬剤の併用療法により少なくとも部分奏効を達成したものの，6カ月以内に疾患進行が認められた。

注6）本剤の用法及び用量：28日を1サイクルとし，1回10mg/kgを最初の2サイクルは1週間間隔で4回（1，8，15及び22日目），3サイクル以降は1回20mg/kgを1日目に静脈内投与する。

注7）ポマリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし，1日1回4mgを21日間経口投与した後，7日間休薬する。

注8）デキサメタゾンの用法及び用量：E-Pd群では，28日間を1サイクルとし，最初の2サイクルは分割投与（28mgの経口投与と8mgの静脈内投与。75歳を超える患者には8mgの経口投与と8mgの静脈内投与。）を1，8，15及び22日目（本剤投与日）に行う。3サイクル以降は，分割投与を1日目（本剤投与日）に行い，1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を8，15及び22日目に経口投与する。
Pd群では，28日間を1サイクルとし，1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1，8，15及び22日目に経口投与する。

副作用発現頻度は，E-Pd群で78.3%（47/60例）であった。主な副作用は，好中球減少21.7%（13/60例），高血糖18.3%（11/60例），血小板減少13.3%（8/60例），発熱11.7%（7/60例），便秘11.7%（7/60例），不眠症11.7%（7/60例），疲労10.0%（6/60例），無力症10.0%（6/60例），貧血10.0%（6/60例），リンパ球減少10.0%（6/60例）であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エロツズマブは，ヒトSignaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7（SLAMF7）に結合するヒト化IgG1モノクローナル抗体である。SLAMF7は多発性骨髄腫細胞に高発現することが報告されている。

エロツズマブは骨髄腫細胞膜上のSLAMF7に結合し，Fc受容体を介したナチュラルキラー（NK）細胞との相互作用により抗体依存性細胞傷害（ADCC）を誘導することにより，腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる[5),6)]。また，エロツズマブはNK細胞に発現するSLAMF7との結合によりNK細胞を直接活性化する作用を有することが報告されている[7)]。

18.2 抗腫瘍作用

エロツズマブはヒト骨髄腫由来OPM2細胞株を移植したマウスにおいて，腫瘍の増殖を抑制した[6)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：エロツズマブ（遺伝子組換え）
Elotuzumab（Genetical Recombination）

本　質：エロツズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトSLAMファミリーメンバー7（SLAMF7）抗体の相補性決定部，並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。エロツズマブは，マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。エロツズマブは，449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

＊＊21．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。

22．包装

〈**エムプリシティ点滴静注用300mg**〉
1バイアル

〈**エムプリシティ点滴静注用400mg**〉
1バイアル

23．主要文献

1）社内資料：海外第1b相臨床試験（C204-007）（平成28年9月28日承認，CTD2.7.2）
2）社内資料：国内第1相臨床試験（C204-005）（平成28年9月28日承認，CTD2.7.2）
3）Lonial S，et al.：N Engl J Med．2015；373（7）：621-631.
4）Dimopoulos MA，et al.：N Engl J Med．2018；379（19）：1811-1822.
5）Hsi ED，et al.：Clin Cancer Res．2008；14（9）：2775-2784.
6）Tai YT，et al.：Blood．2008；112（4）：1329-1337.
7）Collins SM，et al.：Cancer Immunol Immunother．2013；62：1841-1849.

＊＊24．文献請求先及び問い合わせ先

＊ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

＊＊26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

®：登録商標

＊＊2021年11月改訂（第３版、用法及び用量変更）
2020年８月改訂

貯　　法：２～８℃で保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
874291

	サークリサ点滴静注100mg	サークリサ点滴静注500mg
承認番号	30200AMX00511	30200AMX00512
販売開始	2020年８月	2020年８月

ISAIeL01

抗CD38モノクローナル抗体
イサツキシマブ（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

サークリサ®点滴静注100mg
サークリサ®点滴静注500mg

SARCLISA® I.V. Infusion

SARCLISA®
sanofi

1. 警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌（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		サークリサ点滴静注100mg 1バイアル中	サークリサ点滴静注500mg 1バイアル中
有効成分	イサツキシマブ（遺伝子組換え）	100mg/ 5 mL（20mg/mL）	500mg/25mL（20mg/mL）
添加剤	L-ヒスチジン	7.3mg	36.5mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	11.1mg	55.5mg
	精製白糖	500mg	2500mg
	ポリソルベート80	1 mg	5 mg

本剤は遺伝子組換え技術により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

販　売　名	サークリサ点滴静注100mg	サークリサ点滴静注500mg
性　　状	無色～微黄色の液	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比	約1.2～1.4（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

＊＊5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤による治療は、少なくとも１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。

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。特に、デキサメタゾンとの併用による投与及び本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。［17.1.1-17.1.4参照］

＊＊6. 用法及び用量

〈ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与〉

通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として１回10mg/kgを点滴静注する。28日間を１サイクルとし、最初のサイクルは１週間間隔で４回（１、８、15、22日目）、２サイクル以降は２週間間隔で２回（１、15日目）点滴静注する。

〈デキサメタゾン併用投与又は単独投与〉

通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として１回20mg/kgを点滴静注する。28日間を１サイクルとし、最初のサイクルは１週間間隔で４回（１、８、15、22日目）、２サイクル以降は２週間間隔で２回（１、15日目）点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。［17.1.1-17.1.3参照］

＊＊7.2 本剤投与によるInfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始15～60分前に、本剤と併用するデキサメタゾン（本剤単独投与の場合はデキサメタゾン以外の副腎皮質ホルモン剤）、抗ヒスタミン剤、H_2受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。［11.1.1 参照］

＊＊7.3 本剤は175mg/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は400mg/時を超えないこと。

本剤の投与速度

投与時期	投与速度（mg/時）	
	初回投与	2回目投与以降
投与開始　0～60分	175	175
投与開始　60～90分	225	275
投与開始　90～120分	275	375
投与開始　120～150分	325	400
投与開始　150～180分	375	400
投与開始　180分以降	400	400

7.4 Infusion reactionが発現した場合、以下のように、本剤の休薬、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。［11.1.1 参照］

・**Grade 2**[注)]**：**
Grade 1[注)] 以下に回復するまで休薬すること。回復後、87.5mg/時の投与速度で投与を再開することができる。Infusion reactionの再発が認められなかった場合には、30分ごとに50mg/時ずつ最大400mg/時まで投与速度を上げることができる。

・**Grade 3**[注)]**以上：**
本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。

7.5 Grade 3又は4[注)]の好中球減少が発現した場合、好中球数が1000/mm^{3}以上に回復するまで休薬すること。［11.1.2 参照］

注）GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 本剤は、赤血球上に発現しているCD38と結合し、間接クームス試験の結果が偽陽性となる可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査を実施すること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。［12.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。また、*CD38*遺伝子欠損マウスで免疫系及び骨に対する影響が報告されており、本剤の妊娠中の曝露により胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある[1,2]。［9.4 参照］

9.6 授乳婦

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

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。

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 Infusion reaction

アナフィラキシー、呼吸困難、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、鼻閉、高血圧、嘔吐、悪心等のInfusion reaction（43.8%）があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［7.2、7.4 参照］

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少（15.2%）、血小板減少（5.6%）、発熱性好中球減少（2.0%）、貧血（3.0%）、リンパ球減少（0.4%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［7.5、8.1 参照］

11.1.3 感染症（23.7%）

肺炎（7.5%）、敗血症（0.7%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

		10%以上	10%未満5%以上	5%未満
	代謝および栄養障害			食欲減退
＊＊	精神障害	不眠症		
＊＊	神経系障害			頭痛
	心臓障害			心房細動
＊＊	血管障害		高血圧	
＊＊	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	咳嗽
＊＊	胃腸障害	下痢	悪心	嘔吐
＊＊	筋骨格系および結合組織障害			背部痛
＊＊	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労		
	その他			体重減少

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。

14.1.2 調製前にバイアル内を目視検査し、溶液（通常は無色～微黄色）に変色あるいは異物が認められた場合は使用しないこと。

14.1.3 250mLの日局生理食塩液又は5％ブドウ糖液の点滴バッグから本剤の必要量（mL）と同量を抜き取り、本剤を加えて総量250mLの希釈液を調製する。本剤の投与量が2000mgを超える場合は、希釈液の濃度が8 mg/mLを超えない範囲で2バッグに分けて調製すること。

14.1.4 点滴バッグはポリオレフィン（ポリエチレン、ポリプロピレン等）製、DEHP〔di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含むポリ塩化ビニル製あるいはエチレン-酢酸ビニル製を使用すること。

14.1.5 点滴バッグを反転させて希釈液を穏やかに混和する。振盪しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の希釈液を投与する際は、ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又はナイロン製のインラインフィルター（孔径：0.2又は0.22μm）を用いて投与すること。また、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル（DEHPの有無は問わない）又はポリエチレン製の投与セットを用いること。

14.2.2 本剤の希釈液は、ただちに使用しない場合は2～8 ℃で保管し、48時間以内に使用すること。その後、室温では8時間以内（本剤の点滴時間を含む）に使用すること。

14.2.3 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。

14.2.4 本剤の未使用残液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

15.1.1 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。

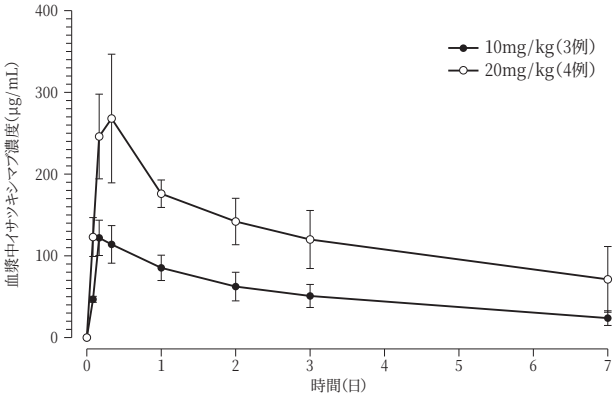
15.1.2 臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、乳房血管肉腫、骨髄異形成症候群等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤10mg/kg又は20mg/kgを単剤で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの初回投与後の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3]。



本剤10mg/kg又は20mg/kgを単剤で反復静脈内投与したときの初回投与後の血漿中濃度推移（平均±標準偏差）

本剤10mg/kg又は20mg/kgを単剤で反復静脈内投与したときの初回投与後の薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）

投与量	10mg/kg	20mg/kg
例数	3	4
C_{max}（μg/mL）	124±22.9	280±64.4
AUC_{1W}（μg・h/mL）	9300±3010	21300±5520

16.1.2 反復投与

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、28日間を1サイクルとして本剤5～20mg/kg[注1)]をポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[4]。

本剤5～20mg/kg[注1)]をポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの初回投与後及び7回目投与後での薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）

初回投与後（サイクル1、1日目）			
投与量	5 mg/kg	10mg/kg	20mg/kg
例数	5	18	6
C_{max}（μg/mL）	91.3±19.8	141±18.8	297±16.7
AUC[注2)]（μg・h/mL）	6100±2840	12800±2430[注3)]	27000±5620
C_{trough}[注2)]（μg/mL）	17.2±14.6	43.1±15.3[注3)]	110±41.1
7回目投与後（サイクル3、1日目）			
投与量	5 mg/kg	10mg/kg	20mg/kg
例数	6	24	6
C_{max}（μg/mL）	167±34.5	403±163	648±246
AUC[注2)]（μg・h/mL）	30900±10900	71000±34600[注4)]	156000±91000[注6)]
C_{trough}[注2)]（μg/mL）	60.1±39.8	154±94.6[注5)]	308±240[注6)]

母集団薬物動態解析に基づき、本薬10mg/kgをポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの、最高血漿中濃度及び血漿中トラフ濃度に基づく蓄積係数は、それぞれ1.8及び3.1と推定された[5]。また、母集団薬物動態解析に基づき、定常状態における半減期は28日と推定された[5]。

注1）承認用量は10mg/kg（ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与）又は20mg/kg（デキサメタゾン併用投与又は単独投与）である。

注2）AUC及びC_{trough}は投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積及び血漿中トラフ濃度を示す（初回投与後：1週間、7回目投与後：2週間での値）。

注3）n=16

注4）n=19

注5）n=20

注6）n= 5

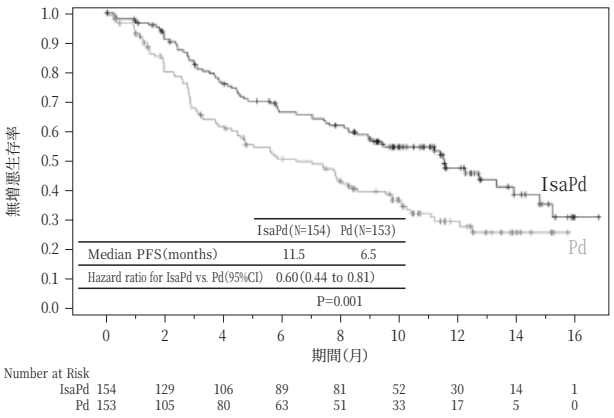
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第3相試験（EFC14335）

レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注1)]307例（日本人患者13例を含む）を対象に、ポマリドミド[注2)]及びデキサメタゾン[注3)]の併用療法（Pd療法）とPd療法に本剤[注4)]を上乗せしたIsaPd療法を比較するランダム化非盲検国際共同第3相試験を実施した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、IsaPd群では11.5ヵ月（95%信頼区間：8.9～13.9）、Pd群では6.5ヵ月（95%信頼区間：4.5～8.3）であり、IsaPd群で統計学的に有意な延長が示された（ハザード比：0.60、95%信頼区間：0.44～0.81、p=0.001［層別log-rank検定］、2018年10月11日データカットオフ）[6)]。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

IsaPd群152例中138例（90.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少66例（43.4%）、Infusion reaction 57例（37.5%）、上気道感染30例（19.7%）、肺炎23例（15.1%）、下痢17例（11.2%）、血小板減少17例（11.2%）、発熱性好中球減少16例（10.5%）、気管支炎13例（8.6%）、悪心10例（6.6%）、呼吸困難8例（5.3%）、嘔吐6例（3.9%）、貧血5例（3.3%）等であった。［5.2、7.1 参照］

注1）レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤による治療が無効となった患者（治療中又は投与終了後60日以内に進行した患者、部分奏効以上の効果が認められた場合は治療中止後6ヵ月に進行した患者、許容できない毒性が発現した患者）を選択した。なお、抗CD38モノクローナル抗体に対して難治性の患者は除外した。

注2）ポマリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬した。

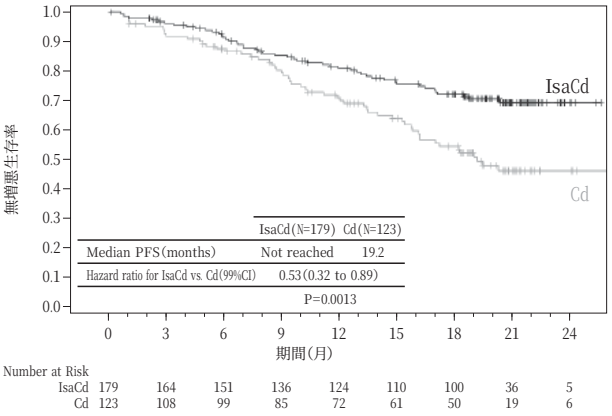
注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳以上の患者では20mg）を1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。

注4）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回10mg/kgを、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）静脈内投与した。

17.1.2 国際共同第3相試験（EFC15246）

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注5)]302例（日本人患者19例を含む）を対象に、カルフィルゾミブ[注6)]及びデキサメタゾン[注7)]の併用療法（Cd療法）とCd療法に本剤[注8)]を上乗せしたIsaCd療法を比較するランダム化非盲検国際共同第3相試験を実施した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、IsaCd群では到達せず、Cd群では19.2ヵ月（95%信頼区間：15.8～推定不能）であり、IsaCd群で統計学的に有意な延長が示された（ハザード比：0.53、99%信頼区間：0.32～0.89、p=0.0013［層別log-rank検定］、2020年2月7日データカットオフ）[7)]。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

IsaCd群177例中153例（86.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 79例（44.6%）、高血圧42例（23.7%）、疲労38例（21.5%）、不眠症36例（20.3%）、呼吸困難33例（18.6%）、下痢24例（13.6%）、肺炎21例（11.9%）、上気道感染20例（11.3%）、気管支炎15例（8.5%）、嘔吐10例（5.6%）、好中球減少9例（5.1%）、咳嗽5例（2.8%）、血小板減少5例（2.8%）、貧血4例（2.3%）、背部痛2例（1.1%）等であった。［5.2、7.1 参照］

注5）抗CD38モノクローナル抗体による前治療歴を有する場合には、当該治療中又は最終投与後60日以内に疾患進行がない患者、少なくとも最小奏効を達成した患者を選択した。

注6）カルフィルゾミブの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1日1回20mg/m^2を1、2日目に投与、56mg/m^2を8、9、15、16日目に静脈内投与した。2サイクル以降は1日1回56mg/m^2を1、2、8、9、15、16日目に静脈内投与した。

注7）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回20mgを1、2、8、9、15、16、22、23日目に静脈内投与又は経口投与した。

注8）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回10mg/kgを、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）静脈内投与した。

＊＊17.1.3 海外第1/2相試験（TED10893）

第2相パートのステージ2において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注9)]164例を対象に、本剤[注10)]及びデキサメタゾン[注11)]併用療法、並びに本剤単独療法[注10)]の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施した。

主要評価項目である奏効率[注12)]は、本剤及びデキサメタゾン併用群では43.6%（95%信頼区間：30.3～57.7%）（24/55例）、本剤単独群では23.9%（95%信頼区間：16.2～33.0%）（26/109例）であった（2019年1月21日データカットオフ）[8)]。

本剤及びデキサメタゾン併用群55例中41例（74.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 22例（40.0%）、不眠症12例（21.8%）、呼吸困難6例（10.9%）、咳嗽6例（10.9%）、悪心6例（10.9%）、消化不良4例（7.3%）、肺炎3例（5.5%）、高血糖3例（5.5%）、頭痛3例（5.5%）、咽喉刺激感3例（5.5%）、嘔吐3例（5.5%）等であった。

本剤単独群109例中67例（61.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 44例（40.4%）、呼吸困難14例（12.8%）、咳嗽12例（11.0%）、悪心11例（10.1%）、疲労8例（7.3%）、頭痛8例（7.3%）、嘔吐7例（6.4%）等であった。［5.2、7.1 参照］

注9）プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬のいずれに対しても難治性である患者を選択した。なお、抗CD38モノクローナル抗体による前治療歴を有する患者は除外した。

注10）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回20mg/kgを、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）静脈内投与した。

注11）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳以上の患者では20mg）を1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。

注12）奏効率は、独立効果判定委員会によって評価された最良総合効果が部分奏効以上である患者の割合とした。

＊＊17.1.4 国内第1/2相試験（TED14095）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注13)]36例を対象に、本剤単独療法[注14)]の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施した。

本剤20mg/kgが投与された33例において、主要評価項目である奏効率[注15)]は、36.4%（95%信頼区間：20.4～54.9%）であった（2019年12月10日データカットオフ）[9)]。

本剤20mg/kgが投与された33例中19例（57.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 13例（39.4%）、肺炎2例（6.1%）、背部痛2例（6.1%）、血小板減少2例（6.1%）、白血球減少2例（6.1%）等であった。［5.2 参照］

注13）プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬のいずれに対しても難治性である患者を選定した。なお、抗CD38モノクローナル抗体による前治療歴を有する患者は除外した。

注14）28日間を1サイクルとし、第1相パートでは1日1回10又は20mg/kgを、第2相パートでは1日1回20mg/kgを、それぞれ最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、及び22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）静脈内投与した。なお、本剤の承認用量は20mg/kg（単独療法）である。

注15）奏効率は、独立効果判定委員会によって評価された最良総合効果が部分奏効以上である患者の割合とした。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イサツキシマブは、ヒトCD38に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）、抗体依存性細胞貪食（ADCP）及び補体依存性細胞傷害（CDC）活性並びにアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[10, 11)]。

18.2 抗腫瘍効果

イサツキシマブは、ヒト多発性骨髄腫由来MOLP-8細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[10, 11)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イサツキシマブ（遺伝子組換え）
Isatuximab（Genetical Recombination）

分　子　量：約148,000

本　　質：遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトCD38抗体の可変部及びヒトIgG1定常部からなる。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。450個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈サークリサ点滴静注100mg〉
5mL×1バイアル

〈サークリサ点滴静注500mg〉
25mL×1バイアル

23. 主要文献

1）Cockayne D A, et al.：Blood. 1998;92(4):1324-33
2）Sun L, et al.：FASEB J. 2003;17(3):369-75
3）社内資料：国内第1/2相試験（TED14095）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2）

4）社内資料：海外第1b相試験（TCD14079パートA）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2）
5）社内資料：母集団薬物動態解析（POH0503）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2）
6）社内資料：国際共同第3相試験（EFC14335/ICARIA-MM）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2）
＊＊7）社内資料：国際共同第3相試験（EFC15246/IKEMA）（2021年11月承認、CTD2.7.6.2）
＊＊8）社内資料：海外第1 / 2相試験（TED10893）（2021年11月承認、CTD2.7.6.2）
＊＊9）社内資料：国内第1 / 2相試験（TED14095）（2021年11月承認、CTD2.7.6.2）
10）社内資料：非臨床薬効薬理試験（2020年6月29日承認、CTD2.6.2）
11）Deckert J, et al.：Clin Cancer Res. 2014;20:4574-83

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

最新の添付文書を参照すること

ver. 3.0 (20241106)

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24 カ月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／二重特異性抗体製剤

規制区分
処方箋医薬品※

テクリスタマブ（遺伝子組換え）製剤

テクベイリ®皮下注 30mg（案）
テクベイリ®皮下注 153mg（案）

TECVAYLI® Subcutaneous Injection

※ 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

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

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 バイアル 3mL 中、テクリスタマブ（遺伝子組換え）30mg	1 バイアル 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/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。
		血小板数が 25,000/μL 未満 血小板数が 25,000/μL 以上 50,000/μL 以下、かつ出血を伴う	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。
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。

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

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ダンス等に従い、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]

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 間質性肺疾患（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、高アミラーゼ血症	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		筋痙縮	
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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

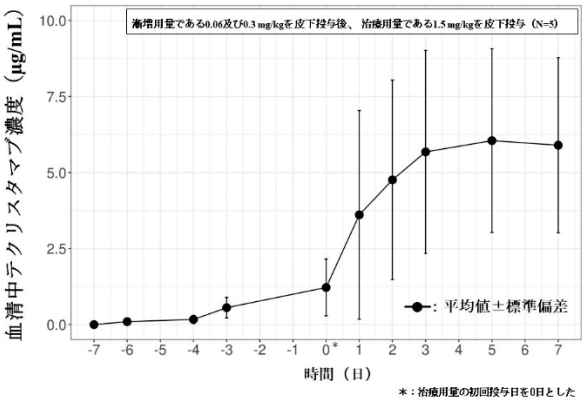
臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。[1), 2)]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（MMY1002 試験）の第Ⅰ相パートで、日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 5 例にテクリスタマブを漸増用量である 0.06 及び 0.3mg/kg を皮下投与後、治療用量である 1.5mg/kg を初回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。なお、漸増用量投与から初回の治療用量投与時までの各投与の投与間隔は 2～4 日間とされ、本剤投与開始後 4～8 日目に初回の治療用量を投与することとされた。[2)]



治療用量初回皮下投与後の薬物動態パラメータ

例数	5
T_{max}(hours)	142.50(69.55-191.63)
C_{max}(μg/mL)	6.96(3.13)
AUC_{tau}(μg·h/mL)	907(524)

平均値（標準偏差）、T_{max}は中央値（範囲）

16.2 吸収
母集団薬物動態解析により、テクリスタマブを皮下投与したときの平均バイオアベイラビリティは72%と推定された。[3)]

16.3 分布
母集団薬物動態解析により、テクリスタマブの総分布容積の平均値（CV%）は5.63L（29%）と推定された。[3)]

16.5 排泄
母集団薬物動態解析により、定常状態のクリアランスの幾何平均値（CV%）は0.472L/日（64%）と推定された。[3)]

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（MMY1001 試験/第Ⅱ相パート）
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する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にテクリスタマブ単剤療法の有効性及び安全性を非盲検、非対照試験で評価した。
本試験では、B細胞成熟抗原（BCMA）を標的とした治療による治療歴のない患者をコホートA（110例）、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をコホートC（40例）にそれぞれ組み入れた。
用法・用量は、本剤0.06及び0.3mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後に、1サイクルを28日間とし[注1)]、1.5mg/kg（治療用量）が1週間に1回皮下投与され、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与が継続された。また、奏効が認められた患者において投与間隔を2週間に1回及び4週間に1回へ変更可能とされた[注2)]。なお、漸増用量投与から初回の治療用量投与時までの各投与の投与間隔は2～4日間とされ、本剤投与開始後4～8日目に初回の治療用量を投与することとされた。
有効性解析対象集団において、主要評価項目とされた独立評価委員会判定に基づく奏効率[注3)]（95%信頼区間）はコホートAで60.9%（51.1%、70.1%）（67/110例）、コホートCで52.5%（36.1%、68.5%）（21/40例）であった（コホートA：2021年9月7日クリニカルカットオフ、コホートC：2023年8月22日クリニカルカットオフ）。[4)、5)]
本剤が投与された安全性解析対象集団165例中155例（93.9%）に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群117例（70.9%）、好中球減少症109例（66.1%）、注射部位反応62例（37.6%）、リンパ球減少症55例（33.3%）、貧血51例（30.9%）及び血小板減少症50例（30.3%）等であった（2023年8月22日クリニカルカットオフ）。［5.1、5.2参照］

注1） 治療用量（1.5mg/kg）の投与開始日が第1サイクル1日目と設定された。
注2） 6カ月以上の完全奏効（CR）又は厳格な完全奏効（sCR）が認められた患者において2週間に1回投与に変更可能とされ、その後第12サイクル又はそれ以降にCR以上の奏効が確認され、かつ6カ月以上2週間に1回投与を継続しており、治験依頼者の承認を得た患者において4週間に1回投与に変更可能とされた。
注3） 奏効率は、国際骨髄腫ワーキンググループの効果判定基準に基づき、独立効果判定委員会によって評価された最良総合効果が部分奏効以上である患者の割合とした。

17.1.2 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（MMY1002 試験/第Ⅱ相パート）
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する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注1)]を対象にテクリスタマブ単剤療法の有効性及び安全性を非盲検、非対照試験で評価した。
用法・用量は、本剤0.06及び0.3mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後に、1サイクルを28日間とし[注2)]、1.5mg/kg（治療用量）が1週間に1回皮下投与された。また、本剤1.5mg/kg（治療用量）の1週間に1回投与を実施し、部分奏効（PR）以上の奏効が6カ月以上持続している場合、投与間隔を2週間に1回へ変更可能とされた。なお、漸増用量投与から初回の治療用量投与時までの各投与の投与間隔は2～4日間とされ、本剤投与開始後4～8日目に初回の治療用量を投与することとされた。
有効性解析対象集団において、主要評価項目とされたコンピュータ・アルゴリズム判定に基づく奏効率[注3)]（95%信頼区間）は76.9%（56.4%、91.0%）（20/26例）であった。（2023年9月22日クリニカルカットオフ）。[6)]
本剤が投与された安全性解析対象集団26例中25例（96.2%）に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群21例（80.8%）、好中球減少症17例（65.4%）、低γグロブリン血症14例（53.8%）、注射部位反応9例（34.6%）等であった（2023年9月22日クリニカルカットオフ）。［5.1、5.2参照］

注1） BCMAを標的とした治療による治療歴のある患者は除外された。
注2） 治療用量（1.5mg/kg）の投与開始日が第1サイクル1日目と設定された。
注3） 奏効率は、国際骨髄腫ワーキンググループの効果判定基準に基づくコンピュータ・アルゴリズムによって評価された最良総合効果が部分奏効以上である患者の割合とした。

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
テクリスタマブは、B細胞成熟抗原（BCMA）及びCD3に対するヒト化免疫グロブリン（Ig）G4二重特異性モノクローナル抗体である。テクリスタマブは、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BCMAの両者に結合することによりT細胞を活性化し、BCMAを発現する腫瘍細胞を傷害すると考えられる。[7)]

18.2 抗腫瘍効果
テクリスタマブは、ヒトT細胞の存在下において、BCMAを発現するMM患者由来初代培養細胞及びヒトMM由来細胞株（NCI-H929、MM.1R及びRPMI8226）に対して細胞傷害作用を示した（*in vitro*）。[7)]
テクリスタマブは、インターロイキン2受容体γ鎖が完全欠損した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスに、①ヒト末梢血単核球を静脈内移植し、ヒトMM由来NCI-H929細胞株を皮下移植した、又は②ヒトT細胞を腹腔内移植し、ヒトMM由来RPMI8226細胞株を皮下移植した際に、腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）。[8)]

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：テクリスタマブ（遺伝子組換え）
［Teclistamab(Genetical Recombination)］
分子量：約146,000
本質：テクリスタマブは、B細胞成熟抗原（BCMA）及びCD3ε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BCMA-H鎖及び抗CD3ε-H鎖はいずれもヒトIgG4に由来する。抗BCMA-H鎖の3つのアミノ酸残基が置換（S229P、F235A、L236A）され、抗CD3ε-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。テクリスタマブは、CHO細胞により産生される。テクリスタマブは、448個のアミノ酸残基からなる抗BCMA-H鎖（γ4鎖）1本、214個のアミノ酸残基からなる抗BCMA-L鎖（λ鎖）1本、452個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-H鎖（γ4鎖）1本及び215個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-L鎖（λ鎖）1本で構成される糖タンパク質（分子量：約146,000）である。

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。

22. 包装
〈テクベイリ皮下注30mg〉
3mL［1バイアル］

〈テクベイリ皮下注 153mg〉
1.7mL［1 バイアル］

23. 主要文献

1)社内資料:テクリス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 主解析）(20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.1、CTD2.7.2.2.2、CTD2.7.2.2.3)
2)社内資料：テクリスタマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床試験（MMY1002 試験）(20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.4)
3)社内資料：MMY1001 試験の母集団薬物動態解析（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3.2.1)
4)社内資料：テクリス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 主解析）(2024 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.3.3.2)
5)社内資料：テクリス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 C 長期フォローアップ）(2024 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.1.4)
6)社内資料：テクリスタマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床試験（MMY1002 試験）(2024 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.2)
7)社内資料：テクリスタマブの in vitro 薬理試験（2024 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1)
8)社内資料：テクリスタマブの in vivo 薬理試験（2024 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26.製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案）及び用法・用量（案） 2
1.8.1.2 設定根拠 2
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 5

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

(1) 効能・効果（案）

再発又は難治性の多発性骨髄腫

(2) 用法・用量（案）

通常，成人にはテクリスタマブ（遺伝子組換え）として，以下のとおり皮下投与する。

投与期	用量		前回投与からの間隔
漸増期	漸増用量 1	0.06 mg/kg	非該当
	漸増用量 2	0.3 mg/kg	2 から 7 日
	治療用量	1.5 mg/kg	2 から 7 日
継続投与期	治療用量	1.5 mg/kg	1 週間
部分奏効以上が 6 カ月以上持続した場合，投与間隔を以下のとおり変更できる			
継続投与期	治療用量	1.5 mg/kg	2 週間

1.8.1.2 設定根拠

(1) 効能・効果（案）の設定根拠

テクリスタマブ（遺伝子組換え）（以下，本剤）単剤療法の効能・効果（案）は海外第 I/II 相試験の 64007957MMY1001 試験（以下，MajesTEC-1 試験）及び国内第 I/II 相試験の 64007957MMY1002 試験（以下，MMY1002 試験）の結果に基づき，「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定した。

MajesTEC-1 試験の第 I 相パートではプロテアソーム阻害剤（PI），免疫調節薬（IMiD）及び抗 CD38 抗体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（MM）患者を，第 II 相パートコホート A では PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした。また，第 II 相パートコホート C では PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体に加えて抗 BCMA 治療を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした。

MMY1002 試験の第 I 相及び第 II 相パートでは，MajesTEC-1 試験の第 I 相及び第 II 相パートコホート A とそれぞれ同じ治療歴を有する日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象とした。

MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート A の有効性解析対象集団 110 例及び MMY1002 試験の第 II 相パートの全投与解析対象集団 26 例の治療歴のライン数の中央値（範囲）は，それぞれ 5.0（2～14）及び 4.5（3～12）で，両試験とも全例が PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を有していた。MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート C の全投与解析対象集団 40 例の治療歴のライン数の中央値（範囲）は 6.0（3～14）で，全例が PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体に加えて，抗 BCMA［抗体薬物複合体（72.5%，29 例），キメラ抗原受容体 T 細胞（37.5%，15 例）］治療歴を有していた。

PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する有効性は，主に MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート A の結果で評価した。主要評価項目である全奏効率（ORR）は国際骨髄腫作業部会（IMWG）の治療効果判定規準に基づき，独立評価委員会（IRC）で判定した。本剤初回投与後約 6 カ月時点の ORR は 60.9%［67/110 例；95%信頼区間（CI）：51.1%～70.1%］であり，95% CI の下限値は事前に設定した閾値（30%）を超え，主要目的を達成した。最新のクリニカルカットオフ（追跡期間の中央値 29.470 カ月）時点の主な副次評価項目である奏効期間（DOR），無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）の中央値（95% CI）は，それぞれ 21.6（95% CI：14.9～推定不能）カ月，10.8（95% CI：7.6～16.2）カ月及び 19.8（95% CI：12.7～29.9）カ月であった。

抗 BCMA 治療の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する有効性及び安全性は，MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート C で評価した。本剤初回投与後約 2 年間時点の主要評価項目である IRC 判定による ORR は 52.5%（95% CI：36.1%～68.5%）であり，95% CI の下限値は事前に設定した閾値（15%）を超え，主要目的を達成した。主な副次評価項目である DOR，PFS 及び OS（追跡期間の中央値 27.959 カ月）の中央値（95% CI）は，それぞれ 14.8（95% CI：8.0～22.6）カ月，4.5（95% CI：1.3～11.6）カ月及び 15.5（95% CI：8.3～27.9）カ月であった。

MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート A 及びコホート C の結果から，本剤単剤療法は，抗 BCMA 治療歴の有無にかかわらず，非日本人の再発又は難治性の MM 患者に対し，高い ORR 及び速やかで，深く持続的な奏効を示した。

日本人の再発又は難治性の MM 患者に対する有効性及び安全性は，MMY1002 試験第 II 相パートで評価した。主要評価項目である ORR は，MajesTEC-1 試験で妥当性が実証された IMWG の治療効果判定規準に基づくコンピュータ・アルゴリズムを用いて判定した。本剤初回投与後約 6 カ月時点の ORR は 76.9%（95% CI：56.4%～91.0%）であり，95% CI の下限値は事前に設定した閾値（20%）を超え，主要目的を達成した。主な副次評価項目である DOR，PFS 及び OS（追跡期間の中央値 7.39 カ月）は，いずれも中央値未到達であった。

MMY1002 試験の結果から，本剤単剤療法は，日本人の再発又は難治性の MM 患者に対しても，MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート A と同程度又はそれ以上の高い ORR 及び速やかで，深く持続的な奏効を示した。

以上の結果から，本剤単剤療法は上述した治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する臨床的有用性が期待できると判断し，申請効能・効果（案）を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」とした。

医薬品医療機器総合機構における審査の過程において，本薬の効能・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）」と設定することとした。

(2) 用法・用量（案）の設定根拠

本剤単剤療法の用法・用量（案）は MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験に基づき設定した。

非日本人 MM 患者の MajesTEC-1 試験第 II 相パートの推奨用法・用量（以下，RP2D）は，第 I 相パート（用量漸増及び用量拡大パート）の薬物動態（PK），薬力学，忍容性，安全性及び有

効性データに基づき，28 日間サイクルで，本剤を 0.06 及び 0.3 mg/kg で漸増（step-up）投与後 1.5 mg/kg を週に 1 回皮下注で単独投与とした。

Step-up 投与は，サイトカイン放出症候群（CRS）の発現及び重症度を軽減する目的で治療用量よりも低用量からの漸増投与とし，0.06 及び 0.3 mg/kg を漸増用量とした。MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験の第 II 相パートの投与スケジュールでは，step-up 投与の投与間隔は 2～4 日と規定していたが，有害事象の発現による投与延期時の推奨事項として直前の投与から 7 日以内までは計画どおりの増量を許容していた。投与延期を含む 2～7 日の step-up 投与間隔において，CRS を含めた安全性に明らかな懸念は認められなかった。さらに母集団薬物動態シミュレーションから，各 step-up 投与の間隔が 2～7 日の範囲では初回治療用量（1.5 mg/kg）投与後の本剤の曝露量は同程度であった。これらのことから step-up 投与間隔を 2～7 日間隔とすることは妥当と判断した。

PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む治療歴を有する非日本人の再発又は難治性の MM 患者に対する RP2D の有効性は 1.8.1.2(1)項に示したとおり，MajesTEC-1 試験の第 II 相パートコホート A で，良好かつ持続的な有効性が認められ，管理可能な安全性プロファイルであった。また，RP2D 投与後の本剤の平均血清中トラフ濃度（C_{trough}）は，目標濃度である ex vivo 細胞傷害アッセイで特定された 90%有効濃度（EC_{90}）の最大値と同程度以上を維持した。

抗 BCMA 治療の治療歴を有する非日本人の再発又は難治性の MM 患者に対する RP2D 投与は，MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート C の結果，コホート A と同様に良好な有効性［1.8.1.2(1)］が認められ，安全性プロファイル及び PK にコホート A との明らかな差異は認められなかった。

日本人の再発又は難治性の MM 患者でも，MMY1002 試験の結果，MajesTEC-1 試験で設定された RP2D の忍容性は良好で，安全性プロファイル，有効性［1.8.1.2(1)］及び PK に明らかな国内外差は認められなかった。したがって，日本人 MM 患者においても同じ RP2D を用いることで，海外試験で認められた本剤単剤療法の有用性が期待できると判断した。

部分奏効以上が 6 カ月以上持続している場合，投与間隔を 2 週間に 1 回（Q2W）に変更することを可とする用法は，非臨床試験，MajesTEC-1 試験の PK データ，追加解析及び最終解析の有効性及び安全性の結果，曝露－反応解析，定量的システム薬理学モデルを用いた解析，さらに MMY1002 試験の結果から評価し，設定した。MajesTEC-1 試験では，第 I 相及び第 II 相パートで投与間隔を変更可とする奏効の基準は，それぞれ，部分奏効以上が 4 サイクル以上及び完全奏効以上が 6 カ月以上と異なっていたが，各変更基準を満たした被験者の大半（89.4%）が投与間隔を変更しており，いずれの相においても Q2W へ投与間隔を変更した場合でも長期の奏効維持が可能であった。また，MMY1002 試験では部分奏効以上が 6 カ月以上持続した場合に Q2W に変更可能で，Q2W へ変更後の観察期間は短く不十分であったものの，Q2W へ変更した被験者全例（6 例）で奏効が持続していた。

医薬品医療機器総合機構における審査の過程において，本薬の用法・用量を以下のとおり設定することとした。

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 0.06 mg/kg，その後は 2～4 日の間隔で 0.3 mg/kg，1.5 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は，

1.5 mg/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。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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］	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（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	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。
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］	5.1，5.2 本剤の対象患者を明確にするために設定した。
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］	7.1 MajesTEC-1 試験及び MMY1002 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。 7.2，7.3 臨床試験及び CCDS を踏まえて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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	7.4 副作用が発現した際の本剤の処置として，CCDS に基づき設定した。なお，重症度の Grade 分類は，ASTCT 及び NCI-CTCAE（MajesTEC 1 試験では version 4.03, MMY1002 試験では version 5.0）を用いていた。

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/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。
		血小板数が 25,000/μL 未満 血小板数が 25,000/μL 以上 50,000/μL 以下、かつ出血を伴う	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。
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。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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
<table>
<tr><th>休薬直前の用量</th><th>休薬期間</th><th>再開時の用量</th></tr>
<tr><td rowspan="2">漸増用量1
（0.06mg/kg）</td><td>1週間（7日）以内の休薬</td><td>漸増用量2
（0.3mg/kg）で投与する注)。</td></tr>
<tr><td>1週間（7日）を超える休薬</td><td>漸増用量1
（0.06mg/kg）で投与する注)。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">漸増用量2
（0.3mg/kg）</td><td>1週間（7日）以内の休薬</td><td>治療用量（1.5mg/kg）で投与する注)。</td></tr>
<tr><td>1週間（7日）を超え、4週間（28日）以内の休薬</td><td>漸増用量2
（0.3mg/kg）で投与する注)。</td></tr>
<tr><td>4週間（28日）を超える休薬</td><td>漸増用量1
（0.06mg/kg）で投与する注)。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">治療用量
（1.5mg/kg）</td><td>9週間（63日）未満の休薬</td><td>治療用量（1.5mg/kg）で投与する。</td></tr>
<tr><td>9週間（63日）以上、16週間（112日）未満の休薬</td><td>漸増用量2
（0.3mg/kg）で投与する注)。</td></tr>
<tr><td>16週間（112日）以上の休薬</td><td>漸増用量1
（0.06mg/kg）で投与する注)。</td></tr>
</table>
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。</td><td>7.5 サイトカイン放出症候群の発現を抑えるため，CCDSに基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>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，臨床試験やCCDS等を踏まえ設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	8.2 臨床試験で神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を含む）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，CCDS 等を踏まえ設定した。
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]	8.3 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ため，自動車の運転や危険を伴う機械の操作を行わないよう，CCDS に基づき設定した。
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]	8.4 臨床試験で感染症の発現，再活性化等が報告されているため，リスクを低減させるために CCDS 等を踏まえ設定した。
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]	8.5 臨床試験で血球減少が報告されているため，CCDS 等を踏まえ設定した。
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]	8.6 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので，リスクを低減させるために設定した。
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]	8.5 臨床試験で低γグロブリン血症が報告されているため，CCDS 等を踏まえ設定した。
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]	9.1 臨床試験等を踏まえ設定した。
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]	9.4 CCDS に基づき設定した。本剤の生殖発生毒性試験は実施していないが，本剤の薬理作用から，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，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。母集団 PK モデルに基づくと，テクリスタマブ濃度の C_{max} からの 50%低下の中央値（5～95 パーセンタイル値）は，T_{max} の 15（7～33）日後であることから，保守的に本剤投与期間中及び投与後 5 カ月間と設定した 。
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]	9.5 CCDS に基づき設定した。本剤の薬理作用から，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。
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。	9.6 本剤の乳汁移行性及び乳児における経口吸収性に関する非臨床試験等のデータはないことから，「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け（令和 5 年 2 月 17 日最終改正）厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）の Q&A39 を踏まえ設定した。
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。	9.7 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。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

10. 相互作用

10.2 併用注意

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。

</td><td>

10. サイトカインはCYPの発現を抑制することが報告されている。治療域の狭いCYPの基質となる薬剤を併用している患者における注意喚起のため，CCDS等を踏まえ設定した。また，生ワクチン又は弱毒生ワクチンについては，類似の作用機序を有する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を参考に設定した。

</td></tr>
</table>

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ダンス等に従い、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]
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 間質性肺疾患（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、高アミラーゼ血症	高カルシウム血症、高カリウム血症、低血糖

11. CCDS において本剤の副作用と特定された事象を副作用として記載した。

副作用の発現頻度は，MajesTEC-1 試験（コホート A 及びコホート C の併合，クリニカルカットオフ：2023 年 8 月 22 日）及び MMY1002 試験（第Ⅱ相，クリニカルカットオフ：2023 年 9 月 22 日）において，治験責任（分担）医師が本剤との因果関係の評価を関連ありとした事象の発現頻度に基づき記載した。なお，MajesTEC-1 試験の治験実施計画書においては，因果関係が「Possible」，「Probable」，又は「Very Likely」と，MMY1002 試験においては，「関連あり（Related）」と判断された有害事象を，関連ありとした。
以下の副作用は，発現した事象をグループ化し，発現頻度を提示した。

- 貧血：貧血，白赤芽球性貧血
- 咳嗽：咳嗽，湿性咳嗽
- 呼吸困難：呼吸困難，急性呼吸不全，労作性呼吸困難
- 脳症：嗜眠，傾眠，錯乱状態
- 疲労：疲労，無力症，倦怠感
- 出血：鼻出血，血尿
- 低γグロブリン血症：低グロブリン血症，低γグロブリン血症
- 注射部位反応：注射部位紅斑，注射部位そう痒感，注射部位発疹，注射部位硬結，注射部位炎症，注射部位腫脹，注射部位内出血，注射部位浮腫，注射部位疼痛，注射部位反応，投与部位紅斑，注射部位不快感，注射部位血腫，注射部位蜂巣炎
- 筋骨格痛：筋肉痛，関節痛，骨痛，背部痛，四肢痛，筋骨格痛，頚部痛
- 末梢性ニューロパチー：口の感覚鈍麻，末梢性感覚ニューロパチー，感覚鈍麻，錯感覚
- 疼痛：胸痛，非心臓性胸痛，疼痛，口腔内痛，歯痛，口腔咽頭痛，顎痛，耳痛
- 肺炎：肺炎，下気道感染，細菌性肺炎，肺炎球菌性肺炎，シュードモナス性肺炎，ウイルス性肺炎，ウイルス性下気道感染，アデノウイルス性肺炎，クレブシエラ菌性肺炎，モラクセラ菌性肺炎，ＲＳウイルス肺炎，レンサ球菌性肺炎
- 敗血症：菌血症，敗血症，細菌性敗血症，医療機器関連菌血症，大腸菌性菌血症，好中球減少性敗血症，シュードモナス性菌血症，シュードモナス性敗血症
- 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
- 上気道感染：気管支炎，上気道感染，副鼻腔炎，上咽頭炎，ウイルス性気管支炎，気道感染，ライノウイルス感染，アデノウイルス性上気道感染，慢性副鼻腔炎，ウイルス性気道感染，ウイルス性上気道感染，細菌性気道感染
- 尿路感染：尿路感染，大腸菌性尿路感染，膀胱炎，細菌性尿路感染

11.1　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事象を重大な副作用と設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠

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		筋痙縮	
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。

14. 本剤の調製時や投与時に注意すべき点について，CCDS 等を踏まえて設定した。

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。[1),2)]

15.1 臨床試験結果に基づき設定した。

参考文献

該当なし。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 医薬品一般的名称（JAN）

テクリスタマブは，厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知（令和 6 年 1 月 9 日付医薬薬審発 0109 第 1 号）により「INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称」に公示された。

JAN（日本名）： テクリスタマブ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）： Teclistamab (Genetical Recombination)

化学名：
（日本名）
テクリスタマブは，B 細胞成熟抗原（BCMA）及び CD3ε 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 BCMA-H 鎖及び抗 CD3ε-H 鎖はいずれもヒト IgG4 に由来する．抗 BCMA-H 鎖の 3 つのアミノ酸残基が置換（S229P，F235A，L236A）され，抗 CD3ε-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．テクリスタマブは，CHO 細胞により産生される．テクリスタマブは，448 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-H 鎖（γ4 鎖）1 本，214 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-L 鎖（λ鎖）1 本，452 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ4 鎖）1 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-L 鎖（λ鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 146,000）である．

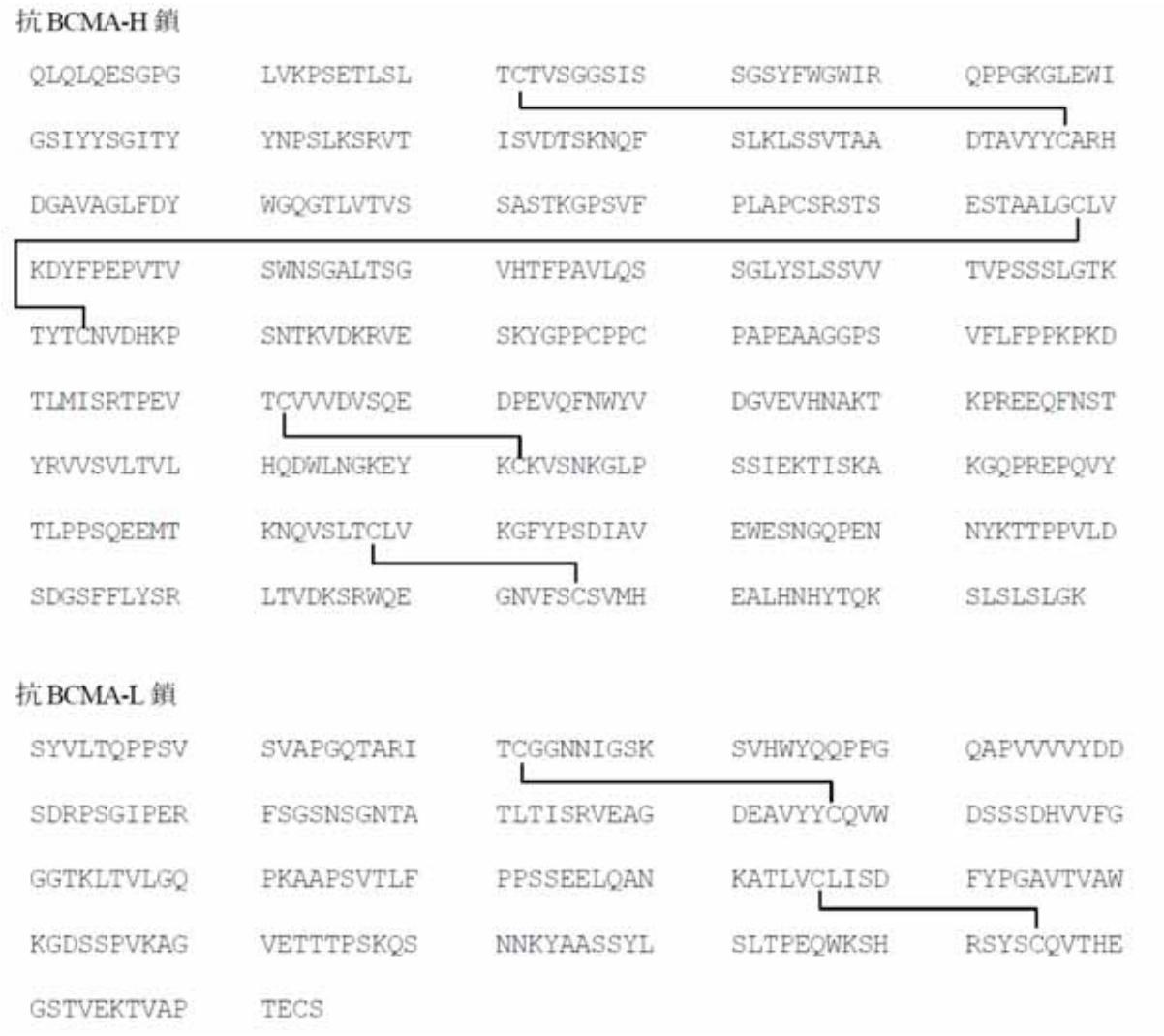
（英 名）
Teclistamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against B-cell maturation antigen (BCMA) and CD3ε chain, in which anti-BCMA H-chain and anti-CD3ε Hchain are derived from human IgG4. In the anti-BCMA H-chain, the amino acid residues are substituted at 3 positions (S229P, F235A, L236A). In the anti-CD3ε Hchain, the amino acid residues are substituted at 5 positions (S233P, F239A, L240A, F410L, R414K). Teclistamab is produced in CHO cells. Teclistamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 146,000) composed of an anti-BCMA H-chain (γ4-chain) consisting of 448 amino acid residues, an anti-BCMA L-chain (λ-chain) consisting of 214 amino acid residues, an anti-CD3ε H-chain (γ4-chain) consisting of 452 amino acid residues and an anti-CD3ε L-chain (λ-chain) consisting of 215 amino acid residues each.

1.9.2 国際一般名（INN）

teclistamab
(WHO Drug Information, Vol. 33, No. 3, 2019 Recommended INN: List 82, p. 686 に掲載)

1.9.3 構造式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合



抗 CD3ε-H 鎖

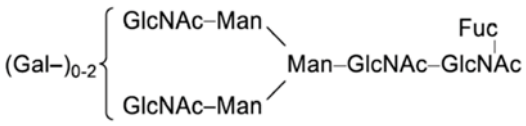
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFN TYAMNWVRQA PGKGLEWVAR
IRSKYNNYAT YYAASVKGRF TISRDDSKNS LYLQMNSLKT EDTAVYYCAR
HGNFGNSYVS WFAYWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS
LGTKTYTCNV DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP
PVLDSDGSFL LYSKLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL
GK

抗 CD3ε-L 鎖

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

抗BCMA-H 鎖Q1，抗CD3ε-L 鎖Q1：部分的ピログルタミン酸；抗BCMA-H 鎖N298，抗CD3ε-H 鎖N302：糖鎖結合；抗BCMA-H 鎖K448，抗CD3ε-H 鎖K452：部分的プロセシング
抗BCMA-H 鎖C135－抗BCMA-L 鎖C213，抗BCMA-H 鎖C227－抗CD3ε-H 鎖C231，抗BCMA-H 鎖C230－抗CD3ε-H 鎖C234，抗CD3ε-H 鎖C139－抗CD3ε-L 鎖C214：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6383}H_{9847}N_{1695}O_{2003}S_{40}$（タンパク質部分，4 本鎖）

抗 BCMA-H 鎖 $C_{2180}H_{3361}N_{569}O_{676}S_{14}$

抗 BCMA-L 鎖 $C_{993}H_{1533}N_{269}O_{327}S_{5}$

抗 CD3 ε -H 鎖 $C_{2211}H_{3400}N_{588}O_{680}S_{16}$

抗 CD3 ε -L 鎖 $C_{999}H_{1561}N_{269}O_{320}S_{5}$

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，本申請に係る内容を次ページより示す。

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>テクリスタマブは，B 細胞成熟抗原（BCMA）及び CD3ε 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 BCMA-H 鎖及び抗 CD3ε-H 鎖はいずれもヒト IgG4 に由来する．抗 BCMA-H 鎖の 3 つのアミノ酸残基が置換（S229P，F235A，L236A）され，抗 CD3ε-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．テクリスタマブは，CHO 細胞により産生される．テクリスタマブは，448 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-H 鎖（γ4 鎖）1 本，214 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-L 鎖（λ 鎖）1 本，452 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ4 鎖）1 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-L 鎖（λ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 146,000）である．

JAN：
［日本名］テクリスタマブ（遺伝子組換え）
［英名］Teclistamab (Genetical Recombination)</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>アミノ酸配列等は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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 0.06 mg/kg，その後は 2～4 日の間隔で 0.3 mg/kg，1.5 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は，1.5 mg/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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：テクリスタマブ（遺伝子組換え）
製剤：テクベイリ®皮下注 30mg（1 バイアル 3 mL 中 30mg 含有）
製剤：テクベイリ®皮下注 153mg（1 バイアル 1.7 mL 中 153mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table><tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量(mg/kg)[a]</th></tr><tr><td>カニクイザル</td><td>静脈内</td><td>♂♀:>30</td></tr></table>[a]: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。

反復投与毒性
<table><tr><th>動物種</th><th>投与期間
投与経路</th><th>性別</th><th>投与量
(mg/kg/週)</th><th>無毒性量
(mg/kg/週)</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>カニクイザル</td><td>5 週間
(週 1 回)
静脈内</td><td>♂</td><td>0,0.1,1,10</td><td>♂:10</td><td>毒性所見なし</td></tr><tr><td>カニクイザル</td><td>5 週間
(週 1 回)
静脈内

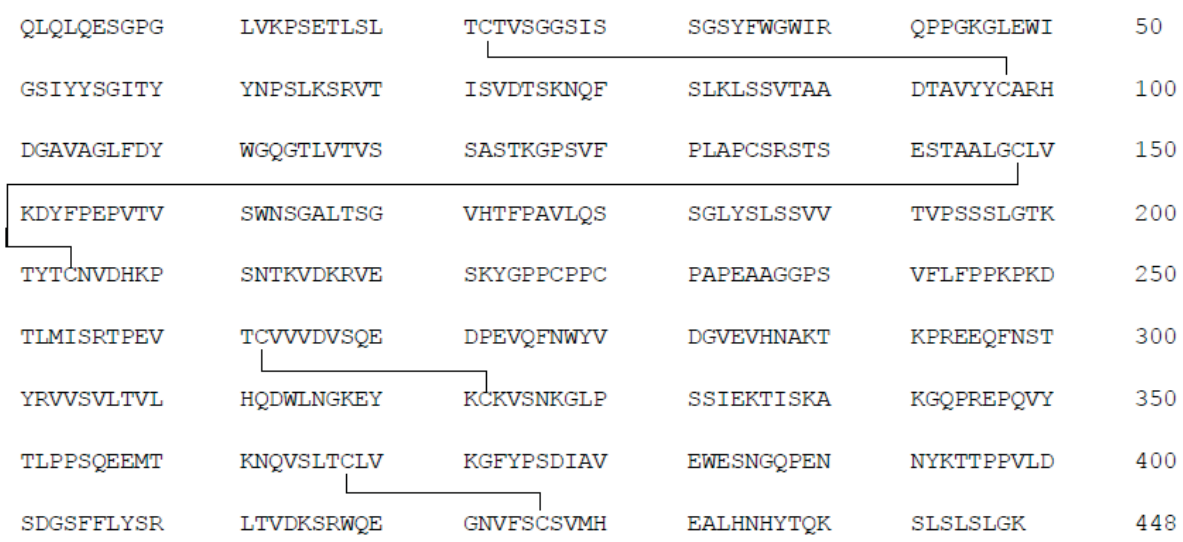
回復期間:
8 週間</td><td>♂♀</td><td>0,1,10,30</td><td>♂♀:30</td><td>所見なし</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　222 例/236 例（94.1%）
[海外第 I/II 相試験：64007957MMY1001 試験及び国内第 I/II 相試験：64007957MMY1002]</td></tr>
</table>

	副作用名　例数（割合） サイトカイン放出症候群　169 (71.6%) 好中球減少症　159 (67.4%) リンパ球減少症　71 (30.1%) 貧血　67 (28.4%) 注射部位紅斑　66 (28.0%) 血小板減少症　64 (27.1%)
会社	ヤンセン ファーマ株式会社　製剤：輸入

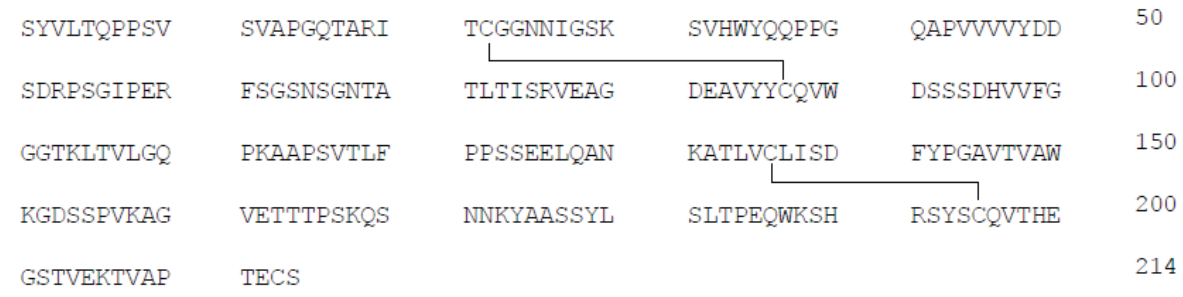
別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

抗 BCMA-H 鎖



抗 BCMA-L 鎖



抗 CD3ε-H 鎖

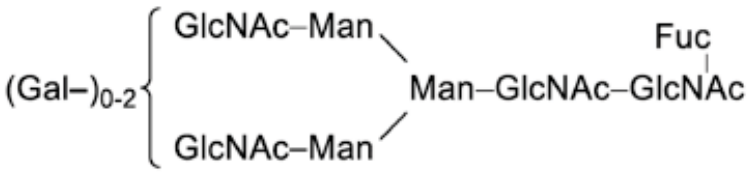
EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFN	TYAMNWVRQA	PGKGLEWVAR	50
IRSKYNNYAT	YYAASVKGRF	TISRDDSKNS	LYLQMNSLKT	EDTAVYYCAR	100
HGNFGNSYVS	WFAYWGQGTL	VTVSSASTKG	PSVFPLAPCS	RSTSESTAAL	150
GCLVKDYFPE	PVTVSWNSGA	LTSGVHTFPA	VLQSSGLYSL	SSVVTVPSSS	200
LGTKTYTCNV	DHKPSNTKVD	KRVESKYGPP	CPPCPAPEAA	GGPSVFLFPP	250
KPKDTLMISR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

抗 CD3ε-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 BCMA-H 鎖 Q1，抗 CD3ε-L 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；抗 BCMA-H 鎖 N298，抗 CD3ε-H 鎖 N302：糖鎖結合；抗 BCMA-H 鎖 K448，抗 CD3ε-H 鎖 K452：部分的プロセシング
抗 BCMA-H 鎖 C135－抗 BCMA-L 鎖 C213，抗 BCMA-H 鎖 C227－抗 CD3ε-H 鎖 C231，抗 BCMA-H 鎖 C230－抗 CD3ε-H 鎖 C234，抗 CD3ε-H 鎖 C139－抗 CD3ε-L 鎖 C214：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6383}H_{9847}N_{1695}O_{2003}S_{40}$（タンパク質部分，4 本鎖）
抗 BCMA-H 鎖 $C_{2180}H_{3361}N_{569}O_{676}S_{14}$
抗 BCMA-L 鎖 $C_{993}H_{1533}N_{269}O_{327}S_5$
抗 CD3 ε -H 鎖 $C_{2211}H_{3400}N_{588}O_{680}S_{16}$
抗 CD3 ε -L 鎖 $C_{999}H_{1561}N_{269}O_{320}S_5$

（別紙）

別紙様式 1

生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ

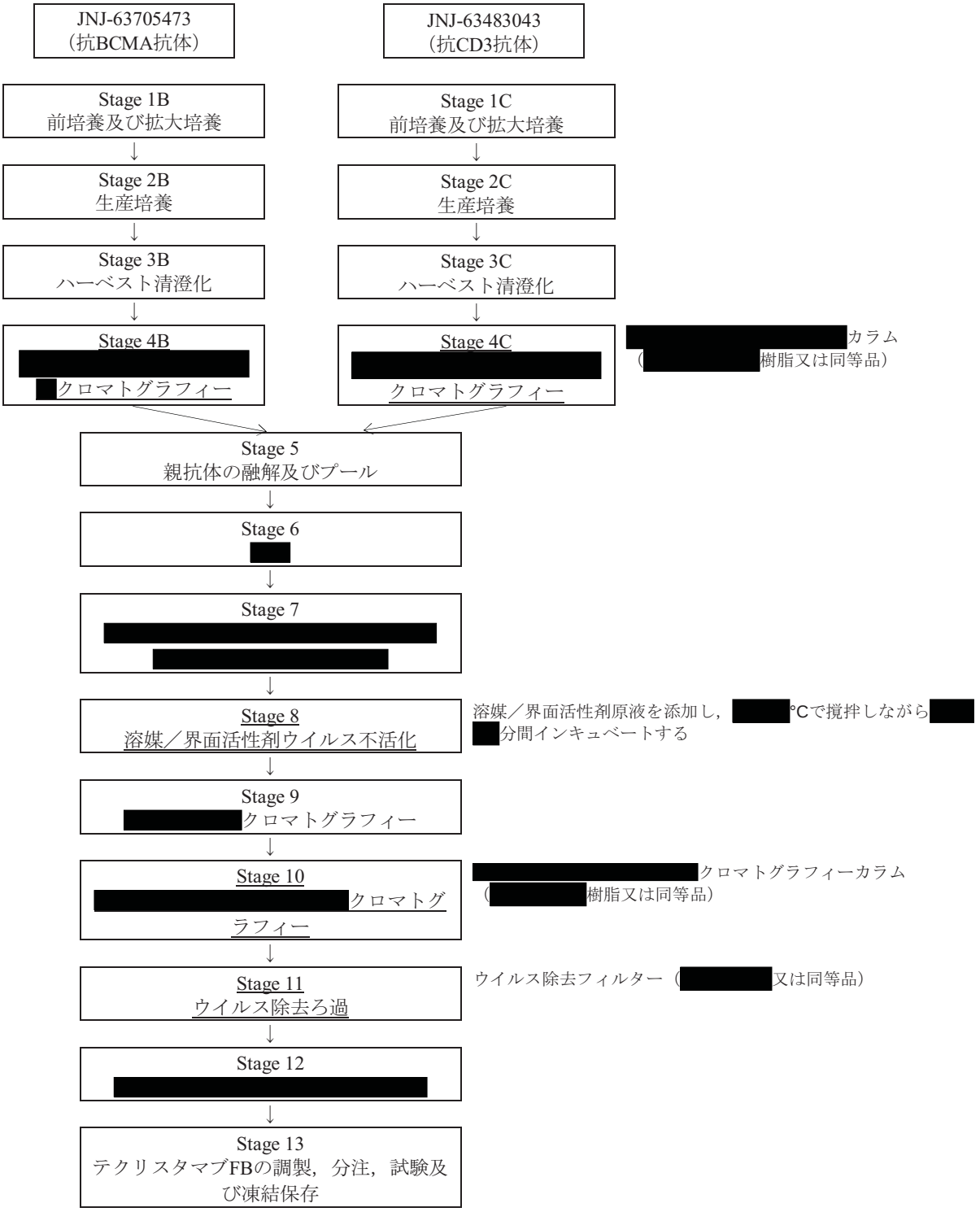
一般名：	テクリスタマブ（遺伝子組換え）
販売名：	テクベイリ皮下注 30 mg テクベイリ皮下注 153 mg
申請者：	ヤンセンファーマ株式会社
効能・効果：	再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）
用法・用量：	通常，成人にはテクリスタマブ（遺伝子組換え）として，漸増期は，1 日目に 0.06 mg/kg，その後は 2～4 日の間隔で 0.3 mg/kg，1.5 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は，1.5 mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。なお，継続投与期において，部分奏効以上の奏効が 24 週間以上持続している場合には，投与間隔を 2 週間間隔とすることができる。
生物由来原材料の使用の有無	■使用→　使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原材料	□人由来細胞・組織、□人由来成分（血液、尿、その他）、 ■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
生物由来原料の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、□その他（　　）
原材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（　　）
当該生物由来原材料不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別添 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別添 1 参照

別紙様式２

使用した生物由来原料又は材料の名称[注1），注2）	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料又は材料の分類	□人血液由来成分、□人細胞組織、□人尿由来成分、□人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の使用目的	□製剤有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料又は材料（　　）、□製剤添加物、 □その他（　　）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	宿主細胞（CHO 細胞）を用いて抗 BCMA 抗体産生細胞株及び抗 CD3 抗体産生細胞株を作製し，それぞれの MCB 及び WCB を構築した。MCB 及び WCB は，ICH Q5A 及び Q5D に従って純度試験を行い，いずれも細菌，真菌，マイコプラズマ及び外来性ウイルスの混入は認められなかった。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	実施せず
製造工程の概要（フローチャート）[注5）注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注7）]	別添 2 参照

注１） 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式２は当該原料又は材料毎に作成する。
注２） 動物種、使用部位も記載する。
注３） 合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４） 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５） 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６） 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。
注７） ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別添１　テクリスタマブ FB の製造工程の概要（フローチャート）



＿＿＿＿：ウイルスの不活化及び除去工程

別添 2　テクリスタマブ FB のウイルスクリアランス試験結果の概要

テクリスタマブ FB の製造工程におけるウイルスクリアランス能は，ICH Q5A に従いウイルスクリアランス試験を実施し，評価した。特異的モデルウイルスとしては，CHO 細胞株に存在しうる内在性レトロウイルスと同じ科に属する異種指向性マウス白血病ウイルス（XMuLV）を，非特異的モデルウイルスとしては，特性の異なる様々なウイルスとしてマウスマイニュートウイルス（MMV），仮性狂犬病ウイルス（PRV）及びレオウイルス 3 型（REO）を選択した。

テクリスタマブ FB の製造工程のうち[redacted]クロマトグラフィー（Stage 4）工程，溶媒／界面活性剤ウイルス不活化（Stage 8）工程，[redacted]クロマトグラフィー（Stage 10）工程及びウイルス除去ろ過（Stage 11）工程において，それぞれスケールダウンした装置にウイルスストックを添加し，ウイルスクリアランス能を評価した。

各工程におけるウイルスクリアランス指数を表 1 に示す。なお，ワーストケースでのウイルスクリアランス能を評価するため，測定結果のうち最も低い値で評価した。

表 1 ウイルスクリアランス指数

工程	ウイルスクリアランス指数 [1]（log_{10}）			
	XMuLV	MMV	PRV	REO
[redacted]クロマトグラフィー（Stage 4）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
溶媒／界面活性剤ウイルス不活化（Stage 8）	[redacted]	[redacted][2]	[redacted]	[redacted][2]
[redacted]クロマトグラフィー（Stage 10）	[redacted]	[redacted][3]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過（Stage 11）	[redacted]	[redacted]	[redacted][4]	[redacted][4]
総ウイルスクリアランス指数	>17.4[redacted]	4.9[redacted]	>18.6[redacted]	>11.0[redacted]

1)：[redacted]

2)：[redacted]

3)：[redacted]ICHQ5A「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」[redacted]

4)：[redacted]の値をワーストケースとして用いた。

以上より，テクリスタマブ FB の製造工程は十分なウイルスクリアランス能を有することが確認された。

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2 Body of Data - tec			
3.2.S Drug Substance			
3.2.S.1 General Information			
3.2.S.1.1 Nomenclature			
	32s11 Nomenclature	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2 Structure			
	3.2.S.1.2 Structure	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3 General Properties			
	32S13 general properties	社内資料	評価資料
3.2.S.2 Manufacture			
3.2.S.2.1 Manufacturer(s)			
	3.2.S.2.1 Manufacturers_Japan	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Control			
	3.2.S.2.2 Batch Numbering System	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process - Overview	社内資料	評価資料
	Q32S22 Description of Manufacturing Process (DS)_Upstream_Stages 1-4 (JNJ-63705473)_JSI	社内資料	評価資料
	Q32S22 Description of Manufacturing Process (DS)_Upstream_Stages 1-4 (JNJ-63483043)_[redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S22 Description of Manufacturing Process (DS)_Upstream_Stages 1-4 (JNJ-63483043)_Leiden	社内資料	評価資料
	Q32S22 Description of Manufacturing Process (DS)_Downstream_Stages 5-13 (JNJ-64007957)_JSI	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3 Control of Materials			
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Source, History, and Generation of the Cell Substrate	社内資料	評価資料
	[redacted] FBS CoA Lot [redacted]	社内資料	評価資料
	COA_FBS_[redacted]	社内資料	評価資料
	FBS cat [redacted] CoA lot [redacted]	社内資料	評価資料
	FBS_[redacted]- TSE for [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	32S23_[redacted]	社内資料	評価資料
	COA_[redacted]	社内資料	評価資料
	COA_[redacted]	社内資料	評価資料
	COA_[redacted]	社内資料	評価資料
	COA_[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] Certificate of Origin (raw material Certificate of Origins attached)	社内資料	評価資料
	Certificate of Origin Cat Number [redacted] and TSE [redacted]	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - [redacted]	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - [redacted]	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - [redacted]JNJ-63705473	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - [redacted]JNJ-63483043	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - [redacted]of MCB and WCB - JNJ-63705473	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Testing of MCB and WCB - JNJ-63705473	社内資料	評価資料
	[redacted], Certificate of Analysis for Master Cell Bank	社内資料	評価資料
	[redacted],Certificate of Analysis	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - [redacted]of MCB and WCB - JNJ-63483043	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Testing of MCB and WCB - JNJ-63483043	社内資料	評価資料
	[redacted], Certificate of Analysis for Master Cell Bank	社内資料	評価資料
	[redacted], Certificate of Analysis for Working Cell Bank	社内資料	評価資料
	[redacted], Certificate of Analysis for Working Cell Bank	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Test Desc for MCB and WCB	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - [redacted] of WCB [redacted] Manufacturing Site	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM MAA Q32S23 Control of Materials - Preparation of Future WCB - JNJ-63705473	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM MAA Q32S23 Control of Materials - Preparation of Future WCB - JNJ-63483043	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Testing and Test Desc for Future WCB - JNJ-63705473	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Testing and Test Desc for Future WCB - JNJ-63483043	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA US_CAN Q32S23 Control of Materials - [redacted] for MCB and WCB - JNJ-63705473	社内資料	評価資料
	CEL - Monitoring Stability of [redacted]/JNJ-63705473 Master and Working Cell Banks	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA US_CAN Q32S23 Control of Materials - [redacted] for MCB and WCB - JNJ-63483043	社内資料	評価資料
	CEL - Monitoring Stability of [redacted]/JNJ-63483043 Master and Working Cell Banks	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Control of Compendial Source and Starting Materials - Raw Materials	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA Q32S23 Control of Materials - Control of Non-Compendial Source and Starting Materials - [redacted]	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Control of Non-Compendial Source and Starting Materials - Raw Materials	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32S23 Control of Non-Compendial-analyt-proc-[redacted]	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA template Q32S23 Control of Non-Compendial-Analytical Procedures [redacted]	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA template Q32S23 Control of Non-Compendial-Analyt-Proc-[redacted]	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA template Q32S23 Control of Non-Compendial-Analyt-Proc-[redacted]	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA template Q32S23 Control of Non-Compendial-Analyt-Proc-[redacted]	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32S23 Control of Non-Compendial-Analyt-Proc-[redacted]	社内資料	評価資料
	LM BLAQ32S23 Control of Non-Compendial-Analyt-Proc-[redacted]	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32S23 Control of Non-Compendial-Analyt-Proc-[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates - Conventional			
	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates, Specification JNJ-63705473	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates, Specification JNJ-63483043	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - Validation Overview (EU)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures, [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedure - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedure - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedure - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63483043) - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedure - [redacted]	社内資料	評価資料
	32S24 Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedure - [redacted] (JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedure - [redacted] (JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedure - [redacted] (JNJ-55944043)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	Validation Report for the [redacted] for JNJ 63705473 [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63705473 & JNJ-63483043) - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	Co-Validation Report for Protein Concentration [redacted] for JNJ 63705473 [redacted]	社内資料	評価資料
	Co-Validation Report for [redacted] for JNJ-63705473 [redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Co-Validation Report for Purity Analysis by [redacted] for JNJ-63705473 [redacted]	社内資料	評価資料
	Co-Validation Report for Purity Analysis by [redacted] for JNJ-63705473 [redacted]	社内資料	評価資料
	Co-Validation Report for Purity Analysis by [redacted] for JNJ-63705473 [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - [redacted] (JNJ 63705473)	社内資料	評価資料
	Validation Report for the [redacted] for JNJ-63483043 [redacted]	社内資料	評価資料
	Validation Report for [redacted] for JNJ-63483043 [redacted].	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - [redacted] (JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	Validation of the [redacted] for JNJ-63483043 [redacted]	社内資料	評価資料
	Verification of JNJ-63483043 [redacted]	社内資料	評価資料
	Report for transfer of JNJ-63483043 [redacted]	社内資料	評価資料
	Co-Validation Report for [redacted] for JNJ 63483043 [redacted]	社内資料	評価資料
	Co-Validation Report for [redacted] for JNJ-63483043 [redacted]	社内資料	評価資料
	Co-Validation Report for [redacted] for JNJ-63483043 [redacted]	社内資料	評価資料
	Co-Validation Report for [redacted] for JNJ-63483043 [redacted]	社内資料	評価資料
	Co-Validation Report for [redacted] for JNJ-63483043 [redacted]	社内資料	評価資料
	Co-Validation Report for [redacted] for JNJ 63483043 [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Batch Analysis (JNJ-63705473)	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Batch Analysis for [redacted]JNJ-63705473 [redacted]	社内資料	評価資料
	Batch Analyses for [redacted]JNJ-63705473 [redacted]	社内資料	評価資料
	Batch Analyses for [redacted]JNJ-63705473 [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Batch Analysis (JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	Batch Analysis for [redacted]JNJ-63483043 [redacted]	社内資料	評価資料
	Batch Analysis for Process Validation [redacted] JNJ-63483043 [redacted]	社内資料	評価資料
	Batch Analysis for Process Validation [redacted] JNJ-63483043 [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5 Process Validation and or Evaluation Analytical Procedures and Validation			
	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation-Overview_EU	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Stages 1-4 (JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Stages 1-4 (JNJ-63483043) [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Stages 1-4 (JNJ-63483043) JBV	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Stages 5-13	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_[redacted]and Upstream Process Characterization Stages 1-4 (JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_[redacted]and Upstream Process Characterization Stages 1-4 (JNJ-63483043) [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_[redacted]and Upstream Process Characterization Stages 1-4 (JNJ-63483043) JBV	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_ [redacted]Process Characterization Stages 5-13	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Control of Impurities	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Process Intermediate [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_[redacted]- JNJ-63705473	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_[redacted]- JNJ-63483043	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_[redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_[redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_[redacted]- Stage 13 [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM EU_[redacted]- Stage 3 - [redacted](JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM EU_[redacted]- Stage 3 - [redacted](JNJ-63483043)	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM EU_[redacted]- Stage 4 - [redacted](JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM EU_[redacted]- Stage 4 - [redacted](JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - Stage 5 - [redacted]JNJ-63705473	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - Stage 5 - [redacted]JNJ-63483043	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - Stage 9 - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM EU_[redacted]- Stage 11 [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM EU_[redacted] - Stage 12 [redacted]/ [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM EU_[redacted]- Stage 13 [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_[redacted]Protein Eluates and DS	社内資料	評価資料
	Extractable and Leachable Risk Assessment Summary Report of [redacted]for Teclistamab (JNJ-64007957) Manufactured at Janssen Sciences Ireland UC (JSI)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_[redacted]- [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_ LM BLA MAA _[redacted]- JBV	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_ LM BLA MAA _[redacted]- JSI	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Overview of Analytical Procedures	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Validation of Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Validation of Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Analytical Procedure - [redacted]	社内資料	評価資料
	32S25 Validation of Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	32S25 Validation of Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Validation of Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Validation of Analytical Procedures- [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Validation of Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM EU_[redacted]- Stage 3 - [redacted](JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM EU_[redacted]- Stage 4 - [redacted](JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM EU_[redacted]- Stage 4 - [redacted](JNJ-63483043)	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM EU_[redacted]- Stage 5 - [redacted](JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM EU_[redacted]- Stage 9 - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM EU_[redacted]- Stage 11 - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM EU_[redacted]- Stage 12 - [redacted]/[redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and/or Evaluation (DS)_LM EU_[redacted]- Stage 13 - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development			
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Overview	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Summary of Stages	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 1 - [redacted](JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 2 - [redacted](JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 3 - [redacted](JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 4 - [redacted](JNJ-63705473)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 1 - [redacted](JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 2 - [redacted](JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 3 - [redacted](JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 4 - [redacted](JNJ-63483043)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 5 - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 6 - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 7 - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 8 - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 9 - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 10 - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 11 - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 12 - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 13 - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_LM BLA MAA - [redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Process Control Strategy Development - Integrated Control Strategy Development	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Process Control Strategy Development - Critical Process Parameters	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Process Control Strategy Development - In-Process Controls	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Process Control Strategy Development - Control of Material Attributes	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Process Control Strategy Development - [redacted]Control Strategy - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Process Control Strategy Development - [redacted]Control Strategy - JBV-Leiden	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Process Control Strategy Development - [redacted]Control Strategy - JSI - Cork	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Impurity Criticality Evaluation	社内資料	評価資料
	32S26 Analytical Development History	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development - Comparability	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Quality Management System	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.6 Justification of Specification ((JNJ-63705473))	社内資料	評価資料
	[redacted]JNJ-5473 [redacted] Justification of Specification Data Tables	社内資料	評価資料
	32S26 Justification of Specification ((JNJ-63483043))	社内資料	評価資料
	[redacted]JNJ-63483043 [redacted] Justification of Specification Data Tables	社内資料	評価資料
3.2.S.3 Characterization			
3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics			
	Q32S31 Introduction	社内資料	評価資料
	Q32S31 Primary Structure	社内資料	評価資料
	LM BLA template Q32S31 - [redacted] Structure	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32S31 - Disulfide Structure and [redacted]	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32S31 - Intact Mass and [redacted]	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32S31 Charge Heterogeneity	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32S31 - Size Heterogeneity	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32S31 higher order structure	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32S31 - Structure-Function Section	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA template 32S31 Biological Characterization	社内資料	評価資料
	Q32S31 - Conclusions	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32S31 - [redacted] Data	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2 Impurities			
	LM BLA MAA Q32S32 Impurities	社内資料	評価資料
3.2.S.4 Control of Drug Substance			
3.2.S.4.1 Specification			
	32S41 Specifications_Japan specific	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2 Analytical Procedures			
	32S42 Analytical Procedures - Color of Solution	社内資料	評価資料
	32S42 Analytical Procedures - pH	社内資料	評価資料
	3.2.S.4.2 Analytical Procedure - Identity - Dot Blot	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	3.2.S.4.2 Analytical Procedures+ID by Peptide Map_Japan	社内資料	評価資料
	32S42 Analytical Procedures - Protein Concentration (A280)	社内資料	評価資料
	32S42 Analytical Procedure - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.4.2 Analytical Procedure - charge heterogeneity - IE-HPLC	社内資料	評価資料
	32S42 Analytical Procedures - SE-HPLC	社内資料	評価資料
	3.2.S.4.2 Analytical Procedure - cSDS (Reduced)	社内資料	評価資料
	3.2.S.4.2 Analytical Procedure - cSDS (Non-reduced)	社内資料	評価資料
	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	32S42 Analytical Procedures - Endotoxin	社内資料	評価資料
	32S42 Analytical Procedures - Bioburden [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures			
	32S43 Validation of Analyt Proc - Overview - Japan	社内資料	評価資料
	Validation Report for the Peptide Map Identity Test for JNJ-64007957 (BCMAxCD3) [redacted]	社内資料	評価資料
	Validation Report for [redacted] by [redacted] for Teclistamab	社内資料	評価資料
	32S43-Validation Analytical-Procedures-Endotoxin ([redacted])	社内資料	評価資料
	32S43 Validation of Analyt Proc - Bioburden ([redacted])	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4 Batch Analyses			
	Q32S44 batch analysis_Japan	社内資料	評価資料
	Batch Analysis for Teclistamab Clinical Drug Substance	社内資料	評価資料
	Batch analysis for Teclistamab Process Validation Drug Substance	社内資料	評価資料
	Batch Analysis for Teclistamab Post Process Validation Drug Substance	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5 Justification of Specification			
	32S45_JOS_Overview_Japan	社内資料	評価資料
	Teclistamab Drug Substance Justification of Specification Data Tables	社内資料	評価資料
	32S45_JOS_Color of Solution	社内資料	評価資料
	32S45_JOS_pH	社内資料	評価資料
	32S45_JOS_Identity by Dot Blot	社内資料	評価資料
	32s45 JoS_peptide map ID_Japan	社内資料	評価資料
	32S45_JOS_Protein Concentration by A280	社内資料	評価資料
	32S45_JOS_[redacted]	社内資料	評価資料
	32S45_JOS_Charge Heterogeneity - IE-HPLC	社内資料	評価資料
	32S45_JOS_[redacted]Size Exclusion-High Performance Liquid Chromatography	社内資料	評価資料
	32S45_JOS_Capillary Sodium Dodecyl Sulfate	社内資料	評価資料
	32S45_JOS_[redacted]	社内資料	評価資料
	32s45_JOS_[redacted]	社内資料	評価資料
	32S45_JOS_Endotoxin	社内資料	評価資料
	32S45_JOS_Bioburden	社内資料	評価資料
3.2.S.5 Reference Standards or Materials			
	32S5 Reference Standards	社内資料	評価資料
	JNJ-64007597 [redacted] Reference Material Lot [redacted] Qualification Summary Report	社内資料	評価資料
	JNJ-64007957 [redacted] Reference Material Lot [redacted] Qualification Summary Report	社内資料	評価資料
	Teclistamab (JNJ-64007957) [redacted] Lot [redacted] and [redacted] Lot [redacted] Qualification Report	社内資料	評価資料
	32S5 Reference Standard or Materials - Future Preparation, Qualification, Requalification	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.S.6 Container Closure System			
	LM BLA MAA Q32S6 Container Closure System_EU	社内資料	評価資料
3.2.S.7 Stability			
3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions			
	32S71 stability summary and conclusions- JNJ-63705473	社内資料	評価資料
	32S71 stability summary and conclusions- JNJ-63483043	社内資料	評価資料
	32S71 stability summary and conclusions- DS	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2 Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment			
	32S72 Stability Commitment - Post-approval (EU)	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3 Stability Data			
	Stability Results for [redacted]JNJ-5473 [redacted]Clinical Batches	社内資料	評価資料
	Stability Results for [redacted]JNJ-63705473 [redacted]PPQ [redacted]Batches	社内資料	評価資料
	Stability Results for [redacted]JNJ-63705473 [redacted]PPQ [redacted]Batches	社内資料	評価資料
	[redacted]Stability Results for [redacted]JNJ-63705473 [redacted]Process Validation Batch	社内資料	評価資料
	Stability Results for [redacted]JNJ-63483043 [redacted]Clinical batches	社内資料	評価資料
	Stability Results for Bottle-filled JNJ-63483043 Protein A Eluate ([redacted]) Batches	社内資料	評価資料
	Stability Results for [redacted]JNJ-63483043 [redacted](Leiden) Batches	社内資料	評価資料
	[redacted]Stability Results of [redacted]JNJ-63483043 [redacted]	社内資料	評価資料
	Stability Results for Teclistamab Drug Substance Clinical Batches	社内資料	評価資料
	Stability Results for Teclistamab Drug Substance Process Validation Batches	社内資料	評価資料
	[redacted]Stability Data for Teclistamab Drug Substance Process Validation Batch	社内資料	評価資料
3.2.P Drug Product			
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product			
	BCMA 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product (10 mg/mL)	社内資料	評価資料
	BCMA 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product (90 mg/mL)	社内資料	評価資料
3.2.P.2 Pharmaceutical Development			
3.2.P.2.1 Components of the Drug Product			
3.2.P.2.1.1 Drug Substance			
	LM BLA MAA Q32P211 Components of the Drug Product - Drug Substance	社内資料	評価資料
3.2.P.2.1.2 Excipeints			
	LM BLA MAA Q32P212 Components of the Drug Product- Excipients	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2 Drug Product			
3.2.P.2.2.1 Formulation Development			
	LM BLA MAA Q32P221 Formulation Development - FVP_Japan	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2.2 Overage			
	LM BLA MAA Q32P222 drug product- overages	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties			
	3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties (10 mg/mL)	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties (90 mg/mL)	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development (DP)			
	LM BLA MAA Q32P23 Manufacturing Process Development - Overview	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32P23 Introduction Quality Target Product Profile	社内資料	評価資料
	LM BLA Q32P23 Manufacturing Process Development	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32P23 Manufacturing Process Development - Control Strategy Development - CQAs	社内資料	評価資料
	Control Strategy Dev - Intro and Integrated Control Strategy - MAA	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32P23 Manufacturing Process Development - Control Strategy Development - CPP's	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32P23 Manufacturing Process Development - Control Strategy Development - IPCs	社内資料	評価資料
	32P23 Manufacturing Process Development - Analytical Development History	社内資料	評価資料
	32P23 Manufacturing Process Development - Drug Product Comparability	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4 Container Closure System (DP)			
	3.2.P.2.4 Container Closure System (10 mg/mL)	社内資料	評価資料
	3.2.P.2.4 Container Closure System (90 mg/mL)	社内資料	評価資料
	Interim Summary Report ([redacted]) of Teclistamab (BCMA x CD3, JNJ-64007957) Step-up and Treatment Doses Final Vialed Drug Product [redacted]Associated with Final Container Closure Systems	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5 Microbiological Attributes (DP)			
	LM BLA MAA Q32P25 Microbial Attributes - FLP/FVP	社内資料	評価資料
	3.2.P.2.5 Microbial Attributes 90mg/mL	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6 Compatibility (DP)			
	LM BLA MAA Q32P26 Compatibility - DP with [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.3 Manufacture			
3.2.P.3.1 Manufacturer(s)			
	LM BLA MAA 32P31 Manufacturer (DP)_Japan	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2 Batch Formula			
	3.2.P.3.2 Batch Formula (10 mg/mL)	社内資料	評価資料
	3.2.P.3.2 Batch Formula (90 mg/mL)	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls			
	3.2.P.3.3 Description of the Manufacturing Process and Process Controls - Full PV MAA	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates			
	3.2.P.3.4 In-process Controls (10 mg/mL)	社内資料	評価資料
	3.2.P.3.4 In-process Controls (90 mg/mL)	社内資料	評価資料
	32P34 Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	32P34 Validation of Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	32P34 Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.P.3.4 Analytical Procedure - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.P.3.4 Validation of Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5 Process Validation and or Evaluation			
	32P35 Process Validation and/or Evaluation, Overview, MAA	社内資料	評価資料
	Extractable and Leachable Risk Assessment Summary Report of [redacted]Contact Materials for Teclistamab (JNJ 64007957) Manufactured at [redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	LM BLA MAA Q32P35 Process Validation and or Evaluation_Process Validation	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32P35 Process Validation [redacted]	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32P35 Process Validation_[redacted]	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32P35 Process Validation _[redacted]	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32P35 Process Validation _[redacted]	社内資料	評価資料
	BCMAxCD3 (JNJ-64007957) 2 mg/mL FVP [redacted] ([redacted]validation reports)	社内資料	評価資料
	BCMAxCD3 (JNJ-64007957) 90 mg/mL FVP [redacted] ([redacted]validation reports)	社内資料	評価資料
	32P35 Analytical Procedure - [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.P.3.5 Analytical Procedures and Validation- Endotoxin	社内資料	評価資料
	Q32P35 Process Validation or Evaluation - [redacted]- EU (10 mg/mL and 90 mg/mL)	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32P35 Process Validation - Qualification of [redacted]Systems ([redacted])	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32P35 Process Validation - Qualification of [redacted]Systems ([redacted])	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32P35 Process Validation - [redacted]([redacted])	社内資料	評価資料
	[redacted]Study Report for Teclistamab 10 mg/mL Drug Product	社内資料	評価資料
	[redacted]Study Report for Teclistamab 90 mg/mL Drug Product	社内資料	評価資料
3.2.P.4 Control of Excipients			
3.2.P.4.1 Specifications			
	LM BLA MAA Q32P41 specifications- compendial	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2 Analytical Procedures			
	LM BLA MAA Q32P42 compendial excipients - analytical procedures	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures			
	LM BLA MAA 32p43-Validation-analyt-proc- Compendial excipients	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4 Justification of Specifications			
	LM BLA MAA Q32P44 Justification of Specifications excipients compendial	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin			
	LM BLA MAA Q32P45 Excipients of Human or Animal Origin	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6 Novel Excipients			
	LM BLA MAA Q32P46 Novel Excipients	社内資料	評価資料
3.2.P.5 Control of Drug Product			
3.2.P.5.1 Specification(s)			
	32P51 Specifications (10mg)_Japan	社内資料	評価資料
	32P51 Specifications (90mg)_Japan	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2 Analytical Procedures			
	32P52 Analytical Proc Appearance of primary container	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedures - Color of Solution	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedures - pH	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedures - Extractable Volume	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedures - Osmolality	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedure - Turbidity	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedures - PS20	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedure - Particulate Matter - Visible Foreign	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedure - [redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	32P52 Analytical Procedure - Particulate Matter (sub-visible)	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedure - Identity by Dot Blot	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedure -Protein Conc (A280)	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedure - [redacted]	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedure - Charge Heterogeneity - IE-HPLC	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedure - SE-HPLC	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedure - cSDS (reduced)	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedure - cSDS (Non-reduced)	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedure - [redacted]	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedure - Sterility	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedure - Endotoxin	社内資料	評価資料
	32P52 Analytical Procedures - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures			
	Validation of Analytical Procedures Overview (MAA)	社内資料	評価資料
	Polysorbate 20 Method Co-validation Report for Teclistamab Drug Substance and Teclistamab Drug Product 10 mg/mL and 90 mg/mL	社内資料	評価資料
	Co-validation Report for the Analytical Procedure [redacted] by [redacted] for Teclistamab Liquid in Vial, 30 mg/vial (10 mg/mL) and 153 mg/vial (90 mg/mL) Drug Product	社内資料	評価資料
	Validation Report for the BCMAxCD3 Dot Blot Method	社内資料	評価資料
	Analytical Transfer Report JNJ-64007957 (BCMAxCD3) Dot Blot Identification Assay	社内資料	評価資料
	Report for the Transfer by Performance Verification of the JNJ-64007957 (BCMAxCD3) via Dot Blot Identification Assay	社内資料	評価資料
	Co-validation Report for Protein Concentration Determination by UV Absorbance at 280nm (A280) for Teclistamab	社内資料	評価資料
	Validation Report for JNJ-64007957 (BCMAxCD3) [redacted]	社内資料	評価資料
	Co-Validation Report for Charge Heterogeneity Analysis by Ion Exchange-High Performance Liquid Chromatography (IE-HPLC) for Teclistamab	社内資料	評価資料
	Co-Validation Report for Purity Analysis by Size Exclusion-High Performance Liquid Chromatography (SE-HPLC) for Teclistamab	社内資料	評価資料
	Co-Validation Report for Purity Analysis by Capillary Sodium Dodecyl Sulfate Electrophoresis (cSDS) Under Reduced Conditions for Teclistamab	社内資料	評価資料
	Co-Validation Report for Purity Analysis by Capillary Sodium Dodecyl Sulfate Electrophoresis (cSDS) Under Non-reduced Conditions for Teclistamab	社内資料	評価資料
	[redacted]Validation Report for Isomerization and Deamidation in JNJ-64007957 (BCMAxCD3, Teclistamab) Using [redacted]	社内資料	評価資料
	32P53 Validation of Analytical Procedures (DP) Endotoxin	社内資料	評価資料
	32P53 Validation of Analytical Procedures - Sterility	社内資料	評価資料
	Product-specific Validation of the Analytical Procedure for [redacted] by [redacted] for Teclistamab FVP, 30 mg/vial (10 mg/mL) and 153 mg/vial (90 mg/mL) Drug Product	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4 Batch Analyses			
	Q32P54 Batch Analysis Batch Numbering System	社内資料	評価資料
	3.2.P.5.4 Batch Analysis_Japan	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Batch Analysis for Teclistamab Clinical Drug Product	社内資料	評価資料
	Batch Analysis Report for Teclistamab Process Validation Drug Product	社内資料	評価資料
	Batch Analysis for Teclistamab Process Validation Drug Product	社内資料	評価資料
	Batch Analysis for Teclistamab Post Process Validation Drug Product	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5 Characterisation of Impurities			
	Q32P55 characterisation of impurities	社内資料	評価資料
	Teclistamab (JNJ-64007957) [redacted] Report	社内資料	評価資料
	[redacted] Summary for Teclistamab JNJ-64007957 (BCMAxCD3) 10 mg/mL	社内資料	評価資料
	[redacted] Summary for Teclistamab JNJ-64007957 (BCMAxCD3) 90 mg/mL	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6 Justification of Specifications			
	32P56 Justification of Specification - Overview (MAA)	社内資料	評価資料
	Teclistamab Drug Product Justification of Specification Data Tables	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS Appearance of Primary Container	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS Color of Solution	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS pH	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS Extractable Volume	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS Osmolality	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS Turbidity	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS Polysorbate 20 Concentration	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS Particulate Matter -Visible Foreign	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS Particulate Matter -Sub-Visible	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS Identity by Dot Blot	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS Protein Concentration by A280	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS Potency by [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS Charge Heterogeneity by Ion Exchange HPLC (IE-HPLC)	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS - SE-HPLC	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS cSDS	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS Sterility	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS Endotoxin	社内資料	評価資料
	Q32P56 JOS [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.6 Reference Standards or Materials			
	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	社内資料	評価資料
3.2.P.7 Container Closure System			
	P.7 Container Closure System (EU) - Description (10 mg/mL)_Japan	社内資料	評価資料
	P.7 Container Closure System (EU) - Description (90 mg/mL)_Japan	社内資料	評価資料
3.2.P.8 Stability			
3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion			
	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2 Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment			
	32P82 Post approval stability prot and commitment-(EU)	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3 Stability Data			
	Stability Results of Teclistamab Drug Product Clinical Batches	社内資料	評価資料
	Stability Results of Teclistamab Drug Product 10mg/mL Clinical Batch	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Stability Results of Teclistamab Drug Product 90mg/mL Clinical Batch	社内資料	評価資料
	Stability Data Tables for Teclistamab (JNJ-64007957, anti-BCMAxCD3) Drug Product (DP) PPQ Batches	社内資料	評価資料
	[redacted]Results for Teclistamab 10mg/mL Drug Product Clinical Batch	社内資料	評価資料
	[redacted]Results for Teclistamab 90mg/mL Drug Product Process Validation Batch	社内資料	評価資料
	Photostability Results for Teclistamab 10mg/mL Drug Product Process Validation Batch	社内資料	評価資料
	Photostability Results for Teclistamab 90mg/mL Drug Product Process Validation Batch	社内資料	評価資料
	3.2.P.8.3 Analytical Procedure - [redacted]	社内資料	評価資料
	Method Qualification Report for [redacted] [redacted]Procedure for [redacted] JNJ-64007957 (BCMAxCD3), JNJ-63705473 (BCMA), and JNJ-63483043 (CD3)	社内資料	評価資料
3.2.A Appendices			
3.2.A.1 Facilities and Equipment			
	LM MAA Q32A1_Facilities - Intro DS [redacted]	社内資料	評価資料
	LM MAA Q32A1_Facilities - Manufacturing Flow DS [redacted] (EU)	社内資料	評価資料
	[redacted] Facilties Drawings	社内資料	評価資料
	LM MAA Q32A1_Facilities - Other Products DS [redacted]	社内資料	評価資料
	LM MAA Q32A1_Facilities - Equipment DS [redacted]	社内資料	評価資料
	LM MAA Q32A1_Facilities - Contamination Precautions DS [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.A.1 Facilities - Overview DS - Leiden	社内資料	評価資料
	LM MAA Q32A1_Facilities - Manufacturing Flow DS Leiden (EU)	社内資料	評価資料
	3.2.A.1 Facilities - Facilities Diagrams - Leiden MULTIPLE	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Other Products DS Leiden	社内資料	評価資料
	LM MAA Q32A1_Facilities - Equipment DS Leiden	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Contamination Precautions DS Leiden	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Introduction DS Cork	社内資料	評価資料
	LM MAA Q32A1_Facilities - Manufacturing Flow DS Cork (EU)	社内資料	評価資料
	3.2.A.1 Facilities - Facilities Diagrams - Cork	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Other Products DS Cork	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32A1Facilities - Equipment DS Cork	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Contamination Precautions DS Cork	社内資料	評価資料
3.2.A.1 Facilities and Equipment			
	LM BLA MAA Q32A1 Facilities Overview ([redacted]) EU	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Manufacturing Flow EU	社内資料	評価資料
	3.2.A.1 Facilities and Equipment - Facilities Diagrams - [redacted]	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Other Products	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Equipment	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Contamination Precautions	社内資料	評価資料
	Q32A1_JNJ-64007957_Facilities - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32A1_JNJ-64007957_Manufacturing Flow - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted]Manufacturing PDFs	社内資料	評価資料
	Q32A1_JNJ-64007957_Other Products - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32A1_JNJ-64007957_Contamination Precautions - [redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation			
	LM BLA MAA template Q32A2 Non Viral adventitous agents	社内資料	評価資料
	LM BLA MAA Q32A2 Adventitious Agents Safety Evaluation	社内資料	評価資料
3.2.A.3 Excipients			
	Not applicable		
3.2.R Regional Information - tec			
	Not applicable		
m3-3-literature references			
	参考文献	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1	In vitro Pharmacological Characterization of JNJ-64007957 (Secondary Assays)	社内資料 DD[redacted]322	参考資料
4.2.1.1.2	B-Cell Maturation Antigen (BCMA): Target Selection and Expression	社内資料 DD[redacted]320	参考資料
4.2.1.1.3	Immunohistochemistry study of potential BCMA expression in human FFPE normal brain tissues	社内資料 Histo-060920[redacted]	参考資料
4.2.1.1.4	Preclinical Species Cross-reactivity of JNJ-64007957	社内資料 DD[redacted]323	参考資料
4.2.1.1.5	The discovery and identification of the drug candidate BCMB72 for the treament of multiple myeloma	社内資料 DS-TEC-72238	参考資料
4.2.1.1.6	CD3[redacted] Does Not Bind to Mouse CD3+ T cells	社内資料 DS-TEC-102635	参考資料
4.2.1.1.7	Calculating the CD3 Binding Affinity of JNJ-64007957 (BCMB72) to Human and Cyno T-Cells using flow-cytometry	社内資料 DS-TEC-93455	参考資料
4.2.1.1.8	In vitro Pharmacological Characterization of JNJ-64007957	社内資料 DD[redacted]321	参考資料
4.2.1.1.9	20[redacted]0503 - *In vitro* whole blood killing assay with BCMB72 for MABEL calculations	社内資料 TR20[redacted]T-005	評価資料
4.2.1.1.10	Efficacy of JNJ-64007957 in two models of human multiple myeloma in PBMC humanized NSG mice	社内資料 DD[redacted]334	参考資料
4.2.1.1.11	Efficacy of JNJ-64007957 in Humanized NSG Mice Bearing Subcutaneous RPMI-8226 Xenografts	社内資料 DD[redacted]099	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験			
	該当資料なし		
4.2.1.3 安全性薬理試験			
4.2.1.3.1 （4.2.3.2.2の重複記載）	JNJ-64007957 (BCMAxCD3): A 5-Week, Intravenous Repeat-dose GLP Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery Period	社内資料 T-20[redacted]-030	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
	該当資料なし		
4.2.2 薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書			
4.2.2.1.1	Qualification of the Meso Scale Discovery Electrochemiluminescent Immunoassay Method for the Quantification of JNJ-64007957 in Cynomolgus Monkey Serum	社内資料 CP20[redacted]Q-060	参考資料
4.2.2.1.2	Full Validation of an Electrochemiluminescence-Based Immunoassay for the Quantification of JNJ-64007957 in Cynomolgus Monkey Serum on the Meso Scale Discovery Platform	社内資料 CP20[redacted]V-044	評価資料
4.2.2.1.3	Validation of a Method to Detect Antibodies to JNJ-64007957 in Serum Samples from Cynomolgus Monkeys	社内資料 CP20[redacted]V-069	評価資料
4.2.2.2 吸収			
	該当資料なし		
4.2.2.3 分布			
	該当資料なし		
4.2.2.4 代謝			
	該当資料なし		
4.2.2.5 排泄			
	該当資料なし		
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
	該当資料なし		
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
	該当資料なし		
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.1.1 （4.2.3.2.1 の重複記載）	JNJ-64007957: A Single- and Repeat-Dose (5-Week) Exploratory Tolerability, Toxicokinetic, and Pharmacodynamic Study in Male Cynomolgus Monkeys	社内資料 T-20[redacted]-030	参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
4.2.3.2.1	JNJ-64007957: A Single- and Repeat-Dose (5-Week) Exploratory Tolerability, Toxicokinetic, and Pharmacodynamic Study in Male Cynomolgus Monkeys	社内資料 T-20[redacted]-030	参考資料
4.2.3.2.2	JNJ-64007957 (BCMAxCD3): A 5-Week, Intravenous Repeat-dose GLP Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery Period	社内資料 T-20[redacted]-030	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.3 その他の試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.3 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		
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
	該当資料なし		
4.2.3.6 局所刺激性試験			
4.2.3.6.1	JNJ-64007957 (BCMAxCD3) & JNJ-64407564 (GPRC5DxCD3): A Single Dose Subcutaneous Local Tolerance Study in New Zealand White Rabbits	社内資料 T-20[redacted]-019	評価資料
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			
4.2.3.7.1.1 （4.2.3.2.2 の重複記載）	JNJ-64007957 (BCMAxCD3): A 5-Week, Intravenous Repeat-dose GLP Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery Period	社内資料 T-20[redacted]-030	評価資料
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
4.2.3.7.2.1 （4.2.3.2.2 の重複記載）	JNJ-64007957 (BCMAxCD3): A 5-Week, Intravenous Repeat-dose GLP Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery Period	社内資料 T-20[redacted]-030	評価資料
4.2.3.7.2.2 （4.2.3.2.1 の重複記載）	JNJ-64007957: A Single- and Repeat-Dose (5-Week) Exploratory Tolerability, Toxicokinetic, and Pharmacodynamic Study in Male Cynomolgus Monkeys	社内資料 T-20[redacted]-030	参考資料
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.4 依存性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.7 その他の試験			
4.2.3.7.7.1	A Tissue Cross-Reactivity Study of Biotinylated JNJ-64007957 in Normal Tissues	社内資料 T-20[redacted]-031	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.7.7.2	Human Serum Compatibility of Drug Formulations, JNJ-64007957 (BCMAxCD3)	社内資料 T-20[redacted]-047	参考資料
4.2.3.7.7.3	Human Hemolytic Potential of Drug Formulations, JNJ-64007957 (BCMAxCD3)	社内資料 T-20[redacted]-048	参考資料
4.2.3.7.7.4	JNJ-64007957 (CD3xBCMA): Concentration Dependent in vitro Screen for Cytokine Release in Cultured Human Blood (T-20[redacted]-046)	社内資料 T-20[redacted]-046	参考資料
4.3 参考文献			
4.3.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.2 全臨床試験一覧表				
5.3 臨床試験報告書				
5.3.1 生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4.1	CP2016V-126_Full Validation of an Electrochemiluminescence-Based Immunoassay for the Quantification of JNJ-64007957 in Human Serum on the Meso Scale Discovery Platform	ヤンセンファーマ社内資料：CP2016V-126	参考資料	無
5.3.1.4.2	CP2017V-034_Validation of a Method to Detect Antibodies to JNJ-64007957 in Serum Samples from Humans	ヤンセンファーマ社内資料：CP2017V-034	参考資料	無
5.3.1.4.3	CP2019V-021_Validation of a Homogeneous Time Resolved Fluorescence Assay to Detect Neutralizing Antibodies to JNJ-64007957 (CD3XBCMA) in Human Serum	ヤンセンファーマ社内資料：CP2019V-021	参考資料	無
5.3.1.4.4	CP2017QS-019 V2_Qualification of an Electrochemiluminescence Immunoassay for the Quantification of Total Soluble BCMA in Human Serum	ヤンセンファーマ社内資料：CP2017QS-019	参考資料	無
5.3.1.4.5	608444 BQS Report_MSD® MULTI-SPOT Assay System Proinflammatory Panel 1 (human) Kits	ヤンセンファーマ社内資料：608444 BQS Report	参考資料	無
5.3.1.4.6	608445 BQS Report_MSD® U-PLEX Platform U-PLEX® Biomarker Group 1 (Human) Singleplex Assays	ヤンセンファーマ社内資料：608445 BQS Report	参考資料	無
5.3.1.4.7	608387 BQS Report_Serum Cytokine Panel_64007957MMY1001	ヤンセンファーマ社内資料：608387 BQS Report	参考資料	無
5.3.1.4.8	608976 BQS Report_Clin IR-CD-64007957MMY1001-608976	ヤンセンファーマ社内資料：608976 BQS Report	参考資料	無
5.3.1.4.9	608450 BQS Report_clonoSEQ® Assay Technical Information	ヤンセンファーマ社内資料：608450 BQS Report	参考資料	無
5.3.1.4.10	TR2021V-014_Fit-for-Purpose Validation of a Flow Cytometric Assay for Determining the Cell Surface Expression of BCMA and GPRC5D on Cryopreserved CD138+ Multiple Myeloma Cells	ヤンセンファーマ社内資料：TR2021V-014	参考資料	無
5.3.1.4.11	608446 BQS Report_STANDARD PROCEDURE FOR MULTIPLE MYELOMA FISH PANEL	ヤンセンファーマ社内資料：608446 BQS Report	参考資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
	該当資料なし			
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書				
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetics and Exposure-response (Efficacy and Safety) Analyses of Teclistamab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Study 64007957MMY1001 (MajesTEC-1) Data Cut [redacted]	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	有
5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetics and Exposure-response (Efficacy) Analyses of Teclistamab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Study 64007957MMY1001 (MajesTEC-1) Pivotal RP2D Data Cut [redacted]	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	有
5.3.3.5.3	Population Pharmacokinetics Analyses of Teclistamab in Japanese Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Study 64007957MMY1002	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
5.3.4.2.1	Response to FDA BLA 761291 Information Request Received [redacted] JNJ-64007957 (teclistamab) (Quantitative System Pharmacology Report)	ヤンセンファーマ社内資料：QSP Report	参考資料	無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.5.2 非対照試験報告書				
5.3.5.2.1-1	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA×CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Primary Analysis for the Pivotal RP2D Population)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64007957MMY1001	評価資料	有
5.3.5.2.1-2	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA×CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Abbreviated CSR_Follow-up for the Pivotal RP2D Population, CCO [redacted])	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64007957MMY1001	評価資料	有
5.3.5.2.1-3	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA×CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Abbreviated CSR_2-year Follow-up Analysis for the Pivotal RP2D Population, CCO [redacted])	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64007957MMY1001	評価資料	有
5.3.5.2.1-4	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA×CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Abbreviated CSR_Final Analysis for the Prior Anti-BCMA Cohort, CCO [redacted])	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64007957MMY1001	評価資料	有
5.3.5.2.2	A Phase 1/2 Study of JNJ-64007957, a Humanized BCMA x CD3 Bispecific Antibody in Japanese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64007957MMY1002	評価資料	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Safety	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Efficacy	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.5.4 その他の試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
5.3.6.1	Periodic Benefit Risk Evaluation Report_1	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.6.2	Periodic Benefit Risk Evaluation Report_2	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.6.3	Periodic Benefit Risk Evaluation Report_3	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録				
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表				
	該当資料なし			
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表				
5.3.7.2.1	副作用一覧表（試験番号：64007957MMY1001_2021）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64007957MMY1001	評価資料	無
5.3.7.2.2	副作用一覧表（試験番号：64007957MMY1001_2023）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64007957MMY1001	評価資料	無
5.3.7.2.3	副作用一覧表（試験番号：64007957MMY1002）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64007957MMY1002	評価資料	無
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表				
5.3.7.3.1	重篤な有害事象一覧表（試験番号：64007957MMY1001_2021）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64007957MMY1001	評価資料	無
5.3.7.3.2	重篤な有害事象一覧表（試験番号：64007957MMY1001_2023）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64007957MMY1001	評価資料	無
5.3.7.3.3	重篤な有害事象一覧表（試験番号：64007957MMY1002）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64007957MMY1002	評価資料	無
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表				
5.3.7.4.1	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：64007957MMY1001_2021）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64007957MMY1001	評価資料	無
5.3.7.4.2	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：64007957MMY1001_2023）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64007957MMY1001	評価資料	無
5.3.7.4.3	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：64007957MMY1002）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：64007957MMY1002	評価資料	無
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図				
	該当資料なし			
5.4 参考文献				
5.4.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料	無