2.2 緒言

テクリスタマブ（以下，本薬）は，多発性骨髄腫（MM）細胞で高発現している B 細胞成熟抗原（BCMA）受容体，及び T 細胞上の CD3 受容体を標的とするヒト化免疫グロブリン G4 二重特異性抗体であり，MM を対象に開発を進めている。

近年，新規薬剤の開発により治療選択肢は増えたにもかかわらず，MM は再発し，既存の治療に難治性になる。また，再発して症状の再燃を繰り返す度に QOL が低下し，治療の奏効の可能性は低くなり，奏効持続期間は短くなる（Kumar 2017）。特に，プロテアソーム阻害薬（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 MM 患者の予後は依然として不良である（Mateos 2022）。これらの薬剤の治療後に再発し，治療抵抗性となった場合の治療選択肢は限定的であり，PI，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 MM 患者に対する新たな治療法が求められている。

64007957MMY1001 試験（以下，MajesTEC-1 試験）は，PI，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 MM 患者を対象に本薬単剤療法を検討した海外第 I/II 相試験である。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 MM 患者を対象とした第 II 相パート コホート A の結果，良好な有効性が示された。また，安全性プロファイルも管理可能であったことから，本薬単剤療法（本薬を 0.06 及び 0.3 mg/kg の用量で Step-up 投与後 1.5 mg/kg を週に 1 回皮下投与）のベネフィット・リスクバランスは良好であることが示された。この結果は，PI，IMiD，抗 CD38 抗体及び抗 BCMA 療法を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象としたコホート C でも同様であった。

MajesTEC-1 試験では，一定の奏効基準を満たした場合，投与間隔を 2 週間に 1 回（Q2W）に変更可としており，投与間隔変更後の有効性及び安全性を追加解析で評価した。本薬単剤療法は，投与間隔変更後も奏効を維持し，新たな安全性の懸念は認められなかった。

本薬単剤療法は，2024 年 2 月時点で米国及び EU に加え，海外 18 カ国で，MajesTEC-1 試験の結果に基づき，再発又は難治性の MM に対して承認されている。また，Q2W への用法追加を長期フォローアップでの解析結果を基に順次申請し，米国及び EU では Complete Response 以上の奏効が 6 カ月以上認められた場合に投与間隔を Q2W に変更可とする追加承認を取得している。

日本では，MajesTEC-1 試験と同様の対象患者及び試験デザインで国内第 I/II 相 64007957MMY1002 試験（以下，MMY1002 試験）を実施し，本薬単剤療法について検討した。MMY1002 試験でも，奏効（Partial Response 以上）が 6 カ月以上認められた場合，投与間隔を Q2W に変更可とした。第 II 相パートの結果から，日本人 MM 患者においても MajesTEC-1 試験の第 II 相パート コホート A と同程度又はそれ以上の有効性が期待できると考えられた。また，安全性プロファイルも管理可能であり，日本人特有の安全性の懸念はなかった。

以上の結果から，PI，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日本人 MM 患者でも本薬単剤療法のベネフィット・リスクプロファイルは良好であると考えられ，申請効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」，申請用法・用量を「本薬を 0.06 及び 0.3 mg/kg の用量で Step-up 投与後 1.5 mg/kg を週に 1 回皮下投与。なお、6 カ月以上奏効が持続している患者では、2 週間に 1 回 1.5 mg/kg 皮下投与に変更できる。」として本承認申請を行うこととした。

参考文献

Kumar SK, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. Leukemia. 2017;31:2443-8.

Mateos MV, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Leukemia. 2022;36:1371-6.