2.2 緒言

トアルクエタマブ（JNJ-64407564，以下，本薬）は，多発性骨髄腫（MM）細胞上の G タンパク質共役受容体ファミリーC グループ 5 メンバーD（GPRC5D）及び T 細胞上の分化抗原群（CD）3 受容体複合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る。GPRC5D は，主に形質細胞表現型を有する細胞に発現しており，MM 患者の悪性形質細胞で高発現している（Atamaniuk 2012; Frigyesi 2014; Pillarisetti 2020）。本薬は CD3 を発現している T 細胞を GPRC5D 発現細胞に動員し，T 細胞を介する細胞傷害を誘導することから，MM に対して有効な治療薬になると考え，国内外で開発を進めている。

近年，新規薬剤の開発により治療選択肢が増えたにもかかわらず，MM は最終的に再発し，既存の治療に難治性になる。再発して症状の再燃を繰り返す度に，生活の質が低下し，治療が奏効する可能性は低くなり，奏効持続期間は短くなる。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，新規治療法の医療上の必要性が高い。再生医療等製品では，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 患者に対するキメラ抗原受容体発現 T 細胞（CAR-T 細胞）療法の開発が進んでおり，B 細胞成熟抗原を標的とする idecabtagene vicleucel 及び ciltacabtagene autoleucel が国内外で承認されている。しかしながら CAR-T 細胞療法には，CAR-T 細胞製造までに時間を要すること，実施可能施設が限定されることなど種々の課題や制限がある。そのため，通常の医療機関で実施可能かつ速やかに使用可能な薬剤に対する治療ニーズは依然として高い。

64407564MMY1001 試験（以下，MMY1001 試験）は，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 1/2 相試験である。PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する MM 患者を対象に，本薬 0.4 mg/kg QW を SC 投与したコホート A 及び 0.8 mg/kg Q2W を SC 投与したコホート C，並びに T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する MM 患者を対象としたコホート B の結果から，いずれのコホートでも本薬単剤療法の良好なリスク・ベネフィットバランスが示された。米国及び欧州では，MMY1001 試験の結果に基づき，本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与が承認されている。日本では，国内 64407564MMY1003 試験で日本人での本薬単剤療法の忍容性が確認され，また，MMY1001 試験コホート A と同じ患者集団に 0.4 mg/kg QW を SC 投与した第 2 相日本コホートで，非日本人と同様の有効性が示された。両試験での本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与例及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与例において，日本人特有の安全性の懸念は認められず，得られた結果から，本薬単剤療法は日本人においても非日本人と同様に新たな治療選択肢となると考えられた。

以上から，本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の 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 患者に対するベネフィット・リスクバランスは良好であると考えられ，「再発又は難治性の多発性骨髄腫」患者を対象に，本薬 0.4 mg/kg QW 及び 0.8 mg/kg Q2W の 2 つの用法・用量で本承認申請を行うこととした。

参考文献

Atamaniuk J, et al. Overexpression of G Protein-coupled receptor 5D in the bone marrow is associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma. Eur J Clin Invest. 2012;42(9):953-960.

Frigyesi I, et al. Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma. Blood. 2014;123(9):1336-1340.

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;36:1371-1376.

Pillarisetti K, et al. A T-cell-redirecting bispecific G-protein-coupled receptor class 5 member D x CD3 antibody to treat multiple myeloma. Blood. 2020;135(15):1232-1243.