

## 審査報告書

令和8年5月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] タービー皮下注 3 mg、同皮下注 40 mg  
[一般名] トアルクエタマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和7年10月31日  
[剤形・含量] 1バイアル（1.5又は1.0 mL）中にトアルクエタマブ（遺伝子組換え）3又は40 mgを含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品  
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R5薬）第598号、令和6年3月21日付け医薬薬審発0321第1号）  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、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）に対するトアルクエタマブ（遺伝子組換え）とテクリスタマブ（遺伝子組換え）の併用投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [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）

（変更なし）

### [用法及び用量]

通常、成人にはトアルクエタマブ（遺伝子組換え）として、以下のA法又はB法で投与する。テクリスタマブ（遺伝子組換え）との併用の場合、B法で投与する。

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

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

テクリスタマブ（遺伝子組換え）との併用の場合、継続投与期の初回投与を起点に、23 週目以降は投与間隔を 4 週間間隔とすることができる。15 週目以降で最良部分奏効以上の奏効が認められている場合、その時点から 4 週間間隔とすることができる。

（下線部追加）

[承認条件]

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。
2. 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。

## 審査報告 (1)

令和 8 年 4 月 13 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- ① [販 売 名] タービー皮下注 3 mg、同皮下注 40 mg  
[一 般 名] トアルクエタマブ (遺伝子組換え)  
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 10 月 31 日  
[剤形・含量] 1 バイアル (1.5 又は 1.0 mL) 中にトアルクエタマブ (遺伝子組換え) 3 又は 40 mg を含有する注射剤

## [申請時の効能・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)

(変更なし)

## [申請時の用法・用量]

通常、成人にはトアルクエタマブ (遺伝子組換え) として、以下の A 法又は B 法で投与する。テクリスタマブ (遺伝子組換え) との併用投与の場合、B 法で投与する。

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

B 法: 漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2~4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg、0.8 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。なお、テクリスタマブ (遺伝子組換え) との併用投与の場合、継続投与期の初回投与を起点に、23 週目以降は投与間隔を 4 週間間隔とすることができる。15 週目以降で最良部分奏効以上の奏効が得られている場合、その時点から 4 週間間隔とすることができる。

(下線部追加)

- ② [販 売 名] テクベイリ皮下注 30 mg、同皮下注 153 mg  
[一 般 名] テクリスタマブ (遺伝子組換え)  
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 10 月 31 日  
[剤形・含量] 1 バイアル (3.0 又は 1.7 mL) 中にテクリスタマブ (遺伝子組換え) 30 又は 153 mg を含有する注射剤

## [申請時の効能・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)

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはテクリスタマブ（遺伝子組換え）として、A 法又はトアルクエタマブ（遺伝子組換え）との併用においてはB 法で投与する。

A 法：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。

B 法：漸増期は、1 日目に 0.06 mg/kg、その後は 2～4 日間隔で 0.3 mg/kg、1.5 mg/kg、3.0 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、3.0 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。なお、継続投与期の初回投与を起点に、23 週目以降は投与間隔を 4 週間間隔とすることができる。15 週目以降で最良部分奏効以上の奏効が得られている場合、その時点から 4 週間間隔とすることができる。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	48
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	48

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

Tal 及び Tec は米国 Janssen Pharmaceuticals Inc.により創製された遺伝子組換えタンパク（二重特異性抗体）であり、Tal はヒト CD3 及び GPRC5D、Tec はヒト CD3 及び BCMA に対する抗原結合部位を有する。Tal 及び Tec は、それぞれ T 細胞の細胞膜に発現する CD3 と MM 細胞の細胞膜上に発現する GPRC5D 又は BCMA に結合することにより、GPRC5D 又は BCMA を発現する腫瘍細胞に対して T 細胞依存性の細胞傷害活性を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、Tal は 2025 年 6 月、Tec は 2024 年 12 月に、「再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」を効能・効果としてそれぞれ承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Janssen Research & Development, LLC.により、EMD を有する再発又は難治性の MM 患者等を対象とした国際共同第 I b/II 相試験（RedirecTT-1 試験）が 2020 年 12 月から実施された。

なお、2026 年 3 月時点において、再発又は難治性の MM に係る効能・効果で Tal/Tec 投与が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、上記の RedirecTT-1 試験への患者の組入れが 2024 年 3 月から開始された。

今般、RedirecTT-1 試験を主要な試験成績として、EMD を有する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）患者に対する Tal/Tec 投与に係る用法・用量を追加する Tal 及び Tec の一変申請が行われた。

なお、Tal 及び Tec は、それぞれ 2024 年 3 月及び 2023 年 6 月に「多発性骨髄腫」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R5 薬）第 598 号（Tal）、（R5 薬）第 576 号（Tec））。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 6.1 臨床薬理試験

#### 6.1.1 国際共同第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : RedirecTT-1 試験 第 I b 相パート<2020 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 12 月 16 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 114 例 (PK 解析対象は 113 例<sup>1)</sup>) を対象に、Tal 及び Tec の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、表 1 のとおりとされ、漸増用量投与から初回の治療用量投与までの各投与は 2～4 日間隔で、治療用量は 1 サイクルを 28 日間として皮下投与することとされた。なお、治療用量の投与開始日が第 1 サイクル第 1 日目と設定された。

表 1 RedirecTT-1 試験の第 I b 相パートにおける Tal/Tec の用法・用量\*

コホート	Tal				Tec			
	漸増用量 (mg/kg)			治療用量 (mg/kg) ・用法	漸増用量 (mg/kg)			治療用量 (mg/kg) ・用法
	初回	2 回目	3 回目		初回	2 回目	3 回目	
DL1	0.01	0.06	—	0.2 QW	0.06	0.3	—	0.75 QW
DL2	0.01	0.06	—	0.2 QW	0.06	0.3	—	1.5 QW
DL3	0.01	0.06	—	0.4 QW	0.06	0.3	—	1.5 QW
DL4	0.01	0.06	0.3	0.8 Q2W	—	0.06	0.3	1.5 Q2W
DL5	0.01	0.06	0.3	0.8 Q2W	0.06	0.3	1.5	3.0 Q2W
DL6	0.01	0.06	0.4	0.8 Q4W	0.06	0.3	1.5	3.0 Q4W

— : 投与なし、\* : Tal 及び Tec は同日に 30 分間 (±10 分間) の間隔を空けて投与することとされた。

第 1 サイクル第 1 日目における Tal 及び Tec の PK パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 Tal 及び Tec の PK パラメータ

用法・用量* <sup>1</sup> (mg/kg)	例数	Tal			Tec		
		C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*2</sup> (hr)	AUC <sub>0-last</sub> (µg·h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*2</sup> (hr)	AUC <sub>0-last</sub> (µg·h/mL)
Tal 0.2/Tec 0.75 QW	6	667 (52.1)	130.34 (41.92, 190.58)	82,371 (31.8) <sup>*3</sup>	4.17 (40.7)	155.42 (41.40, 189.92)	480 (41.5) <sup>*3</sup>
Tal 0.2/Tec 1.5 QW	5	613 (63.8)	44.32 (23.50, 47.92)	91,577 (60.0)	7.53 (40.1)	169.17 (47.75, 190.42)	1,028 (40.3)
Tal 0.4/Tec 1.5 QW	6	1,068 (65.6)	164.84 (45.67, 191.97)	127,132 (65.2) <sup>*4</sup>	9.17 (31.0)	164.34 (45.17, 191.33)	1,003 (30.9) <sup>*4</sup>
Tal 0.8/Tec 1.5 Q2W	10	2,700 (47.9)	45.75 (40.00, 48.00)	575,861、720,097	—	—	—
Tal 0.8/Tec 3.0 Q2W	22	2,257 (61.1)	46.31 (20.77, 339.42)	615,138 (67.5) <sup>*5</sup>	—	—	—
Tal 0.8/Tec 3.0 Q4W	11	3,403 (59.4)	47.17 (23.83, 672.18)	1,714,618 (75.0) <sup>*6</sup>	—	—	—

平均値 (変動係数%) (2 例の場合は個別値)、\*1 : Tal 及び Tec の治療用量を示す、\*2 : 中央値 (最小値, 最大値)、\*3 : 4 例、\*4 : 5 例、\*5 : 14 例、\*6 : 6 例、— : 算出せず

なお、RedirecTT-1 試験第 I b 相パートにおいて、免疫原性が評価された患者 101 例のうち、1/101 例 (1%) に抗 Tal 抗体が検出され、抗 Tec 抗体、抗 Tal 中和抗体及び抗 Tec 中和抗体は検出されなかった。

<sup>1)</sup> パート 1 : 61 例、パート 2 : 52 例

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、Tal 及び Tec の臨床薬理に関する検討結果について、特段の問題は認められないと判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す試験が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号)	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	RedirecTT-1 試験 (jRCT 2031230640)	I b/II	<第 I b 相パート> 再発又は難治性のMM患者  <第 II 相パート> EMD を有する再発又は難治性のMM患者	<第 I b 相パート> パート 1 : 63 パート 2 : 51  <第 II 相パート> パート 3 : 90	<第 I b 相パート (パート 1 及び 2) > Tal 0.01~0.4 mg/kg 及び Tec 0.06~1.5 mg/kg を漸増投与後、1 サイクルを 28 日間とし、Tal 0.2~0.8 mg/kg 及び Tec 0.75~3.0 mg/kg を QW、Q2W 又は Q4W で皮下投与*1  <第 II 相パート (パート 3) > Tal 0.01、0.06 及び 0.4 mg/kg、並びに Tec 0.06、0.3 及び 1.5 mg/kg を漸増投与後、1 サイクルを 28 日間とし、Tal 0.8 mg/kg 及び Tec 3.0 mg/kg を Q2W で皮下投与*2	有効性 安全性 PK

\*1 : 第 5 サイクル以降、PR 以上が認められた場合は、QW 投与は Q2W 投与に、Q2W 投与は Q4W 投与に変更可、\*2 : 第 5 サイクル以降 VGPR 以上が認められた場合、及び第 7 サイクル以降は Q4W 投与に変更可

臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、PK に関する試験成績は、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

### 7.1 評価資料

#### 7.1.1 国際共同試験

##### 7.1.1.1 国際共同第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : RedirecTT-1 試験<2020 年 12 月~実施中 [データカットオフ日 : 2025 年 3 月 18 日] >)

再発又は難治性の MM 患者<sup>2)</sup> (目標症例数 第 I b 相パート 1 : 最大 75 例、パート 2 : 各用量コホート最大 20 例、第 II 相パート (パート 3) : 90 例<sup>3)</sup>) を対象に、Tal/Tec 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 7 の国又は地域、34 施設で実施された。

用法・用量は、パート別に、表 4 のとおり設定され、漸増用量投与から初回の治療用量投与までの各投与は 2~4 日間隔で、治療用量は 1 サイクルを 28 日間として皮下投与され、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与を継続することとされた。また、第 I b 相パートでは、第 5 サイクル以降、

<sup>2)</sup> IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む前治療歴を有する患者が対象とされた。また、第 II 相パートは EMD を有する患者として、全身 PET-CT 又は全身 MRI により、EMD が長径 (最大径) 2 cm 以上で、骨病変と隣接していない EMD を有することが確認され、かつ EMD に対する放射線照射歴がない患者が対象とされた。

<sup>3)</sup> IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした Tal 単独投与及び Tec 単独投与の臨床試験 (MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験) において、EMD を有する患者の奏効率 (%) がそれぞれ 42.3 及び 35.7 であったこと (N Engl J Med 2022; 387: 2232-44 及び N Engl J Med 2022; 387: 495-505) を参考に、閾値奏効率を 40% と設定し、閾値に対して 20% 以上の改善が認められれば、臨床的に意義があると考え、期待奏効率を 60% 以上と仮定し、90 例の患者を組み入れた場合、有意水準 (片側) 0.025 の下で検出力が約 96% と算出された。

PR以上の奏効が認められた患者では、投与間隔をQW投与の場合はQ2W投与に、Q2W投与の場合はQ4W投与へ変更可能とされた。第II相パートでは、第5サイクル以降にVGPR以上の奏効が認められた場合、及び第7サイクル以降は、Q4W投与へ変更可能とされた。なお、治療用量の投与開始日が第1サイクル1日目と設定された。

表4 RedircTT-1試験におけるTal/Tecの用法・用量\*1

パート	コホート	Tal				Tec			
		漸増用量 (mg/kg)			治療用量 (mg/kg) ・用法	漸増用量 (mg/kg)			治療用量 (mg/kg) ・用法
		初回	2回目	3回目		初回	2回目	3回目	
第Ib相*2 (パート1及び2)	DL1	0.01	0.06	—	0.2 QW	0.06	0.3	—	0.75 QW
	DL2	0.01	0.06	—	0.2 QW	0.06	0.3	—	1.5 QW
	DL3	0.01	0.06	—	0.4 QW	0.06	0.3	—	1.5 QW
	DL4	0.01	0.06	0.3	0.8 Q2W	—	0.06	0.3	1.5 Q2W
	DL5	0.01	0.06	0.3	0.8 Q2W	0.06	0.3	1.5	3.0 Q2W
	DL6	0.01	0.06	0.4	0.8 Q4W	0.06	0.3	1.5	3.0 Q4W
第II相 (パート3)		0.01	0.06	0.4	0.8 Q2W	0.06	0.3	1.5	3.0 Q2W

—：投与なし、\*1：Tal及びTecは同日に30分間（±10分間）の間隔を空けて投与することとされた、\*2：パート1ではDL1～DL6に、パート2ではDL3、DL5及びDL6に患者が組み入れられた

本試験の第II相パートでは、治験実施計画書改訂4版（2023年4月26日付け）において、目標症例数は70例<sup>4)</sup>と設定されたが、より多くのEMDを有する再発又は難治性のMM患者におけるTal/Tec投与の有効性及び安全性のデータを取得するために、70例の患者の登録が完了した後に、治験実施計画書改訂6版（2024年3月26日付け）において、目標症例数は90例に変更された。また、90例目の患者の治験薬初回投与から約6カ月後に主要解析を実施することとされた。

RedircTT-1試験に登録された第Ib相パート114例（パート1：63例（DL1：6例、DL2：5例、DL3：7例、DL4：11例、DL5：22例、DL6：12例）、パート2：51例（DL3：21例、DL5：22例、DL6：8例））及び第II相パート90例全例に治験薬が投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は第II相パート3例）。また、第Ib相パート1に登録された全例が、DLTの評価対象とされた。

DLTの評価期間とされた、治験薬の投与開始からTal及びTecの2回目の治療用量の投与後7日間までの期間において、DLTは4例7件<sup>5)</sup>に認められたが、MTDは決定されなかった。

有効性について、第II相パートにおいて主要評価項目とされたIMWG基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）及びEMD判定基準（表5）<sup>6)</sup>に基づくIRC判定による奏効率は、表6のとおりであった。

表5 RedircTT-1試験第II相パートに用いられた評価基準\*1

	IMWG基準	EMD判定基準		
		非分泌型*2	低分泌型*3	分泌型*4
sCR	CRの基準を満たすとともに、下記の基準をすべて満たす。 • 血清FLC (κ/λ) 比が正常	IMWG基準のsCR、及びEMD判定基準のCRを満たす		

4) 閾値奏効率を40%、期待奏効率を60%以上と仮定し、70例の患者を組み入れた場合、有意水準（片側）0.025の下で検出力が約91%と算出された。

5) Grade4の血小板減少症1例3件（5歳女性、DL5投与、Tal/Tec投与開始第3、8及び11日目に発現）、Grade3の口腔ヘルペス1例（5歳女性、DL1投与、Tal/Tec投与開始第11日目に発現）、Grade3の口腔カンジダ症1例（4歳男性、DL2投与、Tal/Tec投与開始第12日目に発現）、Grade3のALT増加及びAST増加1例（6歳男性、DL3投与、いずれの事象もTal/Tec投与開始第6日目に発現）

6) 申請者が外部医学専門家の助言を基に作成した（7.R.2.1参照）。

	IMWG 基準	EMD 判定基準		
		非分泌型*2	低分泌型*3	分泌型*4
	<ul style="list-style-type: none"> <li>次の①又は②のいずれかを満たす</li> <li>①免疫組織化学的検査によりクローン性形質細胞が認められない(100以上の形質細胞をカウントしκ型でκ/λ比≤4:1又はλ型で≥1:2)</li> <li>②2~4カラーのフローサイトメトリーでクローン性形質細胞が陰性</li> </ul>			
CR	<p>下記の基準をすべて満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血清及び尿中 M タンパクが免疫固定法で陰性</li> <li>軟部組織形質細胞腫の消失</li> <li>骨髄中の形質細胞が 5%未満</li> </ul>	<p>下記の基準をすべて満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>次の①又は②のいずれかを満たす</li> <li>①すべての形質細胞腫が消失</li> <li>②線維性の病変に伴う形質細胞病変部位の持続、かつ PET スコアが 1~3</li> <li>IMWG 基準を用いた評価で CR 以上</li> </ul>		
VGPR	<p>下記の基準をすべて満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>次の①又は②のいずれかを満たす</li> <li>①血清及び尿中 M タンパクが免疫固定法では陽性だが、タンパク電気泳動では陰性</li> <li>②血清 M タンパクが 90%以上減少し、かつ尿中 M タンパクが 100 mg/24 時間未満</li> <li>ベースラインに軟部形質細胞腫が存在した場合には、軟部形質細胞腫の SPD が 90%を超えて減少</li> </ul>	<p>下記の基準をすべて満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>すべての形質細胞腫の大きさが 90%以上縮小</li> <li>PET avidity スコアがベースラインから減少</li> </ul>	<p>下記の基準をすべて満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>すべての形質細胞腫の大きさが 90%以上縮小</li> <li>PET avidity スコアがベースラインから減少</li> <li>IMWG 基準を用いた評価で VGPR 以上*5</li> </ul>	
PR	<p>○血清及び尿中 M タンパクが測定可能な病変</p> <p>下記の基準をすべて満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血清 M タンパクが 50%以上減少</li> <li>尿中 M タンパクが①又は②のいずれかを満たす。</li> <li>①24 時間尿中 M タンパクが 90%以上減少</li> <li>②200 mg/24 時間未満</li> <li>ベースラインに軟部形質細胞腫が存在した場合には、軟部形質細胞腫の SPD が 50%以上減少</li> </ul> <p>○血清及び尿中 M タンパクが測定不能な病変</p> <p>下記の基準をすべて満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血清 FLC 値の involved/uninvolved FLC の差が 50%以上減少</li> <li>ベースラインに軟部形質細胞腫が存在した場合には、軟部形質細胞腫の SPD が 50%以上減少</li> </ul>	<p>下記の基準をすべて満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>すべての形質細胞腫の大きさが 50%以上縮小</li> <li>PET avidity スコアがベースラインから減少</li> </ul>		<p>下記の基準をすべて満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>すべての形質細胞腫の大きさが 50%以上縮小</li> <li>PET avidity スコアがベースラインから減少</li> <li>IMWG 基準を用いた評価で PR 以上</li> </ul>
MR	<p>下記の基準をすべて満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血清 M タンパクの 25%以上 49%以下の減少</li> <li>24 時間尿中 M タンパク量の 50%以上 89%以下の減少</li> <li>ベースラインに軟部形質細胞腫が存在した場合には、軟部形質細胞腫の SPD が 50%以上減少</li> </ul>	CR、VGPR、PR、PD 及び UNK*6の基準をいずれも満たさない		
SD	CR、VGPR、PR、MR 及び PD の基準をいずれも満たさない			
PD	<p>以下の項目の 1 つ以上を満たす場合：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最も低下した時より、①~④のいずれかが 25%以上の増加：①血清 M タンパク値（ただし絶対値で 0.5 g/dL 以上増加、M タンパク最低値が 5 g/dL 以上の場合 1 g/dL 以上増加）、②尿中 M タンパク量（ただし、絶対値にして 200 mg/24 時間以上増加）、③血清及び尿中 M タンパクが測定可能病変でない場合：involved/uninvolved FLC の差（ただし involved FLC が 10 mg/dL 以上増加）、④血清及び尿中 M タンパク値が測定不能で、FLC が測定不能の患者では、骨髄形質細胞の割合（絶対量で 10%以上増加）</li> <li>新規の骨病変・軟部組織病変の出現、又は 2 つ以上の既存の病変の SPD が最低値から 50%以上増加、又は短径が 1 cm を超える病変の最長径の 50%以上の増加</li> <li>末梢血液中の形質細胞が MM の唯一の評価病変である場合、末梢血液中の形質細胞の 50%以上の増加 (200 cells/μL 以上)</li> </ul>			

\*1：IMWG 基準及び EMD 基準の両効果判定基準を満たした場合に当該治療効果が得られたと判定した、\*2：血清及び尿中 M タンパクが認められず血清及び尿免疫固定法が陰性、かつ FLC 値正常、\*3：非分泌型及び分泌型のいずれにも該当しない、\*4：測定可能病変を有する（血清 M タンパクが 1.0 g/dL 以上、又は尿中 M タンパク電気泳動で 200 mg/24

時間以上、又は involved FLC が 10 mg/dL 以上で血清 FLC 比も異常)、\*5: 低分泌型では、血清又は尿中 M タンパクが免疫固定法では陽性だがタンパク電気泳動では陰性、かつ尿中 M タンパクが 100 mg/24 時間未満、\*6: 欠測等

**表 6 最良総合効果及び奏効率 (第II相パート、IRC 判定、2025 年 3 月 18 日データカットオフ)**

最良総合効果	90 例
sCR	39 (43.3)
CR	10 (11.1)
VGPR	14 (15.6)
PR	8 (8.9)
MR	0
SD	18 (20.0)
PD	1 (1.1)
NE	0
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI] * (%))	71 (78.9 [69.0, 86.8])

\*: Exact 法により算出

安全性について、治験薬投与期間中から投与終了 30 日以内の死亡は、以下のとおりであった。

第 I b 相パート 1 において、死亡は 8/63 例 (12.7%) に認められた。死因は、疾患進行、誤嚥性肺炎、軟膜・髄膜骨髄腫症、心停止、COVID-19 肺炎、アデノウイルス感染、気道感染及び敗血症性ショック各 1 例であり、うち、アデノウイルス感染、気道感染及び敗血症性ショック各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

第 I b 相パート 2 において、死亡は 3/51 例 (5.9%) に認められた。死因は、敗血症性ショック、COVID-19 肺炎及び敗血症各 1 例であり、うち、敗血症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

第 II 相パートにおいて、死亡は 11/90 例 (12.2%) に認められた。死因は、疾患進行 2 例、COVID-19 肺炎、誤嚥、クレブシエラ菌性肺炎、シュードモナス性敗血症、クレブシエラ性敗血症、脳出血、呼吸不全、全身健康状態悪化及び安楽死各 1 例であった。うち、COVID-19 肺炎、誤嚥、クレブシエラ菌性肺炎及びシュードモナス性敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、日本人患者における死亡は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、EMD を有する再発又は難治性の MM に対する Tal/Tec 投与の有効性及び安全性については、EMD を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした RedircTT-1 試験第 II 相パートを中心に評価する方針とした。また、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」の一部改正について」(令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号)等を踏まえ、RedircTT-1 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、EMD を有する再発又は難治性の MM 患者に対して、Tal/Tec 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

#### ① 評価項目について

申請者は、RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートにおける有効性の評価に用いた評価基準及び評価項目について、以下のように説明している。

#### 評価基準について

MM に対する評価基準は IMWG 基準が広く使用されている。IMWG 基準に基づく奏効判定基準では、主に血清及び尿中の M タンパクの減少並びに EMD の縮小を評価しており、EMD の縮小の評価においては、PET-CT は代謝活性の評価により病変における MM 腫瘍細胞の活動性評価が可能であること (Lancet Oncol 2017; 18: e206-17) から、EMD を PET-CT で評価することが推奨されている。しかしながら、血清及び尿中 M タンパク質の減少割合並びに EMD の SPD の減少割合については奏効段階ごとの具体的な基準が設定されている一方、EMD の PET-CT に基づいた奏効段階ごとの基準は設定されていない。

以上の背景を踏まえ、EMD を有する MM 患者を対象とした RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートでは、PET-CT に基づき EMD の代謝活性も統一した基準で評価することを目的に、IMWG 基準の EMD の評価基準を明確化した EMD 判定基準を作成し、有効性の評価に IMWG 基準及び EMD 判定基準の両基準への合致を必須とすることとした奏効の評価基準 (表 5) を用いることとした。PET スコアに係る基準については、下記の点等を参考に、形質細胞病変部位が持続していても PET スコアが 1~3 の場合に sCR 又は CR の要件を満たすこととした。

- MM の評価において、PET スコアが 1~3 の場合は CMR とすることを提唱する論文があること (J Clin Oncol 2021; 39: 116-25)
- 疾患は異なるものの、悪性リンパ腫で奏効評価に用いられる Lugano 分類判定基準では腫瘍径による病変の有無によらず PET スコアが 1~3 の場合に CR と判定しており (J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68)、MM においても PET スコアが 1~3 の場合には MM 腫瘍細胞としての活動性が消失した線維化病変と判断できると考えたこと

#### 評価項目について

IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者の予後は不良であり、現時点で IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して OS の延長を示した標準的治療は確立されていない。近年、当該患者に対して二重特異性抗体を有効成分とする医薬品が開発され、良好な奏効率が示されている一方で、全体集団と比較して EMD を有する再発又は難治性の MM に対する治療効果は低い (HemaSphere 2023; 7: e16622f0、N Engl J Med 2022; 387: 2232-44 等)。

評価基準についての項に記載のとおり、IMWG 基準及び EMD 基準に基づく奏効の評価基準は、主に血清及び尿中の M タンパクの減少並びに EMD の縮小を評価しているが、下記の理由から、EMD を有する MM 患者において当該奏効評価基準に基づく奏効を達成することは、MM に関連する骨痛、貧血等の種々の臨床症状の発現の抑制又は軽減が期待できることに加え、EMD の浸潤臓器に応じた臨床症状の改善又は悪化の抑制が期待でき、臨床的意義があると考えられる。以上より、RedircTT-1 試験第Ⅱ相パー

トにおける主要評価項目として、IMWG 基準及び EMD 判定基準の両基準への合致を必須とする奏効率と設定した。

- MタンパクはMMの単クローン性増殖の産物であることから、血清及び尿中Mタンパクの減少は、Mタンパク質の原因となる形質細胞の正常化を示すと考えること
- EMDは広範囲の臓器（肝臓、腎臓、リンパ節、中枢神経系等）に浸潤し、浸潤臓器ごとに特有の臨床症状を発現するが、EMDの縮小又は消失に伴い、それらの臨床症状が改善された旨の複数の報告があること（Cureus 2022; 14: e23219、臨床血液 1996; 37: 260-4 等）
- 評価基準の項に記載したように、「線維性の病変に伴う形質細胞病変部位の持続、かつPETスコアが1～3」が達成された場合には、MM腫瘍細胞の活性が消失していることから、さらなる臓器や組織へのEMDの浸潤が想定されず、多くの場合は一定の大きさまで腫瘍径も縮小していると想定されることから、浸潤臓器又は組織に関連した臨床症状の悪化を防ぐことができ、症状の改善又は消失も期待できること

## ② 評価結果について

申請者は、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートの結果に基づき、Tal/Tec 投与の有効性について、以下のよう

に説明している。  
RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおいて、主要評価項目とされた IMWG 基準及び EMD 判定基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、78.9 [69.0, 86.8] であり、95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率 (40%)<sup>3)</sup> を上回った (7.1.1.1 参照)。

また、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおいて、日本人患者は 3 例組み入れられ、IRC 判定による最良総合効果はいずれも sCR であった。

なお、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおける測定可能病変 (①血清 M タンパク、②尿中 M タンパク、③血清 FLC 及び④EMD の SPD の最大変化率は、それぞれ①図 1、②図 2、③図 3 及び④図 4 のとおりであった。また、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおける奏効期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、13.8 [11.5, 推定不能] であった。

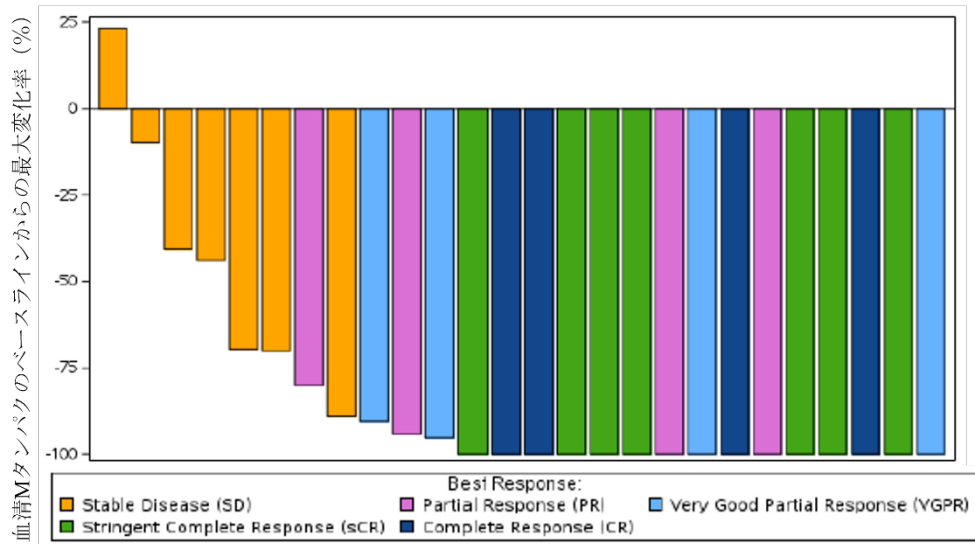


図1 血清Mタンパクの最大変化率 (RedirectTT-1 試験第II相パート) \*

\* : 血清Mタンパクの変化率を評価できなかった患者 (低分泌型及び非分泌型を含む) 64例を除外した結果

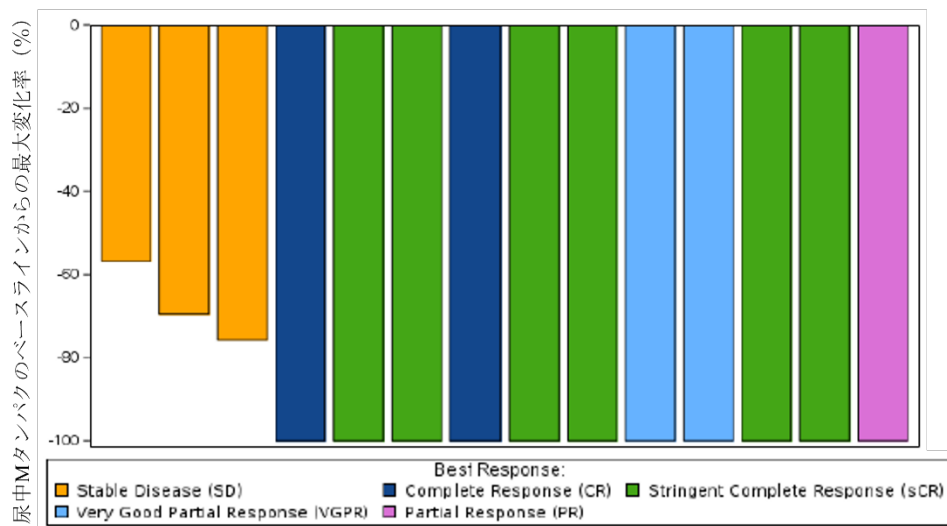


図2 尿中Mタンパクの最大変化率 (RedirectTT-1 試験第II相パート) \*

\* : 尿中Mタンパクの変化率を評価できなかった患者 (低分泌型及び非分泌型を含む) 患者76例を除外した結果

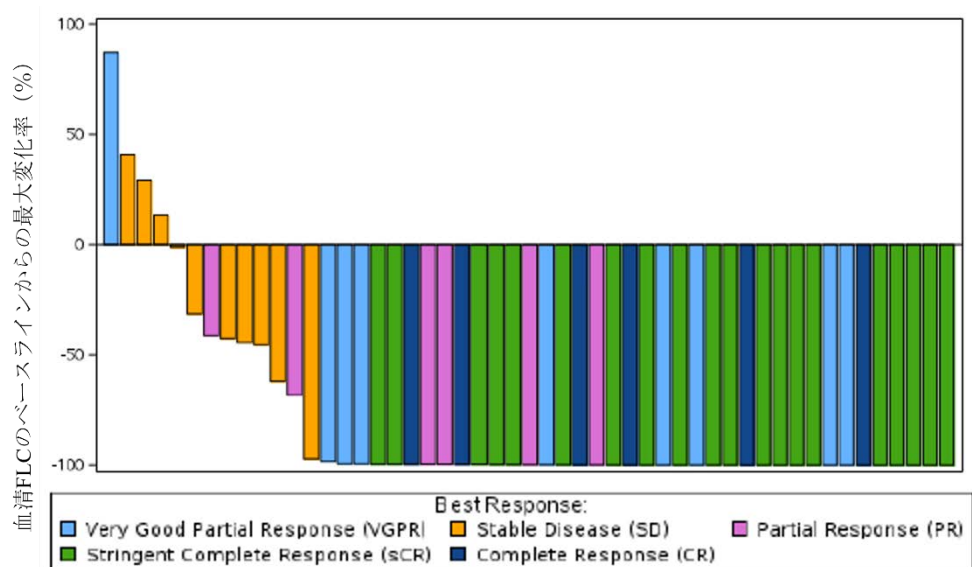


図3 血清 FLC の最大変化率 (RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パート) \*

\* : 血清 FLC の変化率を評価できなかった患者 (低分泌型及び非分泌型を含む) 39 例を除外した結果

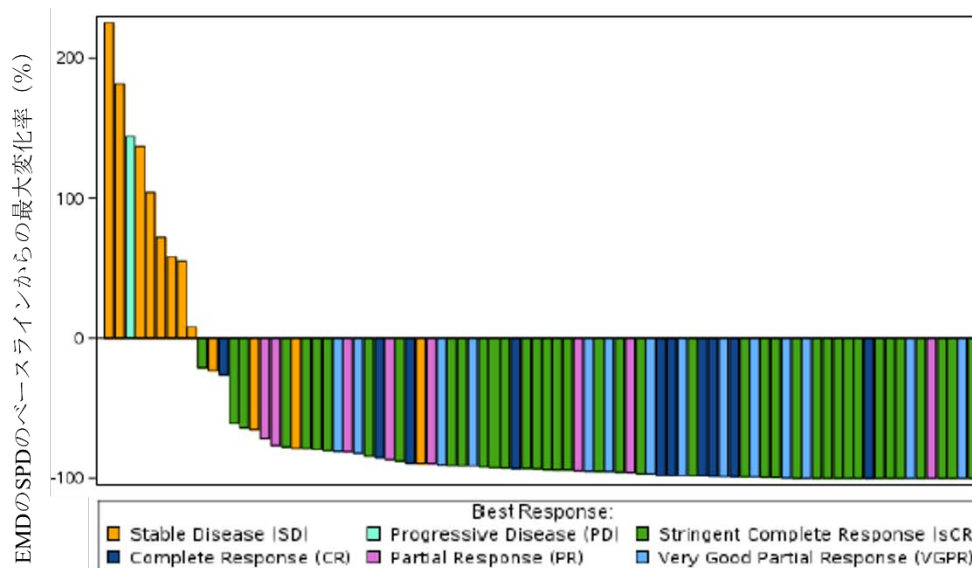


図4 EMD の SPD の最大変化率 (RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パート) \*

\* : EMD の SPD の変化率を評価できなかった患者 6 例を除外した結果

RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートの目標症例数について、治験実施計画書改訂4版 (2023年4月26日付け) では70例と規定されていたが、試験開始後の治験実施計画書改訂6版 (2024年3月26日付け) において90例に変更された。第Ⅱ相パートに組み入れられた最初の70例における、治験実施計画書改訂4版で規定されていた解析時点 (70例目の患者の治験薬初回投与から約6カ月後) での奏効率 [95%CI] (%) は78.6 [67.1, 87.5] (55/70例) であり、95%CIの下限値は閾値奏効率 (40%) を上回った。また、治験実施計画書改訂6版の規定前及び規定後に組み入れられた集団における奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ78.6 [67.1, 87.5] (55/70例) 及び80.0 [56.3, 94.3] (16/20例) であり、両集団間で明確な差異は認められなかった。以上を踏まえると、目標症例数の変更が本試験の結果解釈に及ぼす影響は限定的であると考えられる。

また、申請者は、EMD 判定基準において sCR 及び CR の基準として規定した「線維性の病変に伴う形質細胞病変部位の持続、かつ PET スコアが 1~3」を達成することの臨床的意義について、RedirecTT-1 試験第 II 相パートの成績に基づき、以下のように説明している。

肝臓及び腎臓に EMD を有し、奏効が認められた患者のうち、「線維性の病変に伴う形質細胞病変部位の持続、かつ PET スコアが 1~3」と判定された患者において、肝機能検査値及び腎機能検査値の改善が認められた<sup>7)</sup>。加えて、RedirecTT-1 試験は非盲検非対照試験であり、評価に限界があること等から患者報告アウトカム等の評価は実施していないものの、レトロスペクティブな評価で EMD が発現していた組織に関連する臨床症状又は臨床検査値の改善が認められた 4 例のうち、3 例は「線維性の病変に伴う形質細胞病変部位の持続、かつ PET スコアが 1~3」に基づき、sCR を達成していた。また、日本人患者 3 例についても、「線維性の病変に伴う形質細胞病変部位の持続、かつ PET スコアが 1~3」に基づき、sCR を達成しており、臨床症状の改善が認められた<sup>8)</sup>。以上から、sCR 及び CR の基準として規定した「線維性の病変に伴う形質細胞病変部位の持続、かつ PET スコアが 1~3」を達成することにより臨床的に意義のある改善が認められたと考える。

機構は、RedirecTT-1 試験の閾値奏効率が、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に Tal を単独投与した国際共同第 I / II 相試験 (MonumenTAL-1 試験)、及び Tec を単独投与した海外第 I / II 相試験 (MajesTEC-1 試験) における EMD を有する患者集団の奏効率に基づいて設定された (7.1.1.1 参照) もの、MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験では、奏効の評価判定に IMWG 基準のみが用いられていたこと等から、RedirecTT-1 試験と MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験の比較可能性、閾値奏効率の適切性並びに Tal 及び Tec の併用意義について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

(1) 対象患者の差異について

RedirecTT-1 試験第 II 相パートでは EMD を有する再発又は難治性の MM 患者として、非分泌型、低分泌型及び分泌型の患者 (表 5 参照) が対象とされた一方、MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験における EMD を有する患者集団には分泌型の患者のみが組み入れられた。

RedirecTT-1 試験第 II 相パートにおける非分泌型、低分泌型及び分泌型の IMWG 基準 (Lancet Oncol 2016; 17: e328-46) 及び EMD 判定基準 (表 5) に基づく<sup>6)</sup> IRC 判定による最良総合効果の結果は表 7 のとおりであり、これらの患者集団で治療反応性に明確な差異は認められなかった。

<sup>7)</sup> ①肝臓及び②腎臓に EMD を有する患者の奏効率は①83.3% (5/6 例) 及び②100% (4/4 例) であった。このうち、「線維性の病変に伴う形質細胞病変部位の持続、かつ PET スコアが 1~3」を達成した患者は、①3 例及び②2 例であり、①3/3 例で GGT 値の改善 (第 1 サイクル及び第 7 サイクルの 1 日目の平均値±標準偏差 (U/L) : 98.7±44.6 及び 37.7±17.8) 及び②2/2 例 GFR の軽度の改善 (第 1 サイクル及び第 7 サイクルの 1 日目の個別値 (ml/分/1.73<sup>2</sup>) : 49.3 及び 56.2、並びに 53.6 及び 69.4) が認められた。

<sup>8)</sup> 本申請のデータカットオフ後に、治験担当医師が行った聴取により、EMD のために生じていた [REDACTED] 等の改善が認められた。

表7 最良総合効果及び奏効率（第Ⅱ相パート、IRC判定、2025年3月18日データカットオフ）

最良総合効果	非分泌型 4例	低分泌型 31例	分泌型 55例
sCR	1 (25.0)	16 (51.6)	22 (40.0)
CR	1 (25.0)	2 (6.5)	7 (12.7)
VGPR	1 (25.0)	4 (12.9)	9 (16.4)
PR	1 (25.0)	1 (3.2)	6 (10.9)
MR	0	0	0
SD	0	8 (25.8)	10 (18.2)
PD	0	0	1 (1.8)
NE	0	0	0
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI] (%))	4 (100 [39.8, 100.0])	23 (74.2 [55.4, 88.1])	44 (80.0 [67.0, 89.6])

(2) EMD の評価について

RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パート、MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験における EMD の評価は、以下のとおり実施された。

① EMD の評価基準及びモダリティ

RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートでは、EMD の判定は、IMWG 基準及び EMD 判定基準に基づく IRC 判定とされ、EMD の画像評価は PET-CT が用いられた<sup>9)</sup>。一方、MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験では、IMWG 基準に基づく治験担当医師判定とされ、EMD の画像評価には MRI 又は CT を用い、CT 単独の利用ができない場合には、PET-CT で評価することも可能とされた。MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験のいずれの試験においても、PET-CT を用いて評価された患者が最も多かった<sup>10)</sup>。

② 評価対象の EMD の要件

いずれの試験においても、骨と連続しない EMD が対象とされた。RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートでは、長径が 2 cm 以上かつ短径 1 cm 以上の EMD のうち、大きなものから最大 6 カ所までが評価の対象とされた一方、MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験では EMD の要件に係る規定はなく、治験担当医師の判断に基づき行われた。なお、IMWG2016 基準においては、測定可能な EMD は長径 2 cm 以上と定義されている。

③ EMD の大きさの評価方法

いずれの試験においても、EMD の最長径と直行する短径の積和 (SPD) が大きさの評価方法として用いられた。

上記のとおり、評価対象の EMD の要件や大きさの評価方法については、試験間における明確な差異はないと考える。また、評価基準については、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートでは、IMWG 基準を明確化した EMD 判定基準を作成したことにより、sCR 及び CR では、線維性病変の存在が認められても、PET スコアが 1~3 であれば、sCR 又は CR と判定されることとされたものの、MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験においても、PET-CT が EMD の評価に多く用いられ、治験担当医師評価であったことを考慮すると、IMWG 基準に基づき、線維化病変が残存していても PET スコアから EMD 消失と判断された症例が一定数存在した可能性が考えられる。

<sup>9)</sup> PET-CT よりも MRI が EMD の特徴を良好に評価できると判断された患者については、MRI で評価することが許容された。

<sup>10)</sup> EMD の評価に使用されたモダリティが①PET-CT、②MRI 及び③CT であった割合（重複あり）は、MonumenTAL-1 試験で①66.7%、②20.2%、③18.2%であり、MajesTEC-1 試験で①47.4%、②21.1%、③21.1%であった。

以上の検討から、奏効率について、MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験には非分泌型及び低分泌型の患者が含まれなかったこと、並びに RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートにおけるモダリティ及び治療効果判定基準の変更したことによる RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートと MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験における EMD を有する患者集団の比較可能性に明らかな懸念はなく、MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験における EMD を有する患者集団の奏効率に基づき RedircTT-1 試験の閾値奏効率を設定したことは適切と考える。その上で、RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートの奏効率の 95%CI の下限値が、MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験を基に設定した閾値奏効率（40%）を上回ったことから、Tal と Tec の併用意義は示されたと考える。

機構は、MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験では、評価に用いられた IMWG 基準では PET スコアに係る効果判定基準がないこと、及び PET-CT を用いずに EMD の SPD のみを用いて評価された患者が一定数存在することから、PET-CT を用いず、IMWG 基準に基づき評価した場合の EMD に係る奏効の基準である「SPD に基づき EMD の腫瘍径が 50%以上縮小した患者」のみを奏効と規定した場合の RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートの奏効率について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートで PR 以上を達成した 71/90 例について、SPD に基づき EMD の腫瘍径が 50%以上縮小した患者のみを奏効と規定した場合の奏効率について検討したところ、当該奏効率は 76.7%（69/90 例）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IMWG 基準において、PET-CT による EMD の評価が推奨されているものの、PET-CT のスコア等に係る具体的な基準が規定されていないことを考慮すると、現時点までに得られている知見に基づき PET スコアに係る奏効基準を設定した EMD 判定基準を作成し、EMD を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートの有効性の評価に、IMWG 基準及び EMD 判定基準の両基準への合致を定義したことについては一定の理解は可能である。一方、RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートの閾値奏効率の根拠となる MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験では、奏効率の判定に IMWG 基準のみを用いていること、PET を用いた評価が実施されていない患者が一定数含まれること等から、sCR、CR 及び PR の評価について、RedircTT-1 試験と MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験との間の比較には限界があり、当該閾値奏効率を上回ったことのみに基づき、Tal/Tec 投与の有効性について議論することには限界があると考えられる。

しかしながら、下記の点等を考慮すると、EMD を有し、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する Tal/Tec 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- 以下の点を考慮すると、RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートにおいて主要評価項目とされた IMWG 基準及び EMD 判定基準に基づく IRC 判定による奏効率の結果には臨床的意義があると考えられること
  - RedircTT-1 試験で PR 以上を達成した患者について、PET スコアを考慮せずに腫瘍径のみを用いて評価した場合でも PR 以上の奏効率に明確な差がないこと等を考慮すると、Tal 又は Tec の単独投与と比較した Tal/Tec 投与の有効性が過大評価されたとは考えにくいことから、Tal 及び Tec の併用投与に臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であること

- IMWG 基準及び EMD 判定基準に基づいて規定された sCR 及び CR を達成した患者において、EMD に伴う症状が改善した患者が一定数認められたことから、当該基準に基づく奏効に臨床的意義があるという申請者の説明は一定の理解は可能であること
- 日本人患者における有効性について、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおいて検討された日本人患者数が限られていることから、当該試験の結果に基づき日本人患者に対する Tal/Tec 投与の有効性を評価することには限界があるものの、以下の点等を考慮すると、日本人の EMD を有する再発又は難治性の MM 患者においても Tal/Tec 投与の有効性は期待できると考えること
  - RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートに組み入れられた日本人患者 3 例について、いずれの症例においても sCR が認められたこと
  - 再発又は難治性の MM 患者の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと
  - Tal 及び Tec の PK に明確な国内外差は認められていないこと（Tal 審査報告書及び Tec 審査報告書参照）

なお、RedirecTT-1 試験が非盲検試験であったことを踏まえると、試験開始後に目標症例数が変更されたことは、統計学的な有効性評価の観点からは必ずしも適切ではなかったと考える。しかしながら、試験実施計画書改訂 4 版に基づき解析を実施した場合でも、奏効率の 95%CI の下限値が閾値奏効率(40%)を上回ったことを考慮すると、当該変更が有効性評価に及ぼす影響は限定的と考える。

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、Tal/Tec 投与時に特に注意を要する有害事象は、Tal 及び Tec の承認時に注意が必要とされた事象<sup>11)</sup>であり、造血管悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、Tal/Tec 投与は忍容可能であると判断した。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、申請用法・用量で Tal/Tec が投与された RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおいて認められた安全性情報を基に、Tal/Tec 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおける安全性の概要は、表 8 のとおりであった。

<sup>11)</sup> Tal : CRS、神経学的事象 (ICANS 含む)、感染症、血球減少、及び運動失調等の小脳障害 (Tal 審査報告書参照)、Tec : CRS、神経学的事象 (ICANS 含む)、感染症、血球減少、PML、低 $\gamma$ グロブリン血症、TLS 及びILD (Tec 審査報告書参照)

表 8 安全性の概要 (RedirecTT-1 試験、2025 年 7 月 18 日データカットオフ)

	例数 (%)
	第 II 相パート 90 例
全有害事象	90 (100)
Grade 3 以上の有害事象	80 (88.9)
死亡に至った有害事象	11 (12.2)
重篤な有害事象	58 (64.4)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (11.1)
Tal	10 (11.1)
Tec	8 (8.9)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	73 (81.1)
Tal	73 (81.1)
Tec	69 (76.7)
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象	2 (2.2)
Tal	1 (1.1)
Tec	2 (2.2)

RedirecTT-1 試験第 II 相パートにおける有害事象の発現状況は、表 9 のとおりであった。

表 9 有害事象の発現状況\* (RedirecTT-1 試験、2025 年 7 月 18 日データカットオフ)

PT	例数 (%)
	第Ⅱ相パート 90 例
全有害事象	90 (100)
CRS	70 (77.8)
好中球減少症	65 (72.2)
味覚不全	63 (70.0)
体重減少	48 (53.3)
貧血	48 (53.3)
口内乾燥	40 (44.4)
皮膚乾燥	37 (41.1)
爪の障害	36 (40.0)
咳嗽	36 (40.0)
血小板減少症	34 (37.8)
下痢	34 (37.8)
悪心	29 (32.2)
発熱	28 (31.1)
低カリウム血症	28 (31.1)
皮膚剥脱	27 (30.0)
低 $\gamma$ グロブリン血症	27 (30.0)
疲労	27 (30.0)
上気道感染	27 (30.0)
嚥下障害	27 (30.0)
Grade 3 以上の有害事象	
好中球減少症	57 (63.3)
貧血	30 (33.3)
血小板減少症	23 (25.6)
リンパ球減少症	21 (23.3)
重篤な有害事象	
肺炎	6 (6.7)
ICANS	6 (6.7)
発熱性好中球減少症	6 (6.7)
発熱	5 (5.6)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	
肺炎	6 (6.7)
ICANS	6 (6.7)
発熱性好中球減少症	5 (5.6)
投与中止に至った有害事象	
嚥下障害	2 (2.2)
休薬に至った有害事象	
好中球減少症	30 (33.3)
CRS	25 (27.8)
体重減少	15 (16.7)
COVID-19	13 (14.4)
上気道感染	12 (13.3)
肺炎	10 (11.1)
疲労	10 (11.1)

\*：全有害事象は発現割合が 30%以上の事象、Grade 3 以上の有害事象は発現割合が 20%以上の事象、重篤な有害事象は発現割合が 5%以上の事象、投与中止に至った有害事象は発現割合が 2%以上の事象、休薬に至った有害事象は発現割合が 10%以上の事象を記載した。なお、2%以上の死亡に至った有害事象、5%以上の減量に至った有害事象は認められなかった

また、申請者は、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおいて認められた安全性情報を基に、Tal/Tec 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおける外国人患者及び日本人患者における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要 (RedirecTT-1 試験第II相パート、2025年7月18日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人集団 3例	外国人集団 87例
全有害事象	3 (100)	87 (100)
Grade 3以上の有害事象	3 (100)	77 (88.5)
死亡に至った有害事象	0	11 (12.6)
重篤な有害事象	3 (100)	55 (63.2)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	0	10 (11.5)
Tal	0	10 (11.5)
Tec	0	8 (9.2)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	3 (100)	70 (80.5)
Tal	3 (100)	70 (80.5)
Tec	3 (100)	66 (75.9)
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象	0	2 (2.3)
Tal	0	1 (1.1)
Tec	0	2 (2.3)

RedirecTT-1 試験第II相パートにおいて、日本人患者において認められた重篤な有害事象は乳管内増殖性病変 (1例 (33.3%)、外国人患者0例 (0%)、以下、同順)、脳梗塞 (1例 (33.3%)、0例 (0%)) 及び肺炎 (1例 (33.3%)、5例 (5.7%)) であった。日本人患者のみで認められた重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されていることも考慮すると、Tal/Tec 投与の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、Tal/Tec 投与は忍容可能であると判断した。

- RedirecTT-1 試験第II相パートで認められた発現割合の高かった事象について、Tal 又は Tec において既知の事象であり、新たに注意喚起が必要な事象は認められなかったこと
- Tal/Tec 投与が行われた日本人患者数は限られていることから厳密な評価には限界があるものの、Tal/Tec 投与が行われた日本人患者においても外国人患者と比較して明確な懸念は認められていないことに加え、以下の点も考慮すると日本人特有の懸念が認められる可能性は低いと考えること
  - Tal 及び Tec の併用はそれぞれの PK に明確な影響は与えなかったこと<sup>12)</sup>
  - Tal の単独投与 (Tal 審査報告書参照) 及び Tec の単独投与 (Tec 審査報告書参照) のいずれにおいても安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないこと

機構は、以下の項では、Tal 及び Tec の添付文書において入院管理等が規定されている CRS 及び ICANS は重複する毒性であり、併用により各々の単剤投与時とは異なる安全性プロファイルを示す可能性があると考え、Tal/Tec 投与時の入院管理等の安全性確保策の充足性について検討するため、CRS 及び ICANS に着目して検討を行った。

<sup>12)</sup> EMD を有する再発又は難治性の MM 患者における Tal 及び Tec の曝露量は、単剤療法の試験 (MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験) と同程度であった (6.R.1 並びに Tal 審査報告書及び Tec 審査報告書参照)。

### 7.R.3.2 CRS

申請者は、Tal/Tec 投与による CRS について、以下のように説明している。なお、本報告書では、特に記載のない限り、MedDRA PT「サイトカイン放出症候群」の重症度 (Grade) は ASTCT 基準 (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38) に基づく結果を記載する。

#### ① CRS の発現状況

CRS に関連する有害事象として、8 つの MedDRA PT<sup>13)</sup> を集計した。

RedirecTT-1 試験第 II 相パートにおいて、CRS は 70 例 (77.8% : CRS、うち Grade 3 以上は 0 例) に、第 I 相パート RP2R 投与患者<sup>14)</sup> (44 例) において、CRS は 35 例 (79.5% : CRS、うち Grade 3 以上は 0 例) に認められた (2025 年 7 月 18 日データカットオフ)。また、重篤な CRS 等の発現状況は、表 11 のとおりであった。なお、死亡に至った CRS 及び投与中止に至った CRS は認められなかった。

表 11 重篤な CRS\*等の発現状況 (RedirecTT-1 試験、2025 年 7 月 18 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	第 II 相パート 90 例	第 I 相パート RP2R 投与 44 例
重篤な CRS*	1 (1.1)	6 (13.6)
CRS	1 (1.1)	6 (13.6)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な CRS*	1 (1.1)	6 (13.6)
CRS	1 (1.1)	6 (13.6)
休薬に至った CRS*	25 (27.8)	8 (18.2)
CRS	25 (27.8)	8 (18.2)

\* : 集計対象とされた事象の合計

RedirecTT-1 試験において CRS の発現時に認められた臨床症状及び Grade 2 以上かつ重篤な CRS を発現した患者の詳細は、表 12 及び表 13 のとおりであった。なお、第 II 相パート (パート 3) において、Grade 2 以上かつ重篤な CRS を発現した患者は認められなかった。

表 12 発現割合が 5%以上の CRS の発現時に認められた臨床症状の発現状況 (RedirecTT-1 試験、2025 年 7 月 18 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%) *	
	第 II 相パート 90 例	第 I 相パート RP2R 投与 44 例
CRS	70 (77.8)	35 (79.5)
発熱	69 (98.6)	35 (100)
低血圧	13 (18.6)	10 (28.6)
低酸素症	5 (7.1)	3 (8.6)
悪寒	5 (7.1)	8 (22.9)
洞性頻脈	5 (7.1)	1 (2.9)

\* : 各臨床症状の発現割合は、CRS 発現例数を分母として算出

<sup>13)</sup> 「サイトカイン放出症候群」、「サイトカインストーム」、「マクロファージ活性化」、「血球貪食性リンパ組織球症」、「毛細血管漏出症候群」、「毛細血管透過性増加」、「サイトカイン異常」及び「サイトカイン検査」

<sup>14)</sup> DL5 で Tal/Tec が投与された患者

表 13 Grade 2 以上かつ重篤な CRS を発現した患者一覧 (RedirecTT-1 試験)

パート	DL	年齢	性別	Grade	重篤性	因果関係	発現日*1	発現時期*2	持続期間 (日)	投与変更	CRS に対して行った薬物治療	転帰
1	4	5	男	3	重篤	あり	10	漸増用量 3	2	休薬	TCZ、その他の対症療法	回復
				2	重篤	あり	11	漸増用量 3	2	なし	その他の対症療法	回復
	5	6	男	2	重篤	あり	851	21/1	1	なし	TCZ、その他の対症療法	回復
2	3	6	女	2	重篤	あり	8	1/1	5	なし	TCZ、その他の対症療法	回復

\*1: Tal/Tec 投与開始日からの発現時期 (日目)、\*2: CRS を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期 (日目) (第 1 サイクル第 1 日目より前 (治療用量投与前) に発現した場合は発現時の Tal/Tec の用量) を示す)

RedirecTT-1 試験第 II 相パートにおいて、CRS に関連した有害事象を発現した患者における Tal/Tec 投与から初回の CRS 発現までの期間の中央値 (範囲) は、3.0 (2~9) 日であった。

RedirecTT-1 試験第 II 相パートにおける Tal/Tec 投与の投与時期別の CRS の発現状況は、表 14 のとおりであった。

表 14 Tal/Tec 投与時期別の CRS の発現状況 (RedirecTT-1 試験第 II 相パート)

	CRS の発現例/Tal/Tec 投与例 (%)					
	漸増用量 1	漸増用量 2	漸増用量 3	第 1 サイクル		第 2 サイクル以降
				第 1 日目	第 15 日目	
全 Grade	40/90 (44.4)	51/90 (56.7)	24/90 (26.7)	4/89 (4.5)	1/75 (1.3)	1/83 (1.2)
Grade 1	34/90 (37.8)	41/90 (45.6)	20/90 (22.2)	2/89 (2.2)	1/75 (1.3)	1/83 (1.2)
Grade 2	6/90 (6.7)	10/90 (11.1)	4/90 (4.4)	2/89 (2.2)	0	0

また、RedirecTT-1 試験第 II 相パートにおける Tal/Tec 投与後に CRS を発現した患者における、Tal/Tec 投与から CRS 発現までの時期は、表 15 のとおりであった。

表 15 Tal/Tec 投与後に CRS を発現した患者における Tal/Tec 投与から CRS 発現までの時期 (RedirecTT-1 試験第 II 相パート)

Tal/Tec の投与時期	例数*1	Tal/Tec 投与から CRS 発現までの期間*2 (例 (%))			
		24 時間以内	24~48 時間	48~72 時間	72 時間超
漸増用量 1	38	12 (31.6)	24 (63.2)	2 (5.3)	0
漸増用量 2	48	15 (31.3)	30 (62.5)	3 (6.3)	0
漸増用量 3	23	10 (43.5)	12 (52.2)	1 (4.3)	0
第 1 サイクル 第 1 日目	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0	0
第 1 サイクル 第 15 日目	1	0	0	0	1 (100)
第 2 サイクル以降	0	0	0	0	0

\*1: Tal/Tec 投与の各回投与後に各事象を発現した患者の例数、\*2: 同一患者で Tal/Tec 投与の各回の投与後に CRS を複数回発現した場合は、投与後に発現した初回の事象が集計された

## ② CRS に対する前投与及び管理方法について

RedirecTT-1 試験では、CRS に対する前投与として治験実施計画書において以下の旨が設定されていた。

漸増用量及び初回治療用量の投与時に、下記の前投薬を行う<sup>15)</sup>。

- DEX 16 mg (又は同等の薬剤) を、Tal/Tec 投与の 1~3 時間前に経口又は静脈内投与
- ジフェンヒドラミン 25~50 mg (又は同等の薬剤) を、Tal/Tec 投与の 60 (±15) 分前に経口又は静脈内投与
- アセトアミノフェン 650~1000 mg を、Tal/Tec 投与の 60 (±15) 分前に経口又は静脈内投与

<sup>15)</sup> Tal と Tec の投与間隔が 4 時間以上空いた場合には、二つ目の治験薬の投与前に、DEX 8 mg (又は同等の薬剤)、ジフェンヒドラミン 25 mg (又は同等の薬剤) 及びアセトアミノフェン 650~1000 mg の投与が許容された。

また、RedirecTT-1 試験における CRS の管理は、Tal 及び Tec 単独投与の MonumentAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験と同様の CRS 管理ガイダンスに従い実施することとされた (Tal 審査報告書及び Tec 審査報告書参照)。

### ③ 入院管理について

RedirecTT-1 試験では、漸増投与及び初回治療用量の各投与日において、Tal/Tec 投与開始後少なくとも 48 時間は入院下での観察を行う旨が設定されていた。また、Grade 2 又は 3 の CRS が発現した場合には、次の 2 回の Tal/Tec 投与時に少なくとも 48 時間は入院下での観察を行う旨が設定されていた<sup>16)</sup>。

申請者は、上記の内容等を踏まえ、CRS の管理について、以下のように説明している。

Tal/Tec の投与方法の工夫 (段階的な増量)、副腎皮質ホルモン剤等の前投与、CRS 管理ガイダンス策定等の安全対策を講じて臨床試験を実施した結果、Tal/Tec 投与は忍容可能であったことから、Tal 及び Tec の現行の添付文書及び資材で注意喚起されている内容と同様の、臨床試験に準じた CRS に対する前投与、管理方法等について引き続き情報提供する。

また、入院管理の必要性について、Tal/Tec 投与についても、再発又は難治性の MM に対する Tal 単独及び Tec 単独投与と同じく、漸増期及び初回治療用量の投与時に CRS の発現割合が高かったことから、少なくとも漸増期及び初回治療用量 (Tal 0.8 mg/kg 及び Tec 3.0 mg/kg) の投与後 48 時間は入院管理を必須とし、それ以降の投与時についても、患者の状態を踏まえ入院下での管理の必要性を慎重に検討する旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.3.3 神経学的事象 (ICANS 含む)

申請者は、Tal/Tec 投与による神経学的事象 (ICANS 含む) について、以下のように説明している。

#### ① 神経学的事象 (ICANS 含む) の発現状況

ICANS に関連する有害事象として、MedDRA PT の「免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群」に加え、MedDRA SOC の「神経系障害」及び「精神障害」に該当する PT も含めて集計した。また、RedirecTT-1 試験第 II 相パートでは、ASTCT の定義 (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38) を用いて、ICANS の Grade を決定することとされた。

RedirecTT-1 試験第 II 相パートにおける神経学的事象 (ICANS 含む) の発現状況は、表 16 及び表 17 のとおりであった。なお、複数例に認められた死亡に至った神経学的事象及び投与中止に至った神経学的事象は認められなかった。

<sup>16)</sup> CRS とは別に、Grade 2 又は 3 の ICANS の発現後は、次の 2 回の本薬投与時は少なくとも 48 時間入院下での観察を、Grade 3 の全身性投与関連反応及び 72 時間以上持続する Grade 3 の注射部位反応の発現後は、次の Tal/Tec 投与時は少なくとも 24 時間入院下での観察を行う旨が設定されていた。

表 16 神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況\*（RedirecTT-1 試験、2025 年 7 月 18 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)			
	第Ⅱ相パート 90 例		第Ⅰ相パート RP2R 投与 44 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経学的事象（ICANS 含む）	83 (92.2)	15 (16.7)	34 (77.3)	1 (2.3)
味覚不全	63 (70.0)	0	15 (34.1)	0
頭痛	17 (18.9)	0	10 (22.7)	0
不眠症	12 (13.3)	0	3 (6.8)	0
ICANS	11 (12.2)	2 (2.2)	2 (4.5)	0
味覚消失	6 (6.7)	0	6 (13.6)	0
錯感覚	5 (5.6)	0	5 (11.4)	0
無嗅覚	3 (3.3)	0	5 (11.4)	0

\*：全 Grade の発現割合が 10%以上の有害事象

表 17 重篤な神経学的事象（ICANS 含む）等の発現状況\*（RedirecTT-1 試験、2025 年 7 月 18 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	第Ⅱ相パート 90 例	第Ⅰ相パート RP2R 投与 44 例
	重篤な神経学的事象	13 (14.4)
ICANS	6 (6.7)	0
脳症	2 (2.2)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な神経学的事象	6 (6.7)	0
ICANS	6 (6.7)	0
休薬に至った神経学的事象	17 (18.9)	10 (22.7)
味覚不全	8 (8.9)	5 (11.4)
ICANS	6 (6.7)	2 (4.5)
味覚障害	1 (1.1)	3 (6.8)

\*：複数例に認められた事象

RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおいて、重篤かつ Grade 3 以上の神経学的事象（ICANS 含む）を発現した患者の詳細は、表 18 のとおりであった。

表 18 重篤かつ Grade 3 以上の神経学的事象（ICANS 含む）を発現した患者一覧（RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パート）

年齢	性別	PT	Grade	因果関係	発現日 *1	発現時期*2	持続期間	投与変更	神経学的事象に対して行った主な治療	転帰
6	男	脳出血	3	なし	21	1/1	5	なし	血小板輸血等	未回復
		脳出血	5	なし	25	1/1	1	—	—	死亡
4	男	脊髄圧迫	4	なし	29	1/15	—	なし	放射線照射	未回復
6	男	全身性強直性 間代性発作	3	なし	351	13/1	—	なし	不明	未回復
6	男	うつ病	4	なし	230	5/15	—	なし	オピオイド拮抗薬	未回復
7	女	末梢性 運動ニューロパチー	3	あり	8	漸増用量 2	30	休薬	なし	回復
4	男	ICANS	3	あり	15	1/1	—	なし	副腎皮質ホルモン剤	未回復
7	男	脳梗塞	3	なし	155	6/1	29	休薬	抗凝固薬	回復
		ICANS	3	あり	16	漸増用量 3	5	なし	副腎皮質ホルモン剤	未回復
4	男	ICANS	4	あり	20	漸増用量 3	2	中止	抗痙攣薬等	回復

\*1：Tal/Tec 投与開始日からの発現時期（日目）、\*2：神経学的事象（ICANS 含む）を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期（日目）（第 1 サイクル第 1 日目より前（治療用量投与前）に発現した場合は発現時の用量

RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおいて、神経学的事象（ICANS を含む）及び ICANS を発現した患者における Tal/Tec 投与から初回の事象発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 11.0（1～250）日及

び 8.0 (2~16) 日であった。さらに、Tal/Tec 投与後に ICANS を発現した患者における Tal/Tec 投与から ICANS 発現までの時期は、表 19 のとおりであった。

表 19 Tal/Tec 投与後に ICANS を発現した患者における Tal/Tec 投与から ICANS 発現までの時期 (RedirecTT-1 試験第 II 相パート)

Tal/Tec の投与時期	例数*1	Tal/Tec 投与から ICANS 発現までの期間*2 (例 (%))			
		24 時間以内	24~48 時間	48~72 時間	72 時間超
漸増用量 1	2	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)
漸増用量 2	3	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0
漸増用量 3	7	3 (42.9)	2 (28.6)	0	2 (28.6)
第 1 サイクル 第 1 日目	2	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0
第 1 サイクル 第 15 日目	0	0	0	0	0
第 2 サイクル以降	0	0	0	0	0

\*1: Tal/Tec 投与の各回投与後に各事象を発現した患者の例数、\*2: 同一患者で Tal/Tec 投与の各回の投与後に ICANS を複数回発現した場合は、投与後に発現した初回の事象が集計された

## ② ICANS の管理方法について

RedirecTT-1 試験第 II 相パートにおける ICANS の管理は、Tal 及び Tec 単独投与の MonumenTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験と同様の ICANS 管理ガイダンスに従い実施することとされた (Tal 審査報告書及び Tec 審査報告書参照)。

申請者は、上記の内容等を踏まえ、ICANS の管理について、以下のように説明している。

ICANS 管理ガイダンス等の安全対策を講じて臨床試験を実施した結果、Tal/Tec 投与は忍容可能であったことから、Tal 及び Tec の現行の添付文書及び資材で注意喚起されている内容と同様の、臨床試験に準じた ICANS のモニタリング、管理方法等について引き続き情報提供する。

また、Tec の初回承認時には神経学的事象 (ICANS を含む) として、錯乱状態等が生じる可能性があることから、Tec の添付文書において Tec 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に注意喚起していたが、RedirecTT-1 試験において ICANS は第 1 サイクル第 1 日目までに発現していたことを踏まえ、漸増期の各投与後 48 時間まで及び神経学的症状があらわれている間は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意喚起を変更する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験に準じた ICANS のモニタリング、管理方法等の内容について、添付文書及び資材で引き続き注意喚起する旨の申請者の説明を了承した。一方で、Tec 投与時の自動車の運転等危険を伴う機械の操作に係る注意喚起については、下記の点から、引き続き Tec 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に注意喚起することが適切と考える。

- Tec を単独投与した MajesTEC-1 試験では第 1 サイクル第 2 日目以降にも ICANS の発現が複数例で認められていること (Tec 審査報告書)
- RedirecTT-1 試験第 II 相パートにおいて ICANS は第 1 サイクル第 2 日目以降には認められていないものの、神経学的事象は第 1 サイクル第 2 日目以降も認められていること

## 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本申請において、Tal 及び Tec の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、以下のように設定された (現行の内容に下線部追加)。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Tal	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）	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬による治療は、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。<u>Tec と併用する場合は、髄外性形質細胞腫を有する患者を対象とすること。</u></li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。</li> </ul>
Tec	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）	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬による治療は、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。<u>Tal と併用する場合は、髄外性形質細胞腫を有する患者を対象とすること。</u></li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、Tal及びTecの効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は変更せず、以下のように設定することが適切であると判断した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Tal	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）	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬による治療は、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。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。</li> </ul>
Tec	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）	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬による治療は、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。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。</li> </ul>

#### 7.R.4.1 Tal/Tec 投与の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン<sup>17)</sup>において、再発又は難治性の MM に対する Tal/Tec 投与に関する記載は、以下のとおりであった。なお、血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書<sup>18)</sup>における記載は認められなかった。

##### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.5.2026) : 3 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して、特定の状況下で Tal/Tec 投与が治療選択肢の一つである。

また、EMD を有する再発又は難治性の MM に対する治療に関する国内外の代表的な診療ガイドライン<sup>17)</sup>並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書<sup>18)</sup>における記載は、以下のとおりであった。

##### <診療ガイドライン>

<sup>17)</sup> 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版（日本血液学会編）、多発性骨髄腫の診療指針 2024 第 6 版（日本骨髄腫学会編）、NCCN ガイドライン (v.5.2026)、EHA-EMN ガイドライン (Nat Rev Clin Oncol 2025; 22: 680-700) 及び米国 NCI-PDQ Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (2025 年 4 月 25 日版)

<sup>18)</sup> 血液専門医テキスト改訂第 4 版（日本血液学会編、2023）、新臨床腫瘍学改訂第 7 版（日本臨床腫瘍学会編、2024）、Williams Hematology, 10<sup>th</sup> Edition (McGraw Hill Medical, 2021, USA)、Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12<sup>th</sup> Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA) 及び Wintrobe's Clinical Hematology, 15<sup>th</sup> Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA)

- NCCN ガイドライン (v.5.2026) : 悪性度の高い EMD を含む特定の状況下において、DEX、サリドマイド、シスプラチン、ドキシゾルビシン、シクロホスファミド水和物及びエトポシドの併用 (VTD-PACE) 投与が治療選択肢の一つである。
- 多発性骨髄腫の診療指針：多発性の EMD を有する場合に、古典的な化学療法薬を含む救援療法が有効な場合もある。

申請者は、Tal/Tec 投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

再発又は難治性の MM に対する治療は、国内外の診療ガイドラインでは、IMiDs、PI、抗 CD38 モノクローナル抗体製剤のうち 2 剤以上を併用する治療レジメンが推奨されている (造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版 (日本血液学会編) 等)。また、近年、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤による前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して二重特異性抗体を有効成分とする医薬品が開発され、良好な奏効率が示されている。一方で、EMD を有する MM に対する治療は、EMD の病勢コントロールのために化学療法や局所放射線療法を併用する場合を除き、他の MM と同様の治療戦略が選択されるものの、全体集団と比較して EMD を有する再発又は難治性の MM に対する奏効率は低い (HemaSphere 2023; 7: e16622f0、N Engl J Med 2022; 387: 2232-44 等)。

以上の状況において、EMD を有し、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした RedirecTT-1 試験第 II 相パートにおいて、Tal/Tec 投与の臨床的有用性が認められたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、RedirecTT-1 試験第 II 相パートの対象とされた EMD を有し、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して、Tal/Tec 投与は新たな治療選択肢になると考える。

また、申請者は、本邦において再発又は難治性の MM に係る効能・効果を有する他の治療との使い分けについて、以下のように説明している。

IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤による前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して、①IMiDs、PI、DEX のうち 2 剤以上を併用する治療レジメン、②二重特異性抗体 (エルラナタマブ、Tal 及び Tec) 及び③CAR-T 療法 (イデカブタゲン ビクルユーセル及びシルタカブタゲン オートルユーセル) が本邦において承認されている。Tal/Tec 投与と上記治療との使い分けについては、患者の状態を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものと考えられるものの、EMD を有する再発又は難治性の MM 患者において、①についてはメタアナリシスの結果から既存の治療レジメンによる奏効率は 20%程度であること (Ann Hematol 2025; 104: 6263-74)、及び②については二重特異性抗体の単独投与による奏効率は 40%程度であること (HemaSphere 2023; 7: e16622f0) から、①及び②の治療よりも Tal/Tec 投与が優先的に使用されると考える。また、③については、CAR-T 療法は製造に時間を要することや実施可能施設が限られていることを踏まえると、CAR-T 療法の実施が困難な患者又は CAR-T 療法に適さない患者に対して、Tal/Tec 投与が優先されるものと考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Tal/Tec 投与の臨床的位置付けに関する申請者の説明を了承した。一方、他の治療選択肢との使い分けについては、EMD を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に Tal/Tec 投与と他の治療選択肢との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点で Tal/Tec 投与と他の治療選択肢との使い分けは不明であり、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師により、各治療

の作用機序や安全性プロファイル等を考慮した上で、個々の患者の状態等に応じて適切な治療が選択されるものとする。

#### 7.R.4.2 Tal/Tec 投与の効能・効果及び投与対象について

申請者は、Tal/Tec 投与の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおいて、EMD を有し、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体モノクローナル抗体製剤による前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者が対象とされ、Tal/Tec 投与の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。

したがって、Tal/Tec 投与が推奨されるのは、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む標準的な治療が無効又は治療後に再発した MM 患者のうち、EMD を有する患者と考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨をそれぞれ注意喚起した上で、Tal 及び Tec の効能・効果は既承認の効能・効果から変更せず、「再発又は難治性の多発性骨髄腫 (標準的な治療が困難な場合に限る)」と設定した。

##### ○Tal

<効能・効果に関連する注意> (現行の内容に下線部追加)

- 本薬による治療は、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。Tec と併用する場合は、髄外性形質細胞腫を有する患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。

##### ○Tec

<効能・効果に関連する注意> (現行の内容に下線部追加)

- 本薬による治療は、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。Tal と併用する場合は、髄外性形質細胞腫を有する患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、Tal/Tec 投与に係る内容については、用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切と考えることから、Tal 及び Tec の効能・効果に関連する注意の項を変更する必要はないと判断した。

#### 7.R.5 用法・用量について

本申請において、Tal 及び Tec の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた (現行の内容から取消線部削除、下線部追加)。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Tal	<p>通常、成人にはトアルクエタマブ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法で投与する。<u>テクリスタマブ（遺伝子組換え）との併用投与の場合、B 法で投与する。</u></p> <p>A 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4 mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。</p> <p>B 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg、0.8 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。<u>なお、テクリスタマブ（遺伝子組換え）との併用投与の場合、継続投与期の初回投与を起点に、23 週目以降は投与間隔を 4 週間間隔とすることができる。15 週目以降で最良部分奏効以上の奏効が得られている場合、その時点から 4 週間間隔とすることができる。</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><del>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。</del></li> <li>CRS を軽減させるための前投与について（既承認の内容と同一）</li> <li>副作用発現時の休薬・中止について（既承認の内容と同様）</li> <li>休薬後に本薬を再開する場合の本薬の用量及び前投与薬について</li> </ul>
Tec	<p>通常、成人にはテクリスタマブ（遺伝子組換え）として、<u>A 法又はトアルクエタマブ（遺伝子組換え）との併用においては B 法で投与する。</u></p> <p>A 法：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。</p> <p>B 法：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、3.0 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、3.0 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。なお、継続投与期の初回投与を起点に、23 週目以降は投与間隔を 4 週間間隔とすることができる。15 週目以降で最良部分奏効以上の奏効が得られている場合、その時点から 4 週間間隔とすることができる。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><del>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。</del></li> <li>継続投与期は、最低 5 日を空けて本薬を投与すること。</li> <li>CRS を軽減させるための前投与について（既承認の内容と同一）</li> <li>副作用発現時の休薬・中止について（既承認の内容と同一）</li> <li>休薬後に本薬を再開する場合の本薬の用量及び前投与薬について</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、本申請に係る Tal 及び Tec の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した（現行の内容から取消線部削除、下線部追加）。

#### ○Tal

##### <用法・用量>

通常、成人にはトアルクエタマブ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法で投与する。テクリスタマブ（遺伝子組換え）との併用の場合、B 法で投与する。

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

B 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg、0.8 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。なお、テクリスタマブ（遺伝子組換え）との併用の場合、継続投与期の初回投与を起点に、23 週目以降は投与間隔を 4 週間間隔とすることができる。15 週目以降で最良部分奏効以上の奏効が認められている場合、その時点から 4 週間間隔とすることができる。

<用法・用量に関連する注意>

- EMDを有する場合には、Tec と併用することができる。
- 他Tec 以外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。
- 本薬投与による CRS を軽減させるため、漸増期の投与については、本薬投与開始 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。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本薬を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

副作用		重症度 <sup>注)</sup>	処置
CRS		Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
		Grade 3 (初発)	回復するまで休薬する。48 時間以上持続する場合は投与を中止する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
ICANS		Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで休薬する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
ICANS を除く神経毒性		Grade 1	回復するまで休薬する。
		Grade 2 又は 3 (初発)	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
感染症	漸増期	全 Grade	回復するまで休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
血液学的毒性	<用法共通>		
		発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上になり、解熱するまで休薬する。
		ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで休薬する。
	<単独投与の場合>		
		好中球数が 500/ $\mu$ L 未満	好中球数が 500/ $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
		血小板数が 25,000/ $\mu$ L 未満	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上になり、出血が治まるまで、休薬する。
		血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 以下で、かつ出血を伴う	
	<Tec との併用の場合>		
		好中球数が 500/ $\mu$ L 未満	好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
		好中球数が 1,000/ $\mu$ L 未満で、かつ感染症を伴う	
	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 未満	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上になるまで休薬する。	
	血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満、かつ出血を伴う	血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上になり、出血が治まるまで、休薬する。	
口腔毒性	全 Grade	回復するまで休薬すること、又は、投与頻度を減らすこと (週 1 回投与から 2 週に 1 回投与、2 週に 1 回ではなく 4 週に 1 回) を検討する。	
その他の非血液学的毒性	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下又はベースラインに改善するまで休薬する。	

注) CRS 及び ICANS の Grade は ASTCT2019 に準じ、CRS 及び ICANS 以外の副作用の Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

- 副作用等の理由による休薬後に本薬を再開する場合は、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。CRS 発現による休薬の場合は、本薬投与開始 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。CRS 発現以外による休薬の場合は、下表を参考に前投与を行うこと。

休薬後に再開する場合の用量

	休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
A 法	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	治療用量 (0.4 mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.4 mg/kg) で投与する。
		5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	<単独投与の場合>		
漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
漸増用量 3 (0.4 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	1 週間 (7 日) を超え、5 週間 (35 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
治療用量 (0.8 mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する。	
	5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
<Tec との併用の場合>			
漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
漸増用量 3 (0.4 mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
治療用量 (0.8 mg/kg)	6 週間 (42 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する。	
	6 週間 (42 日) を超え、10 週間 (70 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	10 週間 (70 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	

注) 本薬投与開始 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。

○Tec

<用法・用量>

<単独投与の場合>

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。

〈トアルクエタマブ（遺伝子組換え）との併用の場合〉

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、3 mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、3 mg/kgを2週間間隔で皮下投与する。なお、継続投与期の初回投与を起点に、23週目以降は投与間隔を4週間間隔とすることができる。15週目以降で最良部分奏効以上の奏効が認められている場合、その時点から4週間間隔とすることができる。

〈用法・用量に関連する注意〉

〈用法共通〉

- 本薬投与によるCRSを軽減させるため、漸増期の投与については、本薬投与開始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。

〈単独投与の場合〉

- 継続投与期は、最低5日を空けて本薬を投与すること。
- 本薬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薬を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

副作用	重症度 <sup>注)</sup>	処置	
CRS	Grade 1 又は 2	回復するまで本薬を休薬する。	
	Grade 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。48時間以上持続する場合は本薬の投与を中止する。	
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。	
ICANS	Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。	
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。	
血液学的毒性	好中球数が 500/μL 未満	好中球数が 500/μL 以上になるまで本薬を休薬する。	
	発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/μL 以上になり、解熱するまで本薬を休薬する。	
	ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで本薬を休薬する。	
	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、本薬を休薬する。	
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで本薬を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで本薬を休薬する。
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薬を休薬する。	

注) CRS 及び ICANS 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。

- 副作用等の理由による休薬後に本薬を再開する場合は、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。CRS 発現による休薬の場合は、本薬投与開始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。CRS 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 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
治療用量 (1.5 mg/kg)	9 週間 (63 日) 未満以内の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する。
	9 週間 (63 日) 以上 <sup>注)</sup> を超え、16 週間 (112 日) 未満以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	16 週間 (112 日) 以上 <sup>注)</sup> を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。

注) 本薬投与開始 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。

〈Tal との併用の場合〉

- EMD を有する場合には、Tal と併用することができる。
- 他-Tal 以外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。
- 本薬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薬を休薬又は中止すること。

**副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準**

副作用	重症度 <sup>注)</sup>	処置
CRS	Grade 1 又は 2	回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。48 時間以上持続する場合は本薬の投与を中止する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。
ICANS	Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。
血液学的毒性	好中球数が 500/μL 未満 好中球数が 1,000/μL 未満で、かつ感染症を伴う	好中球数が 1,000/μL 以上になるまで本薬を休薬する。
	発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/μL 以上になり、解熱するまで本薬を休薬する。
	ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで本薬を休薬する。
	血小板数が 25,000/μL 未満	血小板数が 25,000/μL 以上になるまで本薬を休薬する。
	血小板数が 50,000/μL 未満、かつ出血を伴う	血小板数が 50,000/μL 以上になり、出血が治まるまで、本薬を休薬する。
感染症	漸増期	全 Grade
	継続投与期	Grade 3 又は 4
その他の非血液学的毒性	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下又はベースラインに改善するまで本薬を休薬する。

注) CRS 及び ICANS 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。

- 副作用等の理由による休薬後に本薬を再開する場合は、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。CRS 発現による休薬の場合は、本薬投与開始 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。CRS 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 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (1.5 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 3 (1.5 mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
治療用量 (3 mg/kg)	6 週間 (42 日) 以内の休薬	治療用量 (3 mg/kg) で投与する。
	6 週間 (42 日) を超え、10 週間 (70 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	10 週間 (70 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。

注) 本薬投与開始 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。

**7.R.5.1 Tal/Tec 投与の用法・用量について**

申請者は、①Tal 及び Tec の用法・用量及び②投与間隔の延長について、以下のように説明している。

① Tal 及び Tec の用法・用量について

RedircTT-1 試験第 II 相パートの用法・用量は、下記の検討等に基づき、漸増投与 (Tal 0.01、0.06 及び 0.4 mg/kg 並びに Tec 0.06、0.3 及び 1.5 mg/kg) 後に、1 サイクルを 28 日間とし、Tal 0.8 mg/kg 及び Tec 3.0 mg/kg を Q2W で皮下投与 (0.8Q2W 及び 3.0Q2W) することとされた。

- RedircTT-1 試験第 I b 相のパート 1 において、QW 投与については Tal 及び Tec の各単独投与で既承認の 0.4 mg/kg QW 及び 1.5 QW を併用した DL3 まで、Q2W 投与については Tal では単独投与で既承認の 0.8Q2W、Tec では 1.5QW と同程度の曝露量が期待できる用法・用量として 3.0Q2W で投与する DL5 まで忍容性が確認されたことから、第 I b 相のパート 2 では、DL3 及び DL5 を検討用法・用量として設定した<sup>19)</sup>。第 I b 相のパート 1 及びパート 2 を併せて評価した結果、以下の結果が得られたことから、リスク・ベネフィットの観点から DL5 が良好と判断した。
  - DL5 において、DL1～DL4 と比較して EMD を有する再発又は難治性の MM 患者における良好な有効性<sup>20)</sup> が認められたこと
  - RedircTT-1 試験第 I b 相パートの DL5 は忍容可能であり<sup>21)</sup>、DL1～DL4 と比較して安全性の懸念が認められなかったこと<sup>22)</sup>
- RedircTT-1 試験第 I b 相パートの DL5 では、Tal の漸増用量は 0.01、0.06、0.3 及び 0.8 mg/kg とされたものの、既承認の Tal の単独投与では、0.4QW 投与の漸増用量が 0.01、0.06 及び 0.4 mg/kg と設定されたことから、投与過誤のリスクを考慮して、0.8Q2W 投与の漸増用量も 0.01、0.06、0.4 及び 0.8 mg/kg と設定されたこと (Tal 審査報告書) を踏まえ、同一の漸増用量 (0.01、0.06、0.4 及び 0.8 mg/kg) とするのが適切と考えたこと

上記の設定に基づき、RedircTT-1 試験第 II 相パートを実施した結果、Tal/Tec 投与の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、当該試験に基づき Tal 0.8Q2W 及び Tec 3.0Q2W を申請用

<sup>19)</sup> DL6 は第 II 相パート開始後に探索的に実施された。

<sup>20)</sup> 第 I b 相パートの EMD を有する患者における DL1、DL2、DL3、DL4 及び DL5 の奏効率は、それぞれ 33.3% (1/3 例)、100% (1/1 例)、55.6% (5/9 例)、50.0% (2/4 例) 及び 61.1% (11/18 例) であった。

<sup>21)</sup> DL5 において、同一症例における 3 件の DLT (非重篤な Grade 4 の血小板減少 3 件) が認められたが、休薬により回復し、Tal/Tec 投与の継続が可能であった。

<sup>22)</sup> 第 I b 相パートの患者における DL1、DL2、DL3、DL4 及び DL5 の Grade 5 の有害事象の発現割合は、それぞれ 33.3% (2/6 例)、20.0% (1/5 例)、25.0% (7/28 例)、18.2% (2/11 例) 及び 13.6% (6/44 例) であった。

法・用量として設定した。

## ② 投与間隔の延長

RedirecTT-1 試験の第 I b 相パート及び第 II 相パートでは、継続投与期において、奏効が持続している患者における投与間隔の延長は、それぞれ以下のとおり設定された。

- RedirecTT-1 試験の第 I b 相パートでは、Tal/Tec 投与により奏効が得られた患者においては、腫瘍量減少により高いエフェクター/ターゲット比が期待でき、投与間隔を延長しても奏効の維持が可能と予想されたことに加えて、投与間隔延長による患者負担の軽減を考慮して、PR 以上の奏効が認められた場合に、医師の判断により第 5 サイクル以降、QW 投与は Q2W 投与に、Q2W 投与は Q4W 投与にそれぞれ変更できる規定とされた。
- RedirecTT-1 試験の第 II 相パートでは、下記の点から、医師の判断により第 7 サイクル以降 Tal 及び Tec の投与間隔を Q4W に変更することが可能とされ、また、VGPR 以上の奏効が認められている場合は、医師の判断により第 5 サイクル以降 Tal 及び Tec の投与間隔を Q4W に変更できる規定とされた。
  - PK シミュレーションの結果、Tal 及び Tec のいずれにおいても、Q4W に変更後も曝露量の中央値は、目標濃度である *ex vivo* 細胞傷害性アッセイで確認された最大 EC<sub>90</sub> 値を上回ると予測され、低腫瘍環境下では、Q4W 投与でも十分な有効性が期待できると考えたこと
  - 第 I b 相パートの予備的な有効性の成績から、第 7 サイクルまで Tal/Tec 投与を継続している場合には、多くの患者が低腫瘍環境下にあると想定されたこと
  - 第 II 相パートでは第 I b 相パートより高リスクの EMD を有する再発又は難治性の MM 患者を対象としたことから、第 I b 相パートの PR 以上の奏効より保守的な設定とすることが必要と考え、VGPR 以上の奏効を達成した場合であれば既に低腫瘍量環境下にあり、第 7 サイクル開始を待つことなく Q4W 投与に変更しても有効性は維持されると考えたこと

RedirecTT-1 試験第 II 相パートで、第 4 サイクルまでに VGPR 以上の奏効が得られ、第 5 サイクル以降も投与が継続された 38 例のうち、投与間隔を Q2W から Q4W に変更した患者及び Q2W で投与を継続した患者はそれぞれ 33 例<sup>23)</sup> 及び 5 例であり、投与間隔変更後に、VGPR 以上の奏効の持続時間及び VGPR を維持できなかった患者数は、表 20 のとおりであった。Q4W に延長した場合も、頻回な早期再発は認められず、治療効果が維持されることが示唆された。

表 20 第 4 サイクルまでに VGPR 以上の奏効が得られた後に投与間隔を Q4W に変更した患者及び Q2W で継続した患者  
(RedirecTT-1試験 (2025年3月18日データカットオフ) \*1)

	RedirecTT-1試験第 II 相パート	
	Q4W変更 33例	Q2W継続 5例
変更後のVGPR以上の奏効の持続時間の中央値 [最小値, 最大値] (カ月) *1	11.5 [0.3, 15.0*2]	—*3
VGPR以上の奏効を維持できなかった患者数 (%)	10例 (30.3%)	4例 (80%)

\*1: 投与間隔変更後からの追跡期間 (中央値 [最小値, 最大値]) は 7.7 [0.4~15.0] カ月、\*2: 打ち切り、\*3: 最終サイクルは 5、5、6 及び 9 サイクルであった、—: 該当せず

<sup>23)</sup> 第 5 又は第 6 サイクルから変更した患者は 24 例であり、第 7 サイクル以降に変更した患者は 9 例であった。

また、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートで、第7サイクルまで Q2W で投与を継続した 32 例のうち、第7サイクル以降に投与間隔を Q2W から Q4W に変更した患者及び Q2W で投与を継続した患者は 29 例及び 3 例であり、投与間隔変更時の効果判定は sCR 5 例、CR 4 例、VGPR 9 例、PR 8 例、PR 未満 3 例であり、投与間隔を変更するまでの期間、投与間隔変更後の奏効の持続時間及び奏効を維持できなかった患者数の結果は、表 21 のとおりであり、変更後も多くの患者で奏効を維持していた。

表 21 第7サイクル以降に投与間隔を Q4W に変更した及び Q2W で継続した患者患者 (RedirecTT-1 試験 (2025 年 3 月 18 日データカットオフ) \*1)

	RedirecTT-1試験第Ⅱ相パート	
	29例*2	3例
Tal/Tec投与開始から投与間隔を変更までの期間の中央値 [最小値, 最大値] (カ月)	7.1 [5.7, 11.5]	—
変更後の奏効の持続時間の中央値 [最小値, 最大値] (カ月) *3	NE [0.3, 10.4*4]	—
奏効を維持できなかった患者数 (%)	3例 (11.5%) *5	3例 (100%) *6

\*1: 初回投与後からの追跡期間 (中央値 [最小値, 最大値]) は 13.9 [8.3\*4, 16.4] カ月、投与間隔変更後からの追跡期間 (中央値 [最小値, 最大値]) は 5.9 [1.1\*4~10.4] カ月、\*2: 投与間隔変更時に PR 以上の奏効が得られていた 26 例及び PR 未満の奏効であった 3 例を含む、\*3: 投与間隔変更時に PR 以上の奏効が得られていた 26 例における持続期間、\*4: 打ち切り、\*5: 投与間隔変更以降に有効性が悪化した患者数、\*6: 第7サイクル以降に有効性が悪化した患者数、—: 該当せず

以上の検討結果等を踏まえ、Tal 及び Tec の申請用法・用量において、第7サイクルの開始時点 (継続投与の初回投与から 23 週目) 以降から投与間隔を Q2W から Q4W に変更できる旨、及び VGPR 以上の奏効が得られている場合には第5サイクルの開始時点 (継続投与の初回投与から 15 週目) 以降から投与間隔を Q2W から Q4W に変更できる旨を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、以下の点について適切に対応する必要があると判断した。

- Tec について、単独投与と Tal との併用では用法・用量が異なることから、単独投与時と Tal 併用時に分けて記載すること
- Tal 及び Tec について、EMD を有する場合は併用可能であること (7.R.4 参照)、並びにそれぞれ Tec 及び Tal 以外との抗悪性腫瘍剤の併用についての有効性及び安全性が確立していない旨を添付文書の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起すること
- Tal 及び Tec の投与間隔を Q2W から Q4W に変更する患者と Q2W で継続する患者でランダム化し、比較した試験は実施されていないことから、下記の成績について、資材等で医療現場に適切に情報提供すること
  - 第4サイクルまでに VGPR 以上の奏効が得られた後に投与間隔を Q4W に変更した患者における、変更後の VGPR 以上の奏効の持続時間及び奏効を維持できなかった患者の割合
  - 第7サイクル以降に投与間隔を Q4W に変更した患者における、変更後の奏効の持続時間及び奏効を維持できなかった患者の割合

以上より、Tal 及び Tec の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記のとおり設定することが適切であると判断した (現行の内容から取消線部削除、下線部追加)。

## ○Tal

### <用法・用量>

通常、成人にはトアルクエタマブ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法で投与する。テクリスタマブ（遺伝子組換え）との併用の場合、B 法で投与する。

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

B 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg、0.8 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。なお、テクリスタマブ（遺伝子組換え）との併用の場合、継続投与期の初回投与を起点に、23 週目以降は投与間隔を 4 週間間隔とすることができる。15 週目以降で最良部分奏効以上の奏効が認められている場合、その時点から 4 週間間隔とすることができる。

### <用法・用量に関連する注意>

- EMD を有する場合には、Tec と併用することができる。
- 他-Tec 以外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。

## ○Tec

### <用法・用量>

#### <単独投与の場合>

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。

#### <トアルクエタマブ（遺伝子組換え）との併用の場合>

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、3 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、3 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。なお、継続投与期の初回投与を起点に、23 週目以降は投与間隔を 4 週間間隔とすることができる。15 週目以降で最良部分奏効以上の奏効が認められている場合、その時点から 4 週間間隔とすることができる。

### <用法・用量に関連する注意>

#### <Tal との併用の場合>

- EMD を有する場合には、Tal と併用することができる。
- 他-Tal 以外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.R.5.2 Tal 及び Tec の休薬・中止について

申請者は、副作用発現時の Tal 及び Tec の休薬・中止基準について、以下のように説明している。

RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおいて、副作用発現時の Tal 及び Tec の休薬・中止基準を設定し、当該基準に従うことにより Tal/Tec 投与は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する注意の項

において、主に下記の変更を加えた上で、当該試験の設定に準じた休薬・中止基準を設定した。なお、Tal 及び Tec のいずれの薬剤も、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおいて減量は許容されなかった<sup>24)</sup>。

- 好中球減少について、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートでは、好中球数が 500/ $\mu$ L 未満となった場合には、好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上になるまで Tal 及び Tec を休薬する規定とされた。しかしながら、Tal/Tec 投与時の好中球減少症の発現割合は Tal 単独投与時と比較して高かったものの、Tec 単独投与時と同程度であったこと<sup>25)</sup>、及び Tal/Tec 投与時に投与中止又は死亡に至った好中球減少症は認められなかったことから、添付文書では、Tal 及び Tec の現行の休薬・中止基準と同じく、好中球数が 500/ $\mu$ L 以上になるまで休薬する旨を注意喚起することで管理可能と考えたこと
- 好中球減少について、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートでは、好中球数が 1,000/ $\mu$ L 未満で、かつ感染症（グレードを問わない）を伴った場合には、好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上になるまで Tal 及び Tec を休薬する規定とされたものの、添付文書では、感染症の休薬・中止基準に従うことで管理可能と考えたこと
- 血小板減少について、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートでは、出血を伴う Grade 3 の血小板減少（血小板数 25,000/ $\mu$ L 以上、50,000/ $\mu$ L 未満）が認められた場合には、出血が認められず、かつ血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上に回復するまで Tal 及び Tec を休薬する規定とされていたものの、Tal 又は Tec の単独投与と比較して Grade 3 又は 4 の血小板減少の発現割合の増加傾向は認められず<sup>25)</sup>、Tal 又は Tec の単独投与と比較して出血リスクが増加することは想定されないと考えたことから、添付文書では出血が認められず、かつ血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上に回復するまで休薬することを注意喚起することで管理可能と考えたこと
- ICANS 以外の神経毒性について、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートでは、Grade 1 以上の運動失調、平衡障害並びに小脳症状（小脳性運動失調、小脳症候群、ジスキネジア、測定障害、歩行障害、企図振戦、眼振及び構語障害等）が認められた場合には、Tal を休薬し、再開はメディカルモニターと協議した場合のみと規定されたが、添付文書では実臨床での運用を考慮して一定の基準が必要と考え、Tal 単独投与時と同一の基準とした。
- Grade 3 又は 4 のその他の非血液毒性について、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートでは、保守的な基準として CRS 及び ICANS 以外の Grade 3 以上の非血液学的毒性が発現した場合には、Grade 1 以下又はベースラインの状態に回復するまで Tal 及び Tec を休薬すると設定された。しかしながら、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により適切と判断される場合には Grade 2 以下に回復後に投与を再開することは許容されると考え、Tec については、現行の用量調節基準と同じく、Grade 3 又は 4 のその他の副作用が発現した場合には Grade 2 以下に回復するまで休薬することとした。

<sup>24)</sup> 第Ⅱ相パートで Tal 又は Tec の減量がそれぞれ 1/90 例（1.1%）及び 2/90 例（2.2%）で行われたものの、1 例は体重減少に基づく Tec の用量の再設定、もう 1 例は第 7 サイクル以降の Q2W から Q4W への投与間隔の変更であった。

<sup>25)</sup> ①Tal/Tec 投与した RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パート（2025 年 7 月 18 日データカットオフ）、②Tal 単独投与した MonumenTAL-1 試験の 0.8 mg Q2W 投与群（2023 年 10 月 11 日データカットオフ）及び③Tec 単独投与した MajesTEC-1 試験第Ⅱ相パート（2022 年 3 月 16 日データカットオフ）における好中球減少症及び血小板減少症の発現状況は以下のとおりであった。

- 好中球減少症：全有害事象①72.2%（65/90 例）、②28.6%（44/154 例）及び③70.9%（117/165 例）、Grade3 以上の事象：①63.3%（57/90 例）、②21.4%（33/154 例）及び③64.2%（106/165 例）
- 血小板減少症：①37.8%（34/90 例）、②29.2%（45/154 例）及び③40.0%（66/165 例）、Grade3 以上の事象：①25.6%（23/90 例）、②18.2%（28/154 例）及び③21.2%（35/165 例）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明について、好中球減少、血小板減少及びその他の非血液毒性に係る内容を除き、了承した。

一方、好中球減少及び血小板減少に関する Tal 及び Tec の休薬後の再開基準は、下記の点を考慮すると臨床試験の設定どおりとすることが適切と考える。

- Tal 及び Tec の両薬剤において、血球減少は特に注意すべき有害事象の一つであると考えること
- 休薬後の再開基準は RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートでは Tal 又は Tec の単独投与時よりも厳しい基準が設定されており、再開基準を Tal 又は Tec の単独投与と同一とした場合に、重症度が高い事象や重篤な事象の発現状況に影響を及ぼす可能性が否定できないこと
- RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートでは Grade 3 以上の血球減少の発現割合が高く<sup>25)</sup>、治験薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少（好中球減少症及び発熱性好中球減少症）が認められていること

また、その他の非血液毒性についても、Tal/Tec 投与により各単独投与時と比較して発現リスクが高まる可能性があることを考慮すると、Tec についても、少なくとも Tal との併用時は、臨床試験の設定どおり Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬することが適切と考える。

以上より、再発又は難治性の MM 患者に対する Tal/Tec 投与における副作用発現時の Tal 及び Tec の休薬・中止基準については、それぞれ下記のように設定することが適切であると判断した（現行の内容から取消線部削除、下線部追加）。

#### ○Tal

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本薬を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

副作用		重症度 <sup>注)</sup>	処置
CRS		Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
		Grade 3 (初発)	回復するまで休薬する。48 時間以上持続する場合は投与を中止する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
ICANS		Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで休薬する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
ICANS を除く神経毒性		Grade 1	回復するまで休薬する。
		Grade 2 又は 3 (初発)	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
感染症	漸増期	全 Grade	回復するまで休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
血液学的毒性	<用法共通>		
		発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上になり、解熱するまで休薬する。
		ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで休薬する。
	<単独投与の場合>		
		好中球数が 500/ $\mu$ L 未満	好中球数が 500/ $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
		血小板数が 25,000/ $\mu$ L 未満 血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 以下で、かつ出血を伴う	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上になり、出血が治まるまで、休薬する。
	<Tec との併用の場合>		
		好中球数が 500/ $\mu$ L 未満 好中球数が 1,000/ $\mu$ L 未満で、かつ感染症を伴う	好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
		血小板数が 25,000/ $\mu$ L 未満 血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満、かつ出血を伴う	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上になるまで休薬する。 血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上になり、出血が治まるまで、休薬する。
口腔毒性	全 Grade	回復するまで休薬すること、又は、投与頻度を減らすこと (週 1 回投与から 2 週に 1 回投与、2 週に 1 回ではなく 4 週に 1 回) を検討する。	
その他の非血液学的毒性	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下又はベースラインに改善するまで休薬する。	

注) CRS 及び ICANS の Grade は ASTCT2019 に準じ、CRS 及び ICANS 以外の副作用の Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

○Tec

<用法・用量に関連する注意>

<単独投与の場合>

- 本薬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薬を休薬又は中止すること。

**副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準**

副作用	重症度 <sup>注)</sup>	処置	
CRS	Grade 1 又は 2	回復するまで本薬を休薬する。	
	Grade 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。48 時間以上持続する場合は本薬の投与を中止する。	
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。	
ICANS	Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。	
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。	
血液学的毒性	好中球数が 500/ $\mu$ L 未満	好中球数が 500/ $\mu$ L 以上になるまで本薬を休薬する。	
	発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上になり、解熱するまで本薬を休薬する。	
	ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで本薬を休薬する。	
	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 未満 血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 以下、かつ出血を伴う	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上になり、出血が治まるまで、本薬を休薬する。	
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで本薬を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで本薬を休薬する。
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薬を休薬する。	

注) CRS 及び ICANS 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。

〈Tal との併用の場合〉

- 本薬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薬を休薬又は中止すること。

**副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準**

副作用	重症度 <sup>注)</sup>	処置	
CRS	Grade 1 又は 2	回復するまで本薬を休薬する。	
	Grade 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。48 時間以上持続する場合は本薬の投与を中止する。	
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。	
ICANS	Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。	
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。	
血液学的毒性	好中球数が 500/ $\mu$ L 未満 好中球数が 1,000/ $\mu$ L 未満で、かつ感染症を伴う	好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上になるまで本薬を休薬する。	
	発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上になり、解熱するまで本薬を休薬する。	
	ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで本薬を休薬する。	
	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 未満	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上になるまで本薬を休薬する。	
	血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満、かつ出血を伴う	血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上になり、出血が治まるまで、本薬を休薬する。	
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで本薬を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで本薬を休薬する。
その他の非血液学的毒性	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下又はベースラインに改善するまで本薬を休薬する。	

注) CRS 及び ICANS 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.R.5.3 Tal 及び Tec の休薬後の再開時の用量について**

申請者は、Tal 及び Tec の休薬後の再開時の用量について、以下のように説明している。

RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートにおける Tal 及び Tec の休薬後の再開時の用量について、Tal 及び Tec のいずれの薬剤も、表 22 のとおり設定されていた。

表 22 RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートにおける休薬後の再開時の用量

休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
漸増用量 1	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1
漸増用量 2	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2
漸増用量 3	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1
	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量
	5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2
治療用量	8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1
	6 週間 (42 日) 以内の休薬	治療用量
	6 週間 (42 日) を超え、10 週間 (70 日) 以内の休薬	漸増用量 2
	10 週間 (70 日) を超える休薬	漸増用量 1

上記の設定で実施された RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートにおいて、Tal 0.01、0.06、0.4 又は 0.8 mg/kg 投与及び Tec 0.06、0.3、1.5 又は 3.0 mg/kg の各投与後に休薬した患者における、休薬期間別の再開時の Tal 及び Tec の用量及び再開時の CRS の発現状況は、それぞれ表 23 及び表 24 のとおりであった。

表 23 RedircTT-1 試験第Ⅱ相パートにおける Tal 投与後の再開時における休薬期間別の Tal の再開時用量及び再開時の CRS の発現状況

休薬直前の Tal の用量	休薬期間		再開時の Tal の用量		CRS の発現*
0.01 mg/kg (漸増用量 1)	7 日以内	10 件	0.06 mg/kg	10 件	7 件 (①5 件、②2 件)
	7 日超	1 件	0.01 mg/kg	1 件	0 件
0.06 mg/kg (漸増用量 2)	7 日以内	18 件	0.4 mg/kg	18 件	6 件 (①3 件、②3 件)
	7 日超 28 日以内	2 件	0.06 mg/kg	2 件	1 件 (①0 件、②1 件)
	28 日超	0 件	-	-	-
0.4 mg/kg (漸増用量 3)	35 日以内	16 件	0.8 mg/kg	16 件	1 件 (①1 件、②0 件)
	35 日超 56 日以内	0 件	-	-	-
	56 日超	0 件	-	-	-
0.8 mg/kg (治療用量)	42 日以内	108 件	0.06 mg/kg	1 件	0 件
			0.8 mg/kg	107 件	0 件
	42 日超 70 日以内	25 件	0.06 mg/kg	19 件	0 件
			0.8 mg/kg	6 件	0 件
	70 日超	19 件	0.01 mg/kg	17 件	0 件
			0.06 mg/kg	1 件	0 件
0.8 mg/kg			1 件	0 件	

- : 該当なし、\* : 内訳 (件数) を①Grade 1、②Grade 2 の順で記載

表 24 RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおける Tec 投与後の再開時における休薬期間別の Tec の再開時用量及び再開時の CRS の発現状況

休薬直前の Tec の用量	休薬期間		再開時の Tec の用量		CRS の発現*
0.06 mg/kg (漸増用量 1)	7 日以内	10 件	0.3 mg/kg	10 件	7 件 (①5 件、②2 件)
	7 日超	1 件	0.06 mg/kg	1 件	0 件
0.3 mg/kg (漸増用量 2)	7 日以内	18 件	1.5 mg/kg	18 件	6 件 (①3 件、②3 件)
	7 日超 28 日以内	2 件	0.3 mg/kg	2 件	1 件 (①0 件、②1 件)
	28 日超	0 件	—	—	—
1.5 mg/kg (漸増用量 3)	35 日以内	17 件	1.5 mg/kg	1 件	0 件
			3.0 mg/kg	16 件	1 件 (①1 件、②0 件)
	35 日超 56 日以内	1 件	1.5 mg/kg	1 件	0 件
	56 日超	1 件	0.3 mg/kg	1 件	0 件
3.0 mg/kg (治療用量)	42 日以内	115 件	0.3 mg/kg	1 件	0 件
			3.0 mg/kg	114 件	0 件
	42 日超 70 日以内	29 件	0.3 mg/kg	20 件	0 件
			3.0 mg/kg	9 件	0 件
	70 日超	17 件	0.06 mg/kg	15 件	0 件
			0.3 mg/kg	1 件	0 件
			3.0 mg/kg	1 件	0 件

— : 該当なし、\* : 内訳 (件数) を①Grade 1、②Grade 2 の順で記載

以上の結果のとおり、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートにおいて、①Tal 及び Tec の休薬後の再開時における CRS の発現は限定的であったこと、②休薬直前の用量が漸増用量 1 又は 2 で、かつ 7 日以内の休薬で再開した場合は、その他の休薬後の再開時と比較して CRS の発現割合及び Grade 2 の発現割合は高かったものの、漸増期は CRS の発現頻度が高い期間であり、CRS 全体の発現割合と同程度であることから、臨床試験での設定に準じて Tal 及び Tec を再開することは可能と考え、以下の変更を加えた上で、下記のとおり、再開時の Tal 及び Tec の用量を設定した。

- Tal について、休薬直前の用量が漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で、休薬期間が 7 日を超え 35 日以内の場合、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートでは治療用量 (0.8 mg/kg) で再開する規定とされていたが、Tal 単独投与では漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する規定とされており、臨床現場の混乱を防ぐために、単独投与と同じ設定とした。
- Tal について、休薬直前の用量が治療用量 (0.8 mg/kg) で、休薬期間が 42 日を超え 70 日以内の場合、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートでは漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する規定とされていた。当該規定で再開した 19 例において、再開時に CRS の発現は認められず、治験担当医師の判断により治療用法 (0.8 mg/kg) で再開した 6 例においても、再開時に CRS の発現は認められなかったことに加えて、既承認の Tal 単独投与では休薬直前の用量が治療用量 (0.8 mg/kg) で、35 日を超え 56 日以内で再開する場合には漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する規定とされており、臨床現場の混乱を防ぐために、休薬期間は異なるものの、42 日を超え 70 日以内の休薬後の再開用量については単独投与と同じ漸増用量 3 (0.4 mg/kg) と設定した。

休薬後に再開する場合の用量 (Tal)

前回投与時の用量	前回投与からの間隔	再開方法
漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)
漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg)
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)
	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)
漸増用量 3 (0.4 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg)
	1 週間 (7 日) を超え、5 週間 (35 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg)
	5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)
	8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)
治療用量 (0.8 mg/kg)	6 週間 (42 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg)
	6 週間 (42 日) を超え、10 週間 (70 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg)
	10 週間 (70 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)

休薬後に再開する場合の用量 (Tec)

前回投与時の用量	前回投与からの間隔	再開方法
漸増用量 1 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg)
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg)
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (1.5 mg/kg)
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg)
	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg)
治療用量 1 (1.5 mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 2 (3 mg/kg)
	5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg)
	8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg)
治療用量 2 (3 mg/kg)	6 週間 (42 日) 以内の休薬	治療用量 2 (3 mg/kg)
	6 週間 (42 日) を超え、10 週間 (70 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg)
	10 週間 (70 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg)

また、申請者は、RedirecTT-1 試験の投与再開時の前投与（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤）について、以下のように説明している。

RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートでは、Grade 2 以上の CRS が発現し休薬した場合、次の 2 回の Tal/Tec 投与時には副腎皮質ホルモン剤の前投与を実施する規定とされた。しかしながら、臨床試験において、Grade 1 の CRS が発現した患者で再度 CRS の発現が認められたことを踏まえると、発現した CRS の Grade を問わず、休薬後の次の Tal/Tec 投与時に副腎皮質ホルモン剤を含めた前投与を実施する旨を設定することが適切と考える。また、臨床試験において、第 1 サイクル第 15 日目以降に Grade 2 以上の CRS は認められなかったことから、Grade 2 以上の CRS が発現し休薬した場合でも、次回のみ Tal/Tec 投与前に副腎皮質ホルモン剤を含めた前投与を行うことで対応可能と考える。

なお、投与再開時に漸増期のスケジュールで投与を行う場合には、CRS の予防目的で前投与を行うことが適切と考える。

また、Tec の A 法の休薬直前の用量が治療用量 (1.5 mg/kg) の場合の休薬期間の規定について、他の基準と同様に週単位で規定することが適切と考え、「未満」の規定を「以内」に、「以上」の規定を「超」にそれぞれ変更した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

投与再開時の前投与に関する申請者の説明を了承した。また、Tec の A 法に係る修正について、当該基準が Tec の血中濃度を基に設定されており（Tec 審査報告書参照）、変更後の基準が現行の基準よりも保守的になることも踏まえ許容可能と考える。

一方、Tal の前回投与時の用量が漸増用量 3（0.4 mg/kg）で休薬期間が 7 日を超え 35 日以内の場合の Tal の再開の目安となる用量を治療用量（0.8 mg/kg）から漸増用量 3（0.4 mg/kg）に変更することについては、保守的な変更となることから安全性の懸念は低いと考えるものの、下記の点等を考慮すると、上記の申請者の変更では却って医療現場が混乱する可能性が高いと考える。

- 併用する Tec については、Tec も治療用量 1（1.5 mg/kg）投与後に 7 日を超え 35 日以内の休薬をした患者、及び Tec の休薬を要しなかった患者のいずれも治療用量 2（3.0 mg/kg）を QW 投与することが推奨されており、Tal を漸増用量 3（0.4 mg/kg）で再開とした場合、Tal 及び Tec の継続投与期を Tal 及び Tec の投与日を同日に揃えるためには Tec の投与日の 2～4 日前に Tal の投与再開日を設定する必要があること

以上の検討に加えて、RedirecTT-1 試験第 II 相パートにおいて、試験規定どおりに治療用量（0.8 mg/kg）で投与再開した場合でも忍容性が認められていること、及び再開方法を Tal 単独投与と同一の漸増投与 3（0.4 mg/kg）にした場合には、追加の漸増投与に伴う入院等の患者負担が増えることを考慮すると、Tal の再開の目安は、Tal の単独投与の規定ではなく、RedirecTT-1 試験の規定どおり Tec と統一した設定とすることが適切と考える。

また、Tal の前回投与時の用量が治療用量（0.8 mg/kg）で休薬期間が 42 日を超え 70 日以内の場合の Tal の再開の目安となる用量については、大半の患者は規定どおり漸増用量 2（0.06 mg/kg）で再開されていること、及び治療用量（0.8 mg/kg）で投与が再開された患者は、治験担当医師が漸増用量 2（0.06 mg/kg）で投与を再開することが推奨されているにもかかわらず、治療用量（0.8 mg/kg）で再開することが適切と判断した患者であることから、RedirecTT-1 試験の規定どおり漸増用量 2 とすることが適切と考える。

なお、Tec について、Q2W 投与での治療用量は 3.0 mg/kg であることを考慮すると、1.5 mg/kg を漸増用量 3、3.0 mg/kg を治療用量と記載することが適切と判断した。

以上から、Tal 及び Tec の再開時の用量は下記のとおり設定することが適切であると判断した（現行の内容から取消線部削除、下線部追加）。

## ○Tal

### <用法・用量に関連する注意>

- 副作用等の理由による休薬後に本薬を再開する場合は、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。CRS 発現による休薬の場合は、本薬投与開始 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。CRS 発現以外による休薬の場合は、下表を参考に前投与を行うこと。

休薬後に再開する場合の用量

	休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
A 法	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	治療用量 (0.4 mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.4 mg/kg) で投与する。
		5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	B 法	<単独投与の場合>	
漸増用量 1 (0.01 mg/kg)		1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 2 (0.06 mg/kg)		1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 3 (0.4 mg/kg)		1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		1 週間 (7 日) を超え、5 週間 (35 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
治療用量 (0.8 mg/kg)		5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する。
		5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
<Tec との併用の場合>			
漸増用量 1 (0.01 mg/kg)		1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 2 (0.06 mg/kg)		1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 3 (0.4 mg/kg)		5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
治療用量 (0.8 mg/kg)		6 週間 (42 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する。
		6 週間 (42 日) を超え、10 週間 (70 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		10 週間 (70 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。

注) 本薬投与開始 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。

○Tec

<用法・用量に関連する注意>

<単独投与の場合>

- 副作用等の理由による休薬後に本薬を再開する場合は、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。CRS 発現による休薬の場合は、本薬投与開始 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。CRS 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 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
治療用量 (1.5 mg/kg)	9 週間 (63 日) 未満以内の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する。
	9 週間 (63 日) 以上を超え、16 週間 (112 日) 未満以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	16 週間 (112 日) 以上を超え、16 週間 (112 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。

注) 本薬投与開始 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。

〈Tal との併用の場合〉

- 副作用等の理由による休薬後に本薬を再開する場合は、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。CRS 発現による休薬の場合は、本薬投与開始 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。CRS 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 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (1.5 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 3 (1.5 mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
治療用量 (3 mg/kg)	6 週間 (42 日) 以内の休薬	治療用量 (3 mg/kg) で投与する。
	6 週間 (42 日) を超え、10 週間 (70 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	10 週間 (70 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。

注) 本薬投与開始 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。

7.R.6 RMP (案) について

Tal 及び Tec は、初回審査を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る Tal 及び Tec の RMP (案) において、表 25 及び表 26 のとおり、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

表 25 Tal の RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項\*

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>CRS</li> <li>神経学的事象 (ICANS 含む)</li> <li>感染症</li> <li>血球減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>運動失調等の小脳障害</li> <li>免疫原性</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

\*: 今般の一変申請において変更なし

表 26 Tec の RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項\*

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CRS</li> <li>• 神経学的事象 (ICANS 含む)</li> <li>• 感染症</li> <li>• 血球減少</li> <li>• PML</li> <li>• 低<math>\gamma</math>グロブリン血症</li> <li>• TLS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ILD</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

\*: 今般の一変申請において変更なし

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、既承認の効能・効果と EMD を有する再発又は難治性の MM との間に明確な安全性プロファイルの差異は認められないこと (7.R.3 参照) 等を踏まえ、現時点では EMD を有する再発又は難治性の MM 患者に対する Tal/Tec 投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動において安全性情報を収集する旨を説明している。なお、現在実施中の Tal 及び Tec の製造販売後調査<sup>26)</sup>、<sup>27)</sup>については継続する。Tal の製造販売後調査は Tec 併用患者も登録及び集計対象とするものの、Tec の製造販売後調査は、ICANS のリスク因子探索を目的としており、神経学的事象 (ICANS を含む) が重要な特定されたリスクとして設定されている Tal を併用することにより、結果解釈に影響を及ぼす可能性があることから、当該調査では Tal 併用患者は登録及び集計の対象外とする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Tal の製造販売後調査について申請者の説明を了承した。一方、Tec の製造販売後調査については、製造販売後における Tal/Tec 投与の ICANS のリスク因子探索を検討することには一定の意義があると考えることから、Tal 併用患者の登録及び集計対象とした上で、Tec 単独投与及び Tal/Tec 投与のリスク因子を検討することが適切と判断した。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

### 7.2.1 国際共同第 I b/II 相試験 (RedirecTT-1 試験)

#### 7.2.1.1 第 I b 相パート 1

有害事象は全例に認められ、Tal との因果関係が否定できない有害事象は 61/63 例 (96.8%)、Tec との因果関係が否定できない有害事象は 62/63 例 (98.4%) に認められた。

<sup>26)</sup> 再発又は難治性の MM 患者を対象に、Tal の使用実態下における運動失調等の小脳障害の発現を検討することを目的とした使用成績調査 (目標症例数: 100 例) が実施中であり、2026 年 1 月 14 時点で登録されていない。

<sup>27)</sup> 再発又は難治性の MM 患者を対象に、Tec の使用実態下における ICANS のリスク因子を検討することを目的とした使用成績調査 (目標症例数: 100 例) が実施中であり、2026 年 1 月 14 時点で 1 例が登録され、調査票は回収されていない。

発現割合が50%以上の有害事象は、CRS 50例 (79.4%)、好中球減少症49例 (77.8%)、貧血41例 (65.1%)、血小板減少症38例 (60.3%)、下痢36例 (57.1%) 及び発熱32例 (50.8%) であった。

重篤な有害事象は、56/63例 (88.9%) に認められた。発現割合が10%以上の重篤な有害事象は、COVID-19 13例 (20.6%)、発熱性好中球減少症及び CRS 各10例 (15.9%)、COVID-19肺炎8例 (12.7%) であり、うち、CRS 10例、発熱性好中球減少症9例、COVID-19 7例及び COVID-19肺炎1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、6/63 例 (9.5%) に認められたが、複数例に認められた事象はなかった。

#### 7.2.1.2 第 I b 相パート 2

有害事象は全例に認められ、Tal との因果関係が否定できない有害事象は50/51例 (98.0%)、Tec との因果関係が否定できない有害事象は50/51例 (98.0%) に認められた。

発現割合が40%以上の有害事象は、CRS 42例 (82.4%)、好中球減少症35例 (68.6%)、発熱25例 (49.0%)、下痢24例 (47.1%)、咳嗽23例 (45.1%)、貧血22例 (43.1%)、口内乾燥21例 (41.2%) であった。

重篤な有害事象は、37/51例 (72.5%) に認められた。発現割合が5%以上の重篤な有害事象は、COVID-19及び肺炎各5例 (9.8%)、敗血症性ショック4例 (7.8%)、COVID-19肺炎、肺炎球菌性敗血症、上気道感染、発熱性好中球減少症及び好中球減少症各3例 (5.9%) であり、うち、肺炎、発熱性好中球減少症及び好中球減少症各3例、COVID-19及び COVID-19肺炎各2例、肺炎球菌性敗血症1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、2/51例 (3.9%) に認められたが、複数例に認められた事象はなかった。

#### 7.2.1.3 第 II 相パート 3

有害事象は全例に認められ、Tal との因果関係が否定できない有害事象は全例、Tec との因果関係が否定できない有害事象は88/90例 (97.8%) に認められた (一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は「7.R.3 安全性について」の項参照)。

### 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD5.3.5.2.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の EMD を有する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) に対する Tal/Tec 投与の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は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)

に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、用法・用量については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和8年5月14日

### 申請品目

- |         |                            |
|---------|----------------------------|
| ① [販売名] | タービー皮下注 3 mg、同皮下注 40 mg    |
| [一般名]   | トアルクエタマブ (遺伝子組換え)          |
| [申請者]   | ヤンセンファーマ株式会社               |
| [申請年月日] | 令和7年10月31日                 |
| ② [販売名] | テクベイリ皮下注 30 mg、同皮下注 153 mg |
| [一般名]   | テクリスタマブ (遺伝子組換え)           |
| [申請者]   | ヤンセンファーマ株式会社               |
| [申請年月日] | 令和7年10月31日                 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、RedirecTT-1試験と閾値奏効率の設定根拠となったMonumenTAL-1試験及びMajesTEC-1試験との間の比較には限界があることから、RedirecTT-1試験第Ⅱ相パートにおいて、IMWG基準及びEMD判定基準に基づく奏効率の95%CIの下限値が閾値奏効率を上回ったことのみに基づき、Tal/Tec投与の有効性について議論することには限界があると考えた。しかしながら、RedirecTT-1試験第Ⅱ相パートにおいて主要評価項目とされたIMWG基準及びEMD判定基準に基づくIRC判定による奏効率の結果には臨床的意義があると考えたこと等から、EMDを有し、IMiDs、PI及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む前治療歴を有する再発又は難治性のMM患者に対するTal/Tec投与の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、Tal/Tec投与時に特に注意を要する有害事象は、Tal及びTecの承認時に注意が必要とされた事象<sup>1)</sup>であり、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、Tal/Tec投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- Tal 及び Tec の各単独投与時よりも Tal/Tec 投与時には感染症の発現割合等が高い懸念があること<sup>28)</sup>、日本人患者における Tal/Tec 投与の投与経験は限られており、日本は欧米と比較して CMV 抗体保有率が高い旨が報告されていること（造血細胞移植ガイドライン サイトメガロウイルス感染症 第5版補訂版 2024年9月（日本造血・免疫細胞療法学会編））等を考慮すると、日本人患者に対する Tal/Tec 投与時の CMV 感染症のリスクについては引き続き検討すべきと考える。

機構は、専門協議における検討等を踏まえ、日本人患者に対する Tal/Tec 投与時の CMV 感染症の発現状況を製造販売後に引き続き確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に情報提供する等の適切な対応を遅延なく行うよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、Tal 及び Tec の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は現行の内容から変更せず、以下のように設定することが適切であると判断した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Tal	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）	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本薬による治療は、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。</li> <li>• 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。</li> </ul>
Tec	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）	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本薬による治療は、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。</li> <li>• 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。</li> </ul>

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- ① EMD を有する患者を対象とした RedircTT-1 試験第II相パートにおいて、Tal/Tec 投与の臨床的有用性が認められたこと、Tal/Tec 投与時は Tal 及び Tec の単独投与時と比較して ICANS 等の発現割合、重篤度等が高い傾向が認められていること<sup>29)</sup>等から、併用投与が可能であるのは RedircTT-1

<sup>28)</sup> (i) Tal 単独投与、(ii) Tec 単独投与及び (iii) Tal/Tec 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要と判断された臨床試験における感染症に関連する有害事象の発現割合は、それぞれ (i) 69.4% (234/337 例)、(ii) 76.2% (176/231 例) 及び (iii) 80.0% (72/90 例) であり、それぞれ COVID-19 が (i) 18.1% (61/337 例)、(ii) 26.4% (61/231 例) 及び (iii) 22.2% (20/90 例) で認められた。また、重篤な感染症に関連する有害事象はそれぞれ (i) 21.7% (73/337 例)、(ii) 42.4% (98/231 例) 及び (iii) 32.2% (29/90 例) であり、それぞれ重篤な COVID-19 が (i) 2.4% (8/337 例)、(ii) 18.6% (43/231 例) 及び (iii) 4.4% (4/90 例) で認められた (Tal 審査報告書及び Tec 審査報告書参照)。

<sup>29)</sup> (i) Tal 単独投与、(ii) Tec 単独投与及び (iii) Tal/Tec 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要と判断された臨床試験における ICANS の発現割合は、それぞれ (i) 8.0% (27/337 例)、(ii) 3.5% (8/231 例) 及び (iii) 12.2% (11/90 例)、重篤な ICANS の発現割合は、それぞれ (i) 3.0% (10/337 例)、(ii) 0.4% (1/231 例) 及び (iii) 6.7% (6/90 例) であった (Tal 審査報告書及び Tec 審査報告書参照)。

試験の第Ⅱ相パートで対象とされた EMD を有する患者のみと考える。したがって、当該内容を効能・効果に関連する注意の項においても明確に注意喚起すべきと考える。

- ② Tal 及び Tec 単独投与承認時の主たる有効性及び安全性の根拠となった MonumentTAL-1 試験及び MajesTEC-1 試験は、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 剤による治療歴を有し、かつ、少なくとも 3 レジメンの前治療歴を有する患者が対象とされた (Tal 審査報告書及び Tec 審査報告書参照) 一方、RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パート試験では、同じく IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 剤による治療歴を有する患者が対象とされたものの、前治療のレジメン数に関する規定は設定されていない。効能・効果に関連する注意の項で設定されている少なくとも 3 つの標準的な治療を有する旨の注意喚起は、少なくとも 3 レジメンの治療歴を有する患者と誤解される可能性があることから、EMD を有する MM 患者であれば、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤による前治療歴があれば、前治療レジメン数を問わず Tal/Tec の投与が可能である旨を明確にすべきと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門協議における上記①の議論を踏まえ、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」の項における検討のとおり、用法・用量に関連する注意の項において、EMD を有する場合には、Tec 及び Tec を併用可能である旨を注意喚起することに加え、資材において Tal/Tec 投与にあたっては EMD の有無を確認するよう適切に情報提供する必要があると判断した。一方、用法・用量の選択に係る注意喚起を効能・効果に関連する注意の項に記載することは適切ではなく、用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することで十分と判断した。

また、専門協議における上記②の議論を踏まえ、添付文書の臨床成績の項に RedirecTT-1 試験第Ⅱ相パートに組み入れられた患者の前治療歴 (前治療のレジメン数に関する規定がなかったことを含む) を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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旨を注意喚起することに加え、資材において RedirecTT-1 試験の対象患者について適切に情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、Tal 及び Tec の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した (現行の内容から取消線部削除、下線部追加)。

○Tal

<用法・用量>

通常、成人にはトアルクエタマブ (遺伝子組換え) として、以下の A 法又は B 法で投与する。テクリス  
タマブ (遺伝子組換え) との併用の場合、B 法で投与する。

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

B 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg、0.8 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。なお、テクリスタマブ（遺伝子組換え）との併用の場合、継続投与期の初回投与を起点に、23 週目以降は投与間隔を 4 週間間隔とすることができる。15 週目以降で最良部分奏効以上の奏効が認められている場合、その時点から 4 週間間隔とすることができる。

<用法・用量に関連する注意>

- EMD を有する場合には、Tec と併用することができる。
- 他-Tec 以外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。
- 本薬投与による CRS を軽減させるため、漸増期の投与については、本薬投与開始 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。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本薬を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

副作用	重症度 <sup>注)</sup>	処置
CRS	Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
	Grade 3 (初発)	回復するまで休薬する。48 時間以上持続する場合は投与を中止する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
ICANS	Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで休薬する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
ICANS を除く神経毒性	Grade 1	回復するまで休薬する。
	Grade 2 又は 3 (初発)	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
感染症	漸増期	全 Grade
	継続投与期	Grade 3 又は 4
血液学的毒性	<用法共通>	
	発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上になり、解熱するまで休薬する。
	ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで休薬する。
	<単独投与の場合>	
	好中球数が 500/ $\mu$ L 未満	好中球数が 500/ $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 未満 血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上 50,000/ $\mu$ L 以下で、かつ出血を伴う	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上になり、出血が治まるまで、休薬する。
	<Tec との併用の場合>	
	好中球数が 500/ $\mu$ L 未満 好中球数が 1,000/ $\mu$ L 未満で、かつ感染症を伴う	好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 未満	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上になるまで休薬する。
	血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満、かつ出血を伴う	血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上になり、出血が治まるまで、休薬する。
口腔毒性	全 Grade	回復するまで休薬すること、又は、投与頻度を減らすこと（週 1 回投与から 2 週に 1 回投与、2 週に 1 回ではなく 4 週に 1 回）を検討する。
その他の非血液学的毒性	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下又はベースラインに改善するまで休薬する。

注) CRS 及び ICANS の Grade は ASTCT2019 に準じ、CRS 及び ICANS 以外の副作用の Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

- 副作用等の理由による休薬後に本薬を再開する場合は、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。CRS 発現による休薬の場合は、本薬投与開始 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。CRS 発現以外による休薬の場合は、下表を参考に前投与を行うこと。

休薬後に再開する場合の用量

	休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量	
A 法	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
		1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
		1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	治療用量 (0.4 mg/kg)	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
		5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.4 mg/kg) で投与する。	
5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬		漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。		
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
B 法	<単独投与の場合>			
	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
		1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
		1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	漸増用量 3 (0.4 mg/kg)	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
		1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
		1 週間 (7 日) を超え、5 週間 (35 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	治療用量 (0.8 mg/kg)	5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
		5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する。	
			5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
			8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	<Tec との併用の場合>			
	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
		1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
		1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	漸増用量 3 (0.4 mg/kg)	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
		5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬		漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。		
治療用量 (0.8 mg/kg)	8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。		
	6 週間 (42 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する。		
	6 週間 (42 日) を超え、10 週間 (70 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。		
		10 週間 (70 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	

注) 本薬投与開始 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。

○Tec

<用法・用量>

〈単独投与の場合〉

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。

〈トアルクエタマブ（遺伝子組換え）との併用の場合〉

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、3 mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、3 mg/kgを2週間間隔で皮下投与する。なお、継続投与期の初回投与を起点に、23週目以降は投与間隔を4週間間隔とすることができる。15週目以降で最良部分奏効以上の奏効が認められている場合、その時点から4週間間隔とすることができる。

<用法・用量に関連する注意>

〈用法共通〉

- 本薬投与によるCRSを軽減させるため、漸増期の投与については、本薬投与開始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。

〈単独投与の場合〉

- 継続投与期は、最低5日を空けて本薬を投与すること。
- 本薬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薬を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

副作用	重症度 <sup>注)</sup>	処置	
CRS	Grade 1 又は 2	回復するまで本薬を休薬する。	
	Grade 3（初発）	回復するまで本薬を休薬する。48時間以上持続する場合は本薬の投与を中止する。	
	Grade 3（再発） 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。	
ICANS	Grade 1、2 又は 3（初発）	回復するまで本薬を休薬する。	
	Grade 3（再発） 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。	
血液学的毒性	好中球数が 500/μL 未満	好中球数が 500/μL 以上になるまで本薬を休薬する。	
	発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/μL 以上になり、解熱するまで本薬を休薬する。	
	ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで本薬を休薬する。	
	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、本薬を休薬する。	
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで本薬を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで本薬を休薬する。
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薬を休薬する。	

注) CRS 及び ICANS 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。

- 副作用等の理由による休薬後に本薬を再開する場合は、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。CRS 発現による休薬の場合は、本薬投与開始 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。CRS 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 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
治療用量 (1.5 mg/kg)	9 週間 (63 日) 未満以内の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する。
	9 週間 (63 日) 以上の <u>を</u> 超え、16 週間 (112 日) 未満以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	16 週間 (112 日) 以上の <u>を</u> 超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。

注) 本薬投与開始 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。

〈Tal との併用の場合〉

- EMD を有する場合には、Tal と併用することができる。
- 他-Tal 以外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。
- 本薬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薬を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

副作用	重症度 <sup>注)</sup>	処置	
CRS	Grade 1 又は 2	回復するまで本薬を休薬する。	
	Grade 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。48 時間以上持続する場合は本薬の投与を中止する。	
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。	
ICANS	Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。	
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。	
血液学的毒性	好中球数が 500/ $\mu$ L 未満	好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上になるまで本薬を休薬する。	
	好中球数が 1,000/ $\mu$ L 未満で、かつ感染症を伴う		
	発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ $\mu$ L 以上になり、解熱するまで本薬を休薬する。	
	ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで本薬を休薬する。	
	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 未満	血小板数が 25,000/ $\mu$ L 以上になるまで本薬を休薬する。	
	血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満、かつ出血を伴う	血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上になり、出血が治まるまで、本薬を休薬する。	
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで本薬を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで本薬を休薬する。
その他の非血液学的毒性		Grade 3 又は 4	Grade 1 以下又はベースラインに改善するまで本薬を休薬する。

注) CRS 及び ICANS 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。

- 副作用等の理由による休薬後に本薬を再開する場合は、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。CRS 発現による休薬の場合は、本薬投与開始 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。CRS 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 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (1.5 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 3 (1.5 mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
治療用量 (3 mg/kg)	6 週間 (42 日) 以内の休薬	治療用量 (3 mg/kg) で投与する。
	6 週間 (42 日) を超え、10 週間 (70 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	10 週間 (70 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。

注) 本薬投与開始 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る Tal 及び Tec の RMP（案）において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 27 及び表 28）を変更する必要はないと判断した。

表 27 Tal の RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項\*

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>CRS</li> <li>神経学的事象 (ICANS 含む)</li> <li>感染症</li> <li>血球減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>運動失調等の小脳障害</li> <li>免疫原性</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

\*: 今般の一変申請において変更なし

表 28 Tec の RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項\*

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>CRS</li> <li>神経学的事象 (ICANS 含む)</li> <li>感染症</li> <li>血球減少</li> <li>PML</li> <li>低<math>\gamma</math>グロブリン血症</li> <li>TLS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ILD</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

\*: 今般の一変申請において変更なし

また、機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現在実施中の製造販売後調査に、Tal/Tec 投与患者も含めた上で、使用実態下での Tal 及び Tec の安全性情報等の収集を継続することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、本一変申請に係る Tal 及び Tec の RMP (案) について、表 29 及び表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

**表 29 Tal の RMP (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要**

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>再発又は難治性の MM 患者を対象とした使用成績調査</li> </ul>	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> <li>使用条件の設定</li> </ul>

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

**表 30 Tec の RMP (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要**

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>再発又は難治性の MM 患者を対象とした使用成績調査</li> </ul>	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> <li>使用条件の設定</li> </ul>

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、Tal 及び Tec の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、Tal 及び Tec の再審査期間は、残余期間 (Tal：令和 17 年 6 月 23 日まで、Tec：令和 16 年 12 月 26 日まで) と判断する。

(タービー皮下注 3 mg、同皮下注 40 mg)

[効能・効果] (変更なし)

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] (下線部追加)

通常、成人にはトアルクエタマブ (遺伝子組換え) として、以下の A 法又は B 法で投与する。テクリスタマブ (遺伝子組換え) との併用の場合、B 法で投与する。

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

B法：漸増期は、1日目に0.01 mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.06 mg/kg、0.4 mg/kg、0.8 mg/kgの順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kgを2週間間隔で皮下投与する。なお、テクリスタマブ（遺伝子組換え）との併用の場合、継続投与期の初回投与を起点に、23週目以降は投与間隔を4週間間隔とすることができる。15週目以降で最良部分奏効以上の奏効が認められている場合、その時点から4週間間隔とすることができる。

[承認条件]

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。
2. 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。

[警告]（変更なし）

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。
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。
3. 重度の神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（変更なし）

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。
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、「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。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

1. 髄外性形質細胞腫を有する場合には、テクリスタマブ（遺伝子組換え）と併用することができる。
- ~~42. 他テクリスタマブ（遺伝子組換え）以外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。~~
23. 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。

34. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

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

注) サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の Grade は ASTCT2019 に準じ、サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群以外の副作用の Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

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

休薬後に再開する場合の用量

	休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
A 法	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	治療用量 (0.4 mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.4 mg/kg) で投与する。
		5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	<単独投与の場合>		
漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
漸増用量 3 (0.4 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	1 週間 (7 日) を超え、5 週間 (35 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
治療用量 (0.8 mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する。	
	5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
<テクリスタマブ (遺伝子組換え) との併用の場合>			
漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
漸増用量 3 (0.4 mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
治療用量 (0.8 mg/kg)	6 週間 (42 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する。	
	6 週間 (42 日) を超え、10 週間 (70 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	
	10 週間 (70 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。	

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

(テクベイリ皮下注 30 mg、同皮下注 153 mg)

[効能・効果] (変更なし)

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] (下線部追加)

<単独投与の場合>

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。

〈トアルクエタマブ（遺伝子組換え）との併用の場合〉

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、3 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、3 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。なお、継続投与期の初回投与を起点に、23 週目以降は投与間隔を 4 週間間隔とすることができる。15 週目以降で最良部分奏効以上の奏効が認められている場合、その時点から 4 週間間隔とすることができる。

#### [承認条件]

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。
2. 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。

#### [警告]（変更なし）

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。
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。
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。

#### [禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### [効能・効果に関連する注意]（変更なし）

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。
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、「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。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

〈用法共通〉

31. 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。

〈単独投与の場合〉

2. 継続投与期は、最低5日を空けて本剤を投与すること。  
43. 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 <sup>注)</sup>	処置	
サイトカイン放出症候群	Grade 1 又は 2	回復するまで本剤を休薬する。	
	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 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/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。

54. 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 (0.06 mg/kg)	1週間 (7日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	1週間 (7日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1週間 (7日) 以内の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	1週間 (7日) を超え、4週間 (28日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	4週間 (28日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
治療用量 (1.5 mg/kg)	9週間 (63日) 未満以内の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する。
	9週間 (63日) 以上の <del>を</del> 超え、16週間 (112日) 未満以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。
	16週間 (112日) 以上の <del>を</del> 超える休薬	漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する <sup>注)</sup> 。

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

〈トアルクエタマブ（遺伝子組換え）との併用の場合〉

5. 髄外性形質細胞腫を有する場合には、トアルクエタマブ（遺伝子組換え）と併用することができる。
16. 他トアルクエタマブ（遺伝子組換え）以外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. 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 <sup>注)</sup>	処置
サイトカイン放出症候群	Grade 1 又は 2	回復するまで本剤を休薬する。
	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 1,000/μL 未満で、かつ感染症を伴う	好中球数が 1,000/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 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/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 以上になるまで本剤を休薬する。
	血小板数が 50,000/μL 未満、かつ出血を伴う	血小板数が 50,000/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
	継続投与期	Grade 3 又は 4
その他の非血液学的毒性	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下又はベースラインに改善するまで本剤を休薬する。

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。

8. 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 (0.06 mg/kg)	1 週間（7 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.3 mg/kg）で投与する <sup>注)</sup> 。
	1 週間（7 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.06 mg/kg）で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1 週間（7 日）以内の休薬	漸増用量 3（1.5 mg/kg）で投与する <sup>注)</sup> 。
	1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.3 mg/kg）で投与する <sup>注)</sup> 。
	4 週間（28 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.06 mg/kg）で投与する <sup>注)</sup> 。
漸増用量 3 (1.5 mg/kg)	5 週間（35 日）以内の休薬	治療用量（3 mg/kg）で投与する <sup>注)</sup> 。
	5 週間（35 日）を超え、8 週間（56 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.3 mg/kg）で投与する <sup>注)</sup> 。
	8 週間（56 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.06 mg/kg）で投与する <sup>注)</sup> 。
治療用量 (3 mg/kg)	6 週間（42 日）以内の休薬	治療用量（3 mg/kg）で投与する。
	6 週間（42 日）を超え、10 週間（70 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.3 mg/kg）で投与する <sup>注)</sup> 。
	10 週間（70 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.06 mg/kg）で投与する <sup>注)</sup> 。

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

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	米国移植細胞治療学会
AUC <sub>0-last</sub>	AUC from time zero to the last measureable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CD	cluster of differentiation	分化抗原
CI	confidence interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	maximum concentration	最高濃度
CMR	complete metabolic response	
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
COVID-19	coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DL	lose level	用量レベル
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EC <sub>90</sub>	90% effective concentration	90%作用濃度
EMD	extramedullary disease	髄外性形質細胞腫
EHA	European Hematology Association	
EMN	European Myeloma Network	
FLC	free light chain	遊離 L 鎖
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMiDs	immunomodulatory drugs	免疫調節薬
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MR	minimal response	最小奏効
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	

略語	英語	日本語
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute-Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
PD	progressive disease	疾患進行
PET-CT	positron emission tomography-CT	陽電子放出断層撮影-CT
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
0.4QW		0.4 mg/kg QW
1.5QW		1.5 mg/kg QW
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
0.8Q2W		0.8 mg/kg Q2W
3.0Q2W		3.0 mg/kg Q2W
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
MonumenTAL-1 試験		64407564MMY1001 試験
MajesTEC-1 試験		64007957MMY1001 試験
RedirecTT-1 試験		64007957MMY1003 試験
RP2R	recommended Phase 2 regimen	第Ⅱ相推奨レジメン
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
SPD	sum of the products of the greatest perpendicular diameters	二方向積和
Tal		トアルクエタマブ（遺伝子組換え）
Tal 審査報告書		令和 7 年 5 月 20 日付け審査報告書 タービー皮下注 3 mg、同皮下注 40 mg
Tal/Tec		Tal と Tec との併用
TCZ		トシリズマブ（遺伝子組換え）
Tec		テクリスタマブ（遺伝子組換え）
Tec 審査報告書		令和 6 年 11 月 26 日付け審査報告書 テクベイリ皮下注 30 mg、同皮下注 153 mg
t <sub>max</sub>	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UNK	unknown	不明
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請