

審査報告書

令和 8 年 8 月 13 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] 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 8 年 2 月 10 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 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（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 576 号、令和 5 年 6 月 22 日付け薬生薬 審発 0622 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、本品目の再発又は難治性の多発性骨髄腫に対するダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤との併用投与の有効性は示され、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）

（取消線部削除）

[用法及び用量]

〈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、漸増期の 1 週間後から 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。

〈ダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤との併用の場合〉

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、3 日目に 0.3 mg/kg、7 日目に 1.5 mg/kg を皮下投与する。その後の継続投与期は、漸増期の 1 週間後から投与開始し、継続投与期の初回投与を起点に、1～6 週目は 1.5 mg/kg を 1 週間間隔、7～22 週目は 3 mg/kg を 2 週間間隔、23 週目以降は 3 mg/kg を 4 週間間隔で皮下投与する。

〈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、漸増期の 2 週間後から 3mg/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。

（下線部追加、二重線部は本申請後の令和 8 年 6 月 19 日付けで変更）

[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 7 月 22 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

[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 8 年 2 月 10 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）
（取消線部削除）

[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、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。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、ダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤との併用においては C 法で投与する。

A 法

投与期	投与量	前回投与からの間隔
漸増期	漸増用量 1 0.06 mg/kg	非該当
	漸増用量 2 0.3 mg/kg	2 から 4 日
	治療用量 1 1.5 mg/kg	2 から 4 日
継続投与期	治療用量 1 1.5 mg/kg	1 週間 ^{注 1)}

注 1) 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

投与期	投与量	前回投与からの間隔
漸増期	漸増用量 1 0.06 mg/kg	非該当
	漸増用量 2 0.3 mg/kg	2 から 4 日
	治療用量 1 1.5 mg/kg	2 から 4 日
	治療用量 2 3 mg/kg	2 から 4 日
	治療用量 2 3 mg/kg	2 週間 ^{注 2)}
継続投与期	継続投与期の初回投与から 22 週目まで	4 週間
	23 週目以降	治療用量 2 3 mg/kg

注 2) 継続投与期の初回投与を起点に、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。

C 法

投与期	投与量	前回投与からの間隔
漸増期	漸増用量 1 0.06 mg/kg	非該当
	漸増用量 2 0.3 mg/kg	2 から 7 日
	治療用量 1 1.5 mg/kg	2 から 7 日
継続投与期	継続投与期の初回投与から 6 週目まで	1 週間
	7 週目から 22 週目まで	2 週間
	23 週目以降	4 週間
	治療用量 2 3 mg/kg	

(下線部追加、取消線部削除)

[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	4
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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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	6
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	7
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	58
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	59

[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

Tec は、米国 Janssen Pharmaceuticals Inc.により創製された、ヒト CD3 及び BCMA に対する抗原結合部位を有する遺伝子組換えタンパク（二重特異性抗体）である。

Tec は、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 BCMA の両者に結合することにより、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、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・効果として単独投与の用法・用量にて承認され、2026 年 6 月にトアルクエタマブ（遺伝子組換え）との併用投与の用法・用量が承認されている。

1.2 開発の経緯等

再発又は難治性の MM に対する Tec/Dara-SC 投与の臨床開発として、海外において、米国 Janssen Research & Development, LLC.により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第 I b 相試験（MMY1002 試験）が 2020 年 3 月から実施された。その後、米国 Janssen Research & Development, LLC.により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（3001 試験）が 2021 年 10 月から実施された。

Tec/Dara-SC 投与について、米国及び EU では、3001 試験を主要な臨床試験成績として、2025 年 12 月及び 2026 年 1 月に承認申請が行われ、米国では 2026 年 3 月に「TECVAYLI is a bispecific B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CD3 T-cell engager indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma in combination with daratumumab hyaluronidase-fihj in patients who have received at least one prior line of therapy, including a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2026 年 5 月時点において、再発又は難治性の MM に係る効能・効果で Tec/Dara-SC 投与は、2 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、上記の 3001 試験への患者の組入れが 2022 年 6 月から開始された。

今般、3001 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の MM に対する Tec/Dara-SC 投与に係る効能・効果の変更及び用法・用量を追加する Tec の一変申請が行われた。

なお、Tec は 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 576 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 Tec/Dara 投与による T 細胞依存性の細胞傷害作用 (CTD 4.3; Clin Cancer Res 2020; 26: 2203-15)

再発又は難治性の MM 患者 (8 例) 由来骨髓単核細胞を用いて、Dara による前治療歴の有無が Tec の細胞傷害作用に与える影響が検討された。当該患者から①Dara 治療前及び②Dara 治療後¹⁾の 2 時点において採取した骨髓単核細胞を Tec で 48 時間処置した後の当該細胞の生存率がアミン反応性色素を用いたフローサイトメトリー法により測定された。その結果、①Dara 治療前と比較して②Dara 治療後において、統計学的に有意な細胞傷害活性が認められた ($p=0.0004$ 、非線形回帰分析)。

ルシフェラーゼ遺伝子を導入したヒト MM 由来 RPMI-8226 細胞株を用いて、Dara の投与が Tec の細胞傷害作用に与える影響が検討された。①Dara 治療前及び②Dara 治療後¹⁾の 2 時点における MM 患者由来 PBMC を共培養し、Tec で 48 時間処置した後の RPMI-8226 細胞株の生存率が生物発光量を指標として測定された。その結果、①Dara 治療前と比較して②Dara 治療後の MM 患者由来 PBMC を共培養した際において、統計学的に有意な細胞傷害活性が認められた ($p<0.0001$ 、非線形回帰分析)。

①未治療の MM 患者 (8 例)、②Dara による前治療歴がない MM 患者 (10 例) 及び③Dara 抵抗性²⁾の MM 患者 (14 例) 由来骨髓単核細胞を用いて、Tec 単独 (0.0064、0.032、0.16 又は 0.8 $\mu\text{g/mL}$)、Dara 単独 (10 $\mu\text{g/mL}$)、又は Tec 及び Dara を 48 時間処理した際の細胞傷害作用が、7-AAD を指標にフローサイトメトリー法により測定された。その結果は図 1 のとおりであり、①未治療の MM 患者及び②Dara による前治療歴がない MM 患者由来骨髓単核細胞において、Tec/Dara 投与は Tec 単独投与と比較して高い細胞傷害活性を示す傾向が認められた。一方で、③Dara 抵抗性の MM 患者由来骨髓単核細胞において、Tec/Dara 投与は Tec 単独投与と比較して高い細胞傷害活性は認められなかった。なお、①未治療の MM 患者、②Dara による前治療歴がない MM 患者及び③Dara 抵抗性の MM 患者由来骨髓単核細胞のいずれにおいても、細胞傷害活性について、相加効果を前提とした場合の予測値と実測値との間で統計学的な有意差は認められず、Tec と Dara の併用は相加効果であることが示された³⁾ (Student's t-test)。

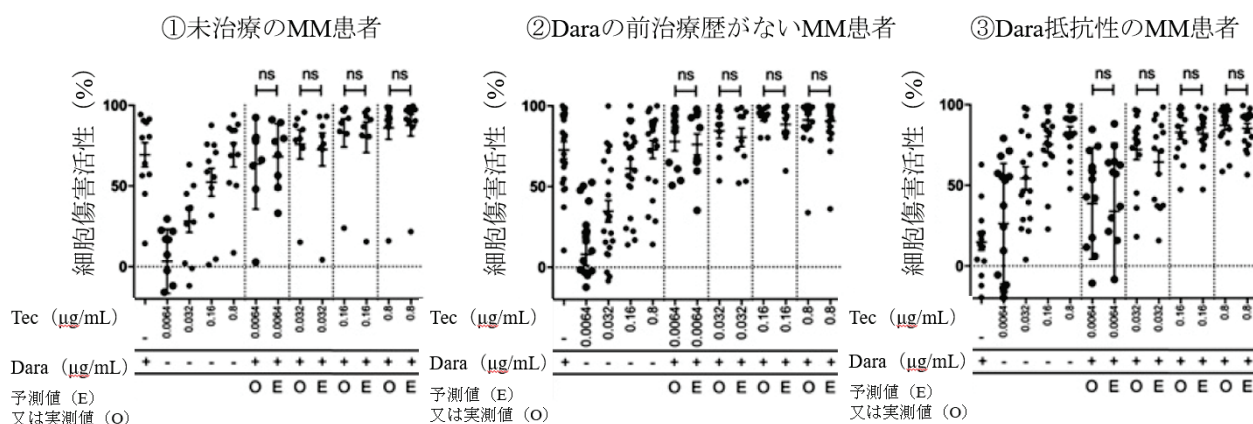


図 1 各種 MM 患者由来骨髓由来単核細胞に対する Tec と Dara の細胞傷害作用

¹⁾ Dara の投与量について、16 mg/kg を QW で 8 週間投与後、Q2W で 16 週間投与し、その後は Q4W で疾患進行まで継続された。なお、投与期間の中央値 (範囲) (カ月) は 3 (1, 7) であった。

²⁾ Dara 単独投与を含む少なくとも 2 レジメン以上の前治療歴を有する患者。

³⁾ 相加効果を前提とした場合の細胞傷害活性の予測値 = (Tec の細胞傷害活性 (%) + Dara の細胞傷害活性 (%)) - (Tec の細胞傷害活性 (%) × Dara の細胞傷害活性 (%))

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、Tec の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 MM に対する Dara との併用による有効性について

申請者は、MM に対する Tec/Dara 投与の有効性について、以下のように説明している。

下記の点に加えて、BCMA は、B 細胞系列の正常細胞（成熟 B 細胞及び形質細胞）に発現しており、形質細胞から MM 細胞へ形質転換する過程で発現が維持又は亢進する旨が報告されていること（Clin Cancer Res 2020; 26: 2203-15、Immunotherapy 2015; 7: 1187-99 等）、MM 患者の形質細胞において CD38 の発現の上昇が認められていること（Am J Clin Pathol 2004; 121: 482-8）等を踏まえると、MM に対して、Tec/Dara 投与は、Tec 又は Dara 単独投与と比較して高い有効性が期待できると考える。

- 再発又は難治性の MM 患者由来骨髄単核細胞を用いた検討において、Dara 治療前と比較して Dara 治療後の MM 患者由来 PBMC を共培養した際において、統計学的に有意な Tec の細胞傷害活性が認められたこと（3.1.1 参照）
- MM 患者由来骨髄単核細胞を用いて、Tec 単独、Dara 単独、又は Tec 及び Dara を 48 時間処理した際の細胞傷害作用の検討において、Tec/Dara 投与は Dara 単独投与と比較して高い細胞傷害活性は認められなかったものの（3.1.1 参照）、下記の点を踏まえると、より長期間 Dara を併用すること等により、Tec/Dara 投与は、Dara 単独投与と比較してより高い有効性が認められる可能性があると考えられること
 - 本試験系ではエフェクター細胞が豊富な *in vivo* の条件を十分に再現できておらず、評価に限界があると考えられること
 - Dara は制御性 T 細胞の減少、細胞傷害性 T 細胞の増加、T 細胞機能の増強等を惹起することが報告されており（Blood 2016; 128: 384-94）、Dara との併用によって細胞傷害性 T 細胞に富む微小環境が形成されることにより Tec の腫瘍増殖抑制作用を増強させる可能性があること
 - 臨床研究において、上記の Dara の免疫調節作用は、治療の継続に伴い一定の期間を経て顕在化する可能性が報告されていること（Cytometry A 2019; 95: 279-89、Leukemia 2021; 35: 573-84 等）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Dara 単独投与と比較して Tec/Dara 投与により高い増殖抑制作用が認められた非臨床試験成績は得られていないこと、及び Dara による制御性 T 細胞の減少、細胞傷害性 T 細胞の増加、T 細胞機能の増強等による免疫調節作用の寄与の程度についても現時点で不明な点が残されていると考える。したがって、非臨床試験による検討に基づき、MM に対して、Tec/Dara 投与は Tec 又は Dara 単独投与と比較してより高い有効性が期待できる旨の申請者の説明には限界があるものの、Tec 及び Dara がそれぞれ MM 細胞における異なるタンパクを標的とする旨の作用機序の観点からは一定の理解は可能である。

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

本申請は新効能及び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」は初回承認時等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

本申請は新効能及び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

本申請は新効能及び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 Tec の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 国際共同試験

6.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 3001 試験<2021 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2025 年 8 月 1 日])

再発又は難治性の MM 患者 587 例 (Tec の PK 解析対象は 275 例) を対象に、Tec/Dara-SC 投与時における Tec の PK 等を検討することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。Tec/Dara-SC 群における用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、Dara-SC⁴⁾ との併用で、Tec を第 1 サイクル第 2 及び 4 日目にそれぞれ 0.06 及び 0.3 mg/kg、第 1 サイクル第 8 日目～第 2 サイクルに 1.5 mg/kg を QW、第 3 ～6 サイクルに 3 mg/kg を Q2W、第 7 サイクル以降は 3 mg/kg を Q4W でそれぞれ皮下投与することとされた。

血清中 Tec 濃度は表 1 のとおりであった。

表 1 血清中 Tec 濃度

投与日	例数	投与前濃度 (µg/mL)
第 1 サイクル第 8 日目	229	1.03±0.683
第 1 サイクル第 15 日目	226	5.32±2.80
第 3 サイクル第 1 日目	223	12.3±6.13
第 6 サイクル第 1 日目	197	14.6±7.50
第 9 サイクル第 1 日目	141	4.06±2.54
第 12 サイクル第 1 日目	159	3.22±1.80

平均値±標準偏差

なお、Tec 投与後に抗テクリスタマブ抗体が評価された 270 例のうち、2 例で抗テクリスタマブ抗体が検出され、うち 1 例で中和抗体が検出された。

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : MMY1002 試験 RP2D コホート<2020 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 12 月 6 日⁵⁾])

再発又は難治性の MM 患者 61 例 (Tec の PK 解析対象は 60 例) を対象に、Tec/Dara-SC 投与時における 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、1 サイクルを 28 日間とし、Dara-SC⁴⁾ との併用で、Tec を以下のとおり投与することとされた。

1.5 mg/kg QW 群 : 0.06 及び 0.3 mg/kg (漸増用量) をステップアップ投与後、第 1 サイクル第 8 日目以降は 1.5 mg/kg を QW で皮下投与

⁴⁾ Dara 1,800 mg 及び rHuPH20 30,000 U を、第 1～2 サイクルに QW、第 3～6 サイクルに Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で皮下投与

⁵⁾ PK、免疫原性等に係るデータカットオフ日

3 mg/kg Q2W 群：0.06、0.3 及び 1.5 mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後、第 1 サイクル第 15 日目以降は 3 mg/kg を Q2W で皮下投与

1.5 mg/kg QW 投与群（4 例）の Tec 1.5 mg/kg 初回投与時（第 1 サイクル第 8 日目）における Tec の C_{max} 、 AUC_{tau} （平均値±標準偏差）及び t_{max} （中央値（最小値，最大値））は、それぞれ $9.50 \pm 5.99 \mu\text{g/mL}$ 、 $1,245 \pm 761 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 及び 106（41.2, 166）時間であった。

また、1.5 mg/kg QW 投与群及び 3 mg/kg Q2W 投与群における血清中 Tec 濃度は表 2 のとおりであった。

表 2 血清中 Tec 濃度

投与日	1.5 mg/kg QW		3 mg/kg Q2W	
	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
第 1 サイクル第 15 日目	10	6.61 ± 5.43	19	7.52 ± 3.60
第 2 サイクル第 1 日目	15	10.6 ± 6.64	31	9.75 ± 6.99
第 3 サイクル第 1 日目	12	12.9 ± 10.5	27	12.1 ± 7.25
第 4 サイクル第 1 日目	14	15.8 ± 8.00	21	14.3 ± 6.38

平均値±標準偏差

なお、RP2D コホートで Tec 投与後に抗テクリスタマブ抗体が評価された 60 例において、抗テクリスタマブ抗体は検出されなかった。

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、Tec の臨床薬理に関する検討を行った結果、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 号等)	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	3001 (JRCT203 1210635)	III	再発又は難治性 の MM 患者	587 ①291 ②296	①Tec/Dara-SC 群 1 サイクルを 28 日間とし、Dara-SC* ¹ との併用で、 Tec を第 1 サイクルは 0.06 及び 0.3 mg/kg をそれぞ れ 2 及び 4 日目にステップアップ投与後、1.5 mg/kg を 8、15 及び 22 日目に皮下投与、第 2 サイクルは 1.5 mg/kg を QW、第 3～6 サイクルは 3.0 mg/kg を Q2W、第 7 サイクル以降は 3.0 mg/kg を Q4W で皮 下投与 ②IC 群 DPd 投与* ² DBd 投与* ³	有効性 安全性 PK
	海外	MMY1002 (NCT0410 8195)	I b	再発又は難治性 の MM 患者	61 ①21 ②40	①1.5 mg/kg QW 群 1 サイクルを 28 日間とし、Dara-SC* ¹ との併用で Tec をステップアップ投与後、1.5 mg/kg を QW で皮下 投与 ②3.0 mg/kg Q2W 群 1 サイクルを 28 日間とし、Dara-SC* ¹ との併用で Tec をステップアップ投与後、3.0 mg/kg を Q2W で皮下 投与	有効性 安全性 PK

*1：1 サイクルを 28 日間とし、Dara として 1,800 mg 及び rHuPH20 として 30,000 U を第 1 及び第 2 サイクルは 1 日目より QW、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で皮下投与、*2：1 サイクルを 28 日間とし、Dara として 1,800 mg 及び rHuPH20 として 30,000 U を第 1 及び第 2 サイクルは 1 日目より QW、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で皮下投与、POM 4 mg を各サイクルの 1 日目より 21 日間経口投与、DEX 40 mg（75 歳以下で BMI が 18.5 以上）又は 20 mg（75 歳超又は 75 歳以下で BMI が 18.5 未満）を各サイクル QW で 1 日目より経口又は IV 投与、*3：第 8 サイクルまでは 1 サイクル 21 日間、第 9 サイクル以降は 1 サイクル 28 日間とし、Dara として 1800 mg 及び rHuPH20 として 30,000 U を第 1～3 サイクルは QW、第 4～8 サイクルは Q3W、第 9 サイクル以降は Q4W で各サイクル 1 日目より皮下投与、BOR 1.3 mg/m²を第 8 サイクルまで 1、4、8 及び 11 日目に皮下投与、DEX 20 mg を第 8 サイクルまで 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に経口又は IV 投与

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Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：3001 試験＜2021 年 10 月～実施中〔データカットオフ日：2025 年 8 月 1 日〕＞）

再発又は難治性の MM 患者⁶⁾（目標症例数：560 例⁷⁾（Tec/Dara-SC 群：280 例、IC 群：280 例）を対象に、Tec/Dara-SC と IC の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化試験が、本邦を含む 20 の国又は地域、150 施設で実施された。

用法・用量は、表 4 のとおり設定され、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。なお、IC 群は DPd 又は DBd のいずれを投与することとされ、IC 群に割り付けられた場合にどちらを投与するかは、無作為化前に治験担当医師が選択することとされた。

表 4 試験開始時点における各併用投与の用法・用量

	用法・用量
Tec/Dara-SC	1 サイクルを 28 日間とし、Tec を第 1 サイクルは 0.06 及び 0.3 mg/kg をそれぞれ 2 及び 4 日目にステップアップ投与後、1.5 mg/kg を 8、15 及び 22 日目、第 2 サイクルは 1.5 mg/kg を QW、第 3 サイクル以降は 3.0 mg/kg を Q2W でそれぞれ皮下投与、Dara として 1,800 mg 及び rHuPH20 として 30,000 U を第 1 及び第 2 サイクルは QW、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で各サイクル 1 日目より皮下投与
DPd	1 サイクルを 28 日間とし、Dara として 1,800 mg 及び rHuPH20 として 30,000 U を第 1 及び第 2 サイクルは QW、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で各サイクル 1 日目より皮下投与、POM 4 mg を各サイクルの 1 日目より 21 日間経口投与、DEX 40 mg（75 歳以下で BMI が 18.5 以上）又は 20 mg（75 歳超又は 75 歳以下で BMI が 18.5 未満）を各サイクル QW で 1 日目より経口又は IV 投与
DBd	第 8 サイクルまでは 1 サイクル 21 日間、第 9 サイクル以降は 1 サイクル 28 日間とし、Dara として 1,800 mg 及び rHuPH20 として 30,000 U を第 1～3 サイクルは QW、第 4～8 サイクルは Q3W、第 9 サイクル以降は Q4W で各サイクル 1 日目より皮下投与、BOR 1.3 mg/m ² を第 8 サイクルまで 1、4、8 及び 11 日目に皮下投与、DEX 20 mg を第 8 サイクルまで 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に経口又は IV 投与

なお、治験実施計画書第 3 版（2022 年 5 月 25 日付け）において、以下の点が変更された。

- Tec/Dara-SC 群について、Tec の用法・用量が第 3 サイクル以降は 3 mg/kg を Q2W 投与から、第 3～6 サイクルでは 3 mg/kg を Q2W 投与、第 7 サイクル以降は 3 mg/kg を Q4W 投与へ変更された⁸⁾。
- IC 群について、各レジメンに組入れ可能な患者数の上限を最大 60%に制限する規定を設定していたが、当該規定が削除された。

⁶⁾ LEN 及び PI を含む 1～3 つの前治療歴を有する 18 歳以上の患者が対象とされた。また、前治療歴が 1 つのみの患者は LEN 抵抗性の患者が対象とされた。抗 CD38 モノクローナル抗体による前治療歴がある患者の割合は約 12%未満に制限された。

⁷⁾ 主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS について、IC 群に対する Tec/Dara-SC 投与群のハザード比を 0.70（Tec/Dara-SC 群及び IC 群の中央値をそれぞれ 18.6 カ月及び 13 カ月）と仮定し、Tec/Dara-SC 群及び IC 群への割付比を 1：1、有意水準（両側）0.05 とした場合に、90%の検出力を確保するために必要となるイベント数は 335 件と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は 560 例と設定された。なお、IC 群における PFS 中央値については、再発又は難治性 MM 患者を対象とした APOLLO 試験（Lancet Oncol 2021; 22: 801-12）及び EQUULEUS 試験（Blood 2017; 130: 974-81）における DPd コホート並びに CASTOR 試験（Haematologica 2018; 103: 2079-87）における DBd コホートにおいて報告された PFS の成績を踏まえて設定された。

⁸⁾ 併行して実施されていた 1001 試験の結果を踏まえて変更された（7.R.5.1 項参照）。申請者は、治験実施計画書第 3 版の適用時点において Tec/Dara-SC 群で第 7 サイクルまで到達していた患者は 40 例であったことから、有効性評価に与える影響は限定的である旨を説明している。

本試験に登録され、無作為化⁹⁾された587例（Tec/Dara-SC群291例、IC群296例（DPd269例、DBd27例））がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者はTec/Dara-SC群11例、IC群13例（DPd13例））。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった14例（Tec/Dara-SC群8例、IC群6例（DPd6例））を除く573例（Tec/Dara-SC群283例、IC群290例（DPd263例、DBd27例））が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者はTec/Dara-SC群11例、IC群13例）。

本試験の主要評価項目は、IMWG基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づくIRC判定によるPFS¹⁰⁾とされた。本試験の開始時には、主要評価項目であるPFSについて、約218件のイベント（予定PFSイベント数の約65%）が観察された時点で有効性評価を目的とした中間解析を実施する計画とされていたものの、治験実施計画書改訂第5版（2023年1月30日付け）において、中間解析の実施時点を251件のイベント（予定イベント数の約75%）が観察された時点に変更された¹¹⁾。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、主要評価項目とされたIMWG基準に基づくIRC判定によるPFSの中間解析¹²⁾（2025年8月1日データカットオフ）の結果は表5及び図2のとおりであった。

表5 PFSの中間解析結果（IRC判定、ITT集団、2025年8月1日データカットオフ）

	Tec/Dara-SC 群	IC 群
例数	291	296
イベント数 (%)	44 (15.1)	187 (63.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	18.10 [14.55, 22.80]
ハザード比*1 [95%CI]	0.17 [0.12, 0.23] *2	
p 値 (両側) *3	<0.0001	

*1: ISSの病期（Ⅰ期、Ⅱ期又はⅢ期）及び前治療数（1、2又は3）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2: 有意水準に対応した98.61%CIは[0.11, 0.26]、*3 層別log-rank検定（層別Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.0139

⁹⁾ 治験担当医師によるIC群に組み入れられた場合のDPd又はDBdの選択、ISSの病期（Ⅰ期、Ⅱ期又はⅢ期）、抗CD38モノクローナル抗体による前治療歴（あり、なし）及び前治療数（1、2又は3）を層別因子とした。

¹⁰⁾ 無作為化された日から、IRC判定による疾患進行又はあらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。疾患評価は28日ごとに実施することとされた。ただし、DBdが選択されたIC群の患者の第1～8サイクルにおいては21日ごとに疾患評価を実施することとされた。なお、以下のいずれかに該当する患者は、該当する日のうち最も早い日で打ち切りとすることとされた。

- 疾患進行又は死亡が認められた日と最新の疾患評価日の間隔が2.5サイクルを超える患者は、最新の疾患評価日
- 疾患進行又は死亡が認められる前に新たな抗骨髄腫治療を開始した患者は、当該治療の開始前に実施した最新の疾患評価日
- 疾患進行又は死亡が認められる前に同意撤回した患者は、同意撤回前に実施した最新の疾患評価日
- 疾患進行又は死亡が認められる前に追跡不能となった患者は、追跡不能となる前に実施した最新の疾患評価日
- ベースライン後の疾患評価が実施されなかった患者は、無作為化された日

¹¹⁾ FDAから、治療効果が過大評価される可能性があること、及びPFSは変動性が大きいことから、より成熟したデータに基づき、結果の頑健性を高めた評価を行う必要があると助言を受け、変更を行った。変更時点（2023年1月30日）における無作為化された症例数及びPFSイベント数は、Tec/Dara-SC群で284例及び22件、IC群で287例及び55件であった。

¹²⁾ イベント数の予測に基づいて2025年8月1日を中間解析のデータカットオフとしたことから、251件のイベント（予定イベント数の約75%）が観察された時点ではなく、231件のイベント（予定イベント数の約69%）が観察された時点で中間解析を実施した。

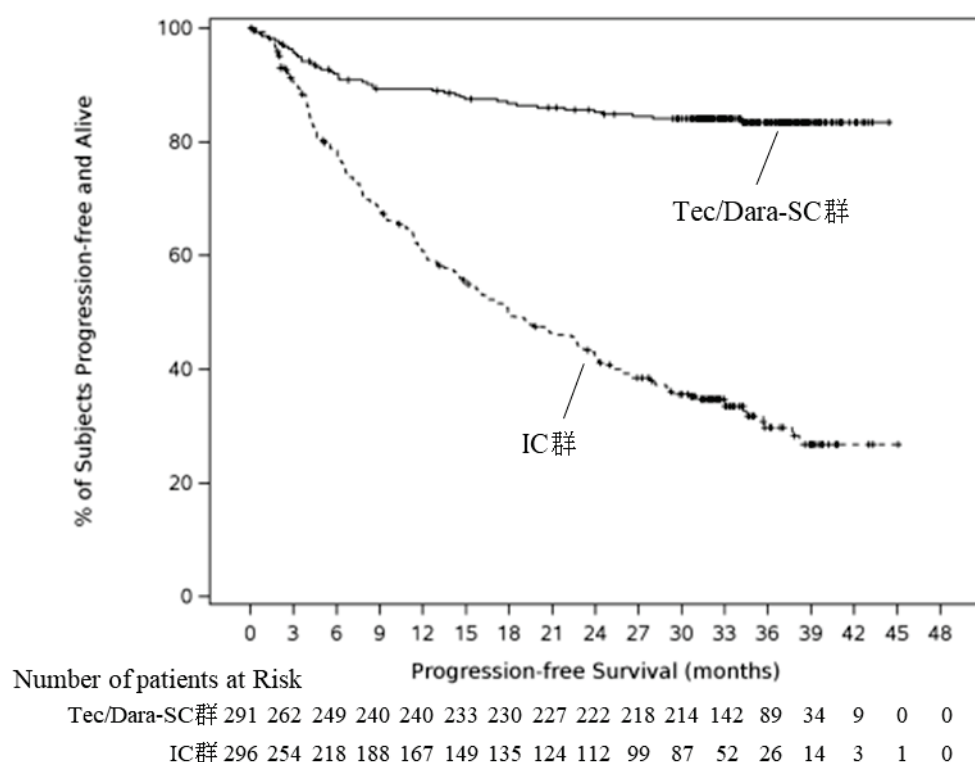


図2 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（IRC判定、ITT集団、2025年8月1日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与中又は最終投与後30日以内の死亡は、Tec/Dara-SC群10/283例（疾患進行2例、肺炎、エンテロウイルス性心筋炎、多臓器機能不全症候群、急性心筋梗塞、腸球菌性敗血症、敗血症、血球貪食性リンパ組織球症及び突然死¹³⁾各1例）、IC群15/290例（突然死¹⁴⁾3例、疾患進行2例、肺塞栓症、心不全、肝不全、肺炎球菌性肺炎、気胸、シュードモナス性敗血症・肺炎、敗血症、敗血症性ショック、脳卒中及び不明¹⁵⁾各1例）に認められた。死亡に至った有害事象のうちTec/Dara-SC群の肺炎、エンテロウイルス性心筋炎、敗血症、血球貪食性リンパ組織球症及び突然死各1例、IC群の肺塞栓症、肝不全、肺炎球菌性肺炎及びシュードモナス性敗血症・肺炎各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治験薬投与中又は最終投与後30日以内の死亡はIC群1/13例（7.7%）に認められ、死因は気胸1例であった。

¹³⁾ 71歳男性、第1サイクル第8日目にGrade 4のICANSを発症し、Tecが中止された。初回投与から77日目に突然死が報告された（死因は不明）。なお、第8日目にTec、第72日目にDara-SCが最終投与された。

¹⁴⁾ ①51歳男性、初回投与から135日目に突然死が報告された（死因は不明）。なお、第110日目にDara-SC、第118日目にPOM、第117日にDEXが最終投与された。

②61歳男性、初回投与から1,000日目に突然死が報告された（死因は不明）。なお、第988日目にDara-SC、第999日目にPOM、第995日にDEXが最終投与された。

③71歳男性、初回投与から189日目に突然死が報告された（死因は不明）。なお、第170日目にDara-SC、第162日目にPOM、第184日にDEXが最終投与された。

¹⁵⁾ 71歳女性、初回投与から91日目に死亡が報告された（死因は不明）。なお、第58日目にDara-SC、第62日目にPOM、第58日目にDEXが最終投与された。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : MMY1002 試験<2020 年 3 月～実施中 [データカットオフ 日 : 2024 年 1 月 31 日] >)

再発又は難治性の MM 患者¹⁶⁾ (目標症例数 第 I b 相¹⁷⁾ パート 1 : 30 例以上、パート 2 : 最大 40 例) を対象に、Tec/Dara-SC 投与を含む Dara-SC と二重特異性抗体の併用投与の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 22 施設で実施された。本申請においては、Dara-SC との併用で、Tec を漸増投与後、1.5 mg QW 又は 3.0 mg Q2W で皮下投与した Tec/Dara-SC RP2D コホートの検討結果が提出された。

Tec/Dara-SC RP2D コホートの用法・用量は、それぞれ以下のとおり設定され、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。1.5 mg/kg QW 群においては、第 5 サイクル以降、PR 以上の奏効が認められた患者では、Tec の投与間隔を Q2W 投与に変更可能とされた。また、いずれの群においても、第 9 サイクル以降、VGPR 以上の奏効が認められた場合には、Tec の投与間隔を Q4W 投与へ変更可能とされた。なお、Dara-SC の投与開始日が第 1 サイクル 1 日目と設定され、Tec は第 1 サイクル第 2 日目から投与され、漸増用量投与から初回の治療用量投与时までの各投与の投与間隔は 2～4 日間とされた。

1.5 mg/kg QW 群 :

1 サイクルを 28 日間とし、Tec を漸増投与後、1.5 mg/kg を QW で皮下投与、Dara として 1,800 mg 及び rHuPH20 として 30,000 U を第 1 サイクル及び第 2 サイクルは QW、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で皮下投与

3.0 mg/kg Q2W 群 :

1 サイクルを 28 日間とし、Tec 漸増投与後、3.0 mg/kg を Q2W で皮下投与、Dara として 1,800 mg 及び rHuPH20 として 30,000 U を第 1 サイクル及び第 2 サイクルは QW、第 3～6 サイクルは Q2W、第 7 サイクル以降は Q4W で皮下投与

Tec/Dara-SC RP2D コホートに登録された 61 例 (1.5 mg/kg QW 群 : 21 例、3.0 mg/kg Q2W 群 : 40 例) 全例に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、IMWG 基準に基づく治験医師判定による奏効率は、表 6 のとおりであった。

¹⁶⁾ IMiDs 及び PI を含む 3 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者、又は PI 及び IMiDs の両方に難治性の MM 患者が対象とされた。

¹⁷⁾ パート 1 では、6 種類の併用投与それぞれに対し、用量レベルごとに 3 例以上の患者を組み入れ、DLT 評価期間中に発現した DLT が評価された。同じ用量レベルへの追加患者の組み入れ又は用量漸増を決定し、最終的に各併用投与につき 1 種類以上の RP2D を選択した。また、パート 2 では、選択した各併用投与の RP2D ごとに最大で約 40 例の患者を組み入れることとされ、パート 1 で特定された RP2D で投与したときの安全性、PK、薬力学及び予備的な有効性が検討された。

表 6 最良総合効果及び奏効率 (Tec/Dara-SC RP2D コホート、治験医師判定、有効性解析対象、2024 年 1 月 31 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	1.5 mg/kg QW 21 例	3.0 mg/kg Q2W 40 例
sCR	2 (9.5)	8 (20.0)
CR	5 (23.8)	12 (30.0)
VGPR	7 (33.3)	5 (12.5)
PR	2 (9.5)	1 (2.5)
MR	0	0
SD	1 (4.8)	9 (22.5)
PD	3 (14.3)	5 (12.5)
NE	0	0
NA	1 (4.8)	0
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI] * (%))	16 (76.2 [52.8, 91.8])	26 (65.0 [48.3, 79.4])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、1.5 mg/kg QW 群 2/21 例（疾患進行及び肝不全各 1 例）、3.0 mg/kg Q2W 群 4/40 例（疾患進行 2 例、COVID-19 及び腸球菌性敗血症各 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象と治験薬との因果関係は否定された。

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、提出された評価資料のうち、再発又は難治性の MM 患者に対する Tec/Dara-SC 投与の有効性及び安全性について評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（3001 試験）であると判断し、当該試験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、3001 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、LEN 及び PI を含む少なくとも 1 レジメン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、Tec/Dara-SC 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、3001 試験の対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

3001 試験の計画当時（20 年 月）、国内外の診療ガイドライン及び教科書において、CASTOR 試験（Haematologica 2018; 103: 2079-87）の結果に基づき、LEN 及び PI を含む前治療歴を有する再発又は難治性の患者に対して DBd 投与が推奨されていた（NCCN ガイドライン（v.3.2021）、多発性骨髄腫の診療指針 2020 第 5 版（日本骨髄腫学会編）等）。また、海外の診療ガイドライン及び教科書において、APOLLO 試験（Lancet Oncol 2021; 22: 801-12）の結果に基づき、LEN 及び PI を含む前治療歴を有する再発又は難治性の患者に対して DPd 投与が推奨されていた（NCCN ガイドライン（v.3.2021）、ESMO ガ

イドライン（Ann Oncol. 2021; 32: 309-22）等）一方、DPd 投与については国内の診療ガイドラインに明記されておらず、また、EU では EMA により承認されていたものの、EU 各国・地域の医療技術評価の審査中であり、使用状況について差異が生じる可能性があった。以上のように、3001 試験の参加国間で LEN 及び PI を含む前治療歴を有する再発又は難治性 MM に対して推奨される治療が一様でなかった状況を踏まえ、対照群として DBd 投与又は DPd 投与を治験担当医師の選択により投与可能とされた。

なお、3001 試験の開始時は、IC 群が DPd 投与及び DBd 投与のいずれか一方のレジメンへ偏ることを回避するために、いずれのレジメンも組入れ可能な患者数の上限が最大 60%と設定されていたもの、試験開始後に、EU 各国・地域で 3001 試験の対象患者に DPd 投与が使用可能となったこと、国内においても当該患者に対する DPd 投与が添付文書へ追加されたことによる当該治療体系の変化を踏まえ、治験実施計画書第 3 版（2022 年 5 月 25 日付け）において当該制限を削除した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。なお、治験実施期間中における治療体系の変化を踏まえて、治験実施計画書を改訂したことについては一定の理解は可能であるものの、当該改訂により IC 群の構成が計画当初より変化した可能性があることから、Tec/Dara-SC 投与の有効性評価の解釈においては、当該改訂が有効性評価に及ぼす影響についても確認することとした（7.R.2.3 参照）。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、3001 試験の有効性の評価項目について、以下のように説明している。

MM においては、骨病変、貧血、腎機能障害及び高カルシウム血症等の疾患に伴う臨床症状及び臓器障害が認められ（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））、疾患進行に伴いこれらが発現又は悪化する。PFS の延長が認められることにより、疾患進行に伴う疼痛、疲労及び臓器障害等の進行抑制等が期待でき、臨床的意義があると考えことから、3001 試験の主要評価項目を PFS と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、Tec/Dara-SC の有効性を考察するにあたっては、副次評価項目として設定された OS の結果も重要と考えることから、Tec/Dara-SC 投与の有効性については、3001 試験において主要評価項目として設定された IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS を中心に評価し、副次評価項目として設定された OS についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、3001 試験における有効性の評価結果について、1) 主要評価項目として設定された IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS、2) 副次評価項目として設定された OS 及び 3) 日本人集団における有効性の観点からそれぞれ以下のように説明している。

1) IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS の評価結果について

主要評価項目である IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS について、IC 群と比較して Tec/Dara-SC 群で統計学的に有意な結果が認められ、Tec/Dara-SC 群で延長していた（7.1.1.1 参照）。なお、MySIIm-

Q の総合症状サブスケールに基づく症状悪化¹⁸⁾ までの期間の中央値は Tec/Dara-SC 群で未達、IC 群で 39.89 カ月であり、IC 群に対する Tec/Dara-SC 群のハザード比 [95%CI] は 0.50 [0.34, 0.72] であった。

また、試験開始後の①対照群における DPd 投与及び DBd 投与が占める割合に係る規定の削除及び② PFS の中間解析時点の変更 (7.1.1.1 参照) が有効性評価に及ぼす影響について、下記のように考える。

① IC 群において DPd 投与及び DBd 投与が占める割合に係る規定の削除

IC 群のうち、DPd 投与及び DBd 投与を受けた患者はそれぞれ 263/290 例 (90.7%) 及び 27/290 例 (9.3%) であり、大部分が DPd 投与であった。IC 群の PFS 中央値は DPd 投与及び DBd 投与を受けた患者で 20.7 カ月及び 9.2 カ月であり、試験計画時の規定どおりに組み入れられた場合よりも IC 群全体の PFS は延長したと考えられること、及び部分集団解析において DPd 投与選択集団と DBd 投与選択集団のいずれの部分集団においても良好な結果が示されたこと¹⁹⁾ を踏まえると、当該規定の削除が有効性評価に及ぼした影響は限定的と考える。

② PFS の中間解析時点の変更

当該統計解析計画の変更については、試験開始時点の計画において中間解析を実施することとされた時点 (予定イベント数の 65%が観察された時点) (20 年 月 日データカットオフ) における、IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 7 及び図 3 のとおりであり、変更後の中間解析時点の結果と明確な差異は認められていないこと等を考慮すると、有効性評価に及ぼした影響は限定的であると考ええる。

表 7 予定イベント数の 65%が観察された時点における PFS の解析結果
(IRC 判定、ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

	Tec/Dara-SC 群	IC 群
例数	291	296
イベント数 (%)	44 (15.1)	174 (58.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	18.10 [14.55, 23.00]
ハザード比*1 [95%CI]	0.19 [0.13, 0.26]	
p 値 (両側)*2	<0.0001	

*1: ISS の病期 (I 期、II 期又は III 期) 及び前治療数 (1、2 又は 3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.0109

¹⁸⁾ 症状悪化は、意味のある閾値以上のスコア変化が認められ、以降もその値を下回る改善が認められない状態と定義された。意味のある閾値は、anchor-based approach に基づき PGI-S を用い、ベースラインと第 4 サイクル第 1 日目の間の PGI-S の 2 ポイント増加に対応する MySym-Q 症状スケールの平均変化とされ、3001 試験では実測値で 0.42 であった。

¹⁹⁾ 3001 試験において、IC 群に組み入れられた場合の DPd 又は DBd の選択別に PFS を探索的に評価した結果、いずれの治療選択においても、IC 群と比較して Tec/Dara-SC 群で良好な PFS が示された。DPd を選択した集団では、PFS 中央値は Tec/Dara-SC 群 (267 例) で未達であったのに対し、DPd 群 (269 例) では 20.7 カ月であり、Tec/Dara-SC 群における PFS 延長傾向が認められた (ハザード比 0.18 [95% CI : 0.13, 0.26])。また、DBd を選択した集団では、PFS 中央値は Tec/Dara-SC 群 (24 例) で未達、DBd 群 (27 例) で 9.2 カ月であり、同様に Tec/Dara-SC 群で PFS 延長傾向が認められた (ハザード比 0.05 [95% CI : 0.01, 0.24])。

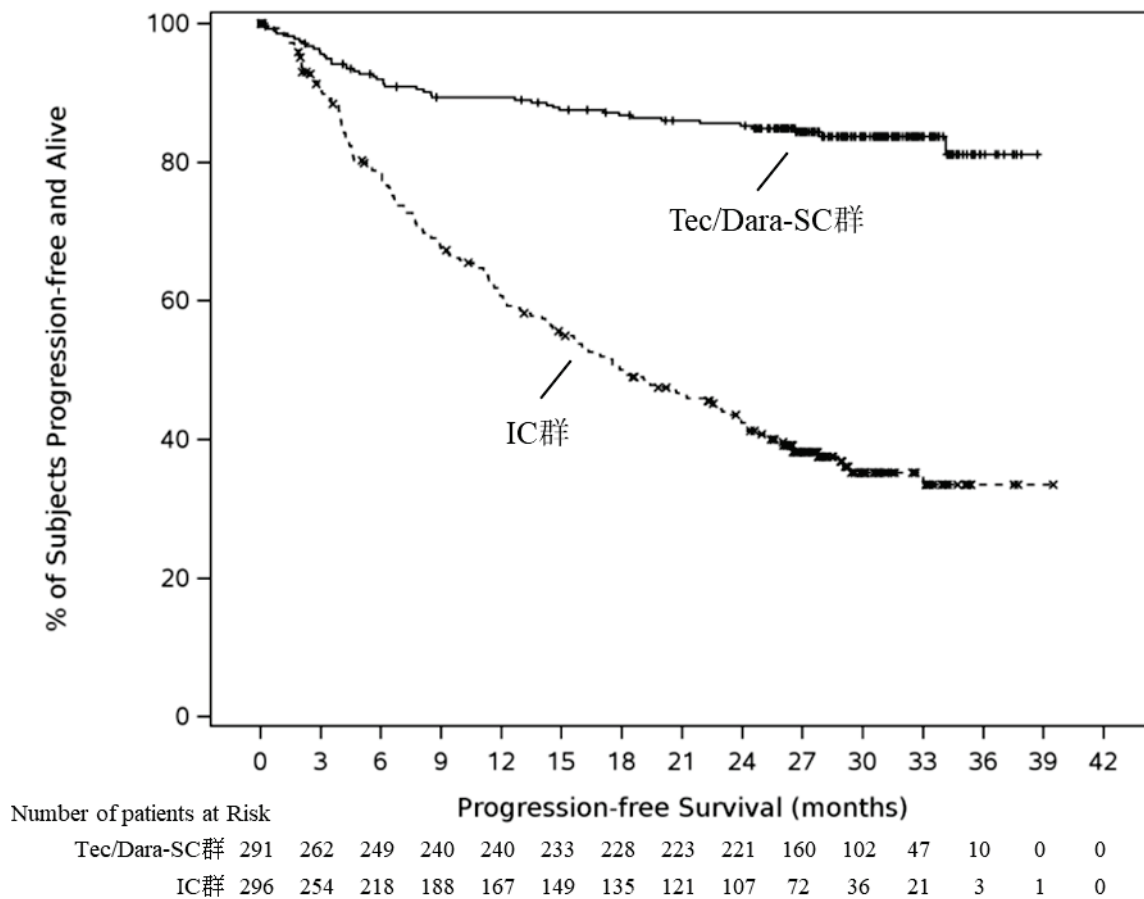


図3 予定イベント数の65%が観察された時点におけるPFS中間解析のKaplan-Meier曲線 (IRC判定、ITT集団、2025年8月1日データカットオフ)

以上の検討より、再発又は難治性のMM患者に対するTec/Dara-SC投与の有効性が示された。

2) OSの評価結果について

副次評価項目の一つとされたOSの1回目の中間解析結果²⁰⁾及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表8及び図4のとおりであった。

表8 OSの1回目の中間解析結果 (ITT集団、2025年8月1日データカットオフ)

	Tec/Dara-SC 群	IC 群
例数	291	296
イベント数 (%)	46 (15.8)	98 (33.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [41.4, NE]
ハザード比* [95%CI]	0.46 [0.32, 0.65]	

* : ISS の病期 (I 期、II 期又はIII期) 及び前治療数 (1、2 又は 3) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

²⁰⁾ OS の最初の 2 回の中間解析は、それぞれ PFS の中間解析及び最終解析と同時に実施することとされた。

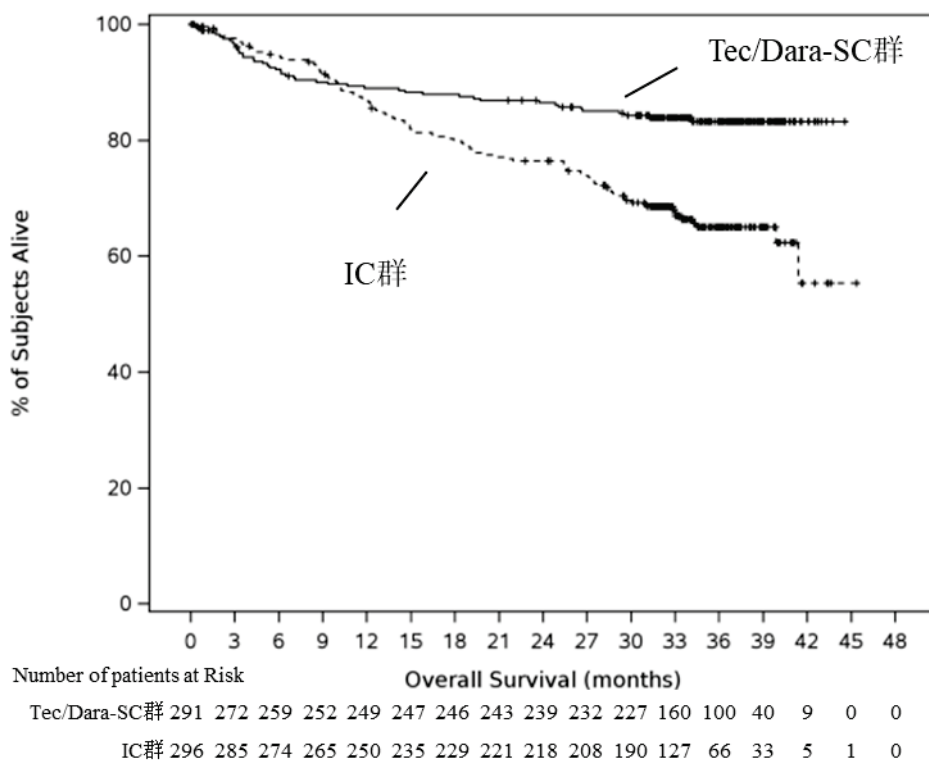


図4 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線（ITT集団、2025年8月1日データカットオフ）

3001試験において、副次評価項目であるOSは、Tec/Dara-SC群のOSのKaplan-Meier曲線が無作為化後10カ月までIC群を下回る傾向が認められたものの、10カ月以降はIC群と比較してTec/Dara-SC群でOSの延長傾向が認められたことから、OSの結果からもTec/Dara-SC投与の有効性が示された。なお、無作為化後10カ月までIC群を下回る傾向が認められた理由については、以下の検討から、Tec/Dara-SC群において主に感染症による早期死亡が複数認められたことに起因していると考えられる。

- 3001試験において、OSのKaplan-Meier曲線が交差する無作為化後10カ月までに死亡した患者の死因及びその割合は表9のとおりであり、IC群は疾患進行による死亡が最も多かった一方、Tec/Dara-SC群では有害事象による死亡が最も多く、感染症に関連する有害事象による死亡が13例（4.5%）で認められたこと。なお、IC群における無作為化後10カ月までに死亡に至った感染症は2例（0.7%）に認められ、10カ月超で感染症に関連する死亡に至った有害事象の発現割合はTec/Dara-SC群及びIC群でそれぞれ0例及び2例（0.7%）であった。

表9 無作為化後 10 カ月までに死亡した患者における死因及びその発現割合
(ITT 集団、2025 年 8 月 1 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	Tec/Dara-SC 群 291 例	IC 群 296 例
死亡	29 (10.0)	29 (9.8)
疾患進行	5 (1.7)	20 (6.8)
有害事象*1	18 (6.2)	8 (2.7)
肺炎	3 (1.0)	1 (0.3)
COVID-19	2 (0.7)	0
呼吸不全	2 (0.7)	0
敗血症	2 (0.7)	0
敗血症性ショック	2 (0.7)	0
突然死	1 (0.3)	2 (0.7)
COVID-19 肺炎	1 (0.3)	0
腸球菌性敗血症	1 (0.3)	0
エンテロウイルス性心筋炎	1 (0.3)	0
血球貪食性リンパ組織球症	1 (0.3)	0
劇症肝炎	1 (0.3)	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.3)	0
初発難治性てんかん重積状態	1 (0.3)	0
シュードモナス感染	1 (0.3)	0
ウエストナイルウイルス感染	1 (0.3)	0
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.3)
心不全	0	1 (0.3)
脳卒中	0	1 (0.3)
認知障害	0	1 (0.3)
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.3)
シュードモナス性敗血症	0	1 (0.3)
その他*2	6 (2.1)	1 (0.3)

*1：死因と推測される有害事象が 1 つ以上認められた患者、*2：治験薬の最終投与後 30 日超又は次の抗骨髄腫治療開始後に発現し、治験薬との因果関係が否定された事象

- 有害事象又は感染症による死亡を打ち切りとした場合の OS の Kaplan-Meier 曲線では、治療開始早期に Tec/Dara-SC 群が対照群を下回る傾向は認められなかったこと

3) 日本人集団における有効性について

3001 試験における日本人の有効性について、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 10 及び図 5 のとおりであり、日本人集団においても全体集団と一貫した結果が認められた。

表 10 PFS の中間解析結果 (IRC 判定、日本人集団、2025 年 8 月 1 日データカットオフ)

	Tec/Dara-SC 群	IC 群
例数	11	13
死亡又は増悪数 (%)	2 (18.2)	6 (46.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [24.57, NE]	34.50 [4.63, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.38 [0.07, 1.95]	

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル

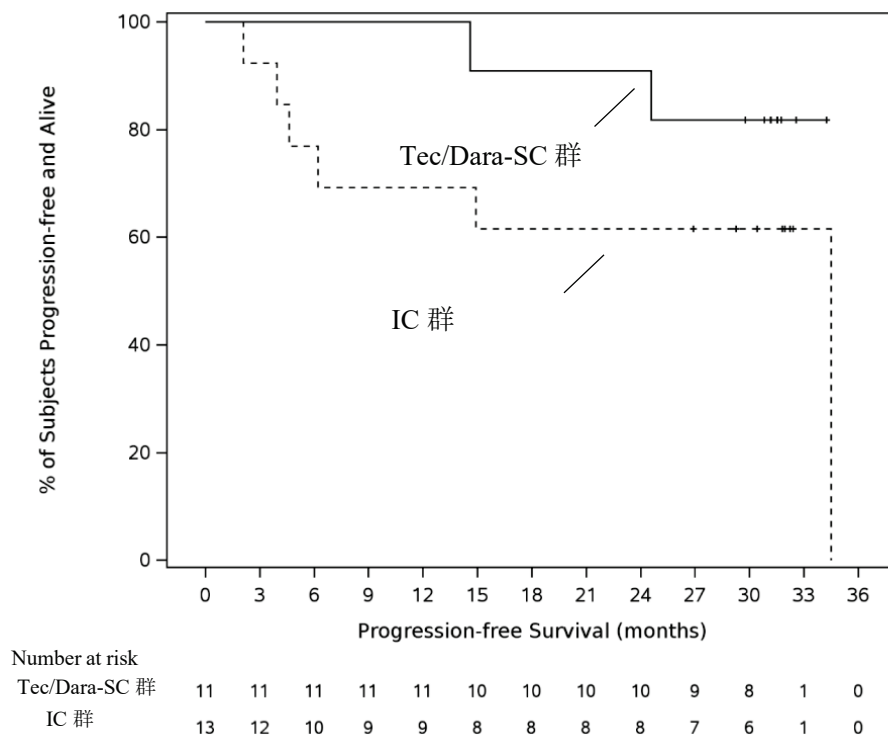


図5 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（IRC判定、日本人集団、2025年8月1日データカットオフ）

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、3001試験の対象患者に対するTec/Dara-SC投与の有効性は示されたと判断した。

- 3001試験において主要評価項目とされたIMWG基準に基づくIRC判定によるPFSについて、IC群とTec/Dara-SC群を比較した結果は統計学的に有意であり、かつ得られた結果は臨床的に意義があると考えること
- 治験担当医師によるIC群に組み入れられた場合の治療レジメン別の部分集団解析の結果においてTec/Dara-SC投与はDPd又はDBd投与いずれに対してもPFSを延長する傾向が認められたこと
- 本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PFSの中間解析時点を変更したことは第一種の過誤確率の制御の観点から適当とは判断できないものの、主要解析時点の変更前後におけるPFSについて、当初規定していた中間解析時点データをデータカットオフとした場合においても、PFSのハザード比[95%CI]は0.19[0.13, 0.26]であり、申請に用いた中間解析結果と比較して明らかな差異は認められていないこと
- 3001試験において副次評価項目とされたOSについて、IC群と比較してTec/Dara-SC群で延長傾向が認められていること
- 3001試験の日本人集団におけるPFS（表10）について、全体集団と一貫した結果が認められたことに加え、以下の点を考慮すると、日本人の再発又は難治性のMM患者においてもTec/Dara-SC投与の有効性が期待できると考えること
 - MM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

- Tec 及び Dara-SC の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「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」及び「令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 ダラキューロ配合皮下注」参照）

ただし、3001 試験の治療開始早期に Tec/Dara-SC 群で感染症による死亡が多く認められたことについては、資材等を用いて適切に情報提供する必要があると判断した。なお、感染症に関する注意喚起及び情報提供の適切性については、「7.R.3.2 感染症」の項において議論する。

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、Tec/Dara-SC 投与時に特に注意を要する有害事象は、Tec 及び Dara-SC の既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要とされた事象²¹⁾であると判断した。

また、Tec/Dara-SC 投与による感染症のリスクについて適切な注意喚起や情報提供が実施され、かつ、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、Tec/Dara-SC 投与の安全性は許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、3001 試験において認められた安全性情報を基に、Tec/Dara-SC 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。

3001 試験における安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

表 11 安全性の概要（3001 試験、2025 年 11 月 10 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	Tec/Dara-SC 群 283 例	IC 群 290 例
全有害事象	283 (100)	290 (100)
Grade 3 以上の有害事象	268 (94.7)	280 (96.6)
死亡に至った有害事象	22 (7.8)	19 (6.6)
重篤な有害事象	203 (71.7)	182 (62.8)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	27 (9.5)	63 (21.7)
Tec	20 (7.1)	—
Dara-SC	23 (8.1)	19 (6.6)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	269 (95.1)	256 (88.3)
Tec	267 (94.3)	—
Dara-SC	267 (94.3)	249 (85.9)
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象*	81 (28.6)	232 (80.0)
Tec	81 (28.6)	—

—：該当なし、*：Tec 及び Dara-SC に減量基準は設定されず、Tec は治験実施者との協議により減量可能であった。

Tec/Dara-SC 群で一定以上の発現が認められた有害事象の発現状況は、表 12 のとおりであった。

²¹⁾ Tec：CRS、神経学的事象（ICANS 含む）、感染症、血球減少、PML、低 γ グロブリン血症、TLS 及びILD（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」参照）、Dara-SC：infusion reaction、骨髄抑制、感染症、溶血、TLS、HBV の再活性化及びILD（令和 3 年 2 月 2 日付け審査報告書 「ダラキューロ配合皮下注」参照）

表 12 Tec/Dara-SC 群で一定以上*1の発現が認められた有害事象
(3001 試験、2025 年 11 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	Tec/Dara-SC 群 283 例	IC 群 290 例
全有害事象		
好中球減少症	225 (79.5)	240 (82.8)
低 γ グロブリン血症	195 (68.9)	107 (36.9)
CRS	170 (60.1)	0
下痢	152 (53.7)	89 (30.7)
咳嗽	137 (48.4)	66 (22.8)
COVID-19	125 (44.2)	97 (33.4)
上気道感染	121 (42.8)	88 (30.3)
貧血	112 (39.6)	103 (35.5)
発熱	105 (37.1)	55 (19.0)
血小板減少症	102 (36.0)	126 (43.4)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	216 (76.3)	228 (78.6)
リンパ球減少症	60 (21.2)	32 (11.0)
貧血	58 (20.5)	50 (17.2)
血小板減少症	55 (19.4)	68 (23.4)
肺炎	49 (17.3)	44 (15.2)
COVID-19 肺炎	32 (11.3)	7 (2.4)
白血球減少症	31 (11.0)	46 (15.9)
低カリウム血症	24 (8.5)	16 (5.5)
発熱性好中球減少症	21 (7.4)	17 (5.9)
COVID-19	18 (6.4)	6 (2.1)
低 γ グロブリン血症	17 (6.0)	4 (1.4)
死亡に至った有害事象		
肺炎	3 (1.1)	2 (0.7)
敗血症	2 (0.7)	1 (0.3)
敗血症性ショック	2 (0.7)	1 (0.3)
全身健康状態悪化	2 (0.7)	1 (0.3)
COVID-19	2 (0.7)	0
呼吸不全	2 (0.7)	0
重篤な有害事象		
肺炎	49 (17.3)	39 (13.4)
COVID-19 肺炎	32 (11.3)	8 (2.8)
CRS	27 (9.5)	0
COVID-19	19 (6.7)	6 (2.1)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象		
肺炎	4 (1.4)	2 (0.7)
咳嗽	4 (1.4)	0
無力症	2 (0.7)	0
下痢	2 (0.7)	0
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象		
好中球減少症	161 (56.9)	157 (54.1)
COVID-19	99 (35.0)	69 (23.8)
上気道感染	62 (21.9)	34 (11.7)
肺炎	53 (18.7)	39 (13.4)
血小板減少症	40 (14.1)	58 (20.0)
サイトカイン放出症候群	39 (13.8)	0
COVID-19 肺炎	32 (11.3)	11 (3.8)
咳嗽	29 (10.2)	7 (2.4)
発熱	26 (9.2)	16 (5.5)
下痢	26 (9.2)	17 (5.9)
インフルエンザ	24 (8.5)	32 (11.0)
ライノウイルス感染	23 (8.1)	1 (0.3)
副鼻腔炎	17 (6.0)	9 (3.1)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	Tec/Dara-SC 群 283 例	IC 群 290 例
上咽頭炎	16 (5.7)	12 (4.1)
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象*2		
好中球減少症	18 (6.4)	145 (50.0)

*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、重篤な有害事象、並びにいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は発現割合が 5%以上の事象、死亡に至った有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は発現例数が 2 例以上の事象を記載した。*2：Tec 及び Dara-SC に減量基準は設定されず、Tec は治験実施者との協議により減量可能であった。

また、申請者は、3001 試験において認められた安全性情報を基に、Tec/Dara-SC 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。

3001 試験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 13 のとおりであった。

表 13 安全性の概要（3001 試験、2025 年 11 月 10 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	日本人集団 11 例	外国人集団 272 例
全有害事象	11 (100)	272 (100)
Grade 3 以上の有害事象	11 (100)	257 (94.5)
死亡に至った有害事象	0	22 (8.1)
重篤な有害事象	8 (72.7)	195 (71.7)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	0	27 (9.9)
Tec	0	20 (7.4)
Dara-SC	0	23 (8.5)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象	11 (100)	258 (94.9)
Tec	11 (100)	256 (94.1)
Dara-SC	11 (100)	256 (94.1)
治験薬の減量に至った有害事象*		
Tec	3 (27.3)	78 (28.7)

*：Tec 及び Dara-SC に減量基準は設定されず、Tec は治験実施者との協議により減量可能であった。

3001 試験の Tec/Dara-SC 群において、日本人患者で 2 例以上に認められ、かつ、外国人患者と比較して日本人患者で一定以上発現割合が高かった有害事象は、表 14 のとおりであった。

表 14 日本人患者で 2 例以上認められ、かつ、外国人患者と比較して日本人患者で一定以上*1 発現割合が高かった有害事象 (3001 試験、Tec/Dara-SC 群、2025 年 11 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	日本人集団 11 例	外国人集団 272 例
全有害事象		
好中球減少症	11 (100.0)	214 (78.7)
発熱	7 (63.6)	98 (36.0)
上咽頭炎	5 (45.5)	58 (21.3)
発熱性好中球減少症	3 (27.3)	18 (6.6)
痔核	3 (27.3)	12 (4.4)
膀胱炎	3 (27.3)	10 (3.7)
細菌性肺炎	3 (27.3)	10 (3.7)
倦怠感	3 (27.3)	7 (2.6)
CMV 感染	3 (27.3)	2 (0.7)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	11 (100.0)	205 (75.4)
白血球減少症	4 (36.4)	27 (9.9)
血小板減少症	3 (27.3)	52 (19.1)
発熱性好中球減少症	3 (27.3)	18 (6.6)
細菌性肺炎	3 (27.3)	8 (2.9)
重篤な有害事象		
細菌性肺炎	3 (27.3)	6 (2.2)
治験薬の休薬*2 に至った有害事象		
好中球減少症	9 (81.8)	152 (55.9)
上咽頭炎	3 (27.3)	13 (4.8)
細菌性肺炎	3 (27.3)	8 (2.9)
白血球減少症	3 (27.3)	6 (2.2)
CMV 感染	3 (27.3)	0
発熱性好中球減少症	2 (18.2)	10 (3.7)
頭痛	2 (18.2)	7 (2.6)
CMV 感染再燃	2 (18.2)	5 (1.8)

*1：日本人集団と外国人集団との差について、全有害事象は 20%以上、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は 5%以上、治験薬の休薬に至った有害事象は 10%以上の差異が認められた事象を記載した、*2：Tec 又は Dara-SC のいずれか 1 剤以上の休薬。なお、Tec 及び Dara-SC に減量基準は設定されず、Tec は治験実施者との協議により減量可能であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3001 試験において、Tec/Dara-SC 群で一定以上の発現が認められた有害事象については注意が必要である。また、Tec/Dara-SC 投与の安全性の国内外差について、Tec/Dara-SC 投与が行われた日本人患者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、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合の高い有害事象には注意が必要であり、日本人患者における有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

認められた事象は概ね Tec 又は Dara-SC で既知の事象であること等を考慮すると、Tec/Dara-SC 投与による感染症のリスクについて適切な注意喚起や情報提供が実施されることを前提として、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識及び経験を有する医師によって、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、Tec/Dara-SC 投与の安全性は許容可能であると判断した。

機構は、3001 試験の Tec/Dara-SC 群において感染症による早期死亡が複数認められたことから (7.R.2.3 参照)、Tec/Dara-SC 投与時の感染症に係る安全性確保策の充足性について検討するため、以下の項では感染症に着目して検討を行った。また、申請者から、初回審査等で設定された Tec、Dara-SC 投与に係る安全対策について、3001 試験等の結果に基づく以下の変更の提案があったことから、CRS、神経学的事象 (ICANS 含む) 及び infusion reaction についても検討を行った。

- Tec について、CRS に係る対策として、必須とされている漸増期（初回（0.06 mg/kg）、2 回目（0.3 mg/kg）及び 3 回目（1.5 mg/kg）の投与時）の投与後 48 時間の入院管理について、外来での管理を可能とすること
- Tec について、重大な副作用及び重要な特定されたリスクを神経学的事象（ICANS を含む）から ICANS に限定すること
- Tec について、錯乱状態等が生じる可能性があることから、投与期を問わず 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添付文書で注意喚起していたが、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注意喚起を変更すること
- Dara-SC について、infusion reaction を軽減するために、Dara-SC 投与時には投与回数、並びに併用薬の有無及び種類を問わず副腎皮質ホルモンの前投与を行う旨を添付文書で注意喚起していたが、Tec/Dara-SC 投与時に限り、2 回目の投与時まで前投与を行うよう注意喚起すること

7.R.3.2 感染症

申請者は、Tec/Dara-SC 投与による感染症の①発現状況及び②管理方法について、それぞれ以下のように説明している。

① Tec/Dara-SC 投与時の感染症の発現状況

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する PT を集計した。

3001 試験における感染症（B 型肝炎の再活性化、日和見感染症を含む）の発現状況は表 15 及び表 16 のとおりであった。3001 試験の Tec/Dara-SC 群及び IC 群における感染症に関連する有害事象の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）はそれぞれ、45.0（1、883）及び 63.0（1、1,085）であった。

表 15 感染症の発現状況* (3001 試験、2025 年 11 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)			
	Tec/Dara-SC 群 283 例		IC 群 290 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	273 (96.5)	156 (55.1)	245 (84.5)	127 (43.8)
COVID-19	125 (44.2)	18 (6.4)	97 (33.4)	6 (2.1)
上気道感染	121 (42.8)	14 (4.9)	88 (30.3)	7 (2.4)
肺炎	68 (24.0)	49 (17.3)	55 (19.0)	44 (15.2)
上咽頭炎	63 (22.3)	0	57 (19.7)	0
副鼻腔炎	55 (19.4)	5 (1.8)	17 (5.9)	3 (1.0)
ライノウイルス感染	44 (15.5)	5 (1.8)	10 (3.4)	1 (0.3)
気管支炎	42 (14.8)	2 (0.7)	32 (11.0)	6 (2.1)
インフルエンザ	39 (13.8)	8 (2.8)	46 (15.9)	10 (3.4)
COVID-19 肺炎	34 (12.0)	32 (11.3)	12 (4.1)	7 (2.4)
尿路感染	31 (11.0)	5 (1.8)	27 (9.3)	1 (0.3)
胃腸炎	24 (8.5)	3 (1.1)	11 (3.8)	0
帯状疱疹再燃	23 (8.1)	4 (1.4)	7 (2.4)	1 (0.3)
鼻炎	23 (8.1)	0	7 (2.4)	0
結膜炎	23 (8.1)	0	4 (1.4)	0
ウイルス性上気道感染	21 (7.4)	2 (0.7)	7 (2.4)	1 (0.3)
気道感染	16 (5.7)	1 (0.4)	11 (3.8)	2 (0.7)
RS ウイルス感染	15 (5.3)	3 (1.1)	12 (4.1)	6 (2.1)
CMV 感染再燃	14 (4.9)	6 (2.1)	3 (1.0)	0
パラインフルエンザウイルス感染	13 (4.6)	2 (0.7)	8 (2.8)	4 (1.4)
細菌性肺炎	13 (4.6)	11 (3.9)	7 (2.4)	5 (1.7)
膀胱炎	13 (4.6)	1 (0.4)	5 (1.7)	0
口腔カンジダ症	11 (3.9)	0	8 (2.8)	1 (0.3)
咽頭炎	11 (3.9)	0	8 (2.8)	0
下気道感染	11 (3.9)	3 (1.1)	6 (2.1)	1 (0.3)
大腸菌性尿路感染	10 (3.5)	2 (0.7)	7 (2.4)	1 (0.3)
カンピロバクター胃腸炎	10 (3.5)	2 (0.7)	0	0
慢性副鼻腔炎	10 (3.5)	0	0	0
ヘモフィルス感染	9 (3.2)	1 (0.4)	1 (0.3)	0

* : 全 Grade の発現割合が 3%以上の有害事象

表 16 重篤な感染症の発現状況*¹ (3001 試験、2025 年 11 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	Tec/Dara-SC 群 283 例	IC 群 290 例
死亡に至った感染症	13 (4.6)	5 (1.7)
肺炎	3 (1.1)	2 (0.7)
COVID-19	2 (0.7)	0
敗血症	2 (0.7)	1 (0.3)
敗血症性ショック	2 (0.7)	1 (0.3)
COVID-19 肺炎	1 (0.4)	0
腸球菌性敗血症	1 (0.4)	0
エンテロウイルス性心筋炎	1 (0.4)	0
シュードモナス感染	1 (0.4)	0
ウエストナイルウイルス感染	1 (0.4)	0
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.3)
シュードモナス性敗血症	0	1 (0.3)
死亡に至った感染症 (治験薬との因果関係あり)	8 (2.8)	3 (1.0)
肺炎	3 (1.1)	2 (0.7)
敗血症	2 (0.7)	0
COVID-19	1 (0.4)	0
COVID-19 肺炎	1 (0.4)	0

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	Tec/Dara-SC 群 283 例	IC 群 290 例
エンテロウイルス性心筋炎	1 (0.4)	0
敗血症性ショック	1 (0.4)	0
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.3)
シュードモナス性敗血症	0	1 (0.3)
重篤な感染症	156 (55.1)	122 (42.1)
肺炎	49 (17.3)	39 (13.4)
COVID-19 肺炎	32 (11.3)	8 (2.8)
COVID-19	19 (6.7)	6 (2.1)
細菌性肺炎	9 (3.2)	4 (1.4)
上気道感染	9 (3.2)	7 (2.4)
真菌性肺炎	8 (2.8)	0
インフルエンザ	6 (2.1)	11 (3.8)
ライノウイルス感染	6 (2.1)	2 (0.7)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な感染症	109 (38.5)	81 (27.9)
肺炎	42 (14.8)	33 (11.4)
COVID-19 肺炎	13 (4.6)	2 (0.7)
COVID-19	8 (2.8)	3 (1.0)
細菌性肺炎	7 (2.5)	3 (1.0)
真菌性肺炎	6 (2.1)	0
投与中止に至った感染症*2	11 (3.9)	10 (3.4)
肺炎	4 (1.4)	2 (0.7)
休薬に至った感染症*2	231 (81.6)	182 (62.8)
COVID-19	99 (35.0)	69 (23.8)
上気道感染	62 (21.9)	34 (11.7)
肺炎	53 (18.7)	39 (13.4)
COVID-19 肺炎	32 (11.3)	11 (3.8)
インフルエンザ	24 (8.5)	32 (11.0)
ライノウイルス感染	23 (8.1)	1 (0.3)
副鼻腔炎	17 (6.0)	9 (3.1)
上咽頭炎	16 (5.7)	12 (4.1)
減量に至った感染症*2	60 (21.2)	42 (14.5)
肺炎	13 (4.6)	11 (3.8)
上気道感染	10 (3.5)	8 (2.8)
COVID-19	6 (2.1)	1 (0.3)
COVID-19 肺炎	6 (2.1)	0
ライノウイルス感染	6 (2.1)	0

*1: 死亡に至った有害事象は全て、投与中止に至った有害事象はいずれかの群で1%以上、重篤な有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象はいずれかの群で2%以上、治験薬の休薬に至った有害事象はいずれかの群で5%以上に認められた事象を記載した、*2: いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量。なお、Tec/Dara-SC に減量基準は設定されず、Tec は治験実施者との協議により減量可能であった。

② Tec/Dara-SC 投与時の感染症の管理方法について

3001 試験の開始時の治験実施計画書では、免疫グロブリン補充療法及び感染症予防・管理に係る規定は、Tec 単独投与、並びに Tal 及び Tec の併用投与の申請において主たる有効性及び安全性の根拠となった、1001 試験、1002 試験及び 1003 試験と概ね同様の規定が用いられた（令和 6 年 11 月 26 日付け審査報告書「テクベリリ皮下注 30 mg、同皮下注 153 mg」及び令和 8 年 5 月 14 日付け審査報告書「テクベリリ皮下注 30 mg、同皮下注 153 mg」参照）。

試験実施中の 20 年 月 日に開催された IDMC において、①Tec/Dara-SC 群において IC 群と比較して死亡に至った感染症の発現割合が高い旨、②Tec 投与による感染症に対する免疫グロブリン補充療法の有効性は示されていないものの、死亡に至った感染症が認められた患者ではいずれも免疫グロブリン補充療法が実施されていなかったことを踏まえ、20 年 月 日に免疫グロブリン投与の遵守状況を

改善するための方策を講じることを推奨する旨等が報告された。当該報告を受ける直前の、治験実施計画書第5版（2023年1月30日付け）における免疫グロブリン補充療法及び感染症予防・管理に係る規定は表17のとおりであった。

表17 免疫グロブリン補充療法及び感染症予防・管理に係る規定（治験実施計画書第5版、一部抜粋）

6.5 毒性管理ガイドライン 6.5.3 低γグロブリン血症*¹（治験実施計画書第4版（2022年11月11日付け）で追加） 低γグロブリン血症に対しては、治験実施医療機関のガイドラインに従って免疫グロブリン補充療法を検討すべきである。IVIgの投与に対して反応が生じる可能性があるため、Tecの各step-up投与及び初回目標用量投与から48時間以上、並びにCRSが認められている間は、IVIgの投与を避けることが推奨される。 加えて、以下のガイダンスに従ってもよい： - 血清中IgG値が4 g/L（400 mg/dL）未満の場合、IVIgの投与が推奨される。 - 免疫グロブリン補充療法は、血清中IgG値が4 g/L（400 mg/dL）以上に維持されるように行うべきである。免疫グロブリンの投与が推奨される（3～6週間ごとにIVIg 0.4 g/kgを投与する）。定常状態に達した後、血清中IgG値を3カ月ごとに測定する。 - 臨床状況から臨床的ベネフィットがあると治療担当医師が評価した場合は、感染が認められない場合でも、免疫グロブリン補充療法を予防的に行うことが推奨される。 6.12 併用療法 6.12.1 併用可能療法 ワクチン接種〔毎年のインフルエンザワクチン、RSウイルス、肺炎球菌（肺炎球菌ワクチン）、及び带状疱疹の組換えワクチン、不活化SARS CoV-2ワクチンを含む〕は国・地域のガイドラインに従って行ってもよいが、被験者では一部のワクチン（例：弱毒生ワクチン）を接種することができない。また、治験薬投与中はワクチンに対する抗体反応が十分に得られない可能性があること、及びワクチンに対する副作用（例：発熱）とCRSの症状は類似している場合があることに留意する。 6.12.2 推奨療法 6.12.2.1 感染症の予防 MMは易感染性であるため、治験実施医療機関のガイドラインに沿った抗生物質の予防使用が推奨される。これには以下の予防が含まれる。 - 抗生物質投与及び免疫グロブリン補充療法 - ニューモシスチス・カリニ／イロペチイ肺炎の予防 - 带状疱疹の再燃予防

当該報告を受け、申請者は3001試験の患者組入れ完了後の治験実施計画書第6版（2023年2月15日付け）及び第7版（2023年5月11日付け）において、免疫グロブリン補充療法及び感染症の予防・管理に関して、以下の点等の変更を行った。

- 毒性管理ガイドラインの低 γ グロブリン血症の項において、以下の変更を行った。
 - 重篤又は、再発若しくは慢性的な感染症の発現時には、免疫グロブリン補充療法を検討することを新たに規定した。
 - 「以下のガイダンスに従ってもよい（may be followed）」との規定を「ガイダンスを考慮すべきである（should be considered）」との規定に変更した。
- 毒性管理ガイドラインに感染症の項を新設し、感染症の管理として以下の規定等を加えた他、感染症予防及びCOVID-19に係る内容を1カ所にまとめて記載することとした。
 - 発熱性好中球減少症又は感染症の徴候又は症状が認められた患者では、診断検査を実施しながら経験的な広域スペクトル抗生物質を開始することが推奨される。
 - 臨床的、画像診断上及び微生物学的所見に応じた標的抗菌剤の使用が推奨される。
 - 原因不明の発熱が持続している患者では、ウイルス感染症の新規発症又は再燃も含めて、日和見感染症について検査を考慮する。

その結果、3001 試験では死亡に至った感染症が 13 例で認められたものの、12 例は治験実施計画書第 7 版に改訂される前に認められ、改訂後に死亡に至った感染症が認められたのは 1 例であったことから、治験実施計画書第 7 版の感染症予防・管理に係るガイダンス（表 18）に沿って管理することで死亡に至った感染症の減少が認められ、Tec/Dara-SC 投与による感染症は管理可能と考える。

表 18 免疫グロブリン補充療法及び感染症予防・管理に係る規定（治験実施計画書第 7 版、一部抜粋）

6.5 毒性管理ガイドライン
6.5.3 低 γ グロブリン血症
Tec を RP2D で単剤投与された患者では、第 1 サイクルから CD19 陽性 B 細胞の減少が認められ、第 3 サイクルまで継続することが報告されている。低 γ グロブリン血症に対しては、治験実施医療機関のガイドラインに従って免疫グロブリン補充療法を検討するべきである。IVIg の投与に対して反応が生じる可能性があるため、Tec の各 step-up 投与及び初回目標用量投与から 48 時間以上、並びに CRS が認められている間は、IVIg の投与を避けることが推奨される。
全ての被験者に対して以下のガイダンスを考慮すべきである：
- 免疫グロブリン補充療法は、血清中 IgG 値が 4 g/L (400 mg/dL) 以上に維持されるように行うべきである。免疫グロブリンの投与が推奨される（3～6 週間ごとに IVIg 0.4 g/kg を投与する）。定常状態に達した後、血清中 IgG 値を 3 カ月ごとに測定する。 - 重篤又は、再発若しくは慢性的な感染症の発現時には、治験実施期間のガイドラインに従って免疫グロブリン補充療法を実施すべきである。 - 臨床状況から臨床的ベネフィットがあると治療担当医師が評価した場合は、感染が認められない場合でも、免疫グロブリン補充療法を予防的に行うことが推奨される。
6.5.4 感染症
MM 患者では、疾患及び治療に関連した低 γ グロブリン血症及び免疫抑制による感染症が頻繁に報告されている。BCMA を標的とする治療は、B 細胞を枯渇させて結果的に低 γ グロブリン血症を誘発し、また、感染症リスクを増大させるおそれがある。重度の事象も含めて感染症は、Tec の投与を受けている被験者に対する既知のリスクである。
6.5.4.1 感染症の予防
MM は易感染性であるため、治験実施医療機関のガイドラインに従った予防対策が推奨される。これには以下の予防策が含まれる。
- 免疫グロブリン補充療法による予防 - 治験実施医療機関のガイドラインに従った抗生物質及び抗ウイルス薬投与による予防 - ニューモシスチス・カリニ／イロベチイ肺炎の予防 - 帯状疱疹の再燃予防
上記に加えて、血球減少症の管理に対する併用可能療法の規定を参照する。
6.5.4.1.1 ワクチン接種
ワクチン接種〔毎年のインフルエンザワクチン、RS ウイルス、肺炎球菌（肺炎球菌ワクチン）、及び帯状疱疹の組換えワクチン、不活化 SARS-CoV-2 ワクチンを含む〕は国・地域のガイドラインに従って行ってもよいが、Tec の投与を受けている被験者では一部のワクチン（例：弱毒生ワクチン）を接種することができない。また、治験薬投与中はワクチンに対する抗体反応が十分に得られない可能性があること、及びワクチンに対する副作用（例：発熱）と CRS の症状は類似している場合があることに留意する。
6.5.4.2 感染症の管理
非血液学的有害事象が発現した場合に Tec 及び Dara-SC のいずれの薬剤の投与を中断すべきかについては休薬・減量に係る基準を参照する。
発熱性好中球減少症又は感染症の徴候／症状が発現した被験者では、治験実施医療機関のガイドラインに従って診断検査を実施しながら、経験的な広域スペクトル抗生物質を開始することが推奨される。
臨床的、画像診断上及び微生物学的所見に応じた標的抗菌剤の使用が推奨される。
原因不明の発熱が持続している被験者では、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症の新規発現又は再燃も含めて、日和見感染症についての検査を考慮する。臨床的に示唆された場合には画像診断を考慮すべきである。
6.12 併用療法
6.12.2 推奨療法
6.12.2.1 感染症の予防
感染症予防のガイドラインについては 6.5.4.1 項を参照する。

機構は、3001 試験において、Tec/Dara-SC 投与は疾患進行が認められるまで継続された一方で、死亡に至った感染症を発現した 13 例のうち 12 例は治験薬の投与開始 6 カ月後までに認められたことを踏まえ、感染症の種類（日和見感染症、ウイルスの再燃等）や血清 IgG 値の推移も踏まえて、注意喚起等の充足性について説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

Tec/Dara-SC 群において死亡に至った感染症が認められた患者の詳細は、表 19 のとおりであった。

表 19 Tec/Dara-SC 群において死亡に至った感染症が認められた患者一覧（3001 試験）

年齢	性別	PT (MedDRA ver.25.0)	PS	血清 IgG		IVIg 使用	予防投与	発現時期 (日)	因果関係
				最終測定日 (日)	血清 IgG 値*				
6	男性	腸球菌性敗血症	0	116	158	なし	抗菌薬 抗ウイルス薬	180	なし
8	男性	敗血症	2	-19	542	なし	なし	49	あり
7	女性	COVID-19 肺炎	1	99	456	なし	抗菌薬	129	あり
5	女性	肺炎	0	1	5,840	なし	抗ウイルス薬	15	あり
6	女性	肺炎	1	63	282	なし	なし	154	あり
7	男性	肺炎 COVID-19	1	1	3,043	なし	抗ウイルス薬	129	あり
7	男性	シュードモナス感染	1	106	2,050	なし	抗菌薬 抗ウイルス薬	164	なし
6	男性	敗血症性ショック	0	114	268	なし	抗菌薬 抗ウイルス薬	145	なし
6	女性	エンテロウイルス性 心筋炎	1	31	543	なし	抗ウイルス薬	56	あり
6	男性	COVID-19	0	1	815	なし	抗菌薬 抗ウイルス薬	95	なし
5	女性	敗血症性ショック	0	771	263	なし	抗菌薬 抗ウイルス薬	807	あり
6	男性	ウエストナイル ウイルス感染	0	85	416	なし	なし	172	なし
7	女性	敗血症	1	-16	3,192	なし	抗菌薬 抗ウイルス薬	96	あり

*事象発現前に測定された直近の値を記載

投与開始 6 カ月後までに死亡に至った感染症を発現した 12 例について、いずれも日和見感染症やウイルスの再燃を示す記録は残っていなかった。また、血清 IgG 値について、感染症により死亡に至る直近の検査において血清 IgG 値が 400 mg/dL 未満だった患者は 4/13 例であり、3001 試験の成績からは投与開始 6 カ月以内までに感染症による死亡が多く認められた原因を特定することは困難であった。ただし、血清 IgG 値の結果については、13 例の中には感染症発現時付近の血清 IgG 値が評価されていない患者が含まれることや、MM で最も多い IgG 型の MM では血清 IgG 値は真の機能的低 γ グロブリン血症を正しく反映しない可能性があること（Ann Hematol 2022; 101:825-9、Cancers 2022; 14 1-9 等）から死亡に至った感染症と低 γ グロブリン血症の関連を否定するものではなく、治験実施計画書第 6 版（2023 年 2 月 15 日付け）及び第 7 版（2023 年 5 月 11 日付け）において行った、免疫グロブリン補充療法及び感染症の予防・管理に係る変更を添付文書等に反映することで Tec/Dara-SC 投与による感染症は管理可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

3001 試験において、感染症による早期死亡が複数認められ、Tec/Dara-SC 群の OS の Kaplan-Meier 曲線が無作為化後 10 カ月まで IC 群を下回る傾向が認められた要因と推定されていること等を考慮すると、Tec/Dara-SC 投与時には特に開始初期の感染症の発現に特に注意が必要である。

また、下記の理由から、治験実施計画書第 7 版のガイダンスに沿った管理をすることで、Tec/Dara-SC 投与時の死亡に至る感染症の発現リスクをどの程度低減できるか現時点では判断できないことから、Tec の添付文書において感染症の発現について引き続き注意喚起するとともに、3001 試験の治療開始早期に Tec/Dara-SC 群で感染症による死亡が多く認められたことについては、資材等を用いて適切に情報提供する必要があると判断した。

- Tec/Dara-SC 投与時の死亡に至った感染症は全例が治験薬投与 10 カ月以内に認められており、治療開始早期における感染症の発現状況を評価しなければ、対策の有用性を評価できない一方、治験実施計画書第 7 版改訂前に患者の組入れが終了しており、対策の有用性を評価できるデータは得られていないこと
- Tec/Dara-SC で認められた死亡に至った感染症の発現時の直近の検査においても、血清 IgG 値が 400 mg/dL を下回っていない患者が複数認められていること、Tec 及び Dara-SC はいずれも重大な副作用として好中球減少等の血球減少も認められていること等を考慮すると、低 γ グロブリン血症のみが感染症による早期死亡の原因とは判断できないこと

また、Tec/Dara-SC 投与による感染症の管理については、以下のように考える。

- 治験実施計画書第 7 版のガイダンスに沿った管理を徹底する旨の申請者の方針は受入れ可能であるものの、以下の点について対応する必要があると考える。
 - 低 γ グロブリン血症への対応として、申請者は、血清中 IgG 値が 4 g/L 以上に維持されるように免疫グロブリン補充療法を実施するよう注意喚起する旨を説明しているものの、IgG 型の MM では、血清 IgG 値は機能的低 γ グロブリン血症を正確に反映しない可能性があることも考慮すると、添付文書においては定期的に血清 IgG 値を測定すること、異常が認められた場合は免疫グロブリン補充を含む適切な処置を行うことを引き続き注意喚起し、資材等において IgG 型以外の MM では、血清中 IgG 値が 4 g/L 以上に維持されるように免疫グロブリン補充療法を実施すること、IgG 型の MM では、IgG M-spike 値も考慮した上で免疫グロブリン補充療法の実施を検討することを情報提供することが適切と判断した。
 - 3001 試験において死亡に至った感染症が認められた患者では、感染症発現前 30 日間以上にわたり、1 度も血清 IgG 値が測定されていない患者が複数例認められたことから、添付文書において既に注意喚起されている定期的な免疫グロブリン濃度の測定が遵守されるように、資材等で適切に情報提供する必要があると判断した。
- 感染症に対する予防について、引き続き Tec 投与前に感染症の発現、悪化及び再活性化を予防するための適切な処置を行うように注意喚起するとともに、死亡に至った感染症として細菌性及びウイルス性の感染症のいずれも認められていることを資材等で情報提供する必要があると判断した。

また、Tec/Dara-SC 投与時の安全性確保策に係る情報については製造販売後に引き続き収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した（7.R.7 参照）。

7.R.3.3 CRS

申請者は、Tec の初回審査等において、Tec による CRS に係る対策として設定された、漸増期の投与後 48 時間の入院管理について、以下のように説明している。

以下の理由等から漸増投与期の投与後 2 日間は投与を受けた近隣施設に留まること等、緊急対応が可能な体制下においては外来でのモニタリングが可能と考えることから、漸増期の投与後 48 時間の入院管理について必須とする必要はないと考える。

- 3001 試験の Tec/Dara-SC 群は、漸増期の投与後 48 時間は入院する又は 30 分以内に病院に到着可能な場所に滞在することとして試験を行った結果、14/283 例 (4.9%) が外来管理下で投与されたこと。
なお、外来での投与中に CRS は 7 例 (Grade 1 : 6 例、Grade 2 : 1 例) が認められ、うち 3 例で入院が必要とされた。
- 海外医療機関において、NCCN ガイドライン等を参考に、①病院から一定の距離に留まること、②介護者が常に付き添えること及び③遠隔モニタリングを実施することを条件に、外来管理を行った結果、CRS の発現状況は以下のとおりであり、Tec の漸増投与期を外来で管理することは可能であった旨の報告があること
 - 病院から 30 分以内に留まることを条件に外来管理を実施した結果、CRS は 58 例中 18 例 (Grade 1 : 13 例、Grade 2 : 4 例及び Grade 4 : 1 例) に認められ、18 例全例で入院が必要とされた (JCO Oncol Pract 2025; 21 :702-9)
 - 病院から 1 時間以内に留まることを条件に外来管理を実施した結果、CRS は 25 例中 15 例に認められ、14 例が CRS の管理のために入院が必要とされた (J Clin Oncol 2024; 42: 11146)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CRS は時間経過により早期に重篤化することがあるため、CRS の発現時には迅速な治療介入が必要であることに加えて、①Tec 投与時は漸増期に CRS の発現割合が高い傾向にあること²²⁾ (令和 6 年 11 月 26 日付け審査報告書 「テクベリ皮下注 30 mg、同皮下注 153 mg」及び令和 8 年 5 月 14 日付け審査報告書 「テクベリ皮下注 30 mg、同皮下注 153 mg」参照)、②治験担当医師が外来管理が可能と判断した患者でも、CRS が発現する患者及び CRS の管理のための入院が必要とされている患者が一定の割合で認められていること等を考慮すると、引き続き漸増期の投与後 48 時間は入院管理を必須とすることが適切と判断した。

7.R.3.4 神経学的事象 (ICANS 含む)

申請者は、Tec による①ICANS 以外の神経学的事象、及び②Tec の初回審査等において設定された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、それぞれ以下のように説明している。

① ICANS 以外の神経学的事象について

これまでの Tec の審査において提出した臨床試験は非対照試験であり、因果関係の評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、無作為化比較試験である 3001 試験に基づき、神経学的事象のリスクについて再検討することが適切と判断した。また、9 つの非ランダム化臨床試験の統合解析及び PBRER に基づき、神経学的事象のリスクについて再評価した。

²²⁾ 3001 試験の Tec/Dara-SC 群における漸増用量 1、漸増用量 2 及び初回の治療用量 1 投与後から次回投与までの CRS の発現割合はそれぞれ 96/281 例 (34.2%)、83/274 例 (30.3%) 及び 42/251 例 (16.7%) であった。

神経学的事象（ICANS 含む）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」、並びに MedDRA SOC の「神経系障害」及び「精神障害」に該当する PT を集計した。

3001 試験における神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況は、表 20 及び表 21 のとおりであり、IC 群と比較して、Tec/Dara-SC 群の全事象の発現割合は同程度であり、末梢性ニューロパチーの発現割合は低かった。

表 20 神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況*（3001 試験、2025 年 11 月 10 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)			
	Tec/Dara-SC 群 283 例		IC 群 290 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経学的事象（ICANS 含む）	165 (58.3)	22 (7.8)	176 (60.7)	33 (11.4)
頭痛	74 (26.1)	4 (1.4)	35 (12.1)	0
不眠症	41 (14.5)	0	63 (21.7)	10 (3.4)
浮動性めまい	29 (10.2)	0	29 (10.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	20 (7.1)	2 (0.7)	43 (14.8)	0
錯感覚	17 (6.0)	0	20 (6.9)	0
味覚不全	13 (4.6)	0	12 (4.1)	0
不安	12 (4.2)	0	17 (5.9)	0
失神	9 (3.2)	8 (2.8)	13 (4.5)	12 (4.1)
失神寸前の状態	8 (2.8)	2 (0.7)	0	0
振戦	7 (2.5)	0	32 (11.0)	1 (0.3)
記憶障害	6 (2.1)	0	4 (1.4)	0
激越	2 (0.7)	0	17 (5.9)	0
易刺激性	0	0	12 (4.1)	0

*：いずれかの群で全 Grade の発現割合が 2%以上の有害事象

表 21 重篤な神経学的事象（ICANS 含む）等の発現状況*1（3001 試験、2025 年 11 月 10 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	Tec/Dara-SC 群 283 例	IC 群 290 例
死亡に至った神経学的事象（ICANS 含む）	1 (0.4)	2 (0.7)
初発難治性てんかん重積状態	1 (0.4)	0
脳卒中	0	1 (0.3)
認知障害	0	1 (0.3)
重篤な神経学的事象（ICANS 含む）	9 (3.2)	12 (4.1)
てんかん	1 (0.4)	0
ICANS	1 (0.4)	0
虚血性脳卒中	1 (0.4)	0
白質脳症	1 (0.4)	0
脳神経炎	1 (0.4)	0
初発難治性てんかん重積状態	1 (0.4)	0
正常圧水頭症	1 (0.4)	0
脊髄圧迫	1 (0.4)	2 (0.7)
椎骨脳底動脈解離	1 (0.4)	0
脳卒中	0	1 (0.3)
認知障害	0	1 (0.3)
頭痛	0	2 (0.7)
痙攣発作	0	2 (0.7)
失神	0	4 (1.4)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.3)
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（ICANS 含む）	1 (0.4)	2 (0.7)
ICANS	1 (0.4)	0
失神	0	2 (0.7)
投与中止に至った神経学的事象（ICANS 含む）*2	4 (1.4)	17 (5.9)
不眠症	1 (0.4)	6 (2.1)
休薬に至った神経学的事象（ICANS 含む）*2	27 (9.5)	19 (6.6)
頭痛	9 (3.2)	2 (0.7)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.4)	2 (0.7)
痙攣発作	0	4 (1.4)
減量に至った神経学的事象（ICANS 含む）*2	4 (1.4)	73 (25.2)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)	11 (3.8)
不眠症	0	26 (9.0)
激越	0	10 (3.4)
不安	0	9 (3.1)
易刺激性	0	9 (3.1)
振戦	0	6 (2.1)
気分変化	0	3 (1.0)
気分動揺	0	3 (1.0)
錯感覚	0	3 (1.0)
落ち着きのなさ	0	3 (1.0)
睡眠障害	0	3 (1.0)

*1：死亡に至った神経学的事象及び重篤な神経学的事象は全事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った神経学的事象、いずれかの治験薬の休薬に至った神経学的事象及び減量に至った神経学的事象はいずれかの群で発現割合が 1%以上の事象を記載した、*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量。なお、Tec 及び Dara-SC に減量基準は設定されず、Tec は治験実施者との協議により減量可能であった。

以上の結果に加え、9つの非ランダム化臨床試験の統合解析²³⁾において ICANS 以外の臨床的に重要な中枢神経学的事象の発現割合は低い²⁴⁾と考えたことから、ICANS 以外の神経学的事象は Tec の重大な副作用及び重大な特定されたリスクには該当しないと考えた。なお、最新の PBRER においては、神経学的事象について変更すべき新たな安全性上の懸念は認められていないと結論付けられている。

② 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

上記①の議論を踏まえ、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、ICANS の発現状況に基づき設定することが適切と考える。3001 試験では発現した ICANS はいずれも初回の治療用量 1 投与 48 時間後までに認められ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。

下記の理由から、ICANS 以外の神経学的事象のリスクが低いと判断することは困難である。

- 申請者は、Tec による ICANS 以外の神経学的事象について、3001 試験の Tec/Dara-SC 群と IC 群の神経学的事象の発現割合に明確な差異が認められなかったこと、Tec/Dara 群の末梢性ニューロパチーの発現割合は IC 群と比較して低かったことから、Tec 投与によるリスクは低く、重大な副作用及び重要な特定されたリスクには該当しない旨を説明している。しかしながら、IC 群の 90.7% (263/290 例) が受けた DPd 療法に含まれる POM では末梢性ニューロパチーを含む末梢神経障害が、DPd 療法及び DBd 療法のいずれでも投与される DEX では、精神変調、うつ状態、痙攣等の神経学的事象がそれぞれ注意喚起されていること（「ポマリストカプセル 1 mg、同カプセル 2 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg 添付文書」、「レナデックス錠 2 mg、同錠 4 mg 添付文書」等参照）から、IC 群との比較に基づき、Tec による ICANS 以外の神経学的事象のリスクが低いと判断することは困難であること
- 提示された統合解析における神経学的事象の発現状況は、3001 試験を含むこれまでに提出された Tec の臨床試験と同様の傾向を示しており、ICANS 以外の神経学的事象についてリスクが低いことを示す成績は得られていないと考えること

また、上記の検討に加え、下記の点等を踏まえると、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添付文書で注意喚起することが適切と判断した。

- Tec を単独投与した 1001 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（「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」参照）
- 神経学的事象は漸増期以降も認められていること²⁵⁾

²³⁾ Tec を単独投与した 1001 試験及び 1002 試験、Tal と併用した 1003 試験、Dara-SC と併用した MMY1002 試験を含む合計 9 試験の非ランダム化試験の統合解析であり、1274 例のデータに基づき実施された。

²⁴⁾ ICANS 及び神経学的事象（ICANS 含む）の発現割合はそれぞれ、Grade3 又は 4 の事象が 0.5% (6/1274 例) 及び 8.4% (107/1274 例)、重篤な事象が 1.1% (14/1274 例) 及び 7.3% (93/1274 例)、死亡に至った事象が 0% (0/1274 例) 及び 0.5% (6/1274 例) であった。なお、ICANS 以外の神経学的事象で死亡に至った患者のうち、2 例は Tec との因果関係が否定されなかった。

²⁵⁾ 神経学的事象（ICANS を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は 14（1、1,287）であった。

7.R.3.5 infusion reaction

申請者は、Dara-SC の初回審査等にて設定された、Dara-SC による infusion reaction を軽減するための副腎皮質ホルモン剤の前投与に係る注意喚起について、以下のように説明している。

Dara-SC の初回審査等において、infusion reaction を軽減するために、Dara-SC 投与開始 1～3 時間前に副腎皮質ホルモン剤を投与する旨が添付文書で注意喚起された。一方、3001 試験では、MM 患者を対象に Dara-SC 単独投与の安全性等を検討した海外第 I b 相試験（PAVO 試験）の Part 3 において、副腎皮質ホルモン剤の前投与を 2 回目（第 1 サイクル第 8 日目）投与までに限定しても sARR の発現は増加しないとの結果が得られていたこと（Leuk Lymphoma 2023; 64: 468-472 等）から、3001 試験では副腎皮質ホルモン剤の前投与は 3 回目（第 1 サイクル第 15 日目）以降は必須としない規定とした。

その結果、3001 試験の Tec/Dara-SC 群における infusion reaction²⁶⁾ の発現状況は、表 22 及び表 23 のとおりであった。

²⁶⁾ 投与開始日から投与翌日までに発現した以下の事象とした。

腹部不快感、腹痛、上腹部痛、抑うつ気分を伴う適応障害、激越、アレルギー性咳嗽、アレルギー性呼吸器症状、貧血、狭心症、不安、関節痛、窒息、喘息、背部痛、血圧上昇、骨痛、徐脈、呼吸音異常、気管支痙攣、白内障、胸部不快感、胸痛、悪寒、冷汗、結膜充血、結膜浮腫、結膜炎、咳嗽、サイトカイン放出症候群、譫妄、うつ病、アレルギー性皮膚炎、下痢、浮動性めまい、体位性めまい、薬物過敏症、咽喉乾燥、異常感覚、味覚不全、消化不良、嚥下障害、発声障害、呼吸困難、耳そう痒症、心電図 QT 延長、口蓋垂腫大、紅斑、多形紅斑、溢出、眼のアレルギー、眼脂、眼の障害、眼刺激、眼そう痒症、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面痛、疲労、冷感、体温変動感、側腹部痛、潮紅、兎径部痛、咯血、頭痛、心拍数増加、ほてり、多汗症、過敏症、高血圧、高血圧クリーゼ、高体温症、口の感覚鈍麻、低圧症、低血糖、低血圧、低体温、低酸素症、思考散乱、インフルエンザ様疾患、注入に伴う反応、注入部位内出血、注入部位そう痒感、注入部位発疹、注入部位熱感、注射部位紅斑、流涙増加、喉頭不快感、喉頭浮腫、喉頭狭窄、アレルギー性喉頭炎、喉頭痙攣、喉頭刺激感、口唇そう痒症、口唇腫脹、意識消失、倦怠感、縮瞳、筋不快感、筋痙攣、筋攣縮、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格痛、筋肉痛、鼻閉、鼻部不快感、鼻部障害、鼻閉塞、鼻浮腫、鼻そう痒症、上咽頭炎、悪心、神経過敏、非心臓性胸痛、眼充血、嚥下痛、粘膜浮腫、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、口腔咽頭腫脹、酸素飽和度低下、疼痛、口蓋浮腫、動悸、錯感覚、口の錯感覚、副鼻腔不快感、眼窩周囲腫脹、咽頭浮腫、咽頭異常感覚、咽頭腫脹、湿性咳嗽、呼吸延長、そう痒症、アレルギー性そう痒症、肺水腫、発熱、ラ音、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、赤血球凝集、気道うっ血、鼻炎、アレルギー性鼻炎、鼻漏、低音性連続性ラ音、流涎過多、季節性アレルギー、分泌物分泌、苦悶感、洞性徐脈、副鼻腔うっ血、副鼻腔障害、副鼻腔痛、洞性頻脈、皮膚病変、皮膚反応、くしゃみ、会話障害、上気道性喘鳴、窒息感、上室性頻脈、顔面腫脹、眼瞼腫脹、失神、頻脈、頻呼吸、味覚障害、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、血小板減少症、舌浮腫、舌そう痒症、振戦、上気道感染、上気道咳症候群、蕁麻疹、血管拡張、心室性頻脈、回転性めまい、霧視、嘔吐、喘鳴、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー性輸血反応、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様ショック、アナフィラキシー様反応、透析膜反応、羊水塞栓症、無力症、眼瞼痙攣、異物感、血管性浮腫、気管支炎、熱感、注射部位反応、酸素飽和度異常及び呼吸不全

表 22 infusion reaction の発現状況* (3001 試験、2025 年 11 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)	
	283 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	270 (95.4)	51 (18.0)
CRS	136 (48.1)	0
咳嗽	70 (24.7)	0
貧血	67 (23.7)	19 (6.7)
下痢	64 (22.6)	0
注射部位紅斑	62 (21.9)	0
血小板減少症	61 (21.6)	15 (5.3)
疲労	42 (14.8)	2 (0.7)
頭痛	42 (14.8)	1 (0.4)
発熱	36 (12.7)	2 (0.7)
背部痛	35 (12.4)	0
無力感	28 (9.9)	1 (0.4)
悪心	28 (9.9)	0
上気道感染	26 (9.2)	1 (0.4)
関節痛	24 (8.5)	0
上咽頭炎	24 (8.5)	0
高血圧	19 (6.7)	9 (3.2)
嘔吐	17 (6.0)	0
鼻漏	16 (5.7)	0

*：全 Grade の発現割合が 5%以上の有害事象

表 23 重篤な infusion reaction 等の発現状況*¹ (3001 試験、2025 年 11 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)
	283 例
死亡に至った infusion reaction	0
重篤な infusion reaction	29 (10.2)
CRS	18 (6.4)
発熱	5 (1.8)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction	26 (9.2)
CRS	18 (6.4)
発熱	4 (1.4)
投与中止に至った infusion reaction* ²	2 (0.7)
休薬に至った infusion reaction* ²	55 (19.4)
CRS	27 (9.5)
血小板減少症	6 (2.1)
疲労	5 (1.8)
咳嗽	4 (1.4)
下痢	4 (1.4)
発熱	3 (1.1)
上気道感染	3 (1.1)
減量に至った infusion reaction* ²	6 (2.1)
疲労	3 (1.1)

*¹：複数例で認められた事象を記載した、*²：Tec 又は Dara-SC のいずれか 1 剤以上の投与中止、休薬又は減量。なお、Tec 及び Dara-SC に減量基準は設定されず、Tec は治験実施者との協議により減量可能であった。

また、3001 試験の Tec/Dara-SC 群における infusion reaction の発現時期は表 24 のとおりであり、投与開始から infusion reaction 発現までの中央値（範囲）は 3 日（1～1,048 日）であった。

表 24 infusion reaction を発現した患者における infusion reaction 発現までの時期 (3001 試験)

Dara-SC の投与時期	症例数*1	例数 (%)		
		全 Grade	Grade 3 以上	初回発現症例 (全 Grade)
サイクル全体	283	238 (84.1)	41 (14.5)	238 (84.1)
第 1 サイクル	283	105 (37.1)	24 (8.5)	105 (37.1)
第 8 日目	251	63 (25.1)	4 (1.6)	14 (5.6)
第 15 日目	241	46 (19.1)	1 (0.4)	4 (1.7)
第 22 日目	223	45 (20.2)	2 (0.9)	9 (4.0)
第 2 サイクル	267	98 (36.7)	9 (3.4)	16 (6.0)
第 3 サイクル	259	50 (19.3)	3 (1.2)	2 (0.8)
第 4 サイクル	253	39 (15.4)	2 (0.8)	3 (1.2)
第 5 サイクル	249	41 (16.5)	1 (0.4)	0
第 6 サイクル	243	27 (11.1)	0	1 (0.4)
第 7 サイクル以降	241	156 (64.7)	9 (3.7)	10 (4.1)

infusion reaction に関連する有害事象には、Tec で既知の CRS 等の有害事象も含まれ、Dara-SC による infusion reaction について厳密に評価することは困難であると考えことから、治験医師判定が Dara-SC による sARR と判定した事象に基づき、評価することが適切と考えた。治験医師判定に基づき Dara-SC による sARR と判定された事象が認められた患者は 22 例（うち、Grade 3 以上の事象は 2 例）であった。

上記の結果に加え、副腎皮質ホルモン剤の長期投与は広範な副作用を引き起こし、MM 患者の QOL を低下させることから、3001 試験の Tec/Dara-SC 群の規定に基づき、Tec/Dara-SC 投与時には副腎皮質ホルモン剤を Dara-SC の 2 回目（第 1 サイクル第 8 日目）投与まで前投与するよう注意喚起することが適切と考える。なお、3001 試験以外の Dara-SC の第Ⅲ相試験では、いずれも投与回数を問わず Dara-SC 投与前の副腎皮質ホルモン剤の投与を必須としていたことから、Tec との併用時以外は、引き続き Dara-SC 投与前には副腎皮質ホルモン剤を投与するように注意喚起することが適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Tec/Dara-SC 群では、第 8 日目以降 Tec 及び Dara-SC は同日に投与しており、48.1%の患者で CRS が発現していること、並びに CRS 及び infusion reaction では、発熱、悪寒、咳嗽等の認められる全身性の症状についても重複していることを踏まえると、Tec による CRS と Dara-SC による infusion reaction を、① infusion reaction に基づく評価、及び②治験医師判定が Dara-SC による sARR と判定した事象に基づく評価のいずれにおいても厳密に区別することは困難であり、3001 試験において Dara-SC による infusion reaction の発現状況の評価することには限界がある。

一方で、3001 試験の Tec/Dara-SC 群において、1 及び 2 回目の投与と比較して、3 回目（第 1 サイクル第 15 日目）以降の投与で infusion reaction の発現割合が増加する傾向は認められていないこと、死亡に至った infusion reaction は認められておらず、投与中止に至った infusion reaction の発現も限られていること等を考慮すると、申請者の説明どおり、3001 試験の規定と同じく Dara-SC の 3 回目投与以降は副腎皮質ホルモン剤の前投与は必須とはせず、Dara-SC の 2 回目（第 1 サイクル第 8 日目）投与まで前投与するよう注意喚起することが適切と考える。

また、Dara-SC 単独投与の安全性等を検討した海外第 I b 相試験（PAVO 試験）の Part 3 の結果を踏まえると、Dara-SC 単独投与時も Dara-SC の 3 回目投与以降は副腎皮質ホルモン剤の前投与は必須とはせず、Dara-SC の 2 回目（第 1 サイクル第 8 日目）投与まで前投与するよう注意喚起することは可能と判断した。

以上の検討を踏まえ、Dara-SC の添付文書において、Dara-SC の 2 回目投与までは副腎皮質ホルモンの前投与を行うこと、3 回目の投与以降は Tec 以外の薬剤と併用する場合は副腎皮質ホルモンの前投与を行うこと、並びに単独投与時及び Tec との併用時は必要に応じて副腎皮質ホルモンの前投与を行うことを注意喚起することが適切と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、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ていた（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
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）	• Tec 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 <u>3</u> 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。 • 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、Tec 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、「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、Tecの効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.4.1 Tec/Dara-SC 投与の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン²⁷⁾において、再発又は難治性の MM に対する Tec/Dara-SC 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²⁸⁾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）：Tec/Dara-SC は、LEN 及び PI を含む少なくとも 1 つの前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して投与が推奨される（Category 1²⁹⁾）。

申請者は、Tec/Dara-SC 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。

3001 試験において、LEN 及び PI を含む少なくとも 1 つの前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する Tec/Dara-SC の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、抗 CD38 モノクローナル抗体による前治療歴を有する患者集団においても、全体集団と同様に有効性が認められ³⁰⁾、安全性プロファイルについても明確な差異は認められなかったことから、Tec/Dara-SC 投与は LEN 及び PI を含

²⁷⁾ 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）

²⁸⁾ 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、10th Edition（McGraw Hill Medical、2021、USA）、Cancer: Principles & Practice of Oncology、12th Edition（Wolters Kluwer、2023、USA）及び Wintrobe's Clinical Hematology、15th Edition（Wolters Kluwer、2018、USA）

²⁹⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

³⁰⁾ 抗 CD38 モノクローナル抗体による前治療歴を有する部分集団 PFS の中央値は Tec/Dara-SC 群（15 例）で未達、IC 群（16 例）で 7.4 カ月であり、IC 群に対する Tec/Dara-SC 群のハザード比は 0.19（95% CI : 0.05, 0.67）であった。抗 CD38 モノクローナル抗体による前治療歴を持たない部分集団 PFS の中央値は Tec/Dara-SC 群（276 例）で未達、IC 群（280 例）で 18.5 カ月であり、IC 群に対する Tec/Dara-SC 群のハザード比は 0.17（95% CI : 0.12, 0.23）であった。

む少なくとも 1 つの前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する治療選択肢の一つとして推奨されると考える。

また、Tec/Dara-SC 投与と、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、LEN 及び PI を含む少なくとも 1 つの前治療歴を有する再発又は難治性の MM に対して、本邦では、抗 CD38 モノクローナル抗体製剤、又はベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）、IMiDs 若しくは PI、及び DEX の 3 剤療法に加えて、二重特異性抗体の単独療法が使用可能である。3 剤療法と比べて、Tec/Dara-SC 投与は感染症等の副作用や QOL の原因となる長期の副腎皮質ホルモン剤の投与（Blood 2017; 129 : 2359-67、Clin J Oncol Nurs 2008; 12: 53-63）を必要としない点等で治療上の利点を有することから、これらのレジメンに対して Tec/Dara-SC 投与は優先されると考える。また、二重特異性抗体製剤との使い分けについては、併用療法としての有効性、安全性プロファイル等を考慮して治療選択がなされるものとする。さらに、再生医療等製品である CAR-T 療法については、製造に一定の期間を要することや、実施可能な医療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 療法の適応とならない患者においては、Tec/Dara-SC 投与が優先されると考える。

さらに、効能・効果について、Tec の初回審査時には、当該審査時点で再発又は難治性の MM に係る効能・効果で承認されている抗悪性腫瘍剤はいずれも検証的試験に基づき承認されていた一方、Tec の臨床的有用性を検証した臨床試験成績が得られていなかったことを踏まえ、効能・効果において標準的な治療が困難な場合に限る旨が効能・効果に明記された（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」参照）。今般、検証的試験において Tec の臨床的有用性が示されたことから、効能・効果から当該記載を削除することが適切と考える。

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注意喚起した上で、Tec の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定した。

<効能・効果に関連する注意>（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）

- Tec 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 31 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。
- 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、Tec 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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Tec/Dara-SC の臨床的位置付けについて、申請者の説明を了承した。一方、DPd 及び DBd との使い分けについては、3001 試験において IC 群と比較して Tec/Dara-SC 群で主要評価項目とされた PFS について統計学的に有意な結果が認められ、副次評価項目の OS についても延長傾向が認められたものの、治療早期は OS が下回る傾向が認められていることを踏まえ、Tec/Dara-SC 投与の有効性及び安全性を十分に理解した上で選択されるものとする。また、DPd 及び DBd 以外の治療選択肢との使い分けについては、再発又は難治性の MM 患者を対象に Tec/Dara-SC 投与と当該治療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、現時点で明確に結論付けることは困難である。したがって、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。

以上の検討に加え、下記の点を考慮すると、添付文書の臨床成績の項において 3001 試験の対象患者の前治療歴（薬剤の種類、治療レジメン数を含む）を記載した上で、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することは可能と判断した。

- 3001 試験と、Tec 単独投与及び Tal との併用投与の主たる有効性及び安全性の根拠となった 1001 試験、1002 試験及び 1003 試験では、前治療歴として必須とされていたレジメン数だけでなく薬剤の種類も異なることから、当該規定も臨床成績の項を参照するように注意喚起することが適切と考えること

7.R.5 用法・用量について

本一変申請において、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。

＜用法・用量³¹⁾＞

〈ダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤との併用の場合〉

通常、成人にはテクリスタマブ（遺伝子組換え）として、以下の用法及び用量で皮下投与する。

投与期		投与量	前回投与からの間隔
漸増期		漸増用量 1 0.06 mg/kg	非該当
		漸増用量 2 0.3 mg/kg	2 から 7 日
		治療用量 1 1.5 mg/kg	2 から 7 日
継続投与期	継続投与期の初回投与から 6 週目まで	治療用量 1 1.5 mg/kg	1 週間
	7 週目から 22 週目まで	治療用量 2 3 mg/kg	2 週間
	23 週目以降	治療用量 2 3 mg/kg	4 週間

＜用法・用量に関連する注意＞（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）

〈用法共通〉

- Tec 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、Tec 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 Tec を投与すること。
- Tec 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 Tec を休薬又は中止すること。

³¹⁾ 〈単独投与の場合〉及び本一変申請後に承認（令和 8 年 6 月 19 日）された Tal/Tec 投与に係る一変申請時に設定された〈トアルクエタマブ（遺伝子組換え）との併用の場合〉の用法・用量については、本一変申請の申請用法・用量の記載方法に揃えた記載整備のみのため省略。

副作用発現時の Tec の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		省略	
ICANS			
血液学的毒性			
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで Tec を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	<u>Grade 1 以下に改善する症状がなくなる</u> まで Tec を休薬する。
その他の非血液学的毒性		省略	

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 Tec 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。Grade 2 以上の CRS 発現による休薬の場合は、Tec 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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.3 mg/kg）で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
治療用量 (1.5 mg/kg)	9 週間（63 日）以内の休薬	治療用量（1.5 mg/kg）で投与する。
	9 週間（63 日）を超え、16 週間（112 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.3 mg/kg）で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。

注) Tec 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。

〈Dara-SC との併用の場合〉

- 継続投与期は、最低 5 日を空けて Tec を投与すること。Tec 初回投与前日に Dara-SC の投与を行い、その後少なくとも 20 時間経過してから Tec の漸増用量 1（0.06 mg/kg）の投与を行うこと。治療用量 1（1.5 mg/kg）の初回投与は、Dara-SC 投与後少なくとも 3 時間経過してから、その後の投与は Dara-SC 製剤投与後少なくとも 15 分経過してから投与すること。
- Dara-SC 投与による Infusion Reaction を軽減させるため、2 回目投与まで、投与開始 1～3 時間前に副腎皮質ホルモン剤を投与すること。また、Dara-SC のすべての皮下投与 1～3 時間前に解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。なお、漸増期治療用量 1（1.5 mg/kg）の投与時に、前投与薬の投与間隔が 4～6 時間以内の場合は重複に注意すること。
- Tec 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 Tec を休薬又は中止すること。

副作用発現時の Tec の休薬又は中止基準

副作用	重症度 ^{注)}	処置
CRS	Grade 1 又は 2	回復するまで Tec を休薬する。
	Grade 3 (初発)	回復するまで Tec を休薬する。48 時間以上持続する場合は Tec の投与を中止する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	Tec の投与を中止する。
ICANS	Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで Tec を休薬する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	Tec の投与を中止する。
血液学的毒性	好中球数が 500/ μ L 未満	好中球数が 500/ μ L 以上になるまで Tec を休薬する。
	発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ μ L 以上になり、解熱するまで Tec 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 Tec を休薬する。
	血小板数が 50,000/ μ L 未満	血小板数が 50,000/ μ L 以上になり、出血が治まるまで、Tec 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 2 以下に改善するまで Tec 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 Tec 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。Grade 2 以上の CRS 発現による休薬の場合は、Tec 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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1 週間（7 日）以内の休薬	治療用量 1 (1.5 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
治療用量 1 (1.5 mg) 又は 治療用量 2 (3 mg/kg)	9 週間（63 日）以内の休薬	休薬直前の治療用量で投与する。
	9 週間（63 日）を超え、16 週間（112 日）以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。

注) Tec 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〉

- 髄外性形質細胞腫を有する場合には、Tal と併用することができる。
- ~~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。~~
- Tec 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 Tec を休薬又は中止すること。

副作用発現時の Tec の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		省略	
ICANS			
血液学的毒性			
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで Tec を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善する <u>症状がなくなる</u> まで Tec を休薬する。
その他の非血液学的毒性		省略	

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 Tec 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。Grade 2 以上の CRS 発現による休薬の場合は、Tec 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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.3 mg/kg）で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。

注) Tec 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。

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 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。

<用法・用量>（既承認の内容から下線部追加）

〈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、漸増期の 1 週間後から 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。

〈ダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤との併用の場合〉

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、3 日目に 0.3 mg/kg、7 日目に 1.5 mg/kg を皮下投与する。その後の継続投与期は、漸増期の 1 週間後から投与開始し、継続投

与期の初回投与を起点に、1～6 週目は 1.5 mg/kg を 1 週間間隔、7～22 週目は 3 mg/kg を 2 週間間隔、23 週目以降は 3 mg/kg を 4 週間間隔で皮下投与する。

〈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、漸増期の 2 週間後から 3mg/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＞（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）

〈用法共通〉

- 「臨床試験」の項の内容を熟知し、各用法・用量で認められた有効性及び安全性を十分理解した上で、用法・用量の選択を行うこと。
- Tec 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、Tec 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 Tec を投与すること。
- Tec 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 Tec を休薬又は中止すること。

副作用発現時の Tec の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		省略	
ICANS			
血液学的毒性			
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで Tec を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善 し 、症状が無くなるまで Tec を休薬する。
その他の非血液学的毒性		省略	

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 Tec を再開する場合は、下表を参考に Tec 投与及び前投与を行うること。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、Tec 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。Grade 1 の CRS 発現による休薬の場合は前投与として抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤、Grade 2 以上の CRS 発現による休薬の場合は前投与として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。~~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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
治療用量 (1.5 mg/kg)	9 週間 (63 日) 以内の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する。
	9 週間 (63 日) を超え、16 週間 (112 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。

注) Tec 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。

〈Dara-SC との併用の場合〉

- Tec 初回投与前日に Dara-SC の投与を行い、その後少なくとも 20 時間経過してから Tec の漸増用量 1 (0.06 mg/kg) の投与を行うこと。治療用量 1 (1.5 mg/kg) の初回投与は、Dara-SC 投与後少なくとも 3 時間経過してから、その後の投与は Dara-SC 投与後少なくとも 15 分経過してから投与すること。
- 継続投与期の治療用量 1 (1.5 mg) は最低 5 日、治療用量 2 (3 mg) は最低 12 日を空けて Tec を投与すること。
- Tec 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 Tec を休薬又は中止すること。

副作用発現時の Tec の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		Grade 1 又は 2	回復するまで Tec を休薬する。
		Grade 3（初発）	回復するまで Tec を休薬する。48 時間以上持続する場合は Tec の投与を中止する。
		Grade 3（再発）又は Grade 4	Tec の投与を中止する。
ICANS		Grade 1、2 又は 3（初発）	回復するまで Tec を休薬する。
		Grade 3（再発）又は Grade 4	Tec 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 Tec 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 Tec 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 Tec を休薬する。
		血小板数が 50,000/μL 未満	血小板数が 50,000/μL 以上になり、出血が治まるまで、Tec 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 Tec を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善し、症状が無くなるまで Tec 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 Tec 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 Tec を再開する場合は、下表を参考に Tec 投与及び前投与を行うこと。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、Tec 投与開始 1～3 時間前に前投与を行うこと。Grade 1 の CRS 発現による休薬の場合は前投与として抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤、Grade 2 以上の CRS 発現による休薬の場合は前投与として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。

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
<u>漸増用量 1</u> <u>(0.06 mg/kg)</u>	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
<u>漸増用量 2</u> <u>(0.3 mg/kg)</u>	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 1 (1.5 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
<u>治療用量 1</u> <u>(1.5 mg/kg)</u>	9 週間 (63 日) 以内の休薬	治療用量 1 (1.5 mg/kg) で投与する。
	9 週間 (63 日) を超え、16 週間 (112 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
<u>治療用量 2</u> <u>(3 mg/kg)</u>	9 週間 (63 日) 以内の休薬	治療用量 2 (3 mg/kg) で投与する。
	9 週間 (63 日) を超え、16 週間 (112 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。

注) Tec 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〉

- ・ 髄外性形質細胞腫を有する場合には、Tal と併用することができる。
- ・ ~~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。~~
- ・ Tec 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 Tec を休薬又は中止すること。

副作用発現時の Tec の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		省略	
ICANS			
血液学的毒性			
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで Tec を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善 す <u>し、症状が無くなる</u> まで Tec を休薬する。
その他の非血液学的毒性		省略	

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 Tec を再開する場合は、下表を参考に Tec 投与及び前投与を行うすること。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、Tec 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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。

注) Tec 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 Tec/Dara-SC 投与の用法・用量について

申請者は、Tec の用法・用量について、以下のように説明している。

3001試験の用法・用量は、下記の点等を踏まえ、1サイクルを28日間とし、Dara-SCとの併用で、Tecを第1サイクルの2及び4日目にそれぞれ0.06及び0.3 mg/kgで漸増投与後、第1サイクル8日目から第2サイクルまでは1.5 mg/kgをQW、その後は、PR以上の奏効が得られているか否かにかかわらず、3.0 mg/kgを第3～6サイクルはQ2W、第7サイクル以降はQ4Wで皮下投与することとされた。

- MMY1002試験において、Dara-SCとの併用下におけるTec 3.0 mg Q2W投与の忍容性が確認されていたこと
- Tec 3.0 mgQ2W 投与により、既承認の Tec 単独投与の治療用量である 1.5 mg/kg QW と同程度の曝露量が期待できると考えたこと
- Dara-SCと投与スケジュールを同一とすることで医療従事者及び患者の利便性が向上すると考えたこと
- 既承認のTec単独投与では、PR以上の奏効が24週以上継続している場合には1.5 mg Q2Wに変更可能としており、3.0 mg Q4Wで同程度の曝露が期待できると考えたことに加え、再発又は難治性のMM患者を対象にTec単独投与の有効性及び安全性を検討した1001試験において、約90%の患者が第7サイクル時点でVGPR以上の奏効を達成し、1.5 mg/kg Q2Wに変更した患者の大部分において奏効が持続しており、投与間隔を変更することによる有効性の懸念は認められていなかったこと

上記の設定根拠に基づき、3001試験を実施した結果、Tec/Dara-SC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、下記の変更を加えた上で、3001試験に準じた用法・用量を申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意として設定した。

- 3001試験ではTecの治療用量2 (3.0 mg) 投与時は最低12日間投与間隔を空けることとしていたが、Tec単独投与は6.0 mg QWまで忍容性が確認されていることから (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」参照)、煩雑な記載を避けるために継続投与期は5日間以上投与間隔を空けることのみを用法・用量に関連する注意で注意喚起し、3001試験では治療用量2 (3.0 mg) 投与時は最低12日間投与間隔を空ける規定であったことを資材等で情報提供する。

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、下記の点について、適切に対応する必要があると判断した。

- Tec/Dara-SC は検証的試験成績に基づき臨床的有用性が示されている一方、Tec の既承認の用法・用量については、現時点において、当該用法・用量で臨床的有用性を検証した臨床試験成績は得られていないことを踏まえ、添付文書の「臨床成績」の項の内容を熟知した上で用法・用量を選択する旨を注意喚起すること
- Tec の漸増投与の間隔を 2～7 日間とした場合、投与間隔延長のタイミング、Q2W になった後の投与スケジュールが別の週になる等の混乱を生じる懸念があることから、漸増期の投与日は 3001 試験の規定どおり、1 日目（第 1 サイクル 2 日目）、3 日目（第 1 サイクル 4 日目）及び 7 日目（第 1 サイクル 8 日目）とすること
- Dara-SC による infusion reaction に対する副腎皮質ホルモン剤の前投与については、Tec の添付文書ではなく、Dara-SC の添付文書において注意喚起すること（7.R.3.5 項参照）
- Dara-SC 併用で Tec 3.0 mg を 5 日間で投与した臨床試験成績は得られておらず、有効性及び安全性のいずれも確立していないことから、治療用量 2（3.0 mg）は最低 12 日を空けて投与する旨を注意喚起すること

以上より、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（既承認の内容から下線部追加）。

<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、漸増期の 1 週間後から 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。

<ダラツマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤との併用の場合>

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、3 日目に 0.3 mg/kg、7 日目に 1.5 mg/kg を皮下投与する。その後の継続投与期は、漸増期の 1 週間後から投与開始し、継続投与期の初回投与を起点に、1～6 週目は 1.5 mg/kg を 1 週間間隔、7～22 週目は 3 mg/kg を 2 週間間隔、23 週目以降は 3 mg/kg を 4 週間間隔で皮下投与する。

<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、漸増期の 2 週間後から 3mg/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>

- 「臨床試験」の項の内容を熟知し、各用法・用量で認められた有効性及び安全性を十分理解した上で、用法・用量の選択を行うこと。
- Tec 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、Tec 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。

<Dara-SC との併用の場合>

- Tec 初回投与前日に Dara-SC の投与を行い、その後少なくとも 20 時間経過してから Tec の漸増用量 1 (0.06 mg/kg) の投与を行うこと。治療用量 1 (1.5 mg/kg) の初回投与は、Dara-SC 投与後少なくとも 3 時間経過してから、その後の投与は Dara-SC 投与後少なくとも 15 分経過してから投与すること。
- 継続投与期の治療用量 1 (1.5 mg) は最低 5 日、治療用量 2 (3 mg) は最低 12 日を空けて Tec を投与すること。

7.R.5.2 Tec の休薬・中止について

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

3001 試験において、副作用発現時の Tec の休薬・中止基準を設定し、当該基準に従うことにより Tec/Dara-SC 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、3001 試験において、Tec の減量基準は設定されていなかった³²⁾。

- 好中球数が 1,000/ μ 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/ μ L 以上になるまで Tec を休薬する規定とされたが、感染症に係る休薬・中止基準で充足すると考えたことから、当該規定は反映しなかった。
- 好中球数が 500/ μ L 未満となった場合には、Dara-SC の休薬基準に併せて Tec も好中球数が 1,000/ μ L 以上になるまで休薬する規定とされたが、Tec/Dara-SC 投与時の好中球減少症の発現割合は Tec 単独投与時と同程度であったことから³³⁾、好中球数が 500/ μ L 以上となった場合には再開可能とした。
- 継続投与期に Grade 3 又は Grade 4 の感染症が認められた患者について、以下の点を考慮し、既承認の用法・用量での投与時も含めて³⁴⁾、症状がなくなるまで休薬とすることが適切と判断した。
 - 3001 試験開始時点では既承認用法・用量での投与時の休薬基準と同様に、Grade 1 以下又はベースラインの状態に回復するまで休薬することとされていたものの、治験実施計画書第 3 版（2022 年 5 月 25 日付け）において、Grade 2 以下又はベースラインの状態に回復するまで休薬することに変更されて試験が実施されたこと

³²⁾ Dara-SC の減量は許容されておらず、Tec の減量は治験実施者と協議の上、減量又は投与間隔変更が可能とされていた。

³³⁾ 3001 試験における好中球減少症の発現割合は、全 Grade の事象が Tec/Dara-SC 群 78.4% (222/283 例)、IC 群 82.8% (240/290 例)、Grade 3 以上の事象が Tec/Dara-SC 群 75.6% (214/283 例)、IC 群 78.6% (228/290 例) であった。Tec 単独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好中球減少症の発現割合は、全 Grade の事象が 71.4% (165/231 例)、Grade 3 以上の事象が 66.2% (153/231 例) であった（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」参照）。

³⁴⁾ Tec 単独投与及び Tal との併用の審査においては、Grade 1 以下に改善するまで休薬することとされた（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」及び令和 8 年 5 月 14 日付け審査報告書「テクベイリ皮下注 30 mg、同皮下注 153 mg」参照）

- 上記の基準について、治験担当医師が疾患のコントロールのために必要であると判断し、治験依頼者が承認した場合、Grade 2 以上の感染症が認められても投与継続が可能であったこと、実臨床ではより広範な施設及び広範な患者を対象に造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師が使用することを考慮し、患者の状態に応じた対応が可能となるように柔軟な記載とすることが適切と考えたこと
- Grade 1 でも症状を伴う感染症では、保守的に休薬することが適切と考えること。

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、好中球減少及び感染症に係る内容を除き、了承した。

好中球減少に関する 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。

- Tec において、好中球減少は特に注意すべき有害事象の一つであることに加え、Dara-SC と重複する毒性（骨髄抑制）であること
- 3001 試験では Grade 3 以上の好中球減少の発現割合が高く³⁵⁾、Tec/Dara-SC 投与との因果関係が否定できない重篤な好中球減少（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
- 好中球減少は感染症の発現及び重篤化に寄与する可能性があること
- 好中球数が 1,000/ μ L 未満で、かつ感染症（グレードを問わない）を伴った場合の休薬基準について、感染症の休薬基準では、①継続投与期には Grade 2 以下の感染症に係る休薬基準はないこと、及び②休薬が必要な期間について好中球数に係る規定がないことを踏まえると、感染症に係る休薬基準のみでは当該休薬基準に基づき休薬が必要とされた患者を網羅することはできないこと
- 3001 試験の休薬後の再開基準は Tec の単独投与時よりも厳しく 1,000/ μ L 以上になるまで休薬することとされており、再開基準を 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あること

また、感染症に関する Tec の休薬後の再開基準については、3001 試験の Tec/Dara-SC 群では感染症による治療早期の死亡が複数例で認められており、3001 試験の規定に沿った管理をすれば、感染症が管理可能とは判断できず、感染症発現後の Tec の再開についても厳密に管理することが適切と考えることから、Tec/Dara-SC 投与時を含め、既承認の用法・用量での投与時と同様に、Grade 1 以下又はベースラインに改善するまでは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 Tec/Dara-SC 投与における副作用発現時の Tec の休薬・中止基準については、下記のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）

〈単独投与の場合〉

- Tec 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 Tec を休薬又は中止すること。

³⁵⁾ 3001 試験では、全ての好中球減少症は Tec/Dara-SC 群 78.4%（222 例）、IC 群 82.8%（240 例）、Grade 3 以上の好中球減少症は Tec/Dara-SC 群 75.6%（214 例）、IC 群 78.6%（228 例）であった。また、いずれかの治験薬と関連のある好中球減少症は Tec/Dara-SC 群 74.6%（211 例）、IC 群 81.0%（235 例）であった。

副作用発現時の Tec の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		省略	
ICANS			
血液学的毒性			
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで Tec を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善 <u>す</u> し、症状が無くなるまで Tec を休薬する。
その他の非血液学的毒性		省略	

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。

〈Dara-SC との併用の場合〉

- Tec 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 Tec を休薬又は中止すること。

副作用発現時の Tec の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		Grade 1 又は 2	回復するまで Tec を休薬する。
		Grade 3 (初発)	回復するまで Tec を休薬する。48 時間以上持続する場合は Tec の投与を中止する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	Tec の投与を中止する。
ICANS		Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで Tec を休薬する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	Tec 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 Tec 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 Tec 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 Tec を休薬する。
		血小板数が 50,000/μL 未満	血小板数が 50,000/μL 以上になり、出血が治まるまで、Tec 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 Tec を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善し、症状が無くなるまで Tec 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〉

- Tec 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 Tec を休薬又は中止すること。

副作用発現時の Tec の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		省略	
ICANS			
血液学的毒性			
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで Tec を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善 す <u>し</u> 、症状が無くなるまで Tec を休薬する。
その他の非血液学的毒性		省略	

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 Tec の休薬後の再開時の用量等について

申請者は、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。

3001 試験における Tec の休薬後の再開時の用量について、表 25 のとおり設定されていた。

表 25 3001 試験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	治療用量 1
	1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2
	4 週間（28 日）を超える休薬	漸増用量 1
治療用量 1 (1.5 mg/kg)	9 週間（63 日）以内の休薬	治療用量 1
	9 週間（63 日）を超え、16 週間（112 日）以内の休薬	漸増用量 2
	16 週間（112 日）を超える休薬	漸増用量 1
治療用量 2 (3.0 mg/kg)	9 週間（63 日）以内の休薬	治療用量 2
	9 週間（63 日）を超え、16 週間（112 日）以内の休薬	漸増用量 2
	16 週間（112 日）を超える休薬	漸増用量 1

上記の設定において実施された 3001 試験において、Tec 0.06、0.3、1.5 又は 3 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 Tec の用量及び再開時の CRS の発現状況は、それぞれ表 26 のとおりであった。

表 26 3001 試験における Tec 休薬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	28 件	0.3 mg/kg	28 件	5 件 (①5 件)
	7 日超	12 件	0.06 mg/kg	11 件	2 件 (①2 件)
			0.3 mg/kg	1 件	
0.3 mg/kg (漸増用量 2)	7 日以内	16 件	0.75 mg/kg	1 件	
	7 日超 28 日以内	13 件	1.5 mg/kg	15 件	2 件 (①1 件、②1 件)
			0.3 mg/kg	11 件	2 件 (①2 件)
			1.5 mg/kg	2 件	1 件 (①1 件)
	28 日超	8 件	0.06 mg/kg	6 件	
			0.3 mg/kg	2 件	
0.75 mg/kg	63 日以内	10 件	0.75 mg/kg	10 件	
	63 日超 112 日以内	0 件	—	0 件	
	112 日超	3 件	0.06 mg/kg	3 件	1 件 (①1 件)
1.5 mg/kg (治療用量 1)	63 日以内	317 件	0.3 mg/kg	18 件	1 件 (①1 件)
			0.75 mg/kg	2 件	
			1.5 mg/kg	224 件	1 件 (①1 件)
			3.0 mg/kg	73 件	
			0.06 mg/kg	3 件	
	63 日超 112 日以内	18 件	0.3 mg/kg	13 件	
			1.5 mg/kg	2 件	
			0.06 mg/kg	12 件	
	112 日超	15 件	0.3 mg/kg	3 件	
3.0 mg/kg (治療用量 2)	63 日以内	811 件	0.3 mg/kg	44 件	1 件 (①1 件)
			1.5 mg/kg	7 件	
			3.0 mg/kg	760 件	
	63 日超 112 日以内	49 件	0.06 mg/kg	16 件	
			0.3 mg/kg	27 件	
			1.5 mg/kg	1 件	
			3.0 mg/kg	5 件	
	112 日超	28 件	0.06 mg/kg	27 件	

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*
			0.3 mg/kg	1 件	

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

以下の点を考慮すると再開基準に懸念は認められないと考える。

- ・ 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 の発現割合は高い傾向が認められたものの、漸増期は CRS の発現リスクが高い期間であり、全体集団での漸増期の CRS 発現割合と比べて、休薬後の再開時に CRS 発現割合が高い傾向は認められなかったこと
- ・ 治療用量から再開した場合の CRS の発現はまれであったこと

また、CRS 発現後の再開時の前投与について、CRS 発現後の再開時には副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投薬の投与を必須とした Tec 単独投与時及び Tal 併用時の臨床試験とは異なり、3001 試験では漸増用量又は初回の治療用量 1 投与時以外の用量で再開する場合には、Grade 2 以上の CRS が発現した後の再開時のみ、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投薬の投与を必須とした。その結果、前治療の投与状況及び CRS の発現状況は以下のとおりであった。3001 試験の規定に則り、現行の Tec 単独投与時及び Tal 併用時も含めて Grade 1 の CRS が発現した患者は前投薬を必須とはしないこととした。

- ・ 抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投与について、3001 試験では Dara-SC 投与時は infusion reaction を軽減するために抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投与が必須されていたことから、Dara-SC とは併用せずに、Tec が再開された患者に着目して検討を行った。その結果、Grade 1 の CRS が発現し、その後 Tec が再開された 135 例のうち、Dara-SC と併用せずに Tec が再開された 13 例であり、全例で抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投与が実施されていた。なお、13 例の中に、Tec 1.5 mg 投与後に Grade 1 の CRS が発現し、1.5 mg 又は 3.0 mg で投与が再開された患者及び Tec 3.0mg 投与後に Grade 1 の CRS が発現し、Tec 3.0 mg で投与が再開された患者は含まれず、13 例中 5 例で Grade 1 の CRS の再発が認められた。
- ・ 副腎皮質ホルモン剤の前投与について、Tec 1.5 mg 投与後に Grade 1 の CRS が発現し、1.5 mg 又は 3 mg で投与が再開された患者 7 例のうち、副腎皮質ホルモン剤の前投与が実施されていたのは 1 例であり、7 例いずれについても CRS の再発は認められなかった。なお、Tec 3.0mg 投与後に Grade 1 の CRS が発現し、Tec 3.0 mg で投与が再開された患者はいなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Tec 休薬後の投与再開時の前投与に係る説明を除き、申請者の説明を了承した。

Tec 休薬後の投与再開時の前投与について、3001 試験では Grade 1 の CRS 発現による休薬後の Tec 再開時に抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投与が必須とはされなかったものの、これらの薬剤の前投与を実施せずに Tec が再開された患者がいなかったことを踏まえると、CRS 発現による休薬後の Tec の再開時には、引き続き発現した CRS の Grade を問わず、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投与を実施するように注意喚起することが適切と考える。また、CRS は Tal と共通するリスクであることから、Tal 併用時には引き続き発現した CRS の Grade を問わず、副腎皮質ホルモン剤の前投与を実施するように注意喚起することが適切と考える。

以上より、Tec の休薬後の再開時の用量等については、下記のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）

〈単独投与の場合〉

- 副作用等の理由による休薬後に Tec を再開する場合は、下表を参考に Tec 投与及び前投与を行うこと。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、Tec 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。Grade 1 の CRS 発現による休薬の場合は前投与として抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤、Grade 2 以上の CRS 発現による休薬の場合は前投与として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。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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
治療用量 (1.5 mg/kg)	9 週間（63 日）以内の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する。
	9 週間（63 日）を超え、16 週間（112 日）以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。

注) Tec 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。

〈Dara-SC との併用の場合〉

- 副作用等の理由による休薬後に Tec を再開する場合は、下表を参考に Tec 投与及び前投与を行うこと。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、Tec 投与開始 1～3 時間前に前投与を行うこと。Grade 1 の CRS 発現による休薬の場合は前投与として抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤、Grade 2 以上の CRS 発現による休薬の場合は前投与として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。

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
<u>漸増用量 1 (0.06 mg/kg)</u>	<u>1 週間（7 日）以内の休薬</u>	<u>漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する^{注)}。</u>
	<u>1 週間（7 日）を超える休薬</u>	<u>漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する^{注)}。</u>
<u>漸増用量 2 (0.3 mg/kg)</u>	<u>1 週間（7 日）以内の休薬</u>	<u>治療用量 1 (1.5 mg/kg) で投与する^{注)}。</u>
	<u>1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬</u>	<u>漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する^{注)}。</u>
	<u>4 週間（28 日）を超える休薬</u>	<u>漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する^{注)}。</u>
<u>治療用量 1 (1.5 mg/kg)</u>	<u>9 週間（63 日）以内の休薬</u>	<u>治療用量 1 (1.5 mg/kg) で投与する。</u>
	<u>9 週間（63 日）を超え、16 週間（112 日）以内の休薬</u>	<u>漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する^{注)}。</u>
	<u>16 週間（112 日）を超える休薬</u>	<u>漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する^{注)}。</u>
<u>治療用量 2 (3 mg/kg)</u>	<u>9 週間（63 日）以内の休薬</u>	<u>治療用量 2 (3 mg/kg) で投与する。</u>
	<u>9 週間（63 日）を超え、16 週間（112 日）以内の休薬</u>	<u>漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する^{注)}。</u>
	<u>16 週間（112 日）を超える休薬</u>	<u>漸増用量 1 (0.06 mg/kg) で投与する^{注)}。</u>

注) Tec 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 Tec を再開する場合は、下表を参考に Tec 投与及び前投与を行う 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、Tec 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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.3 mg/kg）で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。

注) Tec 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.5.4 Dara-SC の休薬・中止について

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

3001 試験において、副作用発現時の Dara-SC の休薬・中止基準について、表 27 のとおり設定されていた。当該基準に従うことにより Tec/Dara-SC 投与は忍容可能であったこと等から、Tec/Dara-SC 投与時は、Dara-SC は当該基準を参考に休薬・中止することが適切と考える。3001 試験における副作用発現時の Dara-SC の休薬・中止基準は医療従事者向け資料において情報提供する。

表 27 副作用発現時の Dara-SC の休薬又は中止基準

副作用	重症度等	処置
CRS	初期の兆候	完全に回復し、以下の基準を満たすまで、Dara-SC を休薬する。
		・発熱の消失から 12 時間以上経過しており、解熱薬を使用していない
ICANS	初期の兆候	最後にトシリズマブ又は同等の薬剤を投与してから 24 時間以上経過している
血液学的毒性	好中球数が 500/ μ L 未満 発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ μ L 以上になるまで、Dara-SC を休薬する
	好中球数が 1,000/ μ L 未満で、かつ感染症を伴う	
	Grade 4 の貧血	Grade 3 以下になるまで、Dara-SC を休薬する。
	血小板数が 50,000/ μ L 未満	血小板数が 50,000/ μ L 以上になるまで、Dara-SC を休薬する。

感染症	Tec の 漸増期	Grade1 又は 2	治験担当医師判断で休薬することが可能である。 再開時には、活動性感染症の場合、回復するまで Dara-SC を休薬する。
喉頭浮腫 気管支痙攣		Grade 1	治験担当医師が、被験者の状態が安定したと判断するまで、Dara-SC を休薬する。
		Grade 2 以上（初発）	全身治療に反応せず、発現後 6 時間以内に回復しない場合、Dara-SC の投与を中止する。
		Grade 2 以上（再発）	Dara-SC の投与を中止する。
sARR (喉頭浮腫及 び気管支痙攣 を除く)		Grade1 又は 2	治験担当医師が、被験者の状態が安定したと判断するまで、Dara-SC を休薬する。
		Grade 3（投与後 24 時間以内の再発以外）	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
		Grade 3（投与後 24 時間以内の再発） Grade 4	Dara-SC の投与を中止する。
注射部位反応		Grade 3 以上	Dara-SC の投与を中止する。
HBV の再活性化		HV-DNA が検出可能	HBV 再活性化が適切にコントロールされているまで、Dara-SC を休薬する。 再開時には、標準治療に従って抗ウイルス薬の予防投与を行う。
臨床的に重要な Grade 3 以上の事象（疾患関連疼痛及び低 γ グロブリン血症を除く）		Grade 3 以上	Grade 2 以下又はベースラインに改善するまで休薬する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Tec/Dara-SC 投与時の Dara-SC の休薬・中止について、3001 試験の規定を参考にすることが適切である旨の申請者の説明について了承した。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。

- Dara-SC 及び Tec の共通の重大なリスクである血液学的毒性及び感染症について、3001 試験で設定された当該事象に係る Dara-SC の休薬・中止基準については、Dara-SC の添付文書で注意喚起すること
- 3001 試験の Tec/Dara-SC 群では感染症による治療早期の死亡が複数例で認められていること等を考慮し、Dara-SC の添付文書において、Tec との併用時は、①Tec の漸増期の全 Grade の感染症は、活動性感染症の場合は回復するまで Dara-SC も休薬する旨、及び②Tec の継続投与期の Grade3 又は 4 の感染症は Grade 1 以下に改善し、症状が無くなるまで Dara-SC も休薬する旨を注意喚起すること

7.R.6 RMP（案）について

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 Tec の RMP（案）において、表 28 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 28 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
• CRS • 神経学的事象（ICANS 含む） • 感染症 • 血球減少 • PML • 低γグロブリン血症 • TLS	• ILD	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、Tec 単剤投与及び Dara-SC 単剤投与で既に報告されている安全性プロファイルと概ね一致していたこと（7.R.3 参照）等を踏まえ、現時点では再発又は難治性の MM 患者に対する Tec/Dara-SC 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、通常的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 Tec において再発又は難治性の MM 患者を対象に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て実施中の製造販売後調査³⁶⁾については継続する。本一変申請に伴う臨床試験では、Tec/Dara-SC 投与における ICANS 発現割合が、Tec 単剤投与に関する既承認の臨床試験で報告された発現割合を下回り、Dara-SC との併用によって ICANS の発現が増加する懸念は認められなかった。したがって、Tec/Dara-SC 投与における ICANS のリスク因子の検討は不要と判断し、当該調査は当初計画どおり Tec 単剤投与で検討を実施する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Tec/Dara-SC 投与の安全性プロファイルについて、認められた事象は概ね Tec 又は Dara-SC の既知の有害事象であり、Tec/Dara-SC 投与について新たに特定された安全性の検討事項はないことを踏まえ、追加の製造販売後調査を実施しない旨の申請者の説明を了承した。一方で、感染症については、Tec/Dara-SC 投与群における投与早期死亡の原因と考察されていること及び治験実施計画書第 7 版の感染症予防・管理に係るガイダンスに沿った管理をすることにより、Tec/Dara-SC 投与時の死亡に至る感染症の発現リスクを低減できるか現時点では判断できないことを踏まえ、安全性確保策に係る情報については通常的安全性監視活動で引き続き収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

また、現在実施中の Tec の製造販売後調査については、Tec 単剤投与と Tec/Dara-SC 投与の間に明確な ICANS の安全性プロファイルの差異は認められないと考えること（7.R.3 参照）等を踏まえると、Tec/Dara SC 併用患者の登録及び集計対象とした上で、Tec 単剤投与及び Tec/Dara-SC 投与のリスク因子を検討することが適切と判断した。

³⁶⁾ 使用成績調査（目標症例数：100 例）が実施中であり、2026 年 5 月 8 時点で 14 例が登録され、1 例の調査票が回収されている。

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Ⅲ相試験（3001 試験）

有害事象は、Tec/Dara-SC 群で 283/283 例（100%）、IC 群で 290/290 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、Tec/Dara-SC 群で 282/283 例（99.6%）、IC 群で 287/290 例（99.0%）に認められた。（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の概要は表 11 参照、Tec/Dara-SC 群で一定以上の発現が認められた全有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 12 参照）

7.2.2 海外第Ⅰb 相試験（MMY1002 試験）RP2D コホート

有害事象は①1.5 mg/kg QW 群で 21/21 例（100%）、②3.0 mg/kg Q2W 群で 40/40 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①で 21/21 例（100%）、②で 40/40 例（100%）に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、①で好中球減少症 16 例（76.2%）、CRS 14 例（66.7%）、貧血 13 例（61.9%）、血小板減少症、下痢及び悪心各 10 例（47.6%）、発熱及び無力症各 8 例（38.1%）、関節痛 7 例（33.3%）、②で CRS 31 例（77.5%）、好中球減少症 27 例（67.5%）、貧血 24 例（60.0%）、COVID-19 20 例（50.0%）、下痢 18 例（45.0%）、疲労及び咳嗽各 17 例（42.5%）、血小板減少症 16 例（40.0%）、上気道感染及び背部痛各 15 例（37.5%）、頭痛 13 例（32.5%）、関節痛 12 例（30.0%）であった。

重篤な有害事象は①で 18 例（85.7%）、②で 29 例（72.5%）に認められた。10%以上に認められた重篤な有害事象は、①で肺炎及び CRS 各 3 例（14.3%）、②で COVID-19 及び CRS 各 8 例（20.0%）、肺炎 5 例（12.5%）、COVID-19 肺炎及び発熱性好中球減少症各 4 例（10.0%）であった。このうち、①の CRS 3 例、肺炎 1 例、②の CRS 8 例、肺炎及び発熱性好中球減少症各 3 例、COVID-19 2 例、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。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 6 例（28.6%）、②で 9 例（22.5%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①でクロストリジウム菌性胃腸炎及び好中球減少症各 2 例（9.5%）、②で COVID-19 2 例（5.0%）であり、うち、①の好中球減少症 2 例、クロストリジウム菌性胃腸炎 1 例、②の COVID-19 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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（CTD 5.3.5.1.1）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、本品目の再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する Tec/Dara-SC 投与の有効性は示され、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。Tec/Dara-SC 投与は再発又は難治性の多発性骨髄腫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える。また機構は、安全性、用法・用量等については、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 8 月 13 日

申請品目

[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 8 年 2 月 10 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、3001 試験において主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS について、IC 群と Tec/Dara-SC 群を比較した結果は統計学的に有意であり、かつ得られた結果は臨床的に意義があると考えること等から、3001 試験の対象患者に対する Tec/Dara-SC 投与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、Tec/Dara-SC 投与時に特に注意を要する有害事象は、Tec 及び Dara-SC の既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要とされた事象²¹⁾であると判断した。

また、Tec/Dara-SC 投与による感染症のリスクについて、下記の点を含む適切な注意喚起や情報提供が実施され、かつ、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、Tec/Dara-SC 投与の安全性は許容可能であると判断した。

- Tecの添付文書において感染症の発現について引き続き注意喚起するとともに、3001試験の治療開始早期にTec/Dara-SC群で感染症による死亡が多く認められたことについて、資材等を用いて適切に情報提供すること
- 感染症に対する予防について、以下の点に対応すること。
 - 添付文書においては定期的に血清IgG値を測定すること、異常が認められた場合は免疫グロブリン補充を含む適切な処置を行うことを引き続き注意喚起し、資材等においてIgG型以外のMM

では、血清中IgG値が400 mg/dL以上に維持されるように免疫グロブリン補充療法を実施すること、IgG型のMMでは、IgG M-spike値も考慮した上で免疫グロブリン補充療法の実施を検討することを情報提供すること

- 添付文書において既に注意喚起されている定期的な免疫グロブリン濃度の測定が遵守されるように、資材等で適切に情報提供すること
- 引き続きTec投与前に感染症の発現、悪化及び再活性化を予防するための適切な処置を行うように注意喚起するとともに、死亡に至った感染症として細菌性及びウイルス性の感染症のいずれも認められていることを資材等で情報提供すること
- Tec/Dara-SC投与時の安全性確保策に係る情報については製造販売後に引き続き収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供すること

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 特に治療初期では正常IgGの値は実臨床では正確には分からないと考えるものの、IgG値の確認、補充療法の重要性を十分に周知することが重要と考える。
- ② 死亡に至った感染症を発現した患者では、細菌性及びウイルス性感染症のいずれも認められていたこと、並びに3001試験ではCMVに関連する死亡は認められていないものの、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））を情報提供した上で、感染症が疑われた場合は幅広く病原体の検索を行うよう情報提供することも必要と考える。
- ③ CRSに係る入院について、機構が挙げている点に加え、下記の点も踏まえると、引き続き漸増期の投与後48時間の入院は必須とすることが適切と考える。
 - 海外では敷地内に宿泊施設等を備えている病院が一定数ある一方、本邦では敷地内に宿泊施設を備えている病院は稀である等、本邦と海外では病院を取り巻く医療環境が異なると考えられること
 - 上記の点に加えて、外来管理可能と判断された患者でも一定の割合でCRSの発現が認められていること、その多くが再入院時には入院が必要と判断されていることを踏まえると、外来での投与又は投与後48時間を待たずに退院させることは、医療従事者及び患者のいずれにおいても負担が大きいと考えること

機構は、専門協議における検討等を踏まえ、引き続き Tec 投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意するよう注意喚起するとともに、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及び感染症が疑われた場合には幅広く病原体の探索を行うようことを資材等で情報提供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。

1.3 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、Tecの効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり、下表のように設定することが適切と判断した（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
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）	- 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 <u>31</u> 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。 - 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

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。

1.4 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、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（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除）。

<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、漸増期の 1 週間後から 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。

〈ダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤との併用の場合〉

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、3 日目に 0.3 mg/kg、7 日目に 1.5 mg/kg を皮下投与する。その後の継続投与期は、漸増期の 1 週間後から投与開始し、継続投与期の初回投与を起点に、1～6 週目は 1.5 mg/kg を 1 週間間隔、7～22 週目は 3 mg/kg を 2 週間間隔、23 週目以降は 3 mg/kg を 4 週間間隔で皮下投与する。

〈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 0.06mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.3mg/kg、1.5mg/kg、3mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、漸増期の 2 週間後から 3mg/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〉

- 「臨床試験」の項の内容を熟知し、各用法・用量で認められた有効性及び安全性を十分理解した上で、用法・用量の選択を行うこと。
- Tec 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、Tec 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 Tec を投与すること。
- ・ Tec 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 Tec を休薬又は中止すること。

副作用発現時の Tec の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		省略	
ICANS			
血液学的毒性			
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで Tec を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善 す し、症状が無くなるまで Tec を休薬する。
その他の非血液学的毒性		省略	

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 Tec を再開する場合は、下表を参考に Tec 投与及び前投与を行うること。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、Tec 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。Grade 1 の CRS 発現による休薬の場合は前投与として抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤、Grade 2 以上の CRS 発現による休薬の場合は前投与として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。~~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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
治療用量 (1.5 mg/kg)	9 週間（63 日）以内の休薬	治療用量 (1.5 mg/kg) で投与する。
	9 週間（63 日）を超え、16 週間（112 日）以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。

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。

〈Dara-SC との併用の場合〉

- ・ Tec 初回投与前日に Dara-SC の投与を行い、その後少なくとも 20 時間経過してから Tec の漸増用量 1 (0.06 mg/kg) の投与を行うこと。治療用量 1 (1.5 mg/kg) の初回投与は、Dara-SC 投与後少なくとも 3 時間経過してから、その後の投与は Dara-SC 投与後少なくとも 15 分経過してから投与すること。
- ・ 継続投与期の治療用量 1 (1.5 mg) は最低 5 日、治療用量 2 (3 mg) は最低 12 日を空けて Tec を投与すること。
- ・ Tec 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 Tec を休薬又は中止すること。

副作用発現時の Tec の休薬又は中止基準

副作用	重症度 ^{注)}	処置
CRS	Grade 1 又は 2	回復するまで Tec を休薬する。
	Grade 3（初発）	回復するまで Tec を休薬する。48 時間以上持続する場合は Tec の投与を中止する。
	Grade 3（再発）又は Grade 4	Tec の投与を中止する。

ICANS	Grade 1、2 又は 3 (初発)		回復するまで Tec を休薬する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4		Tec の投与を中止する。
血液学的毒性	好中球数が 500/ μ L 未満 好中球数が 1,000/ μ L 未満で、かつ感染症を伴う		好中球数が 1,000/ μ L 以上になるまで Tec を休薬する。
	発熱性好中球減少症		好中球数が 1,000/ μ L 以上になり、解熱するまで Tec 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 Tec を休薬する。
	血小板数が 50,000/ μ L 未満		血小板数が 50,000/ μ L 以上になり、出血が治まるまで、Tec 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 Tec を休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善し、症状が無くなるまで Tec 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 Tec 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 Tec を再開する場合は、下表を参考に Tec 投与及び前投与を行うこと。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、Tec 投与開始 1～3 時間前に前投与を行うこと。Grade 1 の CRS 発現による休薬の場合は前投与として抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤、Grade 2 以上の CRS 発現による休薬の場合は前投与として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。

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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 1 (1.5 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
治療用量 1 (1.5 mg/kg)	9 週間 (63 日) 以内の休薬	治療用量 1 (1.5 mg/kg) で投与する。
	9 週間 (63 日) を超え、16 週間 (112 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
治療用量 2 (3 mg/kg)	9 週間 (63 日) 以内の休薬	治療用量 2 (3 mg/kg) で投与する。
	9 週間 (63 日) を超え、16 週間 (112 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。

注) Tec 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〉

- 髄外性形質細胞腫を有する場合には、Tal と併用することができる。
- 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。
- Tec 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 Tec を休薬又は中止すること。

副作用発現時の Tec の休薬又は中止基準

副作用	重症度 ^{注)}	処置
CRS	省略	省略
ICANS		
血液学的毒性		
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	省略	

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 Tec を再開する場合は、下表を参考に Tec 投与及び前投与を行うこと。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、Tec 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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.3 mg/kg）で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。

注) Tec 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、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 単独投与時及び Dara-SC との併用時に Grade 1 の CRS の発現により休薬に至った場合でも、投与再開時にも必要に応じて副腎皮質ホルモン剤が投与できることを明確にすることが適切である
- ② 単独投与、Dara-SC 併用及び Tal 併用で別々の用法・用量が設定されており、各用法・用量も複雑である。医療現場で誤った使い方をされないように、資材等で分かりやすく情報提供する必要がある

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、Tec の休薬後の再開時の用量等に係る用法・用量に関連する注意について、それぞれ以下のように修正することが適切と判断した（審査報告（1）で提示した案から下線部追加）。

＜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 Tec を再開する場合は、下表を参考に Tec 投与及び前投与を行うこと。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、Tec 投

与開始 1～3 時間前に前投与を行うこと。Grade 1 の CRS 発現による休薬の場合は前投与として抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤、Grade 2 以上の CRS 発現による休薬の場合は前投与として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。なお、Grade 1 の CRS 発現による休薬の場合も、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。

〈Dara-SC との併用の場合〉

- 副作用等の理由による休薬後に Tec を再開する場合は、下表を参考に Tec 投与及び前投与を行うこと。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、Tec 投与開始 1～3 時間前に前投与を行うこと。Grade 1 の CRS 発現による休薬の場合は前投与として抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤、Grade 2 以上の CRS 発現による休薬の場合は前投与として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。なお、Grade 1 の CRS 発現による休薬の場合も、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。

また、専門協議における上記②の議論を踏まえ、各用法の投与スケジュール（併用薬の投与スケジュールを含む）等について、資材にお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、申請者は以下のように回答した。

漸増期の投与間隔は少なくとも 2 日間を空ける必要も注意喚起することが適切と考えることから、Dara-SC 併用の最低投与間隔に係る用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定する（審査報告（1）で提示した案から下線部追加）。その他の事項は機構の指示に従う。

＜用法・用量に関連する注意＞

〈Dara-SC との併用の場合〉

- 漸増期の各用量は最低 2 日、継続投与期の治療用量 1（1.5 mg）は最低 5 日、治療用量 2（3 mg）は最低 12 日を空けて Tec を投与すること。

機構は、申請者の回答を了解した。

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 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 29）を変更する必要はないと判断した。

表 29 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
• CRS • 神経学的事象（ICANS 含む） • 感染症 • 血球減少 • PML • 低γグロブリン血症 • TLS	• ILD	• 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、現時点で、再発又は難治性の MM 患者に対する Tec/Dara-SC 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ものの、感染症については、Tec/Dara-SC 投与群における投与早期死亡の原因と考察されていること、及び治験実施計画書第 7 版の感染症予防・管理に係るガイダンスに沿った管理をすることにより、Tec/Dara-SC 投与時の死亡に至る感染症の発現リスクを低減できるか現時点では判断できないことを踏まえ、安全性確保策に係る情報については通常の安全性監視活動で引き続き収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。また、現在実施中の製造販売後調査に、Tec/Dara-SC 投与患者も含めた上で、使用実態下で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、本申請に係る Tec の RMP（案）において、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 30 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
• <u>再発又は難治性の MM 患者を対象とした使用成績調査</u>	• なし	• <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> • <u>患者向け資材の作成及び提供</u> • <u>使用条件の設定</u>

下線：今般追加する効能・効果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、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、再審査期間は、残余期間（令和 16 年 12 月 26 日まで）と判断する。

〔効能・効果〕（取消線部削除）

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、二重線部は本承認申請後の令和8年6月29日付けで変更）

〈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、漸増期の1週間後から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。

〈ドラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤との併用の場合〉

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、3日目に0.3 mg/kg、7日目に1.5 mg/kgを皮下投与する。その後の継続投与期は、漸増期の1週間後から投与開始し、継続投与期の初回投与を起点に、1～6週目は1.5 mg/kgを1週間間隔、7～22週目は3 mg/kgを2週間間隔、23週目以降は3 mg/kgを4週間間隔で皮下投与する。

〈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、漸増期の2週間後から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] (下線部追加、取消線部削除)

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、二重線部は本申請後の令和8年6月19日
付けで変更)

〈用法共通〉

1. 「臨床試験」の項の内容を熟知し、各用法・用量で認められた有効性及び安全性を十分理解した上
で、用法・用量の選択を行うこと。
12. 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〉

23. 継続投与期は、最低5日を空けて本剤を投与すること。
34. 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に本剤を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
サイトカイン放 出症候群		Grade 1 又は 2	回復するまで本剤を休薬する。
		Grade 3 (初発)	回復するまで本剤を休薬する。48 時間以上持続する場 合は本剤の投与を中止する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本剤の投与を中止する。
免疫エフェクタ ー細胞関連神経 毒性症候群		Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで本剤を休薬する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本剤の投与を中止する。
血液学的毒性		好中球数が 500/ μ L 未満	好中球数が 500/ μ L 以上になるまで本剤を休薬する。
		発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ μ L 以上になり、解熱するまで本剤を 休薬する。
		ヘモグロビンが 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/ μ L 未満 血小板数が 25,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 以下、か つ出血を伴う	血小板数が 25,000/ μ L 以上になり、出血が治まるまで、 本剤を休薬する。
感染症	漸増期	全 Grade	活動性感染症の場合、回復するまで本剤を休薬する。
	継続 投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善 す し、症状が無くなるまで本剤を 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。

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、下表を参考に本剤投与及び前投与を行うこと。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。Grade 1 のサイトカイン放出症候群発現による休薬の場合は前投与として抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤、Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群発現による休薬の場合は前投与として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。なお、Grade 1 のサイトカイン放出症候群発現による休薬の場合も、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。~~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 ^{注）} 。
	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 ^{注）} 。
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 ^{注）} 。
	1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.3 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
	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 ^{注）} 。
治療用量 (1.5 mg/kg)	9 週間（63 日） <u>以内</u> の休薬	治療用量（1.5 mg/kg）で投与する。
	9 週間（63 日） <u>を超え</u> 、16 週間（112 日） <u>以内</u> の休薬	漸増用量 2（0.3 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
	16 週間（112 日） <u>を超え</u> る休薬	漸増用量 1（0.06 mg/kg）で投与する ^{注）} 。

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

〈ダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤との併用の場合〉

6. 本剤初回投与前日にダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤の投与を行い、その後少なくとも 20 時間経過してから本剤の漸増用量 1（0.06 mg/kg）の投与を行うこと。治療用量 1（1.5 mg/kg）の初回投与は、ダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤投与後少なくとも 3 時間経過してから、その後の投与はダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤投与後少なくとも 15 分経過してから投与すること。
7. 漸増期の各用量は最低 2 日、継続投与期の治療用量 1（1.5 mg）は最低 5 日、治療用量 2（3 mg）は最低 12 日を空けて本剤を投与すること。
8. 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に本剤を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

副作用	重症度 ^{注）}	処置
サイトカイン放出症候群	<u>Grade 1 又は 2</u>	<u>回復するまで本剤を休薬する。</u>
	<u>Grade 3（初発）</u>	<u>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。</u>
	<u>Grade 3（再発）又は Grade 4</u>	<u>本剤の投与を中止する。</u>
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	<u>Grade 1、2 又は 3（初発）</u>	<u>回復するまで本剤を休薬する。</u>
	<u>Grade 3（再発）又は Grade 4</u>	<u>本剤の投与を中止する。</u>
血液学的毒性	好中球数が 500/ μ L 未満 好中球数が 1,000/ μ L 未満で、かつ感染症を伴う	好中球数が 1,000/ μ L 以上になるまで本剤を休薬する。
	発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ μ L 以上になり、解熱するまで本剤を休薬する。

		ヘモグロビンが 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 50,000/μL 未満	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	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 以下に改善し、症状が無くな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。

9. 副作用等の理由による休薬後に本剤を再開する場合は、下表を参考に本剤投与及び前投与を行うこと。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 時間前に前投与を行うこと。Grade 1 のサイトカイン放出症候群発現による休薬の場合は前投与として抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤、Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群発現による休薬の場合は前投与として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。なお、Grade 1 のサイトカイン放出症候群発現による休薬の場合も、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。

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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
漸増用量 2 (0.3 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 1 (1.5 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
治療用量 1 (1.5 mg/kg)	9 週間 (63 日) 以内の休薬	治療用量 1 (1.5 mg/kg) で投与する。
	9 週間 (63 日) を超え、16 週間 (112 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
治療用量 2 (3 mg/kg)	9 週間 (63 日) 以内の休薬	治療用量 2 (3 mg/kg) で投与する。
	9 週間 (63 日) を超え、16 週間 (112 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。

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

〈トアルクエタマブ（遺伝子組換え）との併用の場合〉

510. 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。
6. 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。
711. 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に本剤を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

副作用	重症度 ^{注)}	処置
サイトカイン放出症候群	Grade 1 又は 2	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 (初発)	回復するまで本剤を休薬する。48 時間以上持続する場合は本剤の投与を中止する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本剤の投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本剤の投与を中止する。
血液学的毒性	好中球数が 500/ μ L 未満 好中球数が 1,000/ μ L 未満で、かつ感染症を伴う	好中球数が 1,000/ μ L 以上になるまで本剤を休薬する。
	発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ μ L 以上になり、解熱するまで本剤を休薬する。
	ヘモグロビンが 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/ μ L 未満	血小板数が 25,000/ μ L 以上になるまで本剤を休薬する。
	血小板数が 50,000/ μ L 未満、かつ出血を伴う	血小板数が 50,000/ μ L 以上になり、出血が治まるまで、本剤を休薬する。
感染症	漸増期	全 Grade
	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。

812. 副作用等の理由による休薬後に本剤を再開する場合は、下表を参考に本剤投与及び前投与を行うこと。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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.3 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。
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 ^{注)} 。
	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 ^{注)} 。

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
7-AAD	7-amino-actinomycinD	7-アミノアクチノマイシン D
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	米国移植細胞治療学会
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
BCMA	B-cell maturation antigen	B 細胞成熟抗原
BMI	body mass index	体格指数
BOR	bortezomib	ボルテゾミブ
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
COVID-19	coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
Dara		ダラツムマブ（遺伝子組換え）
Dara-SC		Dara 及び rHuPH20 を含有する皮下投与製剤
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DBd		Dara-SC、BOR 及び DEX の併用
DPd		Dara-SC、POM 及び DEX の併用
EHA	European Hematology Association	欧州血液学会
EMD	extramedullary disease	髄外性形質細胞腫
EMN	European myeloma network	
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
HBV	hepatitis B Virus	B 型肝炎ウイルス
IC	investigator's choice	治験担当医師選択治療群
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
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IMiDs	immunomodulatory drugs	免疫調節薬
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
ISS	International Staging System	
IV 投与		静脈内投与
LEN	lenalidomide hydrate	レナリドミド水和物

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MMY1002 試験		64407564MMY1002 試験
MR	minimal response	最小奏効
MySim-Q	Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire	
NA	no assessment	
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	
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
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PD	progressive disease	疾患進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PGI-S	Patient Global Impression of Severity	重症度に対する患者の全体的印象
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PK	pharmacokinetics	薬物動態
POM	pomalidomide	ポマリドミド
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
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
rHuPH20		ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
RP2D	recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相推奨用量
RS ウイルス	respiratory syncytial virus	
sARR	systemic reaction related to study drug administration	治験薬投与に関連した全身性反応
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
t _{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
Tal		トアルクエタマブ（遺伝子組換え）
Tal/Tec		Tal と Tec との併用
Tec		テクリスタマブ（遺伝子組換え）
Tec/Dara 投与		Tec と Dara との併用投与

Tec/Dara-SC 投与		Tec と Dara-SC との併用投与
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
1001 試験		64007957MMY1001 試験
1002 試験		64007957MMY1002 試験
1003 試験		64007957MMY1003 試験
3001 試験		64007957MMY3001 試験