

teclistamab (genetical recombination) (JAN)

テクリスタマブ（遺伝子組換え）

抗悪性腫瘍剤/二重特異性抗体製剤

429

【基本電子添文】 テクベイリ皮下注2024年12月作成

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方] 《テクベイリ皮下注30・153mg 2024.12.27承認》

テクベイリ *Tecvayli* 皮下注30・153mg（ヤンセン）

【組成】〔注射液〕：1バイアル（3mL）中30mg，（1.7mL）中153mg。pH：4.8～5.5 浸透圧比：約1

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される

【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）

効能関連注意 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（臨床成績①②参照） 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（臨床成績①②参照）

【用法・用量】 テクリスタマブ（遺伝子組換え）として、漸増期は、1日目に0.06mg/kg、その後は2～4日の間隔で0.3mg/kg、1.5mg/kgの順に皮下注。その後の継続投与期は、1.5mg/kgを1週間間隔で皮下注。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

用法関連注意 ①他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない ②継続投与期は、最低5日を空けて本剤を投与する ③本剤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（警告②、重要な基本的注意①、重大な副作用㉑参照） ④本剤により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に休薬又は中止する

《副作用発現時の休薬又は中止基準》

副作用	重症度※	処置
サイトカイン放出症候群	Grade 1又は2	回復するまで休薬
	Grade 3（初発）	回復するまで休薬。48時間以上持続する場合は中止
	Grade 3（再発）又はGrade 4	中止
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade 1、2又は3（初発）	回復するまで休薬
	Grade 3（再発）又はGrade 4	中止
血液学的毒性	好中球数が500/ μ L未満	好中球数が500/ μ L以上になるまで休薬
	発熱性好中球減少症	好中球数が1,000/ μ L以上になり、解熱するまで休薬

	ヘモグロビンが8g/dL未満	ヘモグロビンが8g/dL以上になるまで休薬
	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、休薬する
感染症：漸増期	全Grade	活動性感染症の場合、回復するまで休薬
感染症：継続投与期	Grade 3又は4	Grade 1以下に改善するまで休薬
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

※：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

⑤副作用等の理由による休薬後に本剤を再開する場合は、次表を参考に投与する。以降は、用法・用量の投与スケジュールに準じる。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。サイトカイン放出症候群発現以外による休薬の場合は、次表を参考に前投与を行う

《休薬後に再開する場合の用量》

休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
漸増用量1 （0.06mg/kg）	1週間（7日）以内の休薬	漸増用量2（0.3mg/kg）で投与※
	1週間（7日）を超える休薬	漸増用量1（0.06mg/kg）で投与※
漸増用量2 （0.3mg/kg）	1週間（7日）以内の休薬	治療用量（1.5mg/kg）で投与※
	1週間（7日）を超え、4週間（28日）以内の休薬	漸増用量2（0.3mg/kg）で投与※
	4週間（28日）を超える休薬	漸増用量1（0.06mg/kg）で投与※
治療用量 （1.5mg/kg）	9週間（63日）未満の休薬	治療用量（1.5mg/kg）で投与
	9週間（63日）以上、16週間（112日）未満の休薬	漸増用量2（0.3mg/kg）で投与※
	16週間（112日）以上の休薬	漸増用量1（0.06mg/kg）で投与※

※：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

【警告】 ①本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管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、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。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説明し、同意を得てから開始する ②重度のサイトカイン放出症候群が現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投与を行う。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（用法関連注意③、重要な基本的注意①、重大な副作用㉑参照） 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）が現れることがあり、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ドンス等に従い、適切な処置を行う（重要な基本的注意②③、重大な副作用⑥参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①サイトカイン放出症候群が現れることがあるので、投与にあたっては、次の事項に注意する（警告②、用法関連注意③、重大な副作用⑥参照） ④サイトカイン放出症候群は投与初期に多く認められることから、少なくとも漸増期〔初回（0.06mg/kg）、2回目（0.3mg/kg）及び3回目（1.5mg/kg）の投与時〕の投与後48時間は必ず入院管理とし、漸増期の初回から3回目投与48時間経過後、及び継続投与期の4回目以降の投与後についても患者の状態に応じて入院管理を検討する ⑤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 ⑥投与中は、発熱、悪寒、低血圧、頻脈、低酸素症、頭痛、肝酵素上昇（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）等について、観察を十分に行う ⑦サイトカイン放出症候群が疑われる症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導する ⑧緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておく ⑨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）が現れることがあるので、投与にあたっては、次の事項に注意する（警告③、重大な副作用⑥参照） ⑩投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行う ⑪免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が疑われる症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導する ⑫免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が現れた場合、次回以降の投与時は患者の状態に応じて入院管理を検討する ⑬神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）として錯乱状態、意識レベルの低下、睡眠障害等が現れるおそれがあるので、投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意する（警告③、重大な副作用⑥参照） ⑭感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又はサイトメガロウイルス感染等の再活性化が現れることがあるので、投与に先立ってニューモシスチス・イロベチイ等の感染の有無を確認する。投与前に適切な処置を行い、投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意する（特定背景関連注意①、重大な副作用⑥参照） ⑮血球減少が現れることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用⑥参照） ⑯腫瘍崩壊症候群が現れることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用⑥参照） ⑰低γグロブリン血症が現れることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に免疫グロブリン濃度を測定する（重大な副作用⑥参照） 【特定背景関連注意】 ⑱合併症・既往歴等のある患者 感染症を合併している患者：血球減少により感染症が悪化するおそれがある（重要な基本的注意④、重大な副作用⑥参照） ⑲生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後5ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する（特定背景関連注意③参照） ⑳妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。本剤を用いた

生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒトIgGは胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、妊娠中の曝露により、B細胞リンパ球減少症、サイトカイン放出に関連する二次的な炎症作用等、妊婦又は胚・胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある（特定背景関連注意②参照） ㉑授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている ㉒小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
治療域の狭いCYP基質 ・ワルファリン ・シクロスポリン ・タクロリムス等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の投与開始から2回目の治療用量投与前まで、並びにサイトカイン放出症候群発現時及び発現後一定期間は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する	本剤の投与によりサイトカインが放出され、CYPが抑制されることにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ㉓サイトカイン放出症候群（72.3%）：異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイドンス等に従い、本剤の中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行う（警告②、用法関連注意③、重要な基本的注意①参照） ㉔神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）：頭痛（8.4%）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（4.2%）、脳症（1.6%）、末梢性ニューロパチー（1.6%）、錯乱状態（0.5%）、浮動性めまい（0.5%）、痙攣発作（0.5%）、意識レベルの低下（頻度不明）等の神経学的事象が現れることがある。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイドンス等に従い、本剤の中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（警告③、重要な基本的注意②③参照） ㉕感染症：上気道感染（22.0%）、肺炎（14.7%）、敗血症（4.2%）、尿路感染（3.1%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2.6%）、蜂巣炎（0.5%）等の感染症が現れることがある。また、サイトメガロウイルス感染等が再活性化することがある（重要な基本的注意④、特定背景関連注意①参照） ㉖進行性多巣性白質脳症（PML）（0.5%）：死亡に至った症例も報告されているので、本剤の投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状が現れた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤を中止し、適切な処置を行う ㉗血球減少：好中球減少症（66.0%）、リンパ球減少症（31.9%）、貧血（29.8%）、血小板減少症（27.2%）、白血球減少症（9.9%）、発熱性好中球減少症（4.7%）等が現れることがある（重要な基本的注意⑤参照） ㉘腫瘍崩壊症候群（0.5%）：異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩

液、高尿酸血症治療剤の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する（重要な基本的注意⑥参照）⑧**低γグロブリン血症**（22.5%）：異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の兆候等に対する観察を十分に行う（重要な基本的注意⑦参照）⑨**間質性肺疾患**（頻度不明）：異常が認められた場合には、本剤を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行う

②その他の副作用

	10%以上	5%以上 10%未満	5%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害			低リン血症、食欲減退、低マグネシウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症	高カルシウム血症、高カリウム血症、低血糖
血管障害			高血圧、出血、低血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽	呼吸困難、低酸素症	
胃腸障害	下痢	悪心、嘔吐	腹痛、便秘	
皮膚及び皮下組織障害			発疹、痒痒症	
筋骨格系及び結合組織障害	筋骨格痛		筋痙攣	
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（37.2%）、疲労、発熱	疼痛	浮腫	
臨床検査		トランスアミナーゼ上昇	血中Al-P増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、リパーゼ増加、血中クレアチニン増加	

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ④本剤は規格により有効成分濃度が異なる。皮下注30mgは漸増用量1（0.06mg/kg）及び漸増用量2（0.3mg/kg）の投与のみに、皮下注153mgは治療用量（1.5mg/kg）の投与のみに使用する。濃度の異なるバイアルを混ぜて使用しない ⑤投与には、ポリプロピレン又はポリカーボネートのシリンジと、ステンレス鋼製の注射針を用いる ⑥無菌環境下において操作する ⑦冷蔵庫から取り出し、15分以上放置し、室温（15℃～30℃）に戻す。他の方法で温めない ⑧バイアルを約10秒間静かに回して混ぜる。振とうしない ⑨薬液入りシリンジを直ちに使用しない場合は、最長20時間、2～8℃又は室温（15℃～30℃）で保存できる。20時間経過後は廃棄する ⑩薬剤投与時の注意 ⑪投与前に、粒子や変色がないか目視により確認する。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しない ⑫腹部皮下又は大腿部などの皮下に注射する。複数回の注射が必要な場合、同一部位への反復注射は行わない ⑬皮膚の発赤、挫傷、圧痛、硬結又は瘢痕がある部位には注射しない ⑭未使用残液については適切に廃棄する 【その他の注意】臨床使用に基づく情報：臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている 【取扱い上の

注意】①外箱開封後は遮光して保存する ②凍結させない

【保存等】2～8℃保存。有効期間：24ヵ月 【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 ②緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管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

【薬物動態】①血中濃度 反復投与：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（MMY1002試験）の第Ⅰ相パートで、日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者5例に本剤を漸増用量である0.06及び0.3mg/kgを皮下注後、治療用量である1.5mg/kgを初回皮下注時の血清中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータ〔平均値（標準偏差）〕は、 T_{max} 〔中央値（範囲）〕142.50（69.55-191.63）時間、 C_{max} 6.96（3.13） $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{tau} 907（524） $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 。なお、漸増用量投与から初回の治療用量投与時までの各投与の投与間隔は2～4日間とされ、本剤投与開始後4～8日目に初回の治療用量を投与することとされた ②吸収：母集団薬物動態解析により、本剤を皮下注時の平均バイオアベイラビリティは72%と推定 ③分布：母集団薬物動態解析により、本剤の総分布容積の平均値（CV%）は5.63L（29%）と推定 ④排泄：集団薬物動態解析により、定常状態のクリアランスの幾何平均値（CV%）は0.472L/日（64%）と推定

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（MMY1001試験/第Ⅱ相パート）：免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも3レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に本剤単剤療法の有効性及び安全性を非盲検、非対照試験で評価。本試験では、B細胞成熟抗原（BCMA）を標的とした治療による治療歴のない患者をコホートA（110例）、BCMAを標的とした抗体薬物複合体又はキメラ抗原受容体T細胞療法による治療歴のある患者をコホートC（40例）にそれぞれ組み入れた。用法・用量は、本剤0.06及び0.3mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後に、1サイクルを28日間とし〔治療用量（1.5mg/kg）の開始日を第1サイクル1日目と設定〕、1.5mg/kg（治療用量）が1週間に1回皮下注され、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与が継続された。また、奏効が認められた患者において投与間隔を2週間に1回及び4週間に1回へ変更可能とされた※1。なお、漸増用量投与から初回の治療用量投与時までの各投与の投与間隔は2～4日間とされ、本剤投与開始後4～8日目に初回の治療用量を投与することとされた。※1：6ヵ月以上の完全奏効（CR）又は厳格な完全奏効（sCR）が認められた患者において2週間に1回投与に変更可能とされ、その後第12サイクル又はそれ以降にCR以上の奏効が確認され、かつ6ヵ月以上2週間に1回投与を継続しており、治療依頼者の承認を得た患者において4週間に1回投与に変更可能とされた ②有効性解析対象集団において、主要評価項目とされた独立評価委員会判定に基づく奏効率※2（95%信頼区間）はコホートAで60.9%（51.1%，70.1%）（67/110例）、コホートCで52.5%（36.1%，68.5%）（21/40例）（コホートA：2021年9月7日クリニカルカットオフ、コホートC：2023年8月22日クリニカルカットオフ）。※2：国際骨髄腫ワーキンググループの効果判定基準に基づき、独立効果判定委員会によって評価された最良総合効果が部分奏効以上である患者の割合 ③本剤が投与された安全性解析対象集団165例中155例（93.9%）に副作用が

認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群117例（70.9%）、好中球減少症109例（66.1%）、注射部位反応62例（37.6%）、リンパ球減少症55例（33.3%）、貧血51例（30.9%）及び血小板減少症50例（30.3%）等（2023年8月22日クリニカルカットオフ）（効能関連注意①②参照） ②国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（MMY1002試験/第Ⅱ相パート）：免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも3レジメンによる治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（BCMAを標的とした治療による治療歴のある患者は除外）を対象に本剤単剤療法の有効性及び安全性を非盲検、非対照試験で評価。用法・用量は、本剤0.06及び0.3mg/kg（漸増用量）をステップアップ投与後に、1サイクルを28日間とし〔治療用量（1.5mg/kg）の開始日を第1サイクル1日目と設定〕、1.5mg/kg（治療用量）が1週間に1回皮下注された。また、本剤1.5mg/kg（治療用量）の1週間に1回投与を実施し、部分奏効（PR）以上の奏効が6ヵ月以上持続している場合、投与間隔を2週間に1回へ変更可能とされた。なお、漸増用量投与から初回の治療用量投与時までの各投与の投与間隔は2～4日間とされ、本剤投与開始後4～8日目に初回の治療用量を投与することとされた ③有効性解析対象集団において、主要評価項目とされたコンピュータ・アルゴリズム判定に基づく奏効率※（95%信頼区間）は76.9%（56.4%，91.0%）（20/26例）（2023年9月22日クリニカルカットオフ）。※：国際骨髄腫ワーキンググループの効果判定基準に基づくコンピュータ・アルゴリズムによって評価された最良総合効果が部分奏効以上である患者の割合 ④本剤が投与された安全性解析対象集団26例中25例（96.2%）に副作用が認められた。主な副作用はサイトカイン放出症候群21例（80.8%）、好中球減少症17例（65.4%）、低 γ グロブリン血症14例（53.8%）、注射部位反応9例（34.6%）等（2023年9月22

日クリニカルカットオフ）（効能関連注意①②参照） 【薬効薬理】 ①作用機序：B細胞成熟抗原（BCMA）及びCD3に対するヒト化免疫グロブリン（Ig）G4二重特異性モノクローナル抗体。T細胞の細胞膜上に発現するCD3と多発性骨髄腫（MM）細胞の細胞膜上に発現するBCMAの両者に結合することによりT細胞を活性化し、BCMAを発現する腫瘍細胞を傷害すると考えられる ②抗腫瘍効果：ヒトT細胞の存在下において、BCMAを発現するMM患者由来初代培養細胞及びヒトMM由来細胞株（NCI-H929、MM.1R及びRPMI8226）に対して細胞傷害作用を示した（*in vitro*）。インターロイキン2受容体 γ 鎖が完全欠損した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスに、（1）ヒト末梢血単核球を静脈内移植し、ヒトMM由来NCI-H929細胞株を皮下移植した、又は（2）ヒトT細胞を腹腔内移植し、ヒトMM由来RPMI8226細胞株を皮下移植した際に、腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）

【性状】 テクリスタマブ（遺伝子組換え）は、B細胞成熟抗原（BCMA）及びCD3 ϵ 鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗BCMA-H鎖及び抗CD3 ϵ -H鎖はいずれもヒトIgG4に由来する。抗BCMA-H鎖の3つのアミノ酸残基が置換（S229P，F235A，L236A）され、抗CD3 ϵ -H鎖の5つのアミノ酸残基が置換（S233P，F239A，L240A，F410L，R414K）されている。CHO細胞により産生される。448個のアミノ酸残基からなる抗BCMA-H鎖（ γ 4鎖）1本、214個のアミノ酸残基からなる抗BCMA-L鎖（ λ 鎖）1本、452個のアミノ酸残基からなる抗CD3 ϵ -H鎖（ γ 4鎖）1本及び215個のアミノ酸残基からなる抗CD3 ϵ -L鎖（ λ 鎖）1本で構成される糖蛋白質（分子量：約146,000）である

【備考】 再審査期間中（2024年12月27日から10年）