市販直後調査
2025年4月～2025年10月

使用の制限あり

日本標準商品分類番号
874291

2025年4月改訂（第2版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/二重特異性タンパク製剤

薬価基準収載

イムデトラ® 点滴静注用 1mg 10mg

タルラタマブ（遺伝子組換え）凍結乾燥注射剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

IMDELLTRA®

剤形	凍結乾燥注射剤	
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	イムデトラ点滴静注用1mg 1バイアル中タルラタマブ（遺伝子組換え）を1.34mg含有[※1] ※1：1バイアルからタルラタマブ1mgを注射可能な量を確保するために過量充填されており、注射用水1.3mLで溶解したときに0.9mg/mLとなる。 イムデトラ点滴静注用10mg 1バイアル中タルラタマブ（遺伝子組換え）を11.3mg含有[※2] ※2：1バイアルからタルラタマブ10mgを注射可能な量を確保するために過量充填されており、注射用水4.4mLで溶解したときに2.4mg/mLとなる。	
一般名	和名：タルラタマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Tarlatamab（Genetical Recombination）（JAN）、tarlatamab（r-INN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	イムデトラ点滴静注用1mg イムデトラ点滴静注用10mg	製造販売承認年月日：2024年12月27日 薬価基準収載年月日：2025年4月16日 販売開始年月日：2025年4月16日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：アムジェン株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	アムジェン株式会社 メディカルインフォメーションセンター　TEL 0120-790-549 医療関係者向け情報 https://www.amgen.co.jp/products/for-physicians	

本IFは2025年4月の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
－日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「ⅩⅡ. 参考資料」、「ⅩⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMPの概要 3

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 5
5. 化学名（命名法）又は本質 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 10
4. 用法及び用量に関連する注意 11
5. 臨床成績 13

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 24
2. 薬理作用 24

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 30
2. 薬物速度論的パラメータ 30
3. 母集団（ポピュレーション）解析 31
4. 吸収 32
5. 分布 32
6. 代謝 32
7. 排泄 32
8. トランスポーターに関する情報 32
9. 透析等による除去率 32
10. 特定の背景を有する患者 33
11. その他 33

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 35
2. 禁忌内容とその理由 35
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 35
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 35
5. 重要な基本的注意とその理由 36
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 36
7. 相互作用 38
8. 副作用 38
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 44
10. 過量投与 44
11. 適用上の注意 44
12. その他の注意 45

目　次

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 46
2. 毒性試験 46

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 49
2. 有効期間 49
3. 包装状態での貯法 49
4. 取扱い上の注意 49
5. 患者向け資材 49
6. 同一成分・同効薬 49
7. 国際誕生年月日 49
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
   薬価基準収載年月日、販売開始年月日 49
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等
   の年月日及びその内容 49
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
    その内容 49
11. 再審査期間 49
12. 投薬期間制限に関する情報 50
13. 各種コード 50
14. 保険給付上の注意 50

ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献 51
2. その他の参考文献 52

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 53
2. 海外における臨床支援情報 57

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
   あたっての参考情報 60
2. その他の関連資料 60

略語表

略語及び用語の定義

略語又は用語	定義/説明	
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	米国移植細胞治療学会
AUC	area under curve	濃度-時間曲線下面積
BALB/c	Bagg Inbred immune-competent albino mouse strain	Baggアルビノ近交系免疫正常マウス系統
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BiTE	bispecific T-cell engager	二重特異性T細胞誘導
BLI	bioluminescence	生物発光
BOR	best overall response	最良総合効果
C_{avg}	average concentration	平均濃度
CD3/CD3 ε	cluster of differentiation 3, epsilon chain	分化抗原群3、イプシロン鎖
CD4	cluster of differentiation 4; surface antigen on T helper cells	分化抗原群4;Tヘルパー細胞上の表面抗原
CD8	cluster of differentiation 8; surface antigen on cytotoxic T cells and natural killer cells	分化抗原群8;細胞傷害性T細胞及びナチュラルキラー細胞上の表面抗原
CD25	cluster of differentiation 25; T cell activation antigen	分化抗原群25;T細胞活性化抗原
CD69	cluster of differentiation 69; early T cell activation antigen	分化抗原群69;T細胞初期活性化抗原
CEX-HPLC	cation exchange high performance liquid chromatography	陽イオン交換高速液体クロマトグラフィー
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum observed drug concentration	最高血清中濃度
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C_{trough}	trough concentration	トラフ血清中濃度
CYP450	cytochrome P450	チトクロームP450
DC	disease control	病勢コントロール
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLL3	delta-like ligand 3	デルタ様リガンド3
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECG	Electrocardiographic	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
ES-SCLC	extensive stage small cell lung cancer	進展型小細胞肺癌
EVA	ethylene-vinyl acetate	エチレン酢酸ビニル
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
Fc	fragment crystallizable	結晶化フラグメント
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
HCT-116	human colon carcinoma cell line	ヒト結腸癌細胞株
HLE	half-life extended	半減期延長
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
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
IFN-γ	interferon-γ	インターフェロンガンマ

略語表

略語又は用語	定義/説明	
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IL	Interleukin	インターロイキン
INN	International nonproprietary name	医薬品国際一般名称
MCP-1	monocyte chemotactic protein 1	単球走化性タンパク質-1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MFD	maximal feasible dose	投与可能な最大用量
MHC	major histocompatibility complex	主要組織適合性複合体
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
muS757	mouse surrogate molecule of AMG 757	タルラタマブのマウスサロゲート分子
NCI-CTCAE	national cancer institute-common terminology criteria for adverse events	米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
NE	not evaluable	評価不能
NSG	NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Wjl}, nonobese diabetic/severe combined immunodeficient, IL-2 receptor γ (mice)	非肥満性糖尿病／重症複合免疫不全IL-2受容体γ鎖完全欠損(マウス)
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed death 1	プログラム細胞死タンパク質1
PD-L1	programmed death-ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PI	propidium iodide	ヨウ化プロピジウム
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PVC	polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
Q2W	every 2 weeks	2週間間隔
Q3W	every 3 weeks	3週間間隔
QTcF	Fridericia's heart-rate corrected QT interval	Fridericiaの心拍数補正QT間隔
rCE-SDS	reduced capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	還元キャピラリー電気泳動-ドデシル硫酸ナトリウム
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RP2D	recommended phase 2 dose	第Ⅱ相試験の推奨用量
scFc	single chain fragment crystallizable	一本鎖結晶化フラグメント
scFv	single chain variable fragment	一本鎖可変領域フラグメント
SCLC	small cell lung cancer	小細胞肺癌
SD	stable disease	安定
SE-UHPLC	size exclusion ultra-high performance liquid chromatography	サイズ排除超高速液体クロマトグラフィー
SHP-77	human pulmonary small cell carcinoma cell line	ヒトSCLC細胞株
SHP-77-Luc	SHP-77 SCLC cells expressing luciferase	ルシフェラーゼ発現SHP-77 SCLC細胞
$t_{1/2}$	terminal half-life	終末相における消失半減期
TCR	T cell receptor	T細胞受容体
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
V_c	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V_p	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イムデトラ®点滴静注用（一般名：タルラタマブ）は、腫瘍抗原のデルタ様リガンド3（DLL3）及びT細胞受容体複合体の分化抗原群3（CD3）に特異的に結合する、新規の半減期延長型BiTE®（二重特異性T細胞誘導）分子であり、小細胞肺癌（SCLC）治療薬として、米国Amgen社により開発された。

SCLCは悪性度の高い神経内分泌腫瘍であり、増殖速度が早いため早期に転移・増悪しやすく、予後不良な疾患である[1)]。SCLCの約70%は治癒困難な進展型SCLCであり、多くが治療から1年以内に再発し[1)]、5年生存率はⅣ期で1.7%と報告されている[2)]。再発SCLCについては、過去20年間、新たな治療薬は開発されておらず、3次治療として確立された標準治療もなかった。

また、SCLCは、プログラム細胞死リガンド1（PD-L1）の発現抑制や、主要組織適合性複合体（MHC）クラスⅠ及びⅡの低発現による抗原提示の低下などから免疫細胞の浸潤が制限され、非炎症性腫瘍のサブタイプ（cold tumor）と考えられている[3,4)]。そのため、PD-L1及びプログラム細胞死タンパク質1（PD-1）以外をターゲットとする新たな免疫学的治療アプローチが求められていた。

DLL3は、肺神経内分泌細胞の発生に関与するNotchシグナル伝達受容体に対するリガンドであり、SCLC細胞表面に発現している。DLL3の発現は腫瘍の増殖及び転移を引き起こす[5,6)]。イムデトラは、DLL3及びCD3に特異的に結合することで、MHCクラスⅠ及びⅡ発現に依存せず、細胞傷害性$CD8^+$又は$CD4^+$T細胞を特異的に活性化することにより、抗腫瘍効果を示す[5)]。

米国では2023年10月に画期的治療薬に指定され、国際共同第Ⅱ相非盲検試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）[7)]の結果に基づき、2024年5月に「プラチナ製剤ベースの化学療法による治療中又は治療後に病勢進行が認められた進展型SCLCの成人患者」を適応とする迅速承認を取得した。米国に続いてカナダで承認されている（2024年9月時点）。

本邦では、2024年2月に希少疾病用医薬品の指定を受け、2024年12月に「がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌」に対する治療薬として承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. イムデトラは、腫瘍抗原のDLL3及びT細胞受容体複合体のCD3を標的とした、半減期延長型BiTE®分子です[5)]。（「Ⅵ. 2. 薬理作用」の項参照）
2. イムデトラは、DLL3及びCD3に特異的に結合することで、MHCクラスⅠ及びⅡ発現に依存せず、細胞傷害性$CD8^+$又は$CD4^+$T細胞を活性化することにより、抗腫瘍効果を示します。（「Ⅵ. 2. 薬理作用」の項参照）
3. 2つ以上の化学療法（うち、少なくとも1つは白金系抗悪性腫瘍剤を含む）歴のある小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）において、Part 1及び2の患者99例のうち、1例（1.0%）が完全奏効（CR）、40例（40.4%）が部分奏効（PR）を達成し、主要評価項目である客観的奏効率（ORR）［盲検下独立中央判定（BICR）］は41.4%［97.5%信頼区間（CI）：30.3, 53.2］、副次評価項目である奏効期間（DOR）中央値［BICR］は未達（95%CI：5.9, 推定不能）でした。（「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項参照）
4. 重大な副作用として、サイトカイン放出症候群、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を含む）、血球減少、間質性肺疾患が報告されています。その他の主な副作用（発現率15%以上）は、発熱、味覚不全、食欲減退、疲労、無力症でした。詳細については、電子化された添付文書（電子添文）の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

1. イムデトラは、点滴静注用の凍結乾燥製剤です。（「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照）
2. 輸液安定化液が添付されています。輸液安定化液は、本剤が輸液バッグや輸液チューブに吸着するのを防ぐために、輸液バッグに加えて使用します。調製時は、本剤を注射用水で溶解し、その溶液を輸液安定化液が入った輸液バッグに加えます。輸液安定化液を本剤の溶解に用いないでください。（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

Ⅰ. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル 参照先
RMP	有	(「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材: ・適正使用ガイド (「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照) 患者向け資材: ・患者カード ・患者冊子
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

＜希少疾病用医薬品の指定について＞

本剤は予定される効能又は効果「小細胞肺癌」について希少疾病用医薬品に指定されている(令和6年2月9日付医薬薬審発0209第2号 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知 指定番号(R5薬)第597号)。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)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、がん化学療法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。

(「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照)

(2)流通・使用上の制限事項

本剤の適正使用を確保するため、医薬品リスク管理計画(RMP)の追加のリスク最小化活動として「使用条件の設定」を設定し、本剤の納入前の製品及び安全対策の事前説明が完了し、施設要件及び医師要件を満たしている施設への納品を可能とするよう、流通管理を実施する。

Ⅰ. 概要に関する項目

6. RMPの概要

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】
サイトカイン放出症候群 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を含む） 血球減少	間質性肺疾患	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査 一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる注意喚起
追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 患者向け資材（患者カード、患者冊子）の作成及び提供 使用条件の設定

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

イムデトラ点滴静注用1mg
イムデトラ点滴静注用10mg

(2)洋名

IMDELLTRA For I.V. Infusion

(3)名称の由来

Immunotherapy(免疫療法)＋DLL3＋TRA(3を示す接頭語)から命名

2. 一般名

(1)和名(命名法)

タルラタマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2)洋名(命名法)

Tarlatamab(Genetical Recombination)(JAN)、tarlatamab(r-INN)

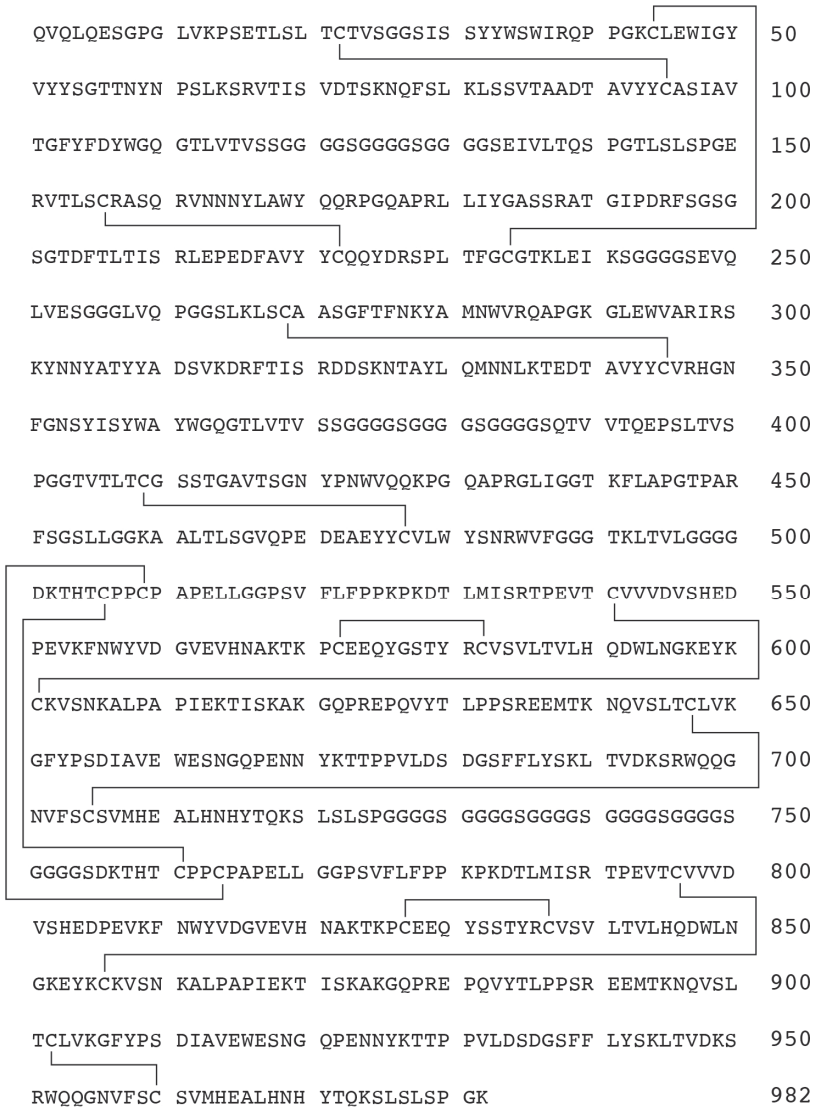
(3)ステム

モノクローナル抗体(monoclonal antibody):-mab

Ⅱ. 名称に関する項目

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合



Q1：部分的ピログルタミン酸；**K982**：部分的プロセシング

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{4664}H_{7139}O_{1454}N_{1259}S_{34}$

分子量：105,201.36 Da

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：Anti-DLL3 half-life extended bispecific T-cell engager
（抗デルタ様リガンド3半減期延長二重特異性T細胞誘導）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：AMG 757

CAS登録番号：*2307488-83-9*

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

無色～微黄色の液

(2)溶解性

該当しない

(3)吸湿性

該当しない

(4)融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5)酸塩基解離定数

該当しない

(6)分配係数

該当しない

(7)その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	-30℃	36ヵ月	安定性試験で設定した規格内であった。
加速試験	5℃	6ヵ月	安定性試験で設定した規格内であった。
苛酷試験	25℃	3ヵ月	3ヵ月目で主ピークの減少及び断片化の増加が認められ、安定性試験で設定した規格外の結果を含むことを確認した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法:酵素免疫測定法(ELISA)

定量法:紫外可視吸光度測定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1)剤形の区別

凍結乾燥注射剤

(2)製剤の外観及び性状

販売名	イムデトラ点滴静注用1mg	イムデトラ点滴静注用10mg
性状	白色～微黄色の塊(凍結乾燥注射剤)。溶解後[注1)]は、無色～微黄色の澄明～乳白色の液である。	白色～微黄色の塊(凍結乾燥注射剤)。溶解後[注2)]は、無色～微黄色の澄明～乳白色の液である。
pH	4.2(溶解後[注3)])	4.2(溶解後[注4)])
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1(溶解後[注3)])	約1(溶解後[注4)])

注1) 本剤1バイアルを注射用水1.30mLに溶解したとき。
注2) 本剤1バイアルを注射用水4.4mLに溶解したとき。
注3) 本剤1バイアルを注射用水0.42mLに溶解したとき。
注4) 本剤1バイアルを注射用水2.1mLに溶解したとき。

(3)識別コード

該当しない

(4)製剤の物性

該当資料なし

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	イムデトラ点滴静注用1mg		イムデトラ点滴静注用10mg	
有効成分(1バイアル中)	タルラタマブ(遺伝子組換え)[注1)]	1.34mg[注2)]	タルラタマブ(遺伝子組換え)[注1)]	11.3mg[注3)]
添加剤(1バイアル中)	精製白糖	37.1mg	精製白糖	194.4mg
	L-グルタミン酸	0.72mg	L-グルタミン酸	3.7mg
	ポリソルベート80	0.04mg	ポリソルベート80	0.2mg
	水酸化ナトリウム	適量	水酸化ナトリウム	適量

注1)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2)1バイアルからタルラタマブ1mgを注射可能な量を確保するために過量充填されており、注射用水1.3mLで溶解したときに0.9mg/mLとなる。
注3)1バイアルからタルラタマブ10mgを注射可能な量を確保するために過量充填されており、注射用水4.4mLで溶解したときに2.4mg/mLとなる。

輸液安定化液		
添加剤(1バイアル中)	クエン酸水和物	36.75mg
	L-リシン塩酸塩	1598.8mg
	ポリソルベート80	7mg
	pH調節剤	適量
	全量	7mL

(2)電解質等の濃度
該当資料なし

(3)熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

4. 力価
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物
該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性
製剤

試験の種類	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	36ヵ月(現在進行中)	安定性試験で設定した規格内であった。
加速試験	25℃	6ヵ月	安定性試験で設定した規格内であるが、主ピーク以外のピークの増加傾向が確認された。
苛酷試験	40℃	3ヵ月	安定性試験で設定した規格内であるが、主ピーク以外のピークの増加傾向が確認された。
光安定性試験	総照度120万lux・h以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2以上		本剤は二次包装により光分解から十分に保護され、保存中に遮光する必要があることが確認された。

測定項目:性状、水分、容器完全性(光安定性試験は除く)、溶状、不溶性異物検査、定量法、純度試験(CEX-HPLC、SE-UHPLC、rCE-SDS)、力価、pH、不溶性微粒子

輸液安定化液

試験の種類	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	60ヵ月	安定性試験で設定した規格内であった。
加速試験	25℃	6ヵ月	安定性試験で設定した規格内であった。
苛酷試験	40℃	3ヵ月	安定性試験で設定した規格内であった。

測定項目:性状、pH、不溶性微粒子、無菌又は容器完全性

7. 調製法及び溶解後の安定性
室温(20～25℃)条件下で本剤の溶解から投与終了まで8時間を超えないこと。冷蔵(2～8℃)条件下では、本剤の溶解から投与終了まで7日間を超えないこと。上記保存条件内で溶解液を投与しなかった場合、廃棄し、冷蔵庫に戻さないこと。

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)
該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

イムデトラ点滴静注用1mg
1バイアル(輸液安定化液7mL 2バイアル添付)
イムデトラ点滴静注用10mg
1バイアル(輸液安定化液7mL 2バイアル添付)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

イムデトラ点滴静注用1mg、イムデトラ点滴静注用10mg
バイアル:ホウケイ酸ガラス
ストッパー:エラストマーゴム

輸液安定化液7mL
バイアル:ホウケイ酸ガラス
ストッパー:エラストマーゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

ポリ塩化ビニル(PVC)、エチル酢酸ビニル(EVA)又はポリオレフィン製の輸液バッグを使用すること。PVC、ポリオレフィン又はポリウレタン製の輸液チューブ及びカテーテル材料を使用すること。

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌

＜解説＞

タルラタマブは、腫瘍細胞膜上のDLL3及びT細胞膜上のTCRの構成分子であるCD3 ε に結合する半減期延長型BiTE®分子である。タルラタマブは、DLL3発現腫瘍細胞及びCD3陽性T細胞への結合によって作用し、T細胞の活性化及び増殖、一過性の炎症性サイトカイン産生、並びにパーフォリン及びグランザイムの放出による腫瘍細胞のアポトーシス誘導を引き起こす。タルラタマブを用いて実施された非臨床薬理試験において、この作用機序が*in vitro*のSCLC細胞株及び*in vivo*のSCLC移植マウスモデルで実証された。

2つ以上の化学療法（うち、少なくとも1つは白金系抗悪性腫瘍剤を含む）歴のある小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験である20200491試験（以下、491試験）[7)]の結果、前治療歴のある進行SCLC被験者に対して、タルラタマブは許容可能な安全性プロファイルを示し、また臨床的に意味のある持続的な客観的奏効を示した。タルラタマブのベネフィット・リスクプロファイルは全般的に良好であり、SCLC患者の新たな治療選択肢になると考えられた。

以上より、効能又は効果を「がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

＜解説＞

本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は、現時点では確立していないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、成人にはタルラタマブ（遺伝子組換え）として、1日目に1mg、8日目に10mgを1回、1時間かけて点滴静注する。15日目以降は1回10mgを1時間かけて2週間間隔で点滴静注する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

20160323試験（用量0.003～100mg Q2W及び200mg Q3W）（以下、323試験）[8)]の用量探索及び用量拡大Partから得られた曝露量-反応関係の結果から、491試験のPart 1で評価する用量として、10mg及び100mg Q2Wが選択された。323試験の解析では、10mg投与時の曝露が低用量（1又は3mg）に対して数値的に高い有効性を示した。また、10mg Q2W投与レジメンと比較して、100mg Q2W投与レジメンによる曝露に伴うDCRは数値上優れていたため、491試験で評価する高用量レベルとして（10mgに加えて）100mgを選択することが適切であると考えられた。また、実施中の323試験で評価した用量範囲内で最大耐用量に到達していないことは、安全性及び忍容性の観点で重要である。

491試験のPart 1で評価された2つの用量のうち、事前に規定した中間解析において、10mg Q2W投与レジメンをPart 2でさらに評価するために選択した。中間解析では、有効性反応の指標は10mg投与群と100mg投与群で同程度であったが、10mg群では100mg群と比較して、試験治療下で発現した有害事象が少なかった。用量-反応データと一致して、曝露-反応解析により、10mg用量レジメンによる曝露は、100mg用量と比較して忍容性の改善が認められ、同等の有効性であることが示された。

母集団PK解析の結果、主要な人口統計学的因子（年齢、性別、民族性）、腎機能及び肝機能の推定値、前治療ライン数、ベースラインの疾患負荷又はECOGステータスは、タルラタマブのPKに影響を及ぼさなかった。体重及び人種については、それぞれタルラタマブのクリアランス（CL）、中心コンパートメントの分布容積（V_c）との関連が認められたが、有効性に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさなかったことから、これらの共変量に基づく用量調整は不要であると考えられた。

以上より、タルラタマブの安全性及び有効性を含むエビデンスの包括的評価に基づき、がん化学療法後に増悪したSCLC患者に対するタルラタマブの推奨用量・用法は10mg Q2W投与とすることが妥当と判断された。

さらに491試験において、タルラタマブを10mg Q2W投与したとき、日本人被験者及び非日本人被験者のいずれにおいても安全かつ有効であることが確認された。また、タルラタマブの曝露量において、日本人と非日本人で臨床的に意味のある差は認められなかった。したがって、日本人のSCLC患者に対する治療においても海外と同一の用法・用量が推奨される。

Ⅴ. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群を軽減するため、1日目及び8日目の本剤投与前1時間以内に副腎皮質ホルモン剤を静脈内投与すること。また、1日目、8日目及び15日目の本剤投与後に輸液を行うこと。[1.3、7.4、8.2、11.1.1参照]

7.3 副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に本剤を休薬又は中止すること。

副作用	グレード注)	処置
サイトカイン放出症候群	Grade 1又は2	回復するまで休薬する。
	Grade 3	・回復するまで休薬する。 ・Grade 3のサイトカイン放出症候群が再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade 1又は2	回復するまで休薬する。
	Grade 3	・回復するまで休薬する。 ・1週間以内にGrade 1以下に改善しない場合、又はGrade 3の免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
好中球減少	Grade 3	・Grade 2以下に改善するまで3日間以上休薬する。 ・3週間以内にGrade 1以下に改善しない場合は、投与を中止する。
	Grade 4	・Grade 2以下に改善するまで3日間以上休薬する。 ・1週間以内にGrade 1以下に改善しない場合、又はGrade 4の好中球減少が再発した場合は、投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・4週間以内に回復しない場合は、投与中止を検討する。
	Grade 4	投与中止を検討する。

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は、米国移植細胞治療学会(ASTCT)コンセンサス(2019年)に、好中球減少及びその他の副作用はNCI-CTCAE version 5.0に準じる。

7.4 副作用等の理由による休薬後に本剤を再開する場合の用量は、下表を参考に投与すること。投与再開後の投与スケジュールは、用法・用量に準じること。[7.2参照]

最終投与日及び投与量	休薬期間	再開時の用量
1日目、1mg	14日以内	8日目の投与量(10mg)注1)、注2)
	14日超	1日目の投与量(1mg)注1)、注2)
8日目、10mg	21日以内	15日目の投与量(10mg)注2)
	21日超	1日目の投与量(1mg)注1)、注2)
15日目以降、10mg	28日以内	29日目以降の投与量(10mg)
	28日超	1日目の投与量(1mg)注1)、注2)

注1)本剤投与前1時間以内に副腎皮質ホルモン剤を静脈内投与すること。
注2)本剤投与後に輸液を行うこと。

Ⅴ. 治療に関する項目

＜解説＞

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法における本剤の有効性及び安全性は、現時点では確立していないことから設定した。

7.2 サイトカイン放出症候群（CRS）は重篤あるいは生命を脅かす可能性のある有害事象であり、本剤投与と関連性がある。CRSの随伴徴候として、発熱、低血圧、低酸素症、頻脈、頭痛、悪寒、悪心、嘔吐等がある。491試験では、CRSは高頻度に発現したが、主にGrade 1及び2であり、ほとんどが本剤投与1日目及び8日目に発現していた。よって、本剤投与1日目及び8日目にCRSの発現を予防することは必要であり、491試験での設定に基づき、予防的処置の設定及び注意喚起することが適切と判断した。

7.3 CRS、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）、好中球減少はいずれも本剤投与との関連性が認められており、注目すべき有害事象と判断されている。いずれの副作用についても本剤投与期間中は徴候と症状について患者を厳密にモニタリングする必要があり、当該事象が認められた場合、本剤の休薬又は中止を検討する必要がある。よって、491試験での設定に基づき、これらの副作用が発現した場合について、休薬又は中止の基準を設定した。

7.4 CRSは重篤あるいは生命を脅かす可能性のある有害事象であり、本剤投与と関連性がある。CRSの発現を予防するため、本剤の初回投与時には段階投与及び併用薬による予防的処置を設定している。副作用等により投与遅延があった場合、投与再開時に再度CRSが発現するリスクがあるために、491試験での設定に基づき、予防的処置の設定及び注意喚起することが適切と判断した。

Ⅴ. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

臨床データパッケージ:評価及び参考資料

実施地域	試験番号（実施国）	相	対象患者	被験者数（組入れ/計画）	用法及び用量	主な評価項目	評価又は参考	概要
国内/海外	20160323[8)]（日本、ポーランド、米国、オーストラリア、オーストリア、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン、スイス及び英国）	I	プラチナ製剤ベースレジメンを少なくとも 1 ライン施行後に進行又は再発が認められた 18 歳以上の再発又は難治性の SCLC 患者	全体: 208/392 Part A1: 101/150 Part A2: 53/85 Part A3: 0/20 Part B: 0/0 Part C: 10/30 Part D: 16/30 Part E: 13/15 Part F: 0/30 Part G: 15/32	Part A、C、D及びE(段階投与なし) タルラタマブ0.003mg、0.01mg、0.03mg、0.1mg又は0.3mgをQ2Wで静脈内投与 Part A、C、D及びE(段階投与あり) タルラタマブを1日目に1mg(導入投与)、8日目及び15日目に3mg、10mg、30mg又は100mgを静脈内投与し、その後Q2Wで静脈内投与 Part C タルラタマブの併用薬として、ペムブロリズマブ200mgをサイクル1の15日目からQ3Wで静脈内投与 Part D(Cohort 11) デキサメタゾン8mgをサイクル1の1日目のタルラタマブ導入投与及び段階投与前に経口投与 Part G タルラタマブを1日目に1mg(導入投与)、8日目に100mg、15日目に100mg又は200mgを静脈内投与し、以降はQ3Wで静脈内投与	Part A、D、E及びG 用量制限毒性(DLT)、試験治療下で発現した有害事象、試験治療に関連する有害事象、並びにバイタルサイン、心電図(ECG)、身体検査及び臨床検査における臨床的に重要な変化 Part C DLT、試験治療下で発現した有害事象、試験治療に関連する有害事象、並びにバイタルサイン、ECG、身体検査及び臨床検査における臨床的に重要な変化	評価	非無作為化、用量探索、用量拡大、非盲検、多施設
	20200491[7)]（オーストリア、ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ポルトガル、韓国、スペイン、スイス、台湾、英国及び米国）	II	2 ライン以上(1 つのプラチナ製剤ベースレジメン及び 1 ライン以上の他の治療)施行後に進行又は再発が認められた 18 歳以上の再発又は難治性 SCLC 患者	全体: 222/220 Part 1: 176/180 Part 2(10mg群): 12/10 Part 1及びPart 2の10mg群:99/100 Part 3: 34/30	Part 1 タルラタマブを1日目に1mg(段階用量)、8日目及び15日目に10mg又は100mgを静脈内投与し、以降はQ2Wで静脈内投与 Part 2 タルラタマブを1日目に1mg(段階用量)、8日目及び15日目に10mg(Part 1の中間解析に基づき選択された用量)を静脈内投与し、以降はQ2Wで静脈内投与 Part 3(修正安全性Cohort) タルラタマブを1日目に1mg(段階用量)、8日目及び15日目に10mgを静脈内投与し、以降はQ2Wで静脈内投与	Part 1 のみ ORR(CR 及び PR)、試験治療下で発現した有害事象、血清中タルラタマブ濃度 Part 1 及び 2 ORR(CR 及び PR) Part 3 試験治療下で発現した有害事象	評価	無作為化用量評価、非無作為化用量拡大、非盲検、多施設

Ⅴ. 治療に関する項目

実施地域	試験番号（実施国）	相	対象患者	被験者数（組入れ/計画）	用法及び用量	主な評価項目	評価又は参考	概要
国内／海外	20200469[9)]	Ⅰb	組織学的又は細胞学的に確認されたES-SCLCを有し、治験実施計画書に定められた一次治療以外のES-SCLCに対する全身治療歴がない18歳以上の患者	23/340	タルラタマブ 1日目若しくは8日目に1mg、8日目若しくは15日目に10mg、30mg若しくは100mgを静脈内投与し、以降はQ2Wで静脈内投与又は1日目に1mg、8日目若しくは15日目に20mg、60mg若しくは100mgを静脈内投与し、以降はQ3Wで静脈内投与 アテゾリズマブ 1200mgをQ3Wで静脈内投与又は1680mgをQ4Wで静脈内投与 エトポシド 100mg/m^{2}をQ3Wで静脈内投与 カルボプラチン AUC 5mg/mL/minをQ3Wで静脈内投与 デュルバルマブ 1500mgをQ4Wで静脈内投与	DLT、試験治療下で発現した有害事象、治験薬と関連のある有害事象、バイタルサイン、ECG及び臨床検査値の変化	参考	第Ⅰb相、非無作為化、用量探索、用量拡大、非盲検、多施設
	20200439[10)]	Ⅰb	プラチナ製剤ベースレジメンを少なくとも1ライン施行後に進行又は再発が認められた18歳以上のSCLC患者	23/50	タルラタマブを1日目に1mg、8日目及び15日目に10mg、30mg又は100mgを静脈内投与し、以降はQ2Wで静脈内投与（段階用量）+PD-1阻害剤（AMG 404）480mgをQ4Wで静脈内投与	DLT、試験治療下で発現した有害事象、治験薬と関連のある有害事象、並びにバイタルサイン、ECG及び臨床検査値の変化	参考	非無作為化、用量探索、用量拡大、非盲検、多施設
	20200040[11)]	Ⅰb	18歳以上のDe novo又は治療下発生前立腺神経内分泌癌患者	41/100	タルラタマブを1日目に1mg、8日目及び15日目に100mgを静脈内投与し、以降はQ2Wで静脈内投与（段階用量）（SCLC患者を対象とした実施中の20160323試験で100mgの安全性及び忍容性が確認できたため）	DLT、試験治療下で発現した有害事象、試験治療に関連する有害事象、並びにバイタルサイン、ECG及び臨床検査における変化	参考	非無作為化、用量探索、用量拡大、非盲検、多施設

（注）本剤の承認されている「効能又は効果」「用法及び用量」は以下のとおりである。
効能又は効果：「がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌」
用法及び用量：「通常、成人にはタルラタマブ（遺伝子組換え）として、1日目に1mg、8日目に10mgを1回、1時間かけて点滴静注する。15日目以降は1回10mgを1時間かけて2週間間隔で点滴静注する。」

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

＜国際共同第Ⅰ相試験(DeLLphi-300試験)＞(20160323試験)[8)]

項 目	内 容
目的	小細胞肺癌患者を対象としたタルラタマブ単独投与及びペムブロリズマブと併用時の安全性、忍容性、薬物動態、MTD又はRP2D及び予備的抗腫瘍効果を評価する
対象	既治療※1の再発又は難治性SCLC患者205例 ※1:少なくとも1種類のプラチナ製剤ベースレジメン
試験デザイン	第Ⅰ相、非無作為化、用量探索、用量拡大、非盲検、多施設試験 (日本、ポーランド、米国、オーストラリア、オーストリア、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン、スイス及び英国の合計31施設)
方法	本試験は、タルラタマブの単独投与(Part A、D、E及びG)及びペムブロリズマブと併用時(Part C)の安全性及び忍容性を評価することを目的として複数のPartで構成された。Part A1ではタルラタマブの単独投与、Part Cではペムブロリズマブとの併用投与を行ったときのタルラタマブのMTD又はRP2Dを決定することとした。 本試験は現在継続中であり、中間解析では、タルラタマブを1回以上投与された全体集団(205例)、1mg導入投与の後に目標用量10mgが単独投与された10mg単独投与群(27例)及び1mg導入投与の後に目標用量100mgが単独投与された100mg単独投与群(63例)での結果を中心に要約した。
主要評価項目	単独投与(Part A、D、E及びG)又は併用投与(Part C) ・DLT、試験治療下で発現した有害事象、試験治療に関連する有害事象、並びにバイタルサイン、ECG、身体検査及び臨床検査における臨床的に重要な変化

表1 データカットオフ時点で組み入れのあったPart及びCohort

Part	Cohort		組み入れ被験者数
Part A1	1～10、23、26、27	単独投与(用量探索)	101
Part A2	30～32	単独投与(用量拡大)	53
Part C※2	15、16	ペムブロリズマブ併用投与	10
Part D	11	デキサメタゾン併用投与	16
Part E	34	24時間モニタリング	13
Part G	37、38	代替投与スケジュール	15

表2 各Partの投与方法

投与方法
Part A、C、D及びE(段階投与なし) タルラタマブ0.003mg、0.01mg、0.03mg、0.1mg又は0.3mgをQ2Wで静脈内投与 Part A、C、D及びE(段階投与あり) タルラタマブを1日目に1mg(導入投与)、8日目及び15日目に3mg、10mg、30mg又は100mgを静脈内投与し、その後Q2Wで静脈内投与 Part C※2 タルラタマブの併用薬として、ペムブロリズマブ200mgをサイクル1の15日目からQ3Wで静脈内投与 Part D(Cohort 11) デキサメタゾン8mgをサイクル1の1日目のタルラタマブ導入投与及び段階投与前に経口投与 Part G タルラタマブを1日目に1mg(導入投与)、8日目に100mg、15日目に100mg又は200mgを静脈内投与し、以降はQ3Wで静脈内投与

※2:本邦における承認外の用法及び用量

Ⅴ. 治療に関する項目

主な副次評価項目	単独投与(Part A、D、E及びG)又は併用投与(Part C) ・静脈内投与後のタルラタマブの薬物動態パラメータ。次の項目を含むがこれらに限定しない:最高血清中濃度(C_{max})、最低血清中濃度(C_{min})、投与間隔における濃度－時間曲線下面積(AUC)、反復投与後の蓄積性及び算出可能であれば半減期($t_{1/2}$) ・固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版1.1の修正版(modified RECIST ver.1.1)に基づく客観的奏効率(ORR)(Part Cを除く) ・奏効期間(DOR) ・奏効までの期間(TTR) ・無増悪生存期間(PFS) ・全生存期間(OS)
探索的評価項目	単独投与(Part A、D、E及びG)又は併用投与(Part C) ・抗タルラタマブ抗体の発現割合
主な選択基準	・18歳以上の再発又は難治性SCLCの男女 ・プラチナ製剤ベースレジメンを少なくとも1ライン施行 ・mRECIST ver.1.1で規定される測定可能病変を2ヵ所以上有する患者 ・ECOG PS 0～2 ・妊娠していない(妊娠可能な女性はスクリーニング時の妊娠検査で陰性を確認) ・心機能、肺機能、腎機能及び肝機能などの臓器機能が保持されている
主な除外基準	・急性又はコントロール不良の全身感染症、活動性のB型肝炎若しくはC型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症又は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)を有する者
結果	安全性及び忍容性: ・DLTの基準に該当する有害事象が1件以上認められた被験者は12例であった。内訳は、0.3mg投与群で1例(呼吸不全)、10mg投与群で2例(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1例、肝毒性1例)、100mg投与群で6例(悪寒1例、脳症1例、発熱1例、好中球減少症1例、錯乱状態1例、CRS1例)、タルラタマブ100mg及びデキサメタゾン併用群で2例(好中球数減少及び白血球数減少1例、低酸素症1例)、200mg投与群で1例(血小板数減少)であった。 ・臨床検査又はバイタルサインで臨床的に重大な所見は認められなかった。 ・単独投与の目標用量100mg Q2W(代替投与スケジュールCohortで3週間ごとに投与する場合は最大200mg)までの広い用量範囲にわたって忍容性は良好であった。 RP2D: ・本試験ではMTDに到達せず、RP2Dとしてタルラタマブの2用量(目標用量を10mg及び100mgとして、1日目に1mgを導入投与、8日目及び15日目に目標用量を投与、その後Q2Wで目標用量を投与)が選択された。

(注)本剤の承認されている「効能又は効果」「用法及び用量」は以下のとおりである。

効能又は効果:「がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌」

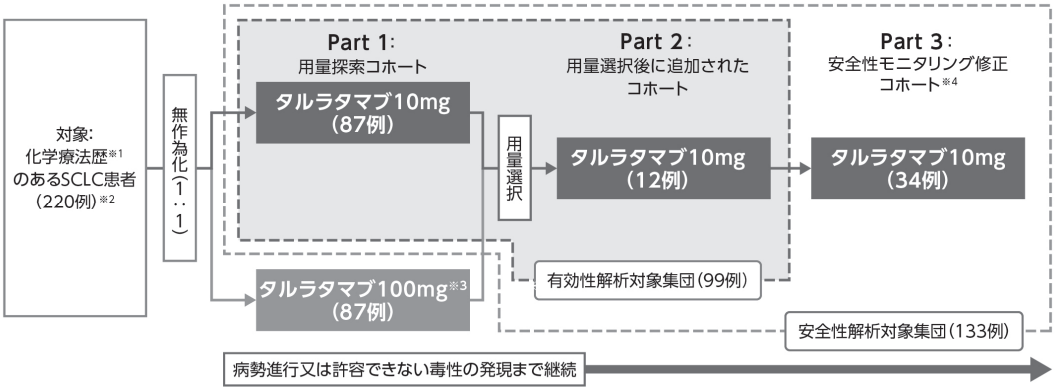
用法及び用量:「通常、成人にはタルラタマブ(遺伝子組換え)として、1日目に1mg、8日目に10mgを1回、1時間かけて点滴静注する。15日目以降は1回10mgを1時間かけて2週間間隔で点滴静注する。」

Ⅴ. 治療に関する項目

(4)検証的試験

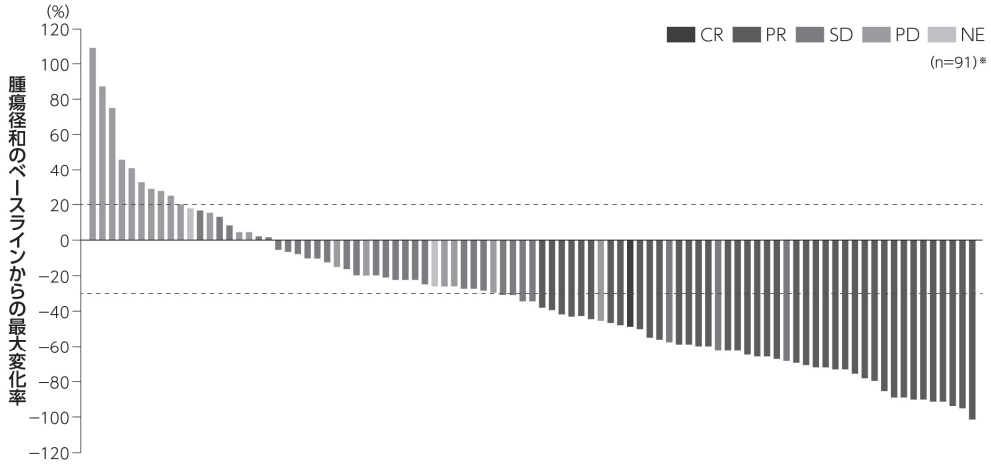
1)有効性検証試験

＜国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験)＞(20200491試験)[7,12-14]

項　目	内　容
目的	2つ以上の化学療法(うち、少なくとも1つは白金系抗悪性腫瘍剤を含む)歴のある小細胞肺癌患者を対象に、タルラタマブの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を評価する
対象	2つ以上の化学療法(うち、少なくとも1つは白金系抗悪性腫瘍剤を含む)歴のある小細胞肺癌患者220例
試験デザイン	国際共同第Ⅱ相、無作為化用量評価、非無作為化用量拡大、非盲検、多施設 (オーストリア、ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ポルトガル、韓国、スペイン、スイス、台湾、英国及び米国の合計56施設)
方法	タルラタマブ1mgをサイクル1の1日目に、10mg又は100mgをサイクル1の8日目及び15日目、その後2週間間隔で投与する。デキサメタゾン8mg(又はその他のコルチコステロイドの等価用量)はサイクル1の1日目及び8日目のみ、タルラタマブの投与前1時間以内に静脈内投与する。  ※1:2つ以上の化学療法(うち、少なくとも1つは白金系抗悪性腫瘍剤を含む) ※2:試験に組み入れられた222例のうちタルラタマブが投与されなかった2例を除く220例が評価対象とされた。 ※3:本邦における承認外の用法及び用量のため、100mg群の解析結果は省略する。 ※4:サイクル1の1日目及び8日目において、Part 1及び2ではタルラタマブ投与後48時間の入院が必要とされたが、Part 3では24時間に短縮された。
主要評価項目	【Part 1のみ】客観的奏効率(ORR)[完全奏効(CR)及び部分奏効(PR)](治験担当医師による判定)、試験治療下で発現した有害事象、血清中タルラタマブ濃度 【Part 1及び2】ORR(CR及びPR)[BICR] 【Part 3】試験治療下で発現した有害事象
副次評価項目	【全Part】奏効期間(DOR)[BICR]、病勢コントロール率(DCR)[BICR]、病勢コントロール期間(DC期間)[BICR]、無増悪生存期間(PFS)[BICR]、全生存期間(OS)、試験治療下で発現した有害事象、血清中タルラタマブ濃度、抗タルラタマブ抗体の発現

Ⅴ. 治療に関する項目

主な選択基準	・ 18歳（又は法定成人年齢）以上で、組織学的又は細胞学的に確定診断された再発又は難治性SCLCの男女 ・ 1つのプラチナ製剤ベースレジメン及び1ライン以上の他の治療後に進行又は再発した患者※ ・ ECOG PS 0～1 ・ タルラタマブ初回投与前21日以内にmRECIST ver.1.1で規定される測定可能病変を有し、十分な臓器機能を有する患者 ・ タルラタマブ初回投与の少なくとも2週間前に脳転移に対する根治的治療が完了しており、病変の進行を認めない ※ [1]プラチナ製剤ベースレジメンによる再治療は二次治療とみなした。 [2]プラチナ製剤ベースレジメンと、それに続く維持療法としての免疫チェックポイント阻害剤／抗PD-L1抗体の投与は1ラインとみなした。 [3]標準治療の一次全身治療にプラチナ製剤を含む化学療法とPD-L1阻害剤の併用療法が含まれる国では、一次全身治療でのPD-L1阻害剤が無効又は不適応であったこととした。
主な除外基準	・ 未治療又は症候性の脳転移及び軟膜疾患、間質性肺疾患又は活動性の非感染性肺炎の所見がある ・ 再発性肺炎（Grade 2以上）、重篤で生命を脅かす免疫介在性有害事象又は投与関連反応（免疫腫瘍薬による治療中に恒久的な中止に至ったものを含む）を発現した患者 ・ 前治療による未回復毒性（CTCAE ver.5.0におけるGrade 1又は適格基準で指示されたレベルに回復しない）がある ・ 過去2年以内の他の悪性腫瘍の既往がある（根治治療が行われ過去2年以上再発を認めないもの、登録時点で疾患を認めないものを除く） ・ タルラタマブ初回投与前12ヵ月以内の心筋梗塞及び/又は症候性うっ血性心不全[ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラスⅡ超]又は動脈血栓症の既往がある
解析計画	Part 1では、患者は10mg群又は100mg群のいずれかに1:1で無作為化され、Part 1の中間解析に基づきPart 2の用量が選択された。Part 2にはPart 1と合わせて約100例が登録されるまで患者を組み入れた。Part 3はPart 1及び2の組み入れ完了後に開始し、選択された用量に最大約30例の患者を追加で組み入れ、修正したサイクル1の安全性モニタリング基準を用いた。 臨床的に意味のあるORRの閾値を15%と設定し、Part 1及びPart 2で目標用量10mgを投与された患者100例でのORRが24%を超えたときに、その97.5%CIの下限値が15%を上回るようデザインされた。 主要解析は、全ての患者が組み入れられ、ベースライン後の初回の腫瘍評価から24週間以上の追跡調査を受ける機会を得た時点で実施し、BICRによるmRECIST ver.1.1に基づく治療効果判定に準拠した。 腫瘍縮小効果に関連した有効性評価項目の主解析はBICR Full Analysis Set（BICR FAS）を対象として行った。BICR FASは、Part 1又はPart 2におけるタルラタマブを1回以上投与した全ての患者のうち、ベースラインにBICRによるmRECIST ver.1.1に基づく測定可能病変を1つ以上有する患者とした。OSの解析は安全性解析対象集団で実施した。 【主要評価項目】ORRについては、最良総合効果（BOR）として完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）、進行（PD）、評価不能（NE）のうちCR及びPRを達成した患者数と割合をClopper-Pearsonの正確な97.5%CIとともに要約した。ベースライン後の腫瘍評価を実施しなかった患者は非奏効例とみなした。 【副次評価項目】DOR、PFS、OS及びDC期間については、中央値及び選択した四分位数に関してKaplan-Meier推定値及びBrookmeyer-Crowley法（1982）による95%CIで要約した。選択した評価時点（例：6ヵ月、9ヵ月、12ヵ月時点）の無イベント率を示した。95%CIはKalbfleisch and Prentice（1980）の方法を用いて推定した。DORは、BORとしてCR又はPRを達成した患者のみ算出した。DCRは、BORとしてCR、PR又はSDを達成した患者数と割合をClopper-Pearsonの正確な95%CIとともに要約した。

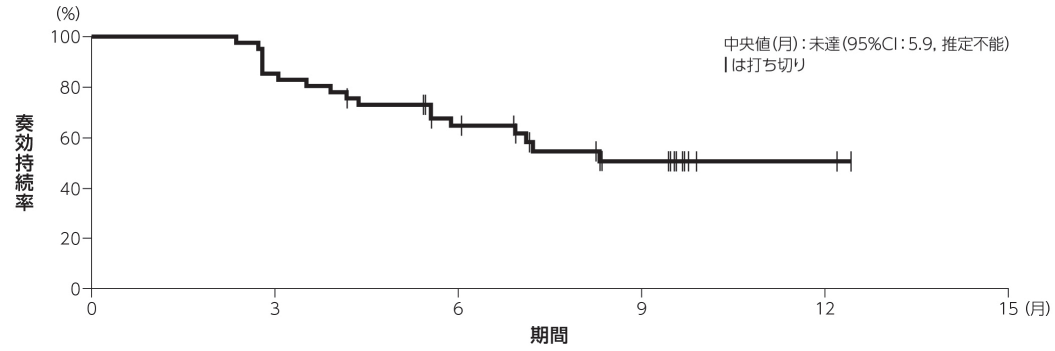
	【事前に規定されたサブグループ解析】年齢、人種、地域、前治療ライン数、PD-1又はPD-L1阻害剤による前治療の有無、ベースラインの標的腫瘍病変の径和、プラチナ製剤に対する感受性、ベースラインの脳転移又は肝転移の有無、DLL3のカットポイントについて、ORRのサブグループ解析を行った。また、日本人サブグループについて、ORR、DOR、DCR、DC期間、PFS、OS及び安全性の解析を行った。 【安全性】安全性解析対象集団にはタルラタマブを1回以上投与された全ての患者を含めた。有害事象として、タルラタマブの初回投与以降、タルラタマブの最終投与後47日又は試験終了日のいずれか早い方までに認められたものを評価した。注目すべき有害事象としてCRS、神経学的事象(ICANSを含む)の評価を行った。CRS及びICANSはASTCTの判定基準に基づき重症度判定し、それ以外の有害事象はCTCAE ver.5.0に基づき重症度判定した。
結果	《全体集団における成績》[7] 有効性(主要解析:2023年6月27日カットオフデータ): 〈主要評価項目〉 ■ORR(Part 1及びPart 2:10mg群)(BICR FAS) BICRによるORR(97.5%CI)は41.4%(30.3, 53.2)であった。評価可能な99例のうち、41例に客観的奏効が認められ、CRは1例(1.0%)、PRは40例(40.4%)であった。腫瘍径和のベースラインからの最大変化率のWaterfall Plotは以下の通りであった。 **ベースラインからの最大変化率のWaterfall Plot(Part 1及びPart 2)(BICR FAS)**  ※:標的病変のベースライン後の測定値が評価可能であった91例 データカットオフ日:2023年6月27日

〈副次評価項目〉

■DOR（Part 1及びPart 2：10mg群）（BICR FAS）

追跡期間の中央値（95%CI）が8.3ヵ月（7.2, 9.6）の時点のBICRによるDOR中央値（95%CI）は未達（5.9ヵ月, 推定不能）であった。6及び12ヵ月時点の奏効持続率はそれぞれ64.9%及び50.8%であった。データカットオフ日時点で10mg群の奏効例41例中22例（53.7%）がORを維持（疾患進行又は死亡することなく治療継続中）しており、そのうち18例（43.9%）のDORが6ヵ月以上経過して継続中であった。

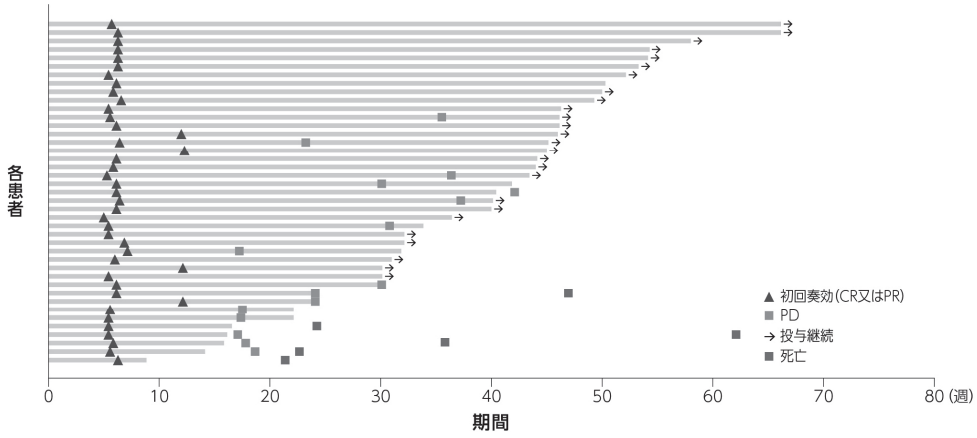
奏効例41例のDORのKaplan-Meier Plot（Part 1及びPart 2）（BICR FAS）



At risk数	41	35	23	10	2	0

データカットオフ日：2023年6月27日

奏効例41例の奏効までの期間及び投与期間の Swimmer Plot（Part 1及びPart 2）（BICR FAS）



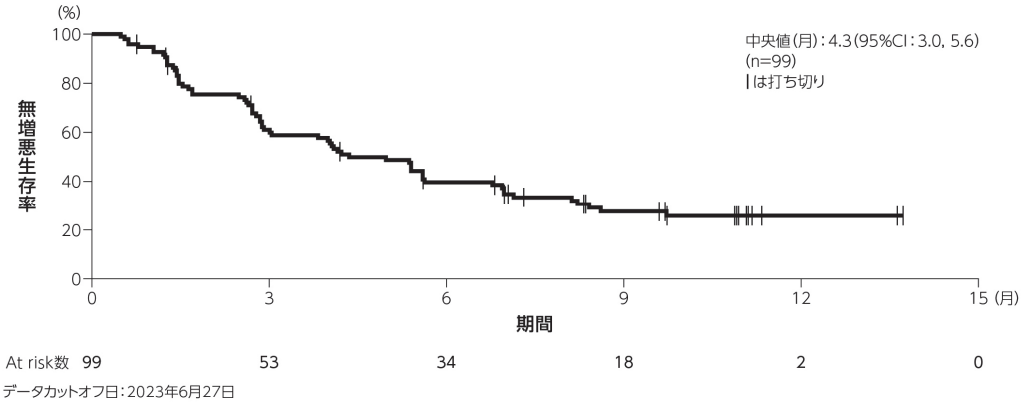
データカットオフ日：2023年6月27日

■DC（Part 1及びPart 2：10mg群）（BICR FAS）

BICRによるDCR（95%CI）は70.7%（60.7, 79.4）、DC期間中央値（95%CI）は6.9ヵ月（5.4, 8.6）であった。

■PFS（Part 1及びPart 2：10mg群）（BICR FAS）
追跡期間の中央値（95%CI）が9.7ヵ月（8.3, 10.9）の時点のBICRによるPFS中央値（95%CI）は4.3ヵ月（3.0, 5.6）であった。6及び12ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ39.7%及び25.7%であった。

PFSのKaplan-Meier Plot（Part 1及びPart 2）（BICR FAS）

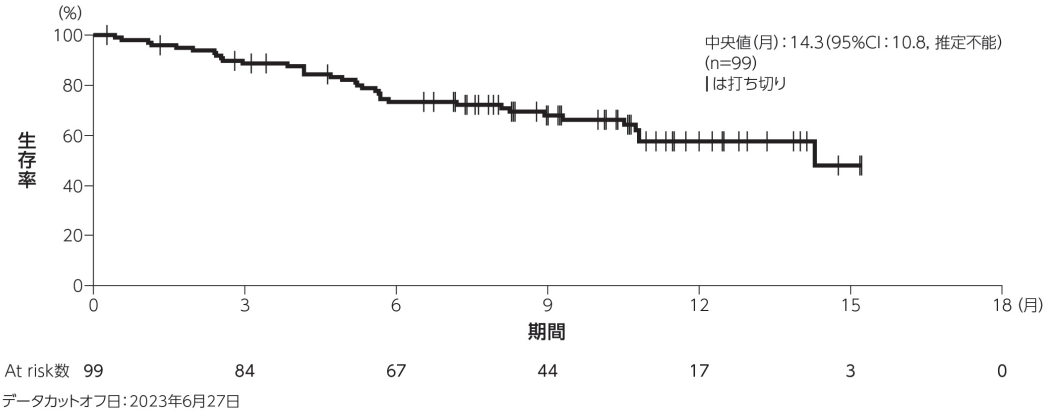


At risk数	99	53	34	18	2	0

データカットオフ日：2023年6月27日

■OS（Part 1及びPart 2：10mg群）（安全性解析対象集団）
追跡期間の中央値（95%CI）が10.6ヵ月（9.2, 11.5）の時点のOS中央値（95%CI）は14.3ヵ月（10.8, 推定不能）であった。6及び12ヵ月時点の生存率はそれぞれ73.4%及び57.7%であった。

OSのKaplan-Meier Plot（Part 1及びPart 2の安全性解析対象集団）



At risk数	99	84	67	44	17	3	0

データカットオフ日：2023年6月27日

<u>安全性（主要解析：2023年6月27日カットオフデータ）：</u>
副作用はPart 1及びPart 2で99例中92例（92.9%）、Part 3で34例中30例（88.2%）に認められた。主な事象（15%以上）は、Part 1及びPart 2でCRS51例（51.5%）、発熱34例（34.3%）、食欲減退24例（24.2%）、味覚不全20例（20.2%）、疲労、貧血各16例（16.2%）、Part 3でCRS19例（55.9%）、味覚不全16例（47.1%）、食欲減退11例（32.4%）、発熱9例（26.5%）、疲労、無力症各7例（20.6%）、悪心6例（17.6%）であった。
重篤な副作用はPart 1及びPart 2で37例（37.4%）、Part 3で7例（20.6%）に認められた。主な事象（2%以上）は、Part 1及びPart 2でCRS26例（26.3%）、発熱4例（4.0%）及びICANS2例（2.0%）、Part 3でCRS5例（14.7%）、ICANS2例（5.9%）、食欲減退、低カリウム血症、浮動性めまい、神経学的症状、肺臓炎、呼吸不全各1例（2.9%）であった。
投与中止に至った副作用はPart 1及びPart 2で4例（4.0%）に認められ、Part 3では認められなかった。主な事象（1%以上）は、Part 1及びPart 2で貧血、血小板減少症、胆汁うっ滞、腫瘍崩壊症候群、筋力低下、神経毒性、急性腎障害各1例（1.0%）であった。
死亡に至った副作用はPart 1及びPart 2では認められず、Part 3で呼吸不全1例（2.9%）が認められた。

	《日本人サブグループにおける成績》[13,14] Part 1及びPart 2に日本人20例が組み入れられ、Part 3に組み入れられた日本人はいなかった。Part 1及びPart 2の10mg群では、データカットオフ日（2023年6月27日）時点で11例が1回以上タルラタマブの投与を受けた。 有効性（主要解析：2023年6月27日カットオフデータ）： 〈主要評価項目〉 ■ORR（Part 1及びPart 2：10mg群）（BICR FAS） BICRによるORR（97.5%CI）は54.5%（20.3, 85.8）であった。評価可能な11例のうち、6例に客観的奏効が認められた。 〈副次評価項目〉 ■DOR（Part 1及びPart 2：10mg群）（BICR FAS） 追跡期間の中央値が9.5ヵ月の時点のBICRによるDOR中央値（95%CI）は3.6ヵ月（2.7, 推定不能）であった。 ■DC（Part 1及びPart 2：10mg群）（BICR FAS） BICRによるDCR（95%CI）は90.9%（58.7, 99.8）、DC期間中央値（95%CI）は5.6ヵ月（3.9, 推定不能）であった。 ■PFS（Part 1及びPart 2：10mg群）（BICR FAS） 追跡期間の中央値が10.8ヵ月の時点のPFS中央値（95%CI）は5.6ヵ月（3.9, 9.7）、6及び12ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ31.2%及び推定不能であった。 ■OS（Part 1及びPart 2：10mg群）（安全性解析対象集団） 追跡期間の中央値が11.5ヵ月の時点のOS中央値（95%CI）は14.3ヵ月（5.6, 推定不能）、6及び12ヵ月時点の生存率はそれぞれ90.0%及び77.1%であった。 安全性（Part 1又はPart 2のSCLC日本人部分集団：2023年6月27日カットオフデータ）： 副作用はPart 1及びPart 2で11例中11例（100.0%）に認められた。主な事象（15%以上）は、CRS8例（72.7%）、発熱、味覚障害各5例（45.5%）、食欲減退、味覚不全、便秘、好中球数減少各3例（27.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少、白血球数減少、発疹各2例（18.2%）であった。 重篤な副作用はPart 1及びPart 2でCRS1例（9.1%）が認められた。 投与中止に至った副作用はPart 1及びPart 2では認められなかった。 死亡に至った副作用はPart 1及びPart 2では認められなかった。

（注）本剤の承認されている「効能又は効果」「用法及び用量」は以下のとおりである。
効能又は効果：「がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌」
用法及び用量：「通常、成人にはタルラタマブ（遺伝子組換え）として、1日目に1mg、8日目に10mgを1回、1時間かけて点滴静注する。15日目以降は1回10mgを1時間かけて2週間間隔で点滴静注する。」

2)安全性試験
該当資料なし

(5)患者・病態別試験
該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

・ 一般使用成績調査

がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌患者における使用実態下での間質性肺疾患の発現状況、発現時期、間質性肺疾患に対する処置状況等を確認する。

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

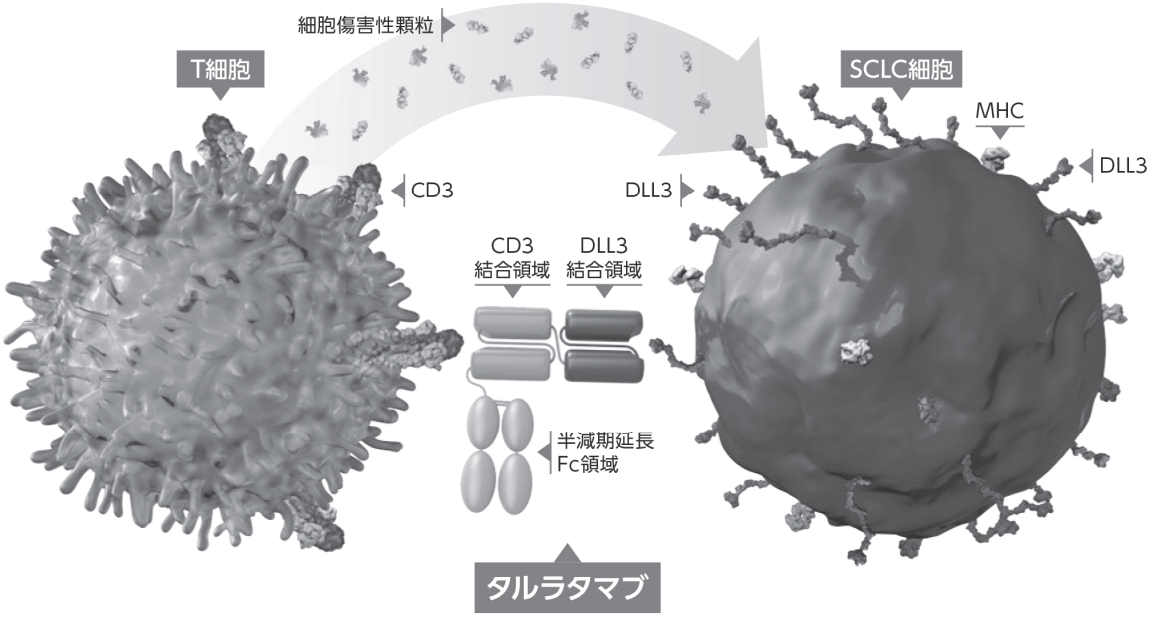
2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序[5,15,16)]

タルラタマブは、T細胞上のCD3のε鎖に結合し、腫瘍関連抗原であるDLL3を標的とするBiTE®分子であり[5)]、982個のアミノ酸からなる単鎖の組換えタンパクである。この分子は、DLL3に結合する一本鎖可変領域フラグメント(scFv)と、CD3に結合するscFv、それに血中半減期延長を目的として加えられエフェクター機能を持たない一本鎖結晶化フラグメント(scFc)領域が短いリンカーを介して繋がった構造をとる[5,15)]。

タルラタマブは、腫瘍細胞膜上に発現するDLL3とT細胞膜上に発現するCD3の両方に結合することで、細胞傷害性$CD8^+$又は$CD4^+$T細胞を特異的に誘導(リダイレクト)し、抗腫瘍効果を示す[5)]。すなわち、T細胞の活性化と増殖、T細胞の腫瘍細胞への浸潤、炎症性サイトカイン産生、T細胞からの細胞傷害性顆粒(パーフォリン及びグランザイム等)の放出を誘発し、腫瘍細胞のアポトーシスを引き起こす[5,15,16)]。

タルラタマブの作用機序[5,15,16)]



MHC非依存的に内因性T細胞をSCLC細胞に結合させる

1 T細胞による一過性の炎症性サイトカイン産生、腫瘍細胞のアポトーシス

2 T細胞の活性化と増殖、T細胞の腫瘍細胞への浸潤

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)タルラタマブの*in vitro*作用

■タルラタマブの結合特異性[17)]

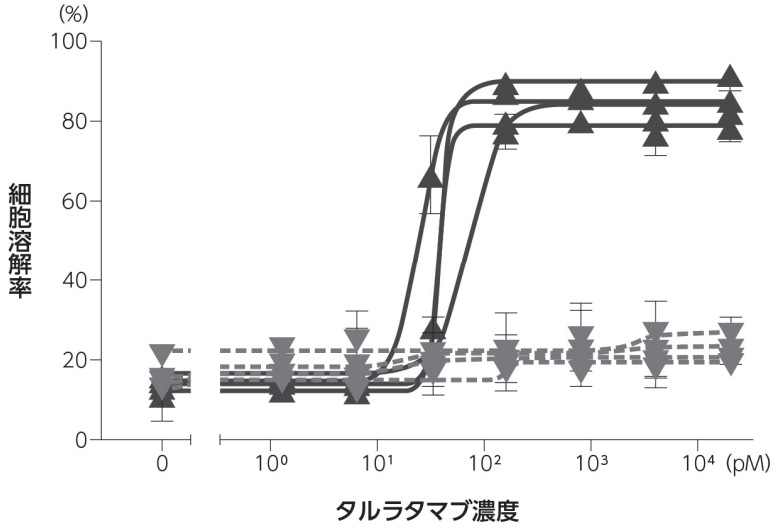
ヒト及びカニクイザルのDLL3に対するタルラタマブの結合特異性について、DLL3を発現する遺伝子組換えCHO細胞と非遺伝子導入CHO細胞を対照にフローサイトメトリーにより検証したところ、タルラタマブはヒトDLL3発現CHO細胞(CHO-huDLL3)及びカニクイザルDLL3発現CHO細胞(CHO-cyDLL3)に特異的に結合したが、非遺伝子導入CHO細胞とは結合しなかった。

■タルラタマブ誘導によるT細胞再指向性細胞溶解[17)]

ヒトT細胞とDLL3発現ヒトSCLC細胞株(SHP-77)との共培養において、タルラタマブ誘導のT細胞による再指向性細胞溶解を検討した。T細胞は健常人から採取した末梢血単核細胞(PBMC)を用いた。その結果、タルラタマブは濃度依存的な細胞溶解を誘導した。

一方、T細胞とDLL3陰性ヒト結腸癌細胞株(HCT-116)との共培養では、高濃度のタルラタマブにおいても細胞溶解が認められず、タルラタマブの活性発現がDLL3発現細胞に対し特異的であることが示された。

タルラタマブの機能的特異性



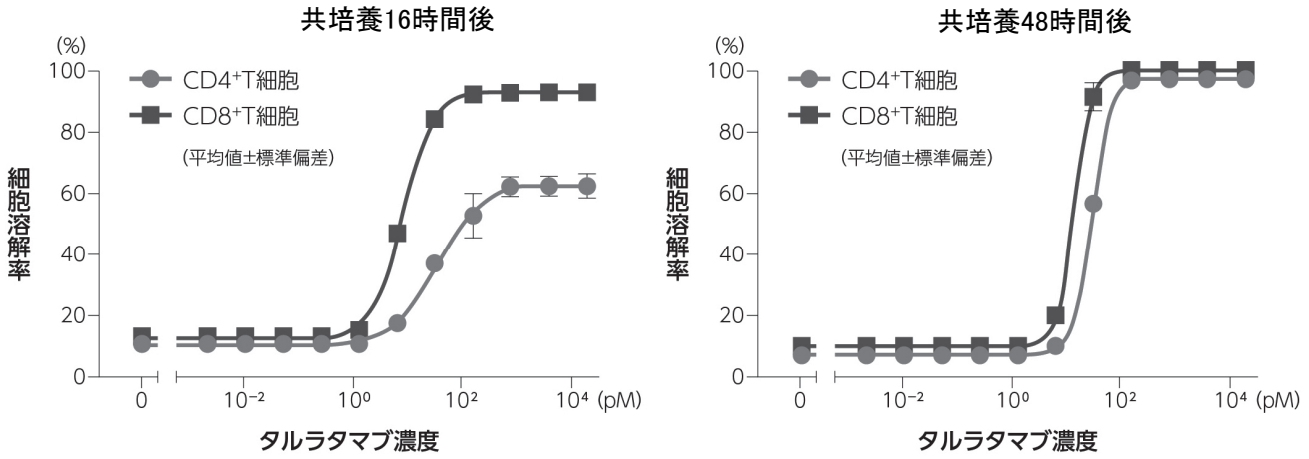
DLL3陰性HCT-116細胞とDLL3陽性SHP-77細胞を、PBMC(n＝4)と5:1の比率で共培養し、各タルラタマブ濃度における細胞溶解率を評価した。細胞溶解は、48時間後にフローサイトメトリーを用いてヨウ化プロピジウム(PI)取り込みにより測定した。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

■タルラタマブ誘導のヒトCD4⁺及びCD8⁺T細胞による再指向性細胞溶解[17)]

タルラタマブにより誘導されたT細胞再指向性細胞溶解に対するCD4⁺及びCD8⁺T細胞の寄与を検討するために、PBMCより分離したCD4⁺及びCD8⁺T細胞をそれぞれDLL3陽性SHP-77細胞と共培養し、タルラタマブによる細胞溶解誘導を評価した。CD4⁺及びCD8⁺T細胞は、それぞれ*in vitro*でタルラタマブ誘導によりSHP-77細胞に対して溶解を起こした。最大細胞溶解は、共培養16時間後ではCD8⁺T細胞のほうがCD4⁺T細胞よりも高レベルであったが、48時間後にはどちらもほぼ100%になり、*in vitro*でのタルラタマブを介した細胞傷害には、CD4⁺及びCD8⁺T細胞が同程度に寄与することが示された。

タルラタマブ誘導のヒトCD4⁺及びCD8⁺T細胞による再指向性細胞溶解

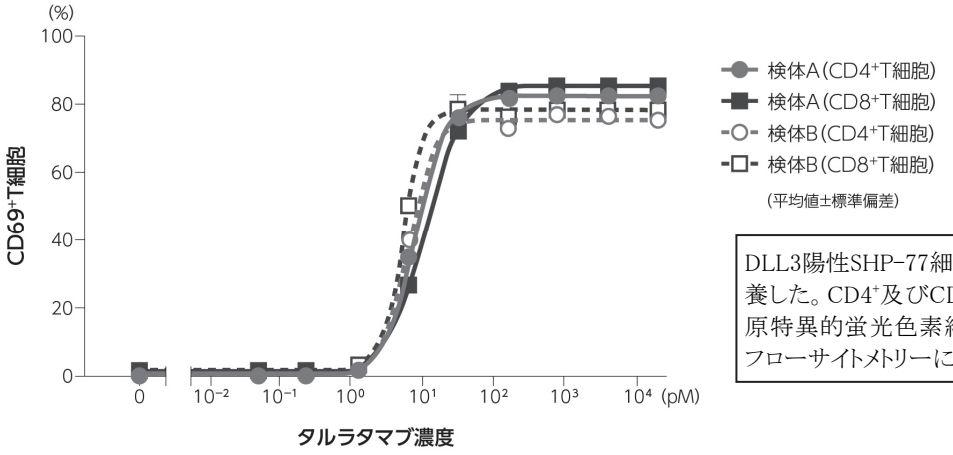


DLL3陽性SHP-77細胞は、健常人(n=1)のヒトPBMCから濃縮したヒトCD4⁺又はCD8⁺T細胞と5:1の比率で共培養し、各タルラタマブ濃度における細胞溶解率を評価した。SHP-77細胞溶解は、16及び48時間後にフローサイトメトリーを用いてPI取り込みによって測定した。

■T細胞に対するタルラタマブの作用[17)]

タルラタマブの腫瘍細胞上のDLL3及びT細胞上TCR/CD3複合体中のCD3 ε に対する二重特異性結合により、T細胞のTCRによるがん抗原ペプチドーMHCの抗原特異的認識による変化と類似した活性化が誘導されると考えられる。タルラタマブによるT細胞上の主要な活性化マーカー分子の発現上昇及びT細胞からの一過性のサイトカイン産生を検討した結果、DLL3陽性SHP-77細胞とヒトT細胞(PBMC)との共培養において、タルラタマブは、CD69、CD25、PD-1及びPD-L1を含むT細胞活性化マーカーの用量依存的な発現上昇を誘導した。また、タルラタマブは、CHO-cyDLL3細胞の存在下で、カニクイザルT細胞上のCD25及びCD69の用量依存的な発現上昇を誘導した。

タルラタマブにより誘導されたヒトT細胞の活性化



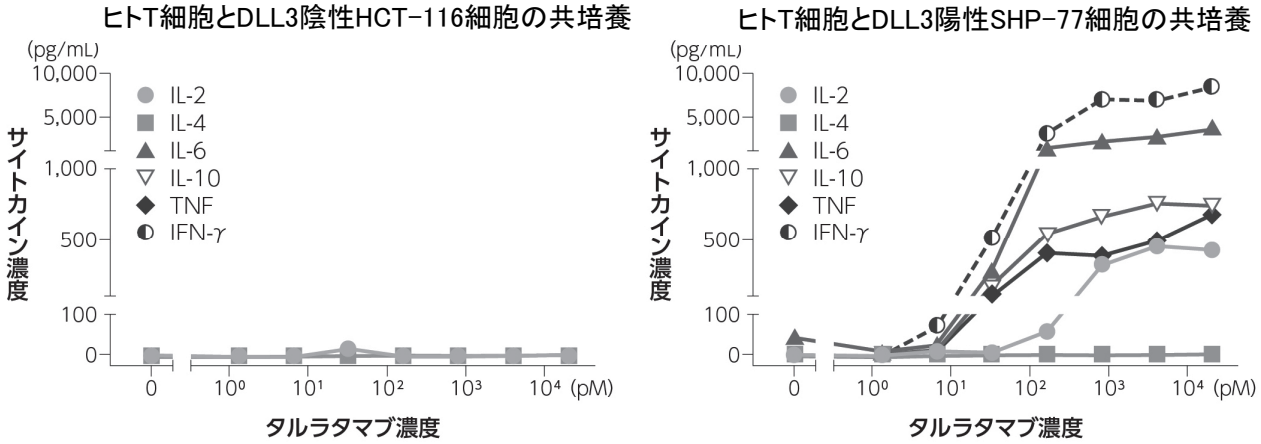
DLL3陽性SHP-77細胞をヒトT細胞と5:1で48時間共培養した。CD4⁺及びCD8⁺T細胞上のCD69の発現は、抗原特異的蛍光色素結合モノクローナル抗体を用いたフローサイトメトリーにより測定した。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

■タルラタマブによるサイトカイン放出促進作用[17)]

活性化細胞傷害性T細胞は、TCR活性化結合後に炎症性サイトカインを分泌する。タルラタマブによるサイトカイン放出促進作用を、ヒトあるいはカニクイザルのT細胞（PBMC）と標的細胞の共培養で検討したところ、DLL3陽性SHP-77細胞（標的細胞）の存在下でタルラタマブにより誘導されたヒトT細胞による標的細胞溶解に伴って、培養液中にIFN-γ、IL-6、IL-10、TNF及びIL-2のタルラタマブ濃度依存的な遊離が認められた。ヒトT細胞とDLL3陰性HCT-116細胞（ヒト結腸癌細胞株）との共培養では、タルラタマブによるサイトカイン遊離は検出されなかったことから、このサイトカイン遊離はDLL3発現細胞との共培養に極めて特異的であった。

タルラタマブにより誘導されたヒトサイトカインの遊離



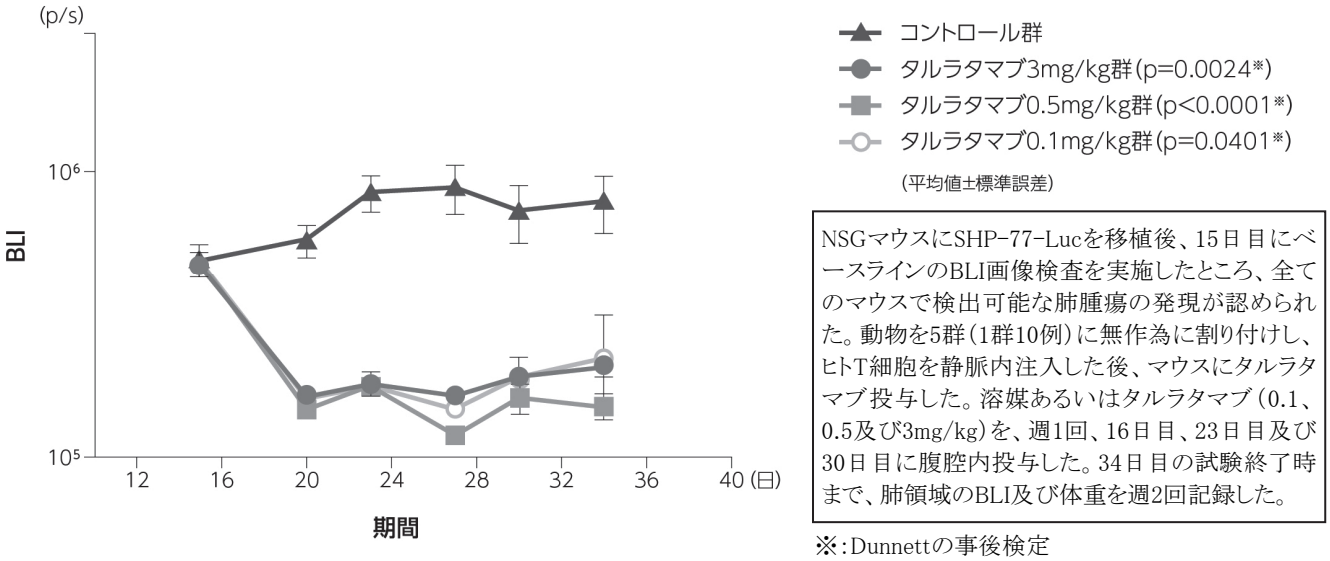
健常人（n＝1）のヒトPBMCをDLL3陰性HCT-116細胞又はDLL3陽性SHP-77とヒトT細胞比5：1で48時間共培養し、各タルラタマブ濃度におけるサイトカイン濃度を評価した。

2）タルラタマブの*in vivo*作用

■SCLCのマウス同所性移植モデルを用いたタルラタマブ抗腫瘍効果の評価[18)]

非肥満性糖尿病／重症複合免疫不全、IL-2受容体γ鎖完全欠損マウス（NSGマウス）に、ルシフェラーゼを発現するSHP-77 SCLC細胞（SHP-77-Luc）を静脈内注入し、腫瘍量の変化を肺領域における生物発光（BLI）の定量により観察した。タルラタマブの投与を受けたマウスでは、34日目に肺領域BLIを定量した結果、コントロール群と比較して有意な腫瘍減少が認められた。タルラタマブの0.1、0.5及び3mg/kgの用量での投与群で、それぞれ投与開始から53%、69%及び57%の腫瘍縮小が示され、原発性SCLCのマウスモデルにおいてタルラタマブの抗腫瘍効果が示された。

SHP-77-Luc同所性移植SCLCモデルでの肺領域BLIに対するタルラタマブの効果



NSGマウスにSHP-77-Lucを移植後、15日目にベースラインのBLI画像検査を実施したところ、全てのマウスで検出可能な肺腫瘍の発現が認められた。動物を5群（1群10例）に無作為に割り付けし、ヒトT細胞を静脈内注入した後、マウスにタルラタマブ投与した。溶媒あるいはタルラタマブ（0.1、0.5及び3mg/kg）を、週1回、16日目、23日目及び30日目に腹腔内投与した。34日目の試験終了時まで、肺領域のBLI及び体重を週2回記録した。

※：Dunnettの事後検定

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

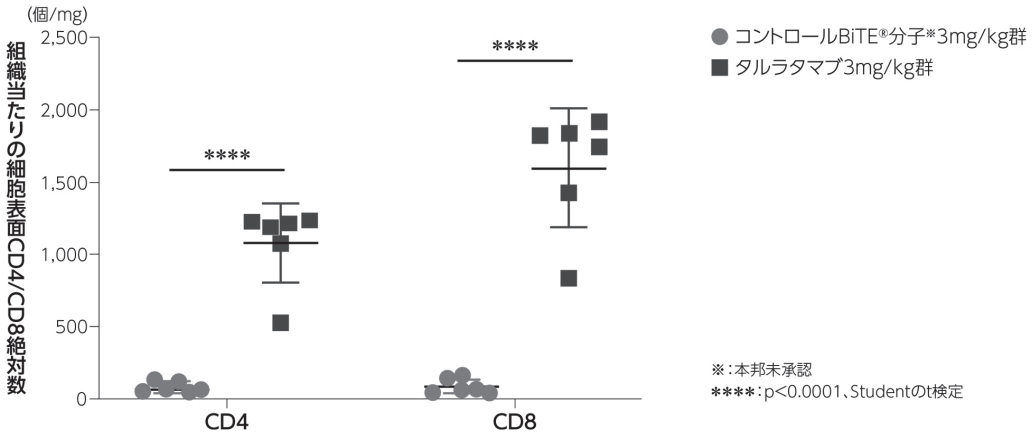
■転移性SCLCの同所性マウスモデルを用いたタルラタマブ投与の効果[19)]

SCLC肝転移のルシフェラーゼを発現するヒトSCLC細胞株（NCI-H82-Luc）同所性移植モデルを用いて、タルラタマブの薬力学作用及び抗腫瘍活性を評価した。

薬力学的評価では、NSGマウスにNCI-H82-Luc SCLC細胞を注入し、19日目に腹部BLI画像検査を用いて肝臓内の転移性病巣を確認した。マウスを2群（1群6例）に無作為化し、22日目にヒトT細胞を注入するとともに、タルラタマブあるいはコントロールBiTE®分子（EGFRvⅢ HLE BiTE®）※を3mg/kgの用量で静脈内単回投与した。25日目に肝組織を回収して可視的腫瘍を摘出し、フローサイトメトリーによるT細胞フェノタイピング解析を実施した。

タルラタマブの投与を受けたマウスでは、コントロールBiTE®分子群と比較して、肝病巣内のT細胞数が有意な増加を示した（$p < 0.0001$、Studentのt検定）。タルラタマブの投与を受けたマウスの肝病巣から分離したT細胞では、T細胞活性化マーカーCD25、PD-1及び4-1BBの有意な増加（$p < 0.0001$、Studentのt検定）も認められた。

タルラタマブによるNCI-H82-Luc実験的肝転移へのT細胞浸潤の増加

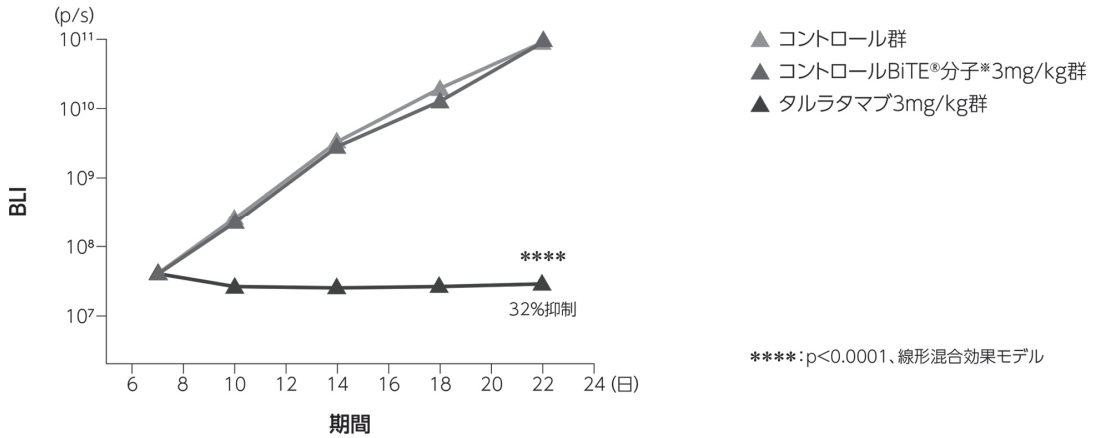


※：本邦未承認

また、NCI-H82-Luc SCLC細胞を注入し腫瘍形成させたNSGマウスを用いて抗腫瘍活性を評価した。転移性肝病巣はタルラタマブ投与後22日目までに完全に消失したことが、BLIシグナルの減少（$p < 0.0001$、線形混合効果モデル）、また試験終了時に切除したマウス肝臓の目視検査で確認された。一方、コントロールBiTE®分子群及びコントロール群では、複数の肝病変が残存していた。

これらの結果より、SCLCの同所性転移性マウスモデルにおいて、タルラタマブが腫瘍浸潤T細胞を増加させ、腫瘍増殖を抑制することが示された。

タルラタマブによる同所性NCI-H82-Luc腫瘍増殖の抑制



NSGマウスにNCI-H82-Luc細胞を0日目及び7日目に注入し、BLIにより腫瘍形成を測定した後、マウスを3群（1群10例）に無作為に割り付けしてヒトT細胞を投与した。8日目、15日目及び22日目に、マウスにタルラタマブ、コントロールBiTE®分子（EGFRvⅢ HLE BiTE®）※あるいは溶媒のみを投与した。

※：本邦未承認

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

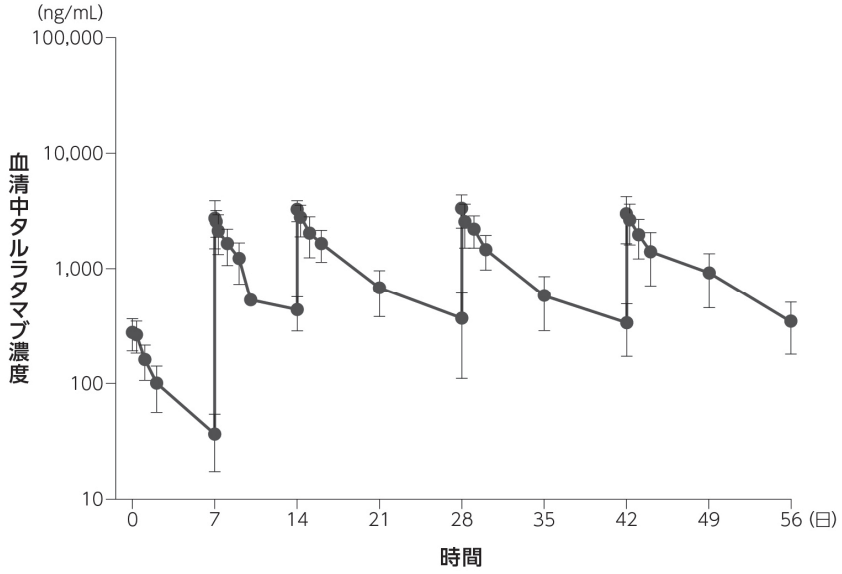
該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

反復投与(外国人データを含む)[8)]

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のあるSCLC患者(外国人データ含む)にタルラタマブを1日目に1mg、8日目に10mg、15日目以降は10mgを2週間間隔で静脈内投与したときの血清中濃度時間推移と、サイクル2における薬物動態パラメータは以下の通りであった。

タルラタマブを静脈内投与したときの血清中濃度時間推移(1～26例、平均値±標準偏差)



タルラタマブを静脈内投与したときの薬物動態パラメータ(サイクル2)

	n	C_{max}(μg/mL)	AUC_{336hr}(hr・μg/mL)	C_{trough}(μg/mL)	$t_{1/2}$(日)[注1)]
1日目	19	2.80(38)	242(41)[注2)]	0.288(48)[注3)]	-
15日目	18	2.65(41)	298(48)[注4)]	0.309(47)[注5)]	6.21(3.45, 13.7)[注4)]

幾何平均値(変動係数%)。
注1):中央値(最小値, 最大値)、注2):n=18、注3):n=16、注4):n=15、注5):n=12

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ[20)]

(1)解析方法

1次消失を伴う2-コンパートメントモデル

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数
該当資料なし

(4)クリアランス
母集団PK解析により、推定されたタルラタマブの全身クリアランスは0.65L/日であった。

(5)分布容積
母集団PK解析により、定常状態でのタルラタマブのV_c、V_p及び総分布容積は、それぞれ3.44L、5.06L及び8.5Lと推定された。

(6)その他
母集団PK解析により推定した半減期の中央値(最小値～最大値)は11.2日(4.3～26.5日)であった。

3. 母集団(ポピュレーション)解析[20)]
治療歴のある進行SCLCの成人患者を対象としたタルラタマブの母集団PK解析を実施し、静脈内投与後の血清中タルラタマブ濃度の時間的経過を評価して、個人間変動を定量化し、タルラタマブのPKパラメータに対する被験者特有の共変量の影響を評価した。

(1)解析方法
タルラタマブの母集団PK解析には、治療歴のある再発又は難治性SCLCの成人患者を対象とした323試験及び491試験のデータを使用し、1次消失を伴う2-コンパートメントモデルを用いた。

解析に用いたデータ

323試験	タルラタマブ投与後の経時的採血
491試験	スパースサンプリング(投与前後のみ)
データセット	成人男女420例の血清検体8509検体
年齢中央値	63歳(範囲:32～82歳)
体重中央値	73kg(範囲:35～149kg)
性別	男性268例、女性152例
人種	白人(70%)、黒人(1.9%)、アジア人(24%)、その他(4.3%)
腎機能	正常(53%)、軽度腎機能障害(37%)、中等度腎機能障害(8.8%) ＊Modification of Diet in Renal Disease式による推定糸球体濾過率(eGFR)
肝機能	正常(73%)、軽度肝機能障害(26%)、中等度肝機能障害(0.2%)
ECOG PS	0(32%)、1(67%)、2(1.0%)
ベースライン時の最大腫瘍病変径中央値の合計	84mm(範囲:10～758mm)
ADA陽性	39例(ベースライン評価を含む)

(2)パラメータ変動要因
タルラタマブの母集団PKパラメータの推定値から73kgの典型的な白人の場合、定常状態でのタルラタマブのCL、中心コンパートメントのV_c、末梢コンパートメントのV_p及び総分布容積は、それぞれ0.65L/日、3.44L、5.06L及び8.5Lと推定された。タルラタマブのCL及びV_cの個体間変動はそれぞれ43.7%及び38.7%であった。
最終モデルに基づき、1日目に1mg、8日目、15日目に10mg、以後はQ2Wである推奨臨床レジメンで投与したとき、予測されたサイクル1の平均濃度(C_{avg})、最高血清中濃度(C_{max})及び最終日28日目のトラフ血清中濃度(C_{trough})の中央値(5、95パーセンタイル)は、それぞれ0.85μg/mL(0.39、1.18)、3.54μg/mL(1.79、5.40)及び0.535μg/mL(0.16、0.89)であった。これらの曝露量は、モデルによって予測された定常状態での値と同様であった。
年齢、性別、民族、血清アルブミン、前治療ライン数、ベースラインの腫瘍量若しくはECOGステータス、腎機能若しくは肝機能を含む主要な人口統計学的変数は、タルラタマブのPKに影響を及ぼさなかった。体重及び抗薬物抗体(ADA)陽性状態はタルラタマブのCLと関連しており、体重及び人種はV_cと関連することが明らかとなった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4. 吸収
該当資料なし

5. 分布
該当資料なし

6. 代謝[21)]
タルラタマブに関する*in vitro*代謝試験は実施していない。タルラタマブで予想される代謝は、小さなペプチド及び個々のアミノ酸への通常の異化分解であり、現行の規制ガイドラインに従い、低分子医薬品で実施される古典的代謝試験は実施しなかった。

7. 排泄[22)]
タルラタマブの排泄を評価する試験は実施していないが、タルラタマブの分子量は約105kDaであり、腎糸球体ではろ過されず腎臓からは排泄されないと考えられる。
授乳中動物の乳汁中へのタルラタマブの分泌を評価するための試験は実施していない。ただし、全ての免疫グロブリンG（IgG）サブクラスが授乳中動物の乳汁中に移行する可能性があることが報告されている[23)]。したがって、IgGのFcドメインを持つタルラタマブは乳汁中に排泄される可能性が考えられる。

8. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

9. 透析等による除去率
該当資料なし

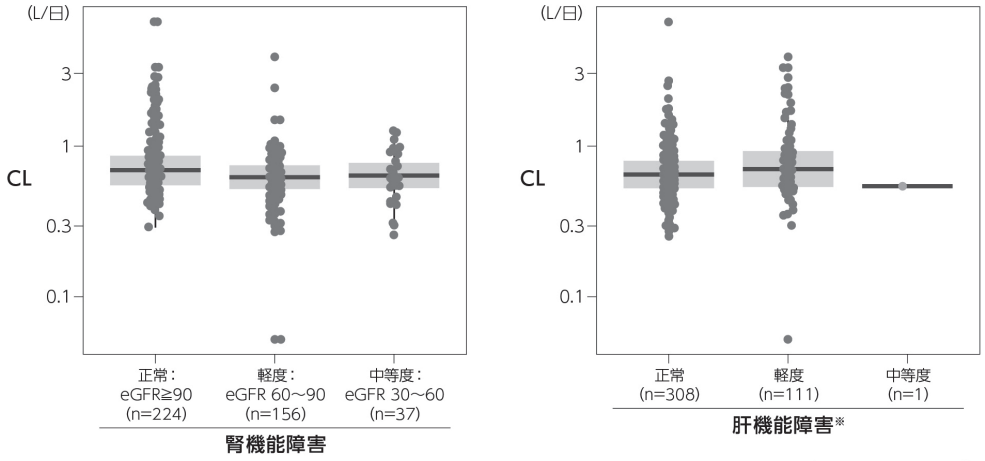
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者[24)]

腎及び肝機能障害患者（日本人及び外国人データ）

他のタンパク製剤と同様、タルラタマブは分子サイズが大きく（約105kDa）、異化経路を経て小さなペプチド及びアミノ酸に分解されると予想される。タルラタマブは肝薬物代謝酵素で代謝されることはなく、腎糸球体濾過及び排泄されることもないと予想される。試験間の母集団PK解析に基づき、軽度又は中等度の肝機能障害（米国国立がん研究所の基準に基づく）及び軽度又は中等度の腎機能障害（eGFRに基づく）とタルラタマブのCLとの間に関連は認められなかった。

CLに及ぼす腎及び肝機能の影響



CL：クリアランス

※：米国国立がん研究所の基準に基づく

11. その他

安全性指標に及ぼすタルラタマブ曝露量の影響（20160323試験と20200491試験の併合データ）[25)]

323試験及び491試験の併合データを用いて、全体的な試験治療下で発現した有害事象、治験薬と関連のある有害事象及びCRS、好中球減少症、神経関連事象、ICANS等の選択した有害事象を含む安全性指標に関する曝露量-反応関係を評価した。

Grade 3以上の有害事象、Grade 3以上の治験薬と関連のある有害事象、神経関連事象、ICANS又はGrade 3以上のCRS等の注目すべき有害事象を発現した被験者の割合について、曝露量-反応関係における明らかな傾向は認められなかった。Grade 3以上の好中球減少症を発現した被験者の割合については、曝露量-反応関係の可能性がある傾向が認められた。単変量ロジスティック回帰分析を行った結果、タルラタマブの曝露量が高い被験者ほど、Grade 3以上の好中球減少症を発現する確率が高いと予測された。

QTcFに及ぼすタルラタマブ曝露の影響（20160323試験と20200491試験の併合データ）[25)]

タルラタマブはタンパク製剤であり、ヒトのEther-a-go-go関連遺伝子チャネル機能を直接阻害することはないと考えられる。323試験では個人の投与スケジュールに従って3回ECG測定データを収集し、491試験では、Part 1で本治験に最初に組み入れられた約50例（用量あたり約25例）を対象に、3回ECG測定データを収集した。線形混合効果モデルによってタルラタマブ血清中濃度及び関連する平均ΔQTcF（90%CI）を予測し、濃度-反応関係を評価した。その結果、10mg Q2W投与において、QTcFに臨床的に意味のある影響は認められなかった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

抗薬物抗体に及ぼすタルラタマブ曝露量の影響（20160323試験と20200491試験の併合データ）[24)]

323試験及び491試験で推奨臨床レジメンである10mg Q2W投与を受けた全被験者の併合データを解析した結果、149例中7例（4.7%）に抗タルラタマブ結合抗体が発現していた。これらの7例のうち、3例は一過性のADA反応であった。中和抗体分析を用いた491試験では、10mgの目標用量を投与された被験者は、試験治療下で中和抗体を発現していなかった。11例には既存のADAが発現していた。

タルラタマブのC_{trough}の被験者間の要約統計量及び2試験のタルラタマブデータの母集団PK解析を実施して、タルラタマブの曝露量に及ぼす潜在的な免疫原性の影響を評価した。

被験者間の比較により、タルラタマブの平均C_{trough}は、試験中いずれの時点でもADA陽性被験者とADA陰性被験者との間で同程度であった。

母集団PK解析の結果、結合ADAの有無はタルラタマブのCLに対する有意な共変量として同定された。試験中のいずれかの時点で結合ADA陽性であった患者は、CLが約21%高く、C_{trough}が平均で約24%低いと推定された。しかし、323試験及び491試験におけるADA陽性被験者及びADA陰性被験者のサブグループ解析では、曝露量に及ぼすADAの影響は有効性評価項目に影響しなかった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用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説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 重度のサイトカイン放出症候群及び神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を含む）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。［8.1、11.1.1、11.1.2参照］

1.3 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、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。［7.2、8.2、11.1.1参照］

1.4 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を含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。［8.3、8.4、11.1.2参照］

＜解説＞

1.1 副作用に適切に対応するため、本剤の投与はがん化学療法に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、かつ副作用発現による緊急時に十分な措置ができる医療施設において、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与されることが安全対策上必要であることから設定した。また、本剤投与にあたり、患者又はその家族に有効性及び安全性を理解いただき、同意を得てから投与する必要があることから設定した。

1.2、1.3、1.4 国際共同第Ⅱ相試験（20200491試験）でCRS、神経学的事象（ICANSを含む）が報告されており、注意喚起のため設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞

過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。また、本剤成分に過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症を発現する可能性が高いことから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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は投与初期に多く認められることから、少なくとも1日目及び8日目は、本剤投与開始から24時間は必ず入院管理とし、1日目投与24時間経過後及び15日目以降の投与後も患者の状態に応じて入院管理を検討すること。[1.2、11.1.1、11.1.2参照]

8.2 サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。[1.3、7.2、11.1.1参照]

8.2.1 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こと。

8.2.2 本剤の投与中は発熱、低血圧、低酸素症、疲労、頻脈、頭痛、悪寒、悪心、嘔吐等について、観察を十分に行うこと。サイトカイン放出症候群が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.2.3 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こと。

＜解説＞

8.1、8.2 20200491試験でCRSが報告されており、投与開始前及び投与期間中の注意喚起のため設定した。(「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

8.3 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を含む)があらわれることがあるので、本剤の投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、運動失調、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行うこと。また、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あらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[1.4、11.1.2参照]

8.4 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を含む)として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。[1.4、11.1.2参照]

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤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こと。[11.1.3参照]

＜解説＞

8.3、8.4 20200491試験で神経学的事象(ICANSを含む)が報告されており、注意喚起のため設定した。(「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

8.5 20200491試験で血球減少が報告されており、注意喚起のため設定した。(「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2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こと。[9.5参照]

＜解説＞

妊婦を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。

避妊期間は、母集団PK解析により推定した本剤の消失半減期の中央値(11.2日)を考慮して設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠マウスにおいて、静脈内投与したマウスサロゲート分子が胎盤関門を通過した。ヒト免疫グロブリンG(IgG)及びIgG由来結晶化フラグメント(Fc)ドメインを構成するタンパク質は、胎盤関門を通過することが知られている。本剤はT細胞の活性化及びサイトカイン放出を引き起こすことにより妊娠維持を妨げる可能性がある。[9.4参照]

＜解説＞

妊婦を対象とした臨床試験を実施していないことから、妊娠中の患者への本剤投与は、胎児に起こり得る危険性を有益性が上回ると判断される場合にのみ行うこと。(「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6)授乳婦

9.6 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こと。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。

＜解説＞

臨床試験及び非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であるため、設定した。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8)高齢者

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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 カルバマゼピン、キニジン、シロリムス等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の初回投与から3回目の投与前までの間、及びサイトカイン放出症候群発現時から発現後の一定期間は、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こと。	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。

＜解説＞

本剤はタンパク製剤であることから、CYP450及びその他の薬物代謝酵素に対して直接的な影響を及ぼすことはないと考えられる。一方、本剤の投与後に発現する一過性のサイトカインの上昇がCYP450の活性に影響を与える可能性があるため、設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群(52.6%)

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、本剤の投与中止、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こと。[1.2、1.3、7.2、8.1、8.2参照]

11.1.2 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を含む)

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(5.3%)、筋力低下(3.0%)、失語症(0.8%)、意識レベルの低下(0.8%)等の神経学的事象があらわれることがある。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ダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、1.4、8.1、8.3、8.4参照]

11.1.3 血球減少

貧血(13.5%)、リンパ球減少症(7.5%)、好中球減少症(6.0%)、血小板減少症(4.5%)、発熱性好中球減少症(0.8%)等があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.4 間質性肺疾患

肺臓炎(0.8%)等があらわれることがある。

＜解説＞

11.1.1 20200491試験のPart 1、Part 2及びPart 3の安全性解析対象集団のうち10㎎を投与された患者(133例)の52.6%(70/133)でCRSを発現した。そのうち、Grade 3以上は0.8%(1/133)であった。随伴症状として、発熱、低血圧、低酸素症、頻脈、頭痛、悪寒、悪心、嘔吐等があらわれることがある。CRSが疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、異常が認められた場合には、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブの投与等の適切な処置を行うこと。(「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

11.1.2 20200491試験のPart 1、Part 2及びPart 3の安全性解析対象集団のうち10mgを投与された患者(133例)の5.3%(7/133)でICANS、3.0%(4/133)で筋力低下、0.8%(1/133)で失語症、0.8%(1/133)で意識レベルの低下等の神経学的事象を発現した。そのうち、Grade 3以上はいずれも0%(0/133)であった。頭痛、脳症、錯乱、譫妄、痙攣発作、運動失調、神経毒性及び振戦等のICANSを疑う症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、異常が認められた場合には、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 20200491試験のPart 1、Part 2及びPart 3の安全性解析対象集団のうち10mgを投与された患者(133例)の13.5%で貧血(18/133)、7.5%でリンパ球減少症(10/133)、6.0%で好中球減少症(8/133)、4.5%で血小板減少症(6/133)、0.8%で発熱性好中球減少症(1/133)を発現した。そのうち、Grade 3以上はそれぞれ3.0%(4/133)、6.0%(8/133)、1.5%(2/133)、0%(0/133)、0.8%(1/133)であった。本剤の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こと。異常が認められた場合には、投与を中止し、必要に応じてG-CSF製剤の投与を検討すること。

11.1.4 20200491試験のPart 1、Part 2及びPart 3の安全性解析対象集団のうち10mgを投与された患者(133例)の0.8%(1/133)で肺臓炎を発現した。そのうち、Grade 3以上は0.8%(1/133)であった。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、重症度に応じ投与中止又は休薬などの適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満
感染症および寄生虫症			カンジダ感染、膀胱炎、感染、中耳炎、肺炎
内分泌障害			副腎機能不全、甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症
代謝及び栄養障害	食欲減退(26.3%)		低ナトリウム血症
精神障害			錯乱状態、譫妄
神経系障害	味覚不全(27.1%)		振戦、神経毒性
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害		便秘、悪心	
肝胆道系障害			高ビリルビン血症、胆汁うっ滞、肝機能異常、肝炎、高トランスアミナーゼ血症
皮膚および皮下組織障害		発疹	斑状丘疹状皮疹
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱(32.3%)、疲労、無力症		注射部位発疹
臨床検査		ALT増加、AST増加	血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、肝酵素上昇、血中甲状腺刺激ホルモン減少

＜解説＞

11.2 20200491試験のPart 1、Part 2及びPart 3の安全性解析対象集団のうち10mgを投与された133例の結果に基づき設定した。なお、本剤の臨床試験結果はMedDRA ver.26.1の基本語を用いて集計した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用一覧表(安全性解析対象集団)[7)]

臨床試験の副作用(臨床検査値異常を含む)発現状況は以下のとおりであった。

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	Part 1/Part 2/Part 3:10mg群、例数(%)			
	全体集団(n=133)		日本人サブグループ(n=11)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	122 (91.7)	38 (28.6)	11 (100.0)	5 (45.5)
血液およびリンパ系障害	28 (21.1)	14 (10.5)	1 (9.1)	0 (0.0)
貧血	18 (13.5)	4 (3.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
リンパ球減少症	10 (7.5)	8 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	8 (6.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	6 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クームス試験陽性溶血性貧血	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球増加症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	5 (3.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋心膜炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳の障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	8 (6.0)	1 (0.8)	1 (9.1)	0 (0.0)
副腎機能不全	4 (3.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
アンドロゲン欠乏症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下垂体機能低下症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
複視	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	39 (29.3)	1 (0.8)	3 (27.3)	0 (0.0)
便秘	18 (13.5)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)
悪心	16 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	9 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯不快感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性膵炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
口の錯感覚	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	73 (54.9)	6 (4.5)	5 (45.5)	0 (0.0)
発熱	43 (32.3)	0 (0.0)	5 (45.5)	0 (0.0)
疲労	23 (17.3)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	Part 1/Part 2/Part 3:10mg群、例数(%)			
	全体集団(n=133)		日本人サブグループ(n=11)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
無力症	21 (15.8)	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	7 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性期反応	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歩行障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位発疹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	6 (4.5)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆汁うっ滞	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
肝炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	70 (52.6)	1 (0.8)	8 (72.7)	0 (0.0)
サイトカイン放出症候群	70 (52.6)	1 (0.8)	8 (72.7)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	5 (3.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	38 (28.6)	12 (9.0)	6 (54.5)	3 (27.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (6.8)	1 (0.8)	2 (18.2)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (6.0)	1 (0.8)	1 (9.1)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	6 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	6 (4.5)	6 (4.5)	2 (18.2)	2 (18.2)
好中球数減少	6 (4.5)	1 (0.8)	3 (27.3)	0 (0.0)
体重減少	6 (4.5)	1 (0.8)	1 (9.1)	0 (0.0)
白血球数減少	6 (4.5)	1 (0.8)	2 (18.2)	1 (9.1)
アミラーゼ増加	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C－反応性蛋白増加	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン減少	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インターロイキン濃度増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リパーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	Part 1/Part 2/Part 3:10mg群、例数(%)			
	全体集団(n=133)		日本人サブグループ(n=11)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
代謝および栄養障害	43 (32.3)	2 (1.5)	3 (27.3)	0 (0.0)
食欲減退	35 (26.3)	2 (1.5)	3 (27.3)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	6 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	5 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (9.1)	0 (0.0)
高アミラーゼ血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高リパーゼ血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	18 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	7 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	59 (44.4)	0 (0.0)	8 (72.7)	0 (0.0)
味覚不全	36 (27.1)	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)
味覚障害	9 (6.8)	0 (0.0)	5 (45.5)	0 (0.0)
頭痛	8 (6.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	7 (5.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
錯感覚	6 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経毒性	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚消失	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
健忘	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無嗅覚	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失語症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失行症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平衡障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
運動緩慢	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識レベルの低下	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注意力障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
記憶障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不全単麻痺	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経学的症状	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性全健忘	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	7 (5.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱状態	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	Part 1/Part 2/Part 3:10mg群、例数(%)			
	全体集団(n=133)		日本人サブグループ(n=11)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
精神緩慢	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
譫妄	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失見当識	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精巣痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (12.0)	1 (0.8)	1 (9.1)	0 (0.0)
咳嗽	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	4 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
胸水	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
器質化肺炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	20 (15.0)	1 (0.8)	2 (18.2)	1 (9.1)
そう痒症	13 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	7 (5.3)	1 (0.8)	2 (18.2)	1 (9.1)
皮膚乾燥	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	12 (9.0)	2 (1.5)	2 (18.2)	1 (9.1)
高血圧	5 (3.8)	2 (1.5)	1 (9.1)	1 (9.1)
低血圧	5 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を副作用とし、有害事象名はMedDRA ver.26.1を用いてコード化した。CRS及びICANSのGrade分類はASTCTコンセンサス(2019年)に準じた。その他のGrade分類はCTCAE ver.5.0に準じた。
データカットオフ日:2023年6月27日

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 表1に示す必要量の注射用水を本剤のバイアルの内壁に沿って無菌的に注入し、振らずに内容物を緩徐に撹拌し、溶解すること。

表1 本剤溶解液の調製に必要な注射用水の量

販売名	溶解に必要な注射用水の量(mL)	最終濃度(mg/mL)
イムデトラ点滴静注用1mg	1.3	0.9
イムデトラ点滴静注用10mg	4.4	2.4

14.1.2 輸液安定化液を本剤の溶解に用いないこと。輸液安定化液は本剤が輸液バッグや輸液チューブに吸着するのを防ぐものである。

14.1.3 本剤を溶解した溶液に粒子状物質及び溶解中の変色がないか目視確認を行うこと。本剤の溶液は無色～微黄色の澄明～乳白色の液である。本剤の溶液が濁っている場合又は粒子状物質が認められる場合は使用しないこと。

14.1.4 ポリ塩化ビニル(PVC)、エチル酢酸ビニル(EVA)又はポリオレフィン製の輸液バッグを使用すること。PVC、ポリオレフィン又はポリウレタン製の輸液チューブ及びカテーテル材料を使用すること。

14.1.5 生理食塩液250mLを含む輸液バッグから表2に示す量の生理食塩液を抜き取った後、表2に示す必要量の輸液安定化液を無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に撹拌する。輸液安定化液の未使用残液は適切に廃棄すること。

14.1.6 14.1.1で本剤を溶解したバイアルから表2に示す必要量を取り出し14.1.5で調製した輸液バッグに無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に撹拌する。本剤溶解液の未使用残液は適切に廃棄すること。

表2 注射液の調製法

販売名	抜き取る生理食塩液量(mL)	輸液安定化液注入量(mL)	本剤溶解液注入量(mL)
イムデトラ点滴静注用1mg	14	13	1.1
イムデトラ点滴静注用10mg	17	13	4.2

14.1.7 室温では本剤の溶解から投与終了まで8時間を超えないこと。すぐに投与開始しない場合は、注射液を冷蔵保存(2～8℃)すること。冷蔵保存する場合は7日間を超えないこと。

＜解説＞

14.1.1、14.1.2、14.1.3、14.1.5、14.1.6 本剤の製剤学的特性を考慮し、海外添付文書を参照し設定した。

14.1.4 本剤の希釈液と容器/用具との適合性試験の結果に基づき設定した。

14.1.7 安全に使用していただくため、溶解後の安定性結果に基づき設定した。(「Ⅳ. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 輸液バッグから空気を抜き、生理食塩液又は調製した溶液で輸液チューブをプライミング後、輸液ポンプを用いて250mL/時の注入速度で1時間かけて点滴静注すること。投与後は輸液チューブを生理食塩液で3～5分かけてフラッシュすること。

＜解説＞

14.2 本剤の製剤学的特性を考慮し、海外添付文書を参照し設定した。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 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。

＜解説＞

15.1 本剤の臨床試験の結果に基づき設定した。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2)安全性薬理試験(マウス、カニクイザル)[26)]

試験項目	動物種(系統) [性別:n]	投与経路 投与頻度(試験期間)	投与量 (μg/kg)	結果
中枢神経系	マウス(BALB/c) [雌雄:各10/群]	ボーラス静脈内投与 1回/週(4週間)	50、500、 4,500	無毒性量:4,500μg/kg 神経学的検査でmuS757関連の変化は認められなかった。
バイタル	カニクイザル [雌:2/群]	緩徐に ボーラス静脈内投与 1日目及び8日目 (10日間)	100、1,000	無毒性量:全用量 1,000μg/kgの用量での2回目投与2日目に、1例で体温上昇が認められたが、忍容性は良好であった。
循環器系、 中枢神経系、 消化器系、 排泄、 呼吸器系	カニクイザル [雌雄:各3/群]	低速ボーラス 静脈内投与(4分間) 1回/週(4週間)	0、50、500、 4,500	無毒性量:全用量 500及び4,500μg/kgの投与2日目に軽度の心拍数の増加が認められたが、投与23日目には認められなかった。 4,500μg/kgを2回投与後に4/6例に総T細胞、ヘルパーT細胞及び細胞傷害性T細胞の減少が認められたが、投与29日目までに投与前値へ回復傾向が認められた。
循環器系、 中枢神経系、 呼吸器系	カニクイザル [雌雄:各4/群]	低速ボーラス 静脈内投与 1回/週(3ヵ月間)	0、50、4,500	無毒性量:全用量(HNSTD:4,500μg/kg) ECG、呼吸数、神経学的検査においてタルラタマブ関連の変化は認められなかった。

muS757:タルラタマブのマウスサロゲート分子、HNSTD:重篤な毒性が発現しない最大投与量

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

タルラタマブの非臨床安全性について、カニクイザルを用いた10日間、4週間及び3ヵ月間反復静脈内投与毒性試験、BALB/cマウスを用いた1ヵ月間反復静脈内投与試験、急速静脈注入による胚・胎児発生に関する試験により評価した。4週間及び3ヵ月間反復投与毒性試験、並びに胚・胎児発生に関する試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準(GLP)を遵守し実施した。

(1)単回投与毒性試験[27)]

単回投与毒性試験は実施しなかった。タルラタマブによる急性の影響については、カニクイザルを用いた10日間、4週間及び3ヵ月間反復投与毒性試験で評価した。投与可能な最大用量(MFD)である4,500μg/kgまでの用量で、急性毒性の変化は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2)反復投与毒性試験[28-31)]

動物種(系統) [性別:n]	投与経路 投与頻度(試験期間)	投与量 (μg/kg)	主な所見
マウス(BALB/c) [雌雄:各10/群]	ボーラス静脈内投与 1回/週(4週間)	0、50、500、4,500 (muS757) MFD:4,500	**全群**:途中死亡はみられず、muS757に関連した一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、神経学的評価及び器官重量の変化、並びに剖検所見及び病理組織学的所見は認められなかった。 **500μg/kg以上の群**:軽微な臨床病理学的変化が認められた[総白血球の軽微な減少(雌雄)と付随するリンパ球及び好中球の減少(雄のみ)、軽微なトリグリセリド減少(雄のみ)]。
カニクイザル [雌:2/群]	静脈内投与 1日目及び8日目 (10日間)	100、1,000	**全群**:一般状態、体重及び眼科学的検査にはタルラタマブ関連の変化は認められなかった。その他、リンパ球亜集団(B細胞、T細胞、ヘルパーT細胞及び細胞傷害性T細胞)の減少、IFN-γ及びMCP-1血清中濃度の軽度の増加が認められた。 肺、肝臓及び下垂体における軽微及び軽度の混合炎症性細胞浸潤が認められたが、いずれの組織にも細胞傷害は認められなかった。 **100μg/kg群**:CRPの軽微かつ一過性の増加が認められた。 **1,000μg/kg群**:体温の上昇、CRPの軽微かつ一過性の増加、アンジオポエチン2値の増加が認められた。
カニクイザル [雌雄:各3/群]	低速ボーラス 静脈内投与 1回/週(4週間)	0、50、500、4,500 MFD:4,500	**全群**:一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、呼吸数、体温、神経学的検査、臨床検査、サイトカイン、器官重量及び剖検において、変化は認められなかった。 **50μg/kg群**:混合細胞浸潤が下垂体に認められた。 **500及び4,500μg/kg群**:ADAが検出された。脳脊髄液中に血清曝露量の約0.05%に相当するタルラタマブが検出され、心拍数の軽度な一過性の増加(10%未満の増加)が認められた。500μg/kg群で混合細胞浸潤が下垂体に認められた。4,500μg/kg群でT細胞サブセット(T細胞全体、ヘルパーT細胞及び細胞傷害性T細胞)の軽度かつ一過性の減少が認められた。
カニクイザル [雌雄:各4/群]	低速ボーラス 静脈内投与 1回/週(3ヵ月間)	0、50、4,500 MFD:4,500	**50μg/kg以上の群**:下垂体の単核細胞浸潤、血管周囲のリンパ球の軽微な単核球及び/又は混合炎症性細胞浸潤が認められた。 **4,500μg/kg群**:軽微なリンパ球減少が認められた。

ADA:抗薬物抗体、CRP:C反応性タンパク、MCP-1:単球走化性タンパク質-1、MFD:投与可能な最大用量、muS757:タルラタマブのマウスサロゲート分子、IFN-γ:インターフェロンガンマ

(3)遺伝毒性試験[32)]

タルラタマブは全て天然のアミノ酸からなる遺伝子組換えBiTE®分子で、無機又は合成有機リンカー等の非タンパク部分は含まれていない。そのため、医薬品規制調和国際会議(ICH)ガイドラインS6「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に基づき、遺伝毒性試験は実施していない。

(4)がん原性試験[33)]

ICHガイドラインS9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に基づき、がん原性試験は実施していない。

(5)生殖発生毒性試験[34)]

FDAの提案に従い、タルラタマブのマウスサロゲート分子（muS757）を構築し、マウスのDLL3及びCD3双方を認識するBiTE®分子がマウスの胚・胎児発生に影響を及ぼすか否かを評価した。muS757関連の母動物の変化、並びに胚・胎児の生存性及び成長におけるmuS757関連の変化はみられず、外表、内臓及び骨格検査ではmuS757関連の奇形及び変異は認められなかった。

動物種 ［性別：n］	投与経路 投与頻度	投与量 （μg/kg）	主な所見
マウス ［雌：22/群］	ボーラス静脈内投与 GD6及び13	0、500、4,500 MFD：4,500	**母動物の一般毒性**：muS757関連の一般状態の変化及びGD18より前の出産は認められなかった。計画剖検日の剖検実施前に出産したため途中安楽死させた4例の雌（対照群の2例及び500μg/kg群の2例）を除いて、全てのマウスが計画剖検日まで生存した。平均母動物体重及び体重増加量、卵巣及び子宮内容物、妊娠子宮重量を含むいずれの母動物パラメータ及び肉眼所見に、変化は認められなかった。 **胚・胎児発生**：胎児外表、内臓及び骨格の奇形及び変異は認められなかった。

GD：妊娠日齢、MFD：投与可能な最大用量

(6)局所刺激性試験[35)]

タルラタマブの局所刺激性について、カニクイザルを用いた28日間反復投与毒性試験、3ヵ月間反復投与毒性試験及び単回皮下（SC）投与局所刺激性試験で評価した。

28日間反復投与毒性試験では、静脈内投与部位に刺激性及びその他の局所変化は認められなかった。2例の動物で投与部位に病理組織学的変化（出血及び血栓）が認められたが、これらは投与処置に起因するもので、タルラタマブに関連するものではなかった。

3ヵ月間反復投与毒性試験では、対照群及びタルラタマブ投与群の動物に、静脈内投与部位の病理組織学的所見（単核細胞浸潤、壊死、線維増殖）が認められたが、これらは投与処置に起因するものであり、タルラタマブには関連しないと考えられた。

SC投与局所刺激性試験では、3例の雌カニクイザルを単回投与群に割り付け、1日目に対照物質［G42SuT希釈剤（10mmol L-グルタミン酸、9％（w/v）精製白糖、0.01％（w/v）ポリソルベート80、pH4.2）］を左肩甲骨部位に、タルラタマブを1mg/kgの用量で右肩甲骨部位に注射した。4日目に投与部位の皮膚生検検体を採取したところ、観察／皮膚採点及び病理組織学的検査においてタルラタマブ関連の変化は認められなかった。SC投与部位に、タルラタマブ投与関連の軽微な変化（皮膚好中球浸潤）が認められたが、発現頻度及び重症度は、対照物質投与部位とタルラタマブ投与部位で同程度であったことから、タルラタマブの直接作用に起因するものではなく、投与処置による二次的な変化と考えられた。

(7)その他の特殊毒性

実施していない。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤:イムデトラ点滴静注用1mg
　　イムデトラ点滴静注用10mg
　　生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　注)注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分:タルラタマブ(遺伝子組換え)[注)]
　　注)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

2. 有効期間

36箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

本剤は外箱に入れた状態で保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり
くすりのしおり:あり
その他の患者向け資材:患者カード「イムデトラ治療カード」(RMPのリスク最小化活動のために作成された資料)、
患者冊子「イムデトラによる治療を受ける患者さんとそのご家族へ」(RMPのリスク最小化活動のために作成された資料)
「Ⅰ. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし
同効薬:デュルバルマブ(遺伝子組換え)、アテゾリズマブ(遺伝子組換え)、アムルビシン塩酸塩、
　　ノギテカン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩水和物、カルボプラチン、エトポシド、シスプラチン

7. 国際誕生年月日

2024年5月16日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日:2024年12月27日
承　認　番　号:イムデトラ点滴静注用1mg;30600AMX00310000
　　イムデトラ点滴静注用10mg;30600AMX00311000
薬価基準収載年月日:2025年4月16日
販売開始年月日:2025年4月16日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年:2024年12月27日～2034年12月26日(希少疾病用医薬品)

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
イムデトラ点滴静注用1mg	4291477D1029	4291477D1029	199329501	629932901
イムデトラ点滴静注用10mg	4291477D2025	4291477D2025	199330101	629933001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) Rudin CM et al. Nat Rev Dis Primers. 2021; 7: 3.(TAR00038)(PMID:33446664)
2) 公益財団法人 がん研究振興財団, がんの統計2024. p95(TAR00032)
3) Caliman E et al. Lung Cancer. 2023; 175: 88-100.(TAR00024)(PMID:36493578)
4) Sutherland KD et al. Genes Dev. 2022; 36: 241-258.(TAR00039)(PMID:35318269)
5) Giffin MJ et al. Clin Cancer Res. 2021; 27: 1526-1537.(TAR00001)(PMID:33203642)
6) Owen DH et al. J Hematol Oncol. 2019; 12: 61.(TAR00040)(PMID:31215500)
7) 社内資料:20200491試験 国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験)(TAR90002)(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.2)
8) 社内資料:20160323試験 患者における薬物動態(TAR90001)(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.2.1.2.2)
9) 社内資料:20200469試験 国際共同第Ⅰb相試験(DeLLphi-303試験)(TAR90020)(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.3)
10) 社内資料:20200439試験 国際共同第Ⅰb相試験(TAR90021)(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.4)
11) 社内資料:20200040試験 国際共同第Ⅰb相試験(TAR90022)(2024年12月27日承認、CTD2.7.6.5)
12) Ahn MJ et al. N Engl J Med. 2023; 389: 2063-2075.(TAR00049)(PMID:37861218)
13) 社内資料:日本人部分集団における有効性(TAR90010)(2024年12月27日承認、CTD2.7.3.3.4)
14) 社内資料:日本人部分集団における安全性(TAR90009)(2024年12月27日承認、CTD2.7.4.5.3)
15) 社内資料:タルラタマブの作用機序(TAR90011)(2024年12月27日承認、CTD2.6.1.1)
16) 社内資料:薬理試験の概要文 まとめ(TAR90014)(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.1)
17) 社内資料:122717試験 タルラタマブの*in vitro*作用(TAR90024)(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.1)
18) 社内資料:R20150125試験 SCLCの同所性マウスモデルでのSHP-77-Luc腫瘍を用いた*in vivo*での検討(TAR90003)(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2)
19) 社内資料:R20190094試験 転移性SCLCの同所性マウスモデルでのNCI-H82-Luc腫瘍を用いた*in vivo*での検討(TAR90005)(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2)
20) 社内資料:母集団薬物動態解析(TAR90008)(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.2)
21) 社内資料:代謝(TAR90027)(2024年12月27日承認、CTD2.6.4.5)
22) 社内資料:排泄(TAR90028)(2024年12月27日承認、CTD2.6.4.6)
23) Garty BZ et al. Clin Diagn Lab Immunol. 1994; 1: 667-669.(TAR00037)(PMID:8556518)
24) 社内資料:タルラタマブの薬物動態に及ぼす患者特異的共変量の影響(TAR90017)(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.3)
25) 社内資料:20160323試験と20200491試験の併合データを用いた安全性に関する曝露量-反応解析(TAR90023)(2024年12月27日承認、CTD2.7.2.3.5.2)
26) 社内資料:安全性薬理試験(TAR90029)(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.4、CTD2.6.3)
27) 社内資料:単回投与毒性試験(TAR90030)(2024年12月27日承認、CTD2.6.6.2.1)
28) 社内資料:153960試験 muS757:BALB/cマウスを用いた1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験(TAR90031)(2024年12月27日承認、CTD2.6.6.2.2.4)
29) 社内資料:121423試験 雌性カニクイザルを用いた10日間反復静脈内投与毒性試験(TAR90032)(2024年12月27日承認、CTD2.6.6.2.2.1)
30) 社内資料:121424試験 カニクイザルを用いた28日間反復持続静脈内投与毒性試験及び28日間回復性試験(TAR90033)(2024年12月27日承認、CTD2.6.6.2.2.2)
31) 社内資料:122516試験 カニクイザルを用いた3ヵ月間反復静脈内投与毒性試験(TAR90034)(2024年12月27日承認、CTD2.6.6.2.2.3)
32) 社内資料:遺伝毒性試験(TAR90035)(2024年12月27日承認、CTD2.6.6.2.3)
33) 社内資料:がん原性試験(TAR90036)(2024年12月27日承認、CTD2.6.6.2.4)
34) 社内資料:122517試験 muS757:マウスを用いた急速静脈注入による胚・胎児発生に関する試験(TAR90037)(2024年12月27日承認、CTD2.6.6.2.5)
35) 社内資料:局所刺激性試験(TAR90038)(2024年12月27日承認、CTD2.6.6.2.6)

ＸⅠ. 文献

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1)外国における承認状況

タルラタマブは、2024年9月現在、米国、カナダで承認されている。

タルラタマブの主要国における承認申請状況は以下のとおりである。

主要国における承認申請状況(2024年9月時点)

地域・国	承認申請日	承認年月	販売名
米国	2023年10月12日	2024年5月16日 (迅速承認)	IMDELLTRA
イスラエル	2023年11月6日	−	−
ブラジル	2023年11月9日	−	−
イギリス	2023年11月10日	−	−
カナダ	2023年12月11日	2024年9月11日	IMDELLTRA
韓国	2024年5月24日	−	−
台湾	2024年5月27日	−	−

地域・国	承認申請日	承認年月	販売名
シンガポール	2024年6月3日	−	−
コロンビア	2024年6月27日	−	−
オーストラリア	2024年6月28日	−	−
アルゼンチン	2024年7月17日	−	−
マレーシア	2024年8月15日	−	−
香港	2024年9月2日	−	−

(2)外国における効能又は効果及び用法及び用量

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌

【用法及び用量】

通常、成人にはタルラタマブ(遺伝子組換え)として、1日目に1mg、8日目に10mgを1回、1時間かけて点滴静注する。15日目以降は1回10mgを1時間かけて2週間間隔で点滴静注する。

①米国の効能又は効果、用法及び用量(一部抜粋)(2024年5月時点)

効能又は効果	イムデトラは、プラチナ製剤ベースの化学療法中又は治療後に病勢進行が認められた進展型小細胞肺癌(ES-SCLC)の成人患者の治療を適応とする。 本適応は奏効率及び奏効期間に基づいて迅速承認された。検証的試験において証明される臨床的ベネフィットにより、本適応の承認の継続が見込まれる。
用法及び用量	**2.1 重要な投与情報** ・ CRSの発現率と重症度を低減するため、表1の段階的投与スケジュールに従ってイムデトラを投与すること。 ・ サイクル1では、イムデトラ投与の前後に表3の推奨併用薬を投与して、CRS反応のリスクを軽減すること。 ・ イムデトラは、CRSや神経毒性(ICANSを含む)などの重篤な反応を管理するための適切な医療支援が備わった施設で、資格を有する専門的な医療従事者のみが投与すること。 ・ CRS及び神経毒性(ICANSを含む)のリスクがあるため、サイクル1の1日目及び8日目はイムデトラ投与開始から22～24時間、適切な医療機関で患者をモニタリングすること。 ・ サイクル1の1日目及び8日目は、イムデトラ投与開始から合計48時間、介護者同伴で適切な医療機関から1時間以内の場所に留まることを推奨する。 ・ イムデトラ投与前には毎回かつ臨床的に必要な場合、全血球数、肝酵素及びビリルビン値を検査すること。 ・ イムデトラ投与前には、患者が十分に水分補給していることを確認すること。

2.2 推奨用法・用量

・ イムデトラは、1時間以上かけて点滴静注する。
・ イムデトラの推奨される段階的投与スケジュールを表1に示す。CRSの発現率及び重症度を低減するため、段階的投与スケジュールに従って投与すること。
・ 段階的投与スケジュールの後は、疾患進行又は許容できない毒性発現までイムデトラを2週間ごとに投与する。

表1 イムデトラの推奨投与量、推奨投与スケジュール

投与スケジュール	投与日	投与量	管理手順	推奨されるモニタリング
サイクル1	1日目*1	段階的投与 1mg*1	適切な医療機関において1時間かけて点滴静注	サイクル1の1日目と8日目は、適切な医療機関でイムデトラ投与開始から22～24時間患者をモニタリングする。イムデトラ投与開始から合計48時間、介護者同伴で適切な医療機関から1時間以内の場所に留まることを推奨する。
	8日目*1	10mg*1		
	15日目	10mg		注入後6～8時間患者を観察する*2。
サイクル2	1日目、15日目	10mg		注入後6～8時間患者を観察する*2。
サイクル3、4	1日目、15日目	10mg		注入後3～4時間患者を観察する*2。
サイクル5以降の投与	1日目、15日目	10mg		注入後2時間患者を観察する*2。

＊1 サイクル1の投与前後には表3に示した推奨併用薬を投与する。
＊2 患者が以前の治療中にGrade 2以上のCRS、ICANS、又は神経毒性を経験していない場合、長期モニタリングは必要ではない。モニタリングの推奨事項については、表5及び表6を参照すること。
注: 投与延期後のイムデトラ再開に関する推奨事項については、表4を参照すること。

投与法

- 併用薬投与用の静脈内(IV)カテーテルを、イムデトラの投与に使用することができる。
- 閉塞を防ぐため、0.9%塩化ナトリウム注射液を用いて3～5分かけてIVカテーテルを洗浄する。
- 溶解及び希釈したイムデトラを、輸液ポンプを用いて一定流量で静脈内投与する。ポンプは、プログラム式、ロック機能付き、非弾性、アラーム付きのものを用いる。
- 表2にイムデトラの点滴投与時間と速度を示す。

表2 イムデトラの投与時間と投与速度

調整液250mLの点滴投与時間	投与速度
1時間	250mL/時間

2.3 サイクル1のイムデトラ投与時の推奨併用薬

サイクル1では、CRSのリスクを軽減するため、表3に示す推奨併用薬を投与する。

表3 サイクル1のイムデトラ投与時の推奨併用薬

治療日	併用薬	投与方法
1日目、8日目	デキサメタゾン8mg(又は相当量)を静脈内投与	イムデトラ投与前の1時間以内に行う
1日目、8日目、15日目	1リットルの生理食塩水を4～5時間以上かけて静脈内投与	イムデトラ投与直後に行う

2.4 イムデトラの投与を延期した場合の投与再開について

イムデトラの投与を延期した場合には、表4の推奨事項に従って投与を再開すること。2.3に記載されている推奨併用薬を投与すること。

表4　投与延期後にイムデトラによる治療を再開する場合の推奨事項

最終投与量、投与日	最終投与からの時間	再開時の投与方法*3
1mg、 サイクル1、1日目	2週間以内（14日以内）	イムデトラ10mgを投与し、その後、予定された投与スケジュールを再開する。
	2週間超（14日超）	イムデトラの段階的用量として1mgを投与する。忍容性があれば、1週間後に10mgに増量し、その後、予定された投与スケジュールを再開する。
10mg、 サイクル1、8日目	3週間以内（21日以内）	イムデトラ10mgを投与し、その後、予定された投与スケジュールを再開する。
	3週間超（21日超）	イムデトラの段階的用量として1mgを投与する。忍容性があれば、1週間後に10mgに増量し、その後、予定された投与スケジュールを再開する。
10mg、 サイクル1の15日目及びその後は2週間ごとのサイクル	4週間以内（28日以内）	イムデトラ10mgを投与し、その後、予定された投与スケジュールを再開する。
	4週間超（28日超）	イムデトラの段階的用量として1mgを投与する。忍容性があれば、1週間後に10mgに増量し、その後、予定された投与スケジュールを再開する。

＊3 サイクル1のイムデトラ投与前後に推奨併用薬を投与し、推奨に従って患者をモニタリングする。

注）本項は翻訳した内容を記載した。詳細は原文を参照すること。

②カナダの効能又は効果、用法及び用量（一部抜粋）（2024年9月時点）

効能又は効果	プラチナ製剤ベースの化学療法を含む少なくとも2種類の治療歴を有する、又は治療中に病勢進行が認められたES-SCLCの成人患者 この効能又は効果は、奏効率及び奏効期間に基づき条件付きで承認されている。生存率の改善はまだ明らかになっていない。
用法及び用量	**4.1 投与に際し考慮すべき事項** ・ CRSの発現率と重症度を低減するため、表1の段階的投与スケジュールに従ってイムデトラを投与すること。 ・ CRS反応のリスクを低減するため、推奨併用薬を投与する。 ・ イムデトラは、CRSや神経毒性（ICANS含む）などの重篤な反応を管理するための適切な医療支援が備わった施設で、資格を有する専門的な医療従事者のみが投与すること。 ・ CRS及び神経毒性（ICANS含む）のリスクがあるため、サイクル1の1日目及び8日目はイムデトラ投与開始から24時間は、適切な医療機関で患者をモニタリングすること。 ・ サイクル1の1日目及び8日目は、イムデトラ投与開始から合計48時間、介護者同伴で適切な医療機関から1時間以内の場所に留まることを推奨する。 ・ イムデトラ投与前には、患者が十分に水分補給していることを確認すること。 ・ イムデトラ投与前には毎回かつ臨床的に必要な場合、全血球数、肝酵素及びビリルビン値を検査すること。活動性感染症患者には投与しないこと。 **4.2 推奨用法・用量** イムデトラの推奨用量及び投与スケジュールを表1に示す。CRSの発現率及び重症度を低減するため、段階的投与スケジュールに従って投与すること。疾患進行又は許容できない毒性発現まで投与する。

表1 イムデトラの推奨投与量、推奨投与スケジュール

投与スケジュール	投与日	投与量	推奨されるモニタリング
段階的投与 サイクル1	1日目[a]	1mg[a]	サイクル1の1日目と8日目は、適切な医療機関でイムデトラ投与開始から24時間患者をモニタリングする。 イムデトラ投与開始から合計48時間、介護者同伴で適切な医療機関から1時間以内の場所に留まることを推奨する。
	8日目[a]	10mg[a]	
	15日目	10mg	注入後6～8時間患者を観察する[b]。
サイクル2	1日目、15日目	10mg	注入後6～8時間患者を観察する[b]。
サイクル3、4	1日目、15日目	10mg	注入後3～4時間患者を観察する[b]。
サイクル5以降の投与	1日目、15日目	10mg	注入後2時間患者を観察する[b]。

a サイクル1の投与前後には表8に示した推奨併用薬を投与する。

b 患者が以前の治療中にGrade 2以上のCRS、ICANS、又は神経毒性を経験していない場合、長期モニタリングは必要ではない。モニタリングの推奨事項については、表3及び表4を参照すること。

注: 投与延期後のイムデトラ再開に関する推奨事項については、表2を参照すること。

投与延期後のイムデトラ再開

イムデトラの投与を延期した場合には、表2の推奨事項に従って投与を再開する。サイクル1のイムデトラ投与前後に推奨併用薬を投与し、患者を適切に観察する。

表2 投与延期後にイムデトラによる治療を再開する場合の推奨事項

最終投与量	最終投与からの時間	再開時の投与方法[a,b]
1mg、 サイクル1、1日目	2週間以内（14日以内）	イムデトラ10mg を投与し、その後、予定された投与スケジュールを再開する。
	2週間超（14日超）	イムデトラの段階的用量として1mgを投与する。忍容性があれば、1週間後に10mgに増量し、その後、予定された投与スケジュールを再開する。
10mg、 サイクル1、8日目	3週間以内（21日以内）	イムデトラ10mgを投与し、その後、予定された投与スケジュールを再開する。
	3週間超（21日超）	イムデトラの段階的用量として1mgを投与する。忍容性があれば、1週間後に10mgに増量し、その後、予定された投与スケジュールを再開する。
10mg、 サイクル1の15日目及びその後は2週間ごとのサイクル	4週間以内（28日以内）	イムデトラ10mgを投与し、その後、予定された投与スケジュールを再開する。
	4週間超（28日超）	イムデトラの段階的用量として1mgを投与する。忍容性があれば、1週間後に10mgに増量し、その後、予定された投与スケジュールを再開する。

a 推奨される併用薬を表8のとおり投与する。

b 推奨されるモニタリングについては表1を参照のこと。

注）本項は翻訳した内容を記載した。詳細は原文を参照すること。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦に関する記載

本邦における電子化された添付文書の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2カ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こと。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠マウスにおいて、静脈内投与したマウスサロゲート分子が胎盤関門を通過した。ヒト免疫グロブリンG(IgG)及びIgG由来結晶化フラグメント(Fc)ドメインを構成するタンパク質は、胎盤関門を通過することが知られている。本剤はT細胞の活性化及びサイトカイン放出を引き起こすことにより妊娠維持を妨げる可能性がある。[9.4参照]

9.6 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こと。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。

①米国添付文書上の記載(2024年5月時点)

5.7 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, IMDELLTRA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise patients of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMDELLTRA and for 2 months after the last dose [*see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, IMDELLTRA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no available data on the use of IMDELLTRA in pregnant women to inform a drug-associated risk.

In an animal reproduction study, a murine surrogate molecule administered intravenously to pregnant mice crossed the placental barrier.

Tarlatamab-dlle causes T-cell activation and cytokine release; immune activation may compromise pregnancy maintenance.

Human immunoglobulin G (IgG) and proteins comprising IgG-derived fragment crystallizable (Fc) domains are known to cross the placental barrier; therefore, IMDELLTRA has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise women of the potential risk to the fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% -4% and 15% -20%, respectively.

Data

Animal Data

Animal reproduction studies have not been conducted with tarlatamab-dlle. In an embryo-fetal developmental toxicity study, a murine surrogate molecule was administered intravenously to pregnant mice during the period of organogenesis. The surrogate molecule crossed the placental barrier and did not cause maternal toxicity, embryo-fetal toxicity or teratogenicity.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of tarlatamab-dlle in human milk or the effects on the breastfed child or on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to IMDELLTRA are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise patients not to breastfeed during treatment with IMDELLTRA and for 2 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

IMDELLTRA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating IMDELLTRA.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with IMDELLTRA and for 2 months after the last dose.

②カナダ添付文書上の記載（2024年9月時点）

7.1.1 Pregnant Women

There are no available data from the use of tarlatamab in pregnant women. Based on its mechanism of action, Imdelltra may cause fetal harm when administered to a pregnant woman (see 16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY). Imdelltra induces T-cell activation and cytokine release; immune activation may compromise pregnancy maintenance. Imdelltra has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise patients of potential risk of fetal harm. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Imdelltra and for 2 months after the last dose.

7.1.2 Breast-feeding

There are no available data on whether Imdelltra is secreted in human milk, affects breastfed infants or affects milk production. Because many medicinal products, including antibodies, can be secreted in human milk, a risk to the breastfed child cannot be excluded. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in breastfed children to Imdelltra are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, breastfeeding is not recommended during treatment with Imdelltra and for 2 months after the last dose.

(2)小児等に関する記載

本邦における電子化された添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

①米国添付文書上の記載（2024年5月時点）

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of IMDELLTRA have not been established in pediatric patients.

②カナダ添付文書上の記載（2024年9月時点）

7.1.3 Pediatrics

Pediatrics (＜18 years of age): Safety and effectiveness of Imdelltra in pediatric patients have not been established. No data are available to Health Canada; therefore, Health Canada has not authorized an indication for pediatric use.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け:

- 適正使用ガイド(冊子)
- 製品情報WEBサイト　https://www.imdelltra.jp/

患者向け:

- 患者カード「イムデトラ治療カード」及び患者冊子「イムデトラによる治療を受ける患者さんとそのご家族へ」(RMPのリスク最小化活動のために作成された資料)
- 患者向けWEBサイト　https://www.imdelltra.info/

製造販売元　アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号
［文献請求先及び問い合わせ先］メディカルインフォメーションセンター　0120-790-549

IMD240011RM2
2025年4月改訂