日本標準商品分類番号 874291

医薬品リスク管理計画（RMP）

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です（その他適正使用情報を含む）

市販直後調査
2025年4月～2025年10月

適正使用ガイド

新発売

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®

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]

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

AMGEN

適正使用に関するお願い

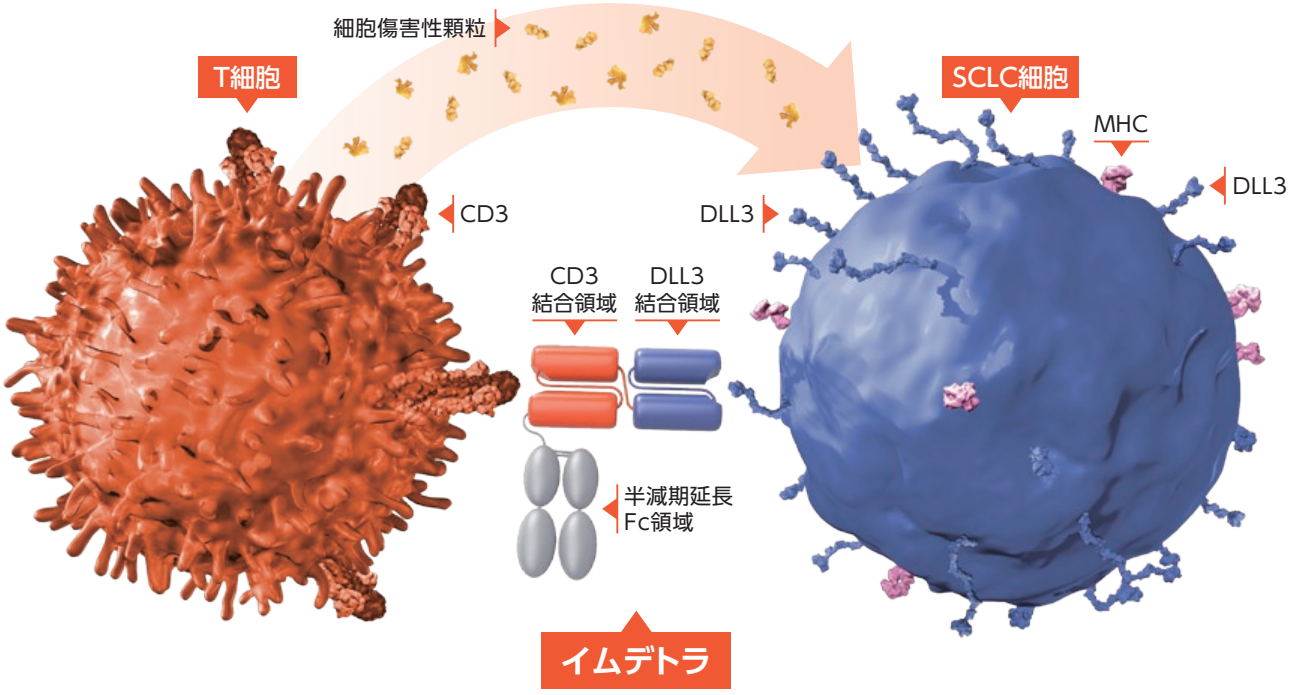
イムデトラ®点滴静注用1mg及びイムデトラ®点滴静注用10mg(一般名:タルラタマブ、以下「本剤」又は「イムデトラ」)は、T細胞受容体複合体の分化抗原群3(CD3)及び腫瘍抗原のデルタ様リガンド3(DLL3)に特異的に結合する、新規の半減期延長型BiTE®分子です。

本剤は、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非盲検国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)の結果に基づき、2024年12月に「がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

本冊子は、イムデトラをより安全にご使用いただくために作成しました。イムデトラの使用に際しましては、最新の電子化された添付文書及び本冊子を熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

イムデトラの作用機序

イムデトラは、T細胞の細胞膜上に発現するCD3と小細胞肺癌(SCLC)細胞の細胞膜上に発現するDLL3の両者に結合することによりT細胞を活性化し、DLL3を発現する腫瘍細胞を傷害すると考えられます[1)]。T細胞の活性化によりT細胞の増殖と腫瘍細胞への浸潤、炎症性サイトカイン産生が促進されます[1-3)]。
標的となるDLL3は、小細胞肺癌の細胞表面でアップレギュレートされ、高発現しています[4,5)]。一方、正常細胞では発現がごくわずかである[6)]ことから小細胞肺癌の有望な治療標的であると考えられています。



MHC非依存的に内因性T細胞をSCLC細胞に結合させる[2)]

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)]

2 T細胞の活性化と増殖、T細胞の腫瘍細胞への浸潤[1,3)]

治療の流れ

投与前

使用条件の確認

警告の理解と使用条件(5ページ)

投与対象患者の確認

投与対象患者の確認(6ページ)
- 警告
- 禁忌
- 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意
- 特定の背景を有する患者に関する注意
  - 参考:国際共同第Ⅱ相試験
  (DeLLphi-301試験/20200491試験)
  - 選択基準及び除外基準(36ページ)

患者への説明・同意取得

患者への説明・同意取得(8ページ)
- インフォームドコンセント

投与方法、調製方法

投与にあたって(9ページ)
- 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意
- 投与スケジュール
- 調製方法/調製のステップ

投与前の注意事項

投与前の注意

投与前検査の実施

- 参考:国際共同第Ⅱ相試験
(DeLLphi-301試験/20200491試験)
- 主な検査スケジュール(38ページ)

投与開始

投与中・投与後

投与中・投与後の注意事項

投与中・投与後の注意
- 入院管理(10ページ)
- 重要な副作用とその対策(16ページ)

CONTENTS

適正使用に関するお願い

治療の流れ

警告の理解と使用条件

1. 投与対象患者の確認

警告 …… 6
禁忌 …… 6
効能又は効果、効能又は効果に関連する注意 …… 6
特定の背景を有する患者に関する注意 …… 7
相互作用 …… 7

2. 患者への説明・同意取得

インフォームドコンセント …… 8

3. 投与にあたって

用法及び用量、用法及び用量に関連する注意 RMP …… 9
投与スケジュール RMP …… 10
調製方法 …… 12
調製のステップ …… 14

4. 重要な副作用とその対策

サイトカイン放出症候群(CRS) RMP …… 16
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) RMP …… 23
血球減少 RMP …… 27
間質性肺疾患(ILD) RMP …… 30

参考資料

臨床試験成績 …… 33
　副作用一覧 …… 33
　試験概要 …… 35
　選択基準及び除外基準 …… 36
　主な検査スケジュール …… 38

本資材は、医薬品リスク管理計画(RMP)に基づく内容を含む資材であり、追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています。

警告の理解と使用条件

以下の条件を満たせない場合は、本剤を投与することができません。

本剤の投与にあたっては、「警告」の内容を十分にご理解ください。また、本剤には使用条件が設定されており「施設要件」及び「医師要件」を満たしている必要があります。

製造販売業者又は販売提携業者の担当者により、本剤納入前に「施設要件」及び「医師要件」等の使用条件の確認及び協力依頼を文書にて行います。また、初回納品時には、流通制限を設けております。

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]

使用条件

■施設要件

本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。

・医師要件を満たす医師が常勤する施設

・CRS及び神経学的事象(ICANSを含む)が発生した際に緊急性のある状況に対応可能であり、自施設又は連携施設において入院管理が可能、かつ副作用の鑑別に必要な検査の結果が直ちに得られる体制が整っている施設*

・製造販売業者が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な施設

*:バイタルサインの24時間モニタリング設備、高流量の酸素投与が可能な呼吸管理設備及び脳波測定設備を有する

■医師要件

本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。

・がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ使用予定の小細胞肺癌の診断及び治療に十分な知識と経験を有する医師

・製造販売業者の担当者が定期的に連絡を取ることが可能な医師

・製造販売業者が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な医師

■医療従事者への事前説明

製造販売業者の担当者は、初回の納品前に、医師、薬剤師、看護師等の医療従事者を対象とした製品説明及び安全対策の説明を実施し、必要な資材(電子ファイルを含む)を提供する。

提供資材:

・電子添文

・医療従事者向け資材(CRS及び神経学的事象(ICANSを含む)の管理ガイダンスを含む)

・患者向け資材

また、製造販売業者の担当者は、以下のことを医療従事者に依頼する。

本剤の治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明すること

患者又はその家族が本剤による治療中に何らかの異常を感じた場合は、速やかに担当医師に連絡できるよう、患者向け資材に担当医師の緊急連絡先等を記載して案内すること

2回目の本剤投与時以降も、患者が患者向け資材を所持しているか及び緊急連絡先を把握しているか確認すること

■流通管理

製造販売業者は、製品及び安全対策の事前説明が完了し、施設要件を満たしている施設への納品を可能とする。なお、2回目以降の納品は制限しない。

警告

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]

禁忌

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

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌

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。

臨床試験の対象患者

国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)の対象患者は以下の通りです(抜粋)。

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

国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)における対象患者の選択基準及び除外基準(36ページ)もご参照ください。

一次治療及び二次治療

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ません。

特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

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。

相互作用

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

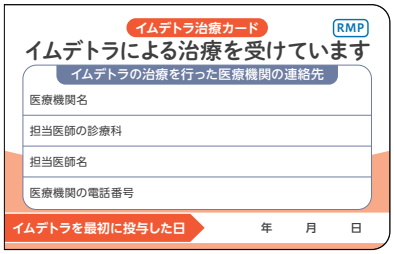
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
治療域の狭いCYP基質 カルバマゼピン、キニジン、シロリムス等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の初回投与から3回目の投与前までの間、及びサイトカイン放出症候群発現時から発現後の一定期間は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の投与によりサイトカインが放出され、CYPが抑制されることにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

インフォームドコンセント

治療開始に先立ち、患者又はその家族に対し、治療法や本剤の効果、予想される副作用、副作用対策等、治療上の有効性と危険性を十分に説明し、同意を取得してから投与を開始してください。本剤の投与により発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行ってください。(「4. 重要な副作用とその対策」16〜32ページ参照)

患者向けの説明資料として、パンフレット(投与患者向け小冊子)をご用意しています。また、投与患者向けwebサイト(イムデトラ.info)にも情報を掲載しておりますので、適宜ご活用、ご紹介ください。

投与患者向け小冊子



患者カード

投与患者向けWebサイト
(イムデトラ.info)
(https://www.lmdelltra.info)

用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

6. 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。

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【副作用発現時の休薬及び中止基準】を参考に本剤を休薬又は中止すること。

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【12ページ:休薬期間と再開時の用量】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]

本剤投与前、投与中、投与後の注意事項

・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してください。また、1日目、8日目及び15日目の本剤投与後に輸液を行ってください。

・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してください。

副作用発現時の休薬及び中止基準

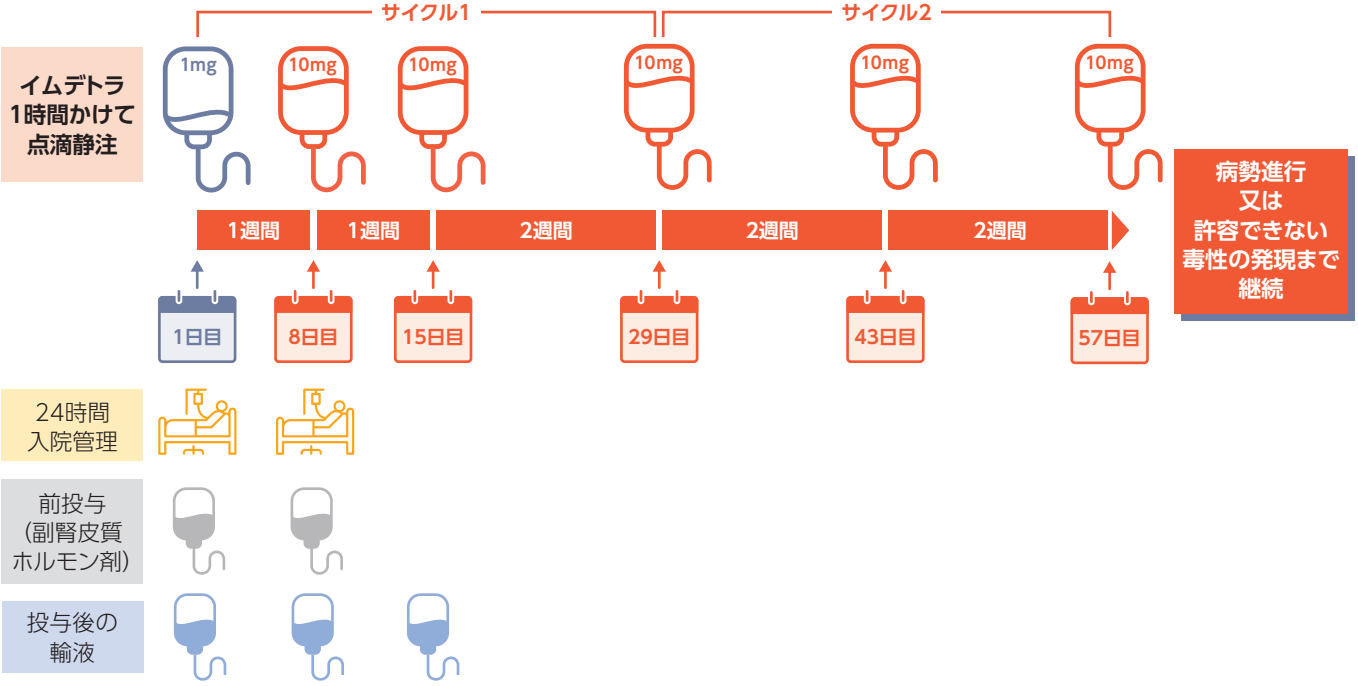
副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に本剤を休薬又は中止してください。

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。

投与スケジュール

イムデトラを、1日目に1mg、8日目に10mgを1回、1時間かけて点滴静注します。
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します。



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ってください。

		前投与薬 (本剤投与前1時間以内)	イムデトラ (1時間点滴)	投与後の輸液	入院管理
サイクル1	1日目	副腎皮質ホルモン剤 静脈内投与	1mg	輸液を行う	投与開始から24時間は必ず入院
	8日目	副腎皮質ホルモン剤 静脈内投与	10mg	輸液を行う	投与開始から24時間は必ず入院
	15日目		10mg	輸液を行う	患者の状態に応じて入院管理を検討する

投与後の輸液：国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)では、生理食塩液1Lを4～5時間かけて点滴静注しました。

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ます。

- 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てください。
- 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してください。

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、準備してください。
本剤投与1日目及び8日目は、本剤投与開始から48時間は介護者の付き添いのもと、適切な医療機関から1時間以内の場所に滞在するよう、患者を指導してください。

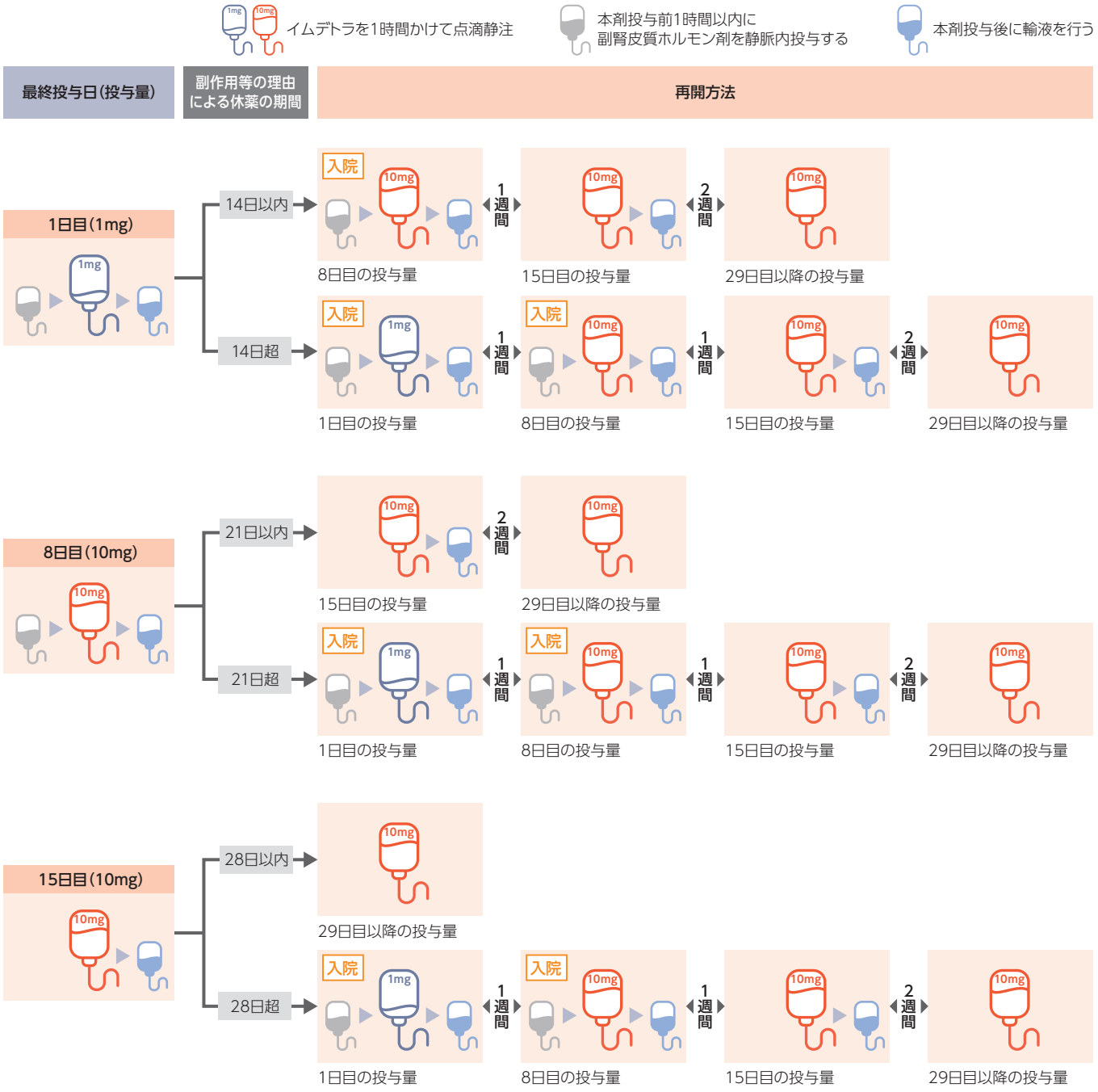
休薬期間と再開時の用量

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、下表を参考に投与してください。投与再開後の投与スケジュールは、用法・用量に準じてください。[7.2、7.4参照]

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。

副作用等の理由による休薬後の本剤再開方法

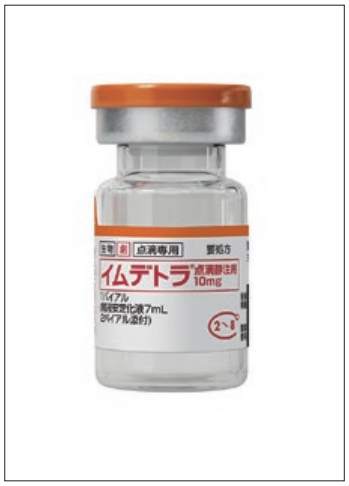


調製方法

イムデトラ点滴静注用には、1mgバイアルと10mgバイアルがあります。

● 点滴静注用1mg バイアル

● 点滴静注用10mg バイアル



輸液安定化液は、本剤の溶解に用いないでください。

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す。

〈調製にあたって用意するもの〉

下記のものはイムデトラの製品箱には同梱されていません。調製ごとにご用意ください。

● 注射用水

本剤1バイアルの溶解に、下表に示す注射用水が必要です。

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

● 生理食塩液：250mLを含む輸液バッグ

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してください。

● IV輸液セット

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してください。

注射液の調製法

販売名	抜き取る生理食塩液量(mL)／抜き取り後生理食塩液量(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	14／236	13	1.1
イムデトラ点滴静注用10mg	17／233	13	4.2

調製のステップ

1 イムデトラ溶解液の調製

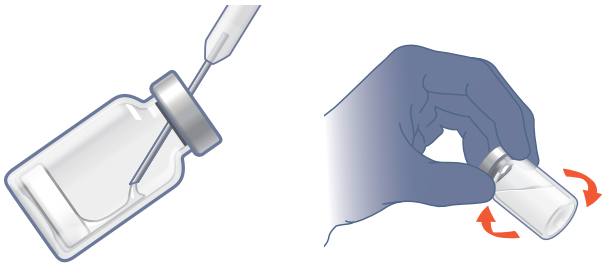


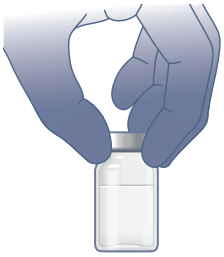
表1に示す必要量の注射用水を本剤のバイアルの内壁に沿って無菌的に注入し、振らずに内容物を緩徐に撹拌し、溶解してください。

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

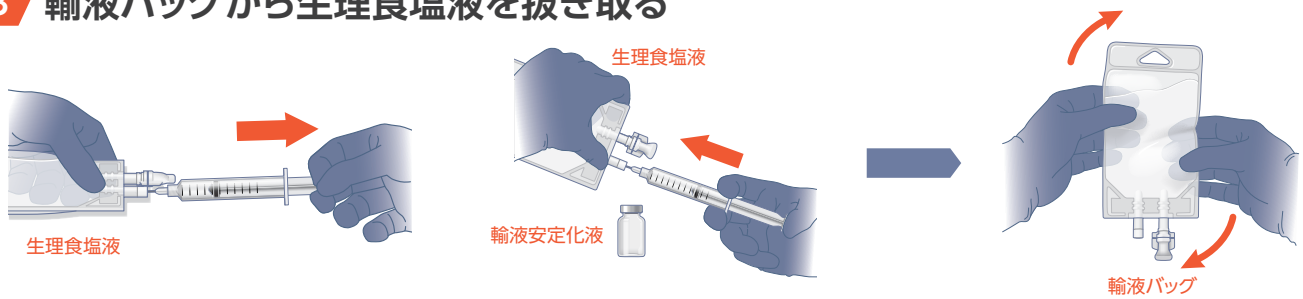
【重要】イムデトラの溶解には注射用水を使用してください。
輸液安定化液を本剤の溶解に用いないでください。
輸液安定化液は本剤が輸液バッグや輸液チューブに吸着するのを防ぐものです。

2 溶解液の観察



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で確認してください。本剤の溶液は無色～微黄色の澄明～乳白色の液です。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でください。

3 輸液バッグから生理食塩液を抜き取る



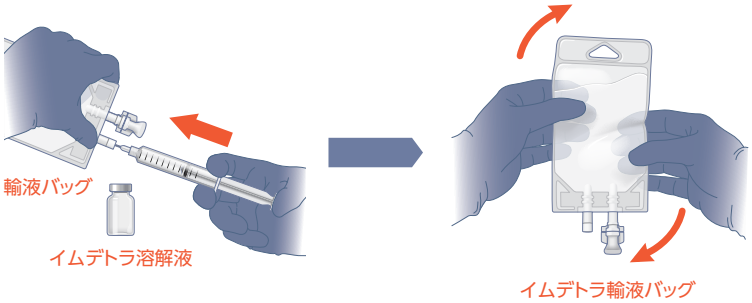
生理食塩液250mLを含む輸液バッグから**表2**に示す量の生理食塩液を抜き取った後、**表2**に示す必要量の輸液安定化液を無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に撹拌してください。輸液安定化液の未使用残液は適切に廃棄してください。

表2 注射液の調製法

販売名	抜き取る生理食塩液量(mL)／抜き取り後生理食塩液量(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	14／236	13	1.1
イムデトラ点滴静注用10mg	17／233	13	4.2

【重要】輸液安定化液は、生理食塩液輸液バッグに加えてください。

4 イムデトラ溶解液を輸液バッグに添加

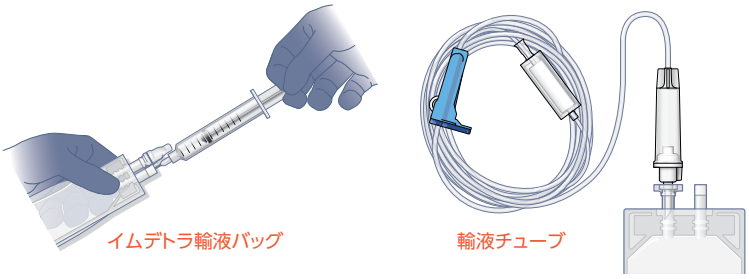


1で本剤を溶解したバイアルから**表2**に示す必要量を取り出し**3**で調製した輸液バッグに無菌的に加え、溶液が泡立たないよう緩徐に撹拌してください。本剤溶解液の未使用残液は適切に廃棄してください。

5 調製後8時間以内に使用

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

6 1時間かけて点滴静注



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してください。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してください。

サイトカイン放出症候群(CRS)

- 本剤の投与により、サイトカイン放出症候群(CRS)があらわれることがあります。
- 随伴徴候として、発熱、低血圧、低酸素症、疲労、頻脈、頭痛、悪寒、悪心、嘔吐等があらわれることがあります。
- 本剤投与によるCRS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してください。また、1日目、8日目及び15日目の本剤投与後に輸液を行ってください。(10ページ参照)
- 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してください。
- 異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止、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ってください。
- 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、準備をしてください。

予防

〈副腎皮質ホルモン剤の前投与〉

本剤投与によるCRS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してください。

参考　国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)におけるデキサメタゾン*の投与方法

サイクル1の1日目及び8日目では、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)を、イムデトラの投与前1時間以内に投与する。

*:サイトカイン放出症候群(CRS)の軽減を目的とした使用は国内未承認

〈本剤投与後の輸液〉

1日目、8日目及び15日目の本剤投与後に輸液を行ってください。

参考　国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)におけるIV輸液

IV輸液(1Lの生理食塩液を4～5時間かけて投与)による予防を、サイクル1のすべてのイムデトラ投与の直後に行う(1日目、8日目及び15日目)。

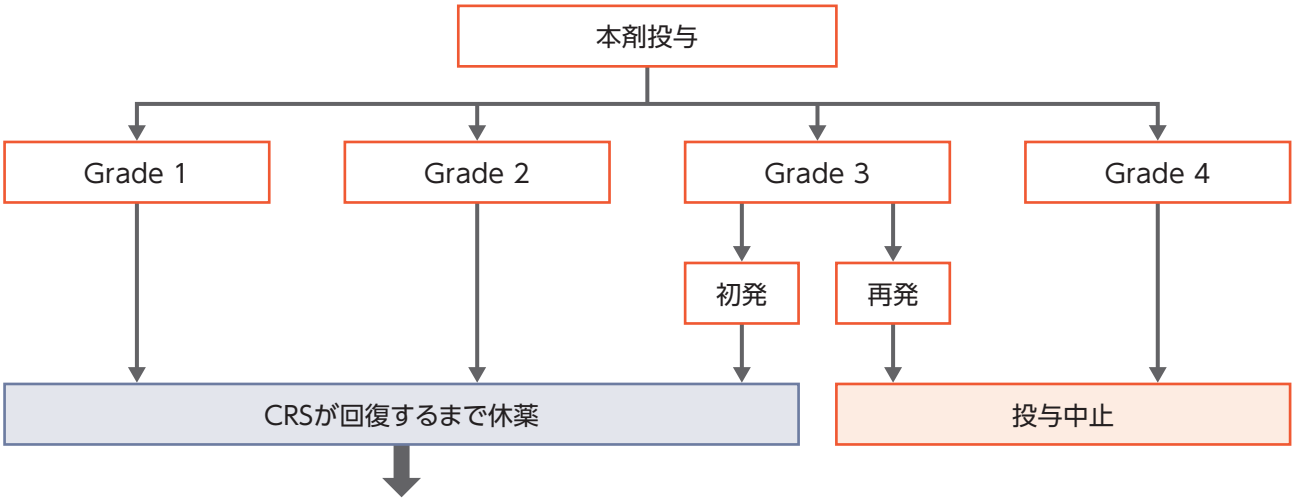
対処法

CRS*1Grade分類及び管理ガイダンス

CRS*1 Grade	判定基準	対処法	本剤処置
1	【対症療法のみを必要とする】 発熱(38.0℃以上) 低血圧:なし 低酸素症:なし	発熱に対する対症療法 (例:アセトアミノフェン) 以下をモニタリング: ・CRSの症状(体温、血圧、パルスオキシメトリー等) ・体液の状態(必要に応じてIV輸液を維持) ・感染を除外するため、胸部X線検査及び適切な培養検査を検討する	回復するまで休薬する。
2	【中等度の治療を必要とする】 発熱(38.0℃以上) 低血圧:輸液で改善し、昇圧剤を必要としない 及び/又は 低酸素症:低流量鼻カニューレ又はblow-by法を必要とする	・入院(心電図テレメトリ、パルスオキシメトリー実施)を推奨する ・発熱に対する対症療法(例:アセトアミノフェン) ・必要に応じて酸素補給と輸液を行う ・デキサメタゾン*2(又は同等薬)8mg静脈内投与を検討する ・トシリズマブ(又は同等薬)を検討する 以下をモニタリング: ・CRSの症状(体温、血圧、パルスオキシメトリー等) ・体液の状態(必要に応じてIV輸液を維持) ・心臓及びその他の臓器機能 ・感染を除外するため、胸部X線検査及び適切な培養検査を検討する	回復するまで休薬する。 予定されている次の用量で投与を再開する場合は、適切な医療施設で医師の判断により患者をモニタリングすること*3
3	【重度の症状】 発熱(38.0℃以上) 低血圧:昇圧剤を必要とする血行動態不安定(バゾプレシンの有無を問わず) 又は 低酸素症又は呼吸困難:高流量鼻カニューレ(>6L/min)又はフェイスマスクを必要とする	Grade 2の対処に加えて: ・ICUなどでの集中的モニタリングを推奨 ・デキサメタゾン*2(又は同等薬)8mg静脈内投与(8時間ごとに最大3回) ・必要に応じて昇圧剤のサポート ・必要に応じて高流量酸素療法サポート ・トシリズマブ(又は同等薬)を推奨 ・1日目、8日目及び15日目で推奨されている併用薬を次回の投与前に投与する 以下をモニタリング: ・CRSの症状(体温、血圧、パルスオキシメトリー等) ・体液の状態(必要に応じてIV輸液を維持) ・感染を除外するため、胸部X線検査及び適切な培養検査を検討する ・難治性低血圧(輸液を2回ボーラス投与後)の場合、心エコーを検討する	・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。 予定されている次の用量で投与を再開する場合は、適切な医療施設で医師の判断により患者をモニタリングすること*3
4	【生命を脅かす症状】 発熱(38.0℃以上) 低血圧:複数の昇圧剤を必要とする血行動態不安定(バゾプレシン不可) 低酸素症又は呼吸困難:酸素補給を実施しても悪化し、陽圧酸素投与を必要とする	・ICUでの管理 ・Grade 3での治療に準ずる 以下をモニタリング: ・CRSの症状(体温、血圧、パルスオキシメトリー等) ・体液の状態(必要に応じてIV輸液を維持) ・感染を除外するため、胸部X線検査及び適切な培養検査を検討する ・難治性低血圧(輸液を2回ボーラス投与後)の場合、心エコーを検討する	投与を中止する。

*1:米国移植細胞治療学会(ASTCT)Consensus Grading(2019)に基づく
*2:ステロイドの漸減は、一般のガイドラインに準じる
*3:11ページ、「休薬期間と再開時の用量」を参照

CRS発現時の対処方法(Grade別)



休薬後の再開については「休薬期間と再開時の用量」11ページを参照

臨床試験における発現状況[7)]

CRSの発現状況

データカットオフ:2023年6月27日

国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)、安全性解析対象(10mg投与集団)

	全体集団:10mg群		
	Part 1/Part 2	Part 3	合計
	99例	34例	133例
サイトカイン放出症候群(CRS)			
全Grade	51 (51.5)	19 (55.9)	70 (52.6)
Grade 1	29 (29.3)	13 (38.2)	42 (31.6)
Grade 2	22 (22.2)	5 (14.7)	27 (20.3)
Grade 3	0	1 (2.9)	1 (0.8)
Grade 4	0	0	0
重篤な有害事象	26 (26.3)	5 (14.7)	31 (23.3)
投与中止に至った有害事象	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0

CRSの重症度は、ASTCTの判定基準(Lee, et al, 2019)に基づき判定しました。
例数(%)

CRSの発現時に認められた臨床症状の発現状況

データカットオフ:2023年6月27日

国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)、安全性解析対象(10mg投与集団)

	例数(%)*
	133例
CRS	70
発熱	68 (97.1)
低血圧	14 (20.0)
低酸素症	11 (15.7)

*:各臨床症状の発現割合は、CRS発現例数を分母として算出

本剤投与後からCRS発現までの時間

データカットオフ：2023年6月27日

国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）、安全性解析対象（10mg投与集団）

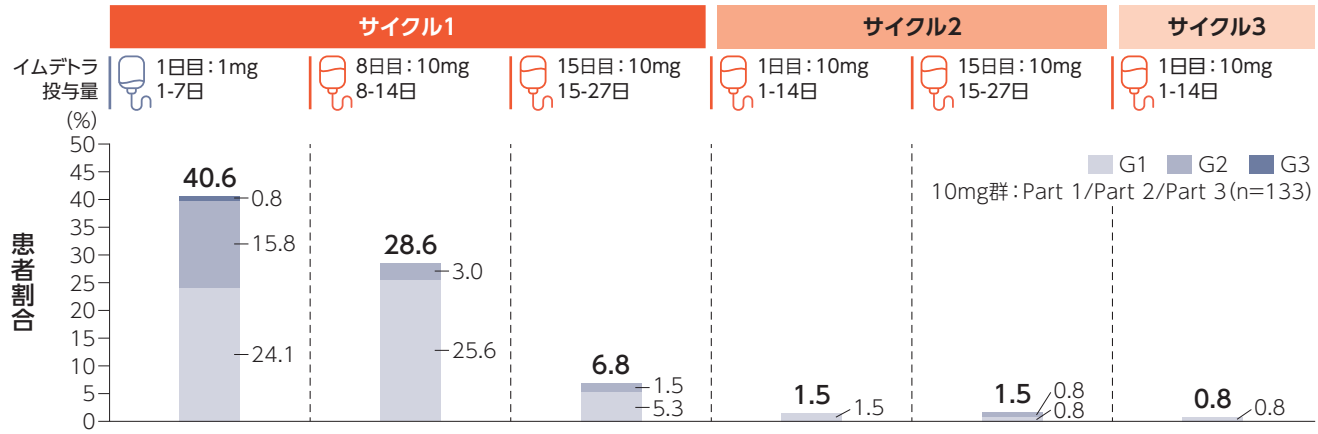
本剤投与日	投与例数	総発現例数*1（上段：全Grade、下段：Grade 2以上）	本剤投与からの経過時間ごとのCRS発現例数*2			
			24時間未満（16時間未満）	24時間以上48時間未満	48時間以上72時間未満	72時間以上
1 日目（第1サイクル）	133	54 22	46 (40) 17 (14)	7 5	1 0	0 0
8 日目（第1サイクル）	113	39 4	17 (9) 2 (0)	16 0	5 2	1 0
15 日目（第1サイクル）	114	10 2	6 (3) 1 (1)	3 0	0 0	1 1
1 日目（第2サイクル）	108	2 0	2 (2) 0	0 0	0 0	0 0

*1：本剤の各回投与後にCRSを発現した患者の例数
*2：同一患者で本剤の各回の投与後にCRSを複数件発現した場合は、投与後に発現した初回の事象が集計された

CRSの時期別の発現割合

データカットオフ：2023年6月27日

国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）、安全性解析対象（10mg投与集団）



	サイクル1			サイクル2		サイクル3
	1日目	8日目	15日目	1日目	15日目	1日目
全Grade	54 (40.6)	38 (28.6)	9 (6.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.8)
Grade 1	32 (24.1)	34 (25.6)	7 (5.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	0
Grade 2	21 (15.8)	4 (3.0)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Grade 3	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0

例数（%）

CRS発現までの期間及び発現から回復までの期間

データカットオフ：2023年6月27日

国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）の10mg投与集団において、①直前の本剤投与から初回のCRS発現までの期間及び②Grade 2以上のCRSの発現から消失までの期間の中央値（最小値、最大値）は、それぞれ①15.4（2、165）時間及び②4（1、16）日でした。

国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）、安全性解析対象（10mg投与集団）

	全体集団：10mg群				
	Part 1/Part 2		Part 3		
例数	99例		34例		
CRSのGrade	全Grade	Grade 2以上	全Grade	Grade 2以上	Grade 3以上
CRS発現患者数	51例	22例	19例	6例	1例
初回イムデトラ投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）	14.0時間（9.4, 42.2）	23.7時間（9.6, 116.5）	11.5時間（7.7, 21.9）	12.0時間（10.0, 13.4）	75.4時間（75.4, 75.4）
直前のイムデトラ投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）	15.5時間（9.5, 28.7）	20.7時間（9.3, 31.2）	12.4時間（8.1, 21.9）	12.0時間（10.0, 13.4）	75.4時間（75.4, 75.4）
データカットオフ時点で事象の消失が確認された例数	51例	22例	17例	4例	0例
事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）	4.0日（2.0, 5.0）	4.0日*（2.5, 6.5）	2.0日（1.0, 4.0）	2.0日*（1.5, 3.0）	NE（NE, NE）

NE：推定不能、*：Grade 2以上の事象が消失するまで

CRSの治療に使用した薬剤

データカットオフ：2023年6月27日

国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）において、CRSに対する治療法で実施頻度の高かったものは、低酸素症に対する酸素療法、低血圧に対する輸液療法及びトシリズマブの投与でした。

国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）、安全性解析対象（10mg投与集団）

	全体集団：10mg群		
	Part 1/Part 2	Part 3	合計
	99例	34例	133例
CRS発現例数	51（51.5）	19（55.9）	70（52.6）
何らかの治療を受けた例数	15（15.2）	6（17.6）	21（15.8）
トシリズマブ	5（5.1）	2（5.9）	7（5.3）
昇圧剤［単剤（バゾプレシンを除く）］	1（1.0）	0	1（0.8）
輸液	8（8.1）	1（2.9）	9（6.8）
酸素療法	7（7.1）	4（11.8）	11（8.3）
低流量（≦6L/min）鼻カニューレ又はblow-by法	7（7.1）	3（8.8）	10（7.5）
高流量（>6L/min）鼻カニューレ、フェイスマスク、non-rebreather mask、又はVenturi mask	0	1（2.9）	1（0.8）
輸液又は低流量（≦6L/min）鼻カニューレ又はblow-by法	13（13.1）	4（11.8）	17（12.8）
トシリズマブ又は昇圧剤又は高流量（>6L/min）鼻カニューレ、フェイスマスク、non-rebreather mask、又はVenturi mask	6（6.1）	2（5.9）	8（6.0）

例数（%）

Grade 2以上かつ重篤なCRSを発現した患者一覧

データカットオフ：2023年6月27日

国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）、安全性解析対象（10mg投与集団）

年齢	性別	PT	CRS発現直前の本剤投与量	Grade	本剤との因果関係	発現時期（日）	持続期間（日）	本剤の処置	CRSに対する薬物治療	転帰
50歳台	男	CRS	1mg	2	あり	1*1	6	不変	副腎皮質ホルモン	回復
70歳台	男	CRS	1mg	2	あり	1*1	8	不変	副腎皮質ホルモン	回復
50歳台	男	CRS	10mg	2	あり	58*2	5	不変	副腎皮質ホルモン	回復
30歳台	男	CRS	1mg	2	あり	2*3	3	不変	副腎皮質ホルモン	回復
		CRS	10mg	2	あり	58*4	3	不変	副腎皮質ホルモン	回復
50歳台	男	CRS	1mg	2	あり	3*5	3	不変	副腎皮質ホルモン	回復
60歳台	男	CRS	1mg	2	あり	1*1	4	不変	対症療法	回復
70歳台	男	CRS	10mg	2	あり	25*6	7	休薬	副腎皮質ホルモン	回復
60歳台	女	CRS	1mg	2	あり	1*1	16	不変	対症療法	回復
50歳台	男	CRS	10mg	2	あり	10*7	6	不変	対症療法	回復
70歳台	女	CRS	1mg	2	あり	2*3	4	不変	トシリズマブ	回復
60歳台	女	CRS	1mg	2	あり	2*3	3	不変	副腎皮質ホルモン	回復
60歳台	男	CRS	1mg	2	あり	1*1	4	不変	対症療法	回復

*1：第1サイクル1日目、*2：第2サイクル15日目、*3：第1サイクル2日目、*4：第3サイクル2日目、*5：第1サイクル3日目、*6：第1サイクル25日目、*7：第1サイクル10日目

症例紹介

イムデトラ投与初期にGrade 2のCRSを発症した1例

患者背景

年齢、性別	50歳台、男性
診断	小細胞肺癌
診断時の病期	Stage Ⅳ
ECOG PS	0
既往歴・合併症	高尿酸血症、脳浮腫、咳嗽、味覚障害

治療歴

一次治療：X-1年2月～6月　　抗腫瘍効果判定：PR

薬剤	投与期間
シスプラチン　135mg	X-1年2月～4月
エトポシド　170mg	X-1年2月～4月
デュルバルマブ　1,500mg	X-1年2月～6月

二次治療：X-1年8月～X年1月　　抗腫瘍効果判定：PR

薬剤	投与期間
アムルビシン　70mg	X-1年8月～X年1月

CRSに対する対処薬の投与状況と臨床経過

・三次治療としてイムデトラを投与開始
・投与初期にCRSを発症(day 1にGrade 1、day 2からGrade 2)
・早期にトシリズマブを投与し、day 7に回復し、day 8に予定通りイムデトラを投与

day		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	29	43	57	71	85	99	113	127
Cycle		C1														C2		C3		C4		C5	
イムデトラ投与(⬆:1mg、↑:10mg)		⬆							↑						↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
CRS Grade		G1	G2	G2	G2	G2	G2			G1	G1	G1	G1										
症　状		発熱(38℃以上) 悪寒 頻脈 低酸素症 倦怠感								発熱(38℃以上) 低酸素症													
対処薬	アセトアミノフェン 500mg 経口(必要に応じて)	○	○							○	○					d29～d113隔週投与 (1,000mg)							
	d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5mg 静注(1日1回)	○	○								○					d29～d57隔週投与							
	ファモチジン 20mg 静注(1日1回)	○	○								○												
	ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム (500mg又は100mg)静注(1回)	○ 500 mg	○ 100 mg								○ 100 mg												
	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム 8.25mg 静注(1回)														○								
	トシリズマブ 520mg 静注(1回)		○																				
腫瘍縮小効果																	PR			PR			PD

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)

- 本剤の投与により、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(ICANS)を含む]があらわれることがあります。
- 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、観察を十分に行ってください。
- 神経学的事象(ICANSを含む)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してください。
- 神経学的事象(ICANS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するよう、患者を指導してください。
- 異常が認められた場合には、本剤の休薬又は投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

対処法

ICANS*1Grade分類及び管理ガイダンス

ICANS Grade*1	判定基準	管理	本剤処置
1	ICEスコア7-9*2 意識レベルの低下なし	支持療法	・回復するまで休薬する。
2	ICEスコア3-6*2 及び/又は 声で覚醒する軽度の傾眠	・支持療法 ・デキサメタゾン*3(又は同等薬)10mg静脈内投与。症状が悪化した場合は、6時間ごとに反復投与又はメチルプレドニゾロン1mg/kgを12時間ごとに静脈内投与。 ・神経学的症状をモニタリングし、詳細な評価及び管理のため、神経科医及びその他の専門医への相談を検討する。	・回復するまで休薬する。 ・次回投与後は医師の判断で患者をモニタリングすること*4。
3	ICEスコア0-2*2及び/又は触覚刺激に対してのみ覚醒する意識レベルの低下及び/又は急速に消失する局所性もしくは全身性の臨床的発作 又は 介入により消失するEEG上の非痙攣性発作及び/又は神経画像検査で限局性又は局所性の浮腫が認められる。	・集中治療室(ICU)等での集中的なモニタリングを推奨する。 ・気道確保のために機械的換気を検討する。デキサメタゾン*3(又は同等薬)10mgを6時間ごとに静脈内投与又はメチルプレドニゾロン1mg/kgを12時間ごとに静脈内投与する。 ・Grade 3以上の神経毒性が持続する場合は、神経画像検査(CT又はMRI)を2~3日ごとに繰り返すことを検討する。	・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。 ・次回投与後は医師の判断で患者をモニタリングすること*4。
4	ICEスコア0*2(患者が覚醒不能でICEを実施できない)及び/又は昏迷又は昏睡 及び/又は 生命を脅かす長時間(5分超)の痙攣発作、又は繰り返し発生して発作間でベースラインに戻らない臨床的又は電気的な痙攣発作、及び/又は 神経画像検査上のびまん性脳浮腫、除脳もしくは除皮質硬直、又は乳頭浮腫、第6脳神経麻痺、又はクッシング三徴候	・ICUでの治療。 ・気道確保のために機械的換気を検討する。 ・高用量コルチコステロイド*3 ・Grade 3以上の神経毒性が持続する場合は、神経画像検査(CT又はMRI)を2~3日ごとに繰り返すことを検討する。 ・実施医療機関のガイドラインに従って痙攣性てんかん重積状態を治療する。	・投与を中止する。

*1:米国移植細胞治療学会(ASTCT)Consensus Grading(2019)に基づく
*2:患者が覚醒可能であり、免疫エフェクター細胞関連脳症(ICE)評価を実施できる場合、見当識(年、月、市、病院を4点とする)を評価する;呼称(3つの物の名前を言う(例:時計、ペン、ボタンを指す=3点));指示に従う(例:「指を2本見せてください」又は「目を閉じて舌を出してください」=1点);書く(標準的な文を書くことができる=1点);注意力(100から10ずつ引いた数字を言う=1点)。患者が無覚醒状態でICE評価を実施できない場合(Grade 4のICANS)=0点。
*3:ステロイドの漸減は、一般のガイドラインに準じる
*4:11ページ、「休薬期間と再開時の用量」を参照

ICANSの重症度判定基準(成人)(ASTCTコンセンサス)[8)]

神経毒性	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICEスコア*1	7-9	3-6	0-2	0(覚醒不能のため実施不可)
意識レベルの低下*2	自発的に覚醒	呼びかけで覚醒	触刺激でのみ覚醒	覚醒不能、又は、覚醒させるのに激しいもしくは繰り返す触刺激を必要とする 昏迷又は昏睡
痙攣発作	なし	なし	速やかに回復する局所もしくは全身性の臨床的発作、又は治療により回復する脳波上の非痙攣性発作	生命を脅かす長時間発作(>5分)又は反復性の臨床的又は電気的発作(各エピソード間でベースラインに戻らない)
運動所見*3	なし	なし	なし	不全片麻痺又は不全対麻痺のような重度の局所性運動機能低下
ICP上昇/脳浮腫	なし	なし	神経画像診断上の局在/局所性浮腫*4	神経画像上のびまん性脳浮腫;除脳/除皮質姿勢;又は第6脳神経麻痺;又は視神経乳頭浮腫;又はクッシングの三徴候

ICANSのGradeは、ICEスコア、意識レベル、痙攣発作、運動所見、ICP上昇/脳浮腫のうち、最も重篤な事象(ただし、他の原因に起因しないもの)に基づいて判定されます。例えば、ICEスコア3で、全身性の痙攣発作がある症例はGrade 3と判定されます。

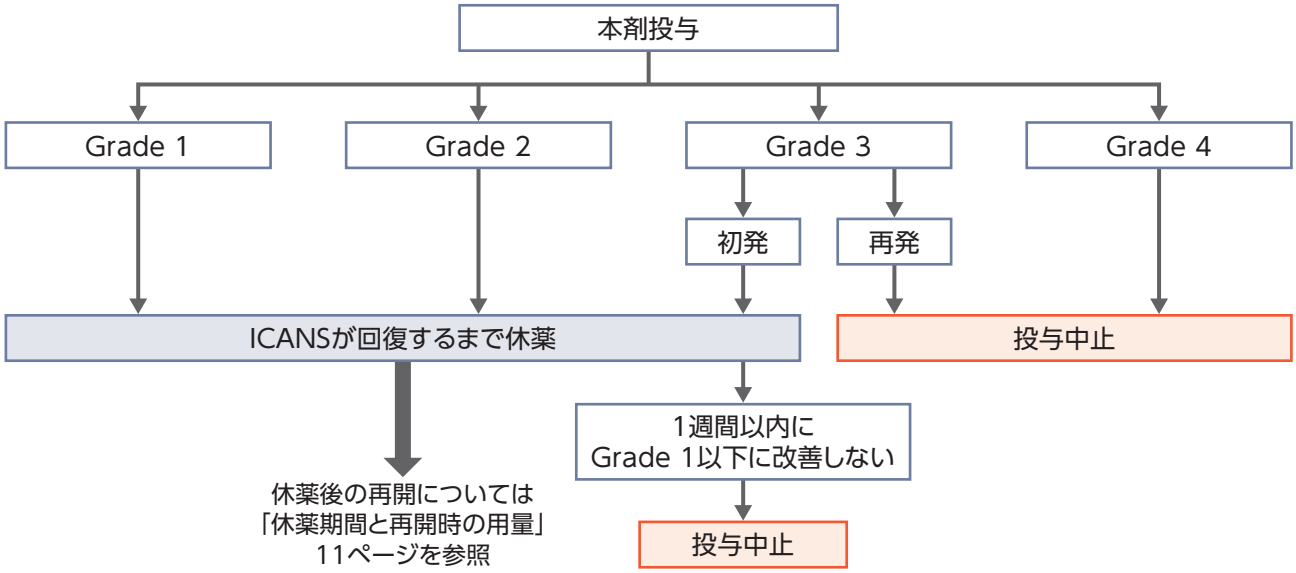
*1:ICEスコアが0の患者は、全失語症で覚醒している場合はGrade 3、覚醒不能な場合はGrade 4と判定
*2:意識レベルの低下は他の原因に起因するものではない(例:鎮静剤)
*3:免疫エフェクター細胞療法に伴う振戦及びミオクローヌスのGradeは、CTCAE v5.0によって判定できるが、ICANSのGradeには影響しない
*4:頭蓋内出血は、浮腫を伴うか否かにかかわらず神経毒性とみなさず、ICANSの判定基準から除外する。CTCAE v5.0によってGradeを判定することが可能である。

ICEスコア[8)]

項目	点数
見当識:年、月、都市、病院 現在の年と月、住んでいる都市名、病院名を言える	4点(各1点)
名称:ものの名前を3つ言える (例:時計、ペン、ボタンなどをゆび指す)	3点(各1点)
指示に従う:簡単な指示に従うことができる (例:指を2本見せてください、目を閉じてください、舌を出してください)	1点
書く:標準的な文章を書くことができる (今日の天気は晴れです、など)	1点
計算する: 100から10ずつ引き算ができる	1点

スコアによるICANSのGrade判定
7-9点:Grade 1
3-6点:Grade 2
0-2点:Grade 3
0点　覚醒不能でICE評価ができない場合:Grade 4

ICANS発現時の対処方法(Grade別)



臨床試験における発現状況[7)]

神経学的事象(ICANSを含む)の発現状況

データカットオフ:2023年6月27日

国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)、安全性解析対象(10mg投与集団)

	全体集団:10mg群		
	Part 1/Part 2	Part 3	合計
	99例	34例	133例
神経学的事象(ICANSを含む)			
全Grade	9 (9.1)	4 (11.8)	13 (9.8)
Grade 1	5 (5.1)	2 (5.9)	7 (5.3)
Grade 2	4 (4.0)	2 (5.9)	6 (4.5)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0
重篤な有害事象	2 (2.0)	2 (5.9)	4 (3.0)
投与中止に至った有害事象	1 (1.0)	0	1 (0.8)
死亡に至った有害事象	0	0	0

ICANSの重症度は、ASTCTの判定基準(Lee, et al, 2019)に基づき判定しました。
例数(%)

神経学的事象(ICANSを含む)発現時に認められた臨床症状の発現状況

データカットオフ:2023年6月27日

国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)、安全性解析対象(10mg投与集団)

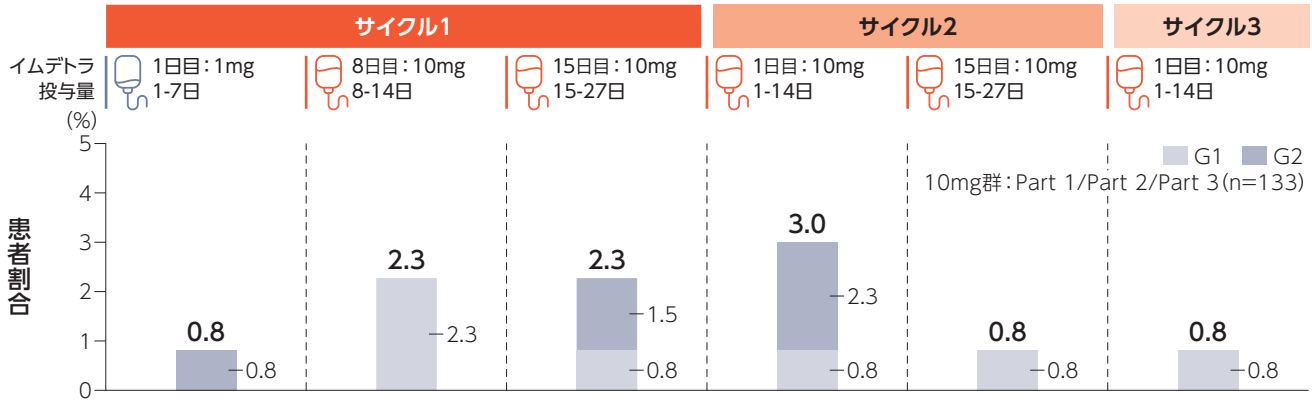
	全体集団:10mg群					
	Part 1/Part 2		Part 3		合計	
	99例		34例		133例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
神経学的事象(ICANSを含む)	9 (9.1)	0	4 (11.8)	0	13 (9.8)	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	5 (5.1)	0	2 (5.9)	0	7 (5.3)	0
筋力低下	4 (4.0)	0	1 (2.9)	0	5 (3.8)	0
失語症	0	0	1 (2.9)	0	1 (0.8)	0
意識レベルの低下	0	0	1 (2.9)	0	1 (0.8)	0
白質脳症	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.8)	0

有害事象名はMedDRA ver.26.1を用いてコード化しました。
例数(%)

神経学的事象(ICANSを含む)の時期別の発現割合

データカットオフ:2023年6月27日

国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)、安全性解析対象(10mg投与集団)



	サイクル1			サイクル2		サイクル3
	1日目	8日目	15日目	1日目	15日目	1日目
全Grade	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.3)	4 (3.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
Grade 1	0	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
Grade 2	1 (0.8)	0	2 (1.5)	3 (2.3)	0	0
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0

例数(%)

神経学的事象(ICANSを含む)発現までの期間及び発現から回復までの期間

データカットオフ:2023年6月27日

国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)、安全性解析対象(10mg投与集団)

	全体集団:10mg群			
	Part 1/Part 2		Part 3	
例数	99例		34例	
神経学的事象(ICANSを含む)のGrade	全Grade	Grade 2以上	全Grade	Grade 2以上
神経学的事象(ICANSを含む)発現患者数	9例	4例	4例	2例
初回イムデトラ投与から事象の初回発現までの期間の中央値 (Q1, Q3)	35.0日 (14.0, 89.0)	94.5日 (32.0, 195.5)	20.0日 (5.5, 30.0)	15.5日 (1.0, 30.0)
直前のイムデトラ投与から事象の初回発現までの期間の中央値 (Q1, Q3)	6.0日 (1.0, 14.0)	14.5日 (10.5, 15.0)	2.5日 (1.0, 3.0)	4.5日 (2.0, 7.5)
データカットオフ時点までに事象の消失が確認された例数	6例	2例	4例	2例
事象が消失するまでの期間の中央値 (Q1, Q3)	20.5日 (4.0, 45.0)	48.5日* (4.0, 93.0)	3.0日 (1.0, 11.0)	12.5日* (6.0, 17.0)

*:Grade 2以上の事象が消失するまで

重篤かつGrade 2以上の神経学的事象(ICANSを含む)を発現した患者一覧

データカットオフ:2023年6月27日

国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)、安全性解析対象(10mg投与集団)

年齢	性別	PT	事象発現直前の本剤の投与量	Grade	本剤との因果関係	発現時期(日)	持続期間(日)	本剤の処置	神経学的事象(ICANS)に対する薬物治療	転帰
50歳台	男	ICANS	10mg	2	あり	35*1	4	不変	副腎皮質ホルモン	回復
50歳台	女	ICANS	10mg	2	あり	29*2	—	不変	副腎皮質ホルモン	未回復
60歳台	女	ICANS	1mg	2	あり	1*3	1	不変	副腎皮質ホルモン	回復

4週間で1サイクルとされた、*1:第2サイクル7日目、*2:第1サイクル29日目、*3:第1サイクル1日目

血球減少

- 貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、発熱性好中球減少症があらわれることがあります。
- 本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画、ヘモグロビン分画、血小板分画等)を実施してください。
- 異常が認められた場合には、本剤を休薬又は中止し、G-CSF製剤等の支持療法を実施し、感染症、貧血、血小板減少症等の徴候を観察してください。

対処法

血球減少発現時のイムデトラの処置

	Grade注)	本剤処置
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) GradeはNCI-CTCAE version 5.0に準じる。

【参考】CTCAE ver 5.0における血球減少関連事象のGrade別の定義

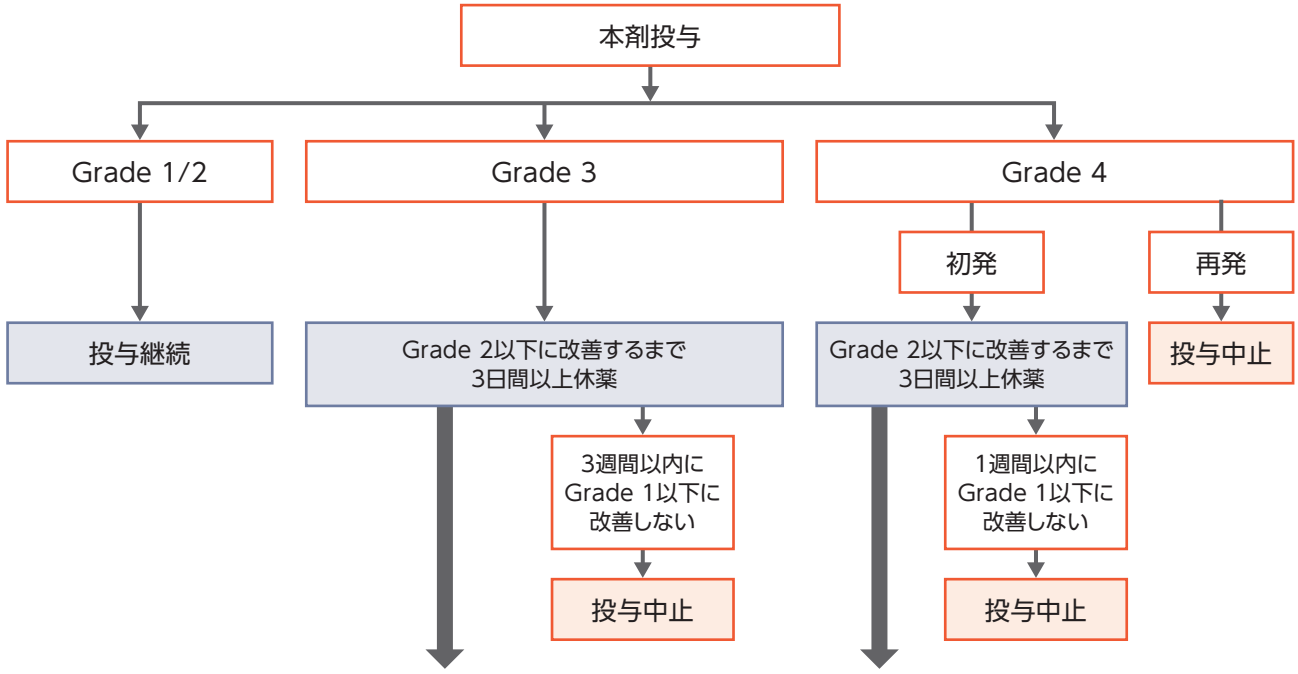
有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
貧血	ヘモグロビン <LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン <10.0-8.0 g/dL; <6.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
発熱性好中球減少症	—	—	ANC<1,000/mm^{3}で，かつ，1回でも38.3℃(101°F)を超える，又は1時間を超えて持続する38℃以上(100.4°F)の発熱	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
臨床検査					
リンパ球数減少	<LLN-800/mm^3; <LLN-0.8×10^9/L	<800-500mm^3; <0.8-0.5×10^9/L	<500-200/mm^3; <0.5-0.2×10^9/L	<200/mm^3; <0.2×10^9/L	—
好中球数減少	<LLN-1,500/mm^3; <LLN-1.5×10^9/L	<1,500-1,000/mm^3; <1.5-1.0×10^9/L	<1,000-500/mm^3; <1.0-0.5×10^9/L	<500/mm^3; <0.5×10^9/L	—
血小板数減少	<LLN-75,000/mm^3; <LLN-75.0×10^9/L	<75,000-50,000/mm^3; <75.0-50.0×10^9/L	<50,000-25,000/mm^3; <50.0-25.0×10^9/L	<25,000/mm^3; <25.0×10^9/L	—
白血球減少	<LLN-3,000/mm^3; <LLN-3.0×10^9/L	<3,000-2,000/mm^3; <3.0-2.0×10^9/L	<2,000-1,000/mm^3; <2.0-1.0×10^9/L	<1,000/mm^3; <1.0×10^9/L	—

LLN:(施設)基準範囲下限

有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版(略称:CTCAE v5.0 - JCOG)より引用

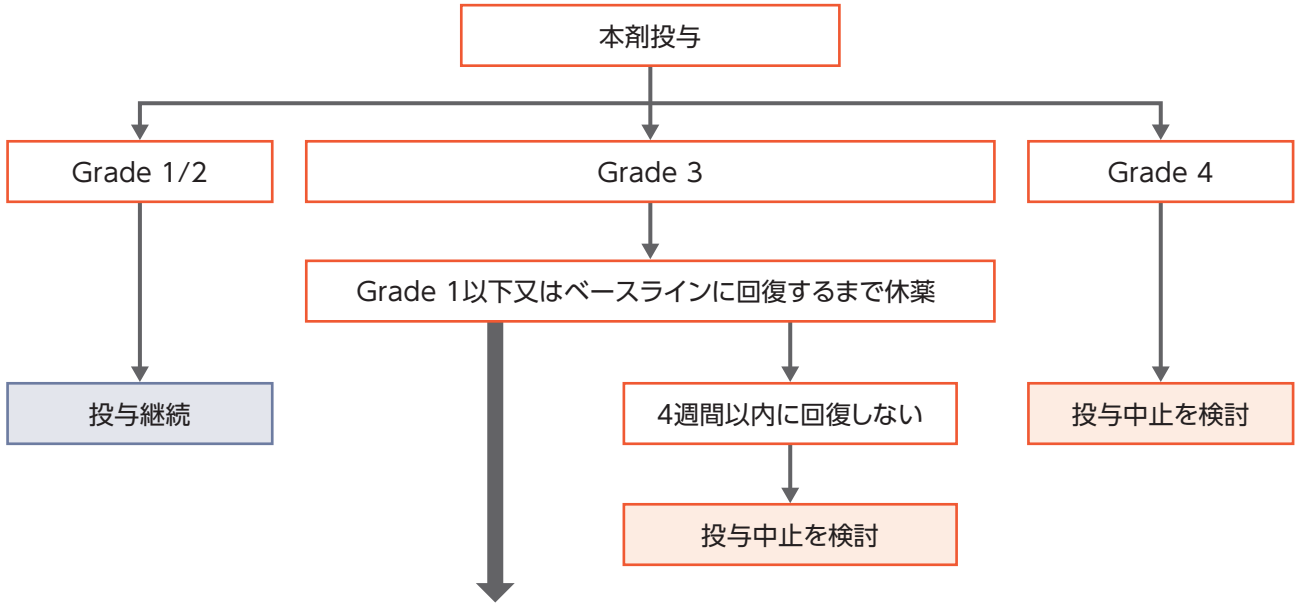
血球減少発現時の対処方法(Grade別)

好中球減少



休薬後の再開については「休薬期間と再開時の用量」11ページを参照

好中球減少以外の血球減少



休薬後の再開については「休薬期間と再開時の用量」11ページを参照

臨床試験における発現状況[7)]

発現割合が2%以上の血球減少の発現状況

データカットオフ：2023年6月27日

国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）、安全性解析対象（10mg投与集団）

PT （MedDRA/J ver.26.1）	例数（%） 133例	
	全Grade	Grade 3以上
血球減少	60（45.1）	33（24.8）
貧血	38（28.6）	10（7.5）
リンパ球減少症	12（9.0）	10（7.5）
血小板減少症	12（9.0）	2（1.5）
好中球減少症	11（8.3）	3（2.3）
好中球数減少	8（6.0）	4（3.0）
リンパ球数減少	7（5.3）	7（5.3）
白血球数減少	6（4.5）	1（0.8）
血小板数減少	4（3.0）	0

重篤な血球減少等の発現状況

データカットオフ：2023年6月27日

国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）、安全性解析対象（10mg投与集団）

PT （MedDRA/J ver.26.1）	例数（%） 133例
死亡に至った血球減少	0
重篤な血球減少 貧血 発熱性好中球減少症 好中球減少症	3（2.3） 1（0.8） 1（0.8） 1（0.8）
本剤との因果関係が否定できない重篤な血球減少 発熱性好中球減少症 好中球減少症	2（1.5） 1（0.8） 1（0.8）
投与中止に至った血球減少 貧血 血小板減少症	1（0.8） 1（0.8） 1（0.8）
休薬に至った血球減少	0
減量に至った血球減少	0

本剤との因果関係が否定できない重篤な血球減少を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT （MedDRA/J ver.26.1）	Grade	発現時期 （日）	持続期間 （日）	本剤の 処置	転帰
491*1	60歳台	男	100mg	好中球減少症	4	44	2	休薬	回復
	50歳台	男	10mg	発熱性好中球減少症	3	49	6	不変	回復
	50歳台	女	10mg	好中球減少症	4	27	4	不変	回復
323*2	30歳台	男	30mg	白血球数減少	4	31	11	不変	回復
	60歳台	女	100mg	好中球減少症	3	14	2	不変	回復
				好中球減少症	2	21	2	休薬	回復
	60歳台	女	100mg	好中球減少症	3	30	5	不変	回復
				好中球数減少	4	36	8	休薬	回復
	50歳台	女	200mg	血小板数減少	3	3	6	不変	回復
439*3	70歳台	女	10mg （AMG 404*4併用）	貧血	3	32	4	不変	回復

＊1：国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）、＊2：第Ⅰ相FIH試験（20160323試験/DeLLphi-300試験）、＊3：第Ⅱb相試験（20200439試験）、
＊4：抗PD-1抗体（本邦未承認）

血球減少の発現時期

国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）の10mg投与集団（133例）における血球減少の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、11.0（1、240）日でした。

間質性肺疾患(ILD)

- 本剤投与により、間質性肺疾患があらわれることがあります。
- 本剤の投与にあたっては、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)を確認し、胸部X線検査を実施する等、患者の状態を十分に観察してください。また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施してください。
- 異常が認められた場合には、「副作用発現時の休薬及び中止基準」に従い、中止等の適切な処置を行ってください。
- 呼吸困難、咳嗽、発熱等の身体所見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、患者を指導してください。

主な臨床症状及び検査所見

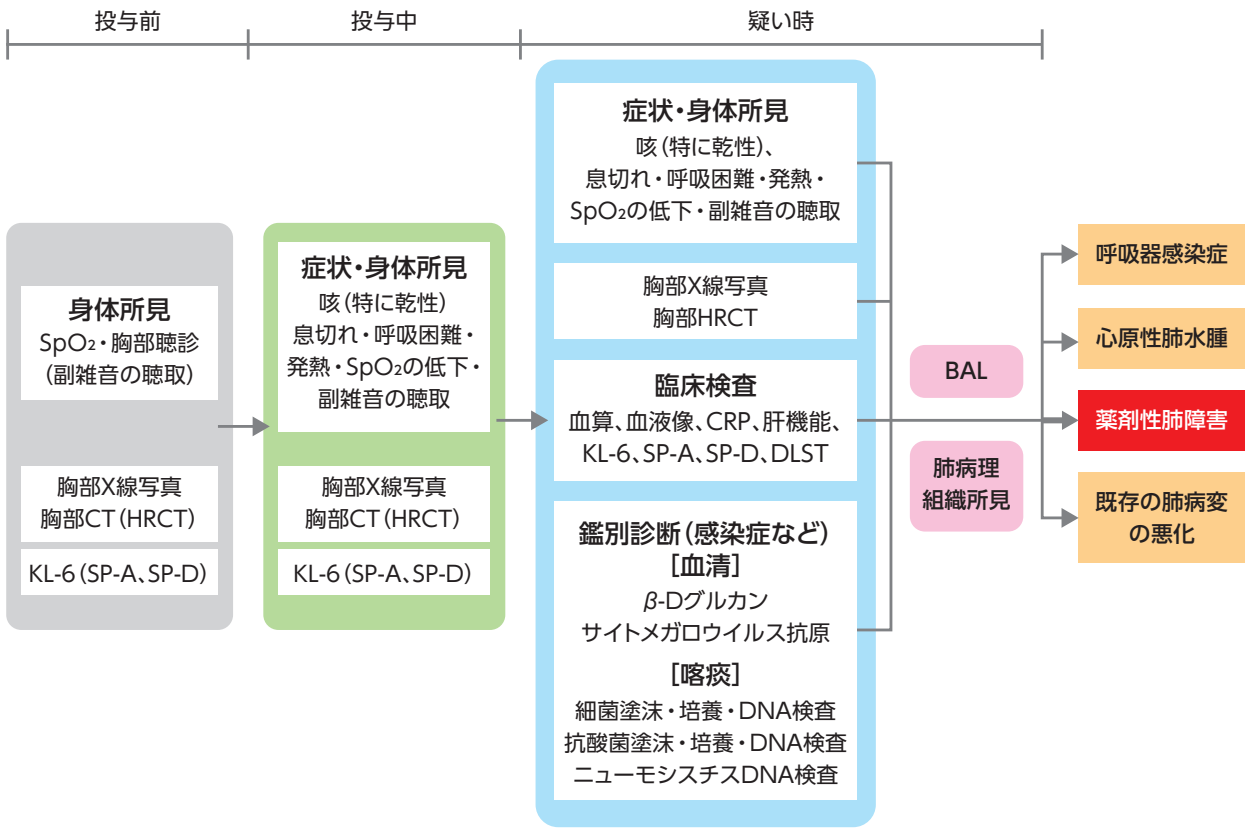
「薬剤性肺障害の臨床症状及び検査所見」及び「薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート」をご参照ください。また、他の原因(疾患進行、併用薬、感染症等)を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

薬剤性肺障害の臨床症状及び検査所見

臨床症状	咳(特に乾性)、息切れ・呼吸困難、発熱など
血液検査所見	白血球増加、CRP上昇、LDH上昇、Ⅱ型肺胞上皮障害のマーカー(KL-6、SP-A、SP-D)上昇など
胸部CT所見	薬剤性肺障害の臨床像、病理所見に対応した胸部画像所見(consolidation、すりガラス陰影など)
呼吸機能検査所見	拘束性換気障害、拡散障害

日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会編:薬剤性肺障害の診断・治療の手引き　第2版　2018、一般社団法人日本呼吸器学会、2018より作成

薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート



日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会編：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き　第2版　2018、一般社団法人日本呼吸器学会、2018、p15

発現時の対処方法

イムデトラの処置

Grade[注)]	本剤処置
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。

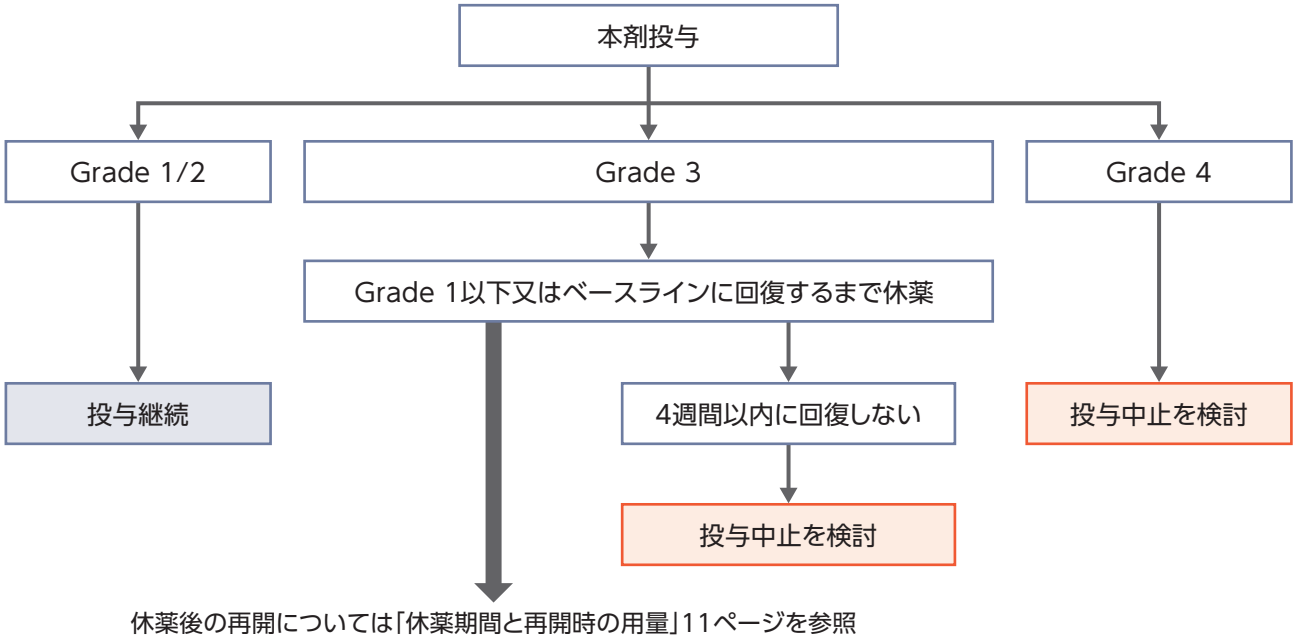
注) GradeはNCI-CTCAE version 5.0に準じる。

【参考】CTCAE ver.5.0における間質性肺疾患のGrade別の定義

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺臓炎	症状がない；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限；酸素投与を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開や気管内挿管）	死亡

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG版（略称：CTCAE v5.0-JCOG）より引用

間質性肺疾患発現時の対処方法（Grade別）



臨床試験における発現状況[7)]

ILDの発現状況

データカットオフ：2023年6月27日

国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）、安全性解析対象（10mg投与集団）

PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数（%）	
	133 例	
	全Grade	Grade 3 以上
ILD*	3（2.3）	1（0.8）
肺臓炎	1（0.8）	1（0.8）
閉塞性細気管支炎	1（0.8）	0
放射線肺臓炎	1（0.8）	0

＊：集計対象とされた事象の合計

国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）の10mg投与集団（133例）において、重篤なILDは1例（0.8%：肺臓炎）に認められ、本剤との因果関係は否定されませんでした。
死亡に至ったILD、投与中止に至ったILD、休薬に至ったILD及び減量に至ったILDは認められませんでした。

本剤との因果関係が否定できない重篤なILDを発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT (MedDRA/J ver.26.1)	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本剤の処置	転帰
491*1	60歳台	男	100mg	肺臓炎	3	31	不明	不変	未回復
	70歳台	男	100mg	肺臓炎	3	49	不明	不変	未回復
	60歳台	男	10mg	肺臓炎	3	2	不明	不変	未回復
323*2	60歳台	女	100mg	肺臓炎	3	64	9	中止	回復

＊1：国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）
＊2：第Ⅰ相FIH試験（20160323試験、DeLLphi-300試験）

ILDの発現時期

国際共同第Ⅱ相試験（DeLLphi-301試験/20200491試験）の10mg投与集団（133例）におけるILDの初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、122（2、252）日でした。

臨床試験成績[7)]

国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)

副作用一覧

データカットオフ:2023年6月27日

	10mg投与集団(133例)例数(%)
全副作用	**122 (91.7)**
血液およびリンパ系障害	28 (21.1)
貧血	18 (13.5)
リンパ球減少症	10 (7.5)
好中球減少症	8 (6.0)
血小板減少症	6 (4.5)
クームス試験陽性溶血性貧血	1 (0.8)
発熱性好中球減少症	1 (0.8)
白血球増加症	1 (0.8)
リンパ節症	1 (0.8)
心臓障害	5 (3.8)
洞性頻脈	2 (1.5)
心房細動	1 (0.8)
心筋心膜炎	1 (0.8)
心嚢液貯留	1 (0.8)
頻脈	1 (0.8)
耳および迷路障害	2 (1.5)
回転性めまい	2 (1.5)
耳の障害	1 (0.8)
内分泌障害	8 (6.0)
副腎機能不全	4 (3.0)
甲状腺機能低下症	3 (2.3)
アンドロゲン欠乏症	1 (0.8)
甲状腺機能亢進症	1 (0.8)
下垂体機能低下症	1 (0.8)
眼障害	1 (0.8)
複視	1 (0.8)
胃腸障害	39 (29.3)
便秘	18 (13.5)
悪心	16 (12.0)
嘔吐	9 (6.8)
下痢	4 (3.0)
嚥下障害	3 (2.3)
腹痛	2 (1.5)
腹部不快感	1 (0.8)
歯不快感	1 (0.8)
鼓腸	1 (0.8)
口腔内痛	1 (0.8)
急性膵炎	1 (0.8)
口の錯感覚	1 (0.8)
口内炎	1 (0.8)

	10mg投与集団(133例)例数(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	73 (54.9)
発熱	43 (32.3)
疲労	23 (17.3)
無力症	21 (15.8)
悪寒	7 (5.3)
急性期反応	1 (0.8)
胸痛	1 (0.8)
歩行障害	1 (0.8)
注射部位発疹	1 (0.8)
粘膜の炎症	1 (0.8)
非心臓性胸痛	1 (0.8)
末梢性浮腫	1 (0.8)
肝胆道系障害	6 (4.5)
高ビリルビン血症	2 (1.5)
胆汁うっ滞	1 (0.8)
肝機能異常	1 (0.8)
肝炎	1 (0.8)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.8)
免疫系障害	70 (52.6)
サイトカイン放出症候群	70 (52.6)
感染症および寄生虫症	5 (3.8)
カンジダ感染	1 (0.8)
膀胱炎	1 (0.8)
感染	1 (0.8)
中耳炎	1 (0.8)
肺炎	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)
転倒	1 (0.8)
臨床検査	38 (28.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (6.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (6.0)
血中クレアチニン増加	6 (4.5)
リンパ球数減少	6 (4.5)
好中球数減少	6 (4.5)
体重減少	6 (4.5)
白血球数減少	6 (4.5)
アミラーゼ増加	3 (2.3)
C-反応性蛋白増加	3 (2.3)
血中ビリルビン増加	2 (1.5)
血小板数減少	2 (1.5)

副作用一覧(続き)

データカットオフ:2023年6月27日

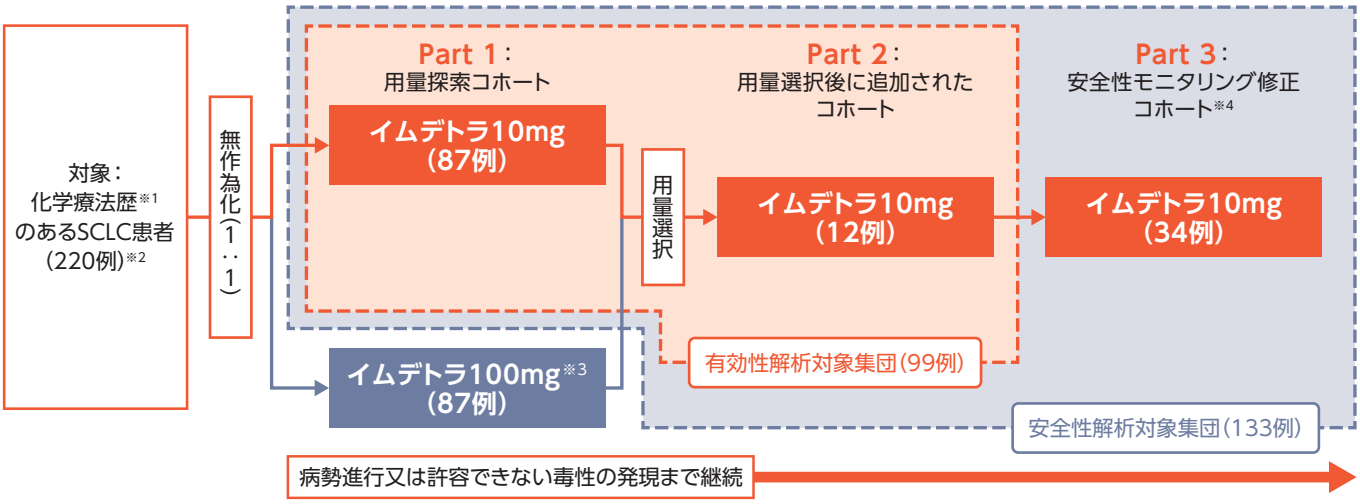
	10mg投与集団 (133例) 例数(%)
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)
血中クレアチニン減少	1 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.8)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.8)
肝酵素上昇	1 (0.8)
インターロイキン濃度増加	1 (0.8)
リパーゼ増加	1 (0.8)
代謝および栄養障害	43 (32.3)
食欲減退	35 (26.3)
低マグネシウム血症	6 (4.5)
低ナトリウム血症	5 (3.8)
低アルブミン血症	3 (2.3)
低カリウム血症	3 (2.3)
高アミラーゼ血症	1 (0.8)
高血糖	1 (0.8)
高リパーゼ血症	1 (0.8)
低カルシウム血症	1 (0.8)
低リン血症	1 (0.8)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	18 (13.5)
筋肉痛	7 (5.3)
筋力低下	4 (3.0)
関節痛	3 (2.3)
筋痙縮	2 (1.5)
骨痛	1 (0.8)
四肢痛	1 (0.8)
顎痛	1 (0.8)
神経系障害	59 (44.4)
味覚不全	36 (27.1)
味覚障害	9 (6.8)
頭痛	8 (6.0)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	7 (5.3)
錯感覚	6 (4.5)
神経毒性	2 (1.5)
傾眠	2 (1.5)
味覚消失	1 (0.8)
健忘	1 (0.8)
無嗅覚	1 (0.8)
失語症	1 (0.8)
失行症	1 (0.8)
平衡障害	1 (0.8)
運動緩慢	1 (0.8)

	10mg投与集団 (133例) 例数(%)
意識レベルの低下	1 (0.8)
注意力障害	1 (0.8)
浮動性めまい	1 (0.8)
記憶障害	1 (0.8)
不全単麻痺	1 (0.8)
神経学的症状	1 (0.8)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.8)
一過性全健忘	1 (0.8)
振戦	1 (0.8)
精神障害	7 (5.3)
錯乱状態	3 (2.3)
精神緩慢	2 (1.5)
譫妄	1 (0.8)
失見当識	1 (0.8)
不眠症	1 (0.8)
腎および尿路障害	2 (1.5)
急性腎障害	1 (0.8)
排尿困難	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	1 (0.8)
精巣痛	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (12.0)
咳嗽	4 (3.0)
呼吸困難	4 (3.0)
しゃっくり	2 (1.5)
胸水	2 (1.5)
発声障害	1 (0.8)
低酸素症	1 (0.8)
器質化肺炎	1 (0.8)
肺臓炎	1 (0.8)
湿性咳嗽	1 (0.8)
呼吸不全	1 (0.8)
鼻漏	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	20 (15.0)
そう痒症	13 (9.8)
発疹	7 (5.3)
皮膚乾燥	3 (2.3)
脱毛症	1 (0.8)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8)
皮膚剥脱	1 (0.8)
血管障害	12 (9.0)
高血圧	5 (3.8)
低血圧	5 (3.8)
潮紅	3 (2.3)

国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)[7,9]

試験概要

- **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、イムデトラの有効性、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



投与方法:イムデトラ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、イムデトラの投与前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例のうちイムデトラ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ではイムデトラ投与後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及び2】客観的奏効率(ORR)[BICRによるmodified RECIST ver.1.1(mRECIST ver.1.1)に基づく]
  【Part 3】安全性
- **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)、安全性、忍容性、薬物動態、免疫原性など

4. 効能又は効果
がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌
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。
6. 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。
7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)
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]

国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)

選択基準及び除外基準[9)]

主な選択基準(一部抜粋)

	選択基準
身体機能等	18歳以上の患者 ECOG PS 0～1の患者 余命が12週間以上の患者
病態	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のSCLC患者 RECIST 1.1に基づく測定可能病変を有する患者
治療歴	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*1
血液学的機能	好中球絶対数 ≧1×10^9/L 血小板数 ≧100×10^9/L ヘモグロビン>9g/dL(90g/L)
凝固機能	プロトロンビン時間(PT)/国際標準比(INR)及び部分トロンボプラスチン時間(PTT) 又は活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT) ≦1.5×施設基準値上限(ULN)
腎機能	推定糸球体濾過率(eGFR)*2>30mL/min/1.73m^2
肝機能	AST、ALT及びALP<3×ULN(肝転移がある場合は<5×ULN) 総ビリルビン<1.5×ULN(肝転移がある場合は<2×ULN)
肺機能	臨床的に重大な胸水がない ベースライン時の室内気での酸素飽和度が>90%
心機能	心駆出率が50%以上で、心エコー(ECHO)又はマルチゲート収集法(MUGA)スキャンで臨床的に重要な心嚢液貯留がなく、臨床的に重要な心電図所見がない
脳転移	以下の基準に適合する場合は、脳転移に対する治療歴のある患者も適格とする イムデトラの初回投与の2週間以上前に根治療法を完了した 根治的治療後及び本治験のスクリーニング時までに、放射線画像診断により中枢神経系(CNS)病変の進行所見が認められない いずれのCNS病変も少なくとも7日間は無症状であり、患者は少なくとも7日間ステロイドの投与を受けておらず(生理学的用量のステロイドの投与は許容される)、悪性CNS病変に対する抗てんかん薬の投与を少なくとも7日間受けていないか、一定の用量で受けている

*1:(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される。(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ラインとみなされる。(3)SOC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、患者が一次全身治療の一環としてPD-L1阻害剤が無効であるか、PD-L1阻害剤療法に不適格である必要がある。

*2:Modification of Diet in Renal Disease(MDRD)式による推定糸球体濾過率(eGFR)>30mL/min/1.73m^2

日本人被験者のみ、日本慢性腎臓病対策協議会(J-CKDI)が発表した以下のMDRD式を適用する。

男性:eGFR (mL/minute/1.73m^2)=194 × $Cr^{-1.094}$ × $Age^{-0.287}$

女性:eGFR (mL/minute/1.73m^2)=194 × $Cr^{-1.094}$ × $Age^{-0.287}$ × 0.739

主な除外基準(一部抜粋)

	除外基準
対象疾患関連	未治療又は症候性の脳転移及び軟膜髄膜疾患が認められる患者 間質性肺疾患又は活動性非感染性肺臓炎の所見が認められる患者 再発性の肺臓炎(Grade 2以上)、生命を脅かす重度の免疫関連有害事象又は注入に伴う反応(免疫腫瘍薬の投与中に永続的な投与中止に至ったものを含む)を発現した患者 以前の抗腫瘍療法による毒性が回復していない患者(CTCAE ver5.0のGrade 1又は適格性基準に規定されたレベルまで回復していない場合)
その他の病歴	過去2年以内に、他の悪性腫瘍の既往歴を有する患者*1 イムデトラの初回投与前12ヵ月以内に心筋梗塞及び/又は症候性うっ血性心不全(NYHA分類>クラスII)が認められた患者 イムデトラの初回投与前12ヵ月以内に動脈血栓症(脳卒中又は一過性脳虚血発作等)の既往を有する患者 急性及び/又はコントロール不良の活動性全身感染を示唆する症状並びに/又は臨床徴候及び/もしくは放射線学的徴候が、イムデトラの初回投与前7日以内に認められる患者*2 留置ライン又はドレーンのある患者*3 下垂体炎又は下垂体機能不全の既往のある患者 肝炎ウイルス感染が認められた患者*4 イムデトラの初回投与前28日以内に大手術を受けた患者
前治療及び併用療法等	イムデトラによる前治療を受けた患者 イムデトラの初回投与前30日以内に抗がん療法を受けた患者*5 免疫不全の診断を受けている患者(ヒト免疫不全ウイルス検査陽性/非陰性等)又はイムデトラの初回投与前7日以内に全身ステロイド療法もしくはその他の免疫抑制療法を受けている患者 治験治療として投与される製剤又はその組成成分に対し過敏症を有することが既知の患者 ワクチン(生ワクチン及び弱毒生ワクチン)の除外*6
過去又は現在の臨床試験参加	現在他の治験薬又は治験用医療機器により治療中の患者、又は他の治験薬や治験用医療機器による治療終了後30日未満の患者。本治験に参加している間は、本治験以外の試験中の処置についても除外する
避妊、妊娠及び授乳	投与期間中及びイムデトラの最終投与後さらに72日間、規定された避妊法を使用する意思のない妊娠の可能性のある女性 授乳中の女性又は治験期間中とイムデトラの最終投与後72日間に授乳を予定している女性 治験期間中及びイムデトラの最終投与後72日間に妊娠を計画している女性 妊娠の可能性のある女性で、スクリーニング時及び/又は1日目に高感度尿又は血清妊娠検査陽性の患者 妊娠の可能性のある女性パートナーのいる男性で、投与期間中及びイムデトラの最終投与後132日間に禁欲(異性との性交を控える)を実行する又は避妊法を用いる意思のない患者 妊娠中のパートナーのいる男性で、投与期間中及びイムデトラの最終投与後さらに132日間禁欲を実行する又はコンドームを使用する意思のない患者 投与期間中及びイムデトラの最終投与後さらに132日間に精子提供を控える意思のない男性

*1:以下は許容;根治目的の治療歴を有し、登録前2年以上活動性病変がなく、かつ再発リスクが低いと医師が判断した患者、適切に治療された悪性黒色腫以外の皮膚癌又は悪性黒子で病変が認められない患者、適切に治療された子宮頸部上皮内癌で病変が認められない患者、適切に治療された非浸潤性乳管癌で病変が認められない患者、前立腺癌の証拠のない前立腺上皮内腫瘍、適切に治療された非浸潤性乳頭状尿路上皮癌又は尿路上皮内癌

*2:単純性尿路感染症及び単純性細菌性咽頭炎の場合は、積極的治療が奏効すれば治験依頼者と協議した後で組み入れてもよい。抗生物質の経口投与を要する患者は、24時間を超えて発熱がみられず、白血球増加症及び感染症の臨床徴候が認められなければ組入れ可能である。これらの基準を満たし、過去に抗菌薬のIV投与を受けていた患者は、48時間を超えて抗菌薬のIV投与を中止していることが必要である。

*3:胸腔カテーテルもしくはPort-a-Cath又はヒックマンカテーテル等の専用中心静脈アクセスカテーテルの使用は許可する。

*4:B型肝炎表面抗原(HBsAg)陽性(慢性B型肝炎又は最近の急性B型肝炎を示唆する)、HBsAg陰性かつB型肝炎コア抗体陽性及び/又はB型肝炎表面抗体陽性[PCR法によるB型肝炎ウイルス(HBV)DNA検査が必要である。HBV-DNAが検出可能な場合、潜在性B型肝炎が示唆される、被験者がB型肝炎コア抗体陽性又はB型肝炎表面抗体陽性の場合、HBV-DNA陽性を以て不適格とする。HBV-DNA陰性の被験者は、治験への組入れが可能であるが、HBV-DNAを2ヵ月ごとにモニタリングする必要がある]、C型肝炎ウイルス抗体(HCV Ab)陽性(PCR法によるHCV-RNA検査が必要。HCV-RNAが検出可能な場合、慢性C型肝炎が示唆される)

*5:以下は許容:従来の化学療法を受けた患者は、その後少なくとも14日間が経過し、すべての治験薬と関連のある毒性がGrade 1以下に回復していれば適格とする。前治療の緩和的放射線療法はイムデトラの初回投与から7日以上前に完了していなければならない。

*6:以下の治験期間中は以下のワクチン(生ワクチン及び弱毒生ワクチン)を除外する:

- スクリーニング及び治験薬の投与中:イムデトラの初回投与前28日以内及び治験期間中は、生ワクチン及び弱毒生ワクチンの接種を禁止する。[サル痘感染に対する非複製性生ウイルスワクチン(例:Jynneos)の治験期間中(サイクル1を除く)の接種は、各国のSOC及び治験実施医療機関の指針に従って許容される。]
- 治験薬投与の終了時:イムデトラの最終投与後42日(イムデトラの半減期の5倍)以上が経過した場合、生ワクチン及び弱毒生ワクチンを使用することができる。

国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験)

主な検査スケジュール[9)]

サイクル1における主な検査スケジュール

試験期／投与サイクル	スクリーニング	サイクル1									
週		1			2			3			4
日		1	2	3	8	9	10	15	16	17	22
全般的事項／安全性評価											
臨床評価	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
バイタルサイン、パルスオキシメトリー	●	(●)		●	(●)		●	(●)		●	●
Part 1のみ:12誘導心電図(3回連続測定)		●									
12誘導心電図(1回測定)	●	●			●			●			
ECHO又はMUGAスキャン	●										
治験実施医療機関で実施する臨床検査											
ウイルス血清学的検査	●										
妊娠検査	●	●									
血液学的検査	●	●		●	●		●	●		●	●
血液凝固能検査	●	●			●			●			●
血液生化学検査	●	(●)		●	●		●	●		●	●
リパーゼ及びアミラーゼ	●	●									
尿検査	●										
安全性内分泌検査	●	●									
CRP	●	(●)	●	●	(●)	●	●	(●)	●	●	●
フェリチン	●	(●)	●	●	(●)	●	●	(●)	●	●	●
画像評価											
脳MRI	●										
放射線学的画像検査及び腫瘍量評価	●										

CRP:C反応性タンパク、ECHO:心エコー、MUGA:マルチゲート収集法

検査カテゴリー	検査項目
臨床評価	身体検査、ECOG、体重及び神経学的検査(臨床的に必要であれば神経学専門医を受診)が含まれる。スクリーニング時にのみ実施:人口統計学的特性、病歴及び身長。イムデトラの投与日には、イムデトラの投与前6時間以内に臨床評価を完了する。
血液生化学検査	ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸塩又はCO_2、総タンパク、アルブミン、カルシウム、マグネシウム、リン、グルコース、BUN又は血清尿素、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、AST、ALT、クレアチンキナーゼ、尿酸、LDH
血液学的検査	赤血球、ヘモグロビン、MCV、血小板、白血球、白血球分画(リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、総好中球又は分葉核好中球及び桿状核好中球)
血液凝固能検査	PT/INR、PTT又はAPTT
尿検査	潜血、タンパク、グルコース、ビリルビン
安全性内分泌検査	コルチゾール、TSH、FT4、FSH(性別を問わない)、LH、テストステロン(男性)、エストラジオール(女性) スクリーニング時及び投与期間の終了時のみ採取 ACTH、IGF-1、プロラクチン

ACTH:副腎皮質刺激ホルモン、ALP:アルカリホスファターゼ、ALT:アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、APTT:活性化部分トロンボプラスチン時間、BUN:血中尿素窒素、FSH:卵胞刺激ホルモン、FT4:遊離サイロキシン、IGF-1:インスリン様成長因子-1、INR:国際標準比、LDH:乳酸脱水素酵素、LH:黄体形成ホルモン、MCV:平均赤血球容積、PT:プロトロンビン時間、PTT:部分トロンボプラスチン時間、TSH:甲状腺刺激ホルモン

サイクル2以降における主な検査スケジュール

試験期／投与サイクル	サイクル2				サイクル3以降		投与期間の終了	安全性追跡調査	長期追跡調査
週	1		3		1	3			
日	1	3	15	17	1	15			
全般的事項／安全性評価									
臨床評価	●	●	●	●	●	●	●	●	
バイタルサイン、パルスオキシメトリー	(●)	●	(●)	●	●	●	●	●	
Part 1のみ：12誘導心電図(3回連続測定)	●		●						
12誘導心電図(1回測定)	●	●	●	●	●	●			
治験実施医療機関で実施する臨床検査									
妊娠検査	●				●			●	
血液学的検査	●	●	●	●	●	●	●	●	
血液凝固能検査	●	●	●	●	●	●	●	●	
血液生化学検査	(●)	●	●	●	●	●	●	●	
リパーゼ及びアミラーゼ	●				●			●	
尿検査	●				(●)				
安全性内分泌検査	●				●		●	●	
CRP	(●)	●	(●)	●	●	●	●	●	
フェリチン	(●)	●	(●)	●	●	●	●	●	
画像評価									
放射線学的画像検査及び腫瘍量評価	1～48週 6週ごと (±1週間) 49週以降 12週ごと (±1週間) 臨床的に重要な病勢進行又は悪化、同意の撤回又は新たながん治療の開始まで						(●)	●	

参考文献

1) Giffin MJ, et al. Clin Cancer Res. 2021; 27: 1526-1537.(TAR00001)
[利益相反：本試験はAmgen社の支援により行われた。]

2) 社内資料：タルラタマブの作用機序(承認時評価資料：CTD2.6.1.1) (TAR90011)

3) 社内資料：薬理試験の概要文 まとめ(承認時評価資料：CTD2.6.2.1) (TAR90014)

4) Sabari JK, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2017; 14(9): 549-561.(TAR00002)

5) Rojo F, et al. Lung Cancer. 2020; 147: 237-243.(TAR00006)
[利益相反：著者にAmgen社から資金提供を受けた者を含む。]

6) Leonetti A, et al. Cell Oncol (Dordr). 2019; 42(3): 261-273.(TAR00003)

7) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DeLLphi-301試験/20200491試験) (承認時評価資料：CTD2.7.6.2) (TAR90002)

8) Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25: 625-638.(BLI00298)
[利益相反：著者にAmgen社から資金提供を受けた者を含む。]

9) Ahn MJ, et al. N Engl J Med. 2023; 389: 2063-2075.(TAR00049)
[利益相反：本試験はAmgen社の支援により行われた。]

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®

日本標準商品分類番号	874291	
承認番号	1mg	30600AMX00310000
	10mg	30600AMX00311000
承認年月	2024年12月	
薬価基準収載	2025年4月	
販売開始	2025年4月	
国際誕生	2024年5月	

貯法: 2～8℃で保存　**有効期間:** 36箇月

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]

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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		
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	
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

3.2 製剤の性状

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4)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5)は、無色～微黄色の澄明～乳白色の液である。
pH	4.2(溶解後注6)	4.2(溶解後注7)
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1(溶解後注6)	約1(溶解後注7)

注4) 本剤1バイアルを注射用水1.30mLに溶解したとき。
注5) 本剤1バイアルを注射用水4.4mLに溶解したとき。
注6) 本剤1バイアルを注射用水0.42mLに溶解したとき。
注7) 本剤1バイアルを注射用水2.1mLに溶解したとき。

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌

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。

6. 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。

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。

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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

10. 相互作用

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。

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。

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。

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

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。

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。

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。

20. 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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 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）

■詳細は電子化された添付文書（電子添文）をご参照ください。なお、このDIは作成日現在の電子添文に準じたものです。
電子添文の改訂にご留意ください。

2025年4月改訂（第3版）

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

meno

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

IMD240010RM3
2025年4月作成