

タルラタマブ（遺伝子組換え）の「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	タルラタマブ（遺伝子組換え）	イムデトラ点滴静注用 1 mg、 同点滴静注用 10 mg（アムジェン株式会社）
効能・効果	がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌	
改訂の概要	<ol style="list-style-type: none">「効能又は効果に関連する注意」の項に記載されている二次治療における有効性及び安全性は確立していない旨を削除する。「臨床成績」の項に、白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つの化学療法治療歴のある小細胞肺癌患者を対象に本剤を投与した臨床試験（20210004 試験、DeLLphi-304 試験）の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つの化学療法治療歴のある小細胞肺癌患者を対象に本剤を投与した臨床試験成績より、本剤の臨床的有用性が示されたこと等から、専門委員の意見も踏まえた検討の結果、改訂することが適切と判断した。	

本改訂相談に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

【新旧対照表】

下線は変更箇所

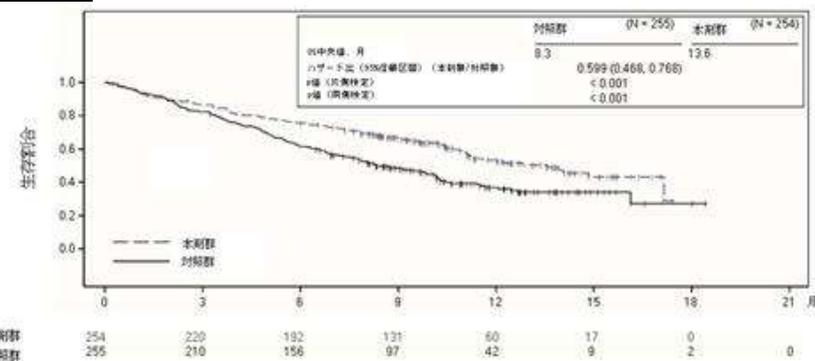
改訂前	改訂後
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。</p>
<p>11. 副作用 (略)</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 サイトカイン放出症候群 (<u>52.6%</u>) 異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2.1、1.2.2、7.2、8.1、8.2 参照]</p> <p>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 (<u>5.3%</u>)、筋力低下 (<u>3.0%</u>)、失語症 (<u>0.8%</u>)、意識レベルの低下 (<u>0.8%</u>) 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、1.2.3、8.1、8.3、8.4 参照]</p> <p>11.1.3 血球減少 貧血 (<u>13.5%</u>)、リンパ球減少症 (<u>7.5%</u>)、好中球減少症 (<u>6.0%</u>)、血小板減少症 (<u>4.5%</u>)、発熱性好中球減少症 (<u>0.8%</u>) 等があらわれることがある。[8.5 参照]</p> <p>11.1.4 (略)</p> <p>11.2 その他の副作用</p>	<p>11. 副作用 (略)</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 サイトカイン放出症候群 (<u>55.1%</u>) 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、1.2.2、7.2、8.1、8.2 参照]</p> <p>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 (<u>5.7%</u>)、筋力低下 (<u>1.6%</u>)、失語症 (<u>0.3%</u>)、意識レベルの低下 (<u>0.3%</u>) 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、1.2.3、8.1、8.3、8.4 参照]</p> <p>11.1.3 血球減少 貧血 (<u>17.7%</u>)、好中球減少症 (<u>7.0%</u>)、リンパ球減少症 (<u>6.8%</u>)、<u>白血球減少症 (3.6%)</u>、血小板減少症 (<u>3.6%</u>)、発熱性好中球減少症 (<u>0.3%</u>) 等があらわれることがある。[8.5 参照]</p> <p>11.1.4 (略)</p> <p>11.2 その他の副作用</p>

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満		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	感染症および寄生虫症			肺炎、カンジダ感染、膀胱炎、感染、中耳炎
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	内分泌障害			甲状腺機能低下症、副腎機能不全、下垂体機能低下症
代謝及び栄養障害	食欲減退 (<u>26.3%</u>)		<u>低ナトリウム血症</u>	代謝及び栄養障害	食欲減退 (<u>26.2%</u>)	<u>低ナトリウム血症</u>	
精神障害			錯乱状態、譫妄	精神障害			錯乱状態、譫妄
神経系障害	味覚不全 (<u>27.1%</u>)		振戦、神経毒性	神経系障害	味覚不全 (<u>24.4%</u>)	<u>頭痛</u>	神経毒性、振戦
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難	呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害		便秘、悪心		胃腸障害	<u>悪心</u>	便秘	
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	肝胆道系障害			高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、胆汁うっ滞、肝機能異常、肝炎

皮膚および皮下組織障害		発疹	斑状丘疹状皮膚疹	皮膚および皮下組織障害		発疹	斑状丘疹状皮膚疹
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱 (32.3%)、 <u>疲労</u> 、 <u>無力症</u>		注射部位発疹	一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱 (24.7%)、 <u>疲労</u>	<u>無力症</u>	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	臨床検査		ALT 増加、 <u>体重減少</u> 、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
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 (略) (新設)				17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 (略) <u>17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (20210004 試験、DeLLphi-304 試験)</u> <u>白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つの化学療法治療歴のある小細胞肺癌患者 509 例 (日本人 35 例を含む) を対象に、本剤を 1 日目に 1 mg、8 日目に 10 mg、15 日目以降は 10 mg を 2 週間間隔で静脈内投与の有効性及び安全性が、標準治療薬 (lurbinectedin [米国、カナダ、オーストラリア、シンガポール、韓国]、ノギテカン [日本を除くすべての国] 又はアムルビシン [日本]) を対照として検討された。</u> <u>中間解析の結果、主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) の解析結果は本剤群で 13.6 カ月 (11.1, 推定不能)、対照群で 8.3 カ月 (7.0, 10.2) であり、本剤は標準治療に対して統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.599 [95% 信頼区間 : 0.468, 0.768] ^{注)}、$p < 0.001$ [層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.0103]) (2025 年 1 月 29 日データカットオフ) ^{4, 5)}。</u>			

注) 有意水準に対応した 98%信頼区間は 0.447, 0.804

DeLLphi-304 試験の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 解析対象集団)



本剤 10 mg が投与された 252 例中 235 例 (93.3%) に副作用が認められ、主な副作用は、サイトカイン放出症候群 (56.3%)、食欲減退 (26.2%)、味覚不全 (23.0%)、発熱 (20.6%)、貧血 (19.8%)、疲労 (19.8%)、悪心 (16.7%) 等であった。

18. 薬効薬理

18.1 (略)

18.2 抗腫瘍効果

タルラタマブは、ヒト末梢血単核球の存在下において、DLL3 を発現するヒト SCLC 由来細胞株 (SHP-77 等) に対して細胞傷害作用を示した (*in vitro*)。

タルラタマブは、SHP-77 細胞株を静脈内移植し、ヒト T 細胞を腹腔内移植したインターロイキン 2 受容体 γ 鎖が完全欠損した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した (*in vivo*)⁴⁻⁹⁾。

23. 主要文献

1) ~3) (略)

(新設)

(新設)

18. 薬効薬理

18.1 (略)

18.2 抗腫瘍効果

タルラタマブは、ヒト末梢血単核球の存在下において、DLL3 を発現するヒト SCLC 由来細胞株 (SHP-77 等) に対して細胞傷害作用を示した (*in vitro*)。

タルラタマブは、SHP-77 細胞株を静脈内移植し、ヒト T 細胞を腹腔内移植したインターロイキン 2 受容体 γ 鎖が完全欠損した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した (*in vivo*)⁶⁻¹¹⁾。

23. 主要文献

1) ~3) (略)

4) [G. Mountzios, et al. : N Engl J Med. 2025;393:349-361.](#)

5) [社内資料：20210004 試験 国際共同第 III 相試験](#)

<u>4</u>) (略)	<u>6</u>) (略)
<u>5</u>) (略)	<u>7</u>) (略)
<u>6</u>) (略)	<u>8</u>) (略)
<u>7</u>) (略)	<u>9</u>) (略)
<u>8</u>) (略)	<u>10</u>) (略)
<u>9</u>) (略)	<u>11</u>) (略)