

tarlatamab (genetical recombination) (JAN)

タルラタマブ（遺伝子組換え）

抗悪性腫瘍剤/二重特異性蛋白製剤

429

【基本電子添文】 イムデトラ点滴静注用2024年12月作成

【製品】 規制等：[生物][劇][処方] 《イムデトラ点滴静注用1・10mg 2024.12.27承認》
イムデトラ Imdelltra 点滴静注用1・10mg（アムジェン）

【組成】〔注射用〕：1バイアル中1.34mg※1，11.3mg※2。（溶解後※3）pH：4.2 浸透圧比：約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。※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。※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。※3：1mg製剤1バイアルを注射用水0.42mL，10mg製剤1バイアルを注射用水2.1mLに溶解したとき

【効能・効果】 がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌

効能関連注意：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

【用法・用量】 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。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

用法関連注意 ①他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない ②本剤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日目の本剤投与の1時間前に副腎皮質ホルモン剤を静注する。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（警告③，用法関連注意④，重要な基本的注意②，重大な副作用⑩参照） ③副作用が発現した場合は，次の基準を参考に休薬又は中止する

副作用	グレード※	処置
サイトカイン放出症候群	Grade 1又は2	回復するまで休薬
	Grade 3	・回復するまで休薬 ・Grade 3のサイトカイン放出症候群が再発した場合は，中止
	Grade 4	中止
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade 1又は2	回復するまで休薬
	Grade 3	・回復するまで休薬 ・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，中止
	Grade 4	中止
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 ・3週間以内にGrade 1以下に改善しない場合は，中止

	Grade 4	・Grade 2以下に改善するまで3日間以上休薬 ・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，中止
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 ・4週間以内に回復しない場合は，中止を検討
	Grade 4	中止を検討

※：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

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，次表を参考に投与する。投与再開後の投与スケジュールは，用法・用量に準じる（用法関連注意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）※1，※2
	14日超	1日目の投与量（1mg）※1，※2
8日目，10mg	21日以内	15日目の投与量（10mg）※2
	21日超	1日目の投与量（1mg）※1，※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）※1，※2

※1：本剤投与の1時間前に副腎皮質ホルモン剤を静注する。

※2：本剤投与後に輸液を行う

【警告】 ①本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，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。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 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）が現れることがあるので，特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で投与を行う（重要な基本的注意①，重大な副作用⑩⑪参照） ③重度のサイトカイン放出症候群が現れることがあるので，サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い，適切な処置を行う（用法関連注意②，重要な基本的注意②，重大な副作用⑩参照） 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）が現れることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，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（重要な基本的注意③④，重大な副作用⑩参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】①サイトカイン放出症候群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、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（警告②、重大な副作用①⑥参照）②サイトカイン放出症候群が現れることがあるので、投与にあたっては、次の事項に注意する（警告③、用法関連注意②、重大な副作用①参照）③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④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。サイトカイン放出症候群が疑われる症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導する⑤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⑥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）が現れることがあるので、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。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現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導する（警告④、重大な副作用①参照）⑦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、痙攣発作等が現れることがあるので、投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させる（警告④、重大な副作用①参照）⑧血球減少が現れることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用①参照）【特定背景関連注意】①生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後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（特定背景関連注意②参照）②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。妊娠マウスにおいて、静注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蛋白質は、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（特定背景関連注意①参照）③授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている④小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
治療域の狭いCYP基質 ・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	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

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

①重大な副作用 ③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ドンス等に従い、本剤の中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行う（警告②③、用法関連注意②、重要な基本的注意①②参照）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）：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現れることがある。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイドンス等に従い、本剤の中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（警告②④、重要な基本的注意①③④参照）⑤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%）等が現れることがある（重要な基本的注意⑤参照）⑥間質性肺疾患：肺臓炎（0.8%）等が現れることがある

②その他の副作用

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満
感染症及び寄生虫症			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
皮膚及び皮下組織障害		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

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ④次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攪拌し、溶解する。溶解に必要な注射用水の量：1mg製剤は1.3mL（最終濃度0.9mg/mL）、10mg製剤は4.4mL（最終濃度2.4mg/mL）⑤輸液安定化液を本剤の溶解に用いない。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ある⑥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。溶液は無色～微黄色の澄明～乳白色の液である。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⑦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。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 ㉔生理食塩液250mLを含む輸液バッグから次表に示す量の生理食塩液を抜き取った後、次表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攪拌する。輸液安定化液の未使用残液は適切に廃棄する ㉕㉔で本剤を溶解したバイアルから次表に示す必要量を取り出し㉔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攪拌する。本剤溶解液の未使用残液は適切に廃棄する

	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)
1mg製剤	14	13	1.1
10mg製剤	17	13	4.2

㉖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。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。冷蔵保存する場合は7日間を超えない ㉗薬剤投与時の注意：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。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 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報：臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている 【取扱い上の注意】 外箱に入れた状態で保存する。外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】 2～8℃で保存。有効期間：24ヵ月 【承認条件】 ㉘医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する ㉙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

【薬物動態】 血中濃度 反復投与：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある小細胞肺癌患者 (日本人を含む) に、4週間を1サイクルとして、0.003～1mgを2週間間隔で静注、又は1日目に1mg、8日目に3～100mg、15日目以降は3～100mgを2週間間隔で静注※。評価した用量範囲において、血清中濃度はおおむね用量比例的に増加。1日目に1mg、8日目に10mg、15日目以降は10mgを2週間間隔で静注時の血清中濃度時間推移は電子添文参照、サイクル2における薬物動態パラメータを次表に示す。※：承認用法・用量は、1日目に1mg、8日目に10mgを1回、1時間かけて点滴静注。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

	C _{max} (μg/mL)	AUC _{336h} r	C _{trough} (μg/mL)	t _{1/2} (day)
--	-----------------------------	--------------------------	--------------------------------	---------------------------

		(hr・μg/mL)		
1日目 〔19例〕	2.80 (38)	242 (41) 〔18例〕	0.288 (48) 〔16例〕	—
15日目 〔18例〕	2.65 (41)	298 (48) 〔15例〕	0.309 (47) 〔12例〕	6.21 (3.45, 13.7) 〔15 例〕

幾何平均値 (変動係数%)。t_{1/2}：中央値 (最小値, 最大値)

【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 国際共同第Ⅱ相試験 (20200491試験, DeLLphi-301試験)：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相試験で、133例 (日本人患者11例を含む) に本剤を1日目に1mg、8日目に10mg、15日目以降は10mgを2週間間隔で静注 ㉚主要評価項目とされた有効性解析対象集団 (99例) におけるRECIST ver.1.1に基づく盲検下独立中央判定による奏効率は、41.4% (97.5%信頼区間：30.3, 53.2) (2023年6月27日データカットオフ) ㉛10mgが投与された133例中122例 (91.7%) 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 (52.6%)、発熱 (32.3%)、味覚不全 (27.1%)、食欲減退 (26.3%)、疲労 (17.3%)、無力症 (15.8%) 等 【薬効薬理】 ㉜作用機序：デルタ様リガンド3 (DLL3) 及びCD3に結合する遺伝子組換え蛋白で、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る ㉝抗腫瘍作用：ヒト末梢血単核球の存在下で、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*)。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で、腫瘍増殖抑制作用を示した (*in vivo*)

【性状】 タルラタマブ (遺伝子組換え) は、遺伝子組換え一本鎖二価二重特異性モノクローナル抗体 (scFv-scFv'-scFc) であり、1～241番目は抗デルタ様リガンド3 (DLL3) 抗体の可変部 (scFv)、248～496番目は抗CD3ε抗体の可変部 (scFv')、501～982番目はヒトIgG1のヒンジ部、CH2部、CH3部がリンカーを介してヒトIgG1のヒンジ部、CH2部、CH3部と連結された1本鎖Fcドメイン (scFc) に由来し、6個のアミノ酸残基が置換 (R572C, N577G, V582C, R827C, N832G, V837C) されている。CHO細胞により産生される。982個のアミノ酸残基からなる蛋白質 (分子量：約105,000)

【備考】 再審査期間中 (2024年12月27日から10年)