

イムデトラ 副作用マネジメント レポート

CRS・ICANS

監修 林 秀敏 先生 近畿大学医学部 内科学腫瘍内科部門 主任教授
和久田 一茂 先生 静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科 医長
泉 大樹 先生 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科

抗癌性腫瘍剤/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り、サイトカイン放出症候群では死亡に至った例も報告されているので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。
 - 1.2.1 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]
 - 1.2.2 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]
 - 1.2.3 重度の神経学的事象(免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を含む)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

イムデトラによるサイトカイン放出症候群(CRS)発現時の

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。

対処法

イムデトラ点滴静注用 CRS管理ガイドンス

CRS Grade ^{*1}	判定基準	対処法
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)。 1~2時間経過後に改善しない場合には、デキサメタゾン ^{*2} 投与を検討する(例:デキサメタゾン 経口8mg、静注9.9mg又は同等薬)。 以下の患者については、Grade 3のCRSの対処法及び医療機関のガイドラインに従って管理することを推奨する。 <ul style="list-style-type: none"> ● CRS急性発症(投与開始後4時間未満)の患者 ● CRS随伴症状(例:不整脈、腎機能障害、肝機能障害等)が認められた患者 ● ICANS、脳神経障害、血球減少等の副作用が発現した患者 ● 併存疾患(例:糖尿病等)のある患者 ● 全身状態が不良な患者
2	【中等度の治療を必要とする】 発熱(38.0℃以上) 低血圧:あり 輸液で改善し、昇圧剤を必要としない及び/又は 低酸素症:あり 低流量鼻カニューレ(≤6L/min)又はblow-by法を必要とする	1.デキサメタゾン ^{*2} 投与を検討する(例:デキサメタゾン 経口8mg、静注9.9mg又は同等薬)。必要に応じ発熱に対する対症療法を実施する(例:アセトアミノフェン)。 2.デキサメタゾン投与後、1時間経過して反応が得られない場合には、トシリズマブ8mg/kg ^{*3} 静脈内投与を検討する。 上記治療で改善しない場合、デキサメタゾン ^{*2} (例:デキサメタゾン 経口8mg、静注9.9mg又は同等薬)及び/又はトシリズマブ8mg/kg ^{*3} を投与することを検討する。 なお、トシリズマブは8時間以上経過後に投与する(24時間以内に最大2回まで)。 以下の患者については、Grade 3のCRSの対処法及び医療機関のガイドラインに従って管理することを推奨する。 <ul style="list-style-type: none"> ● CRS急性発症(投与開始後4時間未満)の患者 ● CRS随伴症状(例:不整脈、腎機能障害、肝機能障害等)が認められた患者 ● ICANS、脳神経障害、血球減少等の副作用が発現した患者 ● 併存疾患(例:糖尿病等)のある患者 ● 全身状態が不良な患者
3	【重度の症状】 発熱(38.0℃以上) 低血圧:あり 1種類の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)及び/又は 低酸素症又は呼吸困難:あり 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	デキサメタゾン ^{*2} 静脈内投与(例:デキサメタゾン 静注9.9mg又は同等薬)及びトシリズマブ8mg/kg ^{*3} 静脈内投与を併用する。同時に昇圧剤(ノルアドレナリン ^{*5})投与を検討する。 上記治療で改善しない場合、デキサメタゾン ^{*2} (例:デキサメタゾン 静注9.9mg又は同等薬)及び/又はトシリズマブ8mg/kg ^{*3} を投与することを検討する。 なお、トシリズマブは8時間以上経過後に投与する(24時間以内に最大2回まで)。
4	【生命を脅かす症状】 発熱(38.0℃以上) 低血圧:あり 複数の昇圧剤を必要とする血行動態不安定(バゾプレシンを除く) 低酸素症又は呼吸困難:あり 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	Grade 3での治療に準ずる。

*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: トシリズマブ(体重30kg以上の場合:8mg/kg)を1時間かけて静脈内投与する(1回800mgを超えない)。

*4: 18ページ、「休業期間と再開時の用量」を参照

- 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。

【CRS管理ガイドンス 監修】(五十音順)

倉田 宝保 先生 関西医科大学 呼吸器腫瘍内科学講座 主任教授
 高橋 利明 先生 静岡県立静岡がんセンター 副院長
 林 秀敏 先生 近畿大学医学部 内科学腫瘍内科部門 主任教授

対応	本剤処置
<p>以下をモニタリング:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● CRSの症状(体温、血圧、パルスオキシメトリー等) ● 血管内容量の状態(必要に応じて静脈輸液を維持) ● 感染を除外するため、胸部X線検査、血液検査及び細菌培養検査等の適切な検査を検討する。 	<p>回復するまで休薬する。</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 血圧低下に対し、輸液(例:生食又はリンゲル液1,000mL)を実施する。 ● 必要に応じて酸素補給を行う。 <p>以下をモニタリング:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● CRSの症状(体温、血圧、パルスオキシメトリー等) ● 血管内容量の状態(必要に応じて静脈輸液を維持) ● 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、血液検査及び細菌培養検査等の適切な検査を検討する。 	<p>回復するまで休薬する。</p> <p>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*4。</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● ICUなどでの集中的モニタリングを推奨 ● 血圧低下に対し、輸液(例:生食又はリンゲル液1,000mL)を実施する。 ● 必要に応じて高流量酸素療法サポート <p>以下をモニタリング:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● CRSの症状(体温、血圧、パルスオキシメトリー等) ● 血管内容量の状態(必要に応じて静脈輸液を維持) ● 感染を除外するため、胸部X線検査、血液検査及び細菌培養検査等の適切な検査を検討する。 ● 難治性低血圧(輸液を2回ボラス投与後)の場合、心エコーを検討する。 	<p>回復するまで休薬する。</p> <p>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*4。</p> <p>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*4。</p> <p>次回の投与前に1日目、8日目及び15日目で推奨されている併用薬を投与する。</p>
<p>ICUでの管理</p> <p>以下をモニタリング:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● CRSの症状(体温、血圧、パルスオキシメトリー等) ● 血管内容量の状態(必要に応じて静脈輸液を維持) ● 感染を除外するため、胸部X線検査、血液検査及び細菌培養検査等の適切な検査を検討する。 ● 難治性低血圧(輸液を2回ボラス投与後)の場合、心エコーを検討する。 	<p>投与を中止する。</p>

*5: ノルアドレナリンの開始時の組成:

ノルアドレナリン(1mg/mL)5A+生食45mL 計50mL(0.1mg/mL)を3~5mL/hrで開始
 平均血圧(最低血圧+(最高血圧-最低血圧)÷3)65mmHgを目安に1~2mLずつ増減
 最大10mL/hrまで

臨床試験における発現状況

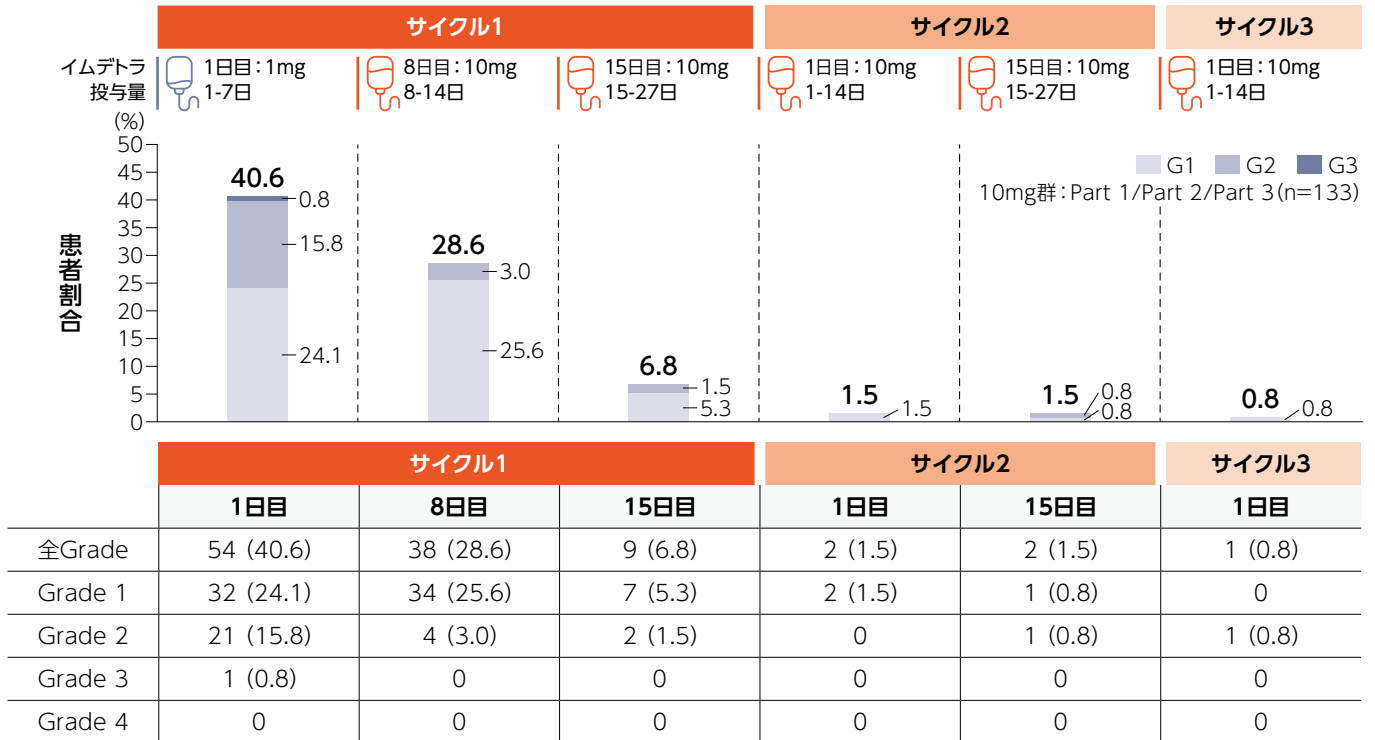
● 国際共同第II相試験 (DeLLphi-301試験/20200491試験)

三次治療以降

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)



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)

例数	全体集団: 10mg群				
	Part 1/Part 2 99例		Part 3 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

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

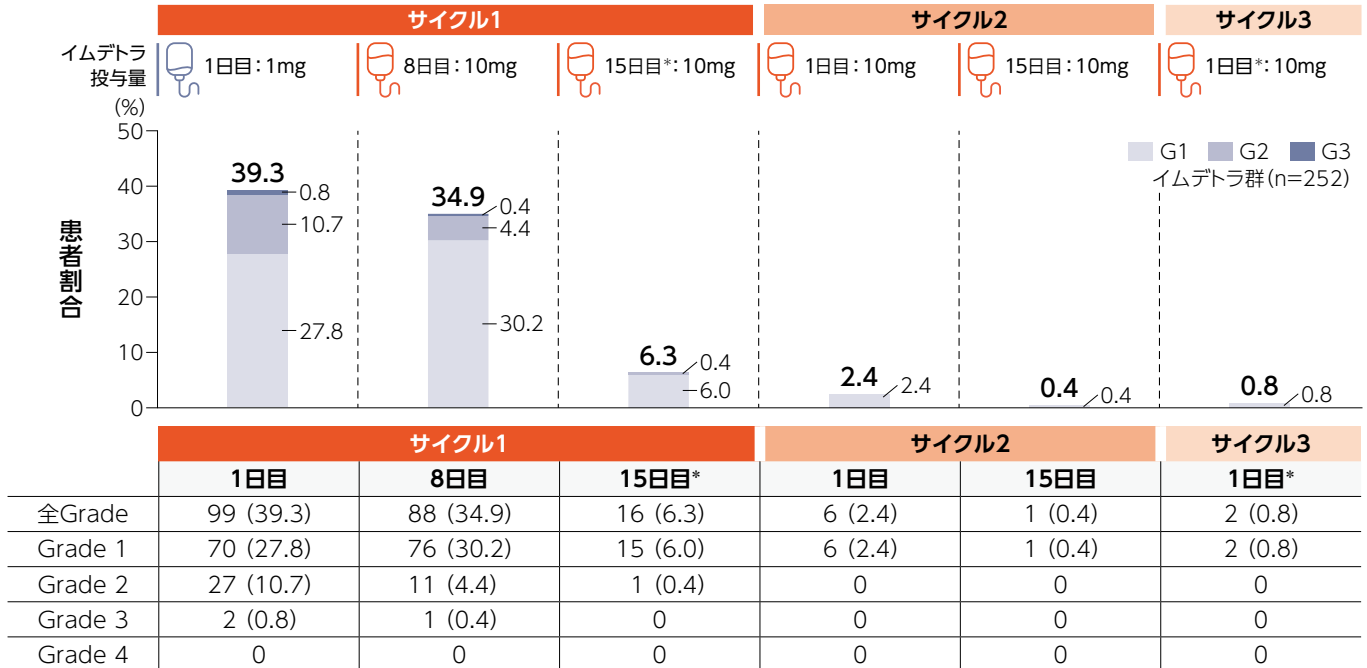
● 国際共同第Ⅲ相試験 (DeLLphi-304試験/20210004試験)

二次治療

CRSの時期別の発現割合

データカットオフ: 2025年1月29日

国際共同第Ⅲ相試験 (DeLLphi-304試験/20210004試験)、安全性解析対象



*: サイクル1の15日目及びサイクル3の1日目は休業後の投与再開を含む。

有害事象名はMedDRA ver.27.1を用いてコード化しました。CRS及びICANSのGrade分類はASTCTコンセンサス(2019年)に準じました。その他のGrade分類はCTCAE ver.5.0に準じました。

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: 2025年1月29日

国際共同第Ⅲ相試験 (DeLLphi-304試験/20210004試験)、安全性解析対象

CRSのGrade	全Grade	Grade 2以上	Grade 3以上
CRS発現患者数	133	32	3
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)	23.0時間 (9.0, 179.9)	16.2時間 (7.0, 46.5)	29.0時間 (7.6, 50.5)
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)	19.6時間 (9.0, 27.3)	14.7時間 (7.0, 25.6)	29.0時間 (7.6, 50.5)
事象が消失するまでの期間の中央値 (Q1, Q3)	2.0日 (2.0, 3.5)	3.0日 (2.0, 4.5)	6.0日 (6.0, 6.0)

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: 2025年1月29日

国際共同第Ⅲ相試験 (DeLLphi-304試験/20210004試験)、安全性解析対象

	イムデトラ群 252例	イムデトラ群 252例
CRS	142 (56.3)	6 (2.4)
発熱(38℃以上)	142 (56.3)	5 (2.0)
低血圧	22 (8.7)	5 (2.0)
低酸素症	20 (7.9)	5 (2.0)
頻脈	13 (5.2)	4 (1.6)
悪心	10 (4.0)	2 (0.8)
頭痛	9 (3.6)	1 (0.4)
嘔吐	8 (3.2)	1 (0.4)
筋肉痛		6 (2.4)
疲労		5 (2.0)
発疹		5 (2.0)
悪寒		5 (2.0)
振戦		4 (1.6)
倦怠感		2 (0.8)
関節痛		1 (0.4)
錯乱		1 (0.4)

例数(%)

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

記載されている薬剤のご使用にあたっては電子化された添付文書をご参照ください。

イムデトラ投与中に副作用が発現した場合の休薬、中止基準及び投与再開時の注意点についてはDIページをご参照ください。

症例紹介

症例1 イムデトラ投与後にGrade 1のCRSを発症／デキサメタゾン投与症例

患者背景

年齢、性別	60歳台、男性
診断	小細胞肺癌(再発)
診断時の病期	Stage III
ECOG PS	1
既往歴・合併症	ドライスキン、高尿酸血症、高血圧 早期大腸癌(内視鏡的粘膜切除術)

治療歴

一次治療：X-2年2月～5月 抗腫瘍効果判定：PR

薬剤	投与期間
シスプラチン 160mg	X-2年2月～5月
エトポシド 210mg	X-2年2月～5月

二次治療：X-2年10月～X年1月 抗腫瘍効果判定：PR

薬剤	投与期間
アムルピシン 80mg	X-2年10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(2回目投与後のday 10にGrade 1)
- ・デキサメタゾンを投与し、day 12に回復。day 16にイムデトラの3回目の投与

day	1	...	9	10	11	12	...	16	30	44	58	72	86	100	115	127	143	157	171	184	199	212	226	240	255	268	283	296	
Cycle	C1								C2		C3		C4		C5		C6		C7		C8		C9		C10		C11		
イムデトラ投与(↑:1mg、↑:10mg)	↑		↑					↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
CRS Grade				G1	G1	G1																							
症 状				← 解熱 発熱(38℃以上) →																									
対 処 薬					○	○	○																						
腫瘍縮小効果														PR															PR

デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムはCRS治療においては国内未承認

CRS発症例における臨床経過と対処方法

イムデトラの2回目投与の翌日にGrade 1のCRSが発現

症状 38℃以上の発熱(低血圧及び低酸素症は認められなかった)

対処法 アセトアミノフェン(CRS発現当日)、デキサメタゾン(CRS発現の翌日)

臨床経過

9日目：2回目のイムデトラ投与(10mg)

デキサメタゾンの前投与とイムデトラ投与後の輸液を実施

10日目：(38℃以上の)発熱

アセトアミノフェン 400mgを12日目まで経口投与したが、効果は不十分であった

低血圧及び低酸素症は認められなかった

イムデトラによるGrade 1のCRSと判定

11日目：デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム9.9mg 静脈内投与

12日目：解熱

16日目：イムデトラの3回目の投与を実施

転帰 回復

本症例のポイント

- CRSによる発熱がイムデトラの2回目投与の翌日に発現
- アセトアミノフェンによる対症療法を実施したがCRS Grade 1が遷延したため、デキサメタゾンを投与した
- デキサメタゾン単回投与でCRS Grade 1は回復し、対処可能であった

症例2 イムデトラ投与初期にGrade 2のCRSを発症／トシリズムブ投与症例

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 80mg/m ²	X-1年2月～4月
エトポシド 100mg/m ²	X-1年2月～4月
デュルバルマブ 1,500mg/body	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
アムルピシン 40mg/m ²	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)
- ・早期にトシリズムブを投与し、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)	○	○							○	100mg											
	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)														○							
	トシリズムブ 520mg 静注(1回)		○																			
腫瘍縮小効果																PR			PR			PD

CRS発症例における臨床経過と対処方法

イムデトラの投与開始1日目にGrade 1のCRSが発現し、2日目にGrade 2に悪化

症状 38℃以上の発熱、悪寒、頻脈
低酸素症(2日目より)、倦怠感(2日目より)

対処法 アセトアミノフェン、ステロイド等(CRS発現当日)、トシリズマブ(翌日)

臨床経過

1日目: イムデトラ 1mg投与(前投薬 デキサメタゾン 8mg)
午後1時: イムデトラ投与終了
午後10時: (イムデトラ投与終了9時間後) Grade 1の発熱が出現
アセトアミノフェン 500mg、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム 500mg投与

2日目: 午前7時: 解熱
午後4時: Grade 1の発熱が出現
ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム 100mg投与
午後6時: 低酸素症が出現し、Grade 2のCRSが出現
トシリズマブ 520mg(8mg/kg)投与
午後9時: 解熱

6日目: 低酸素症、頻脈が改善
8日目: イムデトラ 10mg投与(前投薬 デキサメタゾン 8mg)

転帰 回復

本症例のポイント

- CRSがイムデトラの初回投与日(day 1)に発現
- Grade 1でステロイドを投与し、一時軽快するも再度増悪を認めた
- Grade 2と判断後、トシリズマブを投与することでCRSの改善を認めた

監修医コメント

イムデトラによるCRSは次のような特徴があります。

- ✓ 投与早期に起こることが多い
- ✓ 随伴症状としては発熱が最も多い
- ✓ 治験でのGrade 3以上は1例のみであった

- CRS対応において重要なことは、重症化を防ぐことです。
- そのためには、早期発見、早期対応が鍵となります。
- 早期発見のためには、連携と教育が重要です。



病棟看護師/病棟薬剤師を中心とした
メディカルスタッフとの連携



患者と患者家族への教育

- 具体的な対応策としては、適正使用ガイドではGrade 1よりデキサメタゾン(経口8mg、静注9.9mg又は同等薬)を、Grade 2よりトシリズマブ(8mg/kg静脈内投与)の投与を検討することが推奨されています。
- 治験では、Grade 2以上のCRSに対してまずは副腎皮質ホルモン剤により治療されている例が多く、トシリズマブは7例(5%)で使用されており、全例でCRSの回復が認められました。
- 重症化を防ぐためにも、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブの使用はためらわないことが重要です。
- イムデトラによるCRSは、治験において投与中止に至ったケースは報告されていませんが、適切に備えることが重要です。

イムデトラによる神経学的事象(ICANSを含む)発現時の

神経学的事象(ICANS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

イムデトラ点滴静注用 ICANS*1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氣的な痙攣発作、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: 18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)

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

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

臨床試験における発現状況

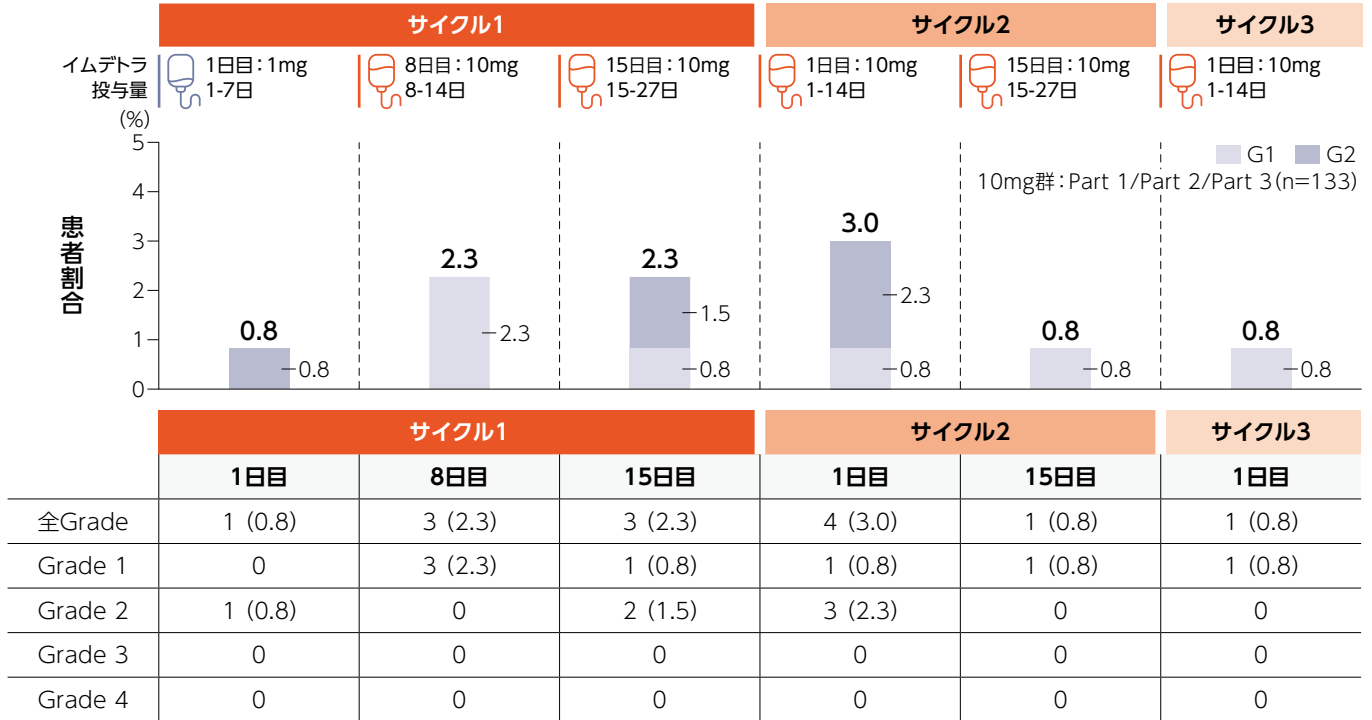
● 国際共同第II相試験 (DeLLphi-301試験/20200491試験)

三次治療以降

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)



例数(%)

神経学的事象 (ICANSを含む) の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)

例数	全体集団: 10mg群			
	Part 1/Part 2		Part 3	
	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

神経学的事象(ICANSを含む)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)

	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(%)

Grade 2以上かつ重篤な神経学的事象(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

● 国際共同第Ⅲ相試験(DeLLphi-304試験/20210004試験)

二次治療

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:2025年1月29日

国際共同第Ⅲ相試験(DeLLphi-304試験/20210004試験)、安全性解析対象

神経学的事象(ICANSを含む)のGrade	全Grade	Grade 2以上
神経学的事象(ICANSを含む)発現患者数	21	10
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)	7.5日 (2.0, 12.0)	5.5日 (2.0, 11.0)
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)	3.0日 (2.0, 7.0)	2.0日 (2.0, 3.0)
事象が消失するまでの期間の中央値(95%CI)	4.0日 (2.0, 7.0)	4.0日 (1.0, 7.0)

神経学的事象(ICANSを含む)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:2025年1月29日

国際共同第Ⅲ相試験(DeLLphi-304試験/20210004試験)、安全性解析対象

	イムデトラ群	標準治療群
	252例	244例
神経学的事象(ICANSを含む)	21 (8.3)	14 (5.7)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	15 (6.0)	2 (0.8)
筋力低下	2 (0.8)	10 (4.1)
失語症	2 (0.8)	0
認知障害	2 (0.8)	0
けいれん	1 (0.4)	4 (1.6)
記憶障害	1 (0.4)	1 (0.4)
脳浮腫	0	1 (0.4)
複視	0	1 (0.4)
聴力低下	0	1 (0.4)

有害事象名はMedDRA ver.27.1を用いてコード化しました。

例数(%)

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

記載されている薬剤のご使用にあたっては電子化された添付文書をご参照ください。

イムデトラ投与中に副作用が発現した場合の休薬、中止基準及び投与再開時の注意点についてはDIページをご参照ください。

症例紹介

症例3 イムデトラ投与後にGrade 1のICANSを発症した症例

患者背景

年齢、性別	60歳台、男性
診断	小細胞肺癌(再発)
診断時の病期	Stage III
ECOG PS	1
既往歴・合併症	変形性膝関節症、過呼吸症候群、放射線食道炎、放射線肺臓炎、胆嚢腺筋腫症、咳嗽、便秘、貧血、脊柱管狭窄症、腫瘍痛、低血圧、蛋白尿、腸管運動の異常

治療歴

一次治療: X-1年11月～X年2月 抗腫瘍効果判定: PR

薬剤	投与期間
シスプラチン 80mg/m ²	X-1年11月～X年2月
エトポシド 100mg/m ²	X-1年11月～X年2月

二次治療: X年6月～X年10月 抗腫瘍効果判定: PR

薬剤	投与期間
アムルピシン 40mg/m ²	X年6月～X年7月
アムルピシン 35mg/m ²	X年8月～X年10月

ICANSの臨床経過

- ・三次治療としてイムデトラを投与開始
- ・day 9にGrade 1のICANSを発症
- ・ICANSに対しては薬物療法は実施せず症状改善

day	1	...	8	9	10	11	...	16	30	45	58	72	86	100	114	128	142	156	170	184	...	213
Cycle	C1								C2		C3		C4		C5		C6		C7			
イムデトラ投与(↑:1mg、↑:10mg)	↑		↑					↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
ICANS Grade				G1	G1	G1																
症 状				書字障害			回復															
				注意力低下			回復															
腫瘍縮小効果										SD			PR			PR			PR			PD

ICANS発症例における臨床経過と対処方法

イムデトラの投与開始から9日目(Cycle 1)にGrade 1のICANSが発現

症状 書字障害、注意力の低下

臨床経過

4日目:有意な有害事象としなかったが、「食事を摂ったことを忘れている」、「時間がわからない」といった症状あり

8日目:2回目のイムデトラ投与(10mg)

デキサメタゾンの前投与とイムデトラ投与後の輸液を実施

9日目:未明に足に力が入らず転倒

午前書字障害と注意力の低下(予約をせずに風呂に入ろうとする)が発現、38℃の発熱もあり

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群ICE評価法

100-10の計算が出来ない、「今日は雨です」といった文章の簡単な漢字を間違える、

今日の日にちを正確に言えない→ICEスコア7点Grade 1

Grade 1のICANSと判定 頭部CTでは異常なし

10日目:前日の症状は改善しICEスコア10点に回復

12日目:症状は完全に改善と判断

16日目:イムデトラの3回目の投与を実施

転帰 回復

本症例のポイント

- ICANSがCycle 1に発現(ICE評価法にてGrade 1と判定)
- ICANSの臨床症状として書字障害、注意力低下が生じた
- ICANSに対しては薬物療法は実施せず、1日で症状は改善した

監修医コメント

イムデトラによるICANSは次のような特徴があります。

- ✓ 注意力の低下、失語症、識字障害等、多様な症状が認められる
- ✓ 治験では神経学的事象(ICANSを含む)として9.8%に認められた
- ✓ 治験ではGrade 3以上は認められなかった

- ICANS対応においては、早期発見、早期対応が鍵となります。
- 早期発見のためには、連携と教育が重要です。



入院中

病棟看護師/病棟薬剤師を中心とした
メディカルスタッフとの連携



退院時

患者と患者家族への教育

- ICANSによる症状は気づきにくいいため、まずはICANSで起こる症状を理解することが重要です。
- 患者さん自身も気づきにくいいため、患者家族への教育が非常に重要です。

休薬期間と再開時の用量

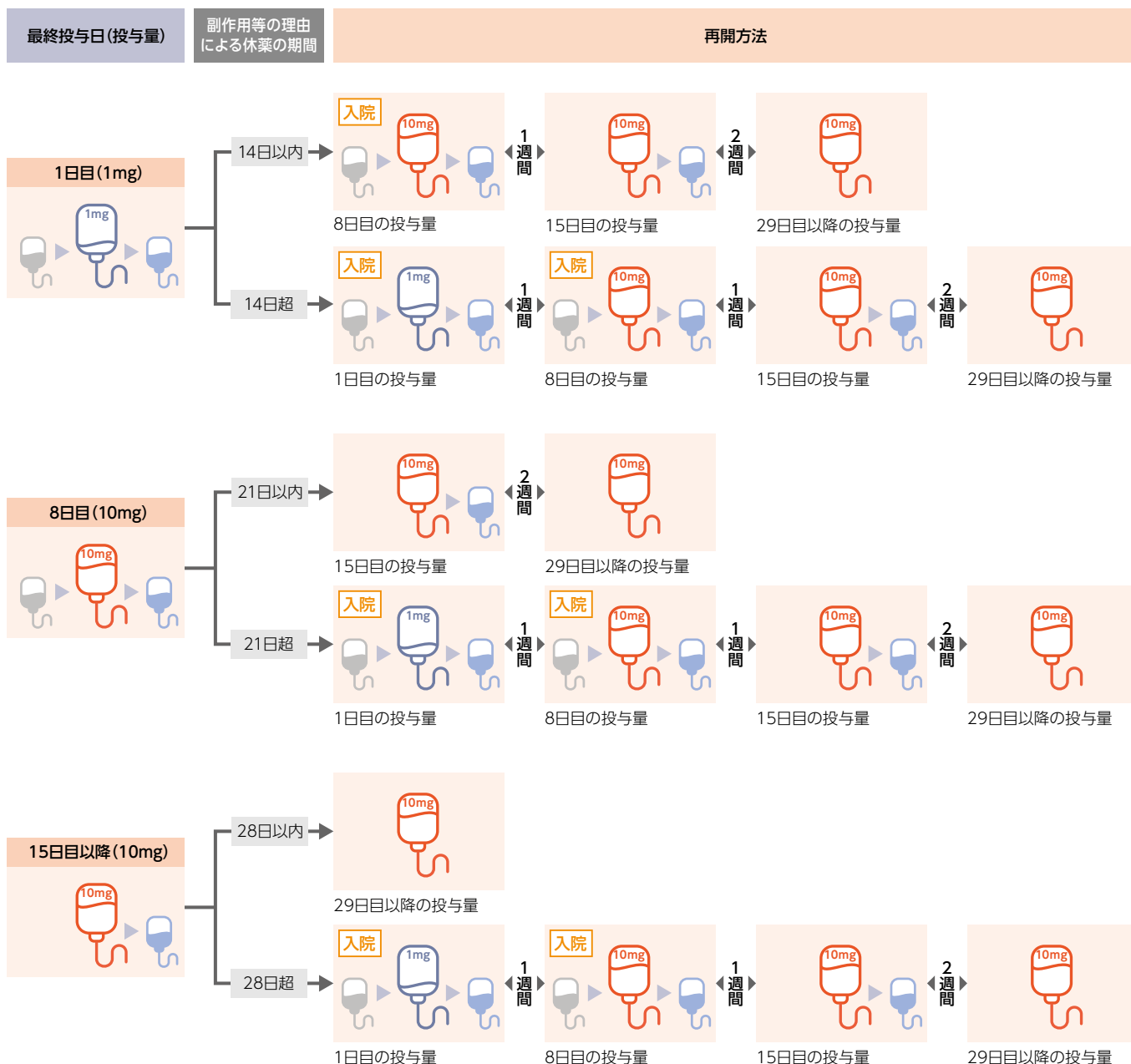
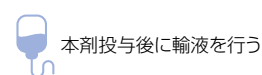
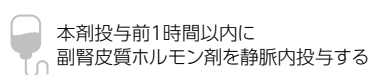
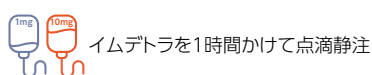
副作用等の理由による休薬後に本剤を再開する場合の用量は、下表を参考に投与してください。投与再開後の投与スケジュールは、用法・用量に準じてください。

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)}

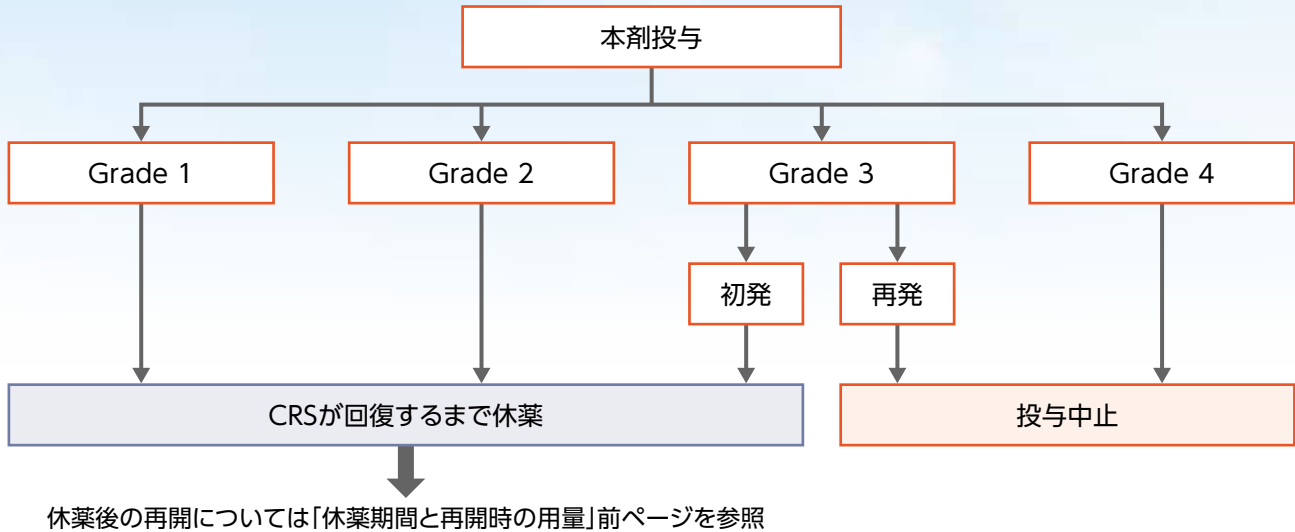
注1) 本剤投与前1時間以内に副腎皮質ホルモン剤を静脈内投与すること。

注2) 本剤投与後に輸液を行うこと。

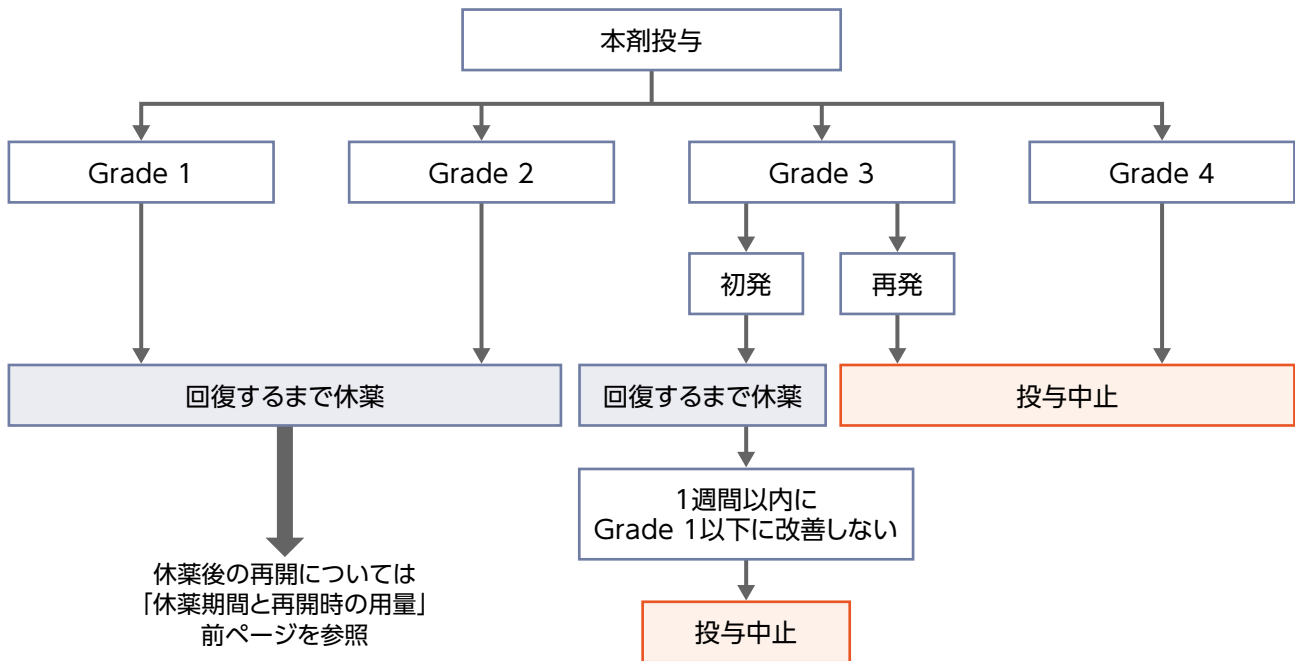
副作用等の理由による休薬後の本剤再開方法



CRS発現時の対処方法(Grade別)



ICANS発現時の対処方法(Grade別)



サイトカイン放出症候群(CRS) 対応マニュアル

静岡県立静岡がんセンター

2026年2月時点

サイトカイン放出症候群(CRS) 対応マニュアルより一部抜粋

ASTCTのGrade	CTCAEのGrade	治療	対応
Grade 1 発熱(38.0℃以上) 低血圧:なし 低酸素症:なし	Grade 1 全身症状の有無は問わない発熱	1. 解熱剤 ・初回の発熱時はアセトアミノフェンで対応する。 2. ステロイド療法 ・デキサメタゾン8~20mg/日投与を考慮する。(内服は8~20mg/日、静注は6.6~16.5mg/日) ・ICANS合併時はステロイドを投与開始することを強く推奨する。 ※抗サイトカイン療法 ・NCCNのCRSのガイドラインでは、3日以上持続するCRS、65歳以上の患者、併存疾患のある患者、重大な症状がある患者:トシリズマブ*18mg/kgを1時間かけて静脈内投与(1回800mgを超えない)する。	・好中球減少など、感染症の可能性を否定できない場合においては、 ①血液培養採取等の感染症の有無を評価する検査を検討する、 ②感染症を否定し得るまでは広域スペクトルの抗菌剤の投与を検討する。 ・解熱剤や補液などの支持療法を実施する。 ・ICANSの綿密なモニタリングを実施する(ICEスコア)。 ※解熱剤+ステロイドを使用して改善しない場合は、Grade 2の対応となりトシリズマブの投与になることを念頭においておくこと!
Grade 2 発熱(38.0℃以上) 低血圧:あり 昇圧剤を使用しない 低酸素症:あり 低流量(≤6L/分)	Grade 2 輸液に反応する低血圧 又は <40%の酸素投与に反応する低酸素症	1. 抗サイトカイン療法 ・Grade 1を参考にステロイド療法実施後、1時間経過して反応が得られない場合トシリズマブ*1(体重30kg以上の場合:8mg/kg)を1時間かけて静脈内投与(1回800mgを超えない)する。8時間以上経過後にトシリズマブの再投与を考慮する(24時間以内に最大2回まで)。 2. ステロイド療法 ・トシリズマブ投与後、低血圧が持続する場合は、以下の量のデキサメタゾンの12~24時間ごとの投与を考慮する。(内服は8mg/回、静注は6.6mg/回) ・ICANS合併時はステロイドを投与開始することを強く推奨する。	・好中球減少など、感染症の可能性を否定できない場合においては、 ①血液培養採取等の感染症の有無を評価する検査を検討する、 ②感染症を否定し得るまでは広域スペクトルの抗菌剤の投与を検討する。 ・必要に応じて心電図、SpO2モニタリングを実施する。 ・低血圧の場合は、下肢挙上した上で500~1000mLの生理食塩水注を全開投与する。 ・必要に応じて酸素投与(2~5Lカニューラ:FiO2 40%未満)を実施する。 ・ICANSの綿密なモニタリングを実施する(ICEスコア)。 ・CRSのみの場合は、Grade 2までは一般病棟で管理する。 ・CRSに加えてICANSを疑う症状がある場合には、ICUでの治療を考慮する。
Grade 3 発熱(38.0℃以上) 低血圧:あり 1種類の昇圧剤を必要とする(バンプレッシン*3併用可) 低酸素症:あり 高流量(>6L/分) 経鼻酸素、フェイスマスク、ベンチューリマスを必要とする	Grade 3 昇圧剤単剤で管理できる低血圧 又は ≥40%の酸素投与を要する低酸素症	1. 抗サイトカイン療法 ・トシリズマブ*1(体重30kg以上の場合:8mg/kg、体重30kg未満の場合:12mg/kg)を1時間かけて静脈内投与(1回800mgを超えない)する。8時間以上経過後にトシリズマブの再投与を考慮する(24時間以内に最大2回まで)。 2. ステロイド療法 ※トシリズマブと併用 ・デキサメタゾン6.6~16.5mg 静注/6時間ごとに投与する。 ※静注の場合、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとしての投与量 効果がない場合は、メチルプレドニゾン1000mg/日 静注 3日間の開始を検討する(バルス療法)。 Grade 3以上ではトシリズマブとステロイドを併用するが、トシリズマブは病棟への取り寄せに時間を要するため、投与の順序はステロイド→トシリズマブの順を推奨する。	・ICUでの治療管理することを考慮する。(最終的には担当医判断で良い)心電図・SpO2モニタリングを実施する。 ・好中球減少など、感染症の可能性を否定できない場合においては、 ①血液培養採取等の感染症の有無を評価する検査を検討する、 ②感染症を否定し得るまでは広域スペクトルの抗菌剤の投与を検討する。 ・低血圧の場合は、下肢挙上した上で500~1000mLの生理食塩水を全開投与する。補液負荷でも低血圧が持続する場合は、昇圧剤(ノルアドレナリン*2)投与を検討する。 ・必要に応じて酸素投与(6~7Lフェイスマスク、8L以上はリザーバマスク) ・心臓エコーの実施を検討する。 ・必要に応じて補液を行う。 ・ICANSの綿密なモニタリングを実施する(ICEスコア)。
Grade 4 発熱(38.0℃以上) 低血圧:あり 2種類の昇圧剤を必要とする(バンプレッシンを除く) 低酸素症:あり 陽圧換気(CPAP、BiPAP、挿管など)を必要とする	Grade 4 生命を脅かす 又は 緊急処置を要する	Grade 3と同様の抗サイトカイン療法、ステロイド療法を行う。	・ICUでの治療管理を行う。 ・基本的にGrade 3と同様の対応を行っていくが、より全身状態、循環動態が不良であるため、容体に依りて適宜機械的換気及び腎代替療法を検討する。また、心臓エコーやHPSの評価を行う(フィブリノーゲンやトリグリセリド)。

*1 トシリズマブ(アクテムラ®)の調製法については、投与マニュアルを参照

*2 ノルアドレナリンの開始時の組成
ノルアドレナリン(1mg/mL)5A+生食45mL 計50mL(0.1mg/mL)を3~5mL/hrで開始
平均血圧(最低血圧+(最高血圧-最低血圧)÷3)65mmHgを目安に1~2mLずつ増減
最大10mL/hrまで

*:ステロイドはCRS治療においては国内未承認

*3 バンプレッシン0.03単位/minの併用を検討する基準

ノルアドレナリン10mL/hrまで増量しても平均血圧が保持できない場合
バンプレッシン(20単位/mL)2A+生食38mL(1単位/mL)を1.8mL/hrで開始

重症度	毒性	治療
Grade 1	支持療法のみを必要とする、軽度の症状(例:発熱、嘔気、疲労、頭痛、筋肉痛、倦怠感など)	〈対症療法〉 (発熱に対するアセトアミノフェン投与等) 〈ステロイド〉 ・デキサメタゾン4mg~10mg(又は同等の薬剤)の単回投与を検討する。
Grade 2	積極的な治療を要する、中等度の症状 ・低酸素:経鼻の酸素吸入(FiO ₂ 40%未満、5L/min)が必要な場合 ・低血圧:昇圧薬を要さない程度の低血圧(補液に反応する場合)	〈対症療法〉 (発熱に対するアセトアミノフェン投与等) ・室内気での酸素飽和度が90%未満の場合は酸素補給(低流量[6L/分以下]鼻カニューレ又はblow-by) ・収縮期血圧が85mmHg未満の場合はIV輸液。持続性頻脈(>120bpm等)も低血圧に対する介入の必要性を示唆する。 〈ステロイド〉 ・デキサメタゾン4mg~10mg(又は同等の薬剤)の単回投与を検討する。
Grade 3	積極的な治療を要する、高度の症状 ・低酸素:マスク換気以上の酸素吸入(FiO ₂ 40%以上)が必要とされる場合 ・低血圧:持続的な昇圧薬を要する低血圧	〈トシリズマブ〉 ・トシリズマブ8mg/kgを1時間以上かけて点滴静注(800mgを超えないこと) ・輸液負荷及び、より高濃度の酸素吸入に反応しない場合は、必要に応じてトシリズマブを8時間ごとに投与 〈ステロイド〉 ・デキサメタゾン10mgを6時間ごとに静脈内投与 ・Grade 1以下に回復するまでデキサメタゾンの投与を継続し、回復後は速やかに臨床症状を観察しながら漸減 治療開始後24時間以内に改善が認められない場合は、Grade 4に準じて対応
Grade 4	生命を脅かす症状 ・呼吸不全:人工呼吸を要する ・集中管理を要する低血圧など	〈トシリズマブ〉 ・Grade 3の投与に従う 〈ステロイド〉 ・デキサメタゾン10mgを6時間ごとに静脈内投与 ・既にデキサメタゾン10mgの投与を行っている場合には、mPSL500mgを12時間おきに3日間、250mgを12時間おきに2日間、125mgを12時間おきに2日間、60mgを12時間おきに2日間、Grade 1に改善するまで投与する。もし上記経過中に改善しない場合は、1000mgの投与を検討する。

指示セット

- ・**バイタル測定頻度**
投与後48時間までモニター装着
投与後24時間まで3時間ごと
投与後24~48時間まで6時間ごと
- ・**注意すべきCRS/ICANSに関連した症状**
顔面紅潮
全身の発赤・発疹
急速に悪化する悪心・嘔吐
見当識障害(年月日、入院している場所)
形態認知障害(体温計が指差しできない等)
- ・**Dr. コール基準**
上記CRS/ICANSに関連した症状が出現
38℃以上の発熱
収縮期血圧 ≥180 or ≤90mmHg
SpO₂ ≤93% r.a
- ・**CRS/ICANS発現時のバイタル測定頻度**
- ・**低酸素、低血圧時の対処方法 など**

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)

IMDELTRA[®]

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り、サイトカイン放出症候群では死亡に至った例も報告されているので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。

1.2.1 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]

1.2.2 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ドス等に従い、適切な処置を行うこと。[7.2、8.2、11.1.1参照]

1.2.3 重度の神経学的事象(免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を含む)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ドス等に従い、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)}
	精製白糖 37.1mg	精製白糖 194.4mg
添加剤 (1バイアル中)	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。[1.2.2、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業又は中止すること。

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	回復するまで休業する。
	Grade 3	・回復するまで休業する。 ・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	回復するまで休業する。
	Grade 3	・回復するまで休業する。 ・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日間以上休業する。 ・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日間以上休業する。 ・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業する。 ・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業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	休業期間	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。[1.2.1、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。[1.2.2、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、

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。[1.2.3、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。[1.2.3、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、 キノジン、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(55.1%)

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ス等に従い、本剤の投与を中止、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]

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(5.7%)、筋力低下(1.6%)、失語症(0.3%)、意識レベルの低下(0.3%)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ドス等に従い、本剤の投与を中止、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]

11.1.3 血球減少

貧血(17.7%)、好中球減少症(7.0%)、リンパ球減少症(6.8%)、白血球減少症(3.6%)、血小板減少症(3.6%)、発熱性好中球減少症(0.3%)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			肺炎、カンジダ感染、膀胱炎、感染、中耳炎
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(26.2%)	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(24.4%)	頭痛	神経毒性、振戦
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害	悪心	便秘	
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

	15%以上	5%以上～15%未満	5%未満
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(24.7%)、疲労	無力症	注射部位発疹
臨床検査		ALT増加、体重減少、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やかに攪拌し、溶解すること。

表1 本剤溶解液の調製に必要な注射用水量

販売名	溶解に必要な注射用水量(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(ポリエチレン、ポリプロピレン)製の輸液バッグを使用すること。PVC、ポリオレフィン(ポリエチレン、ポリプロピレン)、ポリブタジエ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に緩やかに攪拌する。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に緩やかに攪拌する。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DII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。

2026年3月改訂(第5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



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