

規制区分：生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注2)}
貯法：遮光、2～8℃保存
使用期限：包装に表示の使用期限
内に使用すること

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1^{注1)} ヒト化モノクローナル抗体

テセントリク[®]点滴静注840mg

テセントリク[®]点滴静注1200mg

TECENTRIQ[®]

アテゾリズマブ(遺伝子組換え) 注

	テセントリク 点滴静注840mg	テセントリク 点滴静注1200mg
承認番号	30100AMX00261	23000AMX00014
薬価収載	薬価基準未収載	2018年4月
販売開始		2018年4月
効能追加	—	2019年8月
用法・用量追加	—	2019年11月
国際誕生	2016年5月	



【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。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。

【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

*【組成・性状】

販 売 名		テセントリク点滴静注 840mg	テセントリク点滴静注 1200mg
成 分 ・ 含 有 量 (1バイアル中)	内 容 量	14.0mL	20.0mL
	有効成分	アテゾリズマブ(遺伝子 組換え) ^{注3)} 840mg	アテゾリズマブ(遺伝子 組換え) ^{注3)} 1200mg
	添 加 物	L-ヒスチジン43.4mg、 氷酢酸11.5mg、精製白 糖575.1mg、ポ ^レ リソ ルベ ^ー ト20 5.6mg	L-ヒスチジン62.0mg、 氷酢酸16.5mg、精製白 糖821.6mg、ポ ^レ リソ ルベ ^ー ト20 8.0mg
剤 形		注射剤(バイアル)	
性 状		澄明～乳白光を呈する無色～帯褐黄色の液	
pH		5.5～6.1	
浸 透 圧 比		0.45～0.80	

注3) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

*【効能・効果】

<テセントリク点滴静注1200mgの場合>

○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

○進展型小細胞肺癌

<テセントリク点滴静注840mgの場合>

○PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

1. 化学療法未治療の扁平上皮癌の患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

進展型小細胞肺癌

臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

- * PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

1. 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

2. PD-L1を発現した腫瘍浸潤免疫細胞の占める割合について、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称: *c-erbB-2*)

**【用法・用量】

化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ(遺伝子組換え)として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合

通常、成人にはアテゾリズマブ(遺伝子組換え)として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

進展型小細胞肺癌患者の場合

カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ(遺伝子組換え)として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者の場合

パクリタキセル(アルブミン懸濁型)との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ(遺伝子組換え)として1回840mgを60分かけて2週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ※ 1. 化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、併用する他の抗悪性腫瘍剤は【臨床成績】の項の内容を熟知し選択すること。
2. 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、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。
3. 進展型小細胞肺癌において、カルボプラチン及びエトポシドとの併用に際しては【臨床成績】の項の内容、特に、併用する抗悪性腫瘍剤の用法・用量を十分に理解した上で投与すること。
- ※ 4. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び進展型小細胞肺癌の場合、投与時には本剤20mLを注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約250mLに添加し、点滴静注する。
- ※ 5. PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌の場合、投与時には本剤14mLを注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約250mLに添加し、点滴静注する。
6. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患等の呼吸器障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	Grade 2(AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍の増加)が5日を超えて継続する場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上(AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加)の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
睚炎	・ Grade 3以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値 ・ Grade 2又は3の睚炎	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性の睚炎	本剤を中止する。
内分泌障害	Grade 3以上の高血糖	血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。
	・ 症候性の甲状腺機能低下症 ・ 症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値0.1mU/L未満の無症候性の甲状腺機能亢進症	左記の状態が回復するまで、本剤を休薬する。
	Grade 2以上の副腎機能不全	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。

副作用	程度	処置
内分泌障害	・ Grade 2又は3の下垂体炎 ・ Grade 2又は3の下垂体機能低下症	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	・ Grade 4又は再発性の下垂体炎 ・ Grade 4又は再発性の下垂体機能低下症	本剤を中止する。
脳炎、髄膜炎	全Grade	本剤を中止する。
神経障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
	全Gradeのギラン・バレー症候群	本剤を中止する。
重症筋無力症	全Grade	本剤を中止する。
皮膚障害	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
腎炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
筋炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3の再発又はGrade 4の場合	本剤を中止する。
心筋炎	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
眼障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
Infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を50%に減速する。なお、軽快した後30分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。
	Grade 2の場合	投与を中断し、軽快後に投与速度を50%に減速し再開する。
	Grade 3以上の場合	本剤を直ちに中止する。

GradeはNCI-CTCAE(National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者[免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。]
- (2)間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者[間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある(「重要な基本的注意」,「重大な副作用」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も患者の状態を十分に観察すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (2)間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (3)AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (4)甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)等を行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (5)アナフィラキシーを含むInfusion reactionがあらわれることがある。Infusion reactionが認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (6)化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者において、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブ(遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、投与中は定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。

***3. 副作用

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(OAK試験)で本剤が投与された609例(日本人56例を含む)において390例(64.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、疲労87例(14.3%)、悪心53例(8.7%)、食欲減退52例(8.5%)、無力症51例(8.4%)、発熱50例(8.2%)、下痢47例(7.7%)、発疹42例(6.9%)、そう痒症38例(6.2%)等であった。(承認時)

化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(IMpower150試験)で本剤と抗悪性腫瘍剤(カルボプラチン+パクリタキセル+ペバシズマブ(遺伝子組換え))が投与されたB群393例(日本人36例を含む)において286例(72.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢65例(16.5%)、疲労64例(16.3%)、悪心53例(13.5%)、発疹50例(12.7%)、関節痛41例(10.4%)、食欲減退41例(10.4%)、甲状腺機能低下症39例(9.9%)、無力症38例(9.7%)等であった。また、B群の日本人36例において4例(11.1%)に発熱性好中球減少症が認められた。(承認時)

化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(IMpower132試験)で本剤と抗悪性腫瘍剤(カルボプラチン又はシスプラチン+ペメトレキセド)が投与された291例(日本人48例を含む)において214例(73.5%)に副作用が認められた。主な副作用は、無力症47例(16.2%)、貧血43例(14.8%)、悪心39例(13.4%)、ALT(GPT)増加33例(11.3%)、下痢32例(11.0%)、AST(GOT)増加32例(11.0%)、疲労30例(10.3%)等であった。(承認時)

化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(IMpower130試験)で本剤と抗悪性腫瘍剤(カルボプラチン+パクリタキセル(アルブミン懸濁型)(以下、nab-パクリタキセル))が投与された473例において354例(74.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、疲労117例(24.7%)、下痢108例(22.8%)、悪心80例(16.9%)、血小板減少67例(14.2%)、貧血66例(14.0%)、好中球減少64例(13.5%)、食欲減退55例(11.6%)等であった。(承認時)

<進展型小細胞肺癌>

化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験(IMpower133試験)で本剤とカルボプラチン+エトポシドが投与された198例(日本人20例を含む)において128例(64.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、疲労24例(12.1%)、好中球減少23例(11.6%)、食欲減退22例(11.1%)、血小板減少19例(9.6%)、悪心18例(9.1%)、甲状腺機能低下症18例(9.1%)、貧血17例(8.6%)、下痢12例(6.1%)、便秘12例(6.1%)、発疹12例(6.1%)等であった。(承認時)

<PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌>

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(IMpassion130試験)で本剤とnab-パクリタキセルが投与された452例(日本人34例を含む)において368例(81.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、疲労126例(27.9%)、悪心105例(23.2%)、下痢78例(17.3%)、甲状腺機能低下症57例(12.6%)、貧血54例(11.9%)、発疹51例(11.3%)、発熱47例(10.4%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

- 1)間質性肺疾患：間質性肺疾患(2.9%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 2)肝機能障害、肝炎：AST(GOT)増加(4.7%)、ALT(GPT)増加(5.2%)、Al-P増加(1.7%)、 γ -GTP増加(0.7%)、ビリルビン増加(0.4%)等を伴う肝機能障害、肝炎(0.9%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 3)大腸炎、重度の下痢：大腸炎(1.2%)、重度の下痢(1.7%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 4)膵炎：膵炎(0.1%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 5)1型糖尿病：1型糖尿病(0.1%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。
- 6)甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症(7.9%)、甲状腺機能亢進症(2.7%)、甲状腺炎(0.7%)等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

- 7) **副腎機能障害**：副腎機能不全(0.4%)、急性副腎皮質機能不全(0.1%未満)等の副腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 8) **下垂体機能障害**：下垂体炎(0.3%)等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 9) **脳炎、髄膜炎**：脳炎(0.1%)、髄膜炎(0.1%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 10) **神経障害**：末梢性ニューロパチー (3.8%)、多発ニューロパチー (0.4%)、ギラン・バレー症候群(0.2%)等の神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 11) **重症筋無力症**：重症筋無力症(頻度不明^(注4))があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。
- 12) **重度の皮膚障害**：中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明^(注4))、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明^(注4))、多形紅斑(0.2%)等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 13) **腎機能障害**：急性腎障害(0.5%)、腎不全(0.4%)、尿細管間質性腎炎(0.3%)、腎炎(0.2%)等の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 14) **筋炎、横紋筋融解症**：筋炎(0.1%)、横紋筋融解症(0.1%)があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 15) **心筋炎**：心筋炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、胸痛、CK(CPK)上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 16) **Infusion reaction**：アナフィラキシーを含むInfusion reaction(1.7%)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。また、重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 17) **発熱性好中球減少症**：本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベパシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、発熱性好中球減少症(2.8%^(注5))があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満
精神神経系		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、不眠症、錯感覚	意識レベルの低下、回転性めまい、感覚鈍麻、失神
眼		眼乾燥	結膜炎、霧視、流涙増加
消化器	悪心、下痢、食欲減退、便秘、嘔吐	口内炎、腹痛、口内乾燥	消化不良、嚥下障害、リパーゼ増加、アミラーゼ増加
循環器			高血圧、低血圧、頻脈、ほてり、潮紅
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、気道感染、肺炎、鼻出血	鼻炎、発声障害、しゃっくり、胸水、口腔咽頭痛、咯血、低酸素症、鼻閉
皮膚	発疹、そう痒症	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、紅斑	湿疹様皮膚炎、蕁麻疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、乾癬、紅斑性皮疹、寝汗
筋骨格系	関節痛	筋骨格痛、筋肉痛	筋力低下、筋痙攣
泌尿器		高クレアチニン血症	尿路感染、蛋白尿
血液	貧血、好中球減少、血小板減少	白血球減少、リンパ球減少	
代謝		低マグネシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、脱水、高血糖	血中甲状腺刺激ホルモン増加、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低リン酸血症、血中甲状腺刺激ホルモン減少、高カリウム血症
その他	疲労、無力症、発熱	浮腫、体重減少、倦怠感、悪寒、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	腫脹、胸痛、疼痛、過敏症、血中乳酸脱水素酵素増加

注4) 各事象の発現頻度は、OAK試験、IMpower150試験、IMpower132試験、IMpower130試験、IMpower133試験及びIMpassion130試験から集計し、これらの試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。

注5) 発現頻度は、IMpower150試験から集計した。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。また、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一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒトIgGは胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGはヒト乳汁中に排出されることが知られている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 適用上の注意

- (1)調製時：
- 1)調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。
 - 2)調製時は静かに転倒混和すること。
 - 3)用時調製し、調製後は速やかに使用すること。
- (2)投与時：
- 1)0.2又は0.22μmのインラインフィルターを使用すること。
 - 2)点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注はしないこと。
 - 3)他剤との混注をしないこと。

8. その他の注意

- (1)国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- (2)カニクイザルに本剤50mg/kgを週1回、26週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経周期異常が認められたとの報告がある。

＊【薬物動態】

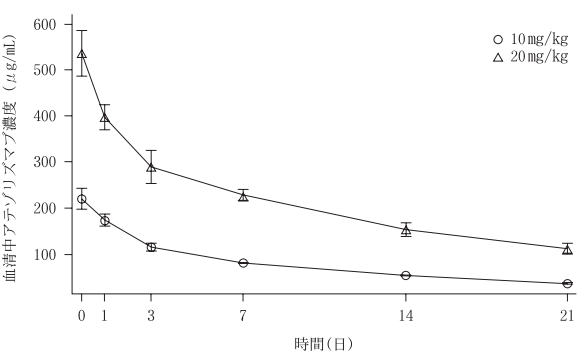
1. 血中濃度

(1)単回投与（日本人における成績）¹⁾

日本人の進行固形癌患者3例ずつに本剤10又は20mg/kg^{注6)}を90分(±15分)間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。両用量群の全身クリアランスは同程度の値を示し、分布容積はほぼ血漿容量に相当した。

注6)承認された用法・用量：1200mgを3週間間隔又は840mgを2週間間隔で60分かけて点滴静注

単回投与時の血清中濃度推移(各用量N=3、平均値±標準偏差)



単回投与時の薬物動態パラメータ(各用量N=3、平均値±標準偏差)

投与量 (mg/kg)	C _{max} [*] (μg/mL)	AUC _{inf} (μg・day/mL)	V _{ss} (L)	CL (L/day)	t _{1/2} (day)
10	220±21.9	2290±101	3.72±1.14	0.236±0.0572	11.7±0.969
20	536±49.4	6630±668	3.82±0.718	0.213±0.0609	13.0±1.32

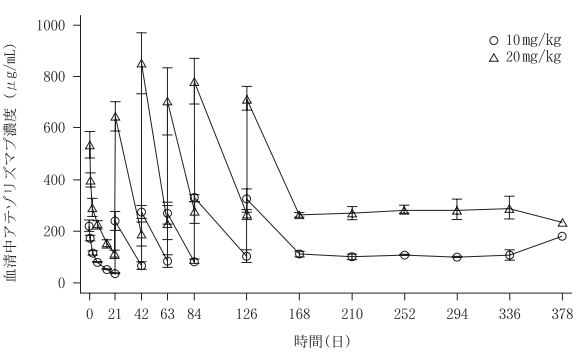
*C_{max}：初回投与時(Cycle1 Day1)の投与後30分の採血

(2)反復投与（日本人における成績）¹⁾

日本人の進行固形癌患者3例ずつに本剤10又は20mg/kg^{注6)}を3週間間隔で90分(±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分(±10分)に短縮可能)間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。蓄積係数の平均値は1.25～3.06であった。

注6)承認された用法・用量：1200mgを3週間間隔又は840mgを2週間間隔で60分かけて点滴静注

反復投与時の血清中濃度推移
(各用量N=1～3、平均値±標準偏差)



(3)反復投与（日本人における成績）²⁾

非小細胞肺癌患者613例(日本人患者56例)を対象に本剤1200mgを3週間間隔で60分(±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分(±10分)に短縮可能)間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。(1サイクル：21日)

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度(平均値±標準偏差(例数))

サイクル	採血時点	血清中濃度(μg/mL)
Cycle1 Day1	投与30分後	452±107(N=56)
Cycle2 Day1	投与前	98.2±32.4(N=46)
Cycle3 Day1	投与前	162±40.8(N=40)
Cycle4 Day1	投与前	188±55.6(N=35)
Cycle8 Day1	投与前	224±99.1(N=18)

(4)反復投与（日本人における成績）³⁾

乳癌患者451例(日本人患者34例)を対象に本剤840mgを2週間間隔で60分(±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、2回目以降30分(±10分)に短縮可能)間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。(1サイクル：28日)

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度(平均値±標準偏差(例数))

サイクル	採血時点	血清中濃度(μg/mL)
Cycle1 Day1	投与30分後	411±98.9(N=34)
Cycle2 Day1	投与前	178±67.5(N=32)
Cycle3 Day1	投与前	264±95.0(N=32)
Cycle4 Day1	投与前	293±116(N=29)
Cycle8 Day1	投与前	316±162(N=17)

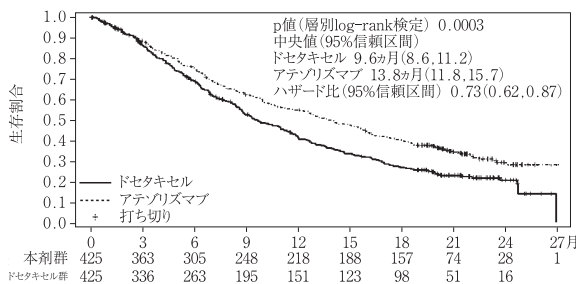
＊ ＊ 【臨床成績】

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

1. 国際共同第Ⅲ相臨床試験(OAK試験)⁴⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴^{注7)}のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1225例(本剤群613例、ドセタキセル群612例)を対象に、本剤とドセタキセルとの有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤1200mg又はドセタキセル75mg/m²を3週間間隔で点滴静注した。最初にランダム化された850例(日本人64例を含む)の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]：0.73[0.62, 0.87]、P=0.0003[層別log-rank検定])、中央値[95%信頼区間]は本剤群で13.8[11.8, 15.7]カ月、ドセタキセル群で9.6[8.6, 11.2]カ月であった。注7)EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

OAK試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線(全患者集団)

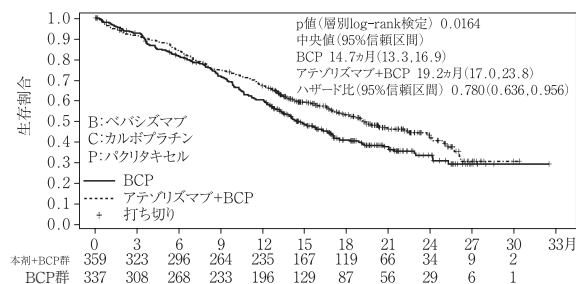


2. 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IMpower150試験)⁵⁾

化学療法歴のない^{注8)}、扁平上皮癌を除く切除不能進行・再発の非小細胞肺癌患者1202例(日本人93例を含む)を対象に、本剤1200mgと他の抗悪性腫瘍剤(カルボプラチン+パクリタキセル[A群、402例]、又はカルボプラチン+パクリタキセル+ペバシズマブ(遺伝子組換え)[B群、400例]の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法(カルボプラチン+パクリタキセル+ペバシズマブ(遺伝子組換え)[C群、400例])と比較する第Ⅲ相試験を実施した^{注9)}。2018年1月22日の中間解析の結果、EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者を除く1045例(日本人67例を含む)のITT-WT集団において、本剤併用群(B群359例)で対照群(C群337例)と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]:0.780[0.636, 0.956]、P=0.0164[層別log-rank検定]、有意水準両側0.0184)、中央値[95%信頼区間]は本剤併用群B群で19.2[17.0, 23.8]カ月、対照群C群で14.7[13.3, 16.9]カ月であった。なお、本剤併用群(A群349例)は対照群C群と比較して全生存期間において有意な延長は認められなかった。また、日本人患者におけるITT-WT集団の全生存期間の中央値[95%信頼区間]は、本剤併用群(B群32例)で19.8[14.1, 24.2]カ月、対照群(C群14例)で推定不能[13.2, 推定不能]であった(ハザード比[95%信頼区間]:1.311[0.498, 3.446])。注8)EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者では、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注9)本剤1200mg、カルボプラチンAUC 6、パクリタキセル200mg/m²、ペバシズマブ(遺伝子組換え)15mg/kgを3週間間隔で4又は6サイクル投与後、本剤及びペバシズマブ(遺伝子組換え)を3週間間隔で投与した。

IMpower150試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線(ITT-WT集団)

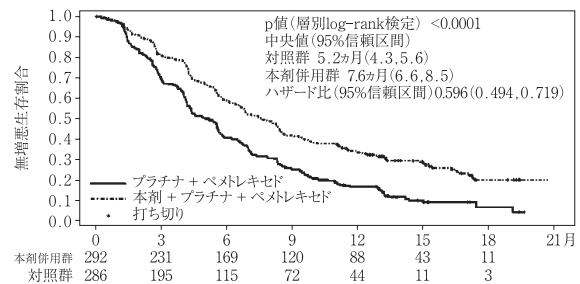


3. 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IMpower132試験)⁶⁾

化学療法歴のない、扁平上皮癌を除く、EGFR遺伝子変異陰性及びALK融合遺伝子陰性の切除不能進行・再発の非小細胞肺癌患者578例(日本人101例を含む)を対象に、本剤1200mgと他の抗悪性腫瘍剤(カルボプラチン又はシスプラチン+ペメトレキセド[本剤併用群292例])の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法(カルボプラチン又はシスプラチン+ペメトレキセド[対照群286例])と比較する第Ⅲ相試験を実施した^{注10)}。全患者集団において、本剤併用群で対照群と比較して主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]:0.596[0.494, 0.719]、P<0.0001[層別log-rank検定])、中央値[95%信頼区間]は本剤併用群で7.6[6.6, 8.5]カ月、対照群で5.2[4.3, 5.6]カ月であった。

注10)本剤1200mg、カルボプラチンAUC 6又はシスプラチン75 mg/m²、ペメトレキセド500mg/m²を3週間間隔で4又は6サイクル投与後、本剤及びペメトレキセドを3週間間隔で投与した。

IMpower132試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(全患者集団)



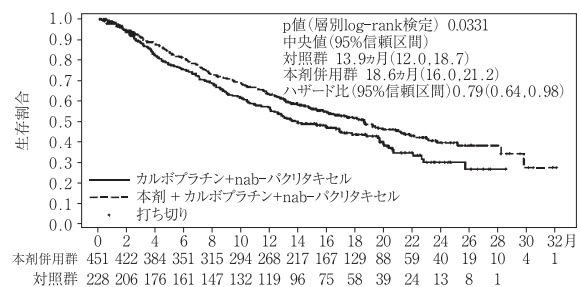
4. 海外第Ⅲ相臨床試験 (IMpower130試験)⁷⁾

化学療法歴のない^{注11)}、扁平上皮癌を除く切除不能進行・再発の非小細胞肺癌患者724例を対象に、本剤1200mgと他の抗悪性腫瘍剤(カルボプラチン+nab-パクリタキセル[本剤併用群484例])の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法(カルボプラチン+nab-パクリタキセル[対照群240例])と比較する第Ⅲ相試験を実施した^{注12)}。中間解析の結果、EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者を除く679例のITT-WT集団において、本剤併用群(451例)で対照群(228例)と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]0.791[0.637, 0.982]、P=0.0331[層別log-rank検定]、有意水準両側0.0425)、中央値[95%信頼区間]は本剤併用群で18.6[16.0, 21.2]カ月、対照群で13.9[12.0, 18.7]カ月であった。

注11)EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者では、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注12)本剤1200mg及びカルボプラチンAUC 6を各サイクルの1日目に、nab-パクリタキセル100mg/m²を各サイクルの1、8、15日目に3週間間隔で4又は6サイクル投与後、本剤を3週間間隔で投与した。

IMpower130試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線(ITT-WT集団)



<進展型小細胞肺癌>

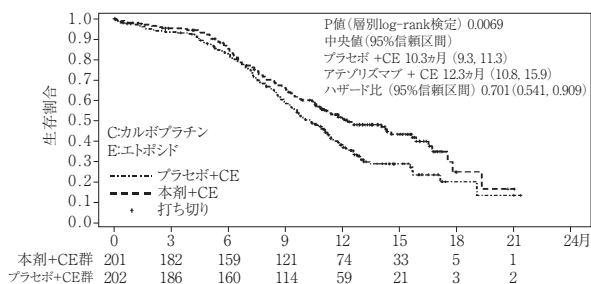
5. 国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験 (IMpower133試験)⁸⁾

化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者^{注13)}403例(日本人42例を含む)を対象に、本剤1200mgとカルボプラチン+エトポシドの併用療法(本剤群、201例)の3週間間隔投与の有効性及び安全性をプラセボとカルボプラチン+エトポシドの併用療法(プラセボ群、202例)と比較する第Ⅰ/Ⅲ相ランダム化試験を実施した^{注14)}。中間解析の結果、全患者集団において、本剤群でプラセボ群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]:0.701[0.541, 0.909]、P=0.0069[層別log-rank検定]、有意水準両側0.0193)、中央値[95%信頼区間]は本剤群で12.3[10.8, 15.9]カ月、プラセボ群で10.3[9.3, 11.3]カ月であった。

注13)進展型の基準はVeterans Administration Lung Study Group (VALG) staging system for SCLCに基づいて判断された。また、限局型小細胞肺癌に対する根治的放射線療法(CRT)を施行し、かつ直近の化学療法、放射線療法又はCRTから6カ月以上経過した後には進展型小細胞肺癌と診断された患者も組み入れられた。

注14)本剤1200mg(又はプラセボ)及びカルボプラチンAUC 5を各サイクルの1日目に、エトポシド100mg/m²を各サイクルの1、2、3日目に3週間間隔で4サイクル投与後、本剤1200mg(又はプラセボ)を3週間間隔で投与した。

Impower133試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線(全患者集団)



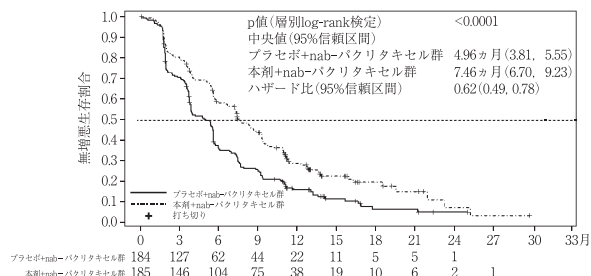
<PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌>

6. 国際共同第Ⅲ相臨床試験(IMpassion130試験)⁹⁾

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者902例(日本人65例を含む)を対象に、本剤+nab-パクリタキセル併用療法(本剤群451例)とプラセボ+nab-パクリタキセル併用療法(プラセボ群451例)の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤840mgは2週間隔、nab-パクリタキセル100mg/m²は週1回(28日を1サイクルとし、第1、8、15日目に投与)で点滴静注した。なお、本剤群では、有害事象又はその他の理由によりどちらかの薬剤を中止した後は、本剤又はnab-パクリタキセルを同一の用法・用量で病勢進行まで投与継続した。ランダム化された患者のうち、PD-L1陽性患者集団^{注15)}369例(日本人25例を含む)において、本剤群(185例)でプラセボ群(184例)と比較して主要評価項目^{注16)}の一つである無増悪生存期間の有意な延長が認められ(ハザード比[95%信頼区間]:0.62[0.49,0.78]、 $P<0.0001$ [層別log-rank検定])、中央値[95%信頼区間]は本剤群で7.46[6.70,9.23]カ月、プラセボ群で4.96[3.81,5.55]カ月であった。
^{注15)}コンパニオン診断薬として製造販売承認されているペンタナOptiView PD-L1(SP142)を用いて検査された。

^{注16)}主要評価項目はランダム化されたすべての患者集団及びPD-L1陽性患者集団における無増悪生存期間及び全生存期間とした。

IMpassion130試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(PD-L1陽性患者集団)



【薬効薬理】¹⁰⁾¹¹⁾

アテゾリズマブは、ヒトPD-L1に対するヒト化モノクローナル抗体であり、PD-L1とその受容体であるPD-1との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的なT細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アテゾリズマブ(遺伝子組換え)

(Atezolizumab (Genetical Recombination))(JAN)

構造式：アミノ酸214個のL鎖2本とアミノ酸448個のH鎖2本からなるタンパク質

分子式：H鎖(C₂₁₉₁H₃₃₆₂N₅₈₀O₆₆₆S₁₅)

L鎖(C₁₀₃₂H₁₅₉₃N₂₇₃O₃₃₄S₆)

分子量：144,610.56

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

<化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

*【包装】

テセントリク点滴静注840mg：14mL×1バイアル

テセントリク点滴静注1200mg：20mL×1バイアル

【主要文献】

- 1) Mizugaki H et al. : Invest New Drugs, 34 : 596, 2016
- 2) 社内資料：薬物動態解析報告書(OAK試験)
- * 3) 社内資料：薬物動態解析報告書(IMpassion130試験)
- 4) Rittmeyer A et al. : Lancet, 389 : 255, 2017(OAK試験)
- 5) Socinski MA et al. : N Engl J Med, 378 : 2288, 2018 (IMpower150試験)
- ** 6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(IMpower132試験)
- ** 7) West H et al. : Lancet Oncol, 20 : 924, 2019(IMpower130試験)
- 8) Horn L et al. : N Engl J Med, 379 : 2220, 2018(IMpower133試験)
- * 9) Schmid P et al. : N Engl J Med, 379 : 2108, 2018(IMpassion130試験)
- 10) 社内資料：In vitro結合性及び結合阻害活性の評価
- 11) 社内資料：マウス腫瘍移植モデルにおける抗腫瘍効果の検討

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
 〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
 電話：0120-189706
 Fax：0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



中外製薬株式会社
 東京都中央区日本橋室町2-1-1

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標
 84014576/84014577