

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1200mg

TECENTRIQ[®]

アテゾリズマブ(遺伝子組換え)注

承認番号	23000AMX00014
薬価収載	2018年4月
販売開始	2018年4月
国際誕生	2016年5月



Roche ロシュグループ

【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. 間質性肺炎患があらわれ、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1200mg
成分・含有量 (1バイアル中)	内容量	20.0mL
	有効成分	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62.0mg、氷酢酸16.5mg、精製白糖821.6mg、ポリソルベート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】

○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 化学療法未治療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. 本剤の術後補助化学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。

【用法・用量】

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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. 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。
3. 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
間質性肺炎患等の呼吸器障害	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。
膵炎	・Grade 3以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値 ・Grade 2又は3の膵炎	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又は再発性の膵炎	本剤を中止する。

注1) PD-L1: Programmed Death-Ligand 1
注2) 注意-医師等の処方箋により使用すること

副作用	程度	処置
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。
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。
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甲状腺機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4等の測定)等を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、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)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)。

3. 副作用

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)

(1)重大な副作用

- 1)間質性肺疾患：間質性肺疾患(1.3%)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(3.9%)、ALT(GPT)増加(3.8%)、Al-P増加(1.3%)、 γ -GTP増加(0.5%)、ビリルビン増加(0.5%)等を伴う肝機能障害、肝炎(0.5%)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(0.3%)、重度の下痢(0.5%)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、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)肺炎：肺炎(頻度不明^{※4})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(0.2%)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(2.5%)、甲状腺機能亢進症(0.8%)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(0.2%)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(0.2%)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(0.2%)、髄膜炎(0.5%)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(1.1%)、ギラン・バレー症候群(0.5%)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(0.3%)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(0.3%)、腎不全(頻度不明^{注4)})、尿細管間質性腎炎(頻度不明^{注4)})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(頻度不明^{注4)})、横紋筋融解症(0.2%)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) **Infusion reaction**：Infusion reaction(0.8%)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。

(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。

(頻度不明は※)

	5%以上又は頻度不明 ^{注4)}	1%以上～5%未満	1%未満
精神神経系		頭痛、不眠症、味覚異常、浮動性めまい、錯感覚	

	5%以上又は頻度不明 ^{注4)}	1%以上～5%未満	1%未満
眼			眼乾燥
消化器	悪心(8.7%)、食欲減退(8.5%)、下痢(7.7%)、嚥下障害*	便秘、嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥	
循環器			潮紅、低血圧
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、上気道感染、胸水、肺炎	低酸素症、鼻閉
皮膚	発疹(6.9%)、そう痒症(6.2%)	皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹	ざ瘡様皮膚炎、そう痒性皮疹、乾癬、紅斑、寝汗、蕁麻疹
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、筋骨格痛、背部痛	四肢痛、筋骨格系胸痛、筋痙縮
膵	アミラーゼ増加*、リパーゼ増加*		
泌尿器			血中クレアチニン増加
血液		貧血、血小板減少、リンパ球減少、好中球減少、白血球減少	
代謝		低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症	高カリウム血症、脱水、低リン酸血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低カルシウム血症
その他	疲労(14.3%)、無力症(8.4%)、発熱(8.2%)	体重減少、インフルエンザ様疾患、末梢性浮腫、悪寒、倦怠感、粘膜の炎症	過敏症

注4)各事象の発現頻度は、OAK試験の頻度を記載し、OAK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。

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0.22 μ m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】

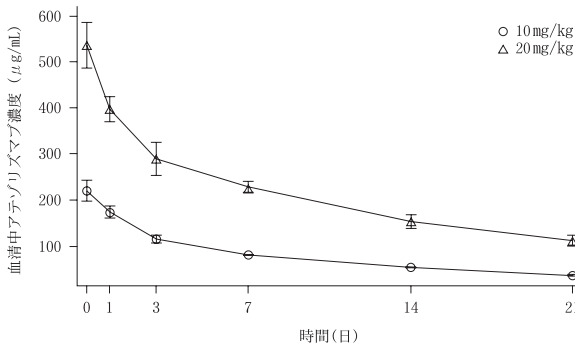
1. 血中濃度

(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5)}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5)承認された用法・用量：1200mgを3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

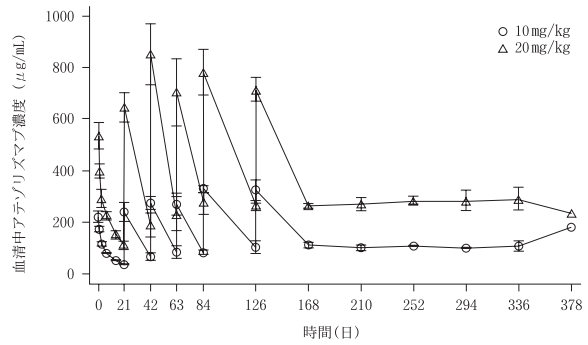
*C_{max}：初回投与時(Cycle1 Day1)の投与後30分の採血

(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5)}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5)承認された用法・用量：1200mgを3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。

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))

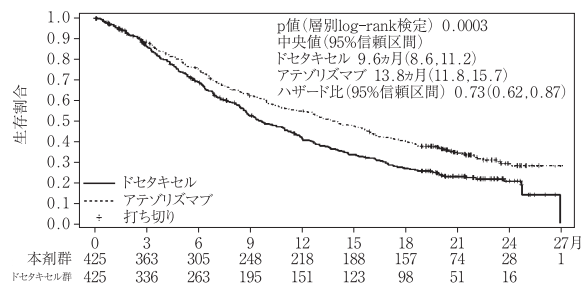
サイクル	採血時点	血清中濃度(μg/mL)
Cycle1 Day1	投与30分後	452±107(N=56)
Cycle2 Day1	投与前	98.2±32.4(N=46)
Cycle3 Day1	投与前	162±40.8(N=40)
Cycle4 Day1	投与前	188±55.6(N=35)
Cycle8 Day1	投与前	224±99.1(N=18)

【臨床成績】

<国際共同第Ⅲ相臨床試験(OAK試験)における成績>³⁾

プラチナ製剤を含む化学療法歴^{注6)}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6)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)



【薬効薬理】^{4,5)}

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(C₂₁₉₁H₃₃₆₂N₅₈₀O₆₆₅S₁₅)

L鎖(C₁₀₃₂H₁₅₉₃N₂₇₃O₃₃₄S₆)

分子量：144, 610. 56

【承認条件】

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。
2. 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) Rittmeyer A et. al. : Lancet, 389 : 255, 2017(OAK試験)
- 4) 社内資料：In vitro結合性及び結合阻害活性の評価
- 5) 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

ロシュグループ

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

84013750

