テセントリク点滴静注1200mg
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は，中外製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

テセントリク点滴静注1200 mg
（アテゾリズマブ（遺伝子組換え））
［小細胞肺癌］

第1部 （モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

中外製薬株式会社

目次

頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1 はじめに 3
1.5.2 小細胞肺癌を対象とした開発 3
1.5.2.1 開発の経緯 3
1.5.2.2 開発の経緯図 4
1.5.3 申請効能以外に関する開発 4
1.5.4 特徴及び有用性 5
1.5.5 参考文献 5

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）（以下，本薬）は，米国の Genentech, Inc.（以下，Genentech 社）により創製された Programmed Death-Ligand 1（PD-L1）を標的とした，ヒト化免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体である。テセントリク点滴静注1200 mg（以下，本剤）は，アテゾリズマブを有効成分として含有する点滴静脈内注射剤である。本剤は，Genentech 社，F. Hoffmann-La Roche, Ltd.（以下，Roche 社）及び中外製薬株式会社共同で開発が進められた。

PD-L1は，主として腫瘍細胞又は免疫細胞上に発現する膜タンパクである。抗腫瘍免疫にて中心的役割を担う T 細胞は抗原提示細胞との相互作用により活性化され，腫瘍細胞を攻撃する。また，活性化 T 細胞上には，Programmed Death 1（PD-1）及び B7-1と呼ばれる受容体が発現する。PD-L1がこれらの受容体に結合すると，T 細胞増殖，サイトカイン産生及び細胞溶解活性が阻害され，T 細胞の機能的不活化や抑制に至る[1)]。腫瘍細胞では，腫瘍細胞上に発現した PD-L1が T 細胞上の PD-1又は B7-1と結合することで，免疫回避がもたらされると報告されている[1)]。

本薬は，ヒト抗体ファージディスプレイライブラリからヒト PD-L1の細胞外ドメインに対する高親和性クローンを選抜し，単離した相補性決定領域をヒト IgG1に由来するフレームワーク及び定常領域と組み合わせることで作製した[2)]。本剤は PD-L1との結合性を示し，PD-L1/PD-1又は PD-L1/B7-1経路を阻害する活性を有する。

PD-L1は様々な腫瘍で発現が報告されていることを踏まえ[3)-7)]，Genentech/Roche 社は，欧米にて2011年6月より肺癌，腎細胞癌等複数の癌腫を対象に本剤の臨床試験を開始した。非小細胞肺癌に対しては，2019年5月時点で，化学療法歴のある転移性非小細胞肺癌，化学療法歴のない転移性非扁平上皮非小細胞肺癌に対して欧米を含めそれぞれ80カ国以上，50カ国以上にて承認されている。また，2019年5月時点で，局所進行又は転移性尿路上皮癌に対しては，欧米を含む80カ国以上にて，PD-L1陽性の局所進行又は転移性乳癌に対しては，米国を含む6カ国にて承認されている。本邦では，本剤は化学療法歴のある転移性非小細胞肺癌，化学療法歴のない転移性非扁平上皮非小細胞肺癌に対してそれぞれ2018年1月，同年12月に承認されている。

1.5.2 小細胞肺癌を対象とした開発

1.5.2.1 開発の経緯

海外第 Ia 相臨床試験（PCD4989g 試験）の予備的な結果から，小細胞肺癌を対象に本剤を単独投与した場合，本剤の臨床活性が認められること及び安全性プロファイルが許容可能であることが確認された。また，海外第 Ib 相臨床試験（GP28328試験）から，本剤と白金製剤併用化学療法を併用した場合，良好な抗腫瘍活性と忍容性が確認された[8)]。これらの知見を踏まえ，Genentech/Roche 社は，全身療法未治療の進展型小細胞肺癌患者を対象として，本剤 + カルボプラチン + エトポシド併用療法とプラセボ + カルボプラチン + エトポシド併用療法の有効性及び安全性を比較する第 I/III 相臨床試験（GO30081試験）を2016年6月より開始した。

GO30081試験では，主要評価項目である 全生存期間（OS）においてプラセボ併用群に対して本剤併用群で統計的有意かつ臨床的に意義のある延長を示した（OS HR = 0.701，95% CI：0.541～0.909；log-rank 検定：P = 0.0069）。また，もう1つの主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）でも統計的に有意な延長を示し（PFS HR = 0.772，95% CI：0.624～0.955；log-rank 検定：P = 0.0170），本剤 + カルボプラチン + エトポシド併用療法の有効性が検証された。本剤をカルボプラチン及びエトポシドと併用することによる新たな安全性シグナルは認められず，本剤 + カルボプラチン + エトポシド併用療法は忍容であることが確認された。本結果を基に，米国では Genentech 社によって2018年9月に承認申請を行い，翌年3月に承認された。欧州では Roche 社により2018年10月に小細胞肺癌に対する承認申請を行った。2019年5月

時点で，本剤は小細胞肺癌に対し，米国を含む4カ国にて承認されている。

本邦では，2016年8月から GO30081試験に参加した。GO30081試験の日本部分集団でも試験全体と一貫した有効性及び忍容性が確認された。本剤は，小細胞肺癌を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を受けた。中外製薬株式会社は GO30081試験で得られた結果に基づき，小細胞肺癌の効能追加に係る承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

1.5.2.2　開発の経緯図

開発の経緯図（本申請パッケージ）を図 1.5.2.2-1に示す。

図 1.5.2.2-1　開発の経緯図（本申請パッケージ）

試験項目		国内	海外	試験の内容	2016	2017	2018
臨床	未治療の小細胞肺癌を対象とした臨床試験						
	第I/III相	○	○	GO30081	⑥[redacted]	[redacted]	[redacted]*
	*試験継続中						

1.5.3　申請効能以外に関する開発

現在，本剤は，種々の癌腫に対する開発を実施中である。2018年9月時点で実施中の日本も参加している国際共同第 III 相臨床試験を以下に示す。

- 未治療の非小細胞肺癌に対する本剤と化学療法との併用療法：GO29436試験，GO29437試験及び GO29438試験
- 未治療の非小細胞肺癌に対する本剤単独療法：GO29431試験及び BO29544試験
- IB～IIIA 期非小細胞肺癌に対する本剤単剤による術後補助療法：GO29527試験
- 未治療の進行腎細胞癌に対する本剤とベバシズマブ併用療法：WO29637試験
- プラチナ製剤併用化学療法歴を有する局所進行又は転移性尿路上皮膀胱癌に対する本剤単剤療法：GO29294試験
- 未治療の局所進行又は転移性尿路上皮癌に対する本剤単独療法及び化学療法との併用療法：WO30070試験
- 外科的切除後の高リスク筋層浸潤性尿路上皮癌に対する本剤単剤による術後補助療法：WO29636試験
- 腎細胞癌に対する本剤単剤による術後補助療法：WO39210試験
- 未治療の手術不能・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対する本剤と化学療法との併用療法：WO29522試験及び MO39196試験
- 原発性の浸潤性トリプルネガティブ乳癌に対する術前補助療法における本剤と化学療法との併用療法：WO39392試験
- 手術可能なトリプルネガティブ乳癌に対する術後補助療法における本剤と化学療法との併用療法：WO39391試験
- 初発の III 期又は IV 期の卵巣癌，卵管癌又は原発性腹膜癌に対する本剤と化学療法との併用療法：YO39523試験
- アンドロゲン合成阻害薬治療歴を有し，かつタキサン系治療に対し治療歴を有するか，不適，あるいは拒否の転移性去勢抵抗性前立腺癌に対する本剤とエンザルタミドとの併用療法：CO39385試験
- 未治療の局所進行又は転移性肝細胞癌に対する本剤及びベバシズマブ併用療法：YO40245試験
- ハイリスク局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する本剤単剤による術後補助療法：WO40242試験

1.5.4　特徴及び有用性

本邦における肺癌の2017年の年間罹患数は12.9万人（男性8.7万人，女性4.2万人）と予測されている[9]。肺癌はその病態や治療方針から小細胞肺癌と非小細胞肺癌（腺癌，扁平上皮癌，大細胞癌等）に大別される。小細胞肺癌は全肺癌の多くとも20%程度[10)-13)]であり，本邦の罹患数は多くても約2.6万人と推計される。小細胞肺癌は腫瘍の増殖が迅速なこと，早期に広範な転移が生じることを特徴とする[14)]。

小細胞肺癌の病期分類では，TNM 分類とともに，内科的治療の選択時には限局型小細胞肺癌と進展型小細胞肺癌の2段階の分類が汎用されており，大半（60%～70%）は進展型小細胞肺癌として診断される[15)]。限局型小細胞肺癌は化学療法及び放射線療法で治療可能であり，長期生存が得られる可能性もある。しかしながら，小細胞肺癌の大半を占める進展型小細胞肺癌は，化学療法単独で症状の緩和や生存期間の延長が見込まれるものの，長期生存が得られることはまれであり[15), 16)]，5年生存率は約2.8%と報告されている[17)]。

進展型小細胞肺癌の一次治療では，国内外ともに白金製剤とエトポシド又はイリノテカンの併用療法が推奨されている。進展型小細胞肺癌は，化学療法を用いた一次治療に対して高い感受性を示すが，PFS 中央値は4～8カ月，OS 中央値は9～11カ月といまだに短く，大半の患者は再発により死亡する[14), 18)]。したがって，進展型小細胞肺癌ではより効果の高い新たな治療選択肢に対して医療上の必要性が極めて高い。

今般，GO30081試験の結果から，対照群であるカルボプラチン + エトポシドと比較して，本剤併用による OS の統計学的有意かつ臨床的意義のある延長〔OS HR = 0.701，95% CI：0.541～0.909；log-rank 検定：P = 0.0069〕及び忍容性が確認された。また，日本人部分集団でも試験全体と一貫した有効性及び忍容性が確認された。本併用療法は，高い有効性と良好な安全性を有し，化学療法未治療の小細胞肺癌に対する新たな標準治療となり得ると考えられる。以上の点を踏まえ，本剤の小細胞肺癌の効能追加に係る承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

1.5.5　参考文献

1) Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. Cancer Immunol Immunother. 2007;56(5):739−45.

2) Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature 2014;515(7528):563-7.

3) Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nat Med. 2002;8(8):793-800.

4) Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, Dong H, Lohse CM, Webster WS, et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. Cancer Res. 2006;66(7):3381-5.

5) Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. Cancer. 2010;116(7):1757-66.

6) Mu CY, Huang JA, Chen Y, Chen C, Zhang XG. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. Med Oncol. 2011;28(3):682-8.

7) Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8 + T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(9):3360-5.

8) Liu SV, Camidge DR, Gettinger SN, Giaccone G, Heist RS, Hodi FS, et al. Long-term survival follow-up of atezolizumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy in patients with

advanced non-small-cell lung cancer. Eur J Cancer. 2018; 101:114-22.

9) 国立がん研究センターがん対策情報センター．2017年のがん統計予測．Available from URL:http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2017/cancer_statistics_2017.pdf

10) Sawabata N, Asamura H, Goya T, Mori M, Nakanishi Y, Eguchi K, et al. Japanese Lung Cancer Registry Study: first prospective enrollment of a large number of surgical and nonsurgical cases in 2002. J Thorac Oncol. 2010; 5(9):1369-75.

11) Kinoshita FL, Ito Y, Nakayama T. Trends in Lung Cancer Incidence Rates by Histological Type in 1975-2008: A Population-Based Study in Osaka, Japan. J Epidemiol. 2016; 26(11):579-86.

12) Morita T. A Statistical Study of Lung Cancer in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan, from 1958 to 1997, with Reference to Time Trends of Lung Cancer in the World. Jpn J Cancer Res. 2002;93(1):15-23.

13) Nakamura K, Ukawa S, Okada E, Hirata M, Nagai A, Yamagata Z, et al. Characteristics and prognosis of Japanese male and female lung cancer patients: The BioBank Japan Project. J Epidemiol. 2017;27(3S):S49-S57.

14) Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A et al. Changing epidemiology of small cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. J Clin Oncol. 2006;24(28):4539-44.

15) Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K, Reck M, Szczesna A et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27(28):4787-92.

16) Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. Eur Respir J. 2010;35(1):202-15.

17) Schabath MB, Nguyen A, Wilson P, Sommerer KR, Thompson ZJ, Chiappori AA. Temporal trends from 1986 to 2008 in overall survival of small cell lung cancer patients. Lung Cancer. 2014;86(1):14-21.

18) Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e400S-e419S.

テセントリク点滴静注1200 mg
（アテゾリズマブ（遺伝子組換え））
［小細胞肺癌］

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

中外製薬株式会社

目次

頁

1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国における承認申請状況 3
1.6.2 代表的な添付文書の和訳概要 4
1.6.3 米国における添付文書 44
1.6.4 欧州における添付文書 88
1.6.5 Core Data Sheet 142

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における承認申請状況

テセントリク点滴静注1200 mg 及び840 mg（以下，本剤）の外国における承認申請状況を以下に記載する。

2019年5月時点で，本剤は非小細胞肺癌，尿路上皮癌，乳癌，小細胞肺癌のいずれかに対して，90カ国以上の国又は地域で承認を取得している。

2019年5月時点での米国及び欧州における本剤の承認状況を表 1.6.1-1に示す。

本剤の代表的な外国添付文書として，米国添付文書及び欧州添付文書の和訳の概要を1.6.2に示し，米国添付文書の原文，欧州添付文書及び本剤の企業中核データシート（Core Data Sheet）をそれぞれ1.6.3，1.6.4及び1.6.5に添付する。

表 1.6.1-1　米国及び欧州における本剤の承認状況（2019年5月時点）

国・地域	効能・効果（要約）	承認年月*
米国	化学療法の治療歴がある転移性非小細胞肺癌	2016年10月
	白金製剤を含む化学療法の治療歴のある局所進行又は転移性尿路上皮癌	2016年5月
	シスプラチンを含む化学療法に不適格かつ，PD-L1発現を認める局所進行又は転移性尿路上皮癌 白金系製剤を含む化学療法の適応でない局所進行又は転移性尿路上皮癌	2018年6月
	化学療法未治療の転移性非扁平上皮非小細胞肺癌におけるベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用療法	2018年12月
	PD-L1陽性の局所進行又は転移性乳癌における蛋白結合パクリタキセルとの併用療法	2019年3月
	進展型小細胞肺癌におけるカルボプラチン及びエトポシドとの併用療法	2019年3月
欧州	化学療法の治療歴がある転移性非小細胞肺癌	2017年9月
	白金製剤を含む化学療法の治療歴のある局所進行又は転移性尿路上皮癌	2017年9月
	シスプラチン化学療法が不適格かつ，PD-L1発現を認める局所進行又は転移性尿路上皮癌	2018年6月
	化学療法未治療の転移性非扁平上皮非小細胞肺癌におけるベバシズマブ，パクリタキセル，及びカルボプラチンとの併用療法	2019年3月

* 効能・効果に変更を生じた場合には，直近の承認年月を示した

1.6.2　代表的な添付文書の和訳概要

1.6.2.1　米国添付文書の和訳概要

本剤の代表的な外国添付文書として，米国の添付文書（2019年3月版）の和訳概要を以下に示す。

1　効能・効果

1.1　　尿路上皮癌

テセントリクは，以下に該当する局所進行又は転移性尿路上皮癌成人患者を適応とする。

- シスプラチンを含む化学療法の適応でなく，FDA が承認した検査法により腫瘍に PD-L1の発現が認められる（PD-L1陽性染色された腫瘍浸潤免疫細胞［IC］が腫瘍面積の5%以上を占める）*[用法・用量（2.1）を参照]*。又は
- PD-L1発現状況を問わず，白金製剤を含む化学療法の適応ではない。又は
- 白金製剤を含む化学療法の施行中又は施行後に病勢進行に至った，又は，術前又は術後補助化学療法の施行後12カ月以内に病勢進行に至った。

この適応症は，奏効率と奏効期間に基づき迅速承認された*[臨床試験（14.1）を参照]*。本適応の承認継続は，確認試験により臨床的有用性が確認されることが条件となっている。

1.2　　非小細胞肺癌

- テセントリクは，腫瘍の EGFR 及び ALK 遺伝子に異常のない転移性非扁平上皮非小細胞肺癌（NSq NSCLC）成人患者に対する1次治療としての，ベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用療法を適応とする。
- テセントリクは，単剤として，白金製剤を含む化学療法の施行中又は施行後に病勢進行に至った転移性 NSCLC 成人患者を適応とする。腫瘍の EGFR 又は ALK 遺伝子に異常がある場合は，これら異常を有する NSCLC に対して FDA が承認した治療がテセントリクの投与前に施行され，その施行下で病勢進行に至った患者であること。

1.3　　局所進行又は転移性のトリプルネガティブ乳癌

テセントリクは蛋白結合パクリタキセルとの併用で，FDA 承認検査で特定される PD-L1を発現している（染色強度に関係なく，PD-L1で染色される腫瘍浸潤免疫細胞［IC］が腫瘍領域の1%以上を占める）切除不能の局所進行又は転移性のトリプルネガティブ乳癌（TNBC)の成人患者の治療を適応とする*［用法・用量（2.1）を参照］*。

この適応症は，無増悪生存率に基づき迅速承認された*［臨床試験（14.3）を参照］*。本適応の承認継続は，確認試験により臨床的有用性が確認されることが条件となっている。

1.4　　小細胞肺癌

テセントリクは進展型小細胞肺癌（ES-SCLC）の成人患者に対する1次治療としての，カルボプラチン及びエトポシドとの併用療法を適応とする。

2　用量・用法

2.1　　尿路上皮癌及びトリプルネガティブ乳癌の治療に対する患者の選択

シスプラチンの適応でない未治療の局所進行又は転移性尿路上皮癌患者を，腫瘍浸潤免疫細胞における PD-L1 発現レベルに基づき，テセントリクの投与対象として選択する［*臨床試験（14.1）を参照*］。

腫瘍浸潤免疫細胞における PD-L1 発現レベルに基づき，局所進行又は転移性トリプルネガティブ乳癌患者を，蛋白結合パクリタキセルとの併用において，テセントリクの投与対象として選択する*［臨床試験（14.3）を参照］*。

FDA が承認した，局所進行又は転移性尿路上皮癌又はトリプルネガティブ乳癌における PD-L1の発現を調べる検査法の情報は，http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics で提供されている。

2.2　尿路上皮癌に対する推奨用量

テセントリクの推奨用量としては，840 mg を2週間間隔，1200 mg を3週間間隔，または1680 mg を4週間間隔で60分間かけて点滴静注する。投与は，病勢進行に至るまで，又は許容できない毒性が発現するまでとする。初回投与の忍容性に問題がなければ，その後は全ての投与を30分間で行っても良い。

2.3　NSCLC に対する推奨用量

テセントリク単独療法の推奨用量としては，840 mg を2週間間隔，1200 mg を3週間間隔，または1680 mg を4週間間隔で60分間かけて点滴静注する。投与は，病勢進行に至るまで，又は許容できない毒性が発現するまでとする。

テセントリクをベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチンと併用する場合の推奨用量としては，1200 mg を3週間間隔で点滴静注する。投与は，病勢進行に至るまで，又は許容できない毒性が発現するまでとする。

同日に投与する際には化学療法やその他の抗腫瘍薬の前にテセントリクを投与する。

テセントリクと併用投与する化学療法剤やその他の抗腫瘍薬の推奨用量情報については，処方情報を参照のこと。

パクリタキセル及びカルボプラチンの投与を4～6サイクル完了した後，ベバシズマブが中止された場合，テセントリクの推奨用量としては，840 mg を2週間間隔，1200 mg を3週間間隔，または1680 mg を4週間間隔で点滴静注する。投与は，病勢進行に至るまで，又は許容できない毒性が発現するまでとする。

テセントリク初回投与は，60分間かけて点滴静注する。初回投与の忍容性に問題がなければ，その後は全ての投与を30分間で行っても良い。

2.4　局所進行又は転移性 TNBC に対する推奨用量

テセントリクの推奨用量としては，840 mg を60分間かけて点滴静注した後，蛋白結合パクリタキセル100 mg/m^{2}を投与する。

28日サイクルごとに，病勢進行に至るまで，又は許容できない毒性が発現するまで，テセントリクを1及び15日目に，蛋白結合パクリタキセルを1，8及び15日目に投与する。

毒性があれば，テセントリクと蛋白結合パクリタキセルをそれぞれ独立して中止することは可能である。

初回投与の忍容性に問題がなければ，その後は全ての投与を30分間で行っても良い。投与開始前に蛋白結合パクリタキセルの処方情報も参照のこと。

2.5　SCLC に対する推奨用量

テセントリクをカルボプラチン及びエトポシドと併用する場合の推奨用量としては，1200 mg を3週間間隔で点滴静注する。投与は，病勢進行に至るまで，又は許容できない毒性が発現するまでとする。同日に投与する際には化学療法の前にテセントリクを投与する。

テセントリクと併用投与する化学療法剤の推奨用量情報については，処方情報を参照のこと。

カルボプラチン及びエトポシドの投与を4サイクル完了した後，テセントリクの推奨用量としては，840 mg を2週間間隔，1200 mg を3週間間隔，または1680 mg を4週間間隔で点滴静注する。投与は，病勢進行に至るまで，又は許容できない毒性が発現するまでとする。

テセントリク初回投与は，60分間かけて点滴静注する。初回投与の忍容性に問題がなければ，その後は全ての投与を30分間で行っても良い。

2.6　副作用に対する用量の変更

テセントリクの用量減量は推奨されない。推奨される用量変更の方法は表1に示す。

表1：副作用発現時に推奨される用量変更の方法

副作用	副作用の重症度[1]	用量変更
肺臓炎*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*	Grade 2	事象が Grade 1に改善するか消失し，かつ，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg相当以下に減量されるまで，休薬する
	Grade 3又は4	投与を永久に中止する
肝炎*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*	AST 又は ALT > 3～8×基準値上限［ULN］，又は，総ビリルビン> 1.5～3×ULN	事象が Grade 1に改善するか消失し，かつ，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg相当以下に減量されるまで，休薬する
	AST 又は ALT > 8×ULN，又は，総ビリルビン> 3×ULN	投与を永久に中止する
大腸炎又は下痢*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*	Grade 2又は3	事象が Grade 1に改善するか消失し，かつ，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg相当以下に減量されるまで，休薬する
	Grade 4	投与を永久に中止する
内分泌障害（下垂体炎，副腎機能不全，甲状腺機能亢進症，1型糖尿病等）*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*	Grade 2，3又は4	事象が Grade 1に改善するか消失し，ホルモン補充療法で臨床的に安定するまで，休薬する
その他，主要臓器に関わる免疫介在性の副作用*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*	Grade 3	事象が Grade 1に改善するか消失し，かつ，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg相当以下に減量されるまで，休薬する
	Grade 4	投与を永久に中止する
感染*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*	Grade 3又は4	事象が Grade 1に改善するか消失するまで，休薬する
Infusion-Related Reaction*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*	Grade 1又は2	投与を中断するか，点滴速度を遅らせる
	Grade 3又は4	投与を永久に中止する
持続する Grade 2又は3の副作用（内分泌障害を除く）	最後のテセントリク投与日から12週以内に Grade 0又は1に改善しない，Grade 2又は3の副作用	投与を永久に中止する
副腎皮質ステロイドを漸減できない場合	最後のテセントリク投与日から12週以内に，副腎皮質ステロイドをプレドニゾン1日10 mg相当以下に減量できない場合	投与を永久に中止する
再発性の Grade 3又は4の副作用	再発性の Grade 3又は4の（重度の又は生命を脅かす）副作用	投与を永久に中止する

[1] 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）第4.0版

2.7 調製及び投与

調製：
溶液及び容器を可能な限り，投与前に微粒子や変色がないかどうか製剤を目視検査する。溶液が濁っている，変色している，又は可視的微粒子が認められる場合，そのバイアルは廃棄すること。
バイアルを振り混ぜないこと。
輸液は次の通り調製する。
- 処方する用量に基づいて，適切なバイアルを選択する。
- バイアルから必要量のテセントリクを抜き取る。
- USP に準拠した注射用0.9%塩化ナトリウム250 mL 輸液バッグ[ポリ塩化ビニル（PVC），ポリエチレン（PE）又はポリオレフィン（PO）製]に注入し，希釈する。
- 希釈は USP に準拠した注射用0.9%塩化ナトリウム以外で行わないこと。
- バッグを静かに反転させて混合する。振り混ぜないこと。
- 使用した，又は空のテセントリクのバイアルは廃棄する。

輸液の保存：
本剤に保存剤は添加されていない。
調製後は直ちに投与すること。希釈後のテセントリク輸液をすぐ使用しない場合は，次のいずれかの条件で保存できる。
- 室温保存する場合は，調製時点から6時間までとする。この時間には，輸液バッグでの室温保存時間と点滴投与時間が含まれる。
- 2℃～8℃（36°F～46°F）で冷蔵保存する場合は，調製時点から24時間までとする。

凍結させないこと。
振り混ぜないこと。

投与：
初回投与は 60 分間をかけて点滴静脈内投与する。静注ラインには，発熱物質不含で蛋白結合性の低い滅菌インラインフィルター（孔径 0.2～0.22 μm）を使用すること。初回投与の忍容性が良好であれば，その後の全て投与を 30 分間で行ってよい。
同じ静注ラインで他剤を同時に投与しないこと。
静脈内大量投与や急速静脈内投与は行わないこと。

3　剤形・含有量
注射液，840 mg/14 mL（60 mg/mL）及び 1200 mg/20 mL（60 mg/mL）の無色～微黄色の液剤，単回使用バイアル入り

4　禁忌
なし

5　警告及び使用上の注意
5.1　免疫介在性の肺臓炎
テセントリクは免疫介在性の肺臓炎又は間質性肺疾患（全身への副腎皮質ステロイドの使用を要するものと定義）を引き起こす可能性があり，死亡例もある。肺臓炎の徴候や症状がないかどうか患者を観察すること。肺臓炎が疑われる患者には画像検査を実施する。Grade 2 以上の肺臓炎に対しては，副腎皮質ステロイドをプレドニゾン相当量として 1～2 mg/kg/日投与した後，ステロイドを漸減する。重症度に応じ，テセントリクの投与を休薬又は永久に中止する*[用法・用量 (2.6) を参照]*。
さまざまな癌種の患者 2,616 例にテセントリクを単剤として投与した臨床試験*［副作用(6.1）を参照］*で 2.5%の患者に肺臓炎が発現し，その内，0.6%に Grade 3，0.1%に Grade 4，0.1%未満に Grade 5 の免疫介在性の肺臓炎が認められた。肺臓炎発現までの期間の中央値は 3.6 カ月（範囲：3 日～20.5 カ月），発現期間の中央値は 1.4 カ月（範囲：1 日～15.1 カ月）であった。肺臓炎は 67%の患者で回復した。2,616 例中の 0.4%は肺臓炎のためテセントリクを中止した。1.5%の患者は副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。その内，0.8%には高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 1 日 40 mg 相当以上）が中央値 4 日間（1 日～45 日）にわたり投与された後，漸減された。

NSCLC 及び SCLC の患者 2,421 例にテセントリクを白金製剤ベースの化学療法と併用投与した臨床試験*［副作用（6.1）を参照］*で 5.5%の患者に免疫介在性の肺臓炎が発現し，その内，Grade 3～4 の事象は 1.4%であった。4.2%の患者は副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。その内, 3.1%には高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 1 日 40 mg 相当以上）が中央値 5 日間（1 日～98 日）にわたり投与された後，漸減された。

5.2　免疫介在性の肝炎

テセントリクは肝機能検査異常や免疫介在性の肝炎（全身への副腎皮質ステロイドの使用を要するものと定義）を引き起こす可能性があり，死亡例も報告されている。テセントリクの投与中及び投与中止後は，肝炎の徴候や症状がないかどうか患者を観察すること（臨床化学モニタリングを含む）。Grade 2 以上の ALT，AST 及び／又は総ビリルビンの上昇がみられた場合，副腎皮質ステロイドをプレドニゾン相当量として 1～2 mg/kg/日投与した後，ステロイドを漸減する。重症度に応じ，テセントリクの投与を休薬又は永久に中止する*[用法・用量（2.6）を参照]*。

さまざまな癌種の患者 2,616 例にテセントリクを単剤として投与した臨床試験*［副作用(6.1）を参照］*で 9%の患者に肝炎が発現し，その内，2.3%は Grade 3，0.6%は Grade 4，0.1%未満は Grade 5 であった。肝炎発現までの期間の中央値は 1.4 カ月（1 日～25.8 カ月），発現期間の中央値は 24 日（1 日～13 カ月）であった。肝炎は 71%の患者で回復した。2,616 例中の 0.4%は肝炎のためテセントリクを中止した。2%の患者は副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。その内，1.3%は高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 1 日 40 mg 相当以上）を中央値 3 日間（1～35 日）にわたって要した後，漸減された。

NSCLC 及び SCLC の患者 2,421 例にテセントリクを白金製剤ベースの化学療法と併用投与した臨床試験*［副作用（6.1）を参照］*で 14%の患者に免疫介在性の肝炎が発現し，その内，Grade 3～4 の事象は 4.1%であった。4.8%の患者は副腎皮質ステロイドの全身投与を要した。その内，3.4%は高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 1 日 40 mg 相当以上）を中央値 6 日間（1 日～144 日）にわたって要した後，漸減された。

5.3　免疫介在性の大腸炎

テセントリクは免疫介在性の大腸炎又は下痢（全身への副腎皮質ステロイドの使用を要するものと定義）を引き起こす可能性がある。下痢や大腸炎の徴候や症状がないかどうか患者を観察し，Grade 2 又は 3 の下痢又は大腸炎がみられた場合はテセントリクの投与を休薬する。Grade 2 の下痢又は大腸炎で症状が 5 日を超えて持続した，又は再発した場合は，副腎皮質ステロイドをプレドニゾン相当量として 1～2 mg/kg/日相当量を投与した後, ステロイドを漸減する。重症度に応じ，テセントリクの投与を休薬又は永久に中止する*[用法・用量（2.6）及び副作用（6.1）を参照]*。

さまざまな癌種の患者 2,616 例にテセントリクを単剤として投与した臨床試験*［副作用(6.1）を参照］*で 20%の患者に下痢又は大腸炎が発現し，その内，1.4%は Grade 3 の事象であった。下痢／大腸炎発現までの期間の中央値は 1.5 カ月（範囲：1 日～41 カ月）であった。下痢及び大腸炎は 85%の患者で回復した。2,616 例中の 0.2%は下痢又は大腸炎のためテセントリクを中止した。1.1%の患者は副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 1 日 40 mg 相当以上）の全身投与を要し，0.4%の患者は高用量の副腎皮質ステロイドを中央値 3 日間（1～11 日）にわたって要した後，漸減された。

NSCLC 及び SCLC の患者 2,421 例にテセントリクを白金製剤ベースの化学療法と併用投与した臨床試験*［副作用（6.1）を参照］*で 29%の患者に下痢又は大腸炎が発現し，その内，Grade 3～4 の事象は 4.3%であった。4.7%の患者は副腎皮質ステロイドの全身投与を要し，2.9%は高用量の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 1 日 40 mg 相当以上）を中央値 4 日間（1 日～170 日）にわたって要した後，漸減された。

5.4　免疫介在性の内分泌障害

テセントリクは免疫介在性の内分泌障害（甲状腺障害，副腎機能不全，1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシスを含む），下垂体炎／下垂体機能低下症）を引き起こす可能性がある。

甲状腺障害：テセントリクの投与前及び投与中定期的に，甲状腺機能をモニタリングすること。臨床上の必要性に応じ，ホルモン補充療法又は甲状腺機能亢進症の薬物療法を開始する。甲状腺機能低下症の場合はテセントリクを継続し，甲状腺機能亢進症の場合は重症度に応じて休薬する*[用法・用量（2.6）を参照]*。
臨床試験でテセントリクの投与を単剤として受けた2,616例*［副作用(6.1）を参照］*で，4.6%の患者に甲状腺機能低下症が発現し，3.8%の患者にホルモン補充療法が必要となった。甲状腺機能亢進症は1.6%の患者に発現した。1例に急性甲状腺炎が認められた。
NSCLC及びSCLCの患者2,421例にテセントリクを白金製剤ベースの化学療法と併用投与した臨床試験［副作用（6.1）を参照］で，11%の患者に甲状腺機能低下症が発現し，その内，Grade 3～4の事象は0.3%であった。患者2,421例の内8.2%がホルモン補充療法を必要とした。甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎の頻度と重症度は，さまざまな癌種の患者にテセントリクを単剤投与した場合，あるいはNSCLC及びSCLCに別の抗腫瘍薬と併用投与した場合と同様であった。
副腎機能不全：副腎機能不全の臨床徴候及び症状がないかどうか患者を観察すること。Grade 2以上の副腎機能不全の場合，プレドニゾン相当量として1～2 mg/kg/日の投与を開始し，後に漸減して，臨床上必要であればホルモン補充を施行する。重症度に応じ，テセントリクを休薬する*［用法・用量（2.6）を参照]*。
臨床試験でテセントリクの投与を単剤として受けた2,616例で，0.4%の患者に副腎機能不全が発現し，その内，0.1%未満にGrade 3の副腎機能不全が認められた。事象発現までの期間の中央値は5.7カ月（範囲：3日～19カ月）であった。副腎機能不全の発現期間の中央値を適切に評価するには，情報が不十分であった。副腎機能不全は27%の患者で回復した。2,616例中，0.3%の患者は副腎皮質ステロイドの全身投与を要し，その内，0.1%は高用量（プレドニゾン1日40 mg相当以上）の投与を要した。副腎機能不全の頻度と重症度は，さまざまな癌種の患者にテセントリクを単剤投与した場合，あるいはNSCLC及びSCLCに別の抗腫瘍薬と併用投与した場合と同様であった。
1型糖尿病：高血糖や，その他の糖尿病の徴候及び症状がないかどうか患者を観察すること。臨床上の必要性に応じ，インスリン療法を開始する。重症度に応じ，テセントリクを休薬する*[用法・用量（2.6）を参照]*。
臨床試験でテセントリクの投与を単剤として受けた2,616例で，0.1%未満の患者に1型糖尿病が発現した。1例はインスリンを必要とした。糖尿病の頻度と重症度は，さまざまな癌種の患者にテセントリクを単剤投与した場合，あるいはNSCLC及びSCLCに別の抗腫瘍薬と併用投与した場合と同様であった。
下垂体炎：Grade 2以上の下垂体炎の場合，プレドニゾン相当量として1～2 mg/kg/日の投与を開始し，後に漸減して，臨床上必要であればホルモン補充療法を施行する。重症度に応じ，テセントリクを休薬する*［用法･用量（2.6）を参照］*。

臨床試験でテセントリクの投与を単剤として受けた2,616例で，0.1%未満の患者にGrade 2の下垂体炎が発現した。下垂体炎の頻度と重症度は，さまざまな癌種の患者にテセントリクを単剤投与した場合，あるいはNSCLC及びSCLCに別の抗腫瘍薬と併用投与した場合と同様であった。

5.5　その他の免疫介在性副作用

テセントリクは重度で致死的な免疫介在性の副作用を引き起こす可能性があり，死亡例もある。そうした免疫介在性反応はどの器官系にも起こりうる。免疫介在性反応は，通常はテセントリク投与中に発現するが，テセントリクの投与を中止した後に発現するケースもある。
Grade 2の免疫介在性副作用が疑われた場合は，他の原因を除外した後，臨床上の必要に応じて副腎皮質ステロイドを開始する。重度（Grade 3又は4）の副作用が見られた場合，副腎皮質ステロイドの投与をプレドニゾン1～2 mg/kg/日相当量で開始し，後に漸減する。反応の重症度に応じ，テセントリクを休薬又は永久に中止する*［用法･用量（2.6）を参照］*。
ぶどう膜炎を他の免疫介在性副作用に併発した場合は，フォークトー小柳－原田症候群の評価を行うこと。フォークトー小柳－原田症候群は同クラスの他の医薬品で観察されており，永久的な視力消失のリスクを減らすため，ステロイドの全身投与を要することがある。

以下の重大な免疫介在性副作用が，テセントリクの投与を単剤として受けた患者2,616例及びテセントリクと白金製剤ベースの化学療法の併用投与を受けた患者2,421例に1%未満の発現率で認められているか，同クラスの他の医薬品について報告されている*［副作用(6.1）を参照］*。
心臓障害：心筋炎
皮膚障害：水疱性皮膚炎，類天疱瘡，多形紅斑，スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）／中毒性表皮壊死融解症（TEN)。
胃腸障害：膵炎（血清アミラーゼ又はリパーゼ増加を含む）
一般・全身障害：全身性炎症反応症候群，組織球性壊死性リンパ節炎
血液学的障害：自己免疫性溶血性貧血，免疫性血小板減少性紫斑病
筋骨格系障害：筋炎，横紋筋融解症
神経学的障害：ギラン・バレー症候群，筋無力症候群／重症筋無力症，脱髄，免疫関連髄膜脳炎，無菌性髄膜炎，脳炎，顔面・外転神経不全麻痺，リウマチ性多発筋痛，自己免疫性ニューロパチー，フォークトー小柳－原田症候群
眼障害：ぶどう膜炎，虹彩炎
腎障害：ネフローゼ症候群，腎炎
血管障害：血管炎

5.6　感染
テセントリクは重度の感染を引き起こす可能性があり，死亡例もある。感染の徴候や症状がないかどうか患者を観察すること。Grade 3 以上の感染の場合はテセントリクの投与を休薬し，臨床的に安定したら再開する*[用法・用量（2.6）及び副作用（6.1）を参照]*。
さまざまな癌種の患者 2,616 例にテセントリクを単剤として投与した臨床試験*［副作用(6.1）を参照］*で 42%の患者に感染が発現し，その内，8.7%は Grade 3，1.5%は Grade 4，1%は Grade 5 であった。尿路上皮癌患者に最も多く発現した Grade 3 以上の感染は，尿路感染（6.5%）であった。NSCLC 患者に最も多く発現した Grade 3 以上の感染は，肺炎（3.8%）であった。感染の頻度と重症度は，さまざまな癌種の患者にテセントリクを単剤投与した場合，あるいは NSCLC 及び SCLC に別の抗腫瘍薬と併用投与した場合と同様であった。

5.7　Infusion-Related Reaction
テセントリクは重度の又は生命を脅かす infusion reaction を引き起こす可能性がある。Infusion reaction の徴候及び症状がないかどうか観察すること。重症度に応じ，テセントリクの投与を中断する，点滴速度を落とす，又は永久に中止する*[用法・用量 (2.6）を参照]*。Grade 1 又は 2 の infusion reaction を認めた場合，以降の投与時には前投薬の使用を考慮する。
さまざまな癌種の患者 2,616 例にテセントリクを単剤として投与した臨床試験*［副作用(6.1）を参照］*で 1.3%の患者に infusion reaction が発現し，その内，0.2%は Grade 3 の事象であった。Infusion reaction の頻度と重症度は，さまざまな癌種の患者にテセントリクを単剤投与した場合，NSCLC 及び SCLC に別の抗腫瘍薬と併用投与した場合，及び推奨用量の範囲（840 mg を 2 週間間隔～1680 mg を 4 週間間隔）で同様であった。

5.8　胚・胎児毒性
テセントリクは，その作用機序から，妊婦に投与したとき胎児に有害となる可能性がある。妊婦へのテセントリクの使用に関するデータは得られていない。動物実験で，PD-L1/PD-1 経路を阻害すると，発生途上の胎児が免疫関連性に拒絶されて胎児死亡に至るリスクが高まる可能性があることが示されている。
妊娠可能な女性に対しては，テセントリクを開始する前に妊娠状況を確認すること。妊娠可能な女性に対しては，胎児に対する潜在的なリスクを患者に説明すること。妊娠可能な女性に対しては，テセントリクの投与中及び最終投与後少なくとも5カ月間，効果の高い避妊法を行うよう指導すること*[特別な集団への投与（8.1，8.3）を参照]*。

6 副作用

以下の副作用についての詳細は他項を参照のこと。

- 免疫介在性の肺臓炎 *[警告及び使用上の注意（5.1）を参照]*
- 免疫介在性の肝炎 *[警告及び使用上の注意（5.2）を参照]*
- 免疫介在性の大腸炎 *[警告及び使用上の注意（5.3）を参照]*
- 免疫介在性の内分泌障害 *[警告及び使用上の注意（5.4）を参照]*
- その他の免疫介在性副作用 *[警告及び使用上の注意（5.5）を参照]*
- 感染 *[警告及び使用上の注意（5.6）を参照]*
- Infusion-Related Reaction *[警告及び使用上の注意（5.7）を参照]*

6.1　臨床試験成績

臨床試験はさまざまな条件で行われるため，ある薬剤の臨床試験でみられた副作用発現率を別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできない。また，臨床試験でみられた副作用発現率が実際の臨床においてみられる副作用発現率を反映するとも限らない。

「警告及び使用上の注意」の項に記載したデータは，2つのランダム化，実薬対照試験（POPLAR，OAK）と4つの非盲検，単群試験（PCD4989g，IMvigor210，BIRCH，FIR）でテセントリクを単剤として投与した患者2,616例（登録症例数は，転移性尿路上皮癌患者524例，転移性NSCLC患者1,636例，それ以外の癌種の患者456例）で得られたものである。PCD4989gを除くすべての試験では，テセントリク1200 mgを3週間間隔で静脈内投与した。テセントリク単剤が投与された2,616例の投与期間は，36%の患者で6カ月超，20%の患者で12カ月超であった。

テセントリクを単剤として投与した患者のデータセットによれば，患者の20%以上に認めた主な副作用は，疲労／無力症（48%），食欲減退（25%），悪心（24%），咳嗽（22%）及び呼吸困難（22%）であった。

このデータはまた，IMpower150及びIMpower133を含む5つのランダム化実薬対照試験でテセントリクを別の抗腫瘍薬と併用して投与した患者2,421例（NSCLC：2223例，SCLC：198例）における曝露を反映している。2,421例の投与期間は，53%の患者で6カ月超，29%の患者で12カ月超であった。

テセントリクを別の抗腫瘍薬と併用して投与したNSCLC及びSCLCの患者2,421例中，患者の20%以上に認めた主な副作用は，疲労／無力症（49%），悪心（38%），脱毛症（35%），便秘（29%），下痢（28%）及び食欲減退（27%）であった。

本項には，以下に，1つの非盲検，単群，複数コホート試験（IMvigor210）と3つのランダム化，非盲検，実薬対照試験（OAK，IMpower150及びIMpower133）で得られたデータを記載する。これらの試験ではテセントリク1200 mgを3週間間隔で静脈内投与した。本項にはまた，転移性TNBC患者452例にテセントリクを蛋白結合パクリタキセルと併用投与（840 mgを2週間間隔で静脈内投与）したランダム化プラセボ対照試験1件（IMpassion130）のデータを記載する。

<u>尿路上皮癌</u>

シスプラチンの適応とならない局所進行又は転移性尿路上皮癌患者

テセントリクの安全性を，IMvigor 210 試験（多施設共同，オープンラベル，単独群試験）のコホート 1 において評価した。この試験では，シスプラチンを含む化学療法の適応とならず，治療歴がないか，又は術前化学療法又は術後補助化学療法による治療から 12 カ月以上経過後に病勢進行に至った，局所進行又は転移性尿路上皮癌患者 119 例を登録した*[臨床試験（14.1）を参照]*。患者は，テセントリク 1200 mg 静脈内投与を，3 週間間隔で，許容できない毒性が発現するまで，又は病勢進行が認められるまで受けた。投与期間中央値は 15 週（範囲：0～87 週）であった。

最も多かった Grade 3～4 の副作用（≧2%）は疲労，尿路感染，貧血，下痢，血中クレアチニン増加，腸閉塞，ALT 増加，低ナトリウム血症，食欲減退，敗血症，背部/頚部痛，腎不全及び低血圧であった。

テセントリクが投与された 5 例（4.2%）で次の事象いずれかが発現し，死亡した：敗血症，心停止，心筋梗塞，呼吸不全又は呼吸窮迫。別の 1 例（0.8%）で，死亡時点においてヘルペス性髄膜脳炎と病勢進行が認められた。重篤な副作用が発現した患者は 37%で，最も多かった（≧2%）事象は下痢，腸閉塞，敗血症，急性腎障害及び腎不全であった。副作用のためテセントリクの投与が中止された患者は，4.2%であった。投与中止に至った副作用は，下痢/大腸炎（1.7%），疲労（0.8%），過敏症（0.8%）及び呼吸困難（0.8%）であった。副作用のためテセントリクの投与が中断された患者は 35%であり，その副作用で最も多かった（≧1%）事象は，腸閉塞，疲労，下痢，尿路感染，注入に伴う反応，咳嗽，腹痛，末梢性浮腫，発熱，気道感染，上気道感染，クレアチニン増加，食欲減退，低ナトリウム血症，背部痛，そう痒症及び静脈血栓塞栓症であった。

IMvigor 210 試験（コホート 1）のテセントリク投与例で発現した副作用及び Grade 3～4 の主な臨床検査異常を，それぞれ表 2 及び 3 に示す。

表 2： IMvigor210 試験（コホート 1）の尿路上皮癌患者の 10%以上で発現した副作用

	テセントリク N = 119	
副作用	全 Grade（%）	Grade 3～ 4（%）
一般・全身障害		
疲労 [1]	52	8
末梢性浮腫 [2]	17	2
発熱	14	0.8
胃腸障害		
下痢 [3]	24	5
悪心	22	2
嘔吐	16	0.8
便秘	15	2
腹痛 [4]	15	0.8
代謝および栄養障害		
食欲減退 [5]	24	3
筋骨格系および結合組織障害		
背部/頚部痛	18	3
関節痛	13	0
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	18	0.8
発疹 [6]	17	0.8
感染症		
尿路感染 [7]	17	5
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
咳嗽 [8]	14	0
呼吸困難 [9]	12	0

1　疲労，無力症，嗜眠及び倦怠感を含む
2　末梢性浮腫，陰嚢浮腫，リンパ浮腫及び浮腫を含む
3　下痢，大腸炎，排便回数増加，自己免疫性大腸炎を含む
4　腹痛，上腹部痛，下腹部痛及び側腹部痛を含む
5　食欲減退及び早期満腹を含む
6　発疹，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，斑状丘疹状皮疹，紅斑性皮疹，そう痒性皮疹，斑状皮疹及び丘疹性皮疹を含む
7　尿路感染，細菌性尿路感染，膀胱炎及び尿路性敗血症を含む

[8] 咳嗽及び湿性咳嗽を含む
[9] 呼吸困難及び労作性呼吸困難を含む

表 3：IMvigor210 試験（コホート 1）の尿路上皮癌患者の 1%以上で発現した Grade 3～4 の臨床検査異常

臨床検査異常	Grade 3～4（%）
生化学検査	
低ナトリウム血症	15
高血糖	10
アルカリホスファターゼ増加	7
クレアチニン増加	5
低リン酸血症	4
ALT 増加	4
AST 増加	4
高カリウム血症	3
高マグネシウム血症	3
高ビリルビン血症	3
血液学的検査	
リンパ球減少症	9
貧血	7

治療歴のある局所進行又は転移性尿路上皮癌患者
テセントリクの安全性を，IMvigor 210 試験（多施設共同，オープンラベル，単独群試験）のコホート 2 において評価した。この試験では，白金製剤を含む少なくとも 1 種類の化学療法レジメンの施行中又は施行後に病勢進行に至った，又は白金製剤を含む術前化学療法又は術後補助化学療法レジメンによる治療後 12 カ月以内に病勢進行に至った，局所進行又は転移性尿路上皮癌を対象とした単独群試験において，310 例を登録した*[臨床試験（14.1）を参照]*。 患者は，テセントリク 1200 mg 静脈内投与を，3 週間間隔で，許容できない毒性が発現するまで，又は画像診断又は臨床所見で病勢進行が認められるまで受けた。投与期間中央値は 12.3 週（範囲：0.1～46 週）であった。
最も多かった Grade 3～4 の副作用（≧2%）は尿路感染，貧血，疲労，脱水，腸閉塞，尿路閉塞，血尿，呼吸困難，急性腎損傷，腹痛，静脈血栓塞栓症，敗血症及び肺炎であった。
テセントリクが投与された 3 例（1%）で次の事象いずれかが発現し，死亡した：敗血症，肺臓炎又は腸閉塞。副作用のためテセントリクの投与が中止された患者は，3.2%であった。敗血症のため投与中止に至った患者は 0.6%であった。重篤な副作用が発現した患者は 45%で，最も多かった（＞2%）事象は尿路感染，血尿，急性腎損傷，腸閉塞，発熱，静脈血栓塞栓症，尿路閉塞，肺炎，呼吸困難，腹痛，敗血症及び錯乱状態であった。副作用のためテセントリクの投与が中断された患者は 27%であり，その内最も多かった（＞1%）事象は肝酵素増加，尿路感染，下痢，疲労，錯乱状態，尿路閉塞，発熱，呼吸困難，静脈血栓塞栓症及び肺臓炎であった。
IMvigor 210 試験（コホート 2）におけるテセントリクの投与例で発現した副作用及び Grade 3～4 の主な臨床検査異常を，それぞれ表 4 及び表 5 に示す。

表 4：IMvigor210 試験（コホート 2）の尿路上皮癌患者の 10%以上で発現した副作用

	テセントリク N = 310	
副作用	全 Grade（%）	Grade 3～ 4（%）
一般・全身障害		
疲労	52	6
発熱	21	1
末梢性浮腫	18	1
代謝および栄養障害		
食欲減退	26	1
胃腸障害		
悪心	25	2
便秘	21	0.3
下痢	18	1
腹痛	17	4
嘔吐	17	1
感染症		
尿路感染	22	9
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	16	4
咳嗽	14	0.3
筋骨格系および結合組織障害		
背部/頚部痛	15	2
関節痛	14	1
皮膚および皮下組織障害		
発疹	15	0.3
そう痒症	13	0.3
腎および尿路障害		
血尿	14	3

表 5：IMvigor210 試験（コホート 2）の尿路上皮癌患者の 1%以上で発現した Grade 3～4 の臨床検査異常

臨床検査異常	Grade 3～4（%）
生化学検査	
低ナトリウム血症	10
高血糖	5
アルカリホスファターゼ増加	4
クレアチニン増加	3
ALT 増加	2
AST 増加	2
低アルブミン血症	1
血液学的検査	
リンパ球減少症	10
貧血	8

非小細胞肺癌（NSCLC）

転移性非扁平上皮 NSCLC

テセントリクをベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチンと併用投与したときの安全性を，IMpower150 試験 [多施設共同，国際，無作為化，オープンラベル試験] で評価した。この試験では，化学療法歴のない転移性非扁平上皮 NSCLC 患者 393 例が，3 週間間隔でテセントリク 1200 mg とベバシズマブ 15 mg/kg，パクリタキセル 175 mg/m^2 又は 200 mg/m^2，及びカルボプラチン AUC 6 mg/mL/分の投与を最大で 4 又は 6 サイクル受け，その後，3 週間間隔でテセントリク 1200 mg とベバシズマブ 15 mg/kg の併用投与を病勢進行に至るまで，又は許容できない毒性が発現するまで受けた *[臨床試験（14.2）を参照]*。

テセントリクをベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチンと併用投与された患者におけるテセントリク投与期間中央値は 8.3 カ月であった。

テセントリク投与例で最も多かった Grade 3～4 の副作用（≧2%）は疲労／無力症，高血圧，発熱性好中球減少症，下痢，肺炎，悪心，食欲減退，脱水及び肺塞栓症であった。

致死的な副作用はテセントリク投与例の 6%に発現した（喀血，発熱性好中球減少症，肺塞栓症，肺出血，死亡，心停止，脳血管発作，肺炎，誤嚥性肺炎，慢性閉塞性肺疾患，頭蓋内出血，腸管アンギナ，腸管虚血，腸閉塞及び大動脈解離）。重篤な副作用は 44%の患者に発現した。最も多い重篤な副作用（＞2%）は，発熱性好中球減少症，肺炎，下痢及び喀血であった。副作用のためテセントリクの投与が中止された患者は 15%であった。テセントリク投与の中止に至った副作用で最も多かった事象は肺臓炎（1.8%）であった。48%の患者が副作用のためテセントリクを休薬し，その内最も多かった事象（＞1%）は好中球減少症，血小板減少症，疲労／無力症，下痢，甲状腺機能低下症，貧血，肺炎，発熱，甲状腺機能亢進症，発熱性好中球減少症，ALT 増加，呼吸困難，脱水及び蛋白尿であった。

IMpower150 試験において，テセントリクとベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチンを併用投与した患者で発現した副作用及び主な臨床検査異常を表 6 及び表 7 に示す。IMpower150 試験は，表 6 及び 7 に示した副作用及び臨床検査異常のいずれについても，テセントリク投与例における発現率を対照群と比較したときの統計学的に有意な低下を示す目的でデザインされたものではない。

表 6：IMpower150 試験でテセントリクが投与された NSCLC 患者の 15%以上で発現した副作用

	テセントリクとベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチンの併用投与 N＝393		ベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチン併用投与 N＝394	
副作用	**全 Grade*（%）**	**Grade 3～4*（%）**	**全 Grade*（%）**	**Grade 3～4*（%）**
神経系障害				
ニューロパチー[1]	56	3	47	3
頭痛	16	0.8	13	0
一般・全身障害				
疲労／無力症	50	6	46	6
発熱	19	0.3	9	0.5
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	48	0	46	0
発疹[2]	23	2	10	0.3
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛／疼痛[3]	42	3	34	2
関節痛	26	1	22	1
胃腸障害				
悪心	39	4	32	2
下痢[4]	33	6	25	0.5
便秘	30	0.3	23	0.3
嘔吐	19	2	18	1
代謝および栄養障害				
食欲減退	29	4	21	0.8
血管障害				
高血圧	25	9	22	8
呼吸器障害				
咳嗽	20	0.8	19	0.3
鼻出血	17	1	22	0.3
腎障害				

	テセントリクとベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチンの併用投与 N＝393		ベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチン併用投与 N＝394	
副作用	**全 Grade*（%）**	**Grade 3～4*（%）**	**全 Grade*（%）**	**Grade 3～4*（%）**
蛋白尿 [5]	16	3	15	3

* Grade は NCI CTCAE 第 4.0 版に従う
1 末梢性ニューロパチー，末梢性感覚ニューロパチー，感覚鈍麻，錯感覚，異常感覚，多発ニューロパチーを含む。
2 発疹，斑状丘疹状皮疹，薬疹，湿疹，皮脂欠乏性湿疹，皮膚炎，接触皮膚炎，紅斑性皮疹，斑状皮疹，そう痒性皮疹，脂漏性皮膚炎，乾癬様皮膚炎を含む。
3 四肢痛，筋骨格系胸痛，筋骨格不快感，頚部痛，背部痛，筋肉痛及び骨痛を含む。
4 下痢，胃腸炎，大腸炎，腸炎を含む。
5 蛋白尿の検査データは計画的に収集されなかったため，基本語に基づくデータ。

表 7：IMpower150 試験でテセントリクが投与された NSCLC 患者の 20%以上でベースラインからの増悪を示した臨床検査異常

臨床検査異常	テセントリクとベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチンの併用投与 [2]		ベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチン併用投与 [2]	
	全 Grade[1]（%）	**Grade 3～4（%）**	**全 Grade[1]（%）**	**Grade 3～4（%）**
血液学的検査				
貧血	83	10	83	9
好中球減少症	52	31	45	26
リンパ球減少症	48	17	38	13
生化学検査				
高血糖	61	0	60	0
BUN 増加	52	NA	44	NA
低マグネシウム血症	42	2	36	1
低アルブミン血症	40	3	31	2
AST 増加	40	4	28	0.8
低ナトリウム血症	38	10	36	9
アルカリホスファターゼ増加	37	2	32	1

臨床検査異常	テセントリクとベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチンの併用投与[2]		ベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチン併用投与[2]	
	全 Grade[1] (%)	Grade 3～4 (%)	全 Grade[1] (%)	Grade 3～4 (%)
ALT 増加	37	6	28	0.5
TSH 増加	30	NA	20	NA
高カリウム血症	28	3	25	2
クレアチニン増加	28	1	19	2
低カルシウム血症	26	3	21	3
低リン酸血症	25	4	18	4
低カリウム血症	23	7	14	4
高リン酸血症	25	N/A	19	N/A

NA＝該当しない。
[1] これら臨床検査異常については NCI CTCAE で Grade 3～4 の定義が示されていない。
[2] 検査ごとの発現率は，ベースラインの臨床検査値に加えて試験中に 1 回以上の検査値が得られた患者数に基づいている（テセントリクとベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用例では 337～380 例，ベバシズマブ，パクリタキセル及びカルボプラチン投与例では 337～382 例の範囲）。

既治療の転移性 NSCLC
テセントリクの安全性を，OAK 試験[白金製剤を含むレジメンを施行中又は施行後に病勢進行に至った転移性 NSCLC 患者（PD-L1 発現の有無に関わらない）を対象とした多施設共同，国際，無作為化，オープンラベル試験]で評価した *[臨床試験 (14.2) を参照]*。患者は，テセントリク 1200 mg 静脈内投与を 3 週間間隔で，許容できない毒性が発現するまで，又は画像診断又は臨床所見で病勢進行が認められるまで施行するか（n=609），又はドセタキセル 75 mg/m^2 静脈内投与を 3 週間間隔で，許容できない毒性が発現するまで，又は病勢進行に至るまで投与を受けた（n=578）。活動性の自己免疫疾患，自己免疫疾患の既往，又は副腎皮質ステロイド全身投与を要する医学的状態を有する患者は，試験から除外した。患者背景は，年齢中央値 63 歳（25～85 歳）で 46%が 65 歳以上，男性 62%，白人 71%，アジア系 20%で，過去に喫煙歴があるもの 68%，喫煙中 16%，ECOG PS 1 が 63%であった。投与期間中央値はテセントリク投与例が 3.4 カ月（範囲：0～26 カ月），ドセタキセル投与例が 2.1 カ月（範囲：0～23 カ月）であった。
最も多かった Grade 3～4 の副作用（≧2%）は呼吸困難，肺炎，疲労，貧血，肺塞栓症であった。致死的な副作用は 1.6%の患者に発現した（肺炎，敗血症，敗血症性ショック，呼吸困難，肺出血，突然死，心筋虚血，腎不全）。重篤な副作用は 33.5%の患者に発現し，その内最も多かった事象（＞1%）は肺炎，敗血症，呼吸困難，胸水，肺塞栓症，発熱，気道感染であった。副作用のためテセントリクの投与が中止された患者は 8%であった。テセントリク投与の中止に至った副作用で最も多かった事象は疲労，感染，呼吸困難であった。テセントリクの休薬に至った副作用が 25%の患者に発現し，最も多かった事象（＞1%）は肺炎，肝機能検査異常，呼吸困難，疲労，発熱及び背部痛であった。
OAK 試験において発現した副作用及び主な臨床検査異常を，それぞれ表 8 及び表 9 に示す。

表 8：OAK 試験でテセントリクが投与された NSCLC 患者の 10%以上で発現した副作用

	テセントリク 1200 mg　3週に1回 n=609		ドセタキセル 75 mg/m^2　3週に1回 n=578	
副作用 [1]	**全 Grade（%）**	**Grade 3～4（%）**	**全 Grade（%）**	**Grade 3～4（%）**
一般・全身障害				
疲労／無力症[2]	44	4	53	6
発熱	18	<1	13	<1
呼吸器障害				
咳嗽[3]	26	<1	21	<1
呼吸困難	22	2.8	21	2.6
代謝および栄養障害				
食欲減退	23	<1	24	1.6
筋骨格系障害				
筋肉痛／疼痛[4]	20	1.3	20	<1
関節痛	12	0.5	10	0.2
胃腸障害				
悪心	18	<1	23	<1
便秘	18	<1	14	<1
下痢	16	<1	24	2
皮膚障害				
発疹[5]	12	<1	10	0

[1] Grade は NCI CTCAE 第4.0版に従う
[2] 疲労及び無力症を含む
[3] 咳嗽及び労作性咳嗽を含む
[4] 筋骨格痛，筋骨格硬直，筋骨格系胸痛，筋肉痛を含む
[5] 発疹，紅斑性皮疹，全身性皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，膿疱性皮疹，類天疱瘡を含む

表 9 :OAK 試験でテセントリクが投与された NSCLC 患者の 20%以上でベースラインからの増悪を示した臨床検査異常

臨床検査異常	テセントリク		ドセタキセル	
	全 Grade[1]（%）[2]	Grade 3～4（%）	全 Grade[1]（%）[2]	Grade 3～4（%）
血液学的検査				
貧血	67	3	82	7
リンパ球減少症	49	14	60	21
生化学検査				
低アルブミン血症	48	4	50	3
低ナトリウム血症	42	7	31	6
アルカリホスファターゼ増加	39	2	25	1

AST 増加	31	3	16	0.5
ALT 増加	27	3	14	0.5
低リン酸血症	27	5	23	4
低マグネシウム血症	26	1	21	1
クレアチニン増加	23	2	16	1

[1] GradeはNCI CTCAE第4.0版に従う
[2] 検査ごとの発現率は，ベースラインの臨床検査値に加えて試験中に 1 回以上の検査値が得られた患者数に基づいている（テセントリク投与例では 546～585 例，ドセタキセル投与例では 532～560 例の範囲）。

転移性トリプルネガティブ乳癌（TNBC）

蛋白結合パクリタキセルと併用したテセントリクの安全性を，局所進行又は転移性 TNBC 患者で転移巣に対する化学療法未治療の患者を対象とした多施設共同，国際，ランダム化，二重盲検プラセボ対照試験である IMpassion130 試験で評価した*［臨床試験（14.3）を参照］*。患者にテセントリク 840 mg（n=452）又はプラセボ（n=438）を静脈内投与した後，蛋白結合パクリタキセル（100 mg/m^2）を静脈内投与した。28 日のサイクルごとに，テセントリクを 1 及び 15 日目に，蛋白結合パクリタキセルを 1，8 及び 15 日目に，病勢進行に至るまで，又は許容できない毒性が発現するまで投与した。安全性評価可能集団では，テセントリク+蛋白結合パクリタキセル群におけるテセントリク曝露期間中央値は 5.5 カ月（範囲：0～32 カ月），蛋白結合パクリタキセル曝露期間中央値は 5.1 カ月（範囲：0～31.5 カ月）であった。プラセボ+蛋白結合パクリタキセル群におけるプラセボ曝露期間中央値は 5.1 カ月（範囲：0～25.1 カ月），蛋白結合パクリタキセル曝露期間中央値は 5.0 カ月（範囲：0～23.7 カ月）であった。
最も多かった Grade 3～4 の副作用（≧2%）は好中球減少症（8%），末梢性ニューロパチー（9%），好中球数減少（4.6%），疲労（4%），貧血（2.9%），低カリウム血症（2.2%），肺炎（2.2%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.0%）であった。テセントリク投与中止に至った副作用は，テセントリク+蛋白結合パクリタキセル群患者の 6%（29/452）に発現した。テセントリク投与中止に至った副作用で最も多かった事象は末梢性ニューロパチー（<1%）であった。致死的な副作用がテセントリク+蛋白結合パクリタキセル群患者の 1.3%（6/452）に発現した（敗血症性ショック，粘膜の炎症，自己免疫性肝炎，誤嚥，肺炎，肺塞栓症）。テセントリクの休薬に至った副作用が 31%の患者に発現し，最も多かった事象（≥2%）は好中球減少症，好中球数減少，甲状腺機能亢進症及び発熱であった。重篤な副作用は 23%（103/452）の患者に発現し，その内最も多かった事象は肺炎（2%），尿路感染（1%），呼吸困難（1%）及び発熱（1%）であった。
副腎皮質ステロイドの全身投与を要した免疫関連副作用は，テセントリク+蛋白結合パクリタキセル群患者の 13%（59/452）に発現した。
テセントリク+蛋白結合パクリタキセル投与患者の 10%以上に発現した副作用を表 10 に示し，テセントリク投与患者の 20%以上に発現した，ベースラインからの増悪を示した主な臨床検査異常を表 11 に示す。

表10：TNBC 患者（IMpassion130試験）の10%以上で発現した副作用

副作用[1]	テセントリクと蛋白結合パクリタキセルとの併用（n=452）		プラセボと蛋白結合パクリタキセルとの併用（n=438）	
	全 Grade (%)	Grade 3～4 (%)	全 Grade (%)	Grade 3～4 (%)
	患者割合（%）			
皮膚および皮下組織障害				

脱毛症	56	<1	58	<1
発疹	17	<1	16	<1
そう痒症	14	0	10	0
神経系障害				
末梢性ニューロパチー[2]	47	9	44	5
頭痛	23	<1	22	<1
味覚異常	14	0	14	0
浮動性めまい	14	0	11	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	47	4	45	3.4
発熱	19	<1	11	0
末梢性浮腫	15	<1	16	1.4
無力症	12	<1	11	<1
胃腸障害				
悪心	46	1.1	38	1.8
下痢	33	1.3	34	2.1
便秘	25	<1	25	<1
嘔吐	20	<1	17	1.1
腹痛	10	<1	12	<1
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	25	0	19	0
呼吸困難	16	<1	15	<1
代謝および栄養障害				
食欲減退	20	<1	18	<1
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	18	<1	16	<1
背部痛	15	1.3	13	<1
筋肉痛	14	<1	15	<1
四肢痛	11	<1	10	<1
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	14	0	3.4	0
感染症および寄生虫症				
尿路感染	12	<1	11	<1
上気道感染	11	1.1	9	0
上咽頭炎	11	0	8	0

[1] Grade は NCI CTCAE 第 4.0 版に従う

[2] 末梢性ニューロパチー，末梢性感覚ニューロパチー，錯感覚及び多発ニューロパチーを含む

表11：TNBC 患者（IMpassion130試験）の20%以上でベースラインからの増悪を示した臨床検査異常

臨床検査異常	ベースラインからの増悪を示した臨床検査異常のある患者割合			
	テセントリクと蛋白結合パクリタキセルとの併用（n=452）		プラセボと蛋白結合パクリタキセルとの併用（n=438）	
	全 Grade[1] (%)[2]	**Grade 3～4 (%)**	**全 Grade[1] (%)[2]**	**Grade 3～4 (%)**
生化学検査				
ALT 増加	43	6	34	2.7

AST 増加	42	4.9	34	3.4
カルシウム減少	28	1.1	26	<1
ナトリウム減少	27	4.2	25	2.7
アルブミン減少	27	<1	25	<1
アルカリホスファターゼ増加	25	3.3	22	2.7
リン酸塩減少	22	3.6	19	3.7
クレアチニン増加	21	<1	16	<1
血液学的検査				
ヘモグロビン減少	79	3.8	73	3
白血球減少	76	14	71	9
好中球減少	58	13	54	13
リンパ球減少	54	13	47	8
プロトロンビン INR 増加	25	<1	25	<1

[1] Grade は NCI CTCAE 第 4.0 版に従う。ただし，クレアチニン増加に関しては，Grade 1 事象に対する正常の定義の上限（NCI CTCAE v5.0）に基づくクレアチニン増加のある患者のみを含める。

[2] ベースラインの臨床検査値に加えて試験中に 1 回以上の検査値が得られた患者数に基づく。

小細胞肺癌（SCLC）

テセントリクをカルボプラチン及びエトポシドと併用した場合の安全性を，ES-SCLC 患者 198 例を対象とする IMpower133 試験（ランダム化，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照試験）で評価した。この試験では，最高 4 サイクルにわたって 21 日間の各サイクルの 1 日目にテセントリク 1200 mg 及びカルボプラチン AUC 5 mg/mL/min と，1，2 及び 3 日目にエトポシド 100 mg/m^2 を静脈内投与した後，テセントリク 1200 mg を病勢進行に至るまで，又は許容できない毒性が発現するまで，3 週間ごとに投与した *[臨床試験（14.4）を参照]*。投与期間は，198 例中 32%の患者で 6 カ月超，12%の患者で 12 カ月超であった。
最も多かった Grade 3～4 の副作用（≧2%）は疲労／無力症（5%），発熱性好中球減少症（3.5%），肺炎（3.0%），無力症（2.5%），下痢（2.0%）及び注入に伴う反応（2.0%）であった。
致死的な副作用がテセントリク投与患者の 2%に発現した。これは，肺炎，呼吸不全，好中球減少症及び死亡（それぞれ 1 例）からなる。
重篤な副作用がテセントリク投与患者の 37%に発現した。2%超に認めた重篤な有害事象は肺炎（4.5%），好中球減少症（3.5%），発熱性好中球減少症（2.5%）及び血小板減少症（2.5%）であった。
11%の患者が副作用のためテセントリクの投与を中止し，2%を超える患者が中止に至った最も多かった副作用は注入に伴う反応（2.5%）であった。
59%の患者が副作用のためテセントリクを休薬し，その内最も多かった事象（＞1%）は好中球減少症（22%），貧血（9%），白血球減少症（7%），血小板減少症（5%），疲労（4.0%），注入に伴う反応（3.5%），肺炎（2.0%），発熱性好中球減少症（1.5%），ALT 増加（1.5%）及び悪心（1.5%）であった。
IMpower133 試験でテセントリクにカルボプラチン及びエトポシドを併用投与した患者に発現した副作用を表 12 に，臨床検査異常を表 13 に示す。

表12：IMpower133試験でテセントリクが投与された SCLC 患者の20%以上で発現した副作用

副作用	テセントリクとカルボプラチン及びエトポシドとの併用 N=198	プラセボとカルボプラチン及びエトポシドとの併用 N=196

	全 Grade[1] (%)	Grade 3～4[1] (%)	全 Grade[1] (%)	Grade 3～4[1] (%)
一般・全身障害				
疲労／無力症	39	5	33	3
胃腸障害				
悪心	38	1	33	1
便秘	26	1	30	1
嘔吐	20	2	17	3
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	37	0	35	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	27	1	18	0

[1] Grade は NCI CTCAE 第4.0版に従う

表13：IMpower133試験でテセントリクが投与された SCLC 患者の20%以上でベースラインからの増悪を示した臨床検査異常

臨床検査異常	テセントリクとカルボプラチン及びエトポシドとの併用 [2]		プラセボとカルボプラチン及びエトポシドとの併用 [2]	
	全 Grade[1] (%)[2]	Grade 3～4[1] (%)[2]	全 Grade[1] (%)[2]	Grade 3～4[1] (%)[2]
血液学的検査				
貧血	94	17	93	19
好中球減少症	73	45	76	48
血小板減少症	58	20	53	17
リンパ球減少症	46	14	38	11
生化学検査				
高血糖	67	10	65	8
アルカリホスファターゼ増加	38	1	35	2
低ナトリウム血症	34	15	33	11
低アルブミン血症	32	1	30	0
TSH 減少 [3]	28	NA[3]	15	NA[3]
低マグネシウム血症	31	5	35	6
低カルシウム血症	26	3	28	5
ALT 増加	26	3	31	1
AST 増加	22	1	21	2
血中クレアチニン増加	22	4	15	1
高リン酸血症 [3]	21	NA[3]	23	NA[3]
TSH 増加 [3]	21	NA[3]	7	NA[3]

[1] Grade は NCI CTCAE 第 4.0 版に従う

[2] 検査ごとの発現率は, ベースラインの臨床検査値に加えて試験中に 1 回以上の検査値が得られた患者数に基づいている。テセントリク（範囲：181～193 例），プラセボ（範囲：181～196 例）。

[3] NA=該当しない。ここに挙げた検査値は NCI CTCAE 第 4.0 版に記載されていない。

6.2　免疫原性

他の蛋白製剤と同様，免疫原性の可能性がある。
抗体形成の検出は，アッセイの感度と特異度に依存するところが大きい。また，アッセイで観察される抗体（中和抗体を含む）陽性発現率は，アッセイの方法，試料の取り扱い，試料採取時期，併用薬，基礎疾患等，いくつかの因子の影響を強く受ける。このような理由から，アテゾリズマブに対する抗体発現率を他試験における抗体の発現率や他の製剤に対する抗体の発現率と比較することは，誤解を招く可能性がある。
OAK 試験の NSCLC 患者 565 例中 30%の患者が，投与後 1 回以上の時点で，試験治療下での抗薬物抗体（ADA）陽性を示した。ADA 形成までの期間の中央値は 3 週間であった。これらの結合 ADA がアテゾリズマブを中和しうるかどうかは不明である。試験治療下での ADA 陽性を示した患者では，アテゾリズマブ全身曝露量の減少も認められた *［臨床薬理（12.3）を参照］*。探索的解析の結果によると，4 週時までに試験治療下での ADA 陽性を示した患者（21% ; 560 例中 118 例）では，4 週時まで ADA 陰性であった患者に比べて有効性（全生存期間への効果）が低下しているように思われた *［臨床試験（14.2）を参照］*。ADA の存在は，副作用の発現率や重症度には臨床的意味のある影響を及ぼさなかった。
IMvigor210 試験（コホート 2）の尿路上皮癌患者 275 例中 42%の患者が，投与後 1 回以上の時点で，試験治療下での ADA 陽性を示した。IMvigor210 試験（コホート 1）の 111 例中では 48%の患者が，投与後 1 回以上の時点で，試験治療下での ATA 陽性を示した。試験治療下での ADA 陽性を示した患者では，アテゾリズマブ全身曝露量の減少も認められた。ADA の存在は，副作用の発現率や重症度には臨床的意味のある影響を及ぼさなかった。
IMpower150 試験においてテセントリクとベバシズマブ, パクリタキセル及びカルボプラチンが併用投与され ADA が評価可能であった NSCLC 患者 364 例中，36%の患者（n＝132）が，投与後 1 回以上の時点で試験治療下での ADA 陽性を示した。これら 132 例中 83%の患者は，2 回目のアテゾリズマブ投与前に ADA 陽性を示した。これらの結合 ADA がアテゾリズマブを中和しうるかどうかは不明である。試験治療下での ADA 陽性を示した患者では，ADA 陰性例と比較してアテゾリズマブ全身曝露量の減少が認められた *[臨床薬理（12.3）を参照]*。ADA の存在による，副作用の発現率や重症度の増加は生じなかった *[臨床試験（14.2）を参照]*。
IMpassion130 試験の TNBC 患者 434 例において，13%の患者に試験治療下での ADA 陽性が，治験薬投与後 1 回以上の時点で認められた。IMpassion130 試験の TNBC 患者 PD-L1 陽性サブグループ 178 例中，治験薬投与後 1 回以上の時点で 12%の患者に試験治療下での ADA 陽性を認めた。試験治療下での ADA 陽性を示した患者に, アテゾリズマブ全身曝露量の減少を認めた *［臨床薬理（12.3）を参照］*。ADA がアテゾリズマブの有効性を損なうかどうかを明らかにするには，ADA を有する PD-L1 陽性サブグループ患者数が不十分であった。ADA の存在は，副作用の発現率や重症度に臨床的意味のある影響を及ぼさなかった。

8　特別な集団における使用

8.1　妊婦

<u>リスクの概要</u>
テセントリクは，その作用機序から，妊婦に投与したとき胎児に有害となる可能性がある[臨床薬理（12.1）を参照]。妊婦に対するテセントリクの投与についてのデータは得られていない。
動物実験で，PD-L1/PD-1 経路を阻害すると，発生途上の胎児が免疫関連性に拒絶されて胎児死亡に至るリスクが高まる可能性があることが示されている[データを参照]。妊娠可能な女性に対しては，胎児に対するリスクを説明すること。
米国一般人口において，臨床的に認知されている妊娠における著明な先天障害と流産の背景リスクは，それぞれ 2～4%及び 15～20%と推定される。
<u>*データ*</u>
動物データ

テセントリクが生殖及び胎児の発生に及ぼす影響について評価することを目的とした，動物による生殖発生毒性試験は行われていない。生殖に対する影響を文献に基づき評価した結果，PD-L1/PD-1 経路の中心的機能は，胎児に対する母体の免疫寛容を維持することによる妊娠維持であることが示された。マウス妊娠モデルで PD-L1 を介したシグナル伝達を遮断すると，胎児に対する免疫寛容が障害され，流産増加に至ることが示されている。従って，妊娠中のテセントリクの投与の潜在的リスクとしては，流産率や死産率の上昇がある。文献報告にある通り，これら動物で PD-L1/PD-1 を介したシグナル伝達を遮断しても，出生児においてそれに関連した奇形は認められなかった。ただし， PD-1 及び PD-L1 ノックアウトマウスでは免疫介在性の障害が発現した。アテゾリズマブの作用機序から，胎児がアテゾリズマブに曝露されると，免疫介在性の障害が発現したり正常な免疫応答が変化するリスクが上昇する可能性がある。

8.2 授乳婦

リスクの概要

アテゾリズマブのヒト母乳中への移行性，授乳中の乳児に対する影響及び泌乳への影響については，知見が得られていない。ヒト IgG はヒト母乳中に移行するが，乳児が吸収し有害となる可能性についてはわかっていない。授乳中の乳児でテセントリクの重篤な副作用が発現する可能性があるため，女性には投与中及び最終投与後少なくとも 5 カ月間授乳しないよう指導すること。

8.3 生殖能を有する女性及び男性

妊娠検査

妊娠可能な女性に対しては，テセントリクを開始する前に妊娠状況を確認すること*[特別な患者集団における使用（8.1）を参照]*。

避妊

女性

テセントリクは，その作用機序から，妊婦に投与したとき胎児に有害となる可能性がある*[特別な集団への投与（8.1）を参照]*。妊娠可能な女性に対しては，テセントリクの投与中及び最終投与後少なくとも 5 カ月間，効果の高い避妊法を行うよう指導すること。

不妊

女性

動物実験により，妊娠可能な女性の受胎能がテセントリクの投与中に損なわれる可能性があることが示されている*[非臨床毒性（13.1）を参照]*。

8.4 小児における使用

小児患者への使用における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者における使用

臨床試験でテセントリクを投与された尿路上皮癌，肺癌及びトリプルネガティブ乳癌患者 2,481 例中，45%は 65 歳以上，11%は 75 歳以上であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間で，安全性と有効性に全体として差は認められなかった。

1.6.2.2　欧州添付文書の和訳概要

本剤の代表的な外国添付文書として，欧州の添付文書（2019年3月版）の和訳概要を以下に示す。

4.　臨床関連事項

4.1　適応症

テセントリク単独療法は，局所進行又は転移性尿路上皮癌（UC）の成人患者の内，以下の患者を適応とする。

- 白金製剤を含む化学療法の施行歴がある。又は
- シスプラチン不適と考えられ，かつ，腫瘍に PD-L1の発現（≧5%）を認める（5.1項参照）。

テセントリクは，ベバシズマブ，パクリタキセル，カルボプラチンとの併用で，転移性非扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）一次治療の成人患者に適応される。EGFR 変異または ALK 陽性の NSCLC 患者では，ベバシズマブ，パクリタキセル，カルボプラチンと併用するテセントリクは，適切な分子標的治療に増悪した後にのみ適応となる（5.1項参照）。

テセントリク単独療法は，化学療法施行後の局所進行又は転移性 NSCLC の成人患者を適応とする。EGFR 遺伝子変異または ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者もまた，テセントリク投与前に分子標的治療が施行されていなければならない（5.1項参照）。

4.2　用法・用量

テセントリク投与は，癌治療の経験豊富な医師が開始し，監督しなければならない。

UC 患者に対する PD-L1検査

未治療 UC 患者の場合，バリデートされた検査法で確認した腫瘍の PD-L1発現レベルに基づき，投与すべき患者を選択する（5.1項参照）。

用量

単剤療法におけるテセントリク

テセントリクの推奨用量としては，1,200 mg を3週に1回静脈内投与する。

併用療法におけるテセントリク

併用薬の全処方情報も参照すること（5.1項参照）。

1L 非扁平上皮 NSCLC

テセントリクとベバシズマブ，パクリタキセル，カルボプラチンの併用

導入療法として，テセントリクの推奨用量1,200mg を静脈内投与し，続いてベバシズマブ，パクリタキセル，カルボプラチンを3週間ごとに4もしくは6サイクル投与する。

導入療法の後は化学療法を施行しない維持療法に移行し，そこではテセントリク1,200mg とそれに続けてベバシズマブを3週間ごとに静脈内投与する。

投与期間

テセントリクの投与は，臨床的有用性がなくなるまで（5.1項参照），又は管理できない毒性が発現するまで行うことが推奨される。

投与が遅れた場合又は投与を忘れた場合
予定したテセントリク投与を忘れた場合，忘れた分は可及的速やかに投与する。3週間の投与間隔が維持されるよう，投与スケジュールを調節しなければならない。

投与中の用量調節
テセントリクの用量減量は推奨されない。

投与の延期又は中止（4.4項及び4.8項も参照）

表1：推奨されるテセントリクの用量調節法

免疫関連副作用	重症度	投与の調節
肺臓炎	Grade 2	テセントリクの投与を保留 当該事象が12週以内に Grade 0又はGrade 1に改善され，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg相当以下に減量されたら，投与を再開して差し支えない。
	Grade 3又は4	テセントリクの投与を永続的に中止
肝炎	Grade 2： （ALT 又は AST > 3～5×基準値上限[ULN] *又は* 血中ビリルビン> 1.5～3×ULN）	テセントリクの投与を保留 当該事象が12週以内に Grade 0又はGrade 1に改善され，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg相当以下に減量されたら，投与を再開して差し支えない。
	Grade 3又は4： （ALT 又は AST > 5×ULN *又は* 血中ビリルビン> 3×ULN）	テセントリクの投与を永続的に中止
大腸炎	Grade 2又は3の下痢（1日あたり排便回数のベースラインから4回以上の増加） *又は* 症候性大腸炎	テセントリクの投与を保留 当該事象が12週以内に Grade 0又はGrade 1に改善され，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg相当以下に減量されたら，投与を再開して差し支えない。
	Grade 4の下痢又は大腸炎（生命を脅かすもの，緊急介入の適応）	テセントリクの投与を永続的に中止
甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症	症候性	テセントリクの投与を保留 *甲状腺機能低下症：* 症状が甲状腺補充療法によりコン

免疫関連副作用	重症度	投与の調節
		トロールされ TSH 値が低下したら，投与を再開して差し支えない。 *甲状腺機能亢進症：* 症状が抗甲状腺薬によりコントロールされ甲状腺機能が改善されたら，投与を再開して差し支えない。
副腎機能不全	症候性	テセントリクの投与を保留 症状が12週以内に Grade 0又は Grade 1に改善され，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量され，補充療法で患者が安定化したら，投与を再開して差し支えない。
下垂体炎	Grade 2又は3	テセントリクの投与を保留 症状が12週以内に Grade 0又は Grade 1に改善され，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量され，補充療法で患者が安定化したら，投与を再開して差し支えない。
	Grade 4	テセントリクの投与を永続的に中止
1型糖尿病	Grade 3又は4の高血糖（空腹時血糖値 > 250 mg/dL 又は13.9 mmol/L）	テセントリクの投与を保留 インスリン補充療法で代謝コントロールが達成されたら投与を再開して差し支えない。
Infusion-Related Reaction	Grade 1又は2	点滴速度を遅らせる，又は投与を中断する。事象が消失したら投与を再開して差し支えない。
	Grade 3又は4	テセントリクの投与を永続的に中止
発疹	Grade 3	テセントリクの投与を保留 発疹が消失し，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら，投与を再開して差し支えない。
	Grade 4	テセントリクの投与を永続的に中止
筋無力症候群/重症筋無力	全ての Grade	テセントリクの投与を永続的に中

免疫関連副作用	重症度	投与の調節
症，ギラン・バレー症候群及び髄膜脳炎		止
膵炎	Grade 3又は4の血清アミラーゼ又はリパーゼ増加（> 2×ULN） 又は Grade 2又は3の膵炎	テセントリクの投与を保留 血清アミラーゼ値とリパーゼ値が12週以内に Grade 0又は Grade 1に改善され，又は膵炎症状が消失し，かつ副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら，投与を再開して差し支えない。
	Grade 4又は再発性膵炎（Grade を問わない）	テセントリクの投与を永続的に中止
心筋炎	Grade 2	テセントリクの投与を保留 症状が12週以内に Grade 0又は Grade 1に改善され，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら，投与を再開して差し支えない
	Grade 3及び4	テセントリクの投与を永続的に中止
腎炎	Grade 2： （クレアチニン値＞1.5～3.0×ベースライン又は＞1.5～3.0×ULN）	テセントリクの投与を保留 当該事象が12週間以内に Grade 0又は Grade 1に改善され，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら，投与を再開して差し支えない
	Grade 3または4： （クレアチニン値＞3.0×ベースライン又は＞3.0×ULN）	テセントリクの投与を永続的に中止
その他の免疫関連副作用	Grade 2又は3	副作用が12週以内に Grade 0～1に回復し，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されるまで投与を保留。
	Grade 4又は再発性の Grade 3	テセントリクの投与を永続的に中止（ホルモン補充療法でコントロールされた内分泌障害を除く）

注：毒性の Grade は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準第4.0版（NCI-CTCAE v.4）に従う。

テセントリクを投与する患者には患者アラートカードを渡し，テセントリクのリスクについて説明しなければならない（添付リーフレットも参照）。

特別な集団

小児患者

小児及び18歳未満の青年におけるテセントリクの安全性と有効性は確立されていない。データは得られていない。

高齢者

母集団薬物動態解析に基づき，65歳以上の患者でテセントリクの用量調節の必要はない（4.8項，5.1項参照）。

アジア人の患者

IMpower150試験におけるアジア人患者で認められた血液毒性増加のために，パクリタキセルの開始用量は3週間ごとに175mg/m^{2}を投与することが推奨される。

腎機能障害

母集団薬物動態解析に基づき，軽度及び中等度腎機能障害患者で用量調節の必要はない（5.2項参照）。重度腎機能障害患者については，データが限られているため結論を導くことはできない。

肝障害

母集団薬物動態解析に基づき，軽度肝障害患者で用量調節の必要はない。中等度及び重度肝障害患者を対象とした試験は行われていない（5.2項参照）。

Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）全身状態（PS）2以上

ECOG PS 2以上の患者は，NSCLC 及び UC の二次治療に対する臨床試験から除外された（4.4項及び5.1項参照）。

投与方法

テセントリクは点滴静脈内投与する。静脈内注射やボーラス投与を行ってはならない。

テセントリクの初回投与は60分かけて行わなければならない。初回投与の忍容性に問題がなければ，その後の点滴投与は全て30分で行って差し支えない。

投与前の製剤の希釈及び取り扱い方法については，6.6項を参照。

4.3　禁忌

アテゾリズマブ又は6.1項記載の添加剤に対する過敏症

4.4　特別な警告及び使用上の注意

生物学的製剤のトレーサビリティを改善するため，投与した製品の商品名とバッチ番号を患者ファイルに明確に記録すること。

アテゾリズマブ投与中に発現した免疫関連性の副作用のほとんどは，アテゾリズマブの投与中断と副腎皮質ステロイドの投与開始及び/又は支持治療により可逆性を示した。複数の器官系に影響を及ぼす免疫関連性の副作用が認められている。アテゾリズマブの免疫関連性副作用は，アテゾリズマブ最終投与後に発現することもある。

免疫関連性の副作用が疑われる場合，原因を確認するため又は他の原因を除外するための詳細な検査を行うこと。当該副作用の重症度に基づき，アテゾリズマブの投与を保留し，副腎皮質ステロイドを投与する。Grade 1以下まで改善されたら，副腎皮質ステロイドを1カ月以上かけて漸減する。臨床試験において免疫関連性の副作用を副腎皮質ステロイド全身投与でコントロールできなかった患者で得られた限られたデータからではあるが，他の免疫抑制剤の全身投与を考慮しても差し支えない。

Grade 3の免疫関連性副作用が再発した場合，及び Grade 4の 免疫関連性副作用（ホルモン補充療法でコントロールされている内分泌障害以外）が発現した場合，アテゾリズマブの投与は永続的に中止しなければならない（4.2項及び4.8項参照）。

免疫関連性肺臓炎
アテゾリズマブの臨床試験で肺臓炎の症例が認められており，死亡例もある（4.8項参照）。肺臓炎の徴候及び症状がないかどうか患者を観察すること。

Grade 2の肺臓炎の場合，アテゾリズマブの投与を保留し，プレドニゾン1～2 mg/kg/日相当の投与を開始する。症状が Grade 1以下に改善されたら，副腎皮質ステロイドの用量を1カ月以上かけて漸減する。この事象が12週以内に Grade 1以下まで改善され，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら，アテゾリズマブの投与を再開して差し支えない。Grade 3又は4の肺臓炎の場合，アテゾリズマブの投与は永続的に中止しなければならない。

免疫関連性肝炎
アテゾリズマブの臨床試験で肝炎の症例が認められており，死亡例もある（4.8項参照）。肝炎の徴候及び症状がないかどうか患者を観察すること。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びビリルビンをアテゾリズマブ投与開始前及び投与中定期的にモニタリングし，さらに臨床評価に基づき必要に応じてモニタリングすること。

Grade 2の事象（ALT 又は AST > 3～5 × ULN 又は血中ビリルビン > 1.5～3 × ULN）が5～7日を超えて持続した場合，アテゾリズマブの投与を保留し，プレドニゾン1～2 mg/kg/日相当の投与を開始する。この事象が Grade 1以下まで改善されたら，副腎皮質ステロイドの用量を1カ月以上かけて漸減する。

この事象が12週以内に Grade 1以下まで改善され，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら，アテゾリズマブの投与を再開して差し支えない。Grade 3又は Grade 4の事象（ALT 又は AST > 5.0 × ULN 又は血中ビリルビン> 3 × ULN）の場合，アテゾリズマブの投与は永続的に中止しなければならない。

免疫関連性大腸炎
アテゾリズマブの臨床試験で，下痢又は大腸炎の症例が認められている（4.8項参照）。大腸炎の徴候及び症状がないかどうか患者を観察すること。

Grade2又は3の下痢（1日あたり排便回数のベースラインから4回以上の増加）又は大腸炎（症候性）の場合，アテゾリズマブの投与を保留する。Grade2の下痢又は大腸炎で症状が5日を超えて持続する，又は再発する場合，プレドニゾン1～2mg/kg/日相当の投与を開始する。Grade 3の下痢又は大腸炎の場合， 副腎皮質ステロイド静脈内投与（メチルプレドニゾロン1～ 2 mg/kg/日相当）を開

始し，症状が改善されたらプレドニゾン1～2 mg/kg/日相当の投与を開始する。症状が Grade 1以下に改善されたら，副腎皮質ステロイドの用量を1カ月以上かけて漸減する。この事象が12週以内に Grade 1以下まで改善され，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら，アテゾリズマブの投与を再開して差し支えない。Grade 4（生命を脅かす，緊急の介入の適応となる）の下痢又は大腸炎の場合，アテゾリズマブの投与は永続的に中止しなければならない。

免疫関連性内分泌障害
アテゾリズマブの臨床試験で，甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，副腎機能不全，下垂体炎及び1型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）が認められている（4.8項参照）。

内分泌障害の臨床徴候及び症状がないかどうか患者を観察すること。甲状腺機能を，アテゾリズマブ投与開始前及び投与中定期的にモニタリングし，ベースラインにおいて甲状腺機能検査結果に異常のある患者に対しては適切な管理を考慮すること。

甲状腺機能検査に異常があるが無症状の患者には，アテゾリズマブを投与できる。症候性甲状腺機能低下症の場合，アテゾリズマブの投与を保留し，必要に応じて甲状腺ホルモン補充療法を開始する。孤発性甲状腺機能低下症は，副腎皮質ステロイドを使用せず補充療法で管理して差し支えない。症候性甲状腺機能亢進症の場合，アテゾリズマブの投与を保留し，必要に応じて抗甲状腺薬の投与を開始する。症状がコントロールされ甲状腺機能が改善されたら，アテゾリズマブの投与を再開して差し支えない。

症候性副腎機能不全の場合，アテゾリズマブの投与を保留し，副腎皮質ステロイド静脈内投与（メチルプレドニゾロン1～2 mg/kg/日相当）を開始する。症状が改善されたら，プレドニゾン1～2 mg/kg/日相当の投与を続ける。症状が Grade 1以下に改善されたら，副腎皮質ステロイドの用量を1カ月以上かけて漸減する。この事象が12週以内に Grade 1以下まで改善され，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されており，患者が補充療法（必要な場合）で安定な状態にあれば，投与を再開して差し支えない。

Grade 2又は Grade 3の下垂体炎の場合，アテゾリズマブの投与を保留して副腎皮質ステロイド静脈内投与（メチルプレドニゾロン1～2 mg/kg/日相当）を開始し，必要に応じてホルモン補充療法を開始する。症状が改善されたら，プレドニゾン1～2 mg/kg/日相当の投与を続ける。症状が Grade 1以下に改善されたら，副腎皮質ステロイドの用量を1カ月以上かけて漸減する。この事象が12週以内に Grade 1以下まで改善され，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されており，患者が補充療法（必要な場合）で安定な状態にあれば，投与を再開して差し支えない。Grade 4の下垂体炎の場合，アテゾリズマブの投与は永続的に中止する。

1型糖尿病に対しては，インスリン投与を開始する。Grade 3以上の高血糖（空腹時血糖値 > 250 mg/dL 又は13.9 mmol/L）の場合，アテゾリズマブの投与を保留する。インスリン補充療法により代謝コントロールが達成されたら，アテゾリズマブの投与を再開して差し支えない。

免疫関連性髄膜脳炎
アテゾリズマブの臨床試験で，髄膜脳炎が認められている（4.8項参照）。髄膜炎及び脳炎の臨床徴候及び症状がないかどうか患者を観察すること。

髄膜炎又は脳炎の場合，Grade にかかわらずアテゾリズマブの投与を永続的に中止しなければならない。

副腎皮質ステロイド静脈内投与（メチルプレドニゾロン1～2 mg/kg/日相当）を開始する。症状が改善されたら，プレドニゾン1～2 mg/kg/日相当の投与を続ける。

免疫関連性ニューロパチー
アテゾリズマブが投与された患者において筋無力症候群/重症筋無力症又はギラン・バレー症候群が認められており，生命が脅かされることがある。運動及び感覚ニューロパチーの症状がないかどうか患者を観察すること。

筋無力症候群/重症筋無力症及びギラン・バレー症候群の場合，Grade にかかわらずアテゾリズマブの投与を永続的に中止しなければならない。副腎皮質ステロイド全身投与（プレドニゾン1～2 mg/kg/日相当）の開始を考慮する。

免疫関連性膵炎
アテゾリズマブの臨床試験で，膵炎（血清アミラーゼ及びリパーゼ増加を含む）が認められている（4.8項参照）。急性膵炎を示唆する徴候及び症状がないかどうか，患者を注意して観察すること。

Grade 3以上の血清アミラーゼ又はリパーゼ増加（> 2×ULN），又は Grade 2又は3の膵炎の場合，アテゾリズマブの投与を保留し，副腎皮質ステロイド静脈内投与（メチルプレドニゾロン1～2 mg/kg/日相当）を開始する。 症状が改善されたら，プレドニゾン1～2 mg/kg/日相当の投与を続ける。血清アミラーゼ及びリパーゼ値が12週以内に Grade 1以下まで改善され，又は膵炎症状が消失し，かつ副腎皮質ステロイドがプレドニゾン1日10 mg 相当以下に減量されたら，アテゾリズマブの投与を再開して差し支えない。Grade 4又は再発性膵炎（Grade を問わない）の場合，アテゾリズマブの投与は永続的に中止しなければならない。

免疫関連心筋炎
心筋炎がアテゾリズマブの臨床試験で観察されている（4.8項参照）。心筋炎の徴候及び症状がないかどうか患者を観察すること。

Grade 2の心筋炎を認めた場合は，アテゾリズマブの投与を保留し，プレドニゾン1～2 mg/kg/日相当の副腎皮質ステロイドの全身投与を開始する。事象が12週以内に Grade 1以下に改善され，副腎皮質ステロイドがプレドニゾン10 mg/日相当以下に減量されたら，アテゾリズマブを再開して差し支えない。Grade 3又は4の心筋炎を認めた場合は，アテゾリズマブを永続的に中止しなければならない。

免疫関連腎炎
腎炎はアテゾリズマブを用いた臨床試験で認められている（4.8項参照）。患者の腎機能の変化について観察すること。

グレード2の腎炎ではアテゾリズマブによる治療を控えるべきであり，1～2mg/kg/日の用量のプレドニゾンまたはそれと同等の用量の全身性コルチコステロイドによる治療を開始する必要がある。事象が12週間以内に Grade 1以下に改善しコルチコステロイドを1日当たり10mg 以下のプレドニゾンまたはそれと同等まで減らした場合は，アテゾリズマブの投与を再開してよい。アテゾリズマブの投与は，Grade 3または4の腎炎が認められる場合は永久に中止すること。

Infusion-Related Reaction
アテゾリズマブの臨床試験で，Infusion-Related Reaction が認められている（4.8項参照）。

Grade1又は2 Infusion-Related Reaction が発現した患者では，点滴速度を遅らせるか，又は投与を中断する。Grade 3又は4の Infusion-Related Reaction が発現した患者では，アテゾリズマブの投与は永続的に中止しなければならない。Grade 1又は2の Infusion-Related Reaction が発現した患者に対しては，慎重な観察下でアテゾリズマブの投与を継続して差し支えない。解熱薬と抗ヒスタミン薬の前投薬を考慮しても差し支えない。

疾患特異的な使用上の注意

ベバシズマブ，パクリタキセル，カルボプラチンと併用するアテゾリズマブの転移性非扁平非小細胞肺癌における使用

医師は，治療を開始する前に，アテゾリズマブ，ベバシズマブ，パクリタキセル，カルボプラチンの4剤併用療法の複合リスクを慎重に考慮すること（4.8項参照）。

臨床試験から除外された患者

次の状態の患者は，臨床試験から除外された：自己免疫疾患歴，肺臓炎歴，活動性脳転移，HIV，B 型肝炎又は C 型肝炎感染。生（弱毒）ワクチンを登録前28日以内に接種された患者，免疫賦活薬を試験登録前4週以内又は免疫抑制剤を試験登録前2週以内に全身投与された患者は，臨床試験から除外された。

ベースラインの全身状態（PS）が2以上の患者は除外された（ただし， GO29293 [IMvigor210]試験のコホート1では，シスプラチン不適の尿路上皮癌患者が登録されたが，ベースラインの PS が2以上の場合も許容された）（5.1項参照）。

ベバシズマブ，パクリタキセル，カルボプラチンと併用するアテゾリズマブの使用

ベバシズマブ投与に伴うリスク因子として知られている致命的な肺出血の症例が数例認められた後，画像上で胸部大血管への明らかな腫瘍浸潤が認められる患者，又は肺病変の明らかな空洞形成が認められる患者は IMpower150試験から除外された。

データがないため，このような患者集団では，各患者に対するベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価した上で慎重に使用すること。

エルロチニブ+ベバシズマブ療法に増悪した EGFR 陽性の NSCLC 患者における，ベバシズマブ，パクリタキセル，カルボプラチンと併用するアテゾリズマブの使用

IMpower150試験では，エルロチニブ+ベバシズマブ療法に増悪した EGFR 陽性患者において，ベバシズマブ，パクリタキセル，カルボプラチンと併用したアテゾリズマブの有効性に関するデータはない。

治療歴がなくシスプラチン不適と考えられる尿路上皮癌患者に対するアテゾリズマブの使用

IMvigor210のコホート1における試験対象集団のベースライン及び予後に関する疾患特性は，その施設においてシスプラチン不適と考えられるがカルボプラチンを含む併用化学療法の適応となる患者と，全体として同等であった。どのような化学療法も不適と考えられる患者サブグループについてはデータが不十分であるため，このような患者に対するアテゾリズマブの使用は，個々に潜在的リスクとベネフィットのバランスを慎重に考慮した上で，慎重に行うこと。

患者アラートカード

テセントリクを処方する医師は全て，医師向け情報・管理ガイドラインを熟知していなければならない。処方医は，テセントリク療法のリスクについて患者に説明しなければならない。患者に対して患者アラートカードを渡し，そのカードを常に携帯するよう指導する。

4.5　他剤との相互作用及び他の形態の相互作用

正式な薬物相互作用試験は，アテゾリズマブについては行われていない。アテゾリズマブは血中から異化を経て排泄されるため，代謝に関する薬物相互作用はないと予想される。

副腎皮質ステロイド又は免疫抑制剤の全身投与はアテゾリズマブの薬力学活性と有効性を妨げる可能性があるため，アテゾリズマブ投与開始前には避けること。しかしながら，アテゾリズマブ投与開始後の免疫関連性副作用を治療する目的には，副腎皮質ステロイド又はその他免疫抑制剤の全身投与を用いることができる（4.4項参照）。

4.6　妊孕性，妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は，アテゾリズマブ投与中及び投与後5カ月間，有効な避妊法を実施しなければならない。

妊娠

妊婦におけるアテゾリズマブ使用のデータはない。アテゾリズマブについて，発生・生殖試験は行われていない。動物実験で，マウス妊娠モデルにおいてPD-L1/PD-1経路を阻害すると発生途上の胎児が免疫関連性に拒絶され，胎児死亡に至る可能性があることが示されている（5.3項参照）。これらの結果は潜在的リスクを示しており，アテゾリズマブを妊娠中に投与すると，その作用機序から，流産率や死産率の上昇など胎児にとって有害となる可能性がある。

ヒト免疫グロブリンG1（IgG1）は胎盤関門を通過することが知られており， アテゾリズマブはIgG1であるため，母体から胎児に移行する可能性がある。

母体の臨床状態がアテゾリズマブ投与を必要とするものでない限り，妊娠中はアテゾリズマブを使用しないこと。

授乳

アテゾリズマブがヒト乳汁中に分泌されるかどうかは不明である。アテゾリズマブはモノクローナル抗体であり，初乳中に存在すると予想されるほか，その後も低濃度で存在すると考えられる。新生児/乳児に対するリスクが否定できない。乳児に対する授乳の有益性と母体に対する治療の有益性を考慮し，授乳を中止するかテセントリク療法を中止するかを決定しなければならない。

妊孕性

アテゾリズマブが妊孕性に及ぼす影響についての臨床データは得られていない。アテゾリズマブについて生殖・発生毒性試験は行われていないが，26週反復投与毒性試験から，アテゾリズマブは患者に推奨用量を投与したときのAUCの約6倍の推定AUCにおいて月経周期に影響を及ぼし，可逆性を示した（5.3項参照）。雄性生殖器に対する影響は認められなかった。

4.7　自動車運転能力や機械操作能力への影響

テセントリクは，自動車運転能力と機械操作能力に軽微な影響を及ぼす。疲労を感じた患者に対しては，症状が消失するまで自動車運転と機械操作をしないよう指導すること（4.8項参照）。

4.8　好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

アテゾリズマブ単剤としての安全性は，さまざまな癌種の患者3,075例の併合データに基づいている。最も多かった副作用（> 10%）は，疲労（35.5%），食欲減退（26.0%），悪心（23.7%），咳嗽（20.7%），呼吸困難（20.7%），発熱（19.9%），下痢（19.8%），発疹（19.2%），背部痛（15.3%），嘔吐（15.3%），無力症（14.8%），関節痛（13.9%），そう痒症（12.5%）及び尿路感染症（11.7%）であった。

ベバシズマブの有無にかかわらず，パクリタキセル，カルボプラチンと併用投与したアテゾリズマブの安全性を，793例の転移性 NSCLC 患者について評価した。最も一般的な副作用（20%以上）は，末梢神経障害（42.6%），悪心（35.6%），貧血（32.7%），好中球減少症（32.4%），発疹（29.8%），疲労（29.6%），便秘（27.2%），食欲減退（26.2%），下痢（26.0%），血小板減少症（24.0%），関節痛（23.8%）であった。

重篤な有害事象の詳細を，4.4項「警告及び使用上の注意」に記載する。

副作用の集計表

アテゾリズマブ単独療法または併用療法における副作用（ADR）を，MedDRA 器官別大分類（SOC）及び頻度カテゴリーにより，表2に示す。アテゾリズマブまたは化学療法単独投与で起こることが知られている副作用は，それらの副作用が併用投与の臨床試験で報告されていなくても，これらの医薬品を併用投与した際に起こる可能性がある。頻度カテゴリーは，非常に高頻度（≧1/10），高頻度（≧ 1/100～< 1/10），低頻度（≧1/1,000～< 1/100），まれ（≧1/10,000～< 1/1,000），ごくまれ（< 1/10,000）とした。各頻度グループ内の副作用は，重篤性が高い順に記載している。

表2：臨床試験でアテゾリズマブが投与された患者において発現した副作用

アテゾリズマブ単独療法		アテゾリズマブ併用療法
感染症及び寄生虫症		
非常に高頻度	尿路感染症 [a]	
血液およびリンパ系障害		
非常に高頻度		貧血，血小板減少症 [b]，好中球減少症 [c]
高頻度	血小板減少症 [b]	
免疫系障害		
高頻度	過敏症	
内分泌障害		
非常に高頻度		甲状腺機能低下症 [d]
高頻度	甲状腺機能低下症 [d]	
低頻度	甲状腺機能亢進症 [e]，糖尿病 [f]，副腎機能不全 [g]	
まれ	下垂体炎	
代謝および栄養障害		
非常に高頻度	食欲減退	食欲減退，低マグネシウム血症
高頻度	低カリウム血症，低ナトリウム血症	低カリウム血症，低ナトリウム血症
神経系障害		

非常に高頻度		末梢神経障害 [h]
低頻度	ギラン・バレー症候群 [i]，髄膜脳炎 [j]	
まれ	筋無力症候群	
心臓障害		
まれ	心筋炎 [k]	
血管障害		
高頻度	低血圧	
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
非常に高頻度	咳嗽，呼吸困難	呼吸困難
高頻度	肺臓炎 [l]，低酸素症，鼻閉	
胃腸障害		
非常に高頻度	悪心，嘔吐，下痢 [m]	悪心，下痢 [m]，便秘
高頻度	腹痛，大腸炎 [n]，嚥下障害	口内炎
低頻度	膵炎 [o]	
肝胆道系障害		
高頻度	AST 増加，ALT 増加，肝炎 [p]	
皮膚および皮下組織障害		
非常に高頻度	発疹 [q]，そう痒症	発疹 [q]，そう痒症
筋骨格系および結合組織障害		
非常に高頻度	関節痛，背部痛	関節痛
高頻度	筋骨格痛	
腎および尿路障害		
まれ	腎炎 [r]	
一般・全身障害および投与部位の状態		
非常に高頻度	発熱，疲労，無力症	発熱，疲労
高頻度	Infusion-Related Reaction[s]，インフルエンザ様疾患，悪寒	

[a] 尿路感染症，膀胱炎，腎盂腎炎，大腸菌性尿路感染，細菌性尿路感染，腎感染，急性腎盂腎炎，真菌性尿路感染，シュードモナス性尿路感染の報告を含む

[b] 血小板減少症，血小板数減少の報告を含む

[c] 好中球減少症，好中球数減少，発熱性好中球減少症，好中球減少性敗血症の報告を含む

[d] 甲状腺機能低下症，血中甲状腺刺激ホルモン増加，甲状腺炎，自己免疫性甲状線炎，血中甲状腺刺激ホルモン減少，自己免疫性甲状線機能低下症，甲状腺機能正常症候群，粘液水腫，甲状腺機能検査異常，急性甲状腺炎，サイロキシン減少，甲状腺腫の報告を含む
[e] 甲状腺機能亢進症，内分泌性眼症，眼球突出の報告を含む
[f] 糖尿病，1型糖尿病，糖尿病性ケトアシドーシス及びケトアシドーシスの報告を含む
[g] 副腎機能不全及び原発性副腎機能不全の報告を含む
[h] 末梢性ニューロパチー，末梢性感覚ニューロパシー，多発性ニューロパチー，帯状疱疹，末梢性運動ニューロパチー，神経痛性筋萎縮症，末梢性感覚運動ニューロパチー，中毒性ニューロパチーの報告を含む
[i] ギラン・バレー症候群及び脱髄性多発ニューロパチーの報告を含む
[j] 脳炎，髄膜炎，羞明の報告を含む
[k] 併合データ外の試験での報告。頻度は製品全体の曝露に基づいている。
[l] 肺臓炎，肺浸潤，細気管支炎，間質性肺疾患，放射線性肺臓炎の報告を含む
[m] 下痢，頻回の排便及び胃腸運動亢進の報告を含む
[n] 大腸炎，自己免疫性大腸炎，虚血性大腸炎，顕微鏡的大腸炎，潰瘍性大腸炎の報告を含む
[o] 膵炎，急性膵炎，リパーゼ増加及びアミラーゼ増加の報告を含む
[p] 腹水，自己免疫性肝炎，肝細胞障害，肝炎，急性肝炎，肝毒性，肝障害，薬物性肝傷害，肝不全，脂肪肝，肝病変，食道静脈瘤出血，食道静脈瘤の報告を含む
[q] ざ瘡，湿疹，紅斑，眼瞼紅斑，多形紅斑，全身紅斑，剥脱性発疹，眼瞼発疹，毛包炎，せつ，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，アレルギー性皮膚炎，水疱性皮膚炎，剥脱性皮膚炎，薬疹，手掌・足底発赤知覚不全症候群，発疹，紅斑性皮疹，全身性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹性皮疹，丘疹落屑性皮疹，そう痒性皮疹，膿疱性皮疹，小水疱性皮疹，脂漏性皮膚炎，皮膚剥脱，皮膚毒性，皮膚潰瘍，中毒性表皮壊死症，中毒性皮疹，感染性湿疹の報告を含む
[r] ヘノッホ・シェーンライン紫斑性腎炎の報告を含む
[s] Infusion-related reaction及びサイトカイン放出症候群の報告を含む

主な副作用の概要

下記のデータは，臨床試験におけるアテゾリズマブ単独投与例の重要な副作用について示している（5.1項参照）。アテゾリズマブ単独投与と比較して臨床的意義のある差異を認めた場合は，併用時のアテゾリズマブの重要な副作用の詳細を示す。これら副作用の管理ガイドラインは4.2項と4.4項に示している。

免疫関連性肺臓炎

肺臓炎は，アテゾリズマブを単独投与した患者の2.8%（86/3,075）で発現した。この86例中，1例は致命的事象であった。発現までの期間の中央値は3.4カ月（範囲：3日～20.5カ月），発現期間中央値は1.4カ月（範囲：1日～21.2+カ月， +は打ち切った値であることを示す）であった。肺臓炎によりアテゾリズマブ投与中止に至った患者は12例（0.4 %）であった。副腎皮質ステロイドの投与を要する肺臓炎が発現した患者は，アテゾリズマブ単独投与例の1.5%（45/3,075）であった。

免疫関連性肝炎

肝炎は，アテゾリズマブを単独投与した患者の2.0%（62/3,075）で発現した。この62例中，2例は致命的事象であった。発現までの期間の中央値は1.5カ月（範囲：6日～18.8カ月），発現期間中央値は2.1カ月（範囲：2日～22.0+カ月，+は打ち切った値であることを示す）であった。肝炎によりアテゾリズマブ投与中止に至った患者は 6例（< 0.2%）であった。副腎皮質ステロイドの投与を要する肝炎が発現した患者は，アテゾリズマブ単独投与例の0.4%（12/3,075）であった。

免疫関連性大腸炎

大腸炎は，アテゾリズマブを単独投与した患者の1.1%（34/3,075）で発現した。発現までの期間の中央値は4.7カ月（範囲：15日～17.2カ月），発現期間中央値は1.2カ月（範囲：3日～17.8+カ月，+は打ち切った値であることを示す）であった。大腸炎によりアテゾリズマブ投与中止に至った患者は8例（0.3%）であった。副腎皮質ステロイドの投与を要する大腸炎が発現した患者は，アテゾリズマブ単独投与例の0.6%（19/3,075）であった。

免疫関連性内分泌障害

甲状腺疾患

甲状腺機能低下症は，アテゾリズマブを単独投与した患者の4.8%（149/3,075）で発現した。発現までの期間の中央値は4.9カ月（範囲：3日～31.3カ月）であった。甲状腺機能亢進症は， アテゾリズマブを単独投与した患者の0.9%（28/3,075）で発現した。発現までの期間の中央値は2.1カ月（範囲：21日～15.7カ月）であった。

副腎機能不全

副腎機能不全は，アテゾリズマブを単独投与した患者の0.4%（12/3,075）で発現した。発現までの期間の中央値は5.5カ月（範囲：3日～19カ月），発現期間中央値は16.8カ月（範囲：1日～16.8カ月）であった。副腎皮質ステロイドの投与を要する副腎機能不全が発現した患者は，アテゾリズマブ単独投与例の0.3%（10/3,075）であった。

下垂体炎

下垂体炎は，アテゾリズマブを単独投与した患者の0.1%未満（1/3,075）で発現した。この患者における発現までの期間は13.7カ月であり，副腎皮質ステロイドの投与を要した。

下垂体炎は，アテゾリズマブをベバシズマブ，パクリタキセル，カルボプラチンと併用投与した患者の0.8%（3/393）で発現した。発現までの期間は7.7カ月（範囲：5～8.8カ月）であり，2例の患者で副腎皮質ステロイドの投与を要した。

糖尿病

糖尿病は，アテゾリズマブを単独投与した患者の0.3%（10/3,075）で発現した。発現までの期間は，3.6カ月（範囲：3日～9.9カ月）であった。糖尿病によりアテゾリズマブ投与中止に至った患者は0.1%（3/3,075）であった。

免疫関連性髄膜脳炎

髄膜炎は，アテゾリズマブを単独投与した患者の0.4%（12/3,075）で発現した。発現までの期間は，15日（範囲：1日～12.5カ月）であり，発現期間中央値は26日（範囲：6日～14.5+カ月，+は打ち切った値であることを示す）であった。

副腎皮質ステロイドの投与を要する髄膜脳炎が発現した患者は，アテゾリズマブ投与例の0.1%（4/3,075）であった。4例全例でアテゾリズマブの投与が中止された。

免疫関連性ニューロパチー

ギラン・バレー症候群及び脱髄性多発ニューロパチーは，アテゾリズマブを単独投与した患者の0.2%（5/3,075）で発現した。発現までの期間の中央値は7カ月（範囲：18日～8.1カ月），発現期間中央値は8.0カ月（18日～8.3+カ月，+は打ち切った値であることを示す）であった。ギラン・バレー症候群によりアテゾリズマブ投与中止に至った患者は 1例（< 0.1%）であった。副腎皮質ステロイドの投与を要するギラン・バレー症候群が発現した患者は，アテゾリズマブ単独投与例の0.1%未満（2/3,075）であった。

筋無力症候群
重症筋無力症は，アテゾリズマブを単独投与した患者の0.1%未満（1/3,075）で発現した。発現までの期間は1.2カ月であった。

免疫関連性膵炎
膵炎（アミラーゼ増加とリパーゼ増加を含む）は，アテゾリズマブを単独投与した患者の0.5%（16/3,075）で発現した。発現までの期間の中央値は5.5カ月（範囲：9日～16.9カ月），発現期間中央値は28日（範囲：3日～12+カ月，+は打ち切った値であることを示す）であった。膵炎によりアテゾリズマブ投与中止に至った患者は1例（< 0.1%）であった。副腎皮質ステロイドの投与を要する膵炎が発現した患者は，アテゾリズマブ単独投与例の0.1%（3/3,075）であった。

免疫関連心筋炎
心筋炎は，各種癌腫及び各種併用療法を対象としたすべてのアテゾリズマブ臨床試験で，0.1%未満（8,000例中2例）の患者に発現している。発現までの期間は18日と33日であった。2例とも副腎皮質ステロイドの投与を要し，アテゾリズマブを中止した。

免疫関連腎炎
腎炎はアテゾリズマブ投与患者の0.1％未満（1/3,075）で発現した。発現までの期間は13.1カ月であった。患者にはコルチコステロイドが必要で，アテゾリズマブを中止した。

ベバシズマブ，パクリタキセル，カルボプラチンと併用するアテゾリズマブの使用
一次治療の NSCLC 試験（IMpower150）では，アテゾリズマブ，パクリタキセル，カルボプラチンと比較して，アテゾリズマブ，ベバシズマブ，パクリタキセル，カルボプラチンの4剤レジメンで, Grade 3及び4の有害事象（57.5％に対して63.6％）, Grade 5の有害事象（2.5％に対して6.1％），アテゾリズマブについて特に興味深い有害事象（48.0％に対して52.4％），ならびに治験薬の投与中止につながる有害事象（13.3％に対して33.8％）を含め，全体的により高い頻度の有害事象を認めた。悪心，下痢，口内炎，疲労，発熱，粘膜炎，食欲減退，体重減少，高血圧，タンパク尿は，ベバシズマブ，パクリタキセル，カルボプラチンと併用してアテゾリズマブを投与した患者でより高かった（5パーセントポイント以上の差）。アテゾリズマブ，ベバシズマブ，パクリタキセル，カルボプラチン投与群でより頻繁に認めた他の臨床的に重要な有害事象は，鼻出血，喀血，致命的事象を含む脳血管障害であった。

免疫原性
IMvigor210試験及びOAK試験を併合した評価では，31.7%の患者が，投与後1回以上の時点で抗アテゾリズマブ抗体（ATA）陽性を示した。

IMpower150試験では，ベバシズマブ，カルボプラチン，パクリタキセルとの併用でアテゾリズマブを投与した患者の36.4%で，投与後1回以上の時点で抗アテゾリズマブ抗体（ATA）陽性を示した。全体として，ATA陽性は4週までに薬物動態，有効性及び安全性に臨床的意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

中和抗体の影響の可能性について結論を導くことができるデータは得られていない。

高齢患者
アテゾリズマブ単独投与を受けた65歳以上の患者と若年患者との間に，安全性に関する全体的な差は認めなかった。IMpower150試験では，65歳以上の患者で，ベバシズマブ，カルボプラチン，

パクリタキセル及びアテゾリズマブとの併用で有害事象の発症リスクの増加と関連があった。75歳以上の患者はわずかであり，この集団について結論づけるまでに至らなかった（5.1項参照）。

副作用が疑われた場合の報告
医薬品承認後，副作用が疑われた場合に報告することは重要である。それにより，当該医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的モニタリングが可能になる。医療従事者は，副作用が疑われた場合，その全てを付録 V 記載の国の報告制度で報告されたい。

4.9　過量投与
アテゾリズマブの過量投与に関する知見はない。

過量投与が発生した場合，副作用の徴候及び症状がないかどうか患者を注意して観察し，しかるべき対症療法を行うこと。

6.6　廃棄その他の取り扱いに関する特別な注意事項
テセントリクは抗菌効果のある保存剤を含有していないため，無菌的手技により調製すること。

振り混ぜないこと。

希釈方法
テセントリク濃縮液20 mL をバイアルからとり，9 mg/mL（0.9%）塩化ナトリウム溶液250 mL 入り点滴バッグ [PVC，ポリエチレン（PE）又はポリオレフィン製]に注入して希釈する。希釈後の溶液1 mL は，テセントリク約4.4 mg を含有する（1,200 mg/270 mL）。気泡が生じないようにするため，溶液の混合はバッグを静かに反転させることにより行う。溶液調製後はただちに投与すること（6.3項参照）。

非経口投与する医薬品は，投与前に微粒子や変色がないかどうか目視検査しなければならない。微粒子や変色が認められた溶液は使用しないこと。

テセントリクと，製品接触面がポリ塩化ビニル（PVC），ポリエチレン（PE）又はポリオレフィン（PO）製である点滴バッグの不適合は認められていない。また，ポリエーテルスルホン又はポリスルホン製インラインフィルターメンブレン，及び PVC，PE，ポリブタジエン又はポリエーテルウレタン製点滴投与セット及びその他点滴投与器具との不適合は認められていない。インラインフィルターメンブレンの使用は任意である。

同じ輸液ラインを介して他の医薬品を同時に投与しないこと。

廃棄
テセントリクの環境への放出は最小限とすること。未使用の製剤又は廃棄物は，地域の基準に従い廃棄すること。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TECENTRIQ safely and effectively. See full prescribing information for TECENTRIQ.

TECENTRIQ® (atezolizumab) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2016

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Urothelial Carcinoma (1.1)	7/2018
Indications and Usage, Non-Small Cell Lung Cancer (1.2)	12/2018
Indications and Usage, Triple-Negative Breast Cancer (1.3)	3/2019
Indications and Usage, Small Cell Lung Cancer (1.4)	3/2019
Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.7)	5/2019
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)	3/2019
Warnings and Precautions (5.6, 5.7)	12/2018

INDICATIONS AND USAGE

TECENTRIQ is a programmed death-ligand 1 (PD-L1) blocking antibody indicated:

Urothelial Carcinoma

- for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who:
  - are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumors express PD-L1 (PD-L1 stained tumor-infiltrating immune cells [IC] covering ≥ 5% of the tumor area), as determined by an FDA-approved test, or
  - are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 status, or
  - have disease progression during or following any platinum-containing chemotherapy, or within 12 months of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. (1.1)

  This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s). (1.1)

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

- in combination with bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin, for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-squamous NSCLC with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations. (1.2)
- for the treatment of adult patients with metastatic NSCLC who have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for NSCLC harboring these aberrations prior to receiving TECENTRIQ. (1.2)

Triple-Negative Breast Cancer (TNBC)

- in combination with paclitaxel protein-bound for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic TNBC whose tumors express PD-L1 (PD-L1 stained tumor-infiltrating immune cells [IC] of any intensity covering ≥ 1% of the tumor area), as determined by an FDA approved test. This indication is approved under accelerated approval based on progression free survival. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s). (1.3)

Small Cell Lung Cancer (SCLC)

- in combination with carboplatin and etoposide, for the first-line treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). (1.4)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Administer TECENTRIQ as an intravenous infusion over 60 minutes. If the first infusion is tolerated, all subsequent infusions may be delivered over 30 minutes.

Urothelial Carcinoma (2.2)

- Administer TECENTRIQ as:
  - 840 mg every 2 weeks, 1200 mg every 3 weeks, or 1680 mg every 4 weeks

NSCLC (2.3)

- Administer TECENTRIQ as a single agent as:
  - 840 mg every 2 weeks, 1200 mg every 3 weeks, or 1680 mg every 4 weeks
- When administering in combination with bevacizumab and paclitaxel and carboplatin, administer TECENTRIQ 1200 mg every 3 weeks prior to chemotherapy or other antineoplastic drugs.
- Following completion of 4-6 cycles of paclitaxel and carboplatin, and if bevacizumab is discontinued, administer TECENTRIQ as:
  - 840 mg every 2 weeks, 1200 mg every 3 weeks, or 1680 mg every 4 weeks

Metastatic Treatment of TNBC (2.4)

Administer TECENTRIQ 840 mg, followed by 100 mg/m^2 paclitaxel protein-bound. For each 28 day cycle, TECENTRIQ is administered on days 1 and 15, and paclitaxel protein-bound is administered on days 1, 8, and 15.

Small Cell Lung Cancer (2.5)

- When administering with carboplatin and etoposide, administer TECENTRIQ 1200 mg every 3 weeks prior to chemotherapy.
- Following completion of 4 cycles of carboplatin and etoposide, administer TECENTRIQ as:
  - 840 mg every 2 weeks, 1200 mg every 3 weeks, or 1680 mg every 4 weeks

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 840 mg/14 mL (60 mg/mL) and 1200 mg/20 mL (60 mg/mL) solution in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Immune-Mediated Pneumonitis: Withhold or permanently discontinue based on severity of pneumonitis. (2.6, 5.1)
- Immune-Mediated Hepatitis: Monitor for changes in liver function. Withhold or permanently discontinue based on severity of transaminase or total bilirubin elevation. (2.6, 5.2)
- Immune-Mediated Colitis: Withhold or permanently discontinue based on severity of colitis. (2.6, 5.3)
- Immune-Mediated Endocrinopathies (2.6, 5.4):
  - Hypophysitis: Withhold based on severity of hypophysitis.
  - Thyroid Disorders: Monitor for changes in thyroid function. Withhold based on severity of hyperthyroidism.
  - Adrenal Insufficiency: Withhold based on severity of adrenal insufficiency.
  - Type 1 Diabetes Mellitus: Withhold based on severity of hyperglycemia.
- Infections: Withhold for severe or life-threatening infection. (2.6, 5.6)
- Infusion-Related Reactions: Interrupt, slow the rate of infusion, or permanently discontinue based on severity of infusion reactions. (2.6, 5.7)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and use of effective contraception. (5.8, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

- Most common adverse reactions (reported in ≥ 20% of patients) with TECENTRIQ as a single-agent were fatigue/asthenia, nausea, cough, dyspnea, and decreased appetite. (6.1)
- Most common adverse reactions (reported in ≥ 20% of patients) with TECENTRIQ in combination with other antineoplastic drugs in patients with NSCLC and SCLC were fatigue/asthenia, nausea, alopecia, constipation, diarrhea, and decreased appetite (6.1)
- The most common adverse reactions (reported in ≥ 20% of patients) with TECENTRIQ in combination with paclitaxel protein-bound in patients with TNBC were alopecia, peripheral neuropathies, fatigue, nausea, diarrhea, anemia constipation, cough, headache, neutropenia vomiting, and decreased appetite. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 3/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Urothelial Carcinoma
1.2 Non-Small Cell Lung Cancer
1.3 Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer
1.4 Small Cell Lung Cancer

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection for Treatment of Urothelial Carcinoma and Triple-Negative Breast Cancer
2.2 Recommended Dosage for Urothelial Carcinoma
2.3 Recommended Dosage for NSCLC
2.4 Recommended Dosage for Locally Advanced or Metastatic TNBC
2.5 Recommended Dosage for SCLC
2.6 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.7 Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Immune-Mediated Pneumonitis
5.2 Immune-Mediated Hepatitis
5.3 Immune-Mediated Colitis
5.4 Immune-Mediated Endocrinopathies
5.5 Other Immune-Mediated Adverse Reactions
5.6 Infections
5.7 Infusion-Related Reactions
5.8 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Urothelial Carcinoma
14.2 Non-Small Cell Lung Cancer
14.3 Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer
14.4 Small Cell Lung Cancer
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Urothelial Carcinoma

TECENTRIQ is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who:

- are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumors express PD-L1 (PD-L1 stained tumor-infiltrating immune cells [IC] covering ≥ 5% of the tumor area), as determined by an FDA-approved test *[see Dosage and Administration (2.1)]*, or
- are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 status, or
- have disease progression during or following any platinum-containing chemotherapy, or within 12 months of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response *[see Clinical Studies (14.1)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

1.2 Non-Small Cell Lung Cancer

- TECENTRIQ, in combination with bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSq NSCLC) with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.
- TECENTRIQ, as a single-agent, is indicated for the treatment of adult patients with metastatic NSCLC who have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for NSCLC harboring these aberrations prior to receiving TECENTRIQ.

1.3 Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer

TECENTRIQ, in combination with paclitaxel protein-bound, is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) whose tumors express PD-L1 (PD-L1 stained tumor-infiltrating immune cells [IC] of any intensity covering ≥ 1% of the tumor area), as determined by an FDA-approved test *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

This indication is approved under accelerated approval based on progression free survival *[see Clinical Studies (14.3)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

1.4 Small Cell Lung Cancer

TECENTRIQ, in combination with carboplatin and etoposide, is indicated for the first-line treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection for Treatment of Urothelial Carcinoma and Triple-Negative Breast Cancer

Select cisplatin-ineligible patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma for treatment with TECENTRIQ based on the PD-L1 expression on tumor-infiltrating immune cells *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Select patients with locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer for treatment with TECENTRIQ in combination with paclitaxel protein-bound based on the PD-L1 expression on tumor infiltrating immune cells *[see Clinical Studies (14.3)]*.

Information on FDA-approved tests for the determination of PD-L1 expression in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma or triple-negative breast cancer are available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics

2.2 Recommended Dosage for Urothelial Carcinoma

The recommended dosage of TECENTRIQ is:

- 840 mg every 2 weeks or
- 1200 mg every 3 weeks or
- 1680 mg every 4 weeks

administered intravenously over 60 minutes until disease progression or unacceptable toxicity. If the first infusion is tolerated, all subsequent infusions may be delivered over 30 minutes.

2.3 Recommended Dosage for NSCLC

The recommended dosage of TECENTRIQ as a single agent is:

- 840 mg every 2 weeks or
- 1200 mg every 3 weeks or
- 1680 mg every 4 weeks

administered intravenously until disease progression or unacceptable toxicity.

The recommended dosage of TECENTRIQ is 1200 mg every 3 weeks intravenously, when administered in combination with bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin, until disease progression or unacceptable toxicity. Administer TECENTRIQ prior to chemotherapy or other antineoplastic drugs when given on the same day.

Refer to the Prescribing Information for the chemotherapy agents or other antineoplastic drugs administered in combination with TECENTRIQ for recommended dosing information.

Following completion of 4-6 cycles of paclitaxel and carboplatin, and if bevacizumab is discontinued, the recommended dosage of TECENTRIQ is:

- 840 mg every 2 weeks or
- 1200 mg every 3 weeks or
- 1680 mg every 4 weeks

administered intravenously until disease progression or unacceptable toxicity.

Administer the initial infusion of TECENTRIQ over 60 minutes. If the first infusion is tolerated, all subsequent infusions may be delivered over 30 minutes.

2.4 Recommended Dosage for Locally Advanced or Metastatic TNBC

The recommended dosage of TECENTRIQ is 840 mg administered as an intravenous infusion over 60 minutes, followed by 100 mg/m^2 paclitaxel protein-bound.

For each 28 day cycle, TECENTRIQ is administered on days 1 and 15, and paclitaxel protein-bound is administered on days 1, 8, and 15 until disease progression or unacceptable toxicity.

TECENTRIQ and paclitaxel protein-bound may be discontinued for toxicity independently of each other.

If the first infusion is tolerated, all subsequent infusions may be delivered over 30 minutes. See also the prescribing information for paclitaxel protein-bound prior to initiation.

2.5 Recommended Dosage for SCLC

The recommended dosage of TECENTRIQ is 1200 mg intravenously every 3 weeks, when administered in combination with carboplatin and etoposide, until disease progression or unacceptable toxicity. Administer TECENTRIQ prior to chemotherapy when given on the same day.

Refer to the Prescribing Information for the chemotherapy agents administered in combination with TECENTRIQ for recommended dosing information.

Following completion of 4 cycles of carboplatin and etoposide, the recommended dosage of TECENTRIQ is:

- 840 mg every 2 weeks or
- 1200 mg every 3 weeks or
- 1680 mg every 4 weeks

administered intravenously until disease progression or unacceptable toxicity.

Administer the initial infusion of TECENTRIQ over 60 minutes. If the first infusion is tolerated, all subsequent infusions may be delivered over 30 minutes.

2.6 Dosage Modifications for Adverse Reactions

No dose reductions of TECENTRIQ are recommended. Recommendations for dosage modifications are provided in Table 1.

Table 1: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	**Severity of Adverse Reaction[1]**	**Dosage Modifications**
Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Grade 2	Withhold dose until Grade 1 or resolved and corticosteroid dose is less than or equal to prednisone 10 mg per day (or equivalent)
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Hepatitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	AST or ALT more than 3 and up to 8 times the upper limit of normal or total bilirubin more than 1.5 and up to 3 times the upper limit of normal	Withhold dose until Grade 1 or resolved and corticosteroid dose is less than or equal to prednisone 10 mg per day (or equivalent)
	AST or ALT more than 8 times the upper limit of normal or total bilirubin more than 3 times the upper limit of normal	Permanently discontinue
Colitis or diarrhea *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	Grade 2 or 3	Withhold dose until Grade 1 or resolved and corticosteroid dose is less than or equal to prednisone 10 mg per day (or equivalent)
	Grade 4	Permanently discontinue

Adverse Reaction	Severity of Adverse Reaction[1]	Dosage Modifications
Endocrinopathies (including but not limited to hypophysitis, adrenal insufficiency, hyperthyroidism, and type 1 diabetes mellitus) *[see Warnings and Precautions (5.4)]*	Grade 2, 3, or 4	Withhold dose until Grade 1 or resolved and clinically stable on hormone replacement therapy.
Other immune-mediated adverse reactions involving a major organ *[see Warnings and Precautions (5.5)]*	Grade 3	Withhold dose until Grade 1 or resolved and corticosteroid dose is less than or equal to prednisone 10 mg per day (or equivalent)
	Grade 4	Permanently discontinue
Infections *[see Warnings and Precautions (5.6)]*	Grade 3 or 4	Withhold dose until Grade 1 or resolved
Infusion-Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)]*	Grade 1 or 2	Interrupt or slow the rate of infusion
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Persistent Grade 2 or 3 adverse reaction (excluding endocrinopathies)	Grade 2 or 3 adverse reaction that does not recover to Grade 0 or 1 within 12 weeks after last TECENTRIQ dose	Permanently discontinue
Inability to taper corticosteroid	Inability to reduce to less than or equal to prednisone 10 mg per day (or equivalent) within 12 weeks after last TECENTRIQ dose	Permanently discontinue
Recurrent Grade 3 or 4 adverse reaction	Recurrent Grade 3 or 4 (severe or life-threatening) adverse reaction	Permanently discontinue

[1] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.0

2.7 Preparation and Administration

Preparation

Visually inspect drug product for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Discard the vial if the solution is cloudy, discolored, or visible particles are observed. Do not shake the vial.

Prepare the solution for infusion as follows:

- Select the appropriate vial(s) based on the prescribed dose.
- Withdraw the required volume of TECENTRIQ from the vial(s).
- Dilute into a 250 mL polyvinyl chloride (PVC), polyethylene (PE), or polyolefin (PO) infusion bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.
- Dilute with only 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.

- Mix diluted solution by gentle inversion. Do not shake.
- Discard used or empty vials of TECENTRIQ.

Storage of Infusion Solution

This product does not contain a preservative.

Administer immediately once prepared. If diluted TECENTRIQ infusion solution is not used immediately, store solution either:

- At room temperature for no more than 6 hours from the time of preparation. This includes room temperature storage of the infusion in the infusion bag and time for administration of the infusion, or
- Under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 24 hours from time of preparation.

Do not freeze.

Do not shake.

Administration

Administer the initial infusion over 60 minutes through an intravenous line with or without a sterile, non-pyrogenic, low-protein binding in-line filter (pore size of 0.2–0.22 micron). If the first infusion is tolerated, all subsequent infusions may be delivered over 30 minutes.

Do not coadminister other drugs through the same intravenous line.

Do not administer as an intravenous push or bolus.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 840 mg/14 mL (60 mg/mL) and 1200 mg/20 mL (60 mg/mL) colorless to slightly yellow solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Immune-Mediated Pneumonitis

TECENTRIQ can cause immune-mediated pneumonitis or interstitial lung disease, defined as requiring use of systemic corticosteroids, including fatal cases. Monitor patients for signs and symptoms of pneumonitis. Evaluate patients with suspected pneumonitis with radiographic imaging. Administer corticosteroids, prednisone 1–2 mg/kg/day or equivalents, followed by a taper for Grade 2 or higher pneumonitis. Withhold or permanently discontinue TECENTRIQ based on the severity *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

In clinical studies enrolling 2616 patients with various cancers who received TECENTRIQ as a single-agent *[see Adverse Reactions (6.1)]*, pneumonitis occurred in 2.5% of patients, including Grade 3 (0.6%), Grade 4 (0.1%), and Grade 5 (< 0.1%) immune-mediated pneumonitis. The median time to onset of pneumonitis was 3.6 months (3 days to 20.5 months) and median duration of pneumonitis was 1.4 months (1 day to 15.1 months). Pneumonitis resolved in 67% of patients. Pneumonitis led to discontinuation of TECENTRIQ in 0.4% of the 2616 patients. Systemic corticosteroids were required in 1.5% of patients, including 0.8% who received high-dose corticosteroids (prednisone ≥ 40 mg per day or equivalent) for a median duration of 4 days (1 day to 45 days) followed by a corticosteroid taper.

In clinical studies enrolling 2421 patients with NSCLC and SCLC who received TECENTRIQ in combination with platinum-based chemotherapy *[see Adverse Reactions (6.1)]*, immune-mediated pneumonitis occurred in 5.5% of patients, including Grades 3-4 in 1.4% of patients. Systemic corticosteroids were required in 4.2% of patients, including 3.1% who received high-dose corticosteroids (prednisone ≥ 40 mg per day or equivalent) for a median duration of 5 days (1 day to 98 days) followed by a corticosteroid taper.

5.2 Immune-Mediated Hepatitis

TECENTRIQ can cause liver test abnormalities and immune-mediated hepatitis, defined as requiring use of systemic corticosteroids. Fatal cases have been reported. Monitor patients for signs and symptoms of hepatitis, during and after discontinuation of TECENTRIQ, including clinical chemistry monitoring. Administer corticosteroids, prednisone 1–2 mg/kg/day or equivalents, followed by a taper for Grade 2 or higher elevations of ALT, AST and/or total bilirubin. Interrupt or permanently discontinue TECENTRIQ based on the severity *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

In clinical studies enrolling 2616 patients with various cancers who received TECENTRIQ as a single-agent *[see Adverse Reactions (6.1)]*, hepatitis occurred in 9% of patients, including Grade 3 (2.3%), Grade 4 (0.6%), and Grade 5 (< 0.1%). The median time to onset of hepatitis was 1.4 months (1 day to 25.8 months) and median duration was 24 days (1 day to 13 months). Hepatitis resolved in 71% of patients. Hepatitis led to discontinuation of TECENTRIQ in 0.4% of 2616 patients. Systemic corticosteroids were required in 2% of the patients, with 1.3% requiring high-dose corticosteroids (prednisone ≥ 40 mg per day or equivalent) for a median duration of 3 days (1 day to 35 days) followed by a corticosteroid taper.

In clinical studies enrolling 2421 patients with NSCLC and SCLC who received TECENTRIQ in combination with platinum-based chemotherapy *[see Adverse Reactions (6.1)]*, immune-mediated hepatitis occurred in 14% of patients, including Grades 3-4 in 4.1% of patients. Systemic corticosteroids were required in 4.8% of patients, including 3.4% who received high-dose corticosteroids (prednisone ≥ 40 mg per day or equivalent) for a median duration of 6 days (1 day to 144 days) followed by a corticosteroid taper.

5.3 Immune-Mediated Colitis

TECENTRIQ can cause immune-mediated colitis or diarrhea, defined as requiring use of systemic corticosteroids. Monitor patients for signs and symptoms of diarrhea or colitis. Withhold treatment with TECENTRIQ for Grade 2 or 3 diarrhea or colitis. If symptoms persist for longer than 5 days or recur, administer corticosteroids, prednisone 1–2 mg/kg/day or equivalents, followed by a taper for Grade 2 diarrhea or colitis. Interrupt or permanently discontinue TECENTRIQ based on the severity *[see Dosage and Administration (2.6) and Adverse Reactions (6.1)]*.

In clinical studies enrolling 2616 patients with various cancers who received TECENTRIQ as a single-agent *[see Adverse Reactions (6.1)]*, diarrhea or colitis occurred in 20% of patients, including Grade 3 (1.4%) events. The median time to onset of diarrhea or colitis was 1.5 months (1 day to 41 months). Diarrhea and colitis resolved in 85% of the patients. Diarrhea or colitis led to discontinuation of TECENTRIQ in 0.2% of 2616 patients. Systemic corticosteroids were required in 1.1% of patients and high-dose corticosteroids (prednisone ≥ 40 mg per day or equivalent) was required in 0.4% patients with a median duration of 3 days (1 day to 11 days) followed by a corticosteroid taper.

In clinical studies enrolling 2421 patients with NSCLC and SCLC who received TECENTRIQ in combination with platinum-based chemotherapy *[see Adverse Reactions (6.1)]*, diarrhea or colitis occurred in 29% of patients, including Grade 3-4 in 4.3% of patients. Systemic corticosteroids were required in 4.7% of patients, including 2.9% who received high-dose

corticosteroids (prednisone ≥ 40 mg per day or equivalent) for a median duration of 4 days (1 day to 170 days) followed by a corticosteroid taper.

5.4 Immune-Mediated Endocrinopathies

TECENTRIQ can cause immune-mediated endocrinopathies, including thyroid disorders, adrenal insufficiency, and type 1 diabetes mellitus, including diabetic ketoacidosis, and hypophysitis/hypopituitarism.

Thyroid Disorders: Monitor thyroid function prior to and periodically during treatment with TECENTRIQ. Initiate hormone replacement therapy or medical management of hyperthyroidism as clinically indicated. Continue TECENTRIQ for hypothyroidism and interrupt for hyperthyroidism based on the severity *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

In clinical studies enrolling 2616 patients who received TECENTRIQ as a single-agent *[see Adverse Reactions (6.1)]*, hypothyroidism occurred in 4.6% of patients, and 3.8% of patients required the use of hormone replacement therapy. Hyperthyroidism occurred in 1.6% of patients. One patient experienced acute thyroiditis.

In clinical studies enrolling 2421 patients with NSCLC and SCLC who received TECENTRIQ in combination with platinum-based chemotherapy *[see Adverse Reactions (6.1)]*, hypothyroidism occurred in 11% of patients, including Grades 3-4 in 0.3% of patients; 8.2% of the 2421 patients required the use of hormone replacement therapy. The frequency and severity of hyperthyroidism and thyroiditis were similar whether TECENTRIQ was given as a single-agent in patients with various cancers or in combination with other antineoplastic drugs in NSCLC and SCLC.

Adrenal Insufficiency: Monitor patients for clinical signs and symptoms of adrenal insufficiency. For Grade 2 or higher adrenal insufficiency, initiate prednisone 1to 2 mg/kg/day or equivalents, followed by a taper and hormone replacement as clinically indicated. Interrupt TECENTRIQ based on the severity *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

In clinical studies enrolling 2616 patients who received TECENTRIQ as a single-agent, adrenal insufficiency occurred in 0.4% of patients, including Grade 3 (< 0.1%) adrenal insufficiency. Median time to onset was 5.7 months (3 days to 19 months). There was insufficient information to adequately characterize the median duration of adrenal insufficiency. Adrenal insufficiency resolved in 27% of patients. Systemic corticosteroids were required in 0.3% of 2616 patients, including 0.1% who required high-dose corticosteroids (prednisone ≥ 40 mg per day or equivalent). The frequency and severity of adrenal insufficiency were similar whether TECENTRIQ was given as a single-agent in patients with various cancers or in combination with other antineoplastic drugs in NSCLC and SCLC.

Type 1 Diabetes Mellitus: Monitor patients for hyperglycemia or other signs and symptoms of diabetes. Initiate treatment with insulin as clinically indicated. Interrupt TECENTRIQ based on the severity *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

In clinical studies enrolling 2616 patients who received TECENTRIQ as a single-agent, type 1 diabetes mellitus occurred in < 0.1% of patients. Insulin was required in one patient. The frequency and severity of diabetes mellitus were similar whether TECENTRIQ was given as a single-agent in patients with various cancers or in combination with other antineoplastic drugs in NSCLC and SCLC.

Hypophysitis: For Grade 2 or higher hypophysitis, initiate prednisone 1–2 mg/kg/day or equivalents, followed by a taper and hormone replacement therapy as clinically indicated. Interrupt TECENTRIQ based on the severity *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

In clinical studies enrolling 2616 patients who received TECENTRIQ as a single-agent, Grade 2 hypophysitis occurred in < 0.1% of patients. The frequency and severity of hypophysitis were similar whether TECENTRIQ was given as a single-agent in patients with various cancers or in combination with other antineoplastic drugs in NSCLC and SCLC.

5.5 Other Immune-Mediated Adverse Reactions

TECENTRIQ can cause severe and fatal immune-mediated adverse reactions. These immune-mediated reactions may involve any organ system. While immune-mediated reactions usually manifest during treatment with TECENTRIQ, immune-mediated adverse reactions can also manifest after discontinuation of TECENTRIQ.

For suspected Grade 2 immune-mediated adverse reactions, exclude other causes and initiate corticosteroids as clinically indicated. For severe (Grades 3 or 4) adverse reactions, administer corticosteroids, prednisone 1 to 2 mg/kg/day or equivalents, followed by a taper. Interrupt or permanently discontinue TECENTRIQ, based on the severity of the reaction *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

If uveitis occurs in combination with other immune-mediated adverse reactions, evaluate for Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, which has been observed with other products in this class and may require treatment with systemic steroids to reduce the risk of permanent vision loss.

The following clinically significant, immune-mediated adverse reactions occurred at an incidence of < 1% in 2616 patients who received TECENTRIQ as a single-agent and in 2421 patients who received TECENTRIQ in combination with platinum-based chemotherapy or were reported in other products in this class *[see Adverse Reactions (6.1)]*:

Cardiac: myocarditis

Dermatologic: bullous dermatitis, pemphigoid, erythema multiforme, Stevens Johnson Syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN).

Gastrointestinal: pancreatitis, including increases in serum amylase or lipase levels

General: systemic inflammatory response syndrome, histiocytic necrotizing lymphadenitis

Hematological: autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenic purpura.

Musculoskeletal: myositis, rhabdomyolysis.

Neurological: Guillain-Barre syndrome, myasthenia syndrome/myasthenia gravis, demyelination, immune-related meningoencephalitis, aseptic meningitis, encephalitis, facial and abducens nerve paresis, polymyalgia rheumatica, autoimmune neuropathy, and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome.

Ophthalmological: uveitis, iritis.

Renal: nephrotic syndrome, nephritis.

Vascular: vasculitis

5.6 Infections

TECENTRIQ can cause severe infections including fatal cases. Monitor patients for signs and symptoms of infection. For Grade 3 or higher infections, withhold TECENTRIQ and resume once clinically stable *[see Dosage and Administration (2.6) and Adverse Reactions (6.1)]*.

In clinical studies enrolling 2616 patients with various cancers who received TECENTRIQ as a single-agent *[see Adverse Reactions (6.1)]*, infections occurred in 42% of patients, including Grade 3 (8.7%), Grade 4 (1.5%), and Grade 5 (1%). In patients with urothelial carcinoma, the most common Grade 3 or higher infection was urinary tract infections, occurring in 6.5% of patients. In patients with NSCLC, the most common Grade 3 or higher infection was pneumonia,

occurring in 3.8% of patients. The frequency and severity of infections were similar whether TECENTRIQ was given as a single-agent in patients with various cancers or in combination with other antineoplastic drugs in NSCLC and SCLC.

5.7 Infusion-Related Reactions

TECENTRIQ can cause severe or life-threatening infusion-related reactions. Monitor for signs and symptoms of infusion-related reactions. Interrupt, slow the rate of, or permanently discontinue TECENTRIQ based on the severity *[see Dosage and Administration (2.6)]*. For Grade 1 or 2 infusion-related reactions, consider using pre-medications with subsequent doses.

In clinical studies enrolling 2616 patients with various cancers who received TECENTRIQ as a single-agent *[see Adverse Reactions (6.1)]*, infusion-related reactions occurred in 1.3% of patients, including Grade 3 (0.2%). The frequency and severity of infusion-related reactions were similar whether TECENTRIQ was given as a single-agent in patients with various cancers, in combination with other antineoplastic drugs in NSCLC and SCLC, and across the recommended dose range (840 mg Q2W to 1680 mg Q4W).

5.8 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, TECENTRIQ can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of TECENTRIQ in pregnant women. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-L1/PD-1 pathway can lead to increased risk of immune-related rejection of the developing fetus resulting in fetal death.

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating TECENTRIQ. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TECENTRIQ and for at least 5 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Immune-Mediated Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Immune-Mediated Hepatitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Immune-Mediated Colitis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Immune-Mediated Endocrinopathies *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Other Immune-Mediated Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Infusion-Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described in WARNINGS AND PRECAUTIONS reflect exposure to TECENTRIQ as a single-agent in 2616 patients in two randomized, active-controlled studies (POPLAR, OAK) and four open-label, single arm studies (PCD4989g, IMvigor210, BIRCH, FIR) which enrolled 524 patients with metastatic urothelial carcinoma, 1636 patients with metastatic NSCLC, and 456 patients with other tumor types. TECENTRIQ was administered at a dose of 1200 mg intravenously every 3 weeks in all studies except PCD4989g. Among the 2616 patients who

received a single-agent TECENTRIQ, 36% were exposed for longer than 6 months and 20% were exposed for longer than 12 months.

Using the dataset described for patients who received TECENTRIQ as a single-agent, the most common adverse reactions in ≥ 20% of patients were fatigue/asthenia (48%), decreased appetite (25%), nausea (24%), cough (22%), and dyspnea (22%).

In addition, the data reflect exposure to TECENTRIQ in combination with other antineoplastic drugs in 2421 patients with NSCLC (N = 2223) or SCLC (N = 198) enrolled in five randomized, active-controlled trials, including IMpower150 and IMpower133. Among the 2421 patients, 53% were exposed to TECENTRIQ for longer than 6 months and 29% were exposed to TECENTRIQ for longer than 12 months.

Among the 2421 patients with NSCLC and SCLC who received TECENTRIQ in combination with other antineoplastic drugs, the most common adverse reactions in ≥20% of patients were fatigue/asthenia (49%), nausea (38%), alopecia (35%), constipation (29%), diarrhea (28%) and decreased appetite (27%).

The data described below in this section were obtained from one open-label, single arm, multiple cohort study (IMvigor210) and three randomized open-label, active-controlled studies (OAK, IMpower150 and IMpower133). In these trials, TECENTRIQ was administered at a dose of 1200 mg intravenously every 3 weeks. This section also describes data from one randomized, placebo-controlled study (IMpassion130) in which TECENTRIQ was administered (at a dose of 840 mg intravenously every 2 weeks) in combination with paclitaxel protein-bound to 452 patients with metastatic TNBC.

Urothelial Carcinoma

Cisplatin-Ineligible Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

The safety of TECENTRIQ was evaluated in IMvigor 210 (Cohort 1), a multicenter, open-label, single-arm trial that included 119 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who were ineligible for cisplatin-containing chemotherapy and were either previously untreated or had disease progression at least 12 months after neoadjuvant or adjuvant chemotherapy *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients received TECENTRIQ 1200 mg intravenously every 3 weeks until either unacceptable toxicity or disease progression. The median duration of exposure was 15 weeks (0 to 87 weeks).

The most common Grades 3–4 adverse reactions (≥ 2%) were fatigue, urinary tract infection, anemia, diarrhea, blood creatinine increase, intestinal obstruction, ALT increase, hyponatremia, decreased appetite, sepsis, back/neck pain, renal failure, and hypotension.

Five patients (4.2%) who were treated with TECENTRIQ experienced one of the following events which led to death: sepsis, cardiac arrest, myocardial infarction, respiratory failure, or respiratory distress. One additional patient (0.8%) was experiencing herpetic meningoencephalitis and disease progression at the time of death.

Serious adverse reactions occurred in 37% of patients. The most frequent serious adverse reactions (≥ 2%) were diarrhea, intestinal obstruction, sepsis, acute kidney injury, and renal failure.

TECENTRIQ was discontinued for adverse reactions in 4.2% of patients. The adverse reactions leading to discontinuation were diarrhea/colitis (1.7%), fatigue (0.8%), hypersensitivity (0.8%), and dyspnea (0.8%).

Adverse reactions leading to interruption occurred in 35% of patients; the most common (≥ 1%) were intestinal obstruction, fatigue, diarrhea, urinary tract infection, infusion- related reaction,

cough, abdominal pain, peripheral edema, pyrexia, respiratory tract infection, upper respiratory tract infection, creatinine increase, decreased appetite, hyponatremia, back pain, pruritus, and venous thromboembolism.

Tables 2 and 3 summarize the adverse reactions and Grades 3–4 selected laboratory abnormalities, respectively, in patients who received TECENTRIQ in IMvigor210 (Cohort 1).

Table 2: Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients with Urothelial Carcinoma in IMvigor210 (Cohort 1)

Adverse Reaction	TECENTRIQ N = 119	
	All Grades (%)	Grades 3–4 (%)
General		
Fatigue[1]	52	8
Peripheral edema[2]	17	2
Pyrexia	14	0.8
Gastrointestinal		
Diarrhea[3]	24	5
Nausea	22	2
Vomiting	16	0.8
Constipation	15	2
Abdominal pain[4]	15	0.8
Metabolism and Nutrition		
Decreased appetite[5]	24	3
Musculoskeletal and Connective Tissue		
Back/Neck pain	18	3
Arthralgia	13	0
Skin and Subcutaneous Tissue		
Pruritus	18	0.8
Rash[6]	17	0.8
Infections		
Urinary tract infection[7]	17	5
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal		
Cough[8]	14	0
Dyspnea[9]	12	0

[1] Includes fatigue, asthenia, lethargy, and malaise
[2] Includes edema peripheral, scrotal edema, lymphedema, and edema
[3] Includes diarrhea, colitis, frequent bowel movements, autoimmune colitis
[4] Includes abdominal pain, upper abdominal pain, lower abdominal pain, and flank pain
[5] Includes decreased appetite and early satiety

Adverse Reaction	TECENTRIQ N = 119	
	All Grades (%)	Grades 3–4 (%)

[6] Includes rash, dermatitis, dermatitis acneiform, rash maculo-papular, rash erythematous, rash pruritic, rash macular, and rash papular
[7] Includes urinary tract infection, urinary tract infection bacterial, cystitis, and urosepsis
[8] Includes cough and productive cough
[9] Includes dyspnea and exertional dyspnea

Table 3: Grades 3–4 Laboratory Abnormalities in ≥ 1% of Patients with Urothelial Carcinoma in IMvigor210 (Cohort 1)

Laboratory Abnormality	Grades 3–4 (%)
Chemistry	
Hyponatremia	15
Hyperglycemia	10
Increased Alkaline Phosphatase	7
Increased Creatinine	5
Hypophosphatemia	4
Increased ALT	4
Increased AST	4
Hyperkalemia	3
Hypermagnesemia	3
Hyperbilirubinemia	3
Hematology	
Lymphopenia	9
Anemia	7

Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

The safety of TECENTRIQ was evaluated in IMvigor210 (Cohort 2), a multicenter, open-label, single-arm trial that included 310 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who had disease progression during or following at least one platinum-containing chemotherapy regimen or who had disease progression within 12 months of treatment with a platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy regimen *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients received TECENTRIQ 1200 mg intravenously every 3 weeks until unacceptable toxicity or either radiographic or clinical progression. The median duration of exposure was 12.3 weeks (0.1 to 46 weeks).

The most common Grades 3–4 adverse reactions (≥ 2%) were urinary tract infection, anemia, fatigue, dehydration, intestinal obstruction, urinary obstruction, hematuria, dyspnea, acute kidney injury, abdominal pain, venous thromboembolism, sepsis, and pneumonia.

Three patients (1%) who were treated with TECENTRIQ experienced one of the following events which led to death: sepsis, pneumonitis, or intestinal obstruction.

TECENTRIQ was discontinued for adverse reactions in 3.2% of patients. Sepsis led to discontinuation in 0.6% of patients.

Serious adverse reactions occurred in 45% of patients. The most frequent serious adverse reactions (> 2%) were urinary tract infection, hematuria, acute kidney injury, intestinal obstruction, pyrexia, venous thromboembolism, urinary obstruction, pneumonia, dyspnea, abdominal pain, sepsis, and confusional state.

Adverse reactions leading to interruption occurred in 27% of patients; the most common (> 1%) were liver enzyme increase, urinary tract infection, diarrhea, fatigue, confusional state, urinary obstruction, pyrexia, dyspnea, venous thromboembolism, and pneumonitis.

Tables 4 and 5 summarize the adverse reactions and Grades 3–4 selected laboratory abnormalities, respectively, in patients who received TECENTRIQ in IMvigor210 (Cohort 2).

Table 4: Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients with Urothelial Carcinoma in IMvigor210 (Cohort 2)

Adverse Reaction	TECENTRIQ N = 310	
	All Grades (%)	Grades 3–4 (%)
General		
Fatigue	52	6
Pyrexia	21	1
Peripheral edema	18	1
Metabolism and Nutrition		
Decreased appetite	26	1
Gastrointestinal		
Nausea	25	2
Constipation	21	0.3
Diarrhea	18	1
Abdominal pain	17	4
Vomiting	17	1
Infections		
Urinary tract infection	22	9
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal		
Dyspnea	16	4
Cough	14	0.3
Musculoskeletal and Connective Tissue		
Back/Neck pain	15	2
Arthralgia	14	1
Skin and Subcutaneous Tissue		
Rash	15	0.3
Pruritus	13	0.3
Renal and Urinary		

Adverse Reaction	TECENTRIQ N = 310	
	All Grades (%)	Grades 3–4 (%)
Hematuria	14	3

Table 5: Grades 3–4 Laboratory Abnormalities in ≥ 1% of Patients with Urothelial Carcinoma in IMvigor210 (Cohort 2)

Laboratory Abnormality	Grades 3–4 (%)
Chemistry	
Hyponatremia	10
Hyperglycemia	5
Increased Alkaline Phosphatase	4
Increased Creatinine	3
Increased ALT	2
Increased AST	2
Hypoalbuminemia	1
Hematology	
Lymphopenia	10
Anemia	8

Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Metastatic Non-Squamous NSCLC

The safety of TECENTRIQ with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin was evaluated in IMpower150, a multicenter, international, randomized, open-label trial in which 393 chemotherapy-naïve patients with metastatic non-squamous NSCLC received TECENTRIQ 1200 mg with bevacizumab 15 mg/kg, paclitaxel 175 mg/m^2 or 200 mg/m^2, and carboplatin AUC 6 mg/mL/min every 3 weeks for a maximum of 4 or 6 cycles, followed by TECENTRIQ 1200 mg with bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity *[see Clinical Studies (14.2)]*. The median duration of exposure to TECENTRIQ was 8.3 months in patients receiving TECENTRIQ with bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin.

The most common Grades 3–4 adverse reactions (≥2%) in patients receiving TECENTRIQ were fatigue/asthenia, hypertension, febrile neutropenia, diarrhea, pneumonia, nausea, decreased appetite, dehydration, and pulmonary embolism.

Fatal adverse reactions occurred in 6% of patients receiving TECENTRIQ; these included hemoptysis, febrile neutropenia, pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage, death, cardiac arrest, cerebrovascular accident, pneumonia, aspiration pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, intracranial hemorrhage, intestinal angina, intestinal ischemia, intestinal obstruction and aortic dissection.

Serious adverse reactions occurred in 44%. The most frequent serious adverse reactions (>2%) were febrile neutropenia, pneumonia, diarrhea, and hemoptysis.

TECENTRIQ was discontinued due to adverse reactions in 15% of patients; the most common adverse reaction leading to discontinuation was pneumonitis (1.8%).

Adverse reactions leading to interruption of TECENTRIQ occurred in 48%; the most common (>1%) were neutropenia, thrombocytopenia, fatigue/asthenia, diarrhea, hypothyroidism, anemia, pneumonia, pyrexia, hyperthyroidism, febrile neutropenia, increased ALT, dyspnea, dehydration and proteinuria.

Tables 6 and 7 summarize adverse reactions and laboratory abnormalities in patients receiving TECENTRIQ with bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin in IMpower150. Study IMpower150 was not designed to demonstrate a statistically significant reduction in adverse reaction rates for TECENTRIQ, as compared to the control arm, for any specified adverse reaction or laboratory abnormality listed in Tables 6 and 7.

Table 6: Adverse Reactions Occurring in ≥15% of Patients with NSCLC Receiving TECENTRIQ in IMpower150

Adverse Reaction	TECENTRIQ with Bevacizumab, Paclitaxel, and Carboplatin N = 393		Bevacizumab, Paclitaxel and Carboplatin N = 394	
	All Grades* (%)	Grades 3–4* (%)	All Grades* (%)	Grades 3–4* (%)
Nervous System				
Neuropathy[1]	56	3	47	3
Headache	16	0.8	13	0
General				
Fatigue/Asthenia	50	6	46	6
Pyrexia	19	0.3	9	0.5
Skin and Subcutaneous Tissue				
Alopecia	48	0	46	0
Rash[2]	23	2	10	0.3
Musculoskeletal and Connective Tissue				
Myalgia/Pain[3]	42	3	34	2
Arthralgia	26	1	22	1
Gastrointestinal				
Nausea	39	4	32	2
Diarrhea[4]	33	6	25	0.5
Constipation	30	0.3	23	0.3
Vomiting	19	2	18	1
Metabolism and Nutrition				
Decreased appetite	29	4	21	0.8
Vascular				
Hypertension	25	9	22	8
Respiratory				
Cough	20	0.8	19	0.3
Epistaxis	17	1	22	0.3
Renal				
Proteinuria[5]	16	3	15	3

* Graded per NCI CTCAE v4.0

[1] Includes neuropathy peripheral, peripheral sensory neuropathy, hypoesthesia, paresthesia, dysesthesia, polyneuropathy.

[2] Includes rash, rash maculo-papular, drug eruption, eczema, eczema asteatotic, dermatitis, contact dermatitis, rash erythematous, rash macular, pruritic rash, seborrheic dermatitis, dermatitis psoriasiform.

[3] Includes pain in extremity, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, neck pain, backpain, myalgia, and bone pain.

[4] Includes diarrhea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis.

[5] Data based on Preferred Terms since laboratory data for proteinuria were not systematically collected.

Table 7: Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥20% of Patients with NSCLC Receiving TECENTRIQ in IMpower150

Laboratory Abnormality	TECENTRIQ with Bevacizumab, Paclitaxel, and Carboplatin[2]		Bevacizumab, Paclitaxel and Carboplatin[2]	
	All Grades[1] (%)	Grades 3–4 (%)	All Grades[1] (%)	Grades 3–4 (%)
Hematology				
Anemia	83	10	83	9
Neutropenia	52	31	45	26
Lymphopenia	48	17	38	13
Chemistry				
Hyperglycemia	61	0	60	0
Increased BUN	52	NA	44	NA
Hypomagnesemia	42	2	36	1
Hypoalbuminemia	40	3	31	2
Increased AST	40	4	28	0.8
Hyponatremia	38	10	36	9
Increased Alkaline Phosphatase	37	2	32	1
Increased ALT	37	6	28	0.5
Increased TSH	30	NA	20	NA
Hyperkalemia	28	3	25	2
Increased Creatinine	28	1	19	2
Hypocalcemia	26	3	21	3
Hypophosphatemia	25	4	18	4
Hypokalemia	23	7	14	4
Hyperphosphatemia	25	N/A	19	N/A

NA = Not applicable.

[1] NCI CTCAE does not provide a Grades 3-4 definition for these laboratory abnormalities

[2] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: TECENTRIQ with bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin range: 337-380); bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin (range: 337-382)

Previously Treated Metastatic NSCLC

The safety of TECENTRIQ was evaluated in OAK, a multicenter, international, randomized, open-label trial in patients with metastatic NSCLC who progressed during or following a platinum-containing regimen, regardless of PD-L1 expression *[see Clinical Studies (14.2)]*. A total of 609 patients received TECENTRIQ 1200 mg intravenously every 3 weeks until unacceptable toxicity, radiographic progression, or clinical progression or docetaxel (n=578) 75 mg/m^2 intravenously every 3 weeks until unacceptable toxicity or disease progression. The study excluded patients with active or prior autoimmune disease or with medical conditions that required systemic corticosteroids. The study population characteristics were: median age of 63 years (25 to 85 years), 46% age 65 years or older, 62% male, 71% White, 20% Asian, 68% former smoker, 16% current smoker, and 63% had ECOG performance status of 1. The median

duration of exposure was 3.4 months (0 to 26 months) in TECENTRIQ-treated patients and 2.1 months (0 to 23 months) in docetaxel-treated patients.

The most common Grades 3–4 adverse reactions (≥2%) were dyspnea, pneumonia, fatigue, and pulmonary embolism.

Fatal adverse reactions occurred in 1.6% of patients; these included pneumonia, sepsis, septic shock, dyspnea, pulmonary hemorrhage, sudden death, myocardial ischemia or renal failure.

Serious adverse reactions occurred in 33.5% of patients. The most frequent serious adverse reactions (>1%) were pneumonia, sepsis, dyspnea, pleural effusion, pulmonary embolism, pyrexia and respiratory tract infection.

TECENTRIQ was discontinued due to adverse reactions in 8% of patients. The most common adverse reactions leading to TECENTRIQ discontinuation were fatigue, infections and dyspnea. Adverse reactions leading to interruption of TECENTRIQ occurred in 25% of patients; the most common (>1%) were pneumonia, liver function test abnormality, dyspnea, fatigue, pyrexia, and back pain.

Tables 8 and 9 summarize adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, in OAK.

Table 8: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients with NSCLC Receiving TECENTRIQ in OAK

Adverse Reaction[1]	TECENTRIQ N = 609		Docetaxel N = 578	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
General				
Fatigue/Asthenia[2]	44	4	53	6
Pyrexia	18	<1	13	<1
Respiratory				
Cough[3]	26	<1	21	<1
Dyspnea	22	2.8	21	2.6
Metabolism and Nutrition				
Decreased appetite	23	<1	24	1.6
Musculoskeletal				
Myalgia/pain[4]	20	1.3	20	<1
Arthralgia	12	0.5	10	0.2
Gastrointestinal				
Nausea	18	<1	23	<1
Constipation	18	<1	14	<1
Diarrhea	16	<1	24	2
Skin				
Rash[5]	12	<1	10	0

[1] Graded per NCI CTCAE v4.0
[2] Includes fatigue and asthenia
[3] Includes cough and exertional cough
[4] Includes musculoskeletal pain, musculoskeletal stiffness, musculoskeletal chest pain, myalgia
[5] Includes rash, erythematous rash, generalized rash, maculopapular rash, papular rash, pruritic rash, pustular rash, pemphigoid

Table 9: Laboratory Abnormalities Worsening From Baseline Occurring in ≥20% of Patients with NSCLC Receiving TECENTRIQ in OAK

Laboratory Abnormality	TECENTRIQ		Docetaxel	
	All Grades[1] (%)[2]	Grades 3-4 (%)	All Grades[1] (%)[2]	Grades 3-4 (%)
Hematology				
Anemia	67	3	82	7
Lymphocytopenia	49	14	60	21
Chemistry				
Hypoalbuminemia	48	4	50	3
Hyponatremia	42	7	31	6
Increased Alkaline Phosphatase	39	2	25	1
Increased AST	31	3	16	0.5
Increased ALT	27	3	14	0.5
Hypophosphatemia	27	5	23	4
Hypomagnesemia	26	1	21	1
Increased Creatinine	23	2	16	1

[1] Graded according to NCI CTCAE version 4.0
[2] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: TECENTRIQ (range: 546–585) and docetaxel (range: 532–560)

Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC)

The safety of TECENTRIQ in combination with paclitaxel protein-bound was evaluated in IMpassion130, a multicenter, international, randomized, double-blinded placebo-controlled trial in patients with locally advanced or metastatic TNBC who have not received prior chemotherapy for metastatic disease *[see Clinical Studies (14.3)]*. Patients received 840 mg of TECENTRIQ (n=452) or placebo (n=438) intravenously followed by paclitaxel protein-bound (100 mg/m^2) intravenously. For each 28 day cycle, TECENTRIQ was administered on days 1 and 15 and paclitaxel protein-bound was administered on days 1, 8, and 15 until disease progression or unacceptable toxicity. In the safety-evaluable population, the median duration of exposure to TECENTRIQ was 5.5 months (range: 0-32 months) and paclitaxel protein-bound was 5.1 months (range: 0 – 31.5 months) in the TECENTRIQ plus paclitaxel protein-bound arm. The median duration of exposure to placebo was 5.1 months (range: 0-25.1 months) and paclitaxel protein-bound was 5.0 months (range: 0-23.7 months) in the placebo plus paclitaxel protein-bound arm.

The most common Grades 3-4 adverse reactions occurring in ≥2%, were neutropenia (8%), peripheral neuropathies (9%), neutrophil count decreased (4.6%), fatigue (4%), anemia (2.9%), hypokalemia (2.2%), pneumonia (2.2%), and aspartate aminotransferase increased (2.0%). Adverse reactions leading to discontinuation of TECENTRIQ occurred in 6% (29/452) of patients in the TECENTRIQ and paclitaxel protein-bound arm. The most common adverse reaction leading to TECENTRIQ discontinuation was peripheral neuropathy (<1%). Fatal adverse reactions occurred in 1.3% (6/452) of patients in the TECENTRIQ and paclitaxel protein-bound arm; these included septic shock, mucosal inflammation, auto-immune hepatitis, aspiration, pneumonia, pulmonary embolism. Adverse reactions leading to interruption of TECENTRIQ occurred in 31% of patients; the most common (≥ 2%) were neutropenia, neutrophil count decreased, hyperthyroidism, and pyrexia. Serious adverse reactions occurred in 23% (103/452) of patients. The most frequent serious adverse reactions were pneumonia (2%), urinary tract infection (1%), dyspnea (1%), and pyrexia (1%).

Immune-related adverse reactions requiring systemic corticosteroid therapy occurred in 13% (59/452) of patients in the TECENTRIQ and paclitaxel protein-bound arm.

Table 10 summarizes adverse reactions that occurred in at least 10% of patients treated with TECENTRIQ and paclitaxel protein-bound. Table 11 summarizes selected laboratory abnormalities worsening from baseline that occurred in at least 20% of patients in the TECENTRIQ treated patients.

Table 10: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients with TNBC (IMpassion130)

Adverse Reaction[1]	TECENTRIQ in combination with paclitaxel protein-bound (n=452)		Placebo in combination with paclitaxel protein-bound (n=438)	
	All Grades (%)	Grades 3–4 (%)	All Grades (%)	Grades 3–4 (%)
	Percentage (%) of Patients			
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Alopecia	56	<1	58	<1
Rash	17	<1	16	<1
Pruritus	14	0	10	0
Nervous System				
Peripheral neuropathies[2]	47	9	44	5
Headache	23	<1	22	<1
Dysgeusia	14	0	14	0
Dizziness	14	0	11	0
General Disorders and administration site conditions				
Fatigue	47	4	45	3.4
Pyrexia	19	<1	11	0
Peripheral Edema	15	<1	16	1.4
Asthenia	12	<1	11	<1
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	46	1.1	38	1.8
Diarrhea	33	1.3	34	2.1
Constipation	25	<1	25	<1
Vomiting	20	<1	17	1.1
Abdominal pain	10	<1	12	<1
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders				
Cough	25	0	19	0
Dyspnea	16	<1	15	<1
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased Appetite	20	<1	18	<1
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia	18	<1	16	<1
Back pain	15	1.3	13	<1
Myalgia	14	<1	15	<1

Pain in extremity	11	<1	10	<1
Endocrine Disorders				
Hypothyroidism	14	0	3.4	0
Infections and infestations				
Urinary tract infection	12	<1	11	<1
Upper respiratory tract infection	11	1.1	9	0
Nasopharyngitis	11	0	8	0

[1] Graded per NCI CTCAE v4.0
[2] Includes peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, paresthesia, and polyneuropathy

Table 11: Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥20% of Patients with TNBC (IMpassion130)

Laboratory Abnormality Test	Percentage of Patients with Worsening Laboratory Test from Baseline			
	TECENTRIQ in combination with paclitaxel protein-bound (n=452)		Placebo in combination with paclitaxel protein-bound (n=438)	
	All Grades[1] (%)[2]	Grades 3–4 (%)	All Grades[1] (%)[2]	Grades 3–4 (%)
Chemistry				
Increased ALT	43	6	34	2.7
Increased AST	42	4.9	34	3.4
Decreased Calcium	28	1.1	26	<1
Decreased Sodium	27	4.2	25	2.7
Decreased Albumin	27	<1	25	<1
Increased Alkaline Phosphatase	25	3.3	22	2.7
Decreased Phosphate	22	3.6	19	3.7
Increased Creatinine	21	<1	16	<1
Hematology				
Decreased Hemoglobin	79	3.8	73	3
Decreased Leukocytes	76	14	71	9
Decreased Neutrophils	58	13	54	13
Decreased Lymphocytes	54	13	47	8
Increased Prothrombin INR	25	<1	25	<1

[1] Graded per NCI CTCAE v4.0, except for increased creatinine which only includes patients with creatinine increase based on upper limit of normal definition for grade 1 events (NCI CTCAE v5.0).
[2] Based on the number of patients with available baseline and at least one on-treatment laboratory test.

Small Cell Lung Cancer (SCLC)

The safety of TECENTRIQ with carboplatin and etoposide was evaluated in IMpower133, a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in which 198 patients with ES-SCLC received TECENTRIQ 1200 mg and carboplatin AUC 5 mg/mL/min on Day 1 and etoposide 100 mg/m^2 intravenously on Days 1, 2 and 3 of each 21-day cycle for a maximum of 4 cycles, followed by TECENTRIQ 1200 mg every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity *[see Clinical Studies (14.4)]*. Among 198 patients receiving TECENTRIQ, 32% were exposed for 6 months or longer and 12% were exposed for 12 months or longer.

The most common Grades 3–4 adverse reactions (≥2%) were fatigue/asthenia (5%), febrile neutropenia (3.5%), pneumonia (3.0%), asthenia (2.5%), diarrhea (2.0%), and infusion related reaction (2.0%).

Fatal adverse reactions occurred in 2% of patients receiving TECENTRIQ. These included pneumonia, respiratory failure, neutropenia, and death (1 patient each).

Serious adverse reactions occurred in 37% of patients receiving TECENTRIQ. Serious adverse reactions in >2% were pneumonia (4.5%), neutropenia (3.5%), febrile neutropenia (2.5%), and thrombocytopenia (2.5%).

TECENTRIQ was discontinued due to adverse reactions in 11% of patients. The most frequent adverse reaction requiring permanent discontinuation in >2% of patients was infusion-related reactions (2.5%).

Adverse reactions leading to interruption of TECENTRIQ occurred in 59% of patients; the most common (>1%) were neutropenia (22%), anemia (9%), leukopenia (7%), thrombocytopenia (5%), fatigue (4.0%), infusion-related reaction (3.5%), pneumonia (2.0%), febrile neutropenia (1.5%), increased ALT (1.5%), and nausea (1.5%).

Tables 12 and 13 summarize adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, in patients who received TECENTRIQ with carboplatin and etoposide in IMpower133.

Table 12: Adverse Reactions Occurring in ≥20% of Patients with SCLC Receiving TECENTRIQ in IMpower133

Adverse Reaction	TECENTRIQ with Carboplatin and Etoposide N = 198		Placebo with Carboplatin and Etoposide N = 196	
	All Grades[1] (%)	Grades 3–4[1] (%)	All Grades[1] (%)	Grades 3–4[1] (%)
General				
Fatigue/asthenia	39	5	33	3
Gastrointestinal				
Nausea	38	1	33	1
Constipation	26	1	30	1
Vomiting	20	2	17	3
Skin and Subcutaneous Tissue				
Alopecia	37	0	35	0
Metabolism and Nutrition				
Decreased appetite	27	1	18	0

[1] Graded per NCI CTCAE v4.0

Table 13: Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥20% of Patients with SCLC Receiving TECENTRIQ in IMpower133

Laboratory Abnormality	TECENTRIQ with Carboplatin and Etoposide[2]		Placebo with Carboplatin and Etoposide[2]	
	All Grades[1] (%)[2]	Grades 3–4[1] (%)[2]	All Grades[1] (%)[2]	Grades 3–4[1] (%)[2]
Hematology				
Anemia	94	17	93	19
Neutropenia	73	45	76	48
Thrombocytopenia	58	20	53	17
Lymphopenia	46	14	38	11
Chemistry				
Hyperglycemia	67	10	65	8
Increased Alkaline Phosphatase	38	1	35	2
Hyponatremia	34	15	33	11
Hypoalbuminemia	32	1	30	0
Decreased TSH[3]	28	NA[3]	15	NA[3]
Hypomagnesemia	31	5	35	6
Hypocalcemia	26	3	28	5
Increased ALT	26	3	31	1
Increased AST	22	1	21	2
Increased Blood Creatinine	22	4	15	1
Hyperphosphatemia[3]	21	NA[3]	23	NA[3]
Increased TSH[3]	21	NA[3]	7	NA[3]

[1] Graded per NCI CTCAE v4.0
[2] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: TECENTRIQ (range: 181-193); Placebo (range: 181-196)
[3] NA= Not applicable. NCI CTCAE v4.0 does not include these laboratories.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to atezolizumab in the studies described above with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Among 565 patients with NSCLC in OAK, 30% tested positive for treatment-emergent anti-drug antibodies (ADA) at one or more post-dose time points. The median onset time to ADA formation was 3 weeks. The ability of these binding ADA to neutralize atezolizumab is unknown. Patients who tested positive for treatment-emergent ADA also had decreased systemic atezolizumab exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Exploratory analyses showed that the subset of patients who were ADA positive by week 4 (21%; 118/560) appeared to have less efficacy (effect on overall survival) as compared to patients who tested negative for treatment-emergent ADA by week 4 *[see Clinical Studies (14.2)]*. The presence of ADA did not have a clinically significant effect on the incidence or severity of adverse reactions.

Among 275 patients with urothelial carcinoma in IMvigor210 (Cohort 2), 42% tested positive for treatment-emergent ADA at one or more post-dose time points. Among 111 patients in

IMvigor210 (Cohort 1), 48% tested positive for treatment-emergent ADA at one or more post-dose time points. Patients who tested positive for treatment-emergent ADA also had decreased systemic atezolizumab exposures. The presence of ADA did not have a clinically significant effect on the incidence or severity of adverse reactions.

Among 364 ADA-evaluable patients with NSCLC who received TECENTRIQ with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin in IMpower150, 36% (n=132) tested positive for treatment-emergent ADA at one or more post-dose time points and 83% of these 132 patients tested ADA positive prior to receiving the second dose of atezolizumab. The ability of these binding ADA to neutralize atezolizumab is unknown. Patients who tested positive for treatment-emergent ADA had lower systemic atezolizumab exposure as compared to patients who were ADA negative *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The presence of ADA did not increase the incidence or severity of adverse reactions *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Among 434 patients with TNBC in IMpassion130, 13% tested positive for treatment-emergent ADA at one or more post-dose time points. Among 178 patients in PD-L1 positive subgroup with TNBC in IMpassion130, 12% tested positive for treatment-emergent ADA at one or more post-dose time points. Patients who tested positive for treatment-emergent ADA had decreased systemic atezolizumab exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. There are insufficient numbers of patients in the PD-L1 positive subgroup with ADA to determine whether ADA alters the efficacy of atezolizumab. The presence of ADA did not have a clinically significant effect on the incidence or severity of adverse reactions.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, TECENTRIQ can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of TECENTRIQ in pregnant women.

Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-L1/PD-1 pathway can lead to increased risk of immune-related rejection of the developing fetus resulting in fetal death *(see Data)*. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Animal reproduction studies have not been conducted with TECENTRIQ to evaluate its effect on reproduction and fetal development. A literature-based assessment of the effects on reproduction demonstrated that a central function of the PD-L1/PD-1 pathway is to preserve pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to a fetus. Blockage of PD-L1 signaling has been shown in murine models of pregnancy to disrupt tolerance to a fetus and to result in an increase in fetal loss; therefore, potential risks of administering TECENTRIQ during pregnancy include increased rates of abortion or stillbirth. As reported in the literature, there were no malformations related to the blockade of PD-L1/PD-1 signaling in the offspring of these animals; however, immune-mediated disorders occurred in PD-1 and PD-L1 knockout mice. Based on its mechanism of action, fetal exposure to atezolizumab may increase the risk of developing immune-mediated disorders or altering the normal immune response.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of atezolizumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. As human IgG is excreted in human milk, the potential for absorption and harm to the infant is unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from TECENTRIQ, advise women not to breastfeed during treatment and for at least 5 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating TECENTRIQ *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

Females

Based on its mechanism of action, TECENTRIQ can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TECENTRIQ and for at least 5 months following the last dose.

Infertility

Females

Based on animal studies, TECENTRIQ may impair fertility in females of reproductive potential while receiving treatment *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TECENTRIQ have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of 2481 patients with urothelial carcinoma, lung cancer, and triple-negative breast cancer who were treated with TECENTRIQ in clinical studies, 45% were 65 years and over and 11% were 75 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between patients aged 65 years or older, and younger patients.

11 DESCRIPTION

Atezolizumab is a programmed cell death ligand 1 (PD-L1) blocking antibody. Atezolizumab is an Fc-engineered, humanized, non-glycosylated IgG1 kappa immunoglobulin that has a calculated molecular mass of 145 kDa.

TECENTRIQ (atezolizumab) injection for intravenous use is a sterile, preservative-free, colorless to slightly yellow solution in single-dose vials. Each 20 mL vial contains 1200 mg of atezolizumab and is formulated in glacial acetic acid (16.5 mg), L-histidine (62 mg), polysorbate 20 (8 mg), and sucrose (821.6 mg), with a pH of 5.8. Each 14 mL vial contains 840 mg of atezolizumab and is formulated in glacial acetic acid (11.5 mg), L-histidine (43.4 mg), polysorbate 20 (5.6 mg), and sucrose (575.1 mg) with a pH of 5.8.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

PD-L1 may be expressed on tumor cells and/or tumor infiltrating immune cells and can contribute to the inhibition of the anti-tumor immune response in the tumor microenvironment.

Binding of PD-L1 to the PD-1 and B7.1 receptors found on T cells and antigen presenting cells suppresses cytotoxic T-cell activity, T-cell proliferation and cytokine production.

Atezolizumab is a monoclonal antibody that binds to PD-L1 and blocks its interactions with both PD-1 and B7.1 receptors. This releases the PD-L1/PD-1 mediated inhibition of the immune response, including activation of the anti-tumor immune response without inducing antibody-dependent cellular cytotoxicity. In syngeneic mouse tumor models, blocking PD-L1 activity resulted in decreased tumor growth.

12.3 Pharmacokinetics

Patients' exposure to atezolizumab increased dose proportionally over the dose range of 1 mg/kg to 20 mg/kg, including a dose of 1200 mg administered every 3 weeks. The clearance (CV%) was 0.20 L/day (29%), the volume of distribution at steady state was 6.9 L, and the terminal half-life was 27 days. Steady state was achieved after 6 to 9 weeks following multiple doses. The systemic accumulation ratio for every 2 weeks administration and every 3 weeks administration was 3.3- and 1.9- fold, respectively. Atezolizumab clearance was found to decrease over time, with a mean maximal reduction (CV%) from baseline value of approximately 17% (41%); however, the decrease in clearance was not considered clinically relevant.

Specific Populations

Age (21 to 89 years), body weight, sex, albumin levels, tumor burden, region or race, mild or moderate renal impairment [estimated glomerular filtration rate (eGFR) 30 to 89 mL/min/1.73 m^2], mild hepatic impairment (bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or bilirubin > 1 to 1.5 × ULN and any AST), level of PD-L1 expression, or performance status had no clinically significant effect on the systemic exposure of atezolizumab. In OAK, IMpower150 (TECENTRIQ, bevacizumab, paclitaxel, carboplatin arm only), and IMpassion130 (TECENTRIQ and paclitaxel protein-bound) atezolizumab clearance in patients who tested positive for treatment-emergent anti-drug antibodies (ADA) was 25%, 18%, and 22% higher, respectively, as compared to clearance in patients who tested negative for treatment-emergent ADA.

The effect of severe renal impairment or moderate or severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of atezolizumab is unknown.

Drug Interaction Studies

The drug interaction potential of atezolizumab is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been performed to test the potential of atezolizumab for carcinogenicity or genotoxicity.

Animal fertility studies have not been conducted with atezolizumab; however, an assessment of the male and female reproductive organs was included in a 26-week, repeat-dose toxicity study in cynomolgus monkeys. Weekly administration of atezolizumab to female monkeys at the highest dose tested caused an irregular menstrual cycle pattern and a lack of newly formed corpora lutea in the ovaries. This effect occurred at an estimated AUC approximately 6 times the AUC in patients receiving the recommended dose and was reversible. There was no effect on the male monkey reproductive organs.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In animal models, inhibition of PD-L1/PD-1 signaling increased the severity of some infections and enhanced inflammatory responses. M. tuberculosis-infected PD-1 knockout mice exhibit markedly decreased survival compared with wild-type controls, which correlated with increased

bacterial proliferation and inflammatory responses in these animals. PD-L1 and PD-1 knockout mice and mice receiving PD-L1 blocking antibody have also shown decreased survival following infection with lymphocytic choriomeningitis virus.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Urothelial Carcinoma

Cisplatin-Ineligible Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

The efficacy of TECENTRIQ was investigated in IMvigor210 (Cohort 1) (NCT02951767), a multicenter, open-label, single-arm trial that included 119 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who were ineligible for cisplatin-containing chemotherapy and were either previously untreated or had disease progression at least 12 months after neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Patients were considered cisplatin-ineligible if they met any one of the following criteria at study entry: impaired renal function [creatinine clearance (CLcr) of 30 to 59 mL/min], Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 2, hearing loss of ≥ 25 decibels (dB) at two contiguous frequencies, or Grades 2-4 peripheral neuropathy. This study excluded patients who had: a history of autoimmune disease; active or corticosteroid-dependent brain metastases; administration of a live, attenuated vaccine within 28 days prior to enrollment; or administration of systemic immunostimulatory agents within 6 weeks or systemic immunosuppressive medications within 2 weeks prior to enrollment. Patients received TECENTRIQ 1200 mg as an intravenous infusion every 3 weeks until unacceptable toxicity or disease progression. Tumor response assessments were conducted every 9 weeks for the first 54 weeks and every 12 weeks thereafter. Major efficacy outcome measures included confirmed overall response rate (ORR) as assessed by independent review facility (IRF) using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1), duration of response (DoR) and overall survival (OS).

In this study, the median age was 73 years, 81% were male, and 91% were White. Thirty-five percent of patients had non-bladder urothelial carcinoma and 66% had visceral metastases. Eighty percent of patients had an ECOG PS of 0 or 1. Reasons for ineligibility for cisplatin-containing chemotherapy were: 70% had impaired renal function, 20% had an ECOG PS of 2, 14% had a hearing loss of ≥ 25dB, and 6% had Grades 2-4 peripheral neuropathy at baseline. Twenty percent of patients had disease progression following prior platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.

Tumor specimens were evaluated prospectively using the VENTANA PD-L1 (SP142) Assay at a central laboratory, and the results were used to define subgroups for pre-specified analyses. Of the 119 patients, 27% were classified as having PD-L1 expression of ≥ 5% (defined as PD-L1 stained tumor-infiltrating immune cells [IC] covering ≥ 5% of the tumor area). The remaining 73% of patients were classified as having PD-L1 expression of < 5% (PD-L1 stained tumor-infiltrating IC covering < 5% of the tumor area).

Among the 32 patients with PD-L1 expression of ≥ 5%, median age was 67 years, 81% were male, 19% female, and 88% were White. Twenty-eight percent of patients had non-bladder urothelial carcinoma and 56% had visceral metastases. Seventy-two percent of patients had an ECOG PS of 0 or 1. Reasons for ineligibility for cisplatin-containing chemotherapy were: 66% had impaired renal function, 28% had an ECOG PS of 2, 16% had a hearing loss ≥ 25 dB, and 9% had Grades 2-4 peripheral neuropathy at baseline. Thirty-one percent of patients had disease progression following prior platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.

Confirmed ORR in all patients and the two PD-L1 subgroups are summarized in Table 14. The median follow-up time for this study was 14.4 months. In 24 patients with disease progression following neoadjuvant or adjuvant therapy, the ORR was 33% (95% CI: 16%, 55%).

Table 14: Efficacy Results in IMvigor210 (Cohort 1)

	All Patients	PD-L1 Expression Subgroups	
	N = 119	PD-L1 Expression of < 5% in ICs[1] N = 87	PD-L1 Expression of ≥ 5% in ICs[1] N = 32
Number of IRF-assessed Confirmed Responders	28	19	9
ORR % (95% CI)	23.5% (16.2, 32.2)	21.8% (13.7, 32)	28.1% (13.8, 46.8)
Complete Response (CR) (%)	6.7%	6.9%	6.3%
Partial Response (PR) (%)	16.8%	14.9%	21.9%
Median DoR, months (range)	NR (3.7, 16.6+)	NR (3.7, 16.6+)	NR (8.1, 15.6+)

NR = Not reached
+ Denotes a censored value
[1] PD-L1 expression in tumor-infiltrating immune cells (ICs)

IMvigor130 (NCT02807636) is an ongoing multicenter, randomized study in previously untreated patients with metastatic urothelial carcinoma who are eligible for platinum-containing chemotherapy. The study contains three arms: TECENTRIQ monotherapy, TECENTRIQ with platinum-based chemotherapy (i.e., cisplatin or carboplatin with gemcitabine), and platinum-based chemotherapy alone (comparator). Both cisplatin-eligible and cisplatin-ineligible patients are included in the study. Tumor specimens were evaluated prospectively using the VENTANA PD-L1 (SP142) Assay at a central laboratory. The independent Data Monitoring Committee (iDMC) for the study conducted a review of early data and found that patients classified as having PD-L1 expression of <5% when treated with TECENTRIQ monotherapy had decreased survival compared to those who received platinum-based chemotherapy. The iDMC recommended closure of the monotherapy arm to further accrual of patients with low PD-L1 expression, however, no other changes were recommended for the study, including any change of therapy for patients who had already been randomized to and were receiving treatment in the monotherapy arm.

Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

The efficacy of TECENTRIQ was investigated in IMvigor210 (Cohort 2) (NCT02108652), a multicenter, open-label, single-arm trial that included 310 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who had disease progression during or following a platinum-containing chemotherapy regimen or who had disease progression within 12 months of treatment with a platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy regimen. This study excluded patients who had: a history of autoimmune disease, active or corticosteroid-dependent brain metastases, administration of a live, attenuated vaccine within 28 days prior to enrollment, or administration of systemic immunostimulatory agents within 6 weeks or systemic immunosuppressive medications within 2 weeks prior to enrollment. Patients received TECENTRIQ 1200 mg intravenously every 3 weeks until unacceptable toxicity or either radiographic or clinical progression. Tumor response assessments were conducted every 9 weeks for the first 54 weeks and every 12 weeks thereafter. Major efficacy outcome measures included confirmed ORR as assessed by IRF using RECIST v1.1 and DoR.

In this study, the median age was 66 years, 78% were male, 91% of patients were White. Twenty-six percent had non-bladder urothelial carcinoma and 78% of patients had visceral

metastases. Sixty-two percent of patients had an ECOG PS of 1 and 35% of patients had a baseline CLcr < 60 mL/min. Nineteen percent of patients had disease progression following prior platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Forty-one percent of patients had received 2 or more prior systemic regimens in the metastatic setting. Seventy-three percent of patients received prior cisplatin, 26% had prior carboplatin, and 1% were treated with other platinum-based regimens.

Tumor specimens were evaluated prospectively using the VENTANA PD-L1 (SP142) Assay at a central laboratory and the results were used to define subgroups for pre-specified analyses. Of the 310 patients, 32% were classified as having PD-L1 expression of ≥ 5%. The remaining 68% of patients were classified as having PD-L1 expression of < 5%.

Confirmed ORR and median DOR in all patients and the two PD-L1 subgroups are summarized in Table 15. The median follow-up time for this study was 32.9 months. In 59 patients with disease progression following neoadjuvant or adjuvant therapy, the ORR was 22.0% (95% CI: 12.3%, 34.7%).

Table 15: Efficacy Results in IMvigor210 (Cohort 2)

	All Patients	**PD-L1 Expression Subgroups**	
	N = 310	**PD-L1 Expression of < 5% in IC[1] N = 210**	**PD-L1 Expression of ≥ 5% in IC[1] N = 100**
Number of IRF-assessed Confirmed Responders	46	20	26
ORR % (95% CI)	14.8% (11.2, 19.3)	9.5% (5.9, 14.3)	26% (17.7, 35.7)
Complete Response (CR) (%)	5.5%	2.4%	12.0%
Partial Response (PR) (%)	9.4%	7.1%	14.0%
Median DOR, months (range)	27.7 (2.1+, 33.4+)	20.9 (2.1+, 33.4+)	29.7 (4.2, 31.2+)

+ Denotes a censored value
[1] PD-L1 expression in tumor-infiltrating immune cells (IC)

14.2 Non-Small Cell Lung Cancer

Metastatic Chemotherapy-Naive Non-Squamous NSCLC

The efficacy of TECENTRIQ with bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin was evaluated in IMpower150 (NCT02366143), a multicenter, international, randomized (1:1:1), open-label trial in 1202 patients with metastatic non-squamous NSCLC. IMpower150 enrolled patients with stage IV non-squamous NSCLC who had received no prior chemotherapy for metastatic disease, but could have received prior EGFR or ALK kinase inhibitor if appropriate, regardless of PD-L1 or T-effector gene (tGE) status and ECOG performance status 0 or 1. The trial excluded patients with a history of autoimmune disease, administration of a live attenuated vaccine within 28 days prior to randomization, active or untreated CNS metastases, administration of systemic immunostimulatory agents within 4 weeks or systemic immunosuppressive medications within 2 weeks prior to randomization, or clear tumor infiltration into the thoracic great vessels or clear cavitation of pulmonary lesions as seen on imaging.

Randomization was stratified by sex, presence of liver metastases, and PD-L1 expression status on tumor cells (TC) and tumor-infiltrating immune cells (IC) as follows: TC3 and any IC vs.

TC0/1/2 and IC2/3 vs. TC0/1/2 and IC0/1. Patients were randomized to one of the following three treatment arms.

- Arm A: TECENTRIQ 1200 mg, paclitaxel 175 mg/m² or 200 mg/m² and carboplatin AUC 6 mg/mL/min on Day 1 of each 21-day cycle for a maximum of 4 or 6 cycles
- Arm B: TECENTRIQ 1200 mg, bevacizumab 15 mg/kg, paclitaxel 175 mg/m² or 200 mg/m², and carboplatin AUC 6 mg/mL/min on Day 1 of each 21-day cycle for a maximum of 4 or 6 cycles
- Arm C: bevacizumab 15 mg/kg, paclitaxel 175 mg/m² or 200 mg/m², and carboplatin AUC 6 mg/mL/min on Day 1 of each 21-day cycle for a maximum of 4 or 6 cycles

Patients who had not experienced disease progression following the completion or cessation of platinum-based chemotherapy, received:

- Arm A: TECENTRIQ 1200 mg intravenously on Day 1 of each 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity
- Arm B: TECENTRIQ 1200 mg and bevacizumab 15 mg/kg intravenously on Day 1 of each 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity
- Arm C: bevacizumab 15 mg/kg intravenously on Day 1 of each 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity

Tumor assessments were conducted every 6 weeks for the first 48 weeks following Cycle 1, Day 1 and then every 9 weeks thereafter. Tumor specimens were evaluated prior to randomization for PD-L1 tumor expression using the VENTANA PD-L1 (SP142) assay at a central laboratory. Tumor tissue was collected at baseline for expression of tGE signature and evaluation was performed using a clinical trial assay in a central laboratory prior to the analysis of efficacy outcome measures.

The major efficacy outcome measures for comparison of Arms B and C were progression free survival (PFS) by RECIST v1.1 in the tGE-WT (patients with high expression of T-effector gene signature [tGE], excluding those with EGFR- and ALK-positive NSCLC [WT]) and in the ITT-WT subpopulations and overall survival (OS) in the ITT-WT subpopulation. Additional efficacy outcome measures for comparison of Arms B and C or Arms A and C were PFS and OS in the ITT population, OS in the tGE-WT subpopulation, and ORR/DoR in the tGE-WT and ITT-WT subpopulations.

A total of 1202 patients were enrolled across the three arms of whom 1045 were in the ITT-WT subpopulation and 447 were in the tGE-WT subpopulation. The demographic information is limited to the 800 patients enrolled in Arms B and C where efficacy has been demonstrated. The median age was 63 years (range: 31 to 90), and 60% of patients were male. The majority of patients were White (82%), 13% of patients were Asian, 10% were Hispanic, and 2% of patients were Black. Clinical sites in Asia (enrolling 13% of the study population) received paclitaxel at a dose of 175 mg/m^2 while the remaining 87% received paclitaxel at a dose of 200 mg/m^2. Approximately 14% of patients had liver metastases at baseline, and most patients were current or previous smokers (80%). Baseline ECOG performance status was 0 (43%) or 1 (57%). PD-L1 was TC3 and any IC in 12%, TC0/1/2 and IC2/3 in 13%, and TC0/1/2 and IC0/1 in 75%. The demographics for the 696 patients in the ITT-WT subpopulation were similar to the ITT population except for the absence of patients with EGFR- or ALK-positive NSCLC.

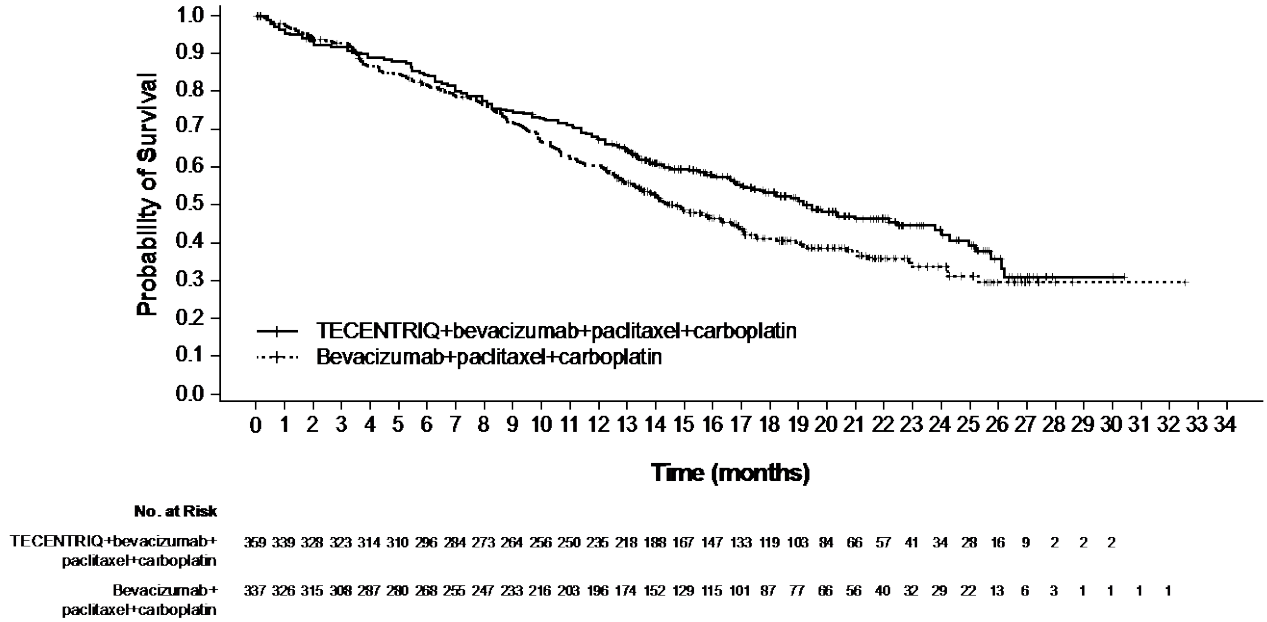
The trial demonstrated a statistically significant improvement in PFS between Arms B and C in both the tGE-WT and ITT-WT subpopulations, but did not demonstrate a significant difference for either subpopulation between Arms A and C based on the final PFS analyses. In the interim analysis of OS, a statistically significant improvement was observed for Arm B compared to Arm C, but not for Arm A compared to Arm C. Efficacy results for the ITT-WT subpopulation are presented in Table 16 and Figure 1.

897 **Table 16: Efficacy Results in ITT-WT Population in IMpower150**

	Arm C: Bevacizumab, Paclitaxel and Carboplatin N = 337	Arm B: TECENTRIQ with Bevacizumab, Paclitaxel, and Carboplatin N = 359	Arm A: TECENTRIQ with Paclitaxel, and Carboplatin N = 349
Overall Survival[1]			
Deaths (%)	197 (59%)	179 (50%)	179 (51%)
Median, months	14.7	19.2	19.4
(95% CI)	(13.3, 16.9)	(17.0, 23.8)	(15.7, 21.3)
Hazard ratio[2] (95% CI)	---	0.78 (0.64, 0.96)	0.84 (0.72, 1.08)
p-value[3]	---	0.016[4]	0.204[5]
Progression-Free Survival[6]			
Number of events (%)	247 (73%)	247 (69%)	245 (70%)
Median, months	7.0	8.5	6.7
(95% CI)	(6.3, 7.9)	(7.3, 9.7)	(5.6, 6.9)
Hazard ratio[2] (95% CI)	---	0.71 (0.59, 0.85)	0.94 (0.79, 1.13)
p-value[3]	---	0.0002[7]	0.5219
Objective Response Rate[6]			
Number of responders (%)	142 (42%)	196 (55%)	150 (43%)
(95% CI)	(37, 48)	(49, 60)	(38, 48)
Complete response	3 (1%)	14 (4%)	9 (3%)
Partial response	139 (41%)	182 (51%)	141 (40%)
Duration of Response[6]	n = 142	n = 196	n = 150
Median (months)	6.5	10.8	9.5
(95% CI)	(5.6, 7.6)	(8.4, 13.9)	(7.0, 13.0)

[1]Based on OS interim analysis .
[2]Stratified by sex, presence of liver metastases, and PD-L1 expression status on TC and IC
[3]Based on the stratified log-rank test compared to Arm C
[4]Compared to the allocated α=0.0174 (two sided) for this interim analysis.
[5]Compared to the allocated α=0.0128 (two sided) for this interim analysis.
[6]As determined by independent review facility (IRF) per RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1)
[7]Compared to the allocated α=0.006 (two sided) for the final PFS analysis.
CI=confidence interval

Figure 1: Kaplan-Meier Curves for Overall Survival in ITT-WT Population in IMpower150



Exploratory analyses showed that the subset of patients in the four drug regimen arm who were ADA positive by week 4 (30%) appeared to have similar efficacy (effect on overall survival) as compared to patients who tested negative for treatment-emergent ADA by week 4 (70%) *[see Adverse Reactions (6.2), Clinical Pharmacology (12.3)]*. In an exploratory analysis, propensity score matching was conducted to compare ADA positive patients in the TECENTRIQ, bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin arm with a matched population in the bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin arm. Similarly ADA negative patients in the TECENTRIQ, bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin arm were compared with a matched population in the bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin arm. Propensity score matching factors were: baseline sum of longest tumor size (BSLD), baseline ECOG, baseline albumin, baseline LDH, sex, tobacco history, metastatic site, TC level, and IC level. The hazard ratio comparing the ADA-positive subgroup with its matched control was 0.69 (95% CI: 0.44, 1.07). The hazard ratio comparing the ADA-negative subgroup with its matched control was 0.64 (95% CI: 0.46, 0.90).

Previously Treated Metastatic NSCLC

The efficacy of TECENTRIQ was evaluated in a multicenter, international, randomized (1:1), open-label study (OAK; NCT02008227) conducted in patients with locally advanced or metastatic NSCLC whose disease progressed during or following a platinum-containing regimen. Patients with a history of autoimmune disease, symptomatic or corticosteroid-dependent brain metastases, or requiring systemic immunosuppression within 2 weeks prior to enrollment were ineligible. Randomization was stratified by PD-L1 expression tumor-infiltrating immune cells (IC), the number of prior chemotherapy regimens (1 vs. 2), and histology (squamous vs. non-squamous).

Patients were randomized to receive TECENTRIQ 1200 mg intravenously every 3 weeks until unacceptable toxicity, radiographic progression, or clinical progression or docetaxel 75 mg/m^2 intravenously every 3 weeks until unacceptable toxicity or disease progression. Tumor assessments were conducted every 6 weeks for the first 36 weeks and every 9 weeks thereafter. The major efficacy outcome measure was overall survival (OS) in the first 850 randomized patients and OS in the subgroup of patients with PD-L1-expressing tumors (defined as ≥ 1% PD-L1 expression on tumor cells [TC] or immune cells [IC]). Additional efficacy outcome measures

were OS in all randomized patients (n = 1225), OS in subgroups based on PD-L1 expression, overall response rate (ORR), and progression free survival as assessed by the investigator per RECIST v.1.1.

Among the first 850 randomized patients, the median age was 64 years (33 to 85 years) and 47% were ≥ 65 years old; 61% were male; 70% were White and 21% were Asian; 15% were current smokers and 67% were former smokers; and 37% had baseline ECOG PS of 0 and 63% had a baseline ECOG PS of 1. Nearly all (94%) had metastatic disease, 74% had non-squamous histology, 75% had received only one prior platinum-based chemotherapy regimen, and 55% of patients had PD-L1-expressing tumors.

Efficacy results are presented in Table 17 and Figure 2.

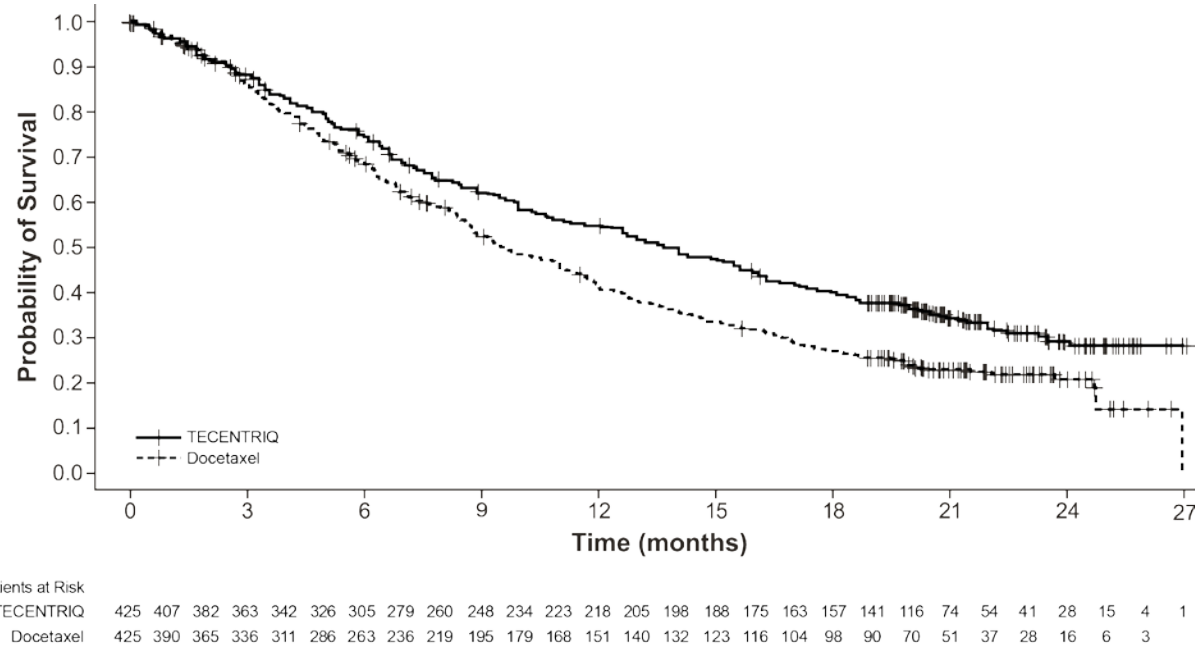
Table 17: Efficacy Results in OAK

	TECENTRIQ	Docetaxel
Overall Survival in first 850 patients		
Number of patients	N=425	N=425
Deaths (%)	271 (64%)	298 (70%)
Median, months	13.8	9.6
(95% CI)	(11.8, 15.7)	(8.6, 11.2)
Hazard ratio[1] (95% CI)	0.74 (0.63, 0.87)	
p-value[2]	0.0004[3]	
Progression-Free Survival		
Number of Patients	N=425	N=425
Events (%)	380 (89%)	375 (88%)
Progression (%)	332 (78%)	290 (68%)
Deaths (%)	48 (11%)	85 (20%)
Median, months	2.8	4.0
(95% CI)	(2.6, 3.0)	(3.3, 4.2)
Hazard ratio[1] (95% CI)	0.95 (0.82, 1.10)	
Overall Response Rate [4]		
Number of Patients	N=425	N=425
ORR, n (%)	58 (14%)	57 (13%)
(95% CI)	(11%, 17%)	(10%, 17%)
Complete response	6 (1%)	1 (0.2%)
Partial response	52 (12%)	56 (13%)
Duration of Response[3]	N=58	N=57
Median (months)	16.3	6.2
(95% CI)	(10.0, NE)	(4.9, 7.6)
Overall Survival in all 1225 patients		
Number of patients	N=613	N=612
Deaths (%)	384 (63%)	409 (67%)
Median, months	13.3	9.8
(95% CI)	(11.3, 14.9)	(8.9, 11.3)

	TECENTRIQ	Docetaxel
Hazard ratio[1] (95% CI)	0.79 (0.69, 0.91)	
p-value[2]	0.0013[5]	

[1] Stratified by PD-L1 expression in tumor infiltrating immune cells, the number of prior chemotherapy regimens, and histology
[2] Based on the stratified log-rank test
[3] Compared to the pre-specified allocated α of 0.03 for this analysis
[4] Per RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1)
[5] Compared to the allocated α of 0.0177 for this interim analysis based on 86% information using O'Brien-Fleming boundary
CI=confidence interval; NE=not estimable

Figure 2: Kaplan-Meier Curves of Overall Survival in the First 850 Patients Randomized in OAK



No. Patients at Risk

TECENTRIQ	425	407	382	363	342	326	305	279	260	248	234	223	218	205	198	188	175	163	157	141	116	74	54	41	28	15	4	1
Docetaxel	425	390	365	336	311	286	263	236	219	195	179	168	151	140	132	123	116	104	98	90	70	51	37	28	16	6	3	

Tumor specimens were evaluated prospectively using the VENTANA PD-L1 (SP142) Assay at a central laboratory and the results were used to define the PD-L1 expression subgroups for pre-specified analyses. Of the 850 patients, 16% were classified as having high PD-L1 expression, defined as having PD-L1 expression on ≥ 50% of TC or ≥ 10% of IC. In an exploratory efficacy subgroup analysis of OS based on PD-L1 expression, the hazard ratio was 0.41 (95% CI: 0.27, 0.64) in the high PD-L1 expression subgroup and 0.82 (95% CI: 0.68, 0.98) in patients who did not have high PD-L1 expression.

Exploratory analyses showed that the subset of patients who were ADA positive by week 4 (21%) appeared to have less efficacy (effect on overall survival) as compared to patients who tested negative for treatment-emergent ADA by week 4 (79%) *[see Adverse Reactions (6.2), Clinical Pharmacology (12.3)]*. ADA positive patients by week 4 appeared to have similar OS compared to docetaxel-treated patients. In an exploratory analysis, propensity score matching was conducted to compare ADA positive patients in the atezolizumab arm with a matched population in the docetaxel arm and ADA negative patients in the atezolizumab arm with a matched population in the docetaxel arm. Propensity score matching factors were: baseline sum of longest tumor size (BSLD), baseline ECOG, histology (squamous vs. non-squamous), baseline albumin, baseline LDH, gender, tobacco history, metastases status (advanced or local), metastatic site, TC level, and IC level. The hazard ratio comparing the ADA positive subgroup

with its matched control was 0.89 (95% CI: 0.61, 1.3). The hazard ratio comparing the ADA negative subgroup with its matched control was 0.68 (95% CI: 0.55, 0.83).

14.3 Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer

The efficacy of TECENTRIQ in combination with paclitaxel protein-bound was investigated in IMpassion130 (NCT02425891), a multicenter, international, double-blinded, placebo-controlled, randomized trial that included 902 unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer patients that had not received prior chemotherapy for metastatic disease. Patients were stratified by presence of liver metastases, prior taxane treatment, and by PD-L1 expression status in tumor infiltrating immune cells (IC) (PD-L1 stained tumor-infiltrating immune cells [IC] <1% of tumor area vs. ≥ 1% of the tumor area) by the VENTANA PD-L1 (SP142) Assay. Of the 902 patients in the intent to treat population (ITT), 41% (369 patients) were classified as PD-L1 expression ≥ 1%. Patients were randomized (1:1) to receive either TECENTRIQ (840 mg) or placebo intravenous infusions on Days 1 and 15 of every 28-day cycle, plus paclitaxel protein-bound (100 mg/m^2) administered via intravenous infusion on Days 1, 8 and 15 of every 28-day cycle. Patients received treatment until radiographic disease progression per RECIST v1.1, or unacceptable toxicity.

Patients were excluded if they had a history of autoimmune disease, administration of a live attenuated vaccine within 4 weeks prior to randomization, administration of systemic immunostimulatory agents within 4 weeks or systemic immunosuppressive medications within 2 weeks prior to randomization; or untreated or corticosteroid-dependent brain metastases. Tumor assessments were performed every 8 weeks (± 1 week) for the first 12 months after Cycle 1, day 1 and every 12 weeks (± 1 week) thereafter.

In IMpassion130, the median age was 55 years (range: 20-86). Overall, most patients were women (99.6%) and the majority of patients were white (68%), Asian (18%), Black or African American (7%), and American Indian or Alaskan Native (4.4%). The demographic and baseline disease characteristics of the study population were well balanced between the treatment arms. Baseline ECOG performance status was 0 (58%) or 1 (41%). Overall, 41% of enrolled patients had PD-L1 expression ≥ 1%, 27% had liver metastases and 7% brain metastases at baseline. Approximately half the patients had received a taxane (51%) or anthracycline (54%) in the (neo)adjuvant setting. Patient demographics and baseline tumor disease in the PD-L1 expressing population were generally representative of the broader study population.

Tumor specimens (archival or fresh) were evaluated prospectively using the VENTANA PD-L1 (SP142) Assay at a central laboratory and the results were used as a stratification factor for randomization and to define the PD-L1 expression subgroups for pre-specified analyses.

The major efficacy outcomes were investigator-assessed progression free survival (PFS) in the ITT and PD-L1 expressing patient population per RECIST v1.1 and overall survival (OS) in the ITT population. Overall survival data were immature with 43% deaths in the ITT population. The efficacy results of IMpassion130 for the patient population with PD-L1 expression ≥ 1% are presented in Table 18 and Figure 3.

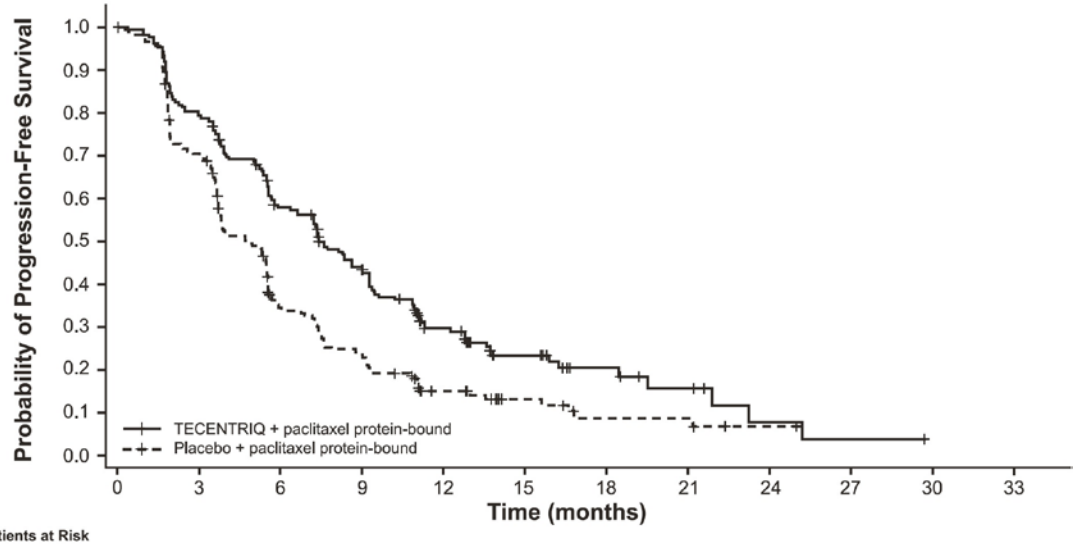
Table 18: Efficacy Results from IMpassion130 in Patients with PD-L1 Expression ≥ 1%

	PD-L1 Expression ≥ 1%[1]	
	TECENTRIQ in combination with paclitaxel protein-bound	**Placebo in combination with paclitaxel protein-bound**
Progression-Free Survival[2,3]	(n=185)	(n=184)
Events (%)	136 (74)	151 (82)
Median, months	7.4 (6.6, 9.2)	4.8 (3.8, 5.5)
Stratified Hazard ratio (95% CI)[4]	0.60 (0.48, 0.77)	

p-value	<0.0001	
Objective Response Rate[2,3,5,6]	n=185	n=183
Number of responders (%)	98 (53)	60 (33)
(95% CI)	(45.5, 60.3)	(26.0, 40.1)
Complete response (%)	17 (9)	1 (<1)
Partial response (%)	81 (44)	59 (32)
Duration of Response[2,3,6]	n=98	n=60
Median (months)	9.2	6.2
(95% CI)	(7.5, 11.9)	(5.5, 8.8)

[1] PD-L1 expression in tumor-infiltrating immune cells (IC)
[2] As determined by investigator assessment
[3] per RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1)
[4] Stratified by presence of liver metastases, and by prior taxane treatment
[5] patients with measurable disease at baseline
[6] confirmed responses
PFS=Progression-Free Survival; CI=Confidence Interval; ORR=Objective Response Rate; DOR=Duration of Response; NE=Not Estimable

Figure 3: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free-Survival in IMpassion130 in Patients with PD-L1 Expression ≥1%



14.4 Small Cell Lung Cancer

The efficacy of TECENTRIQ with carboplatin and etoposide was investigated in IMpower133 (NCT02763579), a randomized (1:1), multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in 403 patients with ES-SCLC. IMpower133 enrolled patients with ES-SCLC who had received no prior chemotherapy for extensive stage disease and ECOG performance status 0 or 1. The trial excluded patients with active or untreated CNS metastases, history of autoimmune disease, administration of a live, attenuated vaccine within 4 weeks prior to randomization, or administration of systemic immunosuppresive medications within 1 week prior to randomization.

Randomization was stratified by sex, ECOG performance status, and presence of brain metastases. Patients were randomized to receive one of the following two treatment arms:

- TECENTRIQ 1200 mg and carboplatin AUC 5 mg/mL/min on Day 1 and etoposide 100 mg/m^2 intravenously on Days 1, 2 and 3 of each 21-day cycle for a maximum of 4 cycles followed by TECENTRIQ 1200 mg once every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity, or
- placebo and carboplatin AUC 5 mg/mL/min on Day 1 and etoposide 100 mg/m^2 intravenously on Days 1, 2, and 3 of each 21-day cycle for a maximum of 4 cycles followed by placebo once every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

Administration of TECENTRIQ was permitted beyond RECIST-defined disease progression. Tumor assessments were conducted every 6 weeks for the first 48 weeks following Cycle 1, Day 1 and then every 9 weeks thereafter. Patients treated beyond disease progression had tumor assessment conducted every 6 weeks until treatment discontinuation.

Major efficacy outcome measures were OS and PFS as assessed by investigator per RECIST v1.1 in the intent-to-treat population. Additional efficacy outcome measures included ORR and DoR as assessed by investigator per RECIST v1.1.

A total of 403 patients were randomized, including 201 to the TECENTRIQ arm and 202 to the chemotherapy alone arm. The median age was 64 years (range 26 to 90) and 65% were male. The majority of patients were White (80%); 17% were Asian, 4% were Hispanic and 1% were Black. Baseline ECOG performance status was 0 (35%) or 1 (65%); 9% of patients had a history of brain metastases, and 97% were current or previous smokers.

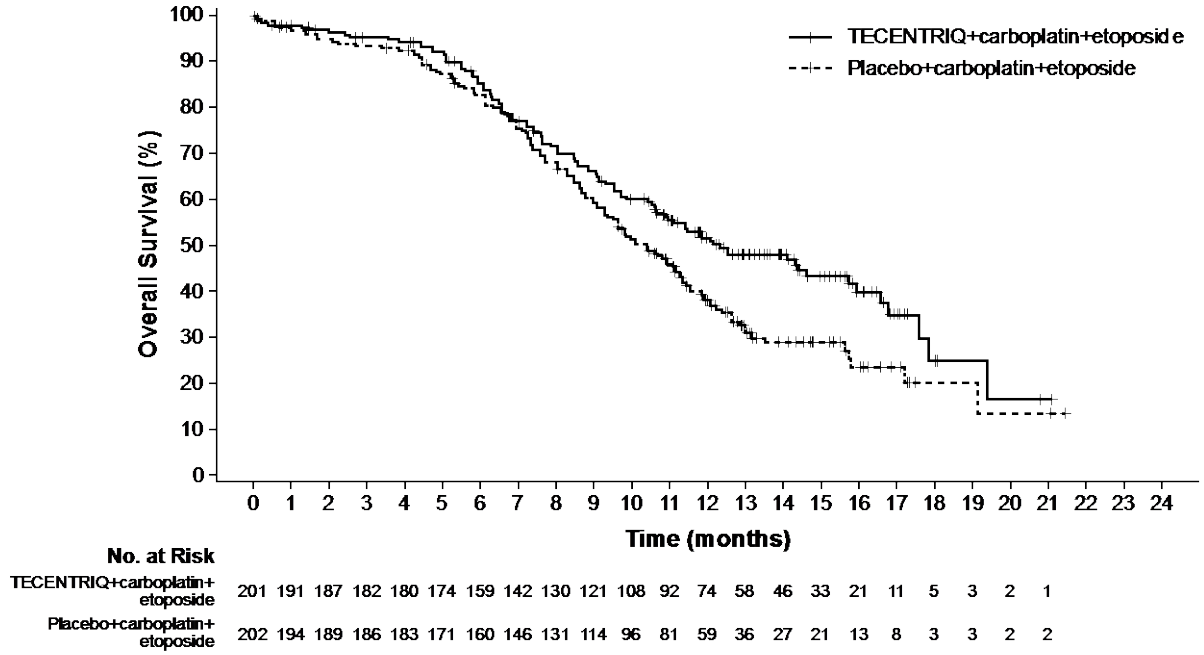
Efficacy results are presented in Table 19 and Figure 4.

Table 19: Efficacy Results from IMpower133

	TECENTRIQ with Carboplatin and Etoposide	Placebo with Carboplatin and Etoposide
Overall Survival	N=201	N=202
Deaths (%)	104 (52%)	134 (66%)
Median, months	12.3	10.3
(95% CI)	(10.8, 15.9)	(9.3, 11.3)
Hazard ratio[3] (95% CI)	0.70 (0.54, 0.91)	
p-value[4, 5]	0.0069	
Progression-Free Survival[1,2]	N=201	N=202
Number of events (%)	171 (85%)	189 (94%)
Median, months	5.2	4.3
(95% CI)	(4.4, 5.6)	(4.2, 4.5)
Hazard ratio[3] (95% CI)	0.77 (0.62, 0.96)	
p-value[4, 6]	0.0170	
Objective Response Rate[1,2,7]	N=201	N=202
Number of responders (%)	121 (60%)	130 (64%)
(95% CI)	(53, 67)	(57, 71)
Complete response	5 (2%)	2 (1%)
Partial response	116 (58%)	128 (63%)
Duration of Response[1,2,7]	N=121	N=130
Median (months)	4.2	3.9
(95% CI)	(4.1, 4.5)	(3.1, 4.2)

[1]As determined by investigator assessment
[2] per RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1)
[3]Stratified by sex and ECOG performance status
[4]Based on the stratified log-rank test
[5]Compared to the allocated α of 0.0193 for this interim analysis based on 78% information using O'Brien-Fleming boundary
[6]Compared to the allocated α of 0.05 for this analysis.
[7]Confirmed response
CI=confidence interval

Figure 4: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival in IMpower133



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

TECENTRIQ injection is a sterile, preservative-free, and colorless to slightly yellow solution for intravenous infusion supplied as a carton containing one 840 mg/14 mL single-dose vial (NDC 50242-918-01) or 1200 mg/20 mL single-dose vial (NDC 50242-917-01).

Store vials under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in original carton to protect from light. Do not freeze. Do not shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Immune-Mediated Adverse Reactions

Inform patients of the risk of immune-mediated adverse reactions that may require corticosteroid treatment and interruption or discontinuation of TECENTRIQ, including:

- Pneumonitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for any new or worsening cough, chest pain, or shortness of breath *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Hepatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for jaundice, severe nausea or vomiting, pain on the right side of abdomen, lethargy, or easy bruising or bleeding *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Colitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for diarrhea, blood or mucus in stools, or severe abdominal pain *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

- Endocrinopathies: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hypophysitis, hyperthyroidism, hypothyroidism, adrenal insufficiency, or type 1 diabetes mellitus, including diabetic ketoacidosis *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Other Immune-Mediated Adverse Reactions: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of other potential immune-mediated adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Infections

Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of infection *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Infusion-Related Reactions

Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise females of reproductive potential that TECENTRIQ can cause harm to a fetus and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.8), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for at least 5 months after the last dose of TECENTRIQ *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

Advise female patients not to breastfeed while taking TECENTRIQ and for at least 5 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured by:
Genentech, Inc.
A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

U.S. License No. 1048

TECENTRIQ is a registered trademark of Genentech, Inc.
©2019 Genentech, Inc.

MEDICATION GUIDE
TECENTRIQ® (te-SEN-trik)
(atezolizumab)
injection

What is the most important information I should know about TECENTRIQ?

TECENTRIQ is a medicine that may treat certain cancers by working with your immune system. TECENTRIQ can cause your immune system to attack normal organs and tissues and can affect the way they work. These problems can sometimes become serious or life-threatening and can lead to death.

Call or see your healthcare provider right away if you get any symptoms of the following problems or these symptoms get worse:

Lung problems (pneumonitis). Signs and symptoms of pneumonitis may include:

- new or worsening cough
- shortness of breath
- chest pain

Liver problems (hepatitis). Signs and symptoms of hepatitis may include:

- yellowing of your skin or the whites of your eyes
- severe nausea or vomiting
- pain on the right side of your stomach area (abdomen)
- drowsiness
- dark urine (tea colored)
- bleeding or bruising more easily than normal
- feeling less hungry than usual

Intestinal problems (colitis). Signs and symptoms of colitis may include:

- diarrhea (loose stools) or more bowel movements than usual
- blood or mucus in your stools or dark, tarry, sticky stools
- severe stomach area (abdomen) pain or tenderness

Hormone gland problems (especially the thyroid, adrenal glands, pancreas, and pituitary). Signs and symptoms that your hormone glands are not working properly may include:

- headaches that will not go away or unusual headaches
- extreme tiredness
- weight gain or weight loss
- dizziness or fainting
- feeling more hungry or thirsty than usual
- hair loss
- changes in mood or behavior, such as decreased sex drive, irritability, or forgetfulness
- feeling cold
- constipation
- your voice gets deeper
- urinating more often than usual
- nausea or vomiting
- stomach area (abdomen) pain

Problems in other organs. Signs and symptoms may include:

- severe muscle weakness
- numbness or tingling in hands or feet
- confusion
- blurry vision, double vision, or other vision problems
- changes in mood or behavior
- extreme sensitivity to light
- neck stiffness
- eye pain or redness
- skin blisters or peeling
- chest pain, irregular heartbeat, shortness of breath or swelling of the ankles

Severe infections. Signs and symptoms of infection may include:

- fever
- cough
- flu-like symptoms
- pain when urinating, frequent urination or back pain

Severe infusion reactions. Signs and symptoms of infusion reactions may include:

- chills or shaking
- itching or rash
- flushing
- shortness of breath or wheezing
- swelling of your face or lips
- dizziness
- fever
- feeling like passing out
- back or neck pain

Getting medical treatment right away may help keep these problems from becoming more serious.

Your healthcare provider will check you for these problems during your treatment with TECENTRIQ. Your healthcare provider may treat you with corticosteroid or hormone replacement medicines. Your healthcare provider may delay or completely stop treatment with TECENTRIQ if you have severe side effects.

What is TECENTRIQ?

TECENTRIQ is a prescription medicine used to treat adults with:

- **a type of bladder and urinary tract cancer called urothelial carcinoma.** TECENTRIQ may be used when your bladder cancer has spread or cannot be removed by surgery, **and if you have any one of the following conditions:**
  - you are not able to take chemotherapy that contains a medicine called cisplatin, and your cancer tests positive for "PD-L1", **or**
  - you are not able to take chemotherapy that contains any platinum regardless of "PD-L1" status, **or**
  - you have tried chemotherapy that contains platinum, and it did not work or is no longer working.
- **a type of lung cancer called non-small cell lung cancer (NSCLC).**
  - **TECENTRIQ may be used with bevacizumab and the chemotherapy medicines carboplatin and paclitaxel as your first treatment when your lung cancer:**
    - has spread or grown, **and**
    - is a type of lung cancer called "non-squamous NSCLC
    - your tumor does not have an abnormal "EGFR" or "ALK" gene
  - **TECENTRIQ may be used alone when your lung cancer:**
    - has spread or grown, **and**
    - you have tried chemotherapy that contains platinum, and it did not work or is no longer working.
    - if your tumor has an abnormal "EGFR" or "ALK" gene, you should have also tried an FDA-approved therapy for tumors with these abnormal genes, and it did not work or is no longer working.
- **a type of breast cancer called triple-negative breast cancer (TNBC).** TECENTRIQ may be used with the medicine paclitaxel protein-bound when your breast cancer:
  - has spread or cannot be removed by surgery, **and**
  - your cancer tests positive for "PD-L1".
- **a type of lung cancer called small cell lung cancer (SCLC).**

TECENTRIQ may be used with the chemotherapy medicines carboplatin and etoposide as your first treatment when your lung cancer

is a type called "extensive-stage SCLC," which means that it has spread or grown.

It is not known if TECENTRIQ is safe and effective in children.

Before you receive TECENTRIQ, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have immune system problems such as Crohn's disease, ulcerative colitis, or lupus
- have had an organ transplant
- have lung or breathing problems
- have liver problems
- have a condition that affects your nervous system, such as myasthenia gravis or Guillain-Barré syndrome
- are being treated for an infection
- are pregnant or plan to become pregnant. TECENTRIQ can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with TECENTRIQ.
  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with TECENTRIQ.
  - You should use an effective method of birth control during your treatment and for at least 5 months after the last dose of TECENTRIQ.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TECENTRIQ passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for at least 5 months after the last dose of TECENTRIQ.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive TECENTRIQ?

- Your healthcare provider will give you TECENTRIQ into your vein through an intravenous (IV) line over 30 to 60 minutes.
- TECENTRIQ is usually given every 2, 3, or 4 weeks.
- Your healthcare provider will decide how many treatments you need.
- Your healthcare provider will test your blood to check you for certain side effects.
- If you miss any appointments, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment.

What are the possible side effects of TECENTRIQ?

TECENTRIQ can cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about TECENTRIQ?"**

The most common side effects of TECENTRIQ when used alone include:

- feeling tired or weak
- nausea
- cough
- shortness of breath
- decreased appetite

The most common side effects of TECENTRIQ when used in lung cancer with other anti-cancer medicines include:

- feeling tired or weak
- nausea
- hair loss
- constipation
- diarrhea
- decreased appetite

The most common side effects of TECENTRIQ when used in triple-negative breast cancer with paclitaxel protein-bound include:

- hair loss
- tingling or numbness in hands or feet
- feeling tired
- nausea
- diarrhea
- low red blood cells (anemia)
- constipation
- cough
- headache
- low white blood cells
- vomiting
- decreased appetite

TECENTRIQ may cause fertility problems in females, which may affect the ability to have children. Talk to your healthcare provider if you have concerns about fertility.

These are not all the possible side effects of TECENTRIQ. Ask your healthcare provider or pharmacist for more information. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of TECENTRIQ.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. If you would like more information about TECENTRIQ, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider for information about TECENTRIQ that is written for health professionals.

What are the ingredients in TECENTRIQ?

Active ingredient: atezolizumab

Inactive ingredients: glacial acetic acid, L-histidine, polysorbate 20 and sucrose,

Manufactured by: **Genentech, Inc.**, A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990 USA

U.S. License No. 1048 TECENTRIQ is a registered trademark of Genentech, Inc.

For more information, call 1-*844-832-3687* or go to www.TECENTRIQ.com.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 5/2019

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tecentriq 1,200 mg concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 20 mL vial of concentrate contains 1,200 mg atezolizumab*.

After dilution (see section 6.6), one mL of solution contains approximately 4.4 mg of atezolizumab.

*Atezolizumab is an Fc-engineered, humanised IgG1 anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion.

Clear, colourless to slightly yellowish liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC):

- after prior platinum-containing chemotherapy, or
- who are considered cisplatin ineligible, and whose tumours have a PD-L1 expression ≥ 5% (see section 5.1).

Tecentriq, in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). In patients with EGFR mutant or ALK-positive NSCLC, Tecentriq, in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin, is indicated only after failure of appropriate targeted therapies (see section 5.1).

Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC after prior chemotherapy. Patients with EGFR mutant or ALK-positive NSCLC should also have received targeted therapies before receiving Tecentriq (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Tecentriq must be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of cancer.

PD-L1 testing for patients with UC

Patients with previously untreated UC should be selected for treatment based on the tumour expression of PD-L1 confirmed by a validated test (see section 5.1).

Posology

Tecentriq monotherapy

The recommended dose of Tecentriq is 1,200 mg administered intravenously every three weeks.

Tecentriq in combination therapy

Please also refer to the full prescribing information for the combination products (see also section 5.1).

1L non-squamous NSCLC

Tecentriq in combination with bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin

During the induction phase, the recommended dose of Tecentriq is 1,200 mg administered by intravenous infusion, followed by bevacizumab, paclitaxel, and then carboplatin every three weeks for four or six cycles.

The induction phase is followed by a maintenance phase without chemotherapy in which 1,200 mg Tecentriq followed by bevacizumab, is administered by intravenous infusion every three weeks.

Duration of treatment
It is recommended that patients are treated with Tecentriq until loss of clinical benefit (see section 5.1) or unmanageable toxicity.

Delayed or missed doses
If a planned dose of Tecentriq is missed, it should be administered as soon as possible. The schedule of administration must be adjusted to maintain a 3-week interval between doses.

Dose modifications during treatment
Dose reductions of Tecentriq are not recommended.

Dose delay or discontinuation (see also sections 4.4 and 4.8)

Table 1: Dose modification advice for Tecentriq

Immune related adverse reaction	**Severity**	**Treatment modification**
Pneumonitis	Grade 2	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue Tecentriq
Hepatitis	Grade 2: (ALT or AST > 3 to 5 x upper limit of normal [ULN] *or* blood bilirubin > 1.5 to 3 x ULN)	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
	Grade 3 or 4: (ALT or AST > 5 x ULN *or* blood bilirubin > 3 x ULN)	Permanently discontinue Tecentriq
Colitis	Grade 2 or 3 Diarrhoea (increase of ≥ 4 stools/day over baseline) *or* Symptomatic Colitis	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
	Grade 4 Diarrhoea or Colitis (life threatening; urgent intervention indicated)	Permanently discontinue Tecentriq
Hypothyroidism or hyperthyroidism	Symptomatic	Withhold Tecentriq *Hypothyroidism:* Treatment may be resumed when symptoms are controlled by thyroid replacement therapy and TSH levels are decreasing *Hyperthyroidism:* Treatment may be resumed when symptoms are controlled by anti-thyroid medicinal product and thyroid function is improving
Adrenal insufficiency	Symptomatic	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the symptoms improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day and patient is stable on replacement therapy

Immune related adverse reaction	Severity	Treatment modification
Hypophysitis	Grade 2 or 3	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the symptoms improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day and patient is stable on replacement therapy
	Grade 4	Permanently discontinue Tecentriq
Type 1 diabetes mellitus	Grade 3 or 4 hyperglycaemia (fasting glucose > 250 mg/dL or 13.9 mmol/L)	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when metabolic control is achieved on insulin replacement therapy
Infusion-related reactions	Grade 1 or 2	Reduce infusion rate or interrupt. Treatment may be resumed when the event is resolved
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue Tecentriq
Rash	Grade 3	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when rash is resolved and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
	Grade 4	Permanently discontinue Tecentriq
Myasthenic syndrome/myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome and Meningoencephalitis	All Grades	Permanently discontinue Tecentriq
Pancreatitis	Grade 3 or 4 serum amylase or lipase levels increased (> 2 x ULN) or Grade 2 or 3 pancreatitis	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when serum amylase and lipase levels improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks, or symptoms of pancreatitis have resolved, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
	Grade 4 or any grade of recurrent pancreatitis	Permanently discontinue Tecentriq

Immune related adverse reaction	Severity	Treatment modification
Myocarditis	Grade 2	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the symptoms improve to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
	Grade 3 and 4	Permanently discontinue Tecentriq
Nephritis	Grade 2: (creatinine level > 1.5 to 3.0 x baseline or > 1.5 to 3.0 x ULN)	Withhold Tecentriq Treatment may be resumed when the event improves to Grade 0 or Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day
	Grade 3 or 4: (creatinine level > 3.0 x baseline or > 3.0 x ULN)	Permanently discontinue Tecentriq
Other immune-related adverse reactions	Grade 2 or Grade 3	Withhold until adverse reactions recovers to Grade 0-1 within 12 weeks, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day.
	Grade 4 or recurrent Grade 3	Permanently discontinue Tecentriq (except endocrinopathies controlled with replacement hormones)

Note: Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4.).

Patients treated with Tecentriq must be given the Patient Alert Card and be informed about the risks of Tecentriq (see also package leaflet).

Special populations

Paediatric population
The safety and efficacy of Tecentriq in children and adolescents aged below 18 years have not been established. No data are available.

Elderly
Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment of Tecentriq is required in patients ≥ 65 years of age (see sections 4.8 and 5.1).

Asian patients
Due to increased hematologic toxicities observed in Asian patients in IMpower150, it is recommended that the starting dose of paclitaxel should be 175 mg/m^2 every three weeks.

Renal impairment
Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Data from patients with severe renal impairment are too limited to draw conclusions on this population.

Hepatic impairment
Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is required for patients with mild hepatic impairment. Tecentriq has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment (see section 5.2).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≥ 2
Patients with ECOG performance status ≥ 2 were excluded from the clinical trials in NSCLC and 2nd line UC (see sections 4.4 and 5.1).

Method of administration

Tecentriq is for intravenous use. The infusions must not be administered as an intravenous push or bolus.

The initial dose of Tecentriq must be administered over 60 minutes. If the first infusion is well tolerated, all subsequent infusions may be administered over 30 minutes.

For instructions on dilution and handling of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to atezolizumab or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the trade name and the batch number of the administered product should be clearly recorded (or stated) in the patient file.

Most immune-related adverse reactions occurring during treatment with atezolizumab were reversible with interruptions of atezolizumab and initiation of corticosteroids and/or supportive care. Immune-related adverse reactions affecting more than one body system have been observed. Immune-related adverse reactions with atezolizumab may occur after the last dose of atezolizumab.

For suspected immune-related adverse reactions, thorough evaluation to confirm aetiology or exclude other causes should be performed. Based on the severity of the adverse reaction, atezolizumab should be withheld and corticosteroids administered. Upon improvement to Grade ≤ 1, corticosteroid should be tapered over ≥ 1 month. Based on limited data from clinical studies in patients whose immune-related adverse reactions could not be controlled with systemic corticosteroid use, administration of other systemic immunosuppressants may be considered.

Atezolizumab must be permanently discontinued for any Grade 3 immune-related adverse reaction that recurs and for any Grade 4 immune-related adverse reactions, except for endocrinopathies that are controlled with replacement hormones (see sections 4.2 and 4.8).

Immune-related pneumonitis

Cases of pneumonitis, including fatal cases, have been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of pneumonitis.

Treatment with atezolizumab should be withheld for Grade 2 pneumonitis, and 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent should be started. If symptoms improve to ≤ Grade 1, corticosteroids should be tapered over ≥ 1 month. Treatment with atezolizumab may be resumed if the event improves to ≤ Grade 1 within 12 weeks, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. Treatment with atezolizumab must be permanently discontinued for Grade 3 or 4 pneumonitis.

Immune-related hepatitis

Cases of hepatitis, some leading to fatal outcomes have been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of hepatitis.

Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and bilirubin should be monitored prior to initiation of treatment, periodically during treatment with atezolizumab and as indicated based on clinical evaluation.

Treatment with atezolizumab should be withheld if Grade 2 event (ALT or AST > 3 to 5 x ULN or blood bilirubin > 1.5 to 3 x ULN) persists for more than 5 to 7 days, and 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent should be started. If the event improves to ≤ Grade 1, corticosteroids should be tapered over ≥ 1 month.

Treatment with atezolizumab may be resumed if the event improves to ≤ Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. Treatment with atezolizumab must be permanently discontinued for Grade 3 or Grade 4 events (ALT or AST > 5.0 x ULN or blood bilirubin > 3 x ULN).

Immune-related colitis

Cases of diarrhoea or colitis have been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of colitis.

Treatment with atezolizumab should be withheld for Grade 2 or 3 diarrhoea (increase of ≥ 4 stools/day over baseline) or colitis (symptomatic). For Grade 2 diarrhoea or colitis, if symptoms persist > 5 days or recur, treatment with 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent should be started. For Grade 3 diarrhoea or colitis, treatment with intravenous corticosteroids (1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone or equivalent) should be started. Once symptoms improve, treatment with 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent should be started. If symptoms improve to ≤ Grade 1, corticosteroids should be tapered over ≥ 1 month. Treatment with atezolizumab may be resumed if the event improves to ≤ Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. Treatment with atezolizumab must be permanently discontinued for Grade 4 (life threatening; urgent intervention indicated) diarrhoea or colitis.

Immune-related endocrinopathies

Hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hypophysitis and type 1 diabetes mellitus, including diabetic ketoacidosis have been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8).

Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of endocrinopathies. Thyroid function should be monitored prior to and periodically during treatment with atezolizumab. Appropriate management of patients with abnormal thyroid function tests at baseline should be considered.

Asymptomatic patients with abnormal thyroid function tests can receive atezolizumab. For symptomatic hypothyroidism, atezolizumab should be withheld and thyroid hormone replacement should be initiated as needed. Isolated hypothyroidism may be managed with replacement therapy and without corticosteroids. For symptomatic hyperthyroidism, atezolizumab should be withheld and an anti-thyroid medicinal product should be initiated as needed. Treatment with atezolizumab may be resumed when symptoms are controlled and thyroid function is improving.

For symptomatic adrenal insufficiency, atezolizumab should be withheld and treatment with intravenous corticosteroids (1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone or equivalent) should be started. Once symptoms improve, treatment with 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent should follow. If symptoms improve to ≤ Grade 1, corticosteroids should be tapered over ≥ 1 month. Treatment may be resumed if the event improves to ≤ Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day and the patient is stable on replacement therapy (if required).

For Grade 2 or Grade 3 hypophysitis, atezolizumab should be withheld and treatment with intravenous corticosteroids (1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone or equivalent) should be started, and hormone

replacement should be initiated as needed. Once symptoms improve, treatment with 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent should follow. If symptoms improve to ≤ Grade 1, corticosteroids should be tapered over ≥ 1 month. Treatment may be resumed if the event improves to ≤ Grade 1 within 12 weeks and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day and the patient is stable on replacement therapy (if required). Treatment with atezolizumab should be permanently discontinued for Grade 4 hypophysitis.

Treatment with insulin should be initiated for type 1 diabetes mellitus. For ≥ Grade 3 hyperglycaemia (fasting glucose > 250 mg/dL or 13.9 mmol/L), atezolizumab should be withheld. Treatment with atezolizumab may be resumed if metabolic control is achieved on insulin replacement therapy.

Immune-related meningoencephalitis

Meningoencephalitis has been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of meningitis or encephalitis.

Treatment with atezolizumab must be permanently discontinued for any grade of meningitis or encephalitis. Treatment with intravenous corticosteroids (1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone or equivalent) should be started. Once symptoms improve, treatment with 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent should follow.

Immune-related neuropathies

Myasthenic syndrome/myasthenia gravis or Guillain-Barré syndrome, which may be life threatening, were observed in patients receiving atezolizumab. Patients should be monitored for symptoms of motor and sensory neuropathy.

Treatment with atezolizumab must be permanently discontinued for any grade of myasthenic syndrome / myasthenia gravis or Guillain-Barré syndrome. Initiation of systemic corticosteroids (at a dose of 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent) should be considered.

Immune-related pancreatitis

Pancreatitis, including increases in serum amylase and lipase levels, has been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8). Patients should be closely monitored for signs and symptoms that are suggestive of acute pancreatitis.

Treatment with atezolizumab should be withheld for ≥ Grade 3 serum amylase or lipase levels increased (> 2 x ULN), or Grade 2 or 3 pancreatitis, and treatment with intravenous corticosteroids (1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone or equivalent) should be started. Once symptoms improve, treatment with 1 to 2 mg/kg/day of prednisone or equivalent should follow. Treatment with atezolizumab may be resumed when serum amylase and lipase levels improve to ≤ Grade 1 within 12 weeks, or symptoms of pancreatitis have resolved, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. Treatment with atezolizumab should be permanently discontinued for Grade 4, or any grade of recurrent pancreatitis.

Immune-related myocarditis

Myocarditis has been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of myocarditis.

Treatment with atezolizumab should be withheld for Grade 2 myocarditis, and treatment with systemic corticosteroids at a dose of 1 to 2mg/kg/day of prednisone or equivalent should be started. Treatment with atezolizumab may be resumed if the event improves to ≤ Grade 1 within 12 weeks, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. Treatment with atezolizumab must be permanently discontinued for Grade 3 or 4 myocarditis.

Immune-related nephritis

Nephritis has been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for changes in renal function.

Treatment with atezolizumab should be withheld for Grade 2 nephritis, and treatment with systemic corticosteroids at a dose of 1 to 2mg/kg/day of prednisone or equivalent should be started. Treatment with atezolizumab may be resumed if the event improves to ≤ Grade 1 within 12 weeks, and corticosteroids have been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day. Treatment with atezolizumab must be permanently discontinued for Grade 3 or 4 nephritis.

Infusion-related reactions

Infusion-related reactions have been observed in clinical trials with atezolizumab (see section 4.8).

The rate of infusion should be reduced or treatment should be interrupted in patients with Grade 1 or 2 infusion-related reactions. Atezolizumab should be permanently discontinued in patients with Grade 3 or 4 infusion-related reactions. Patients with Grade 1 or 2 infusion-related reactions may continue to receive atezolizumab with close monitoring; premedication with antipyretic and antihistamines may be considered.

Disease-specific precautions

Use of atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin in metastatic non-squamous non-small cell lung cancer

Physicians should carefully consider the combined risks of the four-drug regimen of atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin before initiating treatment (see section 4.8).

Patients excluded from clinical trials

Patients with the following conditions were excluded from clinical trials: a history of autoimmune disease, history of pneumonitis, active brain metastasis, HIV, hepatitis B or hepatitis C infection. Patients who were administered a live, attenuated vaccine within 28 days prior to enrolment; systemic immunostimulatory agents within 4 weeks or systemic immunosuppressive medicinal products within 2 weeks prior to study entry were excluded from clinical trials.

Patients with a baseline performance status ≥ 2 were excluded (apart from Study GO29293 [IMvigor210] Cohort 1 that enrolled patients with cisplatin ineligible urothelial carcinoma and allowed a baseline performance status ≥ 2) (see section 5.1).

Use of atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin

Patients with NSCLC that had clear tumour infiltration into the thoracic great vessels or clear cavitation of pulmonary lesions, as seen on imaging, were excluded from the pivotal clinical study IMpower150 after several cases of fatal pulmonary haemorrhage were observed, which is a known risk factor of treatment with bevacizumab.

In the absence of data, atezolizumab should be used with caution in these populations after careful evaluation of the balance of benefits and risks for the patient.

Use of atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin in EGFR+ patients with NSCLC who have progressed on erlotinib+bevacizumab

In study IMpower150, there are no data on the efficacy of atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin in EGFR+ patients who have progressed previously on erlotinib+bevacizumab.

Use of atezolizumab in urothelial carcinoma for previously untreated patients who are considered cisplatin ineligible

The baseline and prognostic disease characteristics of the IMvigor210 Cohort 1 study population were overall comparable to patients in the clinic who would be considered cisplatin ineligible but would be eligible for a carboplatin-based combination chemotherapy. There are insufficient data for the subgroup of patients that would be unfit for any chemotherapy; therefore atezolizumab should be used with caution in these patients, after careful consideration of the potential balance of risks and benefits on an individual basis.

Patient Alert Card

All prescribers of Tecentriq must be familiar with the Physician Information and Management Guidelines. The prescriber must discuss the risks of Tecentriq therapy with the patient. The patient will be provided with the Patient Alert Card and instructed to carry the card at all times.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal pharmacokinetic drug interaction studies have been conducted with atezolizumab. Since atezolizumab is cleared from the circulation through catabolism, no metabolic drug-drug interactions are expected.

The use of systemic corticosteroids or immunosuppressants before starting atezolizumab should be avoided because of their potential interference with the pharmacodynamic activity and efficacy of atezolizumab. However, systemic corticosteroids or other immunosuppressants can be used to treat immune-related adverse reactions after starting atezolizumab (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential have to use effective contraception during and for 5 months after treatment with atezolizumab.

Pregnancy

There are no data from the use of atezolizumab in pregnant women. No developmental and reproductive studies were conducted with atezolizumab. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-L1/PD-1 pathway in murine pregnancy models can lead to immune-related rejection of the developing foetus resulting in foetal death (see section 5.3). These results indicate a potential risk, based on its mechanism of action, that administration of atezolizumab during pregnancy could cause foetal harm, including increased rates of abortion or stillbirth.

Human immunoglobulins G1 (IgG1) are known to cross the placental barrier and atezolizumab is an IgG1; therefore, atezolizumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus.

Atezolizumab should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with atezolizumab.

Breast-feeding

It is unknown whether atezolizumab is excreted in human milk. Atezolizumab is a monoclonal antibody and is expected to be present in the first milk and at low levels afterwards. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Tecentriq therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No clinical data are available on the possible effects of atezolizumab on fertility. No reproductive and development toxicity studies have been conducted with atezolizumab; however, based on the 26-week repeat dose toxicity study, atezolizumab had an effect on menstrual cycles at an estimated AUC approximately 6 times the AUC in patients receiving the recommended dose and was reversible (see section 5.3). There were no effects on the male reproductive organs.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Tecentriq has minor influence on the ability to drive and use machines. Patients experiencing fatigue should be advised not to drive and use machines until symptoms abate (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of atezolizumab as monotherapy is based on pooled data in 3,075 patients across multiple tumour types. The most common adverse reactions (> 10%) were fatigue (35.5%), decreased appetite (26.0%), nausea (23.7%), cough (20.7%), dyspnoea (20.7%), pyrexia (19.9%), diarrhoea (19.8%), rash (19.2%), back pain (15.3%), vomiting (15.3%), asthenia (14.8%), arthralgia (13.9%), pruritus (12.5%) and urinary tract infection (11.7%).

The safety of atezolizumab given in combination with paclitaxel and carboplatin, with or without bevacizumab, has been evaluated in 793 patients with metastatic NSCLC. The most common adverse reactions (≥ 20%) were peripheral neuropathy (42.6%), nausea (35.6%), anaemia (32.7%), neutropenia (32.4%), rash (29.8%), fatigue (29.6%), constipation (27.2%), decreased appetite (26.2%), diarrhoea (26.0%), thrombocytopenia (24.0%), arthralgia (23.8%).

Further details on serious adverse events are provided in Section 4.4 Warnings & Precautions.

Tabulated list of adverse reactions

The Adverse Drug Reactions (ADRs) are listed by MedDRA system organ class (SOC) and categories of frequency in Table 2 for atezolizumab given as monotherapy or as combination therapy. Adverse reactions known to occur with atezolizumab or chemotherapies given alone may occur during treatment with these medicinal products in combination, even if these reactions were not reported in clinical trials with combination therapy. The following categories of frequency have been used: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 2: Summary of adverse reactions occurring in patients treated with atezolizumab in clinical trials

Atezolizumab monotherapy		Atezolizumab in combination therapy
Infections and infestations		
Very common	urinary tract infections[a]	
Blood and lymphatic system disorders		
Very common		anaemia, thrombocytopenia[b], neutropenia[c]
Common	thrombocytopenia[b]	
Immune system disorders		
Common	hypersensitivity	
Endocrine disorders		
Very common		hypothyroidism[d]
Common	hypothyroidism[d]	
Uncommon	hyperthyroidism[e], diabetes mellitus[f], adrenal insufficiency[g]	
Rare	hypophysitis	
Metabolism and nutrition disorders		
Very common	decreased appetite	decreased appetite, hypomagnesaemia
Common	hypokalaemia, hyponatremia	hypokalaemia, hyponatremia
Nervous system disorders		
Very Common		peripheral neuropathy[h]
Uncommon	Guillain-Barré syndrome[i], meningoencephalitis[j]	
Rare	myasthenic syndrome	
Cardiac disorders		
Rare	myocarditis[k]	
Vascular disorders		
Common	hypotension	
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Very common	cough, dyspnoea	dyspnoea
Common	pneumonitis[l], hypoxia, nasal congestion	
Gastrointestinal disorders		
Very common	nausea, vomiting, diarrhoea[m]	nausea, diarrhoea[m], constipation
Common	abdominal pain, colitis[n], dysphagia	stomatitis
Uncommon	pancreatitis[o]	

Atezolizumab monotherapy		Atezolizumab in combination therapy
Hepatobiliary disorders		
Common	AST increased, ALT increased, hepatitis[p]	
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very Common	rash[q], pruritus	rash[q], pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Very common	arthralgia, back pain	arthralgia
Common	musculoskeletal pain	
Renal and urinary disorders		
Rare	nephritis[r]	
General disorders and administration site conditions		
Very Common	pyrexia, fatigue, asthenia	pyrexia, fatigue
Common	infusion-related reaction[s], influenza like illness, chills	

[a] Includes reports of urinary tract infection, cystitis, pyelonephritis, escherichia urinary tract infection, urinary tract infection bacterial, kidney infection, pyelonephritis acute, urinary tract infection fungal, urinary tract infection pseudomonal.
[b] Includes reports of thrombocytopenia and platelet count decreased.
[c] Includes reports of neutropenia, neutrophil count decreased, febrile neutropenia, neutropenic sepsis.
[d] Includes reports of hypothyroidism, blood thyroid stimulating hormone increased, thyroiditis, autoimmune thyroiditis, blood thyroid stimulating hormone decreased, autoimmune hypothyroidism, euthyroid sick syndrome, myxoedema, thyroid function test abnormal, thyroiditis acute, thyroxine decreased, goitre.
[e] Includes reports of hyperthyroidism, endocrine ophthalmopathy, and exophthalmus.
[f] Includes reports of diabetes mellitus, type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis and ketoacidosis.
[g] Includes reports of adrenal insufficiency and primary adrenal insufficiency.
[h] Includes reports of neuropathy peripheral, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy, herpes zoster, peripheral motor neuropathy, neuralgic amyotrophy, peripheral sensorimotor neuropathy, toxic neuropathy.
[i] Includes reports of Guillain-Barré syndrome and demyelinating polyneuropathy.
[j] Includes reports of encephalitis, meningitis, photophobia.
[k] Reported in studies outside the pooled dataset. The frequency is based on the program wide exposure.
[l] Includes reports of pneumonitis, lung infiltration, bronchiolitis, interstitial lung disease, radiation pneumonitis.
[m] Includes reports of diarrhoea, frequent bowel movements, and gastrointestinal hypermotility.
[n] Includes reports of colitis, autoimmune colitis, colitis ischaemic, colitis microscopic, colitis ulcerative.
[o] Includes reports of pancreatitis, pancreatitis acute, lipase increased and amylase increased.
[p] Includes reports of ascites, autoimmune hepatitis, hepatocellular injury, hepatitis, hepatitis acute, hepatotoxicity, liver disorder, drug-induced liver injury, hepatic failure, hepatic steatosis, hepatic lesion, oesophageal varices haemorrhage, varices oesophageal.
[q] Includes reports of acne, eczema, erythema, erythema of eyelid, erythema multiforme, generalised erythema, exfoliative rash, eyelid rash, folliculitis, furuncle, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis allergic, dermatitis bullous, dermatitis exfoliative, drug eruption, palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, rash, rash erythematous, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash papulosquamous, rash pruritic, rash pustular, rash vesicular, seborrhoeic dermatitis, skin exfoliation, skin toxicity, skin ulcer, toxic epidermal necrolysis, toxic skin eruption, eczema infected.
[r] Includes report of Henoch-Schonlein Purpura nephritis.
[s] Includes infusion-related reaction and cytokine release syndrome.

Description of selected adverse reactions

The data below reflect information for significant adverse reactions for atezolizumab as monotherapy in clinical studies (see section 5.1). Details for the significant adverse reactions for atezolizumab when given in combination are presented if clinically relevant differences were noted in comparison to atezolizumab monotherapy. The management guidelines for these adverse reactions are described in sections 4.2 and 4.4.

Immune-related pneumonitis
Pneumonitis occurred in 2.8% (86/3,075) of patients who received atezolizumab monotherapy. Of the 86 patients, one experienced a fatal event. The median time to onset was 3.4 months (range 3 days to 20.5 months). The median duration was 1.4 months (range 1 day to 21.2+ months; + denotes a censored value). Pneumonitis led to discontinuation of atezolizumab in 12 (0.4%) patients. Pneumonitis requiring the use of corticosteroids occurred in 1.5% (45/3,075) of patients receiving atezolizumab monotherapy.

Immune-related hepatitis
Hepatitis occurred in 2.0% (62/3,075) of patients who received atezolizumab monotherapy. Of the 62 patients, two experienced a fatal event. The median time to onset was 1.5 months (range 6 days to 18.8 months). The median duration was 2.1 months (range 2 days to 22.0+ months; + denotes a censored value). Hepatitis led to discontinuation of atezolizumab in 6 (< 0.2%) patients. Hepatitis requiring the use of corticosteroids occurred in 0.4% (12/3,075) of patients receiving atezolizumab monotherapy.

Immune-related colitis
Colitis occurred in 1.1% (34/3,075) of patients who received atezolizumab monotherapy. The median time to onset was 4.7 months (range 15 days to 17.2 months). The median duration was 1.2 months (range 3 days to 17.8+ months; + denotes a censored value). Colitis led to discontinuation of atezolizumab in 8 (0.3%) patients. Colitis requiring the use of corticosteroids occurred in 0.6% (19/3,075) of patients receiving atezolizumab monotherapy.

Immune-related endocrinopathies

Thyroid disorders

Hypothyroidism occurred in 4.8% (149/3,075) of patients who received atezolizumab monotherapy. The median time to onset was 4.9 months (range: 3 days to 31.3 months). Hyperthyroidism occurred in 0.9% (28/3,075) of patients who received atezolizumab monotherapy. The median time to onset was 2.1 months (range 21 days to 15.7 months).

Adrenal insufficiency

Adrenal insufficiency occurred in 0.4% (12/3,075) of patients who received atezolizumab monotherapy. The median time to onset was 5.5 months (range: 3 days to 19 months). The median duration was 16.8 months (range: 1 day to 16.8 months). Adrenal insufficiency requiring the use of corticosteroids occurred in 0.3% (10/3,075) of patients receiving atezolizumab monotherapy.

Hypophysitis

Hypophysitis occurred in < 0.1% (1/3,075) of patients who received atezolizumab monotherapy. The time to onset for this patient was 13.7 months and the patient required the use of corticosteroids.

Hypophysitis occurred in 0.8% (3/393) of patients who received atezolizumab with bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin. The median time to onset was 7.7 months (range: 5.0 to 8.8 months). Two patients required the use of corticosteroids.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus occurred in 0.3% (10/3,075) of patients who received atezolizumab monotherapy. The median time to onset was 3.6 months (range 3 days to 9.9 months). Diabetes mellitus led to the discontinuation of atezolizumab in 0.1% (3/3,075) patients.

Immune-related meningoencephalitis
Meningoencephalitis occurred in 0.4% (12/3,075) of patients who received atezolizumab monotherapy. The median time to onset was 15 days (range: 1 day to 12.5 months). The median duration was 26 days (range 6 days to 14.5+ months; + denotes a censored value).

Meningoencephalitis requiring the use of corticosteroids occurred in 0.1% (4/3,075) of patients receiving atezolizumab and all four patients discontinued atezolizumab.

Immune-related neuropathies
Guillain-Barré syndrome and demyelinating polyneuropathy occurred in 0.2% (5/3,075) of patients who received atezolizumab monotherapy. The median time to onset was 7 months (range: 18 days to 8.1 months). The median duration was 8.0 months (18 days to 8.3+ months; + denotes a censored value). Guillain-Barré syndrome led to discontinuation of atezolizumab in 1 patient (< 0.1%). Guillain-Barré syndrome requiring the use of corticosteroids occurred in < 0.1% (2/3,075) of patients receiving atezolizumab monotherapy.

Myasthenic syndrome
Myasthenia gravis occurred in < 0.1% (1/3,075) of patients who received atezolizumab monotherapy. The time to onset was 1.2 months.

Immune-related pancreatitis
Pancreatitis, including amylase increased and lipase increased, occurred in 0.5% (16/3,075) of patients who received atezolizumab monotherapy. The median time to onset was 5.5 months (range: 9 days to 16.9 months). The median duration was 28 days (range 3 days to 12.0+ months; + denotes a censored value). Pancreatitis led to the discontinuation of atezolizumab in 1 (< 0.1%) patient. Pancreatitis requiring the use of corticosteroids occurred in 0.1% (3/3,075) of patients receiving atezolizumab monotherapy.

Immune-related myocarditis
Myocarditis occurred in < 0.1% (2/8,000) of patients across all atezolizumab clinical trials in multiple tumour types and treatment combinations. The time to onset was 18 and 33 days. Both patients required corticosteroids and discontinued atezolizumab.

Immune-related nephritis
Nephritis occurred in < 0.1% (1/3,075) of patients who received atezolizumab. The time to onset was 13.1 months. The patient required corticosteroids and discontinued atezolizumab.

Use of atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin
In the first-line NSCLC study (IMpower150), an overall higher frequency of adverse events was observed in the four-drug regimen of atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin compared to atezolizumab, paclitaxel and carboplatin, including Grade 3 and 4 events (63.6% compared to 57.5%), Grade 5 events (6.1% compared to 2.5%), adverse events of special interest to atezolizumab (52.4% compared to 48.0%), as well as adverse events leading to withdrawal of any study treatment (33.8% compared to 13.3%). Nausea, diarrhoea, stomatitis, fatigue, pyrexia, mucosal inflammation, decreased appetite, weight decreased, hypertension and proteinuria were reported higher (≥5% difference) in patients receiving atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin. Other clinically significant adverse events which were observed more frequently in the atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin arm were epistaxis, haemoptysis, cerebrovascular accident, including fatal events.

Immunogenicity
In pooled assessment of studies IMvigor211 and OAK, 31.7% of patients tested positive for treatment-emergent anti-atezolizumab antibodies (ADAs) at one or more post-dose time points.

In study IMpower150, 36.4% of patients treated with atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel and carboplatin tested positive for treatment-emergent ADAs at one or more time points. Overall, ADA

positivity by Week 4 appeared to have no clinically relevant impact on pharmacokinetics, efficacy or safety.

No data are available to allow conclusions to be drawn on possible effects of neutralising antibodies.

Elderly patients
No overall differences in safety were observed between patients ≥ 65 years of age and younger patients receiving atezolizumab monotherapy. In study IMpower150, age ≥ 65 was associated with an increased risk of developing adverse events in patients receiving atezolizumab in combination with bevacizumab, carboplatin and paclitaxel. Data for patients ≥75 years of age are too limited to draw conclusions on this population (see section 5.1).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no information on overdose with atezolizumab.

In case of overdose, patients should be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment instituted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies. ATC code: L01XC

Mechanism of action

Programmed death-ligand 1 (PD-L1) may be expressed on tumour cells and/or tumour-infiltrating immune cells, and can contribute to the inhibition of the antitumour immune response in the tumour microenvironment. Binding of PD-L1 to the PD-1 and B7.1 receptors found on T-cells and antigen presenting cells suppresses cytotoxic T-cell activity, T-cell proliferation and cytokine production.

Atezolizumab is an Fc-engineered, humanised immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody that directly binds to PD-L1 and provides a dual blockade of the PD-1 and B7.1 receptors, releasing PD-L1/PD-1 mediated inhibition of the immune response, including reactivating the antitumour immune response without inducing antibody-dependent cellular cytotoxicity. Atezolizumab spares the PD-L2/PD-1 interaction allowing PD-L2/PD-1 mediated inhibitory signals to persist.

Clinical efficacy and safety

Duration of treatment

Treatment with atezolizumab until loss of clinical benefit was permitted as defined by the following criteria:

- Absence of symptoms and signs (including worsening of laboratory values [e.g., new or worsening hypercalcaemia]) indicating unequivocal progression of disease
- No decline in ECOG performance status
- Absence of tumour progression at critical anatomical sites (e.g., leptomeningeal disease) that cannot be readily managed and stabilised by protocol-allowed medical interventions prior to repeat dosing
- Evidence of clinical benefit as assessed by the investigator

Patients with locally advanced or metastatic UC who are ineligible for cisplatin therapy were treated with atezolizumab until disease progression.

Urothelial carcinoma

IMvigor211 (GO29294): Randomised trial in locally advanced or metastatic UC patients previously treated with chemotherapy

A phase III, open-label, multi-center, international, randomised study, (IMvigor211), was conducted to evaluate the efficacy and safety of atezolizumab compared with chemotherapy (investigator's choice of vinflunine, docetaxel, or paclitaxel) in patients with locally advanced or metastatic UC who progressed during or following a platinum-containing regimen. This study excluded patients who had a history of autoimmune disease; active or corticosteroid-dependent brain metastases; administration of a live, attenuated vaccine within 28 days prior to enrolment; and administration of systemic immunostimulatory agents within 4 weeks or systemic immunosuppressive medicinal product within 2 weeks prior to enrolment. Tumour assessments were conducted every 9 weeks for the first 54 weeks, and every 12 weeks thereafter. Tumour specimens were evaluated prospectively for PD-L1 expression on tumour-infiltrating immune cells (IC) and the results were used to define the PD-L1 expression subgroups for the analyses described below.

A total of 931 patients were enrolled. Patients were randomised (1:1) to receive either atezolizumab or chemotherapy. Randomisation was stratified by chemotherapy (vinflunine vs taxane), PD-L1 expression status on IC (< 5% vs ≥ 5%), number of prognostic risk factors (0 vs. 1-3), and liver metastases (yes vs. no). Prognostic risk factors included time from prior chemotherapy of < 3 months, ECOG performance status > 0 and haemoglobin < 10 g/dL.

Atezolizumab was administered as a fixed dose of 1,200 mg by intravenous infusion every 3 weeks. No dose reduction of atezolizumab was allowed. Patients were treated until loss of clinical benefit as assessed by the investigator or unacceptable toxicity. Vinflunine was administered 320 mg/m^2 by intravenous infusion on day 1 of each 3-week cycle until disease progression or unacceptable toxicity. Paclitaxel was administered 175 mg/m^2 by intravenous infusion over 3 hours on day 1 of each 3-week cycle until disease progression or unacceptable toxicity. Docetaxel was administered 75 mg/m^2 by intravenous infusion on day 1 of each 3-week cycle until disease progression or unacceptable toxicity. For all treated patients, the median duration of treatment was 2.8 months for the atezolizumab arm, 2.1 months for the vinflunine and paclitaxel arms and 1.6 months for the docetaxel arm.

The demographic and baseline disease characteristics of the primary analysis population were well balanced between the treatment arms. The median age was 67 years (range: 31 to 88), and 77.1% of patients were male. The majority of patients were white (72.1%), 53.9% of patients within the chemotherapy arm received vinflunine, 71.4% of patients had at least one poor prognostic risk factor and 28.8% had liver metastases at baseline. Baseline ECOG performance status was 0 (45.6%) or 1 (54.4%). Bladder was the primary tumour site for 71.1% of patients and 25.4% of patients had upper tract urothelial carcinoma. There were 24.2% of patients who received only prior platinum-containing adjuvant or neoadjuvant therapy and progressed within 12 months.

The primary efficacy endpoint for IMvigor211 is overall survival (OS). Secondary efficacy endpoints evaluated per investigator-assessed Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1 are objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS), and duration of response (DOR). Comparisons with respect to OS between the treatment arm and control arm within the IC2/3, IC1/2/3, and ITT (Intention-to-treat, i.e. all comers) populations were tested using a hierarchical fixed-sequence procedure based on a stratified log-rank test at two-sided level of 5% as follows: step 1) IC2/3 population; step 2) IC1/2/3 population; step 3) all comers population. OS results for each of steps 2 and 3 could be formally tested for statistical significance only if the result in the preceding step was statistically significant.

The median survival follow-up is 17 months. The primary analysis of study IMvigor211 did not meet its primary endpoint of OS. Atezolizumab did not demonstrate a statistically significant survival benefit compared to chemotherapy in patients with previously treated, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Per the pre-specified hierarchical testing order, the IC2/3 population was tested first, with an OS HR of 0.87 (95% CI: 0.63, 1.21; median OS of 11.1 vs. 10.6 months for atezolizumab and chemotherapy respectively). The stratified log-rank p-value was 0.41 and therefore the results are considered not statistically significant in this population. As a consequence, no formal tests of statistical significance could be performed for OS in the IC1/2/3 or all comer populations, and results of those analyses would be considered exploratory. The key results in the all comer population are summarised in Table 3. The Kaplan-Meier curve for OS in the all comer population is presented in Figure 1.

Table 3: Summary of efficacy in all comers (IMvigor211)

Efficacy endpoint	Atezolizumab (n = 467)	Chemotherapy (n = 464)
Primary efficacy endpoint		
OS*		
No. of deaths (%)	324 (69.4%)	350 (75.4%)
Median time to events (months)	8.6	8.0
95% CI	7.8, 9.6	7.2, 8.6
Stratified‡ hazard ratio (95% CI)	0.85 (0.73, 0.99)	
12-month OS (%)**	39.2%	32.4%
Secondary and exploratory endpoints		
Investigator-assessed PFS (RECIST v1.1)		
No. of events (%)	407 (87.2%)	410 (88.4%)
Median duration of PFS (months)	2.1	4.0
95% CI	2.1, 2.2	3.4, 4.2
Stratified hazard ratio (95% CI)	1.10 (0.95, 1.26)	
Investigator-assessed ORR (RECIST v1.1)	n = 462	n = 461
No. of confirmed responders (%)	62 (13.4%)	62 (13.4%)
95% CI	10.45, 16.87	10.47, 16.91
No. of complete response (%)	16 (3.5%)	16 (3.5%)
No. of partial response (%)	46 (10.0%)	46 (10.0%)
No. of stable disease (%)	92 (19.9%)	162 (35.1%)
Investigator-assessed DOR (RECIST v1.1)	n = 62	n = 62
Median in months ***	21.7	7.4
95% CI	13.0, 21.7	6.1, 10.3

CI = confidence interval; DOR = duration of response; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

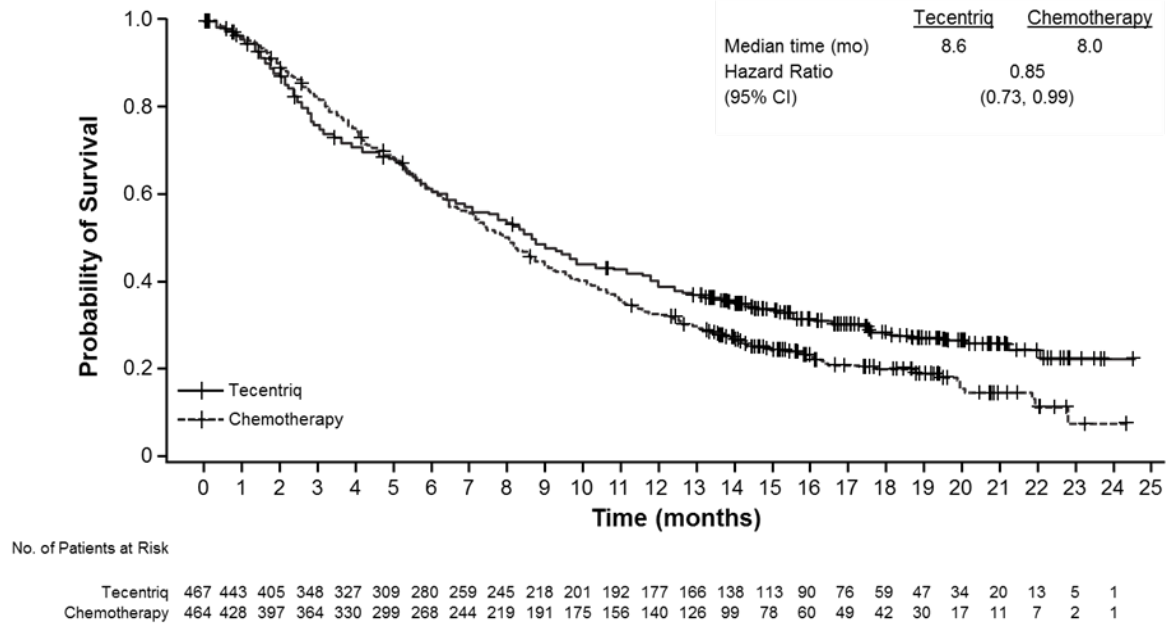
* An analysis of OS in the all comer population was performed based on the stratified log-rank test and the result is provided for descriptive purposes only (p = 0.0378); according to the pre-specified analysis hierarchy, the p-value for the OS analysis in the all comer population cannot be considered statistically significant.

‡ Stratified by chemotherapy (vinflunine vs taxane), status on IC (< 5% vs. ≥ 5%), number of prognostic risk factors (0 vs. 1-3), and liver metastases (yes vs. no).

** Based on Kaplan-Meier estimate

*** Responses were ongoing in 63% of responders in the atezolizumab arm and in 21% of responders in the chemotherapy arm.

Figure 1: Kaplan-Meier curve for overall survival (IMvigor211)



IMvigor210 (GO29293): Single-arm trial in previously untreated urothelial carcinoma patients who are ineligible for cisplatin therapy and in urothelial carcinoma patients previously treated with chemotherapy

A phase II, multi-centre, international, two-cohort, single-arm clinical trial, IMvigor210, was conducted in patients with locally advanced or metastatic UC (also known as urothelial bladder cancer).

The study enrolled a total of 438 patients and had two patient cohorts. Cohort 1 included previously untreated patients with locally advanced or metastatic UC who were ineligible or unfit for cisplatin-based chemotherapy or had disease progression at least 12 months after treatment with a platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy regimen. Cohort 2 included patients who received at least one platinum-based chemotherapy regimen for locally advanced or metastatic UC or had disease progression within 12 months of treatment with a platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy regimen.

In Cohort 1, 119 patients were treated with atezolizumab 1,200 mg by intravenous infusion every 3 weeks until disease progression. The median age was 73 years. Most patients were male (81%), and the majority of patients were White (91%).

Cohort 1 included 45 patients (38%) with ECOG performance status of 0, 50 patients (42%) with ECOG performance status of 1 and 24 patients (20%) with ECOG performance status of 2, 35 patients (29%) with no Bajorin risk factors (ECOG performance status ≥ 2 and visceral metastasis), 66 patients (56%) with one Bajorin risk factor and 18 patients (15 %) with two Bajorin risk factors, 84 patients (71%) with impaired renal function (glomerular filtration rate [GFR] < 60 mL/min), and 25 patients (21%) with liver metastasis.

The primary efficacy endpoint for Cohort 1 was confirmed objective response rate (ORR) as assessed by an independent review facility (IRF) using RECIST v1.1.

The primary analysis was performed when all patients had at least 24 weeks of follow-up. Median duration of treatment was 15.0 weeks and median duration of survival follow-up was 8.5 months in all comers. Clinically relevant IRF-assessed ORRs per RECIST v1.1 were shown; however, when compared to a pre-specified historical control response rate of 10%, statistical significance was not reached for the primary endpoint. The confirmed ORRs per IRF-RECIST v1.1 were 21.9% (95% CI:

9.3, 40.0) in patients with PD-L1 expression ≥ 5%, 18.8% (95% CI: 10.9, 29.0) in patients with PD-L1 expression ≥ 1%, and 19.3% (95% CI: 12.7, 27.6) in all comers. The median duration of response (DOR) was not reached in any PD-L1 expression subgroup or in all comers. OS was not mature with an event patient ratio of approximately 40%. Median OS for all patient subgroups (PD-L1 expression ≥ 5 % and ≥ 1 %) and in all comers was 10.6 months.

An updated analysis was performed with a median duration of survival follow-up of 17.2 months for Cohort 1 and is summarised in Table 4. The median DOR was not reached in any PD-L1 expression subgroup or in all comers.

Table 4: Summary of updated efficacy (IMvigor210 Cohort 1)

Efficacy endpoint	**PD-L1 expression of ≥ 5% in IC**	**PD-L1 expression of ≥ 1% in IC**	**All Comers**
ORR (IRF-assessed; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
No. of Responders (%)	9 (28.1%)	19 (23.8%)	27 (22.7%)
95% CI	13.8, 46.8	15.0, 34.6	15.5, 31.3
No. of complete response (%)	4 (12.5%)	8 (10.0%)	11 (9.2%)
95% CI	(3.5, 29.0)	(4.4, 18.8)	(4.7, 15.9)
No. of partial response (%)	5 (15.6%)	11 (13.8%)	16 (13.4%)
95% CI	(5.3, 32.8)	(7.1, 23.3)	(7.9, 20.9)
DOR (IRF-assessed; RECIST v1.1)	n = 9	n = 19	n = 27
Patients with event (%)	3 (33.3%)	5 (26.3%)	8 (29.6%)
Median (months) (95% CI)	NE (11.1, NE)	NE (NE)	NE (14.1, NE)
PFS (IRF-assessed; RECIST v1.1)	n = 32	n = 80	n = 119
Patients with event (%)	24 (75.0%)	59 (73.8%)	88 (73.9%)
Median (months) (95% CI)	4.1 (2.3, 11.8)	2.9 (2.1, 5.4)	2.7 (2.1, 4.2)
OS	n = 32	n = 80	n = 119
Patients with event (%)	18 (56.3%)	42 (52.5%)	59 (49.6%)
Median (months) (95% CI)	12.3 (6.0, NE)	14.1 (9.2, NE)	15.9 (10.4, NE)
1-year OS rate (%)	52.4%	54.8%	57.2%

CI = confidence interval; DOR=duration of response; IC = tumour-infiltrating immune cells; IRF = independent review facility; NE = not estimable; ORR = objective response rate; OS = overall survival;
PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

In Cohort 2, the co-primary efficacy endpoints were confirmed ORR as assessed by an IRF using RECIST v1.1 and investigator-assessed ORR according to Modified RECIST (mRECIST) criteria. There were 310 patients treated with atezolizumab 1,200 mg by intravenous infusion every 3 weeks until loss of clinical benefit. The primary analysis of Cohort 2 was performed when all patients had at least 24 weeks of follow-up. The study met its co-primary endpoints in Cohort 2, demonstrating statistically significant ORRs per IRF-assessed RECIST v1.1 and investigator-assessed mRECIST compared to a pre-specified historical control response rate of 10%.

An analysis was also performed with a median duration of survival follow-up of 21.1 months for Cohort 2. The confirmed ORRs per IRF-RECIST v1.1 were 28.0% (95% CI: 19.5, 37.9) in patients with PD-L1 expression ≥ 5%, 19.3% (95% CI: 14.2, 25.4) in patients with PD-L1 expression ≥ 1%, and 15.8% (95% CI: 11.9, 20.4) in all comers. The confirmed ORR per investigator-assessed mRECIST was 29.0% (95% CI: 20.4, 38.9) in patients with PD-L1 expression ≥ 5%, 23.7% (95% CI: 18.1, 30.1) in patients with PD-L1 expression ≥ 1%, and 19.7% (95% CI: 15.4, 24.6) in all comers. The rate of complete response per IRF-RECIST v1.1 in the all comer population was 6.1% (95% CI: 3.7, 9.4). For Cohort 2, median DOR was not reached in any PD-L1 expression subgroup or in all

comers, however was reached in patients with PD-L1 expression < 1% (13.3 months; 95% CI 4.2, NE). The OS rate at 12 month was 37% in all comers.

IMvigor130 (WO30070): Phase III multi-center, randomized, placebo-controlled study of atezolizumab as monotherapy and in combination with platinum-based chemotherapy in patients with untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma

Based on an independent Data Monitoring Committee (iDMC) recommendation following an early review of survival data, accrual of patients on the atezolizumab monotherapy treatment arm whose tumours have a low PD-L1 expression (less than 5% of immune cells staining positive for PD-L1 by immunohistochemistry) was stopped after observing decreased overall survival for this subgroup. The iDMC did not recommend any change of therapy for patients who had already been randomized to and were receiving treatment in the monotherapy arm. No other changes were recommended.

Non-small cell lung cancer

First-line treatment of non-small cell lung cancer

IMpower150 (GO29436): Randomised phase III trial in chemotherapy-naïve patients with metastatic non-squamous NSCLC, in combination with paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab

A phase III, open-label, multicenter, international, randomised study, IMpower150, was conducted to evaluate the efficacy and safety of atezolizumab in combination with paclitaxel and carboplatin, with or without bevacizumab, in chemotherapy-naïve patients with metastatic non-squamous NSCLC.

Patients were excluded if they had history of autoimmune disease, administration of a live, attenuated vaccine within 28 days prior to randomisation, administration of systemic immunostimulatory agents within 4 weeks or systemic immunosuppressive medications within 2 weeks prior to randomisation, active or untreated CNS metastases, clear tumour infiltration into the thoracic great vessels or clear cavitation of pulmonary lesions, as seen on imaging. Tumour assessments were conducted every 6 weeks for the first 48 weeks following Cycle 1, Day 1 and then every 9 weeks thereafter. Tumour specimens were evaluated for PD-L1 expression on tumour cells (TC) and tumour-infiltrating immune cells (IC) and the results were used to define the PD-L1 expression subgroups for the analyses described below.

A total of 1,202 patients were enrolled and were randomised (1:1:1) to receive one of the treatment regimens described in Table 5. Randomization was stratified by sex, presence of liver metastases and PD-L1 tumour expression on TC and IC.

Table 5: Intravenous treatment regimens (IMpower150)

Treatment regimen	Induction (Four or Six 21-day cycles)	Maintenance (21-day cycles)
A	Atezolizumab[a] (1,200 mg) + paclitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + carboplatin[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1,200 mg)
B	Atezolizumab[a] (1,200 mg) + bevacizumab[d] (15 mg/kg) + paclitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + carboplatin[c] (AUC 6)	Atezolizumab[a] (1,200 mg) + bevacizumab[d] (15 mg/kg)
C	Bevacizumab[d] (15 mg/kg) + paclitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + carboplatin[c] (AUC 6)	Bevacizumab[d] (15 mg/kg)

[a] Atezolizumab is administered until loss of clinical benefit as assessed by the investigator
[b] The paclitaxel starting dose for patients of Asian race/ethnicity was 175 mg/m^2 due to higher overall level of haematologic toxicities in patients from Asian countries compared with those from non-Asian countries
[c] Paclitaxel and carboplatin are administered until completion of 4 or 6 cycles, or progressive disease, or unacceptable toxicity whichever occurs first
[d] Bevacizumab is administered until progressive disease or unacceptable toxicity

The demographics and baseline disease characteristics of the study population were well balanced between the treatment arms. The median age was 63 years (range: 31 to 90), and 60% of patients were male. The majority of patients were white (82%). Approximately 10% of patients had known EGFR mutation, 4% had known ALK rearrangements, 14% had liver metastasis at baseline, and most patients were current or previous smokers (80%). Baseline ECOG performance status was 0 (43%) or 1 (57%). 51% of patients' tumours had PD-L1 expression of ≥ 1% TC or ≥ 1% IC and 49% of patients' tumours had PD-L1 expression of < 1% TC and < 1% IC.

At the time of the final analysis for PFS, patients had a median follow up time of 15.3 months. The ITT population, including patients with EGFR mutations or ALK rearrangements who should have been previously treated with tyrosine kinase inhibitors, demonstrated clinically meaningful PFS improvement in Arm B as compared to Arm C (HR of 0.61, 95% CI: 0.52, 0.72; median PFS 8.3 vs. 6.8 months).

At the time of the interim OS analysis, patients had a median follow-up of 19.7 months. The key results from this analysis as well as from the updated PFS analysis in the ITT population are summarised in Tables 6 and 7. The Kaplan-Meier curve for OS in the ITT population is presented in Figure 2. Figure 3 summarises the results of OS in the ITT and PD-L1 subgroups. Updated PFS results are also presented in Figures 4 and 5.

Table 6: Summary of updated efficacy in the ITT population (IMpower150)

Efficacy endpoint	Arm A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin)	Arm B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin)	Arm C (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin)
Secondary Endpoints[#]			
Investigator-assessed PFS (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
No. of events (%)	330 (82.1%)	291 (72.8%)	355 (88.8%)
Median duration of PFS (months)	6.7	8.4	6.8
95% CI	(5.7, 6.9)	(8.0, 9.9)	(6.0, 7.0)
Stratified hazard ratio[‡^] (95% CI)	0.91 (0.78, 1.06)	0.59 (0.50, 0.69)	---
p-value[1,2]	0.2194	< 0.0001	
12-month PFS (%)	24	38	20
OS interim analysis*	n = 402	n = 400	n = 400
No. of deaths (%)	206 (51.2%)	192 (48.0%)	230 (57.5%)
Median time to events (months)	19.5	19.8	14.9
95% CI	(16.3, 21.3)	(17.4, 24.2)	(13.4, 17.1)
Stratified hazard ratio[‡^] (95% CI)	0.85 (0.71, 1.03)	0.76 (0.63, 0.93)	---
p-value[1,2]	0.0983	0.006	
6-month OS (%)	84	85	81
12-month OS (%)	66	68	61
Investigator-assessed Overall Best Response[3]* (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393
No. of responders (%)	163 (40.6%)	224 (56.4%)	158 (40.2%)
95% CI	(35.8, 45.6)	(51.4, 61.4)	(35.3, 45.2)
No. of complete response (%)	8 (2.0%)	11 (2.8%)	3 (0.8%)
No. of partial response (%)	155 (38.7%)	213 (53.7%)	155 (39.4%)
Investigator-assessed DOR* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Median in months	8.3	11.5	6.0
95% CI	(7.1, 11.8)	(8.9, 15.7)	(5.5, 6.9)

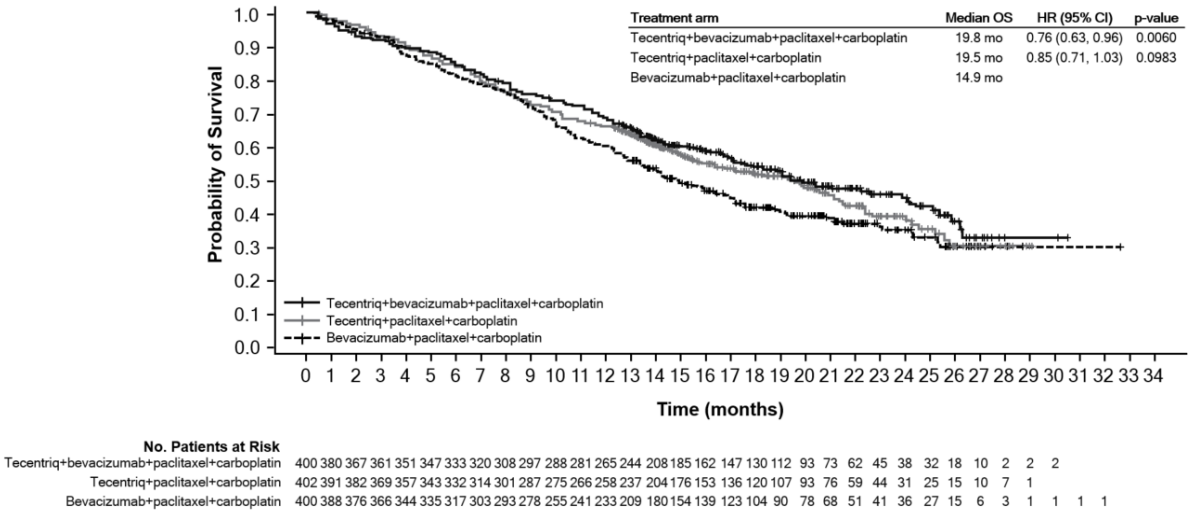
[#] Primary efficacy endpoints were PFS and OS and they were analysed in the ITT-wild-type (WT) population, i.e. excluding patients with EGFR mutations or ALK rearrangements.
[1]Based on the stratified log-rank test
[2] For informational purposes; in the ITT population, comparisons between Arm B and Arm C as well as between Arm A and Arm C were not formally tested yet as per the pre-specified analysis hierarchy
[3]Overall best response for complete response and partial response
[‡] Stratified by sex, presence of liver metastases and PD-L1 tumour expression on TC and IC
^ The Arm C is the comparison group for all hazard ratios
* Updated PFS analysis and interim OS analysis at clinical cut-off 22 January 2018
PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.
CI = confidence interval; DOR = duration of response; OS = overall survival.

Table 7: Summary of updated efficacy for Arm A vs Arm B in the ITT population (IMpower150)

Efficacy endpoint	Arm A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin)	Arm B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin)
Investigator-assessed PFS (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400
No. of events (%)	330 (82.1%)	291 (72.8%)
Median duration of PFS (months)	6.7	8.4
95% CI	(5.7, 6.9)	(8.0, 9.9)
Stratified hazard ratio‡^ (95% CI)	0.67 (0.57, 0.79)	
p-value[1,2]	< 0.0001	
OS interim analysis*	n = 402	n = 400
No. of deaths (%)	206 (51.2%)	192 (48.0%)
Median time to events (months)	19.5	19.8
95% CI	(16.3, 21.3)	(17.4, 24.2)
Stratified hazard ratio‡^ (95% CI)	0.90 (0.74, 1.10)	
p-value[1,2]	0.3000	

[1]Based on the stratified log-rank test
[2]For informational purposes; in the ITT population, comparisons between Arm A and Arm B were not included in the pre-specified analysis hierarchy
‡ Stratified by sex, presence of liver metastases and PD-L1 expression on TC and IC
* Updated PFS analysis and interim OS analysis at clinical cut-off 22 January 2018
^ The Arm A is the comparison group for all hazard ratios

Figure 2: Kaplan-Meier curve for overall survival in the ITT population (IMpower150)



No. Patients at Risk

Tecentriq+bevacizumab+paclitaxel+carboplatin	400	380	367	361	351	347	333	320	308	297	288	281	265	244	208	185	162	147	130	112	93	73	62	45	38	32	18	10	2	2	2	
Tecentriq+paclitaxel+carboplatin	402	391	382	369	357	343	332	314	301	287	275	266	258	237	204	176	153	136	120	107	93	76	59	44	31	25	15	10	7	1		
Bevacizumab+paclitaxel+carboplatin	400	388	376	366	344	335	317	303	293	278	255	241	233	209	180	154	139	123	104	90	78	68	51	41	36	27	15	6	3	1	1	1	1

Figure 3: Forest plot of overall survival by PD-L1 expression in the ITT population, Arm B vs C (IMpower150)

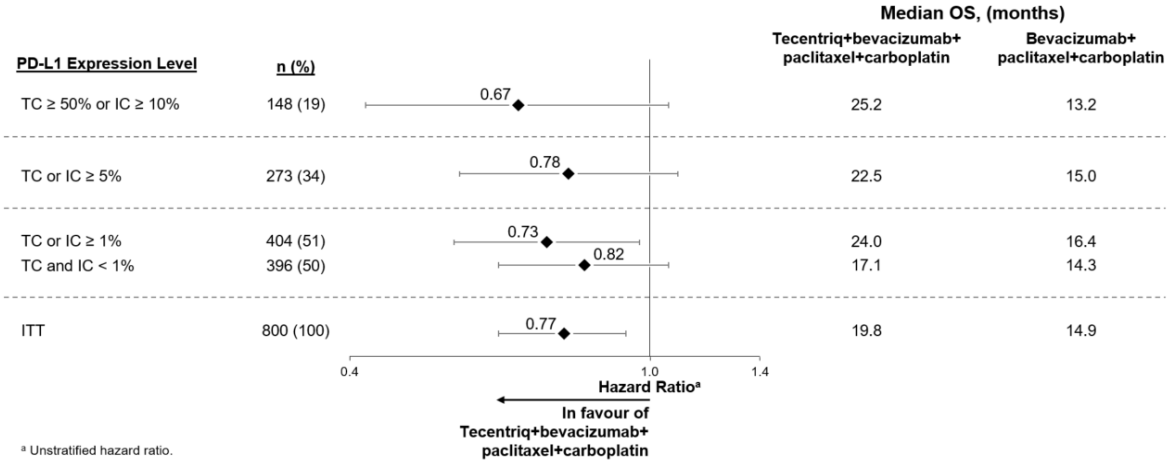
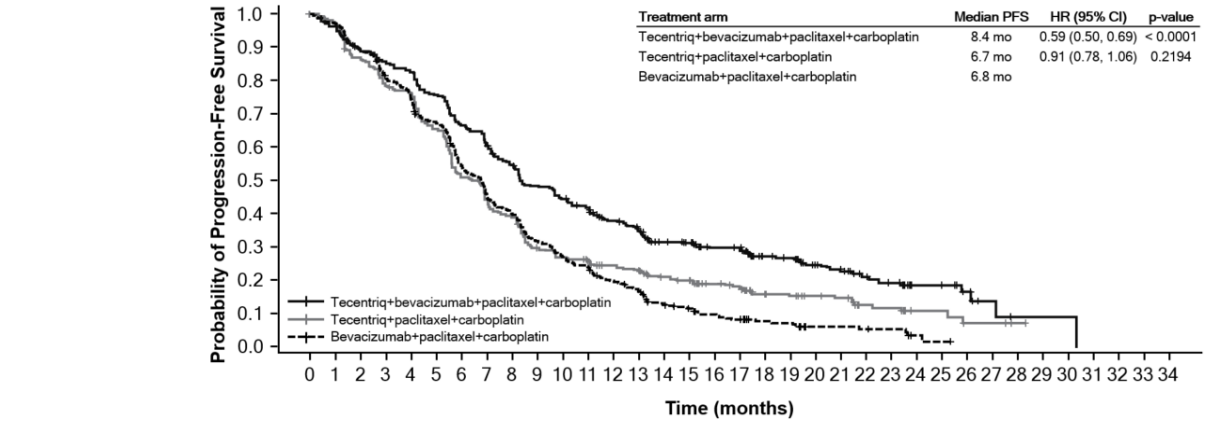


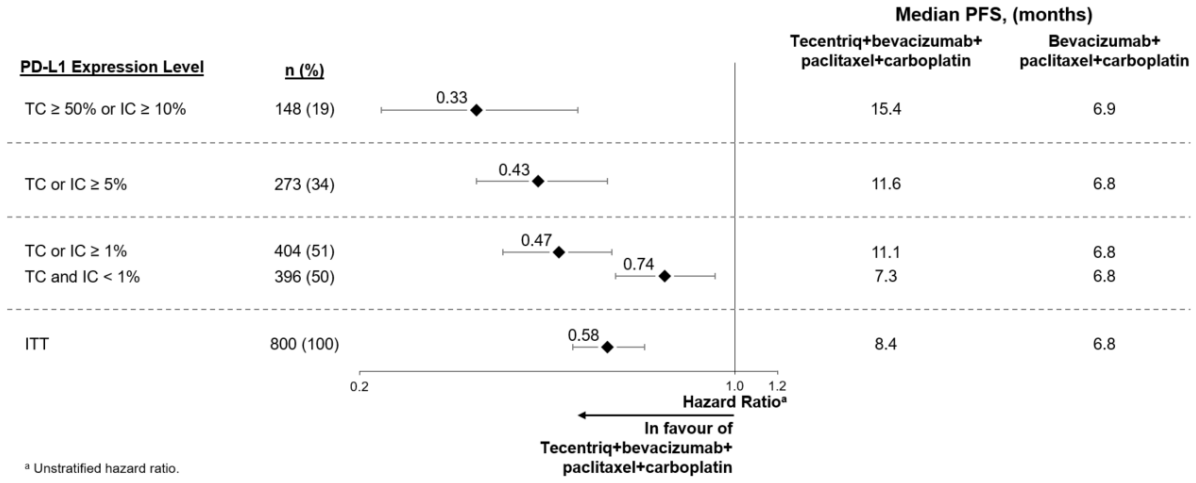
Figure 4: Kaplan-Meier curve for PFS in the ITT population (IMpower150)



No. Patients at Risk

Tecentriq+bevacizumab+paclitaxel+carboplatin	400	376	352	336	326	297	262	240	215	189	174	163	141	127	96	91	76	75	58	55	40	35	26	22	13	12	7	3	1	1	1
Tecentriq+paclitaxel+carboplatin	402	387	343	313	302	258	204	171	154	116	105	100	87	83	66	62	48	43	31	29	25	23	14	13	6	6	3	3	1		
Bevacizumab+paclitaxel+carboplatin	400	385	353	318	297	261	213	176	154	122	104	93	74	62	43	35	26	22	16	15	8	8	7	6	2	1					

Figure 5: Forest plot of progression free survival by PD-L1 expression in the ITT population, Arm B vs C (IMpower150)



In Arm B as compared to Arm C, pre-specified subgroup analyses from the interim OS analysis showed an OS improvement for patients with EGFR mutations or ALK rearrangements (hazard ratio [HR] of 0.54, 95% CI: 0.29, 1.03; median OS not reached vs. 17.5 months), and liver metastases (HR of 0.52, 95% CI: 0.33, 0.82; median OS 13.3 vs 9.4 months). PFS improvements were also shown in patients with EGFR mutations or ALK rearrangements (HR of 0.55, 95% CI: 0.35, 0.87; median PFS 10.0 vs. 6.1 months) and liver metastases (HR of 0.41, 95% CI: 0.26, 0.62; median PFS 8.2 vs. 5.4 months). OS results were similar for patients aged < 65 and ≥ 65 subgroups, respectively. Data for patients ≥ 75 years of age are too limited to draw conclusions on this population. For all subgroup analyses, formal statistical testing was not planned.

Second-line treatment of non-small cell lung cancer

OAK (GO28915): Randomised phase III trial in locally advanced or metastatic NSCLC patients previously treated with chemotherapy

A phase III, open-label, multi-center, international, randomised study, OAK, was conducted to evaluate the efficacy and safety of atezolizumab compared with docetaxel in patients with locally advanced or metastatic NSCLC who progressed during or following a platinum-containing regimen. This study excluded patients who had a history of autoimmune disease, active or corticosteroid-dependent brain metastases, administration of a live, attenuated vaccine within 28 days prior to enrolment, administration of systemic immunostimulatory agents within 4 weeks or systemic immunosuppressive medicinal product within 2 weeks prior to enrolment. Tumour assessments were conducted every 6 weeks for the first 36 weeks, and every 9 weeks thereafter. Tumour specimens were evaluated prospectively for PD-L1 expression on tumour cells (TC) and tumour-infiltrating immune cells (IC).

A total of 1,225 patients were enrolled and per the analysis plan the first 850 randomised patients were included in the primary efficacy analysis. Randomisation was stratified by PD-L1 expression status on IC, by the number of prior chemotherapy regimens, and by histology. Patients were randomised (1:1) to receive either atezolizumab or docetaxel.

Atezolizumab was administered as a fixed dose of 1,200 mg by intravenous infusion every 3 weeks. No dose reduction was allowed. Patients were treated until loss of clinical benefit as assessed by the investigator. Docetaxel was administered 75 mg/m^2 by intravenous infusion on day 1 of each 3-week cycle until disease progression. For all treated patients, the median duration of treatment was 2.1 months for the docetaxel arm and 3.4 months for the atezolizumab arm.

The demographic and baseline disease characteristics of the primary analysis population were well balanced between the treatment arms. The median age was 64 years (range: 33 to 85), and 61% of patients were male. The majority of patients were white (70%). Approximately three-quarters of patients had non-squamous histology (74%), 10% had known EGFR mutation, 0.2% had known ALK rearrangements, 10% had CNS metastases at baseline, and most patients were current or previous smokers (82%). Baseline ECOG performance status was 0 (37%) or 1 (63%). Seventy five percent of patients received only one prior platinum-based therapeutic regimen.

The primary efficacy endpoint was OS. The key results of this study with a median survival follow-up of 21 months are summarised in Table 8. Kaplan-Meier curves for OS in the ITT population are presented in Figure 6. Figure 7 summarises the results of OS in the ITT and PD-L1 subgroups, demonstrating OS benefit with atezolizumab in all subgroups, including those with PD-L1 expression < 1% in TC and IC.

Table 8: Summary of efficacy in the primary analysis population (all comers)* (OAK)

Efficacy endpoint	Atezolizumab (n = 425)	Docetaxel (n = 425)
Primary efficacy endpoint		
OS		
No. of deaths (%)	271 (64%)	298 (70%)
Median time to events (months)	13.8	9.6
95% CI	(11.8, 15.7)	(8.6, 11.2)
Stratified‡ hazard ratio (95% CI)	0.73 (0.62, 0.87)	
p-value**	0.0003	
12-month OS (%)***	218 (55%)	151 (41%)
18-month OS (%)***	157 (40%)	98 (27%)
Secondary endpoints		
Investigator-assessed PFS (RECIST v1.1)		
No. of events (%)	380 (89%)	375 (88%)
Median duration of PFS (months)	2.8	4.0
95% CI	(2.6, 3.0)	(3.3, 4.2)
Stratified hazard ratio (95% CI)	0.95 (0.82, 1.10)	
Investigator-assessed ORR (RECIST v1.1)		
No. of responders (%)	58 (14%)	57 (13%)
95% CI	(10.5, 17.3)	(10.3, 17.0)
Investigator-assessed DOR (RECIST v1.1)	n = 58	n = 57
Median in months	16.3	6.2
95% CI	(10.0, NE)	(4.9, 7.6)

CI = confidence interval; DOR = duration of response; NE = not estimable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.

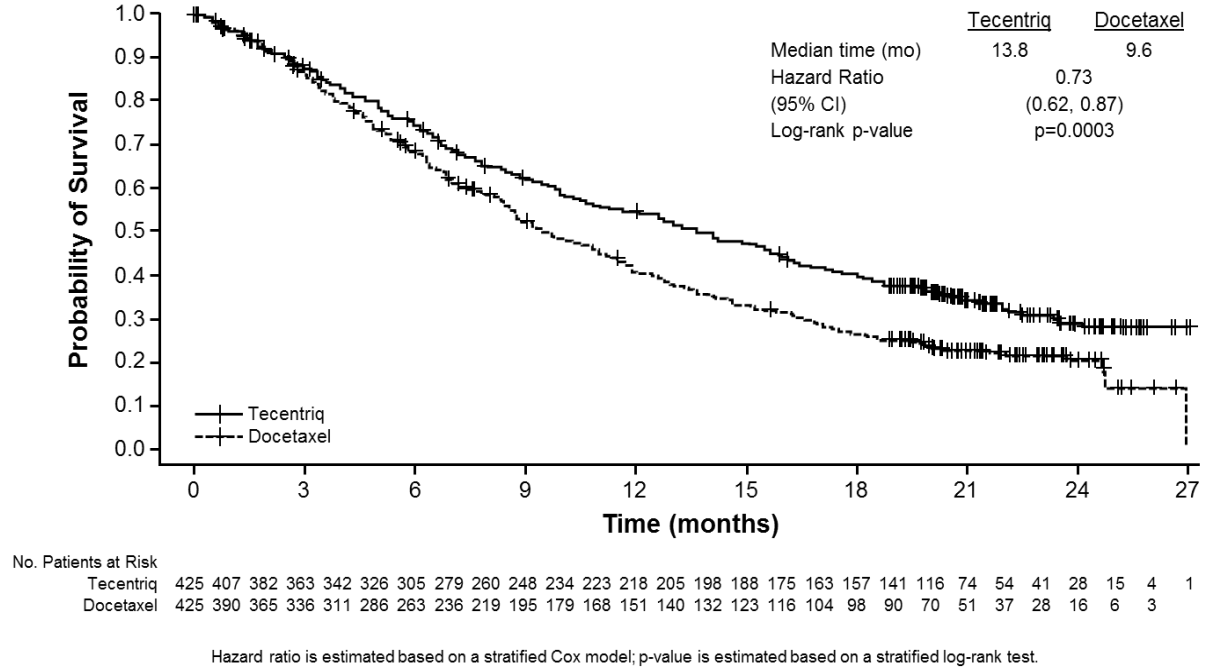
*The primary analysis population consists of the first 850 randomised patients

‡Stratified by PD-L1 expression in tumour infiltrating immune cells, the number of prior chemotherapy regimens, and histology

** Based on the stratified log-rank test

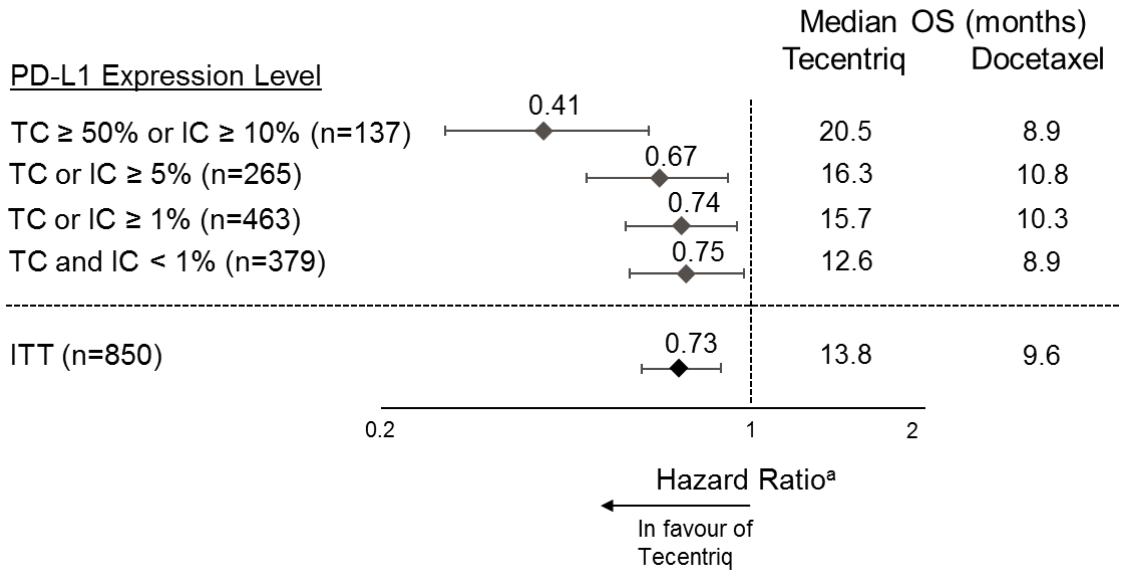
*** Based on Kaplan-Meier estimates

Figure 6: Kaplan-Meier curve for overall survival in the primary analysis population (all comers) (OAK)



Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

Figure 7: Forest plot of overall survival by PD-L1 expression in the primary analysis population (OAK)



[a]Stratified HR for ITT and TC or IC ≥ 1%. Unstratified HR for other exploratory subgroups.

An improvement in OS was observed with atezolizumab compared to docetaxel in both non-squamous NSCLC patients (hazard ratio [HR] of 0.73, 95% CI: 0.60, 0.89; median OS of 15.6 vs. 11.2 months for atezolizumab and docetaxel, respectively) and squamous NSCLC patients (HR of 0.73, 95% CI: 0.54, 0.98; median OS of 8.9 vs. 7.7 months for atezolizumab and docetaxel, respectively). The observed OS improvement was consistently demonstrated across subgroups of patients including those with brain metastases at baseline (HR of 0.54, 95% CI: 0.31, 0.94; median OS of 20.1 vs. 11.9 months for atezolizumab and docetaxel respectively) and patients who were never smokers (HR of 0.71, 95% CI: 0.47, 1.08; median OS of 16.3 vs. 12.6 months for atezolizumab and docetaxel, respectively). However, patients with EGFR mutations did not show improved OS with atezolizumab

compared to docetaxel (HR of 1.24, 95% CI: 0.71, 2.18; median OS of 10.5 vs. 16.2 months for atezolizumab and docetaxel, respectively).

Prolonged time to deterioration of patient-reported pain in chest as measured by the EORTC QLQ-LC13 was observed with atezolizumab compared to docetaxel (HR of 0.71, 95% CI: 0.49, 1.05; median not reached in either arm). The time to deterioration in other lung cancer symptoms (i.e. cough, dyspnoea, and arm/shoulder pain) as measured by the EORTC QLQ-LC13 was similar between atezolizumab and docetaxel. These results should be interpreted with caution due to the open-label design of the study.

POPLAR (GO28753): Randomised phase II trial in locally advanced or metastatic NSCLC patients previously treated with chemotherapy

A phase II, multi-centre, international, randomised, open-label, controlled study, POPLAR, was conducted in patients with locally advanced or metastatic NSCLC who progressed during or following a platinum-containing regimen, regardless of PD-L1 expression. The primary efficacy outcome was overall survival. A total of 287 patients were randomised 1:1 to receive either atezolizumab (1,200 mg by intravenous infusion every 3 weeks until loss of clinical benefit) or docetaxel (75 mg/m^2 by intravenous infusion on day 1 of each 3-week cycle until disease progression). Randomisation was stratified by PD-L1 expression status on IC, by the number of prior chemotherapy regimens and by histology. An updated analysis with a total of 200 deaths observed and a median survival follow-up of 22 months showed a median OS of 12.6 months in patients treated with atezolizumab, vs. 9.7 months in patients treated with docetaxel (HR of 0.69, 95% CI: 0.52, 0.92). ORR was 15.3% vs. 14.7% and median DOR was 18.6 months vs. 7.2 months for atezolizumab vs. docetaxel, respectively.

Efficacy in elderly patients

No overall differences in efficacy were observed between patients ≥ 65 years of age and younger patients receiving atezolizumab monotherapy. In study IMpower150, age ≥ 65 was associated with a diminished effect of atezolizumab in patients receiving atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel. Data for patients ≥75 years of age are too limited to draw conclusions on this population.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with atezolizumab in all subsets of the paediatric population in the treatment of malignant neoplasms (except central nervous system tumours, haematopoietic and lymphoid tissue neoplasms) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Exposure to atezolizumab increased dose proportionally over the dose range 1 mg/kg to 20 mg/kg including the fixed dose 1,200 mg administered every 3 weeks. A population analysis that included 472 patients described atezolizumab pharmacokinetics for the dose range: 1 to 20 mg/kg with a linear two-compartment disposition model with first-order elimination. A population pharmacokinetic analysis suggests that steady-state is obtained after 6 to 9 weeks (2 to 3 cycles) of repeated dosing. The systemic accumulation in area under the curve, maximum concentration and trough concentration was 1.91, 1.46 and 2.75-fold, respectively.

Absorption

Atezolizumab is administered as an intravenous infusion. There have been no studies performed with other routes of administration.

Distribution

A population pharmacokinetic analysis indicates that central compartment volume of distribution is 3.28 L and volume at steady-state is 6.91 L in the typical patient.

Biotransformation

The metabolism of atezolizumab has not been directly studied. Antibodies are cleared principally by catabolism.

Elimination

A population pharmacokinetic analysis indicates that the clearance of atezolizumab is 0.200 L/day and the typical terminal elimination half-life is 27 days.

Special populations

Based on population PK and exposure-response analyses age (21-89 years), region, ethnicity, renal impairment, mild hepatic impairment, level of PD-L1 expression, or ECOG performance status have no effect on atezolizumab pharmacokinetics. Body weight, gender, positive ADA status, albumin levels and tumour burden have a statistically significant, but not clinically relevant effect on atezolizumab pharmacokinetics. No dose adjustments are recommended.

Elderly

No dedicated studies of atezolizumab have been conducted in elderly patients. The effect of age on the pharmacokinetics of atezolizumab was assessed in a population pharmacokinetic analysis. Age was not identified as a significant covariate influencing atezolizumab pharmacokinetics based on patients of age range of 21-89 years (n=472), and median of 62 years of age. No clinically important difference was observed in the pharmacokinetics of atezolizumab among patients < 65 years (n=274), patients between 65−75 years (n=152) and patients > 75 years (n=46) (see section 4.2).

Paediatric population

No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of atezolizumab in children or adolescents.

Renal impairment

No dedicated studies of atezolizumab have been conducted in patients with renal impairment. In the population pharmacokinetic analysis, no clinically important differences in the clearance of atezolizumab were found in patients with mild (estimated glomerular filtration rate [eGFR] 60 to 89 mL/min/1.73 m^2; n=208) or, moderate (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m^2; n=116) renal impairment compared to patients with normal (eGFR greater than or equal to 90 mL/min/1.73 m^2; n=140) renal function. Only a few patients had severe renal impairment (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m^2; n=8) (see section 4.2). The effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of atezolizumab is unknown.

Hepatic impairment

No dedicated studies of atezolizumab have been conducted in patients with hepatic impairment. In the population pharmacokinetic analysis, there were no clinically important differences in the clearance of atezolizumab between patients with mild hepatic impairment (bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or bilirubin > 1.0 × to 1.5 × ULN and any AST, n= 71) and normal hepatic function (bilirubin and AST ≤ ULN, n = 401). No data are available in patients with either moderate or severe hepatic impairment. Hepatic impairment was defined by the National Cancer Institute (NCI) criteria of hepatic dysfunction

(see section 4.2). The effect of moderate or severe hepatic impairment (bilirubin > 1.5 × to 3 × ULN and any AST or bilirubin > 3 × ULN and any AST) on the pharmacokinetics of atezolizumab is unknown.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity

Carcinogenicity studies have not been performed to establish the carcinogenic potential of atezolizumab.

Mutagenicity

Mutagenicity studies have not been performed to establish the mutagenic potential of atezolizumab. However, monoclonal antibodies are not expected to alter DNA or chromosomes.

Fertility

No fertility studies have been conducted with atezolizumab; however assessment of the cynomolgus monkey male and female reproductive organs was included in the chronic toxicity study. Weekly administration of atezolizumab to female monkeys at an estimated AUC approximately 6 times the AUC in patients receiving the recommended dose caused an irregular menstrual cycle pattern and a lack of newly formed corpora lutea in the ovaries which were reversible. There was no effect on the male reproductive organs.

Teratogenicity

No reproductive or teratogenicity studies in animals have been conducted with atezolizumab. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-L1/PD-1 pathway can lead to immune-related rejection of the developing foetus resulting in foetal death. Administration of atezolizumab could cause foetal harm, including embryo-foetal lethality.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-histidine
Glacial acetic acid
Sucrose
Polysorbate 20
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial

3 years.

Diluted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for no more than 24 hours at 2 °C to 8 °C or 24 hours at ≤ 30 °C from the time of preparation.

From a microbiological point of view, the prepared solution for infusion should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C to 8 °C or 8 hours at ambient temperature (≤ 25 °C).

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).

Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Type I glass-vial with a butyl rubber stopper containing 20 mL of solution.

Pack of one vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Tecentriq does not contain any antimicrobial preservative and should be prepared by a healthcare professional using aseptic technique.

Do not shake.

Instructions for dilution

Twenty mL of Tecentriq concentrate should be withdrawn from the vial and diluted into a 250 mL PVC, polyethylene (PE) or polyolefin infusion bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection. After dilution, one mL of solution should contain approximately 4.4 mg of Tecentriq (1,200 mg/270 mL). The bag should be gently inverted to mix the solution in order to avoid foaming. Once the infusion is prepared it should be administered immediately (see section 6.3).

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulates and discolouration prior to administration. If particulates or discoloration are observed, the solution should not be used.

No incompatibilities have been observed between Tecentriq and intravenous bags with product-contacting surfaces of polyvinyl chloride (PVC), polyethylene (PE) or polyolefin (PO). In addition, no incompatibilities have been observed with in-line filter membranes composed of polyethersulfone or polysulfone, and infusion sets and other infusion aids composed of PVC, PE, polybutadiene, or polyetherurethane. The use of in-line filter membranes is optional.

Do not co-administer other medicinal products through the same infusion line.

Disposal

The release of Tecentriq in the environment should be minimised. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1220/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 September 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
SWITZERLAND

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
GERMANY

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- Periodic safety update reports

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of Tecentriq in each Member State the marketing authorisation holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including communication media,

distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The educational programme is aimed at increasing awareness and providing information concerning the signs and symptoms of certain important identified risks of atezolizumab, including immune-related pneumonitis, hepatitis, colitis, hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hypophysitis, type 1 diabetes mellitus, neuropathies, meningoencephalitis, pancreatitis, and infusion related reactions, and how to manage them.

The MAH shall ensure that in each Member State where Tecentriq is marketed, all healthcare professionals and patients/carers who are expected to prescribe and use Tecentriq have access to/are provided with the following educational package:

- Physician educational material
- Patient Alert Card

The physician educational material should contain:

- The Summary of Product Characteristics
- Guide for healthcare professionals

- **The Guide for healthcare professionals** shall contain the following key elements:
  - Relevant information (e.g. seriousness, severity, frequency, time to onset, reversibility as applicable) of the following safety concerns associated with the use of Tecentriq:
    - Immune-Related Hepatitis
    - Immune-Related Pneumonitis
    - Immune-Related Colitis
    - Immune-Related Pancreatitis
    - Immune-Related Endocrinopathies (Type 1 Diabetes Mellitus, Hypothyroidism, Hyperthyroidism, Adrenal Insufficiency and Hypophysitis)
    - Immune-Related Neuropathies (Guillain-Barre Syndrome, Myasthenic Syndrome / Myasthenia Gravis)
    - Immune-Related Meningoencephalitis
    - Immune-Related Myocarditis
    - Immune-Related Nephritis
    - Infusion-Related Reactions
  - Description of the signs and symptoms of immune-related adverse reactions.
  - Details on how to minimise the safety concerns through appropriate monitoring and management.
  - Reminder to distribute the patient alert card to all patients receiving treatment with Tecentriq and to advise them to show it to any healthcare professional who may treat them.
  - Reminder to educate patients/caregivers about the symptoms of immune-related adverse reactions and of the need to report them immediately to the physician.

The patient alert card shall contain the following key messages:

- Brief introduction to atezolizumab (indication and purpose of this tool)
- Information that atezolizumab can cause serious side effects during or after treatment, that need to be treated right away
- Description of the main signs and symptoms of the following safety concerns and reminder of the importance of notifying their treating physician immediately if symptoms occur, persist or worsen:
  - Immune-Related Hepatitis
  - Immune-Related Pneumonitis
  - Immune-Related Colitis
  - Immune-Related Pancreatitis
  - Immune-Related Endocrinopathies (Type 1 Diabetes Mellitus, Hypothyroidism, Hyperthyroidism, Adrenal Insufficiency and Hypophysitis)

- Immune-Related Neuropathies (Guillain-Barre Syndrome, Myasthenic Syndrome / Myasthenia Gravis)
- Immune-Related Meningoencephalitis
- Immune-Related Myocarditis
- Immune-Related Nephritis
- Infusion-Related Reactions

- Warning message for patients on the importance of consulting their doctor immediately in case they develop any of the listed signs and symptoms and on the important not attempting to treat themselves.
- Reminder to carry the Patient Alert Card at all times and to show it to all healthcare professionals that may treat them.
- The card should also prompt to enter contact details of the physician and include a warning message for healthcare professionals treating the patient at any time, including in conditions of emergency, that the patient is using Tecentriq.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	**Due date**
Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to further evaluate the efficacy of atezolizumab for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer, the MAH should submit the final OS results of study IMvigor210.	Submission of study results: 30 June 2019
Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to evaluate the efficacy of atezolizumab monotherapy versus atezolizumab plus carboplatin/gemcitabine versus placebo plus cisplatin/gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who are platinum –ineligible and –eligible patients, the MAH should submit the final CSR of study IMvigor130.	Submission of study results: 31 July 2021

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tecentriq 1,200 mg concentrate for solution for infusion
atezolizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 20 mL vial of concentrate contains 1,200 mg atezolizumab
After dilution, 1 mL of solution contains approximately 4.4 mg of atezolizumab

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: L-histidine, glacial acetic acid, sucrose, polysorbate 20, water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
1,200 mg/20 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For intravenous use after dilution.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not shake the vial

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1220/001

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Tecentriq 1,200 mg concentrate for solution for infusion
atezolizumab
Intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1,200 mg/20 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Tecentriq 1,200 mg concentrate for solution for infusion
atezolizumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Tecentriq is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Tecentriq
3. How Tecentriq is given
4. Possible side effects
5. How to store Tecentriq
6. Contents of the pack and other information

1. What Tecentriq is and what it is used for

What Tecentriq is

Tecentriq is an anti-cancer medicine that contains the active substance atezolizumab. It belongs to a group of medicines called monoclonal antibodies. A monoclonal antibody is a type of protein designed to recognise and attach to a specific target in the body.

What Tecentriq is used for

Tecentriq is used to treat adults with:

- a cancer that affects the bladder and the urinary system, called urothelial carcinoma. It is used when this cancer has:
  - spread to other parts of the body
  - come back after previous treatment
  - or, if you cannot receive anticancer medicine (a chemotherapy called cisplatin), and your doctor has tested your cancer and found high levels of a specific protein in your body called programmed death-ligand 1 (PD-L1).

- a cancer that affects the lungs, called non-small cell lung cancer. It is used when this cancer is advanced. This means the lung cancer has:
  - spread to other parts of the body
  - come back after previous treatment.

If you have not received anticancer medicines before for advanced lung cancer, Tecentriq will be given to you in combination with bevacizumab and anticancer medicines (chemotherapies called paclitaxel and carboplatin). It is important that you also read the package leaflet for these medicines.

How Tecentriq works

Tecentriq works by attaching to a specific protein in your body called programmed death-ligand 1 (PD-L1). This protein suppresses the body's immune (defense) system, thereby protecting cancer cells from being attacked by the immune cells. By attaching to the protein, Tecentriq helps your immune system to fight your cancer.

2. What you need to know before you are given Tecentriq

You must not be given Tecentriq if:

- you are allergic to atezolizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you are not sure, talk to your doctor or nurse before you are given Tecentriq.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before you are given Tecentriq if you:
- have an auto-immune disease (a condition where the body attacks its own cells)
- have been told that your cancer has spread to your brain
- have any history of inflammation of your lungs (called pneumonitis)
- have or have had chronic viral infection of the liver, including hepatitis B (HBV) or hepatitis C (HCV)
- have human immunodeficiency virus (HIV) infection or acquired immune deficiency syndrome (AIDS)
- have had serious side effects because of other antibody therapies that help your immune system to fight cancer
- have been given medicines to stimulate your immune system
- have been given medicines to suppress your immune system
- have been given a live, attenuated vaccine

If any of the above applies to you (or you are not sure), talk to your doctor or nurse before you are given Tecentriq.

Tecentriq may cause some side effects that you must tell your doctor about straight away. They may happen weeks or months after your last dose. Tell your doctor straight away if you notice any of the symptoms below:
- inflammation of the lung (pneumonitis): symptoms may include new or worsening cough, shortness of breath, and chest pain
- inflammation of the liver (hepatitis): symptoms may include yellowing of skin or eyes, nausea, vomiting, bleeding or bruising, dark urine, and stomach pain
- inflammation of the intestines (colitis): symptoms may include diarrhoea (watery, loose or soft stools), blood in stools, and stomach pain
- inflammation of the thyroid, adrenal glands and the pituitary gland (hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency or hypophysitis): symptoms may include tiredness, weight loss, weight gain, change in mood, hair loss, constipation, dizziness, headaches, increased thirst, increased urination and changes in vision.
- type 1 diabetes, including acid in the blood produced from diabetes (diabetic ketoacidosis): symptoms may include feeling more hungry or thirsty than usual, need to urinate more often, weight loss, and feeling tired
- inflammation of the brain (encephalitis) or inflammation of the membrane around the spinal cord and brain (meningitis): symptoms may include neck stiffness, headache, fever, chills, vomiting, eye sensitivity to light, confusion and sleepiness

- inflammation or problems of the nerves (neuropathy): symptoms may include muscle weakness and numbness, tingling in hands and feet
- inflammation of the pancreas (pancreatitis): symptoms may include abdominal pain, nausea and vomiting
- inflammation of the heart muscle (myocarditis): symptoms may include shortness of breath, decreased exercise tolerance, feeling tired, chest pain, swelling of the ankles or legs, irregular heartbeat, and fainting
- inflammation of the kidneys (nephritis); symptoms may include changes in urine output and color, pain in pelvis, and swelling of the body and may lead to failure of the kidneys
- severe reactions associated with infusion (events occurring during the infusion or within one day of the infusion): may include fever, chills, shortness of breath and flushing.

If you notice any of the symptoms above, tell your doctor straight away.

Do not try to treat yourself with other medicines. Your doctor may:
- Give you other medicines to prevent complications and reduce symptoms.
- Delay giving your next dose of Tecentriq.
- Stop your treatment with Tecentriq.

Tests and checks

Before your treatment, your doctor will check your general health. You will also have blood tests during your treatment.

Children and adolescents

This medicine should not be given to children or adolescents below 18 years of age. This is because the effects of Tecentriq in this age group are not known.

Other medicines and Tecentriq

Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription, including herbal medicines.

Pregnancy and contraception

- Tell your doctor if you are pregnant, think you might be pregnant or are planning to become pregnant.
- You will not be given Tecentriq if you are pregnant unless your doctor considers it necessary. This is because the effect of Tecentriq in pregnant women is not known - it is possible that it could harm your unborn baby.
- If you could become pregnant, you must use effective contraception;
  - while you are being treated with Tecentriq and
  - for 5 months after the last dose.
- If you become pregnant while you are being treated with Tecentriq tell your doctor.

Breast-feeding

It is not known if Tecentriq gets into breast milk. Ask your doctor if you should stop breast-feeding or if you should stop treatment with Tecentriq.

Driving and using machines

Tecentriq has minor influence on your ability to drive and use machines. If you feel tired, do not drive or use machines until you feel better.

3. How Tecentriq is given

You will be given Tecentriq by a doctor experienced in cancer treatment in a hospital or clinic.

How much Tecentriq is given

The recommended dose is 1,200 milligrams (mg) every three weeks.

How Tecentriq is given

Tecentriq is given as a drip into a vein (an intravenous infusion).

Your first infusion will be given over 60 minutes.
- Your doctor will monitor you carefully during the first infusion.
- If you do not have an infusion reaction during the first infusion, the next infusions will be given to you over a period of 30 minutes.

How long treatment lasts

Your doctor will keep giving you Tecentriq until you no longer benefit from it. However, it may be stopped if the side effects become too much of a problem.

If you miss a dose of Tecentriq

If you miss an appointment, make another one straight away. For the treatment to be fully effective, it is very important to keep having the infusions.

If you stop receiving Tecentriq

Do not stop treatment with Tecentriq unless you have discussed this with your doctor. This is because stopping treatment may stop the effect of the medicine.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor straight away if you notice any of the side effects below or if they get worse. They may happen weeks or months after your last dose. Do not try to treat yourself with other medicines: The following side effects have been reported in clinical trials with Tecentriq used alone:

Very common: may affect more than 1 in 10 people
- fever
- nausea
- vomiting
- feeling very tired with no energy (fatigue)
- lack of energy
- itching of the skin
- diarrhoea
- joint pain
- rash
- loss of appetite
- shortness of breath

- urinary tract infection
- back pain
- cough

Common: may affect up to 1 in 10 people
- inflammation of the lungs (pneumonitis)
- low oxygen levels, which may cause shortness of breath as a consequence of inflamed lungs (hypoxia)
- stomach pain
- inflammation of the liver
- elevated liver enzymes (shown in tests), which may be a sign of an inflamed liver
- difficulty swallowing
- blood tests showing low levels of potassium (hypokalaemia) or sodium (hyponatremia)
- low blood pressure (hypotension)
- underactive thyroid gland (hypothyroidism)
- allergic reaction (infusion-related reaction or hypersensitivity)
- flu-like illness
- pain in the muscles and bones.
- chills
- inflammation of the intestines
- low platelet count, which may make you more likely to bruise or bleed
- blocked nose (nasal congestion)

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- inflammation of the pancreas
- numbness or paralysis, which may be signs of Guillain-Barré syndrome
- inflammation of the membrane around the spinal cord and brain
- low levels of adrenal hormones
- overactive thyroid gland (hyperthyroidism)
- type 1 diabetes

Rare: may affect up to 1 in 1,000 people
- inflammation of the heart muscle
- myasthenia gravis, an illness that can cause muscle weakness
- inflammation of the pituitary gland situated at the base of the brain
- inflammation of the kidneys

The following side effects have been reported in clinical trials when Tecentriq is given in combination with anticancer medicines:

Very common: may affect more than 1 in 10 people
- low number of red blood cells, which can cause tiredness and shortness of breath
- low white blood cell count with and without fever, which can increase the risk of infection
- low platelet count, which may make you more likely to bruise or bleed (thrombocytopenia)
- constipation
- low levels of magnesium, which can cause weakness and muscle cramping, numbness and pain in the arms and legs
- nerve damage resulting in possible numbness, pain, and/or loss of motor function (peripheral neuropathy)
- underactive thyroid gland (hypothyroidism)
- loss of appetite
- shortness of breath
- diarrhoea
- nausea

- itching of the skin
- rash
- joint pain
- feeling very tired with no energy (fatigue)
- fever

Common: may affect up to 1 in 10 people
- blood tests showing low levels of potassium (hypokalaemia) or sodium (hyponatremia)
- inflammation of the mouth or lips

If you notice any of the side effects above or if they get worse, tell your doctor straight away.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Tecentriq

Tecentriq will be stored by the healthcare professionals at the hospital or clinic. The storage details are as follows:
- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C). Do not freeze.
- Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.
- The diluted solution should not be kept more than 24 hours at 2 °C to 8 °C or 8 hours at ambient temperature.
- Do not use if this medicine is cloudy, discoloured or contains particles

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Your healthcare professional will throw away any medicines that are no longer being used. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Tecentriq contains

- The active substance is atezolizumab. Each mL contains 60 mg of atezolizumab.
  Each vial contains 1,200 mg of atezolizumab (in 20 mL).
- The other ingredients are L-histidine, glacial acetic acid, sucrose, polysorbate 20 and water for injections.

What Tecentriq looks like and contents of the pack

Tecentriq is a concentrate for solution for infusion. It is a clear, colourless to slightly yellowish liquid.

Tecentriq is available in a pack containing 1 glass vial.

Marketing Authorisation Holder

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

Manufacturer

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639
Grenzach-Wyhlen
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. O.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See Ireland)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

This leaflet was last revised in {**MM/YYYY**}.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

---

The following information is intended for healthcare professionals only:

Instructions for dilution

Twenty mL of Tecentriq concentrate should be withdrawn from the vial and diluted into a 250 mL PVC, polyethylene (PE) or polyolefin infusion bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection. After dilution, one mL of solution should contain approximately 4.4 mg of Tecentriq (1,200 mg/270 mL). The bag should be gently inverted to mix the solution in order to avoid foaming. Once the infusion is prepared it should be administered immediately.

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulates and discolouration prior to administration. If particulates or discoloration are observed, the solution should not be used.

No incompatibilities have been observed between Tecentriq and intravenous bags with product-contacting surfaces of polyvinyl chloride (PVC), polyethylene (PE) or polyolefin (PO). In addition, no incompatibilities have been observed with in-line filter membranes composed of polyethersulfone or polysulfone, and infusion sets and other infusion aids composed of PVC, PE, polybutadiene, or polyetherurethane. The use of in-line filter membranes is optional.

Diluted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for no more than 24 hours at 2 °C to 8 °C or 24 hours at ≤ 30 °C from the time of preparation.

From a microbiological point of view, the prepared solution for infusion should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C to 8 °C or 8 hours at ambient temperature (≤ 25 °C)

Method of administration

Tecentriq is for intravenous use. Tecentriq infusions must not be administered as an intravenous push or bolus.

The initial dose of Tecentriq must be administered over 60 minutes. If the first infusion is tolerated all subsequent infusions may be administered over 30 minutes.

Do not co-administer other medicinal products through the same infusion line.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

TECENTRIQ [redacted]
Core Data Sheet [redacted]

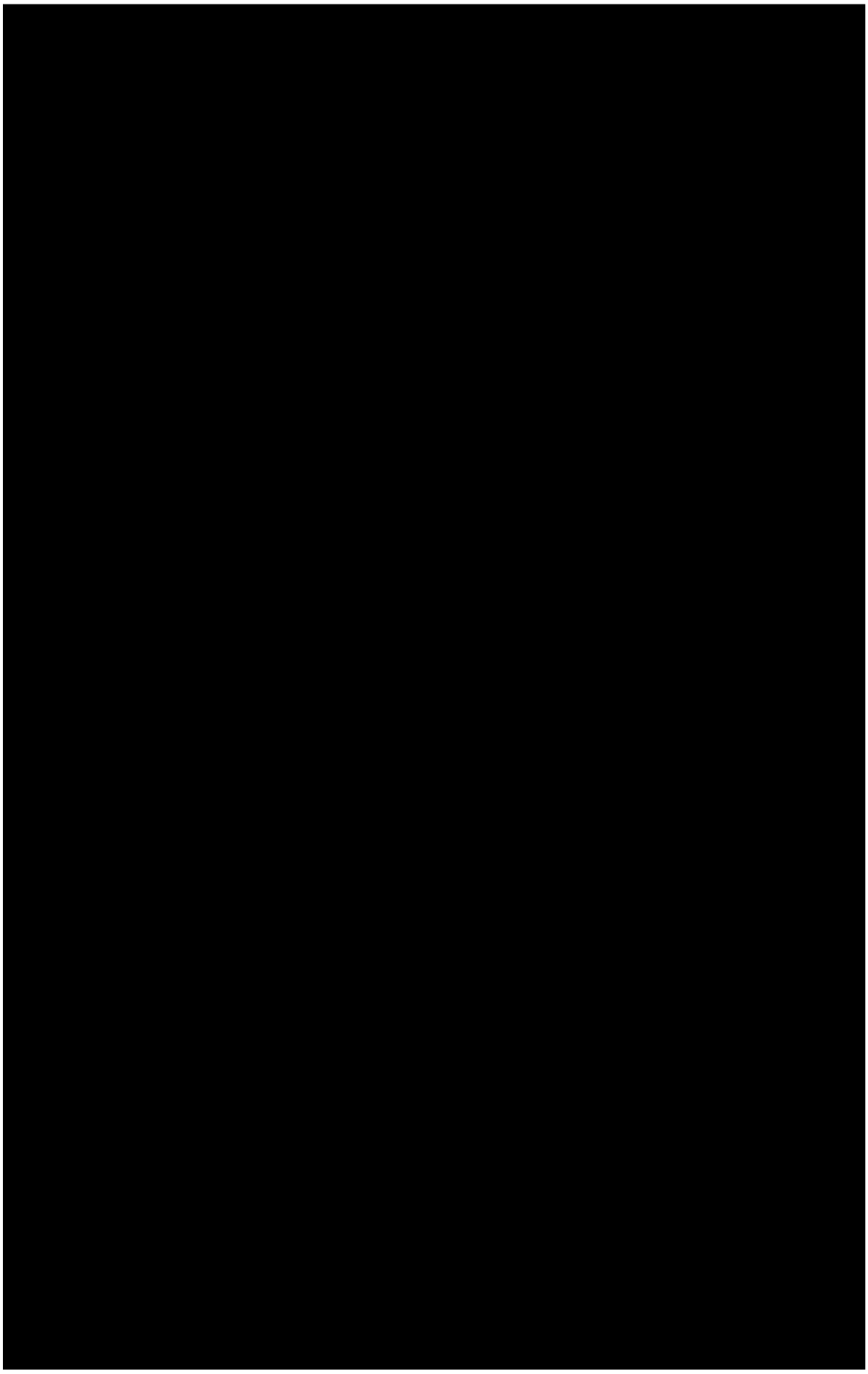
Core Data Sheet [redacted]

[redacted]

TECENTRIQ®

atezolizumab

[redacted]



テセントリク点滴静注1200 mg
（アテゾリズマブ（遺伝子組換え））
［小細胞肺癌］

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を
参照すること。

中外製薬株式会社

目次

頁

1.7 同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	テセントリク点滴静注1200mg	パラプラチン注射液50mg パラプラチン注射液150mg パラプラチン注射液450mg	ベプシド注100mg
一般的名称	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）	カルボプラチン	エトポシド
会社名	中外製薬株式会社	ブリストル・マイヤーズ　スクイブ株式会社	ブリストル・マイヤーズ　スクイブ株式会社
効能・効果	○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○進展型小細胞肺癌	**頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌** **以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法** **小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）**	**肺小細胞癌，悪性リンパ腫，急性白血病，睾丸腫瘍，膀胱癌，絨毛性疾患，胚細胞腫瘍（精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍）** **以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法** **小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍，横紋筋肉腫，神経芽腫，網膜芽腫，肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍，腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）** **腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置**
添付文書改訂日	－	2018年1月改訂（第19版）	2019年3月改訂（第17版）

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続）

販売名	イミフィンジ点滴静注120mg イミフィンジ点滴静注500mg	バベンチオ点滴静注200mg
一般的名称	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	アベルマブ（遺伝子組換え）
会社名	アストラゼネカ株式会社	メルクセローノ株式会社
効能・効果	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法	根治切除不能なメルケル細胞癌
添付文書改訂日	2019年1月改訂（第3版）	2019年6月改訂（第2版）

※※2018年１月改訂（第19版）
※2016年４月改訂

日本標準商品分類番号
８７４２９１

貯　　法：遮光・室温保存
使用期限：２年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）
【取扱い上の注意】の項参照

毒薬，処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により
使用すること

	注射液50mg	注射液150mg	注射液450mg
承認番号	21800AMX10584	21800AMX10583	21800AMX10588
薬価収載	2006年12月	2006年12月	2006年12月
販売開始	1990年５月	1990年５月	1990年５月
効能追加	2011年11月		
再審査結果	2000年９月		

抗悪性腫瘍剤

日本薬局方 カルボプラチン注射液

パラプラチン®注射液50mg
パラプラチン®注射液150mg
パラプラチン®注射液450mg

PARAPLATIN® INJECTION

【警　告】
1. 本剤を含むがん化学療法は，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，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は，小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

※※**【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】**
1. 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制は用量規制因子であり，感染症又は出血を伴い，重篤化する可能性がある。］
2. 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し，重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

１バイアル中		注射液50mg	注射液150mg	注射液450mg
分　量		5 mL	15mL	45mL
成分・含有量	カルボプラチン	50mg	150mg	450mg
色・剤型		無色～微黄色澄明の注射液		
pH		5.0～7.0		
浸透圧比		約0.1（日局生理食塩液に対する比）		

【効能又は効果】
頭頸部癌，肺小細胞癌，睾丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌，乳癌
以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

【用法及び用量】
1. 頭頸部癌，肺小細胞癌，睾丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌の場合
通常，成人にはカルボプラチンとして，１日１回300～400mg/m²（体表面積）を投与し，少なくとも４週間休薬する。これを１クールとし，投与を繰り返す。なお，投与量は，年齢，疾患，症状により適宜増減する。
2. 乳癌の場合
トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，成人にはカルボプラチンとして，１日１回300～400mg/m²（体表面積）を投与し，少なくとも３週間休薬する。これを１クールとし，投与を繰り返す。なお，投与量は，患者の状態により適宜減ずる。
3. 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
（1） 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
イホスファミドとエトポシドとの併用療法において，カルボプラチンの投与量及び投与方法は，カルボプラチンとして635mg/m²（体表面積）を１日間点滴静注又は400mg/m²（体表面積）を２日間点滴静注し，少なくとも３～４週間休薬する。これを１クールとし，投与を繰り返す。
なお，投与量及び投与日数は疾患，症状，併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。
また，１歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して，投与量には十分配慮すること。
（2） 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において，カルボプラチンの投与量及び投与方法は，カルボプラチンとして560mg/m²（体表面積）を１日間点滴静注し，少なくとも３～４週間休薬する。これを１クールとし，投与を繰り返す。
ただし，36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6mg/kgとする。
なお，投与量及び投与日数は疾患，症状，併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。
4. 本剤投与時，投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し，30分以上かけて点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
（1） 乳癌患者に本剤を投与する場合，併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
（2） 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において，腎機能が低下している患者では，骨髄抑制，聴器障害，腎障害の発現に特に注意し，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお，腎機能の指標としてGFR（Glomerular filtration rate：糸球体ろ過値）等を考慮して，投与量を選択することが望ましい。
（3） 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，関連文献（「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

【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） 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制を増悪させることがある。］
（2） 腎障害のある患者［腎機能が低下しているので，副作用が強くあらわれることがある。］
（3） 肝障害のある患者［代謝機能等が低下しているので，副作用が強くあらわれることがある。］
（4） 感染症を合併している患者［骨髄抑制により，感染症を増悪させることがある。］

(5) 水痘患者[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]
(6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
(7) 小児(「小児等への投与」の項参照)
(8) 長期間使用している患者[骨髄抑制等が強くあらわれ，遷延性に推移することがある。]

2. **重要な基本的注意**

(1) **骨髄抑制等**の重篤な副作用が起こることがあるので，適宜**臨床検査(血液検査，肝機能検査，腎機能検査等)**を行うなど，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，減量，休薬，中止等の適切な処置を行うこと。また，前治療，特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者では骨髄抑制が強くあらわれることがあるので，これらの患者では初回投与量を適宜減量し，血液検査値に十分注意すること。使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。

(2) **骨髄抑制等**の副作用が増強することがあるので，他の抗悪性腫瘍剤，放射線照射を併用する場合には，患者の状態を観察しながら，**減量するなど用量に注意**すること。

(3) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

(4) 悪心・嘔吐，食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので，患者の状態を十分に観察し，適切な処置を行うこと。

(5) **感染症，出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。

(6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること。

(7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤，放射線照射の併用により，肝中心静脈閉塞症(VOD)が発症したとの報告があるので，十分注意すること。[1)]

(8) 乳癌に本剤を使用する際には，関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：カルボプラチン(乳癌)」等)を熟読すること。

3. **相互作用**

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
放射線照射	(1)骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
	(2)胸部への放射線照射を併用した場合に，重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には，患者の状態に注意し，食道炎や肺陰影等が出現した場合には，本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し，適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが，動物試験(マウス)で本剤による放射線感受性増加が認められている。
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤　アミノグリコシド系抗生物質等	腎障害及び聴器障害が増強することがあるので，併用療法を行う場合には，慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。

4. **副作用**

副作用の概要(再審査終了時までの集計)

総症例6,218例(承認時620例及び使用成績調査5,598例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は86.02%であり，主なものは嘔気・嘔吐50.45%，食欲不振45.43%，全身倦怠感18.64%，脱毛18.25%，発熱5.74%，白血球減少56.42%，血小板減少42.67%，ヘモグロビン減少40.10%，赤血球減少36.14%，ヘマトクリット値減少31.65%，ALT(GPT)上昇10.15%，AST(GOT)上昇9.18%，好中球減少7.40%，BUN上昇5.05%，クレアチニン・クリアランス値低下3.57%，血清クレアチニン上昇2.57%等であった。

(1) **重大な副作用**

1) **汎血球減少**(0.1%未満)**等の骨髄抑制**：汎血球減少，貧血(ヘモグロビン減少，赤血球減少，ヘマトクリット値減少)，白血球減少，好中球減少，血小板減少，出血等があらわれることがあるので，末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬，中止等適切な処置を行うこと。

2) **ショック，アナフィラキシー**(0.1%未満)：ショック，アナフィラキシーを起こすことがあるので，観察を十分に行い，チアノーゼ，呼吸困難，胸内苦悶，血圧低下，気管支痙攣等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
なお，本剤の投与回数を重ねると，ショック，アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向もみられる(その他の注意参照)。

3) **間質性肺炎**(0.1%)：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常等を伴う間質性肺炎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。

※※4) **急性腎障害**(0.1%未満)，**ファンコニー症候群**(頻度不明)：急性腎障害，ファンコニー症候群等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，BUN，血清クレアチニン，クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

5) **肝不全，肝機能障害，黄疸**(いずれも頻度不明)：肝不全，肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

6) **消化管壊死，消化管穿孔，消化管出血，消化管潰瘍**(いずれも頻度不明)：消化管壊死，消化管穿孔，消化管出血，消化管潰瘍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し，適切な処置を行うこと。

7) **出血性腸炎，偽膜性大腸炎**(頻度不明)：出血性腸炎，偽膜性大腸炎等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

8) **麻痺性イレウス**(0.1%未満)：腸管麻痺(食欲不振，悪心・嘔吐，著しい便秘，腹痛，腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等)を来し，麻痺性イレウスに移行することがあるので，腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し，腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。

9) **脳梗塞**(0.1%未満)，**肺梗塞**(頻度不明)：脳梗塞，肺梗塞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し，適切な処置を行うこと。

10) **血栓・塞栓症**(頻度不明)：血栓・塞栓症(肺塞栓，脳血栓，その他の動脈又は静脈血栓症等)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し，適切な処置を行うこと。

11) **心筋梗塞，うっ血性心不全**(頻度不明)：心筋梗塞，うっ血性心不全があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

12) **溶血性尿毒症症候群**(頻度不明)：血小板減少，溶血性貧血，腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので，定期的に血液検査(血小板，赤血球等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

13) **急性呼吸窮迫症候群**(頻度不明)：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，急速に進行する呼吸困難，低酸素症，両側性びまん

性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

14) **播種性血管内凝固症候群(DIC)**(頻度不明)：播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血小板数，血清FDP値，血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

15) **急性膵炎**(頻度不明)：急性膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血清アミラーゼ値，血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。

16) **難聴**(0.1%未満)：難聴，耳鳴等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。

17) **白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)**(頻度不明)：白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)があらわれることがあるので，歩行時のふらつき，舌のもつれ，痙攣，頭痛，錯乱，視覚障害等が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

18) **腫瘍崩壊症候群**(頻度不明)：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので，血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど，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投与を中止し，適切な処置(生理食塩液，高尿酸血症治療剤等の投与，透析等)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) **重大な副作用(類薬)**

1) **うっ血乳頭，球後視神経炎，皮質盲**：シスプラチンで，まれにうっ血乳頭，球後視神経炎，皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止すること。

2) **溶血性貧血**：シスプラチンで，クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止すること。

(3) **その他の副作用**

種類＼頻度	10%以上又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐[注1)]，食欲不振	下痢，口内炎，腹痛，便秘	口渇
腎臓		血尿，蛋白尿	乏尿
過敏症[注2)]	蕁麻疹*	発疹	瘙痒感
精神神経系		末梢神経障害(しびれ等)，頭痛	耳鳴，聴力低下，視力障害，眩暈，痙攣，異常感覚，味覚異常，神経過敏，不安，不眠
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇，Al-P上昇，ビリルビン上昇，LDH上昇，γ-GTP上昇	
循環器			心電図異常(期外収縮)，心悸亢進，血圧上昇，血圧低下，不整脈(頻脈，徐脈，心房細動，心房粗動，房室ブロック)
電解質		血清ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，リン，マグネシウム等の異常	抗利尿ホルモン分泌異常症候群
皮膚	脱毛		色素沈着，爪の変色，皮膚疾患
その他	全身倦怠感，無力症*，尿酸上昇*，悪寒*，脱水*，体重減少*，アルブミン低下*，呼吸困難*	発熱，浮腫	疼痛，潮紅，ほてり，胸部不快感，吃逆，注射部位反応(発赤，腫脹，疼痛，壊死，硬結等)，低蛋白血症

*：頻度不明

注1：処置として制吐剤等の投与を行う。

注2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. **高齢者への投与**

高齢者では，一般に生理機能(骨髄機能，肝機能，腎機能等)が低下しているので，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

※※6. **妊婦，産婦，授乳婦等への投与**

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また，妊娠する可能性のある女性には，本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[動物実験(ラット)において催奇形性作用，胎児致死作用が報告されている。]

(2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には，本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[細菌を用いた復帰突然変異試験，哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において，遺伝毒性が報告されている。]

(3) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. **小児等への投与**

小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，骨髄抑制，聴器障害，ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお，外国で，本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用した場合，臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。

8. **過量投与**

本剤を高用量で投与した際に，失明を含む視覚障害があらわれたとの報告がある。

9. **適用上の注意**

(1) **調製時**

1) 本剤は，イオウを含むアミノ酸(メチオニン及びシスチン)輸液中で分解が起こるため，これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。

2) 本剤は，アルミニウムと反応して沈殿物を形成し，活性が低下するので，使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。

3) 本剤は，錯化合物であるので，他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。

4) 本剤は細胞毒性を有するため，調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は，直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

(2) **投与時**

1) 本剤は，生理食塩液等の無機塩類(NaCl，KCl，$CaCl_2$等)を含有する輸液に混和するときは，8時間以内に投与を終了すること。

2) 静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れると，注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので，薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

(3) **保存時**

本剤は，光及び熱により分解するので，直射日光や高温を避けること。

10. **その他の注意**

(1) 本剤は，シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては，有効性が認められていない。

(2) 本剤は，細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対し変異原性が認められており，また，ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。

(3) ラットの慢性毒性試験(静脈内投与)により耳下腺及び乳腺の腺癌，前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。

(4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により，急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)，骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

(5) 本剤の投与回数を重ねると，ショック，アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向がみられ，特に白金製剤の投与回数が8回を超えるとその傾向は顕著となるとの報告がある。

【薬物動態】[2)～4)]

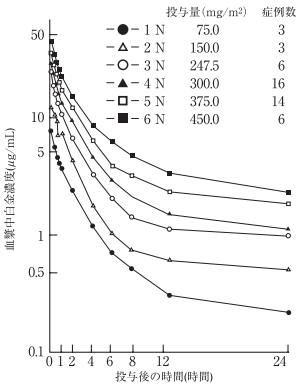
1. **血中濃度**

癌患者にパラプラチンをカルボプラチンとして75～450mg/m²を1回点滴静注したときの血中濃度の推移は3相性の減衰曲線を示し，α相の半減期は0.16～0.32時間，β相は1.29～1.69時間，γ相は22～32時間であり，大部分のカルボプラチンは投与後速やかに，また，時間の経過とともに緩慢に血中より消失した。

(注)本剤の承認された用量は300～400mg/m²である。

2. **排泄**

本剤の癌患者における尿中排泄は，投与後比較的速く，投与後24時間に57～82%が排泄された。



カルボプラチン投与後の血漿中白金濃度

【臨床成績】

1. **国内臨床試験成績**[5)～15)]

疾患名	解析対象症例数	著効(CR)	有効(PR)	不変(NC)	進行(PD)	奏効率%(CR+PR)
頭頸部癌	67	1	13	35	18	20.9
肺小細胞癌	116	1	30	56	29	26.7
睾丸腫瘍	21	1	9	7	4	47.6
卵巣癌	50	5	14	22	9	38.0
子宮頸癌	32	2	5	16	9	21.9
悪性リンパ腫	33	2	11	20		39.4

*)著効＝完全寛解，有効＝不完全寛解，不変・進行＝無寛解

疾患別奏効率(寛解率)は，頭頸部癌20.9%(14/67)，肺小細胞癌26.7%(31/116)，睾丸腫瘍47.6%(10/21)，卵巣癌38.0%(19/50)，子宮頸癌21.9%(7/32)，悪性リンパ腫39.4%(13/33)であった。また，頭頸部癌及び卵巣癌を対象としたシスプラチンとの比較試験でも本剤の有用性が認められている。

なお，パラプラチンはシスプラチンの臨床第Ⅱ相試験成績と比べ奏効率において統計学的に有意差は認められなかったが，シスプラチンの治療に耐えられない患者(腎機能が低下している患者，大量の水分負荷により心・循環器に障害を及ぼす患者，腎，尿路，膀胱の排尿経路に閉塞性障害を有する患者，悪心・嘔吐等の消化器症状が強くあらわれ治療に支障をきたす患者)に選択投与が可能であり，また，末梢神経障害，聴器毒性の発現率はシスプラチンより低かった。

2. **海外臨床試験成績**[16)～20)]

海外における非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法による奏効率及び生存期間は次のとおりである。

研究者	解析対象症例数	奏効例(CR+PR)	奏効率(%)	生存期間(中央値)
Kreisman et al.[16)]	70	11	16	6.5ヵ月
Kramer et al.[17)]	50	6	12	−
Bonomi et al.[18)]	88	8	9	31.7週

また，近年，非小細胞肺癌に対して本剤を含む併用化学療法が汎用されており，これら併用化学療法における奏効率及び生存期間は次のとおりである。

併用療法	解析対象症例数	奏効例(CR+PR)	奏効率(%)	生存期間(中央値)
カルボプラチン＋エトポシド[19)]	102	16	16	27週
カルボプラチン＋パクリタキセル[20)]	190	43	23	233日

【薬効薬理】

1. **抗腫瘍作用**[21)～27)]

マウスのL1210白血病，P388白血病，B16メラノーマ，colon26結腸癌，M5076卵巣癌，Lewis肺癌に対して抗腫瘍作用が認められた。シスプラチン耐性卵巣癌細胞株KFr及びTYK-nu(R)細胞に対しカルボプラチンは交叉耐性を示したが，その程度はシスプラチンの1/2又は1/4であった。

2. **作用機序**[28)～30)]

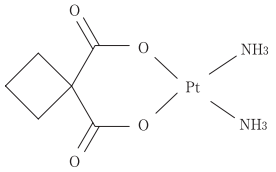
癌細胞内のDNA鎖と結合し，DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カルボプラチン(Carboplatin)

化学名：(*SP*-4-2)-Diammine[cyclobutan-1, 1-dicarboxylato(2-)-*O*, *O*']platinum

構造式：



分子式：$C_6H_{12}N_2O_4Pt$

分子量：371.25

性　状：カルボプラチンは白色の結晶又は結晶性の粉末である。

水にやや溶けにくく，エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は輸液と混和した後，できるだけ速やかに使用すること。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 冷蔵庫保存では，結晶が析出することがある。

【包装】

パラプラチン注射液50mg：5mL(カルボプラチン50mg含有) 1バイアル

パラプラチン注射液150mg：15mL(カルボプラチン150mg含有) 1バイアル

パラプラチン注射液450mg：45mL(カルボプラチン450mg含有) 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

1) F. Pein, et al.：J. Clin. Oncol., **12**(5), 931(1994)
2) 木村禧代二他：Oncologia, **21**(4), 88(1988)
3) 藤原恵一他：癌と化学療法，**15**(6), 1943(1988)
4) 佐々木康綱他：Chemotherapy, **37**(3), 280(1989)
5) 犬山征夫他：癌と化学療法，**15**(7), 2131(1988)
6) カルボプラチン研究会肺癌部会：癌と化学療法，**15**(7), 2139(1988)
7) 小松彦太郎他：癌と化学療法，**15**(8), 2313(1988)
8) T. Tamura, et al.：Jpn. J. Clin. Oncol., **18**(1), 27(1988)
9) カルボプラチン研究会肺癌部会：癌と化学療法，**15**(9), 2781(1988)
10) 新島端夫他：癌と化学療法，**15**(8), 2305(1988)
11) 加藤　俊他：癌と化学療法，**15**(8), 2291(1988)
12) 野田起一郎他：癌と化学療法，**15**(11), 3067(1988)
13) 内藤和行他：癌と化学療法，**15**(7), 2145(1988)
14) 犬山征夫他：耳鼻と臨床，**34**(6), 1511(1988)
15) 加藤　俊他：癌と化学療法，**15**(8), 2297(1988)
16) H. Kreisman, et al.：Carboplatin or iproplatin in advanced non-small cell lung cancer：A Cancer and Leukemia Group B Study, Cancer Treat. Rep., **71**, 1049(1987)
17) B. S. Kramer, et al.：Randomized phase Ⅱ evaluation of iproplatin(CHIP) and carboplatin(CBDCA) in lung cancer, Am. J. Clin. Oncol., **11**, 643(1988)
18) P. D. Bonomi, et al.：Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage Ⅳ non-small-cell lung cancer：A study of the Eastern Cooperative Oncology Group, J. Clin. Oncol., **7**, 1602(1989)

19) J. Klastersky, et al.：J. Clin. Oncol., **8**(9), 1556(1990)
20) C. P. Belani, et al.：Ann. Oncol., **16**(7), 1069(2005)
21) W. C. Rose, et al.：Cancer Treat. Revi., **12**(Suppl. A), 1(1985)
22) K. R. Harrap, et al.：Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 193(1980)
23) W. T. Brader, et al.：Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 171(1980)
24) W. C. Rose, et al.：Cancer Treat. Rep., **66**(1), 135(1982)
25) F. H. Lee, et al.：Cancer Treat. Revi., **10**, 39(1983)
26) 善積　昇他：Human Cell, **1**(3), 301(1988)
27) 菊池義公他：癌と化学療法, **15**(10), 2895(1988)
28) 吉谷徳夫他：日本産科婦人科学会雑誌, **41**(1), 7(1989)
29) K. C. Micetich, et al.：Cancer Res., **45**(9), 4043(1985)
30) R. J. Knox, et al.：Cancer Res., **46**(4), 1972(1986)

※文献請求先
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報部
（住所）東京都新宿区西新宿６－５－１
（TEL）0120-093-507

Ⓡ：登録商標

※ 製造販売元
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

360180

※※2019年３月改訂（第17版）
※2016年５月改訂

日本標準商品分類番号
８７４２４

貯　　法：室温保存
使用期限：３年（使用期限の年月は外箱に記載されています。）

	承認番号	21800AMX10587000
	薬価収載	2006年12月
	販売開始	1987年５月
	再審査結果	1995年３月
※※	効能追加	2019年３月
※※	用法追加	2019年３月

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

抗悪性腫瘍剤

ベプシド®注100mg

VePesid® Injection
（エトポシド注射液）

【警　告】
1. 本剤を含むがん化学療法は，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，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は，小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制は用量規制因子であり，感染症又は出血を伴い，重篤化する可能性がある。］
2. 本剤に対する重篤な過敏症の既往歴のある患者
※ 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ベプシド注100mg
成分・含有量（１バイアル５mL中）	エトポシド 100mg
添加物	無水クエン酸，ベンジルアルコール（150mg），ポリソルベート80（400mg），マクロゴール300（3,250mg）及び無水エタノール（適量）を含有する。

2. 製剤の性状

色・剤型	微黄色～淡黄色澄明のわずかに粘性の注射液
pH	3.5～4.5（本剤５mLを生理食塩液500mLで希釈時）
	3.3～4.3（本剤５mLを生理食塩液250mLで希釈時）
浸透圧比	約１（本剤５mLを生理食塩液500mLで希釈時）
	約２（本剤５mLを生理食塩液250mLで希釈時）

（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

※※【効能又は効果】

肺小細胞癌，悪性リンパ腫，急性白血病，睾丸腫瘍，膀胱癌，絨毛性疾患，胚細胞腫瘍（精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍）以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍，横紋筋肉腫，神経芽腫，網膜芽腫，肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍，腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）

腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置

※※【用法及び用量】

1. エトポシドとして，１日量60～100mg/m²（体表面積）を５日間連続点滴静注し，３週間休薬する。これを１クールとし，投与を繰り返す。なお，投与量は疾患，症状により適宜増減する。

2. 胚細胞腫瘍に対しては，確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法を行い，エトポシドとして，１日量100mg/m²（体表面積）を５日間連続点滴静注し，16日間休薬する。これを１クールとし，投与を繰り返す。

小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍，横紋筋肉腫，神経芽腫，網膜芽腫，肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍，腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用において，エトポシドの投与量及び投与方法は，１日量100～150mg/m²（体表面積）を３～５日間連続点滴静注し，３週間休薬する。これを１クールとし，投与を繰り返す。なお，投与量及び投与日数は疾患，症状，併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置の場合
4. 再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
（1） 本剤の投与時には予め100mgあたり250mL以上の生理食塩液等の輸液に混和し，30分以上かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。
（2） 胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（BEP療法（塩酸ブレオマイシン，エトポシド，シスプラチン併用療法））においては，併用薬剤の添付文書を熟読すること。
（3） 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，併用薬剤の添付文書を熟読すること。
（4） 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

【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） 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制を増悪させることがある。］
（2） 肝障害のある患者［代謝機能等が低下しているので，副作用が強くあらわれることがある。］
（3） 腎障害のある患者［腎機能が低下しているので，副作用が強くあらわれることがある。］
（4） 感染症を合併している患者［骨髄抑制により，感染症を増悪させることがある。］
（5） 水痘患者［致命的全身症状があらわれるおそれがある。］
（6） 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
（7） 小児（「小児等への投与」の項参照）
（8） 長期間使用している患者［骨髄抑制等が強くあらわれ，遷延性に推移することがある。］

2. **重要な基本的注意**

(1) 本剤の投与により**骨髄抑制等**の重篤な副作用が起こることがあり，ときに致命的な経過をたどることがあるので，以下の点に注意すること。

1) 緊急時に十分処置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。
なお，本剤の使用にあたっては，添付文書を熟読すること。

2) **頻回に臨床検査(血液検査，肝機能検査，腎機能検査等)**を行うなど，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減量，休薬，中止等の適切な処置を行うこと。骨髄抑制は用量依存的に発現する副作用であり，用量規制因子である。白血球減少の最低値は一般に，投与開始日より約2週間後[1),2)]にあらわれる。

3) 化学療法を繰り返す場合には，副作用からの十分な回復を考慮し，少なくとも**3週間の休薬**を行うこと。ただし，胚細胞腫瘍に対する標準的な確立された他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，16日間の休薬を行うこと。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。

4) **他の抗悪性腫瘍剤，放射線照射を併用する場合**には，骨髄抑制等の副作用が増悪することがあるので，患者の状態を観察しながら，**減量するなど用量に注意**すること。

5) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。

(2) **感染症，出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。

(3) 小児に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。

(4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，性腺に対する影響を考慮すること(「その他の注意」の項の(2)参照)。

(5) 急性白血病の治療の場合，末梢血液及び骨髄所見を随時検査し，投与期間を短縮又は延長すること。

(6) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により，急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)，骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告があるので，十分に注意すること。[3)~8)]

(7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤，放射線照射の併用により，肝中心静脈閉塞症(VOD)が発症したとの報告があるので，十分に注意すること。[9),10)]

3. **相互作用**

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
抗悪性腫瘍剤，放射線照射	骨髄抑制等の副作用を増強することがあるので，併用療法を行う場合には，患者の状態を観察しながら，減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。

4. **副作用**

概要(再審査終了時までの集計)

総症例4,586例(承認時561例及び使用成績調査4,025例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は89.2%であり，主なものは白血球減少68.5%，貧血(赤血球減少及びヘモグロビン減少)51.8%，血小板減少46.0%，食欲不振49.5%，脱毛44.4%，嘔気39.9%，嘔吐30.3%，倦怠感19.4%，発熱10.2%，口内炎9.7%などであった。

(1) **重大な副作用**

1) **汎血球減少**(0.2%)**等の骨髄抑制**：汎血球減少，白血球減少，好中球減少，血小板減少，出血，貧血等があらわれることがあるので，頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬，中止等の適切な処置を行うこと。

※2) **ショック**(0.2%)，**アナフィラキシー**(頻度不明)：ショック，アナフィラキシーを起こすことがあるので，観察を十分に行い，チアノーゼ，呼吸困難，胸内苦悶，血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

3) **間質性肺炎**(0.1%未満)：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常，好酸球増多等を伴う間質性肺炎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。

(2) **その他の副作用**

種類＼頻度	10%以上又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
肝臓	AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇，γ-GTP上昇，Al-P上昇，LDH上昇	
腎臓		BUN上昇，クレアチニン上昇，尿蛋白	
消化器	悪心・嘔吐，食欲不振	口内炎，下痢，腹痛，便秘	
過敏症[注]		発疹	
皮膚	脱毛		紅斑，瘙痒，色素沈着
精神神経系		頭痛	しびれ，一過性皮質盲
循環器		頻脈	心電図異常，不整脈，血圧低下
電解質			ナトリウム異常，クロール異常，カリウム異常，カルシウム異常
その他	倦怠感，発熱，注射部位反応*(発赤，腫脹，疼痛，壊死，硬結等)		顔面潮紅，浮腫，血清総蛋白減少，味覚異常

*：頻度不明

注：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. **高齢者への投与**

高齢者では，一般に生理機能(骨髄機能，肝機能，腎機能等)が低下しており，本剤の投与で骨髄抑制等の副作用の発現率が高い傾向が認められているので，頻回に臨床検査を行い，用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. **妊婦，産婦，授乳婦等への投与**

※(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また，妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，適切な避妊をするよう指導すること。[妊娠中に本剤を投与された患者で児の奇形が報告されており、動物実験(ラット，ウサギ)で催奇形性、胎児毒性が認められている。また，マウスに本剤10mg/kg以上を投与した結果，マウス精原細胞に染色体異常が認められたとの報告がある。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. **小児等への投与**

(1) 小児に投与する場合は副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。なお，小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，併用療法に付随する副作用(消化器障害，骨髄抑制，肺障害等)の発現に十分注意し，慎重に投与すること。

(2) 小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍，横紋筋肉腫，神経芽腫，網膜芽腫，肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍，腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍等)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては，骨髄抑制の発現に十分注意し，慎重に投与すること。

※(3) 低出生体重児，新生児に使用する場合には十分注意すること。[外国において，ベンジルアルコールの静脈内大量投与(99～234mg/kg)により，中毒症状(あえぎ呼吸，アシドーシス，痙攣等)が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有している。]

8. **適用上の注意**

※(1) **調製時**

1) 本剤は溶解時の濃度により，結晶が析出することがあるので0.4mg/mL濃度以下になるよう生理食塩液等の輸液に溶解して投与すること。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。

2) 本剤は細胞毒性を有するため，調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には，直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

(2) **投与経路**：皮下，筋肉内には投与しないこと。

(3) **投与時**：

1) 静脈内投与により血管痛，静脈炎を起こすおそれがあるので，注射部位，注射法に十分注意すること。

2) 静脈内投与に際し，薬液が血管外に漏れると，注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので，薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

(4) **投与速度**：急速静脈内投与により一過性血圧低下，不整脈が報告されている。これを防ぐため30～60分かけてゆっくり点滴静注すること。血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し，輸液の投与又は他の支持療法等の適切な治療を行うこと。

(5) **その他**

1) 本剤を希釈せずに用いると，ポリウレタン製のカテーテルでは，亀裂を生じ漏出するとの報告があるので，1.0mg/mL以上の高濃度でのポリウレタン製のカテーテルの使用を避けること。[11)]

2) 可塑剤としてDEHP〔di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含むポリ塩化ビニル製の点滴セット，カテーテル等を使用した場合，DEHPが溶出するので，DEHPを含むポリ塩化ビニル製の点滴セット，カテーテル等の使用を避けること。[12)]

3) 本剤を希釈せずに用いると，セルロース系のフィルターを溶解するとの報告があるので，1.0mg/mL以上の高濃度でのセルロース系のフィルターの使用を避けること。

4) 本剤を希釈せずに用いると，アクリル又はABS樹脂(アクリロニトリル・ブタジエン・スチレンの重合体)製のプラスチック器具に，ひび割れが発生し漏出するので，アクリル又はABS樹脂製のプラスチック器具の使用を避けること。

5) ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合，そのコネクター部分にひび割れが発生し，血液及び薬液漏れ，空気混入等の可能性があるので注意すること。

9. **その他の注意**

(1) 小児悪性固形腫瘍において，網膜芽腫に対し3歳以下の低出生体重児，新生児，乳児，幼児にはエトポシドとして1日量を5mg/kg，肝芽腫に対し体重10kg未満の小児等にはエトポシドとして1日量を3.3mg/kgとした報告がある。[13), 14)]

(2) 動物実験(イヌ，ラット)で精巣の萎縮，精子形成障害が発現し，投与後約1ヵ月の休薬において回復性は認められなかった。これらの毒性については，別の動物実験で投与後2又は3ヵ月の休薬において回復又は回復傾向が認められている。

(3) 細菌での修復試験，復帰変異試験，マウスの小核試験において変異原性が認められている。

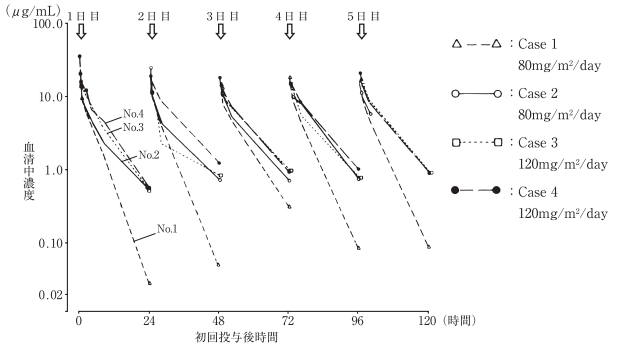
【薬物動態】

血中濃度及び尿中排泄[1)]

癌患者への5日間連続点滴静脈内投与において，血中濃度の推移は2相性の減衰曲線を示し，初回投与後の半減期($t_{1/2}$)はα相で0.13～0.39時間，β相で3.33～4.85時間であった。更に，5日目投与後の血中濃度の推移と比較した結果，蓄積傾向は認められなかった。

また，5日間の尿中未変化体排泄率は32～61%であった。

5日間連続点滴静脈内投与における血清中濃度の推移



【臨床成績】[15)～19)]

単独静脈内投与の適応疾患別奏効率(解析対象症例：394症例)

疾患名	解析対象症例数	著効(CR)	有効(PR)	不変(NC)	進行(PD)	著効率%(CR)	奏効率%(CR+PR)
肺小細胞癌	118	0	40	60	18	0	33.9
悪性リンパ腫*)	71	8	21	42		11.3	40.8
急性白血病*)	56	4	10	42		7.1	25.0
睾丸腫瘍	50	1	6	25	18	2.0	14.0
膀胱癌	43	0	5	25	13	0	11.6
絨毛性疾患	56	29	16	7	4	51.8	80.4

*) 著効＝完全寛解，有効＝不完全寛解，不変・進行＝無寛解

【薬効薬理】

1. **抗腫瘍作用**[20), 21)]

マウス可移植性P388白血病，ルイス肺癌に対して抗腫瘍作用が認められた。

ヌードマウスの可移植性ヒト悪性リンパ腫(Case 2及びCase 6)，ヒト肺癌(LX-1，Lu-134，N231，Lu-24，Lu-61)に対して増殖抑制効果を示した。

2. **作用機序**[22)～25)]

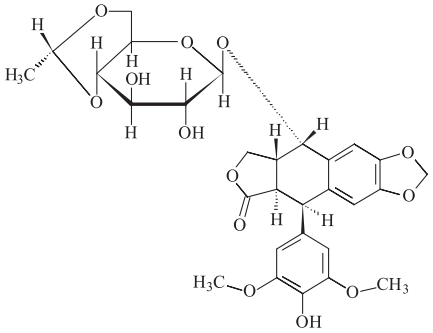
細胞周期のS期後半からG_2期にある細胞に対して殺細胞作用を示し，その機序は，DNAに対する直接作用ではなく，DNA構造変換を行う酵素トポイソメラーゼⅡの活性を阻害するなどが考えられる。また，この殺細胞作用は作用濃度と作用時間の双方に依存して増強する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エトポシド(Etoposide)

化学名：(5*R*, 5a*R*, 8a*R*, 9*S*)-9-{[4, 6-*O*-(1*R*)-Ethylidene-β-D-glucopyranosyl]oxy}-5-(4-hydroxy-3, 5-dimethoxyphenyl)-5, 8, 8a, 9-tetrahydrofuro[3', 4': 6, 7]naphtho[2, 3-*d*][1, 3]dioxol-6(5a*H*)-one

構造式：



分子式：$C_{29}H_{32}O_{13}$

分子量：588.56

性　状：エトポシドは，白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けにくく，エタノール(99.5)に溶けにくく，水に極めて溶けにくい。

融　点：約260℃(分解)

【包装】

ベプシド注100mg：5mL(エトポシド100mg含有)
10バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

1）涌井　昭他：癌と化学療法, **13**(2), 319(1986)
2）木村禧代二他：癌と化学療法, **12**(4), 851(1985)
3）Ratain, M. J. et al.：Blood, **70**(5), 1412(1987)
4）Pui, C. H. et al.：New Eng. J. Med., **325**(24), 1682(1991)
5）Pedersen-Bjergaard, J. et al.：Lancet, **338**(10), 359(1991)
6）Sugita, K. et al.：Am. J. Ped. Hema. Oncol., **15**(1), 99(1993)
7）黒田浩明他：小児外科, **27**(10), 1246(1995)
8）平林一美他：日小児血液会誌, **9**, 223(1995)
9）Pein, F. et al.：J. Clin. Oncol., **12**(5), 931(1994)
10）Czauderna, P. et al.：Eur. J. Pediatr. Surg., **10**, 300(2000)
11）横山晴子他：薬学雑誌, **118**(12), 581(1998)
12）幸保文治：医学と薬学, **40**(5), 857(1998)
13）Friedman, D. L. et al.：J. Clin. Oncol., **18**(1), 12(2000)
14）Katzenstein, H. M. et al.：J. Clin. Oncol., **20**(16), 3438(2002)
15）門　政男他：癌と化学療法, **13**(1), 116(1986)
16）今野　淳他：癌と化学療法, **13**(4), 931(1986)
17）森山美昭他：臨床血液, **26**(11), 1774(1985)
18）鈴木騏一他：癌と化学療法, **13**(9), 2772(1986)
19）竹内正七他：日本癌治療学会誌, **21**(6), 1266(1986)
20）森田真寿行他：日薬理誌, **87**(1), 53(1986)
21）岡本一也他：薬理と臨床, **5**(12), 2175(1995)
22）Izumi, Y. et al.：Acta Haematol. Jpn., **48**, 1371(1985)
23）Wozniak, A. J. et al.：Cancer Research, **43**, 120(1983)
24）Krishan, A. et al.：J. Cell. Biology, **66**, 521(1975)
25）Chen, G. L. et al.：J. Biol. Chem., **259**(21), 13560(1984)

文献請求先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報部
（住所）東京都新宿区西新宿６－５－１
（TEL）0120-093-507

Ⓡ：登録商標

弊社では，本剤のほかに**ベプシドカプセル50mg，ベプシドカプセル25mg**（それぞれ１カプセル中にエトポシド50mg，25mg含有）を販売致しております。

製造販売元
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

360169

**2019年1月改訂（第3版）
*2018年8月改訂

日本標準商品分類番号
874291

−抗悪性腫瘍剤−
ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体

イミフィンジ®点滴静注120mg
イミフィンジ®点滴静注500mg

デュルバルマブ（遺伝子組換え）製剤
IMFINZI® Injection 120mg・500mg

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

	点滴静注120mg	点滴静注500mg
承認番号	23000AMX00485	23000AMX00486
* 薬価収載	2018年8月	
* 販売開始	2018年8月	
国際誕生	2017年5月	

貯　法：遮光して、凍結を避けて2～8℃で保存
*使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

【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（放射線性肺臓炎を含む）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（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「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】

1. 組成

1バイアル当たりの成分含量

販売名	イミフィンジ点滴静注120mg	イミフィンジ点滴静注500mg
有効成分	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	
含量/容量	2.4mL中120mg	10mL中500mg
添加物	L-ヒスチジン 4.8mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 6.5mg、トレハロース水和物 250mg、ポリソルベート80 0.5mg	L-ヒスチジン 20mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 27mg、トレハロース水和物 1040mg、ポリソルベート80 2mg

2. 性状

販売名	イミフィンジ点滴静注120mg	イミフィンジ点滴静注500mg
剤形	注射剤	
性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液 半透明又は白色の微粒子を認めることがある	
pH	5.5～6.5	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1.3	

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。

【効能・効果】

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
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。

【用法・用量】

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回10mg/kg（体重）を2週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。

＜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) 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

副作用	程度※	処置
間質性肺疾患	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	・AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍以下まで増加した場合 ・AST若しくはALTが基準値上限の8倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の5倍以下まで増加した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の8倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の5倍超まで増加した場合 ・AST若しくはALTが基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade2～4の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
1型糖尿病	Grade2～4の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5～3倍まで増加した場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの3倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	・Grade2で1週間以上継続した場合 ・Grade3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade4の場合	本剤の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade1又は2の場合	本剤の投与を中断若しくは投与速度を50%減速する。
	Grade3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade2又は3の場合	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade4の場合	本剤の投与を中止する。

※：GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.03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［自己免疫疾患が増悪するおそれがある。］
(2) 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）が発現又は増悪するおそれがある。］（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「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。観察を十分に

行い、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る場合には、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、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）

(2) 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。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。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）

(3) 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）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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）

(4) AST、ALT、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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）

(5) 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等の腎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腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）

(6) Infusion reactionがあらわれることがあり、2 回目以降の本剤投与時にもInfusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与時には毎回患者の状態を十分に観察すること。なお、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確認すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照）

3. 副作用

＜切除不能な局所進行の非小細胞肺癌＞

白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験（PACIFIC試験）において、本剤が投与された475例（日本人72例を含む）中322例（67.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹73例（15.4%）、甲状腺機能低下症50例（10.5%）、下痢46例（9.7%）及び間質性肺疾患46例（9.7%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) **間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）**：間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）（13.9%）があらわれることがあるので、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。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）

2) **大腸炎、重度の下痢**：大腸炎（0.4%）、重度の下痢（0.4%）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、持続する下痢、腹痛、血便等の症状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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

3) **甲状腺機能障害**：甲状腺機能低下症（10.5%）、甲状腺機能亢進症（6.9%）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、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

4) **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、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

5) **下垂体機能障害**：下垂体機能低下症（頻度不明）等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、異常が認められた場合には、本剤を休薬する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

6) **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を休薬し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

7) **肝機能障害、肝炎**：AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（3.6%）、肝炎（0.6%）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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

8) **腎障害**：尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（0.2%）等の腎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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

9) **筋炎、横紋筋融解症**：筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）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。

10) **Infusion reaction**：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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹	そう痒症、皮膚炎		
呼吸器		咳嗽・湿性咳嗽、肺炎	発声障害、上気道感染、インフルエンザ	
口腔内			口腔カンジダ	歯周病（歯肉炎、歯周炎、歯感染）、口腔感染
内分泌		TSH上昇、TSH低下		尿崩症
腎・泌尿器			末梢性浮腫	排尿困難
消化器		下痢、腹痛		
その他		発熱、筋肉痛	寝汗	

発現頻度は、国際共同第III相試験（PACIFIC試験）における副作用に基づき算出し、他の臨床試験等で認められた事象は頻度不明とした。

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ので、患者の状態を十分に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指導すること。［本剤の生殖発生毒性試験において、妊娠カニクイザルに妊娠成立時から分娩まで本剤を投与したときに、AUC比較で臨床用量10mg/kgにおける曝露量の約26倍に相当する曝露量で、対照群と比較して妊娠後期における胎児の死亡及び新生児の死亡の増加が認められた。ヒトIgG1は胎盤を通過することが知られている。また、PD-1/PD-L1経路は母体胎児間免疫寛容による妊娠維持に重要であり、同種異系妊娠マウスにおいてPD-L1経路の阻害により流産率が増加することが報告されている。］

(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。また、妊娠カニクイザルを用いた実験において用量依存的な本剤の乳汁への移行が認められている。］

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及び有効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) 本剤のバイアルは1回使い切りであり、保存剤を含まない。本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。
2) 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。
3) バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。
4) 必要量をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～15mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。希釈液を凍結又は振盪させないこと。
5) 調製後は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、2～8℃では24時間以内、室温保存では4時間以内に投与を開始すること。
6) 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。
7) バイアル中の残液は廃棄すること。

(2) 投与時

1) 本剤は、無菌の蛋白結合性の低い0.2又は0.22μmインラインフィルター(ポリエーテルスルホン製等)を使用して、60分間以上かけて点滴静注すること(「用法・用量」の項参照)。
2) 同一の点滴ラインを使用して他剤を併用同時投与しないこと。

8. その他の注意

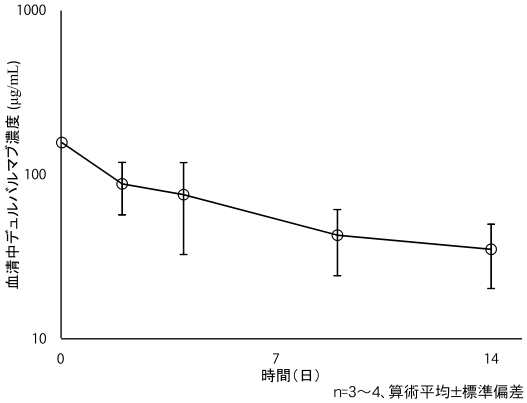
国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度

(1) 単回投与

日本人の進行性固形癌患者に本剤を10mg/kgの用量で投与したときの血清中濃度時間推移と薬物動態パラメータを示す。



n=3～4、算術平均±標準偏差

C_{max} (μg/mL)	AUC_{14days} (day・μg/mL)	T_{max} (day)
145 (51.2)	826 (51.4)	0.047 (0.044, 0.073)

n=3、幾何平均値(変動係数%)を示す。T_{max}は中央値(最小値、最大値)を示す。

(2) 反復投与

国際共同第III相試験(PACIFIC試験)で切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者に、本剤10mg/kgを2週間間隔で反復静脈内持続投与したときの血清中濃度を示す(日本人を含む)。

評価時点	血清中濃度(μg/mL) 幾何平均値(例数、変動係数)
初回投与後	191 (n=385, 72.4%)
8週目(投与前)	120 (n=289, 62.2%)
24週目(投与前)	177 (n=224, 47.8%)
24週目(投与終了時)	373 (n=207, 43.6%)
48週目(投与前)	189 (n=166, 71.8%)

【臨床成績】

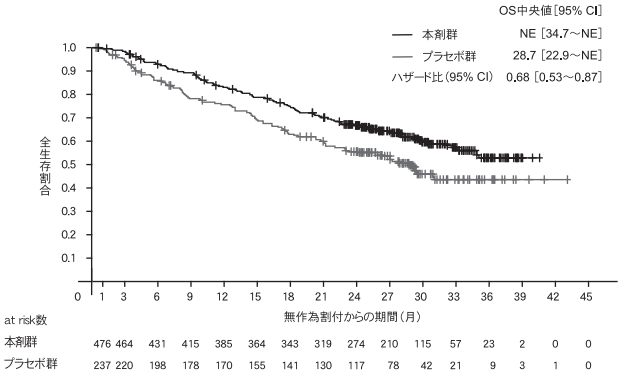
＜切除不能な局所進行の非小細胞肺癌＞

** 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験(PACIFIC試験)[1)]

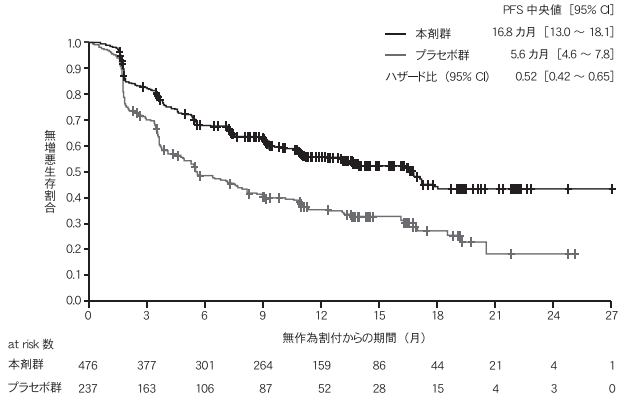
少なくとも2サイクルの白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の非小細胞肺癌患者(WHO Performance Status 0又は1)713例(本剤群476例、プラセボ群237例)(日本人112例[本剤群72例、プラセボ群40例]を含む)を対象に、化学放射線療法終了後42日以内に本剤10mg/kgまたはプラセボの投与を開始し、2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。

二つの主要評価項目の一つである全生存期間(中央値[95%信頼区間])(299件のイベント)の結果は、本剤群でNE※(34.7～NE)カ月、プラセボ群で28.7(22.9～NE)カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.68[0.53～0.87]、p=0.00251[層別log-rank検定、有意水準(両側)0.00274]、2018年3月22日データカットオフ)。

※:推定不能(以下、同様)



また、もう一つの主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])の結果は、本剤群で16.8[13.0～18.1]カ月、プラセボ群で5.6[4.6～7.8]カ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した(ハザード比0.52[0.42～0.65]、p<0.0001[層別log-rank検定、有意水準(両側)0.01104]、2017年2月13日データカットオフ)。



【薬効薬理】

デュルバルマブは、ヒトPD-L1に対するヒト型免疫グロブリンGサブクラス1、κ型アイソタイプ(IgG1κ)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、抗腫瘍免疫応答を増強し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる[2)-4)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:デュルバルマブ(遺伝子組換え)(JAN)
Durvalumab(Genetical Recombination)

本　質:デュルバルマブは、ヒトプログラム細胞死リガンド1(PD-L1)に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。デュルバルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デュルバルマブは、451個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約149,000)である。

【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。

【包装】

イミフィンジ点滴静注120mg　2.4mL：1バイアル
イミフィンジ点滴静注500mg　10mL：1バイアル

【主要文献】

1) 社内資料（非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験［PACIFIC試験］、2017～2018）
2) 社内資料（PD-L1とPD-1及びCD80との相互作用に対する阻害作用、2012）
3) 社内資料（関連タンパク質と比較したPD-L1との結合特異性、2012）
4) Stewart R, et al. Cancer Immunol Res. 2015;3(9):1052-62.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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。

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号
0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2018

AstraZeneca

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

＊2019年6月改訂（第2版）
2019年4月改訂（第1版）

貯　　法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24ヶ月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22900AMX00990000
販売開始	2017年11月

抗悪性腫瘍剤　ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体

アベルマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

バベンチオ®点滴静注200mg

BAVENCIO® intravenous infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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 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（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、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。［8.2、9.1.2、11.1.1参照］

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

成分		1バイアル（10mL）中の分量
有効成分	アベルマブ（遺伝子組換え）	200 mg
添加剤	D-マンニトール	510 mg
	ポリソルベート20	5 mg
	氷酢酸	6 mg
	水酸化ナトリウム	3 mg

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。

3.2 製剤の性状

剤形	注射剤（バイアル）
性状	無色～微黄色澄明の液
pH	5.0～5.6
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

根治切除不能なメルケル細胞癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。

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 本剤の投与時に発現することがあるinfusion reactionを軽減させるため、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与を行うこと。［8.9、11.1.12参照］

7.3 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。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	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倍に増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	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倍超に増加した場合	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
内分泌障害（1型糖尿病を除く）	症候性の内分泌障害	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	副腎クリーゼの疑い	休薬又は投与中止する。
心筋炎	新たに発現した心徴候、臨床検査値又は心電図による心筋炎の疑い	休薬又は投与中止する。
infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を半分に減速する。
	Grade 2の場合	投与を中断する。患者の状態が安定した場合（Grade 1以下）には、中断時の半分の投与速度で投与を再開する。
	Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用（1型糖尿病を含む）	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時にGrade 2の同じ副作用が出現した場合は本剤の投与を中止する。
	Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。

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

8. 重要な基本的注意

8.1 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。観察を十分に行い、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る場合には、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、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 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（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。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。［1.2、9.1.2、11.1.1参照］

8.3 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、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。[11.1.3参照]

8.4 甲状腺機能障害、副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）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ACTH、血中コルチゾール等の臨床検査、画像検査の実施も考慮すること。[11.1.5、11.1.6参照]

8.5 1型糖尿病があらわれることがあるので、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。[11.1.7参照]

8.6 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.8参照]

8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK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うこと。[11.1.11参照]

8.8 腎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、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]

8.9 infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にinfusion reactionがあらわれることもあるので、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.12参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。[1.2、8.2、11.1.1参照]

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一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒトIgG$_1$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。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おそれがある。[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$_1$はヒト乳汁中に排出され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。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

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 間質性肺疾患（0.9%）

[1.2、8.2、9.1.2参照]

＊**11.1.2 膵炎**（頻度不明）

11.1.3 肝不全（頻度不明）、**肝機能障害**（8.5%）、**肝炎**（頻度不明）

肝不全、AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.4 大腸炎（頻度不明）、**重度の下痢**（頻度不明）

持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には投与を休薬又は中止すること。

11.1.5 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（3.4%）、甲状腺機能亢進症（1.7%）、甲状腺炎（頻度不明）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.6 副腎機能障害（頻度不明）

副腎機能不全等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.7 1型糖尿病（0.9%）

糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止してインスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。[8.5参照]

11.1.8 心筋炎（頻度不明）

[8.6参照]

11.1.9 神経障害

末梢性ニューロパチー（0.9%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.10 腎障害

急性腎障害（頻度不明）、尿細管間質性腎炎（0.9%）等の腎障害があらわれることがある。[8.8参照]

11.1.11 筋炎（頻度不明）、**横紋筋融解症**（頻度不明）

[8.7参照]

11.1.12 infusion reaction（20.5%）

アナフィラキシー、発熱、悪寒、呼吸困難等があらわれることがある。infusion reaction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。[7.2、8.9参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		リンパ球減少、血小板減少	貧血、好酸球増加	
心臓障害		動悸		
眼障害			眼刺激、眼痛、眼そう痒症、流涙増加、霧視	
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内乾燥	腹痛、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、腸炎、イレウス、過敏性腸症候群、口内炎	下腹部痛
全身障害	疲労（24.8%）、無力症	悪寒、発熱、インフルエンザ様疾患	末梢性浮腫、歩行障害	末梢腫脹
肝胆道系障害		血中Al-P増加	胆管炎	
感染症			口腔カンジダ症、毛包炎、帯状疱疹、インフルエンザ	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症、低リン酸血症、体重減少、リパーゼ増加	高カリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、血中コレステロール増加、アミラーゼ増加	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、血中CK増加	背部痛、筋痙縮、軟骨石灰化症、単径部痛、滑液嚢腫、滑膜炎、頚部痛、血中クレアチニン増加	四肢痛、筋骨格痛
精神・神経系障害		頭痛、浮動性めまい、味覚異常	感覚鈍麻、錯感覚、微細運動機能障害、パーキンソン病、会話障害、振戦、リビドー減退	
腎及び尿路障害			自己免疫性腎炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	咳嗽	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症、斑状丘疹状皮疹	皮膚乾燥	多汗症、寝汗、紅斑、湿疹、斑状出血、脱毛症、皮膚炎、毛孔性角化症、皮膚病変	そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、全身性皮疹
血管障害			潮紅、低血圧、高血圧	
その他			挫傷、腫瘍随伴症候群、腫瘍疼痛	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 目視による確認を行い、外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として日局生理食塩液を使用すること。

14.1.3 本剤の必要量を注射筒で抜き取り、通常250mLの日局生理食塩液に添加して希釈すること。

14.1.4 泡立たないように、静かに転倒混和し、激しく撹拌しないこと。

14.1.5 本剤は保存剤を含まないため、希釈後、速やかに使用すること。希釈後すぐに使用せず保存する場合には、25℃以下で4時間又は2～8℃で24時間以内に投与を完了すること。希釈液を冷蔵保存した場合には、投与前に室温に戻すこと。また、バイアル中及び希釈後の残液は廃棄すること。

14.1.6 希釈液は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他剤との混注はしないこと。

14.2.2 本剤は、0.2μmのインラインフィルターを通して投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人進行固形癌患者に本剤3～20mg/kgを1時間静脈内投与した時[注)]の血清中濃度推移を図1に、また、薬物動態パラメータを表1に示す。C_{max}又はAUCは投与量にほぼ比例して増加した[1)]。

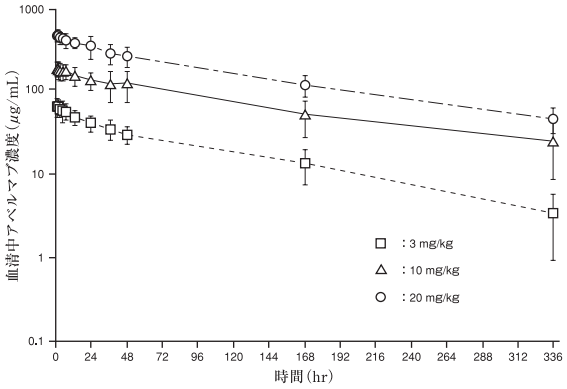


図1　日本人進行固形癌患者にアベルマブを投与量3～20mg/kgで点滴静注した時[注)]の血清中濃度推移

（算術平均±標準偏差）、3mg/kg：n＝5、10mg/kg：n＝6、20mg/kg：n＝6）

表1　固形癌患者にアベルマブを投与量3～20mg/kgで1時間点滴静注した時の薬物動態パラメータ

投与量	3mg/kg（n＝5）	10mg/kg（n＝6）	20mg/kg（n＝6）
C_{max}（μg/mL）	64.0（22.2）	179（19.6）	459（13.6）
$AUC_{0-\infty}$（μg・h/mL）	6060（32.0）※	21510（45.4）※	53700（24.3）
$t_{1/2}$（hr）	94.0（31.7）	122（33.1）	112（11.6）
t_{max}（hr）	1.68（0.97-2.07）	1.53（1.00-3.08）	1.683（1.00-4.92）
CL（mL/hr/kg）	0.496（32.0）※	0.471（44.1）※	0.373（24.2）
Vz（mL/kg）	61.0（25.3）※	73.8（17.2）※	60.6（21.7）

幾何平均値（幾何CV%）、t_{max}：中央値（範囲）
※：n＝4

16.1.2 反復投与

日本人進行固形癌患者に本剤3～20mg/kgを2週間に1回反復静脈内投与した時[注)]の投与終了時の血清中濃度推移を図2に、トラフ濃度の推移を図3に示す。反復静脈内投与期間中の血清中濃度の蓄積の程度は軽度であった[1)]。

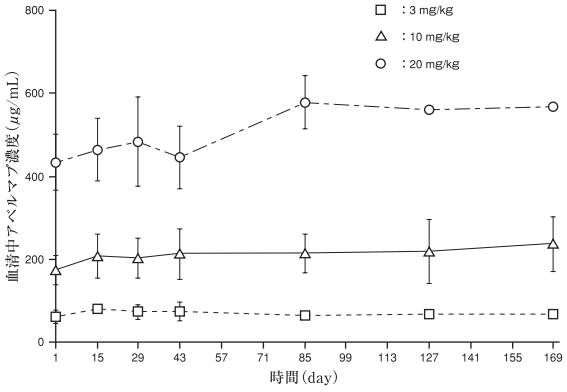


図2　反復投与時の投与終了時の血清中濃度推移

（算術平均±標準偏差）
3mg/kg：n＝5（Day 1）、n＝4（Day 15～43）、n＝3（Day 85）、n＝1（Day 127及び169）
10mg/kg：n＝6（Day 1～43）、n＝3（Day 85～169）
20mg/kg：n＝6（Day 1及び15）、n＝5（Day 29）、n＝4（Day 43）、n＝2（Day 85）、n＝1（Day 127～169）

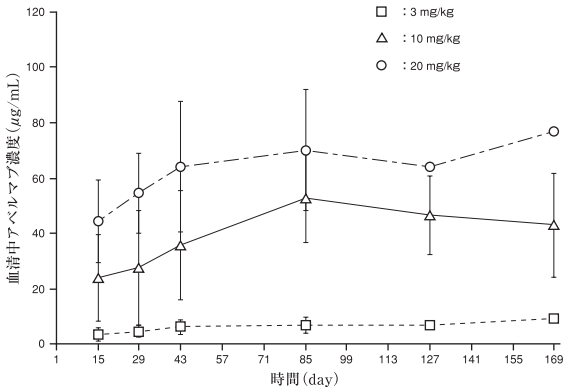


図3　反復投与時のトラフ濃度推移

（算術平均±標準偏差）
3mg/kg：n＝4（Day 15～43）、n＝3（Day 85）、n＝1（Day 127 及び169）
10mg/kg：n＝6（Day 15～43）、n＝3（Day 85～169）
20mg/kg：n＝6（Day 15）、n＝5（Day 29）、n＝4（Day 43）、n＝2（Day 85）、n＝1（Day 127 及び169）

注）本剤の承認された用法及び用量は、1回10mg/kg（体重）を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003試験）

遠隔転移を有する根治切除不能なメルケル細胞癌患者のうち、パートAでは化学療法歴のある患者88例（日本人患者3例を含む）、パートBでは化学療法歴のない患者29例を対象として、本剤10mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。パートAの主要評価項目である奏効率※1は31.8%（95.9%信頼区間：21.9～43.1%、2016年3月3日データカットオフ）であった。なお、事前に設定した閾値奏効率は20%であった。パートBの副次評価項目である奏効率※1の中間解析結果※2は62.5%（95%信頼区間：35.4～84.8%、2016年12月30日データカットオフ）であった[2]。

※1：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立判定によるCR又はPR。
※2：有効性解析対象集団のうち、本剤投与開始後13週以上観察された16例の結果。

	パートA 例数（%）	パートB 例数（%）
完全奏効（CR）	8（9.1）	3（18.8）
部分奏効（PR）	20（22.7）	7（43.8）
安定（SD）	9（10.2）	2（12.5）
進行（PD）	32（36.4）	3（18.8）
評価不能	19（21.6）	1（6.3）

本剤が投与された117例（日本人3例を含む）中85例（72.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労29例（24.8%）、infusion reaction 17例（14.5%）、下痢11例（9.4%）、悪心10例（8.5%）、発疹8例（6.8%）、無力症及びそう痒症各7例（6.0%）、斑状丘疹状皮疹及び食欲減退各6例（5.1%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アベルマブは、ヒトPD-L1に対する抗体であり、PD-L1とその受容体であるPD-1との結合を阻害し、腫瘍抗原特異的なT細胞の細胞傷害活性を増強すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる[3]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：アベルマブ（遺伝子組換え）Avelumab（Genetical Recombination）
分子量：約147,000
分子式：$C_{6374}H_{9898}N_{1694}O_{2010}S_{44}$
重鎖　$C_{2194}H_{3410}N_{578}O_{670}S_{16}$
軽鎖　$C_{993}H_{1543}N_{269}O_{335}S_{6}$
本　質：ヒトPD-L1に対する遺伝子組換えヒトIgG_1モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される450個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び216個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。

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 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。

22. 包装

10mL：1バイアル（ガラスバイアル）

23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅰ相試験（薬物動態）（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2）
2）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2）
3）社内資料：作用機序（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

メルクバイオファーマ株式会社
メディカル・インフォメーション
東京都目黒区下目黒1丁目8番1号　アルコタワー
0120-870-088

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

メルクバイオファーマ株式会社
東京都目黒区下目黒１丁目８番１号　アルコタワー

26.2 販売提携

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

テセントリク点滴静注1200 mg
（アテゾリズマブ（遺伝子組換え））

［小細胞肺癌］

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

中外製薬株式会社

目次

頁
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定根拠 3
1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由 3
1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由 6
1.8.2 使用上の注意の設定の根拠 9
添付文書（案） 14

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能・効果，用法・用量の設定根拠

1.8.1.1　効能・効果及びその設定理由

1.8.1.1.1　効能・効果

【効能・効果】
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○治癒切除不能な小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
1. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して，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。

注）追加，変更箇所に下線を付した。

1.8.1.1.2　効能・効果の設定理由

本剤は「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として製造販売承認されている。

今回，以下に示すように，国際共同第 I/III 相臨床試験である GO30081試験（IMpower133試験）結果より，全身療法未治療の進展型小細胞肺癌患者に対して，本剤の有用性が示されたことから，「治癒切除不能な小細胞肺癌」の効能・効果を追加するものである。

(1) GO30081試験（IMpower133試験）

全身療法未治療の進展型小細胞肺癌患者を対象に，無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を主要評価項目として，本剤 + カルボプラチン + エトポシド併用療法（本剤併用群）とプラセボ + カルボプラチン + エトポシド併用療法（プラセボ併用群）の有効性及び安全性を比較することを目的とした第 I/III 相多施設共同二重盲検ランダム化プラセボ対照臨床試験（GO30081試験）を，日本を含む22カ国で実施した。

GO30081試験には403名がランダム化され，ITT 集団として主要評価項目の解析対象集団となった。各投与群の内訳は，プラセボ併用群が202名，本剤併用群201名であった。

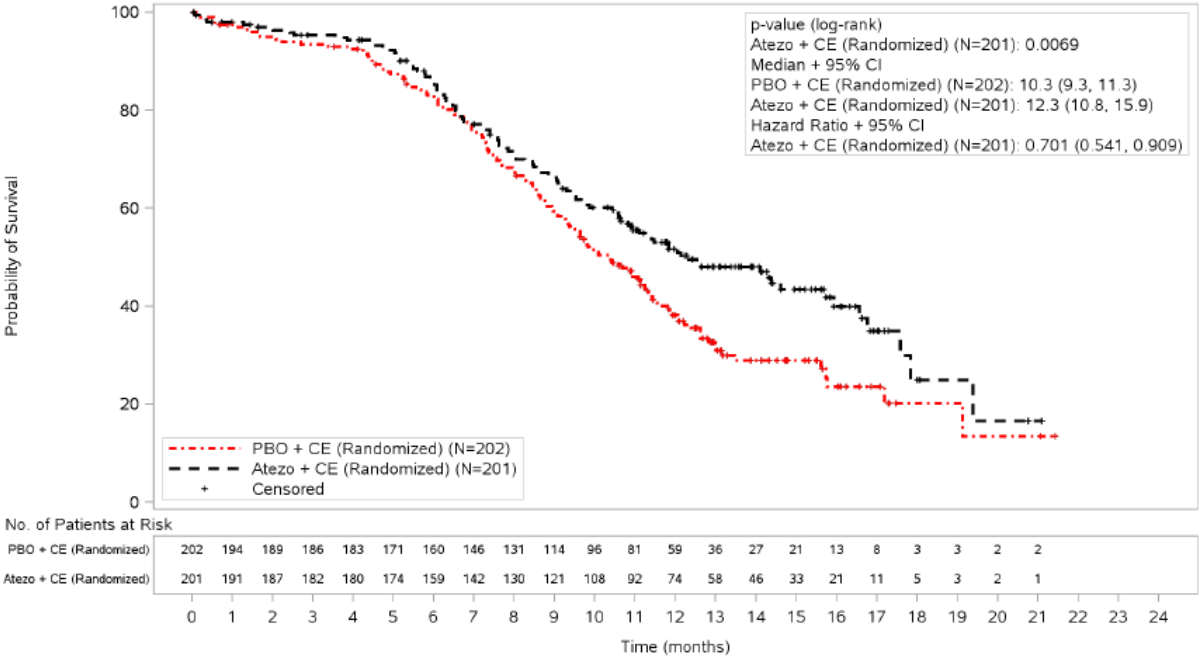
2018年4月24日のデータカットオフ時点で PFS の主要解析及び OS の中間解析を実施した。

GO30081試験の OS 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 1.8.1.1.2-1及び図 1.8.1.1.2-2に示す。

プラセボ併用群に対して本剤併用群の OS の層別ハザード比は0.701（95%CI：0.541～0.909）であり，本剤群で死亡のリスクが統計学的に有意に低下した（層別 log-rank 検定：P＝0.0069）。Kaplan-Meier 法から推定された OS の中央値は，プラセボ併用群が10.3カ月（95%CI：9.3～11.3カ月），本剤併用群が12.3カ月（95%CI：10.8～15.9カ月）であった。

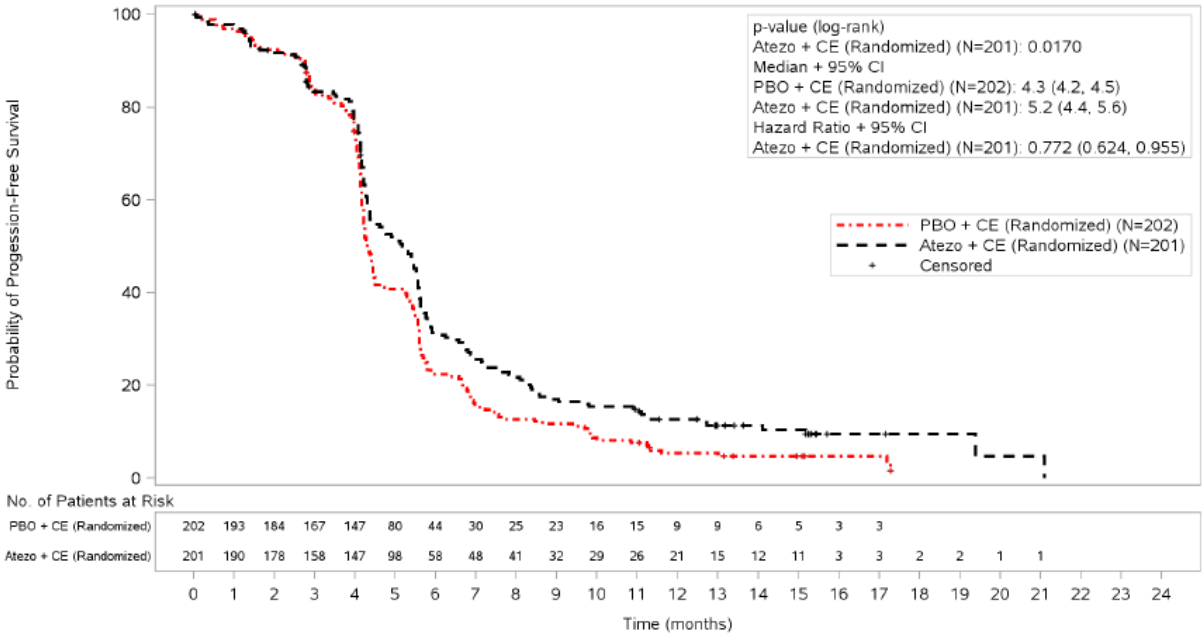
また，プラセボ併用群に対して本剤併用群の PFS の層別ハザード比は0.772（95%CI：0.624～0.955）であり，本剤群で増悪または死亡のリスクが統計学的に有意に低下した（層別 log-rank 検定：P = 0.0170）。Kaplan-Meier 法から推定された PFS の中央値は，プラセボ併用群が4.3カ月（95%CI：4.2～4.5カ月），本剤併用群が5.2カ月（95%CI：4.4～5.6カ月）であった。

図 1.8.1.1.2-1　GO30081試験の OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



Stratification factors are: Sex (male vs female) and ECOG (0 vs 1) per IXRS.
Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/g_ef_km.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081i/reports/g_ef_km_IT_os_24APR2018_GO30081.pdf 06JUL2018 20:45

図 1.8.1.1.2-2　GO30081試験の PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



Stratification factors are: Sex (male vs female) and ECOG (0 vs 1) per IXRS.
Atezo=Atezolizumab, CE=Carboplatin + Etoposide, PBO=Placebo
Data Cutoff: 24APR2018
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/go30081/g_ef_km.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30099/s30081i/reports/g_ef_km_IT_pfsinv_24APR2018_GO30081.pdf 06JUL2018 20:47

日本の実施医療機関から登録された42名（プラセボ併用群22名，本剤併用群20名）の被験者を日本部分集団とした。日本部分集団の OS の，プラセボ併用群に対する本剤併用群の層別ハザード比は0.717（95%CI：0.307～1.671）であり，ITT 集団の結果と類似していた。また，日

本部分集団の PFS の，プラセボ併用群に対する本剤併用群の HR は0.473（95% CI：0.234～0.956）であり，ITT 集団の結果と類似していた。

以上，GO30081試験で得られた有効性の結果から，日本人を含む進展型小細胞肺癌患者に対して本剤の高い有効性が示されたことより，効能・効果に「治癒切除不能な小細胞肺癌」を設定した。

1.8.1.1.3　効能・効果に関連する使用上の注意の設定理由

(1) 既承認時に化学療法未治療の非小細胞肺癌患者における本剤の臨床試験成績が得られていないことから設定した効能・効果に関連する使用上の注意に関して，対応する適応症を明確にするため，「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して，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。」と設定した。

なお，審査の過程において効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意は，以下の記載となった。

【効能・効果】
○進展型小細胞肺癌

＜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。

1.8.1.2　用法・用量及びその設定理由

1.8.1.2.1　用法・用量

【用法・用量】
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
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。
治癒切除不能な小細胞肺癌
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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1.切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合，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
（省略）		
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0.1 mU/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。
	・ 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。
（省略）		
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。
（省略）		

注）追加，変更箇所に下線を付した。

1.8.1.2.2　用法・用量の設定理由

本剤は，1200 mg/body の3週間間隔投与法の用法・用量での承認を取得している。

今回，GO30081試験で，カルボプラチン + エトポシドと本剤1200 mg/body との併用による3週間間隔投与法の有用性が示されたことから，小細胞肺癌患者に対する用法・用量を別途設定することとした。

GO30081試験で発現した Grade 3以上の有害事象は，プラセボ併用群63.8%（125/196例），本剤併用群67.2%（133/198例）といずれの群も同程度であった。主な有害事象の種類，重症度，重篤度及び発現頻度は，本剤，カルボプラチン，エトポシドの使用経験から予測されるものであり，特異的な有害事象が発現する可能性は低いと考えられ，本剤とカルボプラチン + エトポシドとの併用は忍容性があると考えられた。

以上より，小細胞肺癌患者に対する用法・用量として，「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」とすることが適切と判断した。

1.8.1.2.3　用法・用量に関連する使用上の注意の設定理由

(1)については，対応する適応症ごとに他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合の注意が必要と考え設定した。

(3)については，本薬の「重大な副作用」である下垂体機能障害に含まれる下垂体炎，下垂体機能低下症及び腎機能障害に含まれる腎炎に対して本薬の臨床試験で副作用発現時の管理ガイドラインを定めていたことから，目安として当該事象発現時の処置について追記した。

なお，審査の過程において用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は，以下の記載となった。

【用法・用量】

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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1.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。

2.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。

3.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。

4.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
（省略）		
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。
（省略）		

本申請時に用法・用量に関連する使用上の注意3に含めた下垂体炎，下垂体機能低下症及び腎炎については，本申請後の IMpower150試験に基づく承認時の添付文書に追加された。

1.8.2　使用上の注意の設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【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）。	変更なし
【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	変更なし
【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）。］	変更なし
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	(4)，(5)以外は変更なし (4)はより適切な注意喚起として設定した。 (5)は国内の製造販売後の発現状況を鑑み設定した（自主改訂）。

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ベバシズマブ（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＋ベバシズマブ（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） ＜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）	IMpower133試験（2018年4月24日カットオフデータ）に基づき下線部を追加した。
(1) 重大な副作用 **1)間質性肺疾患**：間質性肺疾患（1.9%）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（3.7%），ALT（GPT）増加（3.9%），Al-P増加（1.6%），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（1.3%），重度の下痢（1.4%）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，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。	IMpower133試験（2018年4月24日カットオフデータ）に基づき下線部を追加・修正した。 15)国内外の臨床試験及び製造販売後の発現状況や欧米における注意喚起状況を鑑み，心筋炎を追加した。 16)国内の製造販売後の発現状況を鑑み，

4)膵炎：膵炎（0.2%）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（6.0%），甲状腺機能亢進症（2.6%），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（0.2%）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（0.3%）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（0.2%），髄膜炎（0.3%）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。 **10)神経障害**：末梢性ニューロパチー（2.8%），ギラン・バレー症候群（0.3%）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（0.5%），腎不全（0.3%），尿細管間質性腎炎（0.3%）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（0.2%）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)心筋炎**：心筋炎（頻度不明[注4)]）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（1.9%）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	Infusion reaction の項にアナフィラキシーを追加した（自主改訂）。

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バシズマブ（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, 錯感覚，不眠症	意識レベルの低下, 感覚鈍麻, 失神
眼			霧視, 眼乾燥, 結膜炎
消化器	悪心，下痢，食欲減退，便秘	嘔吐, 口内炎, 腹痛，口内乾燥	嚥下障害，リパーゼ増加，アミラーゼ増加
循環器			高血圧, 潮紅, 低血圧
呼吸器		咳嗽, 呼吸困難, 気道感染，鼻出血	肺炎，鼻炎，胸水, 口腔咽頭痛, 発声障害, 喀血, 低酸素症，鼻閉
皮膚	発疹，そう痒症	皮膚乾燥，脱毛症，斑状丘疹状皮疹，紅斑	ざ瘡様皮膚炎，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	筋痙縮
泌尿器			高クレアチニン血症, 蛋白尿, 尿路感染
血液	貧血，血小板減少	好中球減少，白血球減少，リンパ球減少	
代謝		低マグネシウム血症，低ナトリウム血症, 脱水, 低カリウム血症，低アルブミン血症	高血糖，血中甲状腺刺激ホルモン増加，低リン酸血症，高カリウム血症，低カルシウム血症

IMpower133試験（2018年4月24日カットオフデータ）及び本剤のCDSに基づき下線部を追加・修正した。

その他	疲労，無力症，発熱	体重減少，倦怠感, 浮腫, インフルエンザ様疾患, 悪寒, 粘膜の炎症	過敏症, 腫脹, 疼痛, 胸痛, 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 試験及び IMpower133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。	変更なし
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。］	変更なし
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。］	変更なし
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 μm 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。	変更なし
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50 mg/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。	変更なし

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1[注1)]ヒト化モノクローナル抗体

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

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
用法・用量追加	2018年12月
国際誕生	2016年5月

CHUGAI
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】

○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

○進展型小細胞肺癌

＜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。

【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

カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1.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。

2.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。

3.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。

4.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もしくは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もしくはALTが基	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

	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	
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。
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0.1 mU/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。
	• 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ベバシズマブ（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＋ベバシズマブ（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）

＜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）

(1)重大な副作用

1)間質性肺疾患：間質性肺疾患（1.9%）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（3.7%）、ALT（GPT）増加（3.9%）、Al-P増加（1.6%）、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（1.3%）、重度の下痢（1.4%）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、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（0.2%）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（6.0%）、甲状腺機能亢進症（2.6%）、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（0.2%）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（0.3%）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（0.2%）、髄膜炎（0.3%）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。

10)神経障害：末梢性ニューロパチー（2.8%）、ギラン・バレー症候群（0.3%）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（0.5%）、腎不全（0.3%）、尿細管間質性腎炎（0.3%）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（0.2%）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)心筋炎：心筋炎（頻度不明[注4)]）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（1.9%）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。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バシズマブ（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、錯感覚、不眠症	意識レベルの低下、感覚鈍麻、失神
眼			霧視、眼乾燥、結膜炎
消化器	悪心、下痢、食欲減退、便秘	嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥	嚥下障害、リパーゼ増加、アミラーゼ増加
循環器			高血圧、潮紅、低血圧
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、気道感染、鼻出血	肺炎、鼻炎、胸水、口腔咽頭痛、発声障害、喀血、低酸素症、鼻閉
皮膚	発疹、そう痒症	皮膚乾燥、脱毛症、斑状丘疹状皮疹、紅斑	ざ瘡様皮膚炎、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	筋痙縮
泌尿器			高クレアチニン血症、蛋白尿、尿路感染
血液	貧血、血小板減少	好中球減少、白血球減少、リンパ球減少	
代謝		低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症	高血糖、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低リン酸血症、高カリウム血症、低カルシウム血症
その他	疲労、無力症、発熱	体重減少、倦怠感、浮腫、インフルエンザ様疾患、悪寒、粘膜の炎症	過敏症、腫脹、疼痛、胸痛、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試験及びIMpower133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0.22 μm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50 mg/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】

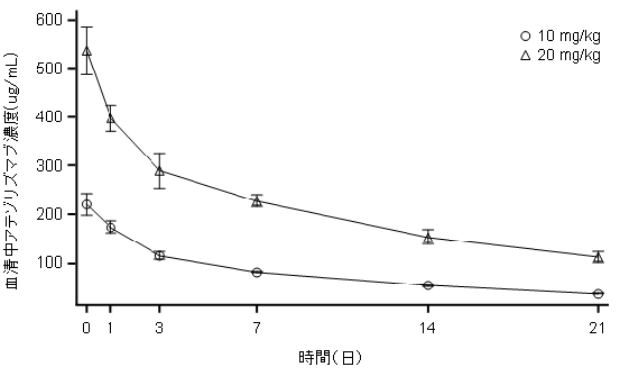
1. 血中濃度

(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20 mg/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：1200 mg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

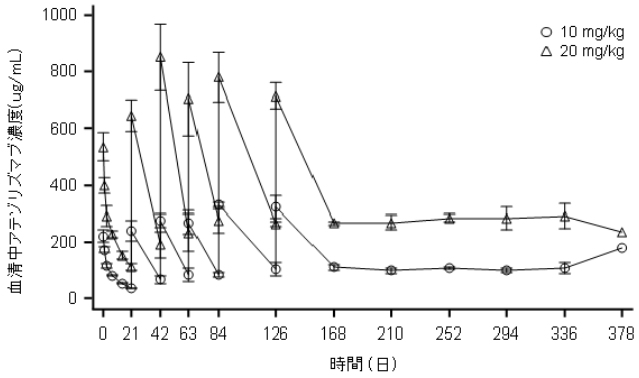
*C_{max}：初回投与時（Cycle 1 Day 1）の投与後 30 分の採血

(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 20 mg/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：1200 mg 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 1200 mg 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】

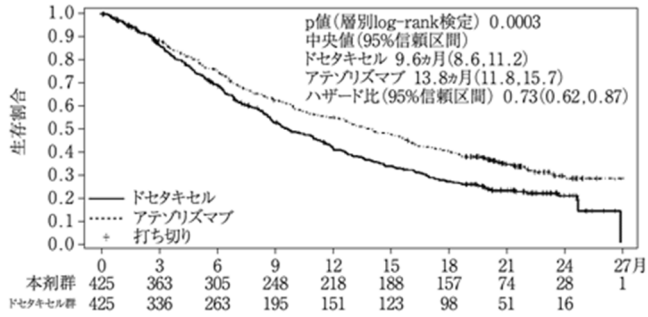
＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

1. 国際共同第 III 相臨床試験（OAK 試験）[3)]

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 1200 mg 又はドセタキセル 75 mg/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）



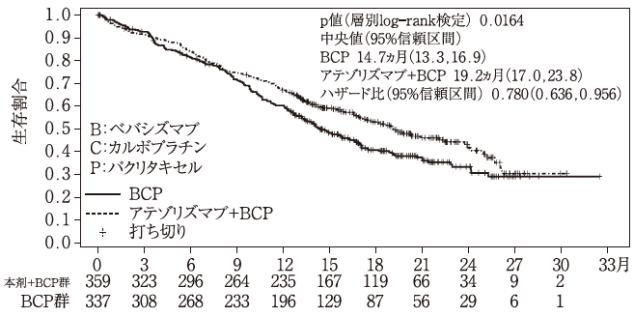
2. 国際共同第 III 相臨床試験（IMpower150 試験）[4)]

化学療法歴のない[注 8)]、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 1202 例（日本人 93 例を含む）を対象に、本剤 1200 mg 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＋ベバシズマブ（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＋ベバシズマブ（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 1200 mg、カルボプラチン AUC 6、パクリタキセル 200 mg/m²、ベバシズマブ（遺伝子組換え）15 mg/kg を 3 週間間隔で 4 又は 6 サイクル投与後、本剤及びベバシズマブ（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）



＜進展型小細胞肺癌＞

3. 国際共同第 I/III 相臨床試験（IMpower133 試験）[5)]

化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者[注 10)]403 例（日本人 42 例

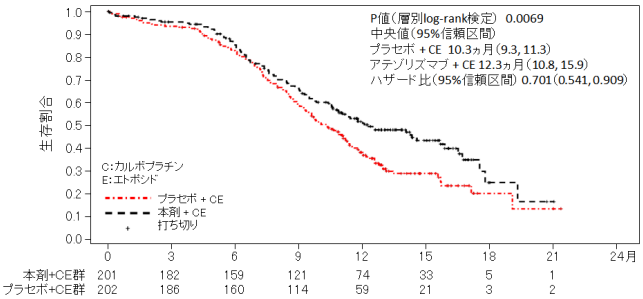
を含む）を対象に、本剤 1200 mg とカルボプラチン+エトポシドの併用療法（本剤群、201 例）の 3 週間間隔投与の有効性及び安全性をプラセボとカルボプラチン+エトポシドの併用療法（プラセボ群、202 例）と比較する第Ⅰ/Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注11)]。

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 10）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化学放射線療法（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 11）本剤 1200 mg（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 100 mg/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 1200 mg（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）



【薬効薬理】[6, 7)]

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（$C_{2191}H_{3362}N_{580}O_{665}S_{15}$）
L鎖（$C_{1032}H_{1593}N_{273}O_{334}S_{6}$）

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）Socinski MA et al.: N Engl J Med, 378: 2288, 2018（IMpower150 試験）

5）Horn L et al.: N Engl J Med, 379: 2220, 2018（IMpower133 試験）

6）社内資料：*In vitro* 結合性及び結合阻害活性の評価

7）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

テセントリク点滴静注1200 mg
（アテゾリズマブ（遺伝子組換え））
［小細胞肺癌］

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

中外製薬株式会社

目次

頁

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現　行）

化学名・別名	アテゾリズマブは，ヒトプログラム細胞死リガンド1（PD-L1）に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，ヒト及びマウス抗体由来の相補性決定部，並びにヒト IgG1のフレームワーク部及び定常部からなり，H 鎖の298番目のアミノ酸残基が Ala に置換されている。アテゾリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アテゾリズマブは，448個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2本で構成されるタンパク質である。 別名 アテゾリズマブ（遺伝子組換え）及びその製剤
構　造　式	別紙のとおり
効能・効果	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
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** カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）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。
劇薬等の指定	生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：アテゾリズマブ（遺伝子組換え） 製剤：テセントリク点滴静注1200 mg（1バイアル（20.0 mL）中アテゾリズマブ（遺伝子組換え）1200 mg 含有）

毒　　性

【急性】

	動物種	静脈内
概略の致死量（mg/kg）	マウス♀	>50[a)]
	カニクイザル♂・♀	>50[a)]

[a)] 急性毒性は，マウス及びカニクイザルを用いた亜急性毒性試験の初回投与時の成績により評価した。

【亜急性】

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/週）	無毒性量（mg/kg/週）	主な所見
マウス	2週間	静脈内	10, 50（C57BL/6） 50（CD-1）	－	・C57BL/6マウスの10及び50 mg/kg/週で坐骨神経病変（ニューロパチー），CD-1マウスの50 mg/kg/週で異常なし。
カニクイザル	8週間	静脈内，皮下	5, 15, 50（静脈内） 15, 50（皮下）	5（静脈内）	・15及び50 mg/kg/週で全身諸器官の動脈炎/動脈周囲炎。12週間の休薬期間終了時に動脈炎/動脈周囲炎は認められなかった。

－：非 GLP 試験の参考資料であり，無毒性量は求めていない。

毒　　性

【慢性】

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/週）	無毒性量（mg/kg/週）	主な所見
カニクイザル	26週間	静脈内	5, 15, 50	5	・15及び50 mg/kg/週で全身諸器官の動脈炎/動脈周囲炎，50 mg/kg/週の雌で月経周期異常及び卵巣での新生黄体欠如。13週間の休薬期間終了時に動脈炎/動脈周囲炎は認められず，月経周期及び卵巣の異常は回復した。

副　作　用	**切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌** 国内外で実施した国際共同第Ⅲ相臨床試験の OAK 試験のうち本剤が投与された被験者及び IMpower150 試験の本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え））が投与された被験者の 1002 例中 676 例（67.5%）に副作用が発現した。 試験全体 副作用　例数 疲労　151 下痢　112 悪心　106 食欲減退　93 発疹　92　等 試験全体 臨床検査値異常　例数 血小板減少　47 ALT(GPT)増加　43 AST(GOT)増加　42 体重減少　37 好中球減少　28　等
会　　社	中外製薬株式会社　製剤：輸入

（変　更）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 進展型小細胞肺癌
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** カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	**切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌** **進展型小細胞肺癌** 国内外で実施した非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験のOAK 試験のうち本剤が投与された被験者及び IMpower150 試験のうち本剤と抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え））が投与された被験者及び小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ／Ⅲ相臨床試験の IMpower133 試験のうち本剤が投与された被験者の 1200 例中 804 例（67.0%）に副作用が発現した。 試験全体 副作用　例数 疲労　175 悪心　124 下痢　124 食欲減退　115 発疹　104　等 試験全体 臨床検査値異常　例数 血小板減少　66 好中球減少　51 ALT(GPT)増加　47 AST(GOT)増加　44 体重減少　41　等

会　　社	

（下線部：変更箇所）

別紙
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



H鎖E1：部分的ピログルタミン酸；H鎖K448：部分的プロセシング
L 鎖 C214‐H 鎖 C221，H 鎖 C227‐H 鎖 C227，H 鎖 C230‐H 鎖 C230：ジスルフィド結合

テセントリク点滴静注1200 mg
（アテゾリズマブ（遺伝子組換え））
［小細胞肺癌］

第1部　（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

中外製薬株式会社

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.-資料番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	社内資料	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ有無
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1	[redacted]	薬物動態解析報告書（CTD用解析：GO30081試験：IMpower133試験）	－	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	[redacted]	Pharmacokinetics of Atezolizumab (PD-L1 inhibitor) in Combination with Carboplatin + Etoposide in Patients with Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer - IMpower133 Phase I/III Study	－	海外	社内資料	評価	無
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	[redacted]	A Phase I/III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of carboplatin plus etoposide with or without atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with untreated extensive-stage small cell lung cancer.	First patient randomized: 06 June 2016 Last patient randomized: 31 May 2017 Data cut-off: 24 April 2018	海外及び国内	社内資料	評価	無
5.3.5.1-2	[redacted]	Statistical Analysis Report GO30081 (IMpower133)	First patient randomized: 06 June 2016 Last patient randomized: 31 May 2017 Data cut-off: 24 April 2018	国内	社内資料	評価	無

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別	申請電子データ有無
5.3.5.1-3	—	Corrections to Primary CSR GO30081	First patient randomized: 06 June 2016 Last patient randomized: 31 May 2017 Data cut-off: 24 April 2018	海外及び国内	社内資料	評価	無
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	—	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report 1086030　& テセントリク安全性定期報告	18 November 2017 to 17 May 2018	海外	社内資料	参考	無
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1　症例一覧表							
5.3.7.1-1		症例一覧表（GO30081）	—	海外及び国内	社内資料	評価	無
5.3.7.2　有害事象一覧表							
5.3.7.2-1		有害事象一覧表（GO30081）	—	海外及び国内	社内資料	評価	無
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表							
5.3.7.3-1		重篤な有害事象一覧表（GO30081）	—	海外及び国内	社内資料	評価	無
5.3.7.4　臨床検査値異常一覧表							
5.3.7.4-1		臨床検査値異常一覧表（GO30081）	—	海外及び国内	社内資料	評価	無
5.3.7.5　臨床検査値変動図							
5.3.7.5-1		臨床検査値変動図（GO30081）	—	海外及び国内	社内資料	評価	無

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-1 （添付なし）	International Agency for Research on Cancer.	Globocan 2018 Cancer incidence and mortality statistics worldwide and by region.	Available from : http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf	2.5 1)
5.4-2 （添付なし）	国立がん研究センターがん対策情報センター.	2017年のがん統計予測.	Available from : https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2017/cancer_statistics_2017.pdf	2.5 2)
5.4-3	Sawabata N, Asamura H, Goya T, Mori M, Nakanishi Y, Eguchi K, et al.	Japanese Lung Cancer Registry Study: first prospective enrollment of a large number of surgical and nonsurgical cases in 2002.	J Thorac Oncol. 2010;5(9):1369-75.	2.5 3)
5.4-4	Kinoshita FL, Ito Y, Nakayama T.	Trends in Lung Cancer Incidence Rates by Histological Type in 1975-2008: A Population-Based Study in Osaka, Japan.	J Epidemiol. 2016;26(11):579-86.	2.5 4)
5.4-5	Morita T.	A Statistical Study of Lung Cancer in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan, from 1958 to 1997, with Reference to Time Trends of Lung Cancer in the World.	Jpn J Cancer Res. 2002;93(1):15-23.	2.5 5)
5.4-6	Nakamura K, Ukawa S, Okada E, Hirata M, Nagai A, Yamagata Z, et al.	Characteristics and prognosis of Japanese male and female lung cancer patients: The BioBank Japan Project.	J Epidemiol. 2017;27(3S):S49-S57.	2.5 6)
5.4-7	Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al.	Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database.	J Clin Oncol. 2006;24(28):4539-44.	2.5 7)

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-8	Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K, Reck M, Szczesna A, et al.	Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer.	J Clin Oncol. 2009;27(28):4787-92.	2.5 8)
5.4-9	Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP.	Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects.	Eur Respir J. 2010;35(1):202-15.	2.5 9)
5.4-10	Schabath MB, Nguyen A, Wilson P, Sommerer KR, Thompson ZJ, Chiappori AA.	Temporal trends from 1986 to 2008 in overall survival of small cell lung cancer patients.	Lung Cancer. 2014;86(1):14-21.	2.5 10)
5.4-11	National Comperhensive Cancer Network.	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Small Cell Lung Cancer. Version 2. 2018.	Available from : https://www.nccn.org/	2.5 11)
5.4-12	Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E.	Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi99-105.	2.5 12)
5.4-13 （添付なし）	日本肺癌学会.	EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2017年版.	Available from : https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3	2.5 13)
5.4-14	Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, et al.	Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702.	Br J Cancer. 2007;97(2):162-9.	2.5 14)
5.4-15	Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al.	Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data.	J Clin Oncol. 2012;30(14):1692-8.	2.5 15)

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-16	Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP.	Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.	Chest. 2013;143(5 Suppl):e400S-e419S.	2.5 16)
5.4-17	Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Cherng NC, Cohen HJ, et al.	Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group.	J Clin Oncol. 1992;10(2):282- 91.	2.5 17)
5.4-18	Pujol JL, Daurès JP, Rivière A, Quoix E, Westeel V, Quantin X, et al.	Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study.	J Natl Cancer Inst. 2001;93(4):300-8.	2.5 18)
5.4-19	Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al.	Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer.	N Engl J Med. 2002;346(2):85-91.	2.5 19)
5.4-20	Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z, Tomova A, Tzekova V, Crofts TE, et al.	Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small-cell lung cancer.	J Clin Oncol. 2006;24(13):2044-51.	2.5 20)
5.4-21	Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T, et al.	Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer.	J Clin Oncol. 2006;24(13):2038-43.	2.5 21)

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-22	Rudin CM, Salgia R, Wang X, Hodgson LD, Masters GA, Green M, et al.	Randomized phase II study of carboplatin and etoposide with or without the bcl-2 antisense oligonucleotide oblimersen for extensive-stage small-cell lung cancer: CALGB 30103.	J Clin Oncol. 2008;26(6):870-6.	2.5 22)
5.4-23	Nagel S, Kellner O, Engel-Riedel W, Guetz S, Schumann C, Gieseler F, et al.	Addition of darbepoetin alfa to dose-dense chemotherapy: results from a randomized phase II trial in small-cell lung cancer patients receiving carboplatin plus etoposide.	Clin Lung Cancer. 2011;12(1):62-9.	2.5 23)
5.4-24	Schmittel A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, Martus P, Gauler TC, Kaufmann C, et al.	A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer.	Ann Oncol. 2011;22(8):1798-804.	2.5 24)
5.4-25	Ye Y, Li A, Liu L, Yao B.	A group sequential Holm procedure with multiple primary endpoints.	Stat Med. 2013;32(7):1112-24.	2.7.3 1)
5.4-26	Liu SV, Camidge DR, Gettinger SN, Giaccone G, Heist RS, Hodi FS, et al.	Long-term survival follow-up of atezolizumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer.	Eur J Cancer. 2018;101:114-22.	2.7.3 2)

提出すべき資料がない項目リスト

第1部（モジュール1）	申請書等行政情報及び添付文書に関する情報	
	1.9	一般的名称に係る文書
	1.13.2	治験相談記録（写）
	1.13.4	その他の資料
	1.13.5	eCTDの形式に関する留意事項等
第2部（モジュール2）	CTDの概要（サマリー）	
	2.3	品質に関する概括資料
	2.4	非臨床試験の概括評価
	2.6	非臨床試験の概要文及び概要表
第3部（モジュール3）	品質に関する文書	
第4部（モジュール4）	非臨床試験報告書	
第5部（モジュール5）	臨床試験報告書	
	5.3.1	生物薬剤学試験報告書
	5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
	5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
	5.3.5.2	非対照試験報告書
	5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
	5.3.5.4	その他の臨床試験報告書