

医療関係者各位

テセントリク・アバスチン肝細胞癌適正使用検討委員会

テセントリク®点滴静注・アバスチン®点滴静注用 適正使用のお願い(肝細胞癌)

2020年9月25日、抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1ヒト化モノクローナル抗体である「テセントリク®点滴静注」[一般的名称:アテゾリズマブ(遺伝子組換え)]及び抗悪性腫瘍剤／抗VEGFヒト化モノクローナル抗体である「アバスチン®点滴静注用」[一般的名称:ベバシズマブ(遺伝子組換え)]は、「切除不能な肝細胞癌」にて効能又は効果の追加承認を取得しました。

本剤は、日本を含む国際共同第III相臨床試験(IMbrave150試験)により切除不能な肝細胞癌に対する有効性及び安全性が確認されています。

医療関係者各位におかれましては、本剤の添付文書、最適使用推進ガイドライン、下記初回投与前チェックリストを含む最適使用ガイド等をご確認いただき、適正使用へのご協力をお願い致します。

【添付文書情報(一部抜粋)】**【効能又は効果】****(テセントリク®点滴静注・アバスチン®点滴静注用 共通)**

切除不能な肝細胞癌

【効能又は効果に関連する注意】**(テセントリク®点滴静注・アバスチン®点滴静注用 共通)**

1. 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

2. 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「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。

【用法及び用量】【用法及び用量に関連する注意】**(テセントリク®点滴静注 1200mg)**

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。

- 本剤投与により副作用が発現した場合には、添付文書にある基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

(アバスチン®点滴静注用 100mg/4mL・400mg/16mL)

アテゾリズマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはベバシズマブ(遺伝子組換え)として1回15mg/kg(体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

- 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 初回投与時は90分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。

テセントリク+アバスチン投与前チェックシート

の場合、テセントリク、アバスチンの投与を回避してください

の場合、「リスク/ベネフィット評価」を行った上、テセントリク、アバスチンの投与をご判断ください

【効能又は効果に関連する注意】

診断名	<input type="checkbox"/> 切除不能な肝細胞癌	<input type="checkbox"/> その他	テセントリクとアバスチンの併用投与の適応は「切除不能な肝細胞癌」です。
-----	------------------------------------	------------------------------	-------------------------------------

【禁忌、特定の背景を有する患者に関する注意】

テセントリク又はアバスチンの成分に対し過敏症の既往歴がある	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。
喀血（2.5mL以上の鮮血の喀血）の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。
自己免疫疾患の合併、又は慢性的もしくは再発性の自己免疫疾患の既往歴がある	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがあります。
間質性肺疾患がある、又はその既往歴がある	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。
消化管など腹腔内の炎症を合併している	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	消化管穿孔があらわれるおそれがあります。
大きな手術の術創が治癒していない	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	臨床試験において、大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はありません。創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創し開（創離開）・術後出血等の合併症があらわれることがありますので、投与開始を延期してください。
（局所療法等含む）手術の術創が治癒していない	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがあります。
脳転移を有する	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	脳出血が発現するおそれがあります。
先天性出血素因・凝固系異常がある	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	出血が発現するおそれがあります。
血栓塞栓症の既往がある	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などが発現するおそれがあります。
糖尿病である	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがあります。
高血圧である	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	高血圧が悪化するおそれがあります。
うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患がある	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがあります。

【投与開始前の検査】特に注意を要する検査として以下の検査があります

肝機能検査 (AST、ALT、Al-P、γ-GTP、ビリルビン等)	<input type="checkbox"/> 済	<input type="checkbox"/> 未	肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、投与開始前に肝機能検査を実施してください。
内分泌機能検査 (TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等)	<input type="checkbox"/> 済	<input type="checkbox"/> 未	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、投与開始前に内分泌機能検査を実施してください。
食道胃十二指腸内視鏡検査	<input type="checkbox"/> 済	<input type="checkbox"/> 未	臨床試験においては、投与開始前（6か月以内）の内視鏡検査の実施を必須としていました。 特に、肝硬変を伴う場合又は肝硬変が疑われ、食道、胃静脈瘤の合併のリスクが高い場合（肝硬度 $\geq 20\text{kPa}$ *かつ血小板 ≤ 15 万の場合、F2：連珠上の中等度の静脈瘤、F3：結節状または腫瘤状の静脈瘤、RC：赤色所見あり）には、上部消化管内視鏡検査を行い、食道胃静脈瘤の有無を確認し静脈瘤がある場合は硬化療法や結紮術等の予防的処置を実施の上、投与を検討ください。 * Transient elastography(TE)による測定値
Child-Pugh分類	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B、C	第Ⅲ相臨床試験においては、Child-Pugh A 以外は対象外としていました。

【高齢者、妊婦、産婦、授乳婦、小児等の患者への投与】

高齢者である	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	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、患者の状態十分に観察しながら慎重に投与してください。 海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者でアバスチン投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められました。
妊婦又は妊娠可能な女性である	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。 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を原則としますが、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してください。 妊娠する可能性のある女性には、テセントリクとアバスチンの併用投与中及び最終投与後一定期間（目安として6か月）は、適切な避妊法を用いるよう指導してください。 [テセントリクを用いた生殖発生毒性試験は実施されていません。テセントリクとアバスチンを投与すると、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ります。また、ヒトIgGは胎盤を通過することが知られており、テセントリクは母体から胎児へ移行する可能性があります。] [アバスチンを投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されています。また、アバスチンをウサギ（器管形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められました。]
授乳婦である	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させてください。 [テセントリク、アバスチンのヒト乳汁中への移行性については不明ですが、ヒトIgGはヒト乳汁中に排出されることが報告されています。]
小児等である	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	安全性は確立していません。【使用経験がありません。】

不明な点等につきましては、製造販売元である中外製薬株式会社の医薬情報担当者又は下記窓口へお問い合わせください。

【中外製薬 医薬情報問い合わせ窓口】

0120-189-706（医療関係者向け）

受付時間：9:00～17:30（土・日・休日ならびに当社休日を除く）

※ なお、上記時間帯以外は緊急時対応となりますが、同一番号で承ります。

<https://chugai-pharm.jp/inquiry/product-material/>

【テセントリク・アバスチン肝細胞癌適正使用検討委員会】
近畿大学医学部消化器内科 主任教授 工藤 正俊 先生
国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科長 池田 公史 先生