

使用上の注意改訂のお知らせ

2021年11月

製造販売元

中外製薬株式会社

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1^{注1)}ヒト化モノクローナル抗体
アテゾリズマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注2)}

テセントリク[®]点滴静注 840mg

テセントリク[®]点滴静注 1200mg

TECENTRIQ[®] for Intravenous Infusion

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

このたび標記製品の「使用上の注意」を改訂しましたのでお知らせいたします。

今後のご使用に際しましては本内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、「独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ」(<https://www.pmda.go.jp/>)に電子化された添付文書及び医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されます。

I. 改訂の概要

テセントリク点滴静注840mg、テセントリク点滴静注1200mg

改訂項目	改訂概要	改訂理由
8. 重要な基本的注意	「硬化性胆管炎」を追記しました。	薬生安通知
11. 副作用 11.1 重大な副作用		
8. 重要な基本的注意	「肝炎」を追記しました。	自主改訂

Ⅱ. 改訂内容

改 訂 後（下線 部：改訂）	改 訂 前
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1～8.2 （略） 8.3 肝機能障害、<u>肝炎</u>、<u>硬化性胆管炎</u>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。[11.1.2参照] 8.4～8.10 （略） 11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 （略） 11.1.2 <u>肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎</u> AST増加（5.5%）、ALT増加（5.5%）、Al-P増加（1.9%）、γ-GTP増加（0.8%）、ビリルビン増加（1.4%）等を伴う肝機能障害、肝炎（0.8%）、<u>硬化性胆管炎（頻度不明）</u>があらわれることがある。[8.3参照] 11.1.3～11.1.18 （略）	8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1～8.2 （略） 8.3 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。[11.1.2参照] 8.4～8.10 （略） 11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 （略） 11.1.2 肝機能障害、肝炎 AST増加（5.5%）、ALT増加（5.5%）、Al-P増加（1.9%）、γ-GTP増加（0.8%）、ビリルビン増加（1.4%）等を伴う肝機能障害、肝炎（0.8%）があらわれることがある。[8.3参照] 11.1.3～11.1.18 （略）

Ⅲ. 改訂理由

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（令和3年11月16日付）に基づく改訂

○「重要な基本的注意」「重大な副作用」に「硬化性胆管炎」を追記しました。

国内の市販後において、本剤との因果関係が否定できない症例が集積されたことから「重要な基本的注意」ならびに「重大な副作用」に追記しました。

次ページ以降に「硬化性胆管炎」の症例概要を掲載しましたのでご参照ください。

自主改訂

○「重要な基本的注意」に「肝炎」を追記しました。

添付文書全体の整合性の観点から、「重要な基本的注意」に「肝炎」を追記しました。

症例概要

【硬化性胆管炎】：国内報告①

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 80代	肺腺癌 (なし)	1200mg× 1回	硬化性胆管炎 原疾患：肺腺癌 (StageIV) 転移部位：胸膜 PS：1 前治療：カルボプラチン、ペメトレキセド、ベバシズマブ 既往歴：白内障	
			投与開始日 (投与終了日)	2nd lineとして、入院にて本剤投与(以降、本剤の投与なし)。
			投与7日後	上腹部痛出現も超音波や採血で異常所見なく経過観察。
			13日後	腹痛再燃なく退院。
			17日後	この頃から食後の上腹部痛・食欲低下を認める。
			19日後	来院。採血で肝胆道系酵素上昇。造影CTで胆嚢炎・胆管炎が疑われたが、本人希望により抗生剤施行後帰宅。薬剤性肝障害(最悪時Grade:3)発現。 【造影CT 結果】 胆嚢腫大・胆管壁肥厚を認め炎症性変化が疑われる。胆石や胆嚢腫瘍は明らかではない。胆管拡張は軽度だが、胆管壁の肥厚あり、動脈相では胆管に沿って肝実質の淡い造影効果を認め胆管炎が示唆される。結石や腫瘍性病変は明らかではない。
			20日後	症状改善なく再診。呼吸器内科から消化器内科に転診。身体所見、各種検査の結果 (AST、ALT、CRP、γ-GTP、ALP値の増加)より胆嚢炎・胆管炎として呼吸器内科にて入院加療。抗生剤を投与開始。
			26日後	絶食、補液、抗生剤加療で炎症反応改善傾向だったが、肝胆道系酵素が持続的に上昇傾向を認めたため、薬剤性肝障害を疑い、再度呼吸器内科から消化器内科に転診。
			28日後	消化器内科転科。体温36.3℃。腹部理学所見に異常なし。磁気共鳴胆道膵管造影、肝生検を実施。原発性硬化性胆管炎を疑い、ウルソデオキシコール酸 300mg/日、肝臓疾患用剤40mLでの保存加療を施行。3日ほど様子を見たが改善傾向なし。 【磁気共鳴胆道膵管造影 結果】 胆管壁肥厚、左右肝内胆管の狭窄と拡張、beaded appearanceを認め、原発性硬化性胆管炎として矛盾しない所見。胆嚢底部の限局性壁肥厚は小嚢胞性変化を伴い、膵筋腫症が示唆された。膵には異常所見なし。 【肝生検 結果】 門脈域にリンパ球を主体とした、少数の好酸球、好中球を交える中程度の炎症細胞浸潤を認めた。細胞浸潤がごくわずかに小葉内に及んだ部分もあるが、肝細胞はごくわずかな脂肪変性を除きほぼ保たれ、線維化もなし。
			33日後	プレドニゾロン 50mg(体重1mg/kg換算)投与開始(9日間継続)。
			36日後	プレドニゾロン開始後3日目のデータとして肝胆道系酵素の改善なかった。プレドニゾロン継続。
			39日後	採血では肝胆道系酵素やや低下認め、プレドニゾロンに対する反応性がみられたと判断。
			41日後	肝胆道系酵素の値が増悪し、プレドニゾロンの効果よりも副作用のリスクが高いと判断し、プレドニゾロン減量の方針とした。
			42日後	プレドニゾロン30mg/日に減量、以後5日間投与ごとに5mgずつ減量。
			47日後	ステロイドの反応性が乏しかったため、ウルソデオキシコール酸を600mg/日へ増量、その後900mgと増量し継続。経過中明らかな腹痛の増悪もなし。

		53日後	磁気共鳴胆道膵管造影を実施。 【磁気共鳴胆道膵管造影 結果】 motion artifactにより肝内胆管描出不良、左右肝内胆管の軽度口径不整は変わらず。下部胆管に低信号構造あり胆泥か胆石の可能性を指摘。
		54日後	ベザフィブラート400mg/日を投与開始。
		56日後	この頃より肝胆道系酵素の改善傾向を認めた。プレドニゾロンは漸減を継続。
		68日後	採血上炎症反応軽度上昇も、肝胆道系酵素改善傾向。本人希望もあり退院。確定診断には至っていないが、以降外来でプレドニゾロン10mg/日の維持用量投与継続中。
		81日後	磁気共鳴胆道膵管造影を実施。以降外来での肝胆道系酵素は改善傾向を認めるものの高値が続いている。 【磁気共鳴胆道膵管造影 結果】 肝内胆管の数珠状口径不整が見られ、前回よりやや進行しているが、総胆管に明らかな異常は認めない。他、新たな所見は認めない。
併用薬：総合感冒薬剤			

臨床検査値：

	投与 1日前	投与 6日後	9日後	13日後	19日後	26日後	27日後	34日後	41日後	56日後	134日後
総ビリルビン (mg/dL)	0.54	0.47	0.20	0.21	0.43	0.47	0.56	0.61	1.37	1.18	1.96
AL-P (IU)	165	204	195	283	929	1741	1774	2347	1818	1041	985
AST (IU)	26	22	23	41	86	215	186	206	181	135	60
ALT (IU)	18	12	11	28	75	168	200	315	434	355	70
γ -GTP (IU)	22	25	24	54	274	780	808	819	1481	1162	690
CRP (mg/dL)	-	1.57	1.66	2.36	5.50	1.77	4.76	3.12	0.86	0.72	-
LDH (IU)	-	251	230	221	261	319	275	295	285	210	-
抗ミトコンドリア抗体	-	-	-	-	-	-	<20倍	-	-	-	-
平滑筋抗体	-	-	-	-	-	-	<20倍	-	-	-	-
IgG4 (mg/dL)	-	-	-	-	-	-	27.0	-	-	-	-

【硬化性胆管炎】：国内報告②

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 70代	肺腺癌 (高血圧) (高脂血症) (骨粗鬆症)	1200mg× 1回／3週	硬化性胆管炎 原疾患：原発性肺癌（StageⅢA） 転移部位：無 PS：0 前治療：1次治療：カルボプラチン、パクリタキセル、2次治療：ペメトレキセド	
			投与開始日	本剤投与(1200mg×1回/3週)。
			投与267日後 (投与終了日)	本剤投与(13コース目)。
			288日後	定期採血でAST、ALT上昇を認めたため予定していた本剤の投与を中止。肝炎ウイルス、抗核抗体は陰性でありIgG4値も基準内であった。腹部CTやエコーでは肝内腫瘍影や胆管拡張はなく、薬剤性肝障害として肝庇護薬の投与を開始した。
			289日後	悪心を訴えて入院。その後ウルソデオキシコール酸、肝臓疾患用剤を投与し経過をみたが改善なし。
			297日後	退院。
			315日後	その後も改善乏しく肝生検施行。 【肝生検 結果】 超音波ガイド下針生検を実施し、胆汁生検の組織病理学的所見により、胆管周囲の輪状線維症および炎症性細胞浸潤が確認された。
			321日後	病理で硬化性胆管炎と診断。本剤による免疫関連有害事象と考えプレドニゾロン30mg/day内服を開始。
			324日後	肝胆道系酸素の低下を認めその後正常化へ。ステロイドは漸減し、継続。硬化性胆管炎は軽快。
併用薬：アトルバスタチンカルシウム水和物、エソメプラゾールマグネシウム水和物、カルシトリオール				

臨床検査値：

	投与開始日	投与127日後	267日後	288日後	309日後	321日後	324日後
総ビリルビン (mg/dL)	0.5	0.6	0.6	1.9	3.4	2.4	1.4
AL-P (IU)	285	-	-	2837	1955	1404	1145
AST (IU)	22	21	44	180	311	107	68
ALT (IU)	13	15	29	229	239	90	76
γ-GTP (IU)	12	11	78	870	464	328	306
CRP (mg/dL)	0.42	0.20	3.56	4.36	3.98	3.79	1.58
LDH (IU)	174	151	174	285	265	196	199

【硬化性胆管炎】：国内報告③

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 60代	肺腺癌 (なし)	1200mg× 1回／3週	硬化性胆管炎 原疾患：肺腺癌 転移部位：脳転移 PS：－ 前治療：－ 既往歴：喘息、脂質異常症	
			投与開始日	左上葉肺腺癌、脳転移にて化学療法開始(本剤＋ベバシズマブ＋パクリタキセル＋カルボプラチン)
			投与66日後 (投与終了日)	本剤投与(4コース目)
			87日後	化学療法投与予定であったが、PS低下のため中止。
			106日後	腹痛・嘔吐を主訴に救急受診。肝胆道系酵素の著明な上昇あり。硬化性胆管炎が発現。精査・加療目的に入院。
			121日後	肝生検でCD8陽性リンパ球の発現など特徴的な所見を認めたことおよび投与歴より、本剤による免疫関連有害事象（irAE）硬化性胆管炎の診断となり、ステロイド治療の方針となる。
			122日後	プレドニゾロン静注50mg/日開始。
			136日後	プレドニゾロン静注40mg/日に減量。
			143日後	プレドニゾロン30mg/日に減量し、内服薬に変更。
			145日後	硬化性胆管炎軽快退院。
併用薬：ベバシズマブ、パクリタキセル、カルボプラチン、アセトアミノフェン、デュロキセチン塩酸塩、ランソプラゾール、アムロジピンベシル酸塩、スボレキサント				

臨床検査値：

	投与106日後	122日後	127日後	130日後	134日後	144日後
AL-P (IU)	1355	1414	835	622	500	452
AST (IU)	176	79	24	22	19	30
ALT (IU)	125	57	34	25	25	62
γ-GTP (IU)	580	490	328	259	198	169
LDH (IU)	247	130	103	127	114	145

お問い合わせ先

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

受付時間 9:00-17:30(土日祝、弊社休日を除く)

製品窓口 0120-189-706
<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