



發行人：沈 孟 儒
總編輯：鄭 靜 蘭
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06) 2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

新藥介紹：Atezolizumab

彭梓揚、陳彥亨

前言

免疫療法是一種藉由人體自身的免疫系統去辨識和殺害癌細胞的治療方法。腫瘤細胞上表現之程序性細胞死亡配體 1 (PD-L1) 可抑制病人的抗腫瘤免疫反應。腫瘤細胞的 PD-L1 與 T 細胞之程序性細胞死亡受體 (PD-1) 及抗原呈現細胞上的 B7.1 受體結合來抑制細胞毒性 T 細胞的活性、T 細胞增生與細胞激素製造。Atezolizumab 是一種單株抗體，與 PD-L1 結合而阻斷其與 PD-1 和 B7.1 (costimulatory molecule, CD80) 受體的交互作用，避免抗腫瘤免疫反應失效，造成腫瘤生長減少。

藥品特性

Atezolizumab (Tecentriq[®], 癌自禦) 是一種單株抗體，會與 PD-L1 結合，阻斷 PD-L1 與 PD-1 及 B7.1 的受體結合，而活化抗腫瘤免疫反應，造成腫瘤生長減少。圖一為免疫檢查點抑制劑的作用機轉，當 PD-L1 與 PD-1 結合時，會抑制 T 細胞殺害癌細胞 (圖一 A)；當 PD-L1 或 PD-1 被阻斷時，會使 T 細胞啟動機制並殺害癌細胞 (圖一 B)。

療效方面：1. 泌尿道上皮癌：IMvigor210 (cohort 1) 試驗中，PD-L1 表現 $\geq 5\%$ 無法耐受 cisplatin 的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌之病人，與 PD-L1 表現 $< 5\%$ 之病人，兩組病人皆接受 atezolizumab 單獨治療直到無法耐受毒性或是疾病惡化，ORR 分別為 28.1% 和 21.8%，PD-L1 表現 $\geq 5\%$ 的病人對於治療之總反應率較佳。

IMvigor210 (cohort 2) 針對過去治療後發生疾病惡化或轉移的泌尿道上皮癌病人，依據 PD-L1 表現量 5% 作為分界，兩組皆接受 atezolizumab 單獨治療直到無法耐受毒性或是影像證實或臨床表現之疾病惡化，ORR 分別為 26% 和 9.5%，顯示當 PD-L1 之表現量 $\geq 5\%$ 時，可得到較佳的治療反應。Atezolizumab 可用於無法耐受 cisplatin 之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌之第一線治療，或經治療後疾病惡化或轉移之泌尿道上皮癌之第二線治療。健保有給付此適應症。

2. 非小細胞肺癌：(第一線治療) 根據 IMpower150 試驗，過去沒有接受過任何化學治療的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人，接受四合一的病人 (atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel 和 carboplatin) 相較於未使用 atezolizumab 的三合一療法的病人，PFS 中位數分別為 8.5 個月和 7.0 個月， $p=0.0002$ ；OS 中位數分別為 19.2 個月和 14.7 個月， $p=0.0016$ ，顯示四合一組合可以

延長 PFS 與 OS。OAK 試驗收錄了過去治療過但疾病轉移的非小細胞肺癌病人，分別給予 atezolizumab 或 docetaxel 單獨治療，直到無法耐受或是疾病惡化，其 OS 中位數為 13.8 個月和 9.6 個月， $p=0.0004$ ，atezolizumab 相較 docetaxel 可以延長 OS。Atezolizumab 可用於先前治療過但疾病惡化非小細胞肺癌之第二線第三線用藥，且健保有給付此適應症；atezolizumab 也可用於第一線非鱗狀轉移性非小細胞肺癌，但目前健保無給付。

3. 小細胞肺癌：IMpower133 收錄過去沒有接受過任何治療之擴散期小細胞肺癌病人，分別接受 atezolizumab, carboplatin 和 etoposide 或 placebo, carboplatin 和 etoposide 直到無法耐受或是疾病惡化，其 OS 中位數為 12.3 個月和 10.3 個月， $p=0.0069$ ；PFS 中位數為 5.2 和 4.3 個月， $p=0.017$ 。Atezolizumab 可用於第一線小細胞肺癌治療，但目前健保未給付於此項適應症。

4. 局部晚期或轉移性三陰性乳癌：Impassion130 試驗收納了過去未接受過化學治療的局部晚期或轉移性三陰性乳癌之病人且 PD-L1 表現量 $\geq 1\%$ ，分別給予 atezolizumab 和 nab-paclitaxel 或 placebo 和 nab-paclitaxel 直到無法耐受或疾病惡化，其 PFS 中位數為 7.4 個月與 4.8 個月， $p<0.0001$ ；總反應率為 53% 和 33%。atezolizumab 可用於第一線局部晚期或轉移性之三陰性乳癌治療，但目前健保未給付此項適應症。

注意事項

使用 atezolizumab 前須向醫師、藥師說明目前使用之藥品，包括指示藥、保健食品和中藥等。若病人懷孕，此藥可能會對於胚胎造成傷害甚至流產等情形，因此在 atezolizumab 治療期間應避免懷孕和哺乳。

Atezolizumab 只能使用 250 mL 的生理食鹽水稀釋至由聚氯乙烯 (PVC)、聚乙烯 (PE) 或聚烯烴 (PO) 製成的輸液袋，並輕輕倒轉以利混合，不可搖晃。稀釋後的溶液可在室溫下 (25°C) 存放不超過 6 小時 (包含輸注時間) 或是冷藏 ($2-8^{\circ}\text{C}$) 不超過 24 小時，不可冷凍。

第一次輸注需透過靜脈管線輸注 60 分鐘，可裝也可不裝無菌、非致熱原性、低蛋白結合性的管線內置型過濾器 (孔徑尺寸為 0.2-0.22 微米)。若病人可耐受第一次輸注，可以 30 分鐘的時間進行後續輸注。請勿經由相同的靜脈管線同時給予其他藥物。不得以靜脈推注 (push) 或快速灌注 (bolus) 方式給予。此藥必須在醫院由專業的醫護人員為病人施打。

接受 atezolizumab 治療後可能會發生過敏反應 (搔癢、胸悶、呼吸困難等)，皮膚可能發生脫皮、紅疹，腸胃道可能會發生噁心、嘔吐、食慾不振；而藥品施打過程中，也可能發生發燒、發冷等輸注相關反應。若發生以上症狀請即時向醫護人員反應。

免疫相關不良反應

在接受 PD-L1 單株抗體治療後，可能會產生免疫相關的不良反應，嚴重者可能致命。根據 Wang 等人於 2017 所發表的系統性回顧得知，接受 atezolizumab 治療後發生任何等級之免疫相關不良反應的發生率為 16.7%。以下依據不同系統列出其發生率。

1. 呼吸，免疫媒介性肺炎 (2.5%)，第三級 (0.6%)，第四級 (0.1%)。
2. 肝臟，免疫媒介性肝炎 (9%)，第三級 (2.3%)，第四級 (0.6%)。
3. 腸胃道，腹瀉或免疫媒介性結腸炎 (20%)，第三級 (1.4%)。

4.內分泌，甲狀腺異常，甲狀腺功能低下（4.6%），甲狀腺機能亢進（1.6%）。腎上腺功能不全（0.4%），第三級（<0.1%）。

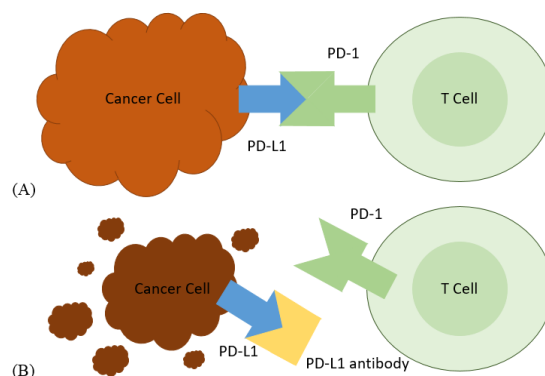
TAIL（NCT03285763）是一個 phase3/4 single arm 使用 atezolizumab 單獨治療過去接受過治療的晚期非小細胞肺癌的安全性研究，收納了 619 位病人，免疫相關不良反應發生率為 8.3%；而常見的任何等級之免疫相關不良反應依序為肺炎（2.9%）、甲狀腺低下（1.1%）、皮疹（1.1%）、結腸炎（0.7%）、甲狀腺亢進（0.7%），此項初步結果肯定了 atezolizumab 單獨治療之安全性。綜上所述，使用 atezolizumab 之前與治療期間應監測肝功能和甲狀腺功能，注意有無腹瀉、結腸炎、心臟問題、肺炎等副作用。

結論

目前衛福部核准 atezolizumab 治療四種癌症，使用劑量和療程略有不同。其中局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌且不適合接受含 cisplatin 療法之病人需先評估腫瘤細胞之 PD-L1 表現量（ $\geq 5\%$ ）才予以進行治療。免疫療法使疾病惡化或是轉移性的癌症病人多了一項治療的選擇，但由於此新藥之作用機轉為阻斷癌細胞之 PD-L1，進而活化免疫系統以殺害癌細胞；病人若已有自身免疫性疾病（PAD，preexisting autoimmune diseases），使用 atezolizumab 可能導致 PAD 復發或產生免疫相關之副作用（irAEs，immune-related adverse effects），因此使用前須審慎評估治療對於病人之利弊。

參考資料

1. Lexicomp. Atezolizumab: Drug Information [database on the Internet]. Waltham (MA): UpToDate. [Topic 108314 Version 85.0; cited 2020 Feb 11].
2. Micromedex. Atezolizumab. In: DRUGDEX[®] System [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics. [updated 2019 Dec 06; cited 2020 Feb 11].
3. DAILYMED. Atezolizumab : Drug Label Information [database on the Internet]. US. National Library of Medicine. [updated 2019 Dec 11; cited 2020 Mar 05].
4. Wang PF, Chen Y, Song SY, et al.: Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: a meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2017;8:730.
5. Ardizzoni A, Azevedo S, Viquiera BR, et al.: Primary results from TAIL, a global single-arm safety study of atezolizumab (atezo) monotherapy in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 2019;30 (suppl_5) :v920-v921.



圖一、程序性細胞死亡配體 1（PD-L1）和程序性細胞死亡配體 1（PD-L1）單株抗體的作用機轉。

表一、Atezolizumab 摘要表

學名	Atezolizumab
商品名	Tecentriq (癌自禦)
劑量規格	1,200 mg/20 ml/vial
藥理機轉	程序性細胞死亡配體 1 全人化單株抗體 (PD-L1 humanized mono-antibody)
建議劑量和用法	局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌或先前治療過之非小細胞肺癌：1200 mg IVD 60 mins q3w 第一線非鱗狀轉移性之非小細胞肺癌：1,200 mg IVD 60 mins q3w 隨後給予 bevacizumab、paclitaxel 和 carboplatin，至多 4-6 個化療週期。化療後接續 atezolizumab 1200 mg q3w 合併 bevacizumab 維持療法 局部晚期或轉移性三陰性乳癌：840 mg IVD 60 mins q2w 隨後給予 nab-paclitaxel，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性 小細胞肺癌：誘導期：1200 mg IVD 60 mins q3w，並合併 carboplatin 和 etoposide 使用，使用 4 個週期。維持期：1200 mg IVD 60 mins q3w。若可耐受第一次輸注，可以 30 分鐘進行後續的輸注
肝功能調整	1.治療前肝功能： (1) 輕微受損 (Bilirubin $\leq$ ULN 且 AST $>$ ULN 或 Bilirubin $>$ 1-1.5 倍 ULN)：根據仿單，不需調整劑量。 (2) 中度至重度受損：尚未進行這類肝功能不良病人之研究 2.治療期間發生肝毒性： (1) AST 或 ALT $>$ 3-8 倍 ULN 或 bilirubin $>$ 1.5-3 倍 ULN：停止治療，給予高劑量系統性皮質類固醇 (prednisone 1-2 mg/kg 每天一次或等量之類固醇)。當副作用之嚴重程度為等級一以下和 prednisone $\leq$ 10 mg/day 時，可以恢復 atezolizumab 之治療。 (2) AST 或 ALT $>$ 8 倍 ULN 或 bilirubin $>$ 3 倍 ULN：永遠停用，給予高劑量系統性皮質類固醇 (prednisone 1-2mg/kg 每天一次或等量之類固醇)
腎功能調整	1. eGFR $\geq$ 30 mL/min/1.73 m²：不需調整 2. eGFR $<$ 30 mL/min/1.73 m²：尚未進行研究 3. 血液透析病人：無資料
藥物動力學	
BA	100%
T _{1/2}	27 天
Vd	6.9 L
懷孕分級	避免使用
哺乳	使用期間不建議哺乳。停藥後至少 5 個月才能哺乳
副作用 (第三級以上)	1. 內分泌和代謝，低白蛋白血症 (1%)、低血鈉症 (10-15%)、低血磷症 (4%) 2. 血液，淋巴細胞減少症 (9-14%) 3. 肝臟，增加血清鹼性磷酸酶 (4-7%)、增加 AST (2-4%)、增加 ALT (2-4%) 4. 腎臟，增加血清肌肝酸 (3-5%)
衛福部適應症	1. 局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌 (第一線、第二線) 2. 局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (第二線、第三線) 3. 局部晚期或轉移性三陰性乳癌 (第一線) 4. 小細胞肺癌 (第一線)
健保價 (元)	132,450/vial