

腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）

- 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎などの腎機能障害があらわれることがありますので、血清クレアチニンなどの腎機能検査値を定期的に確認してください。
- 腎不全への移行例や透析に至った例も報告されており、腎機能障害が疑われる場合、適宜、腎臓専門医と連携し適切な処置を行ってください。

発現例数（発現割合）

単独投与時

例数(%)

| 悪性黒色腫 | 国際共同臨床試験 (716試験; n=483) | | 国際共同臨床試験 (054試験; n=509) | | 海外臨床試験 (002, 006試験; n=912) | |
|-------------|---------------------------------|------------|----------------------------|------------|-------------------------------|------------|
| | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 |
| 急性腎障害 | 2(0.4) | 2(0.4) | 2(0.4) | 1(0.2) | 16(1.8) | 5(0.5) |
| 急性糸球体腎炎 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎不全 | 3(0.6) | 1(0.2) | 3(0.6) | 0 | 6(0.7) | 2(0.2) |
| 尿細管間質性腎炎 | 1(0.2) | 0 | 1(0.2) | 1(0.2) | 3(0.3) | 0 |
| 非小細胞肺癌 | 国際共同臨床試験 (024, 042試験; n=790) | | 国際共同臨床試験 (010試験; n=682) | | | |
| | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | | |
| 急性腎障害 | 7(0.9) | 3(0.4) | 7(1.0) | 5(0.7) | | |
| 膜性糸球体腎炎 | 1(0.1) | 0 | 0 | 0 | | |
| 腎不全 | 6(0.8) | 0 | 5(0.7) | 1(0.1) | | |
| 尿細管間質性腎炎 | 1(0.1) | 1(0.1) | 1(0.1) | 1(0.1) | | |
| 古典的ホジキンリンパ腫 | 国際共同臨床試験 (204試験; n=148) | | 国際共同臨床試験 (087試験; n=210) | | | |
| | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | | |
| 急性腎障害 | 4(2.7) | 3(2.0) | 3(1.4) | 1(0.5) | | |
| 腎不全 | 1(0.7) | 0 | 1(0.5) | 0 | | |
| 尿路上皮癌 | 国際共同臨床試験 (045試験; n=266) | | | | | |
| | 全Grade | | Grade 3 以上 | | | |
| 急性腎障害 | 15(5.6) | | 7(2.6) | | | |
| 腎不全 | 4(1.5) | | 1(0.4) | | | |
| MSI-High固形癌 | 国際共同臨床試験 (164試験コホートA; n=61) | | 国際共同臨床試験 (158試験; n=94) | | | |
| | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 | | |
| 腎不全 | 0 | 0 | 1(1.1) | 0 | | |
| 腎細胞癌 | 国際共同臨床試験 (564試験; n=488) | | | | | |
| | 全Grade | | Grade 3 以上 | | | |
| 急性腎障害 | 9(1.8) | | 5(1.0) | | | |
| 腎不全 | 6(1.2) | | 0 | | | |
| 尿細管間質性腎炎 | 1(0.2) | | 1(0.2) | | | |

適正使用に
関するお願い

本資料に掲載の
臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

Q
&
A

参
考

例数(%)

| 頭頸部癌 | 国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300) | | | |
|----------------------|-----------------------------------|------------|------------------------|------------|
| | 全Grade | | Grade 3 以上 | |
| 急性腎障害 | 8(2.7) | | 4(1.3) | |
| 腎不全 | 1(0.3) | | 0 | |
| 尿管間質性腎炎 | 2(0.7) | | 1(0.3) | |
| MSI-High結腸・直腸癌 | 国際共同臨床試験 (177試験; n=153) | | | |
| | 全Grade | | Grade 3 以上 | |
| 急性腎障害 | 5(3.3) | | 2(1.3) | |
| 糸球体腎炎 | 1(0.7) | | 0 | |
| TMB-High固形癌 | 国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105) | | | |
| | 全Grade | | Grade 3 以上 | |
| 急性腎障害 | 4(3.8) | | 2(1.9) | |
| 腎不全 | 1(1.0) | | 0 | |
| 原発性縦隔大細胞型 B細胞リンパ腫 | 海外臨床試験 (170試験; n=53) | | 国内臨床試験 (A33試験; n=7) | |
| | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 |
| 急性腎障害 | 1(1.9) | 0 | 0 | 0 |

有害事象名はMedDRA version 25.0、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

併用投与時

例数(%)

| 非小細胞肺癌 | 国際共同臨床試験 (189試験; n=405) | | 国際共同臨床試験 (407試験; n=278) | |
|----------|-------------------------------|------------|----------------------------|------------|
| | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 |
| 急性腎障害 | 23(5.7) | 10(2.5) | 10(3.6) | 3(1.1) |
| 腎不全 | 9(2.2) | 2(0.5) | 0 | 0 |
| 尿管間質性腎炎 | 3(0.7) | 2(0.5) | 1(0.4) | 1(0.4) |
| 腎細胞癌 | 国際共同臨床試験 (426試験; n=429) | | 国際共同臨床試験 (581試験; n=352) | |
| | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 |
| 急性腎障害 | 17(4.0) | 8(1.9) | 13(3.7) | 8(2.3) |
| ネフローゼ症候群 | 0 | 0 | 1(0.3) | 1(0.3) |
| 腎不全 | 9(2.1) | 2(0.5) | 10(2.8) | 5(1.4) |
| 尿管間質性腎炎 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 頭頸部癌 | 国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276) | | | |
| | 全Grade | | Grade 3 以上 | |
| 急性腎障害 | 18(6.5) | | 5(1.8) | |
| 腎不全 | 8(2.9) | | 1(0.4) | |
| 食道癌 | 国際共同臨床試験 (590試験; n=370) | | | |
| | 全Grade | | Grade 3 以上 | |
| 急性腎障害 | 18(4.9) | | 10(2.7) | |
| 腎不全 | 4(1.1) | | 0 | |
| 尿管間質性腎炎 | 1(0.3) | | 0 | |

問質性肺疾患

大腸炎・
小腸炎・
重度の
下痢重度の
皮膚障
害神経障
害劇症肝炎・肝不全・
肝機能障
害・肝炎・
硬化性胆
管炎内分
泌障
害1
型糖
尿病腎機
能障
害腓
炎筋炎・
横紋筋
融解症

| トリプルネガティブ乳癌 | 国際共同臨床試験 (522試験 術前/術後薬物療法; n=783) | | 国際共同臨床試験 (355試験 CPS≥10集団; n=219) | |
|-------------|--------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|
| | 全Grade | Grade 3 以上 | 全Grade | Grade 3 以上 |
| 急性腎障害 | 17(2.2) | 11(1.4) | 4(1.8) | 3(1.4) |
| 腎不全 | 4(0.5) | 3(0.4) | 0 | 0 |
| 尿細管間質性腎炎 | 4(0.5) | 4(0.5) | 0 | 0 |
| 子宮体癌 | 国際共同臨床試験 (775試験; n=406) | | | |
| | 全Grade | | Grade 3 以上 | |
| 急性腎障害 | 22(5.4) | | 12(3.0) | |
| 腎不全 | 6(1.5) | | 3(0.7) | |
| 子宮頸癌 | 国際共同臨床試験 (826試験; n=307) | | | |
| | 全Grade | | Grade 3 以上 | |
| 急性腎障害 | 19(6.2) | | 13(4.2) | |
| 腎不全 | 2(0.7) | | 1(0.3) | |
| 尿細管間質性腎炎 | 1(0.3) | | 0 | |

有害事象名はMedDRA version 25.0、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

糸球体腎炎については、国内製造販売後(2020年2月25日時点)において、17例(重篤: 17例)、そのうち、本剤との因果関係が否定されない症例が2例(重篤: 2例)報告されています。

発現時期

単独投与時

| 腎機能障害 | 発現例数 | 最初に発現するまでの日数 中央値[範囲] | |
|----------------|--|-------------------------|------------------|
| 悪性黒色腫 | 国際共同臨床試験 (716試験; n=483) | 7 | 231 [176 - 323] |
| | 国際共同臨床試験 (054試験; n=509) | 6 | 159 [43 - 424] |
| | 海外臨床試験 (002, 006試験; n=912) | 24 | 73.5 [3 - 409] |
| 非小細胞肺癌 | 国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472) | 27 | 127 [10 - 483] |
| 古典的ホジキンリンパ腫 | 国際共同臨床試験 (204試験; n=148) | 5 | 175 [43 - 384] |
| | 国際共同臨床試験 (087試験; n=210) | 4 | 164 [22 - 247] |
| 尿路上皮癌 | 国際共同臨床試験 (045試験; n=266) | 19 | 40 [2 - 315] |
| MSI-High固形癌 | 国際共同臨床試験 (164試験コホートA, 158試験; n=155) | 1 | 251 [251 - 251] |
| 腎細胞癌 | 国際共同臨床試験 (564試験; n=488) | 16 | 165.5 [41 - 399] |
| 頭頸部癌 | 国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300) | 10 | 97 [5 - 652] |
| MSI-High結腸・直腸癌 | 国際共同臨床試験 (177試験; n=153) | 6 | 193.5 [37 - 560] |

| 腎機能障害 | | 発現例数 | 最初に発現するまでの日数 中央値[範囲] |
|----------------------|--------------------------------------|------|-------------------------|
| TMB-High固形癌 | 国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105) | 5 | 43[12 - 707] |
| 原発性縦隔大細胞型 B細胞リンパ腫 | 海外臨床試験, 国内臨床試験 (170, A33試験; n=60) | 1 | 43[43 - 43] |

併用投与時

| 腎機能障害 | | 発現例数 | 最初に発現するまでの日数 中央値[範囲] |
|-------------|--|------|-------------------------|
| 非小細胞肺癌 | 国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683) | 45 | 94[4 - 338] |
| 腎細胞癌 | 国際共同臨床試験 (426試験; n=429) | 26 | 116.5[22 - 505] |
| | 国際共同臨床試験 (581試験; n=352) | 22 | 246[13 - 849] |
| 頭頸部癌 | 国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276) | 26 | 33.5[3 - 197] |
| 食道癌 | 国際共同臨床試験 (590試験; n=370) | 21 | 28[2 - 517] |
| トリプルネガティブ乳癌 | 国際共同臨床試験 (522試験 術前/術後薬物療法; n=783) | 25 | 99[31 - 544] |
| | 国際共同臨床試験 (355試験 CPS \geq 10集団; n=219) | 4 | 520.5[86 - 718] |
| 子宮体癌 | 国際共同臨床試験 (775試験; n=406) | 28 | 109[13 - 832] |
| 子宮頸癌 | 国際共同臨床試験 (826試験; n=307) | 22 | 132[8 - 619] |

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻⁴⁾

浮腫、高血圧、発熱、関節痛、発疹、腰痛、頭痛、全身倦怠感などの感冒様症状、口渇、吐気、食欲低下、乏尿、無尿、多尿、頻尿など
(無症候性の場合もある)

(2) 臨床検査所見²⁻⁴⁾

尿検査：蛋白尿、血尿など
血液検査：血清クレアチニン増加、BUN増加、電解質異常(高カリウム、低リン、低ナトリウム血症)、代謝性アシドーシスなど

(3) 画像検査所見²⁻⁴⁾

急性尿細管間質性腎炎では腹部超音波検査や腹部CTなどによる両側の腎腫大、⁶⁷Gaシンチグラムでの腎への取り込みの増大

(4) 病理組織所見^{3,4)}

光学顕微鏡所見:糸球体基底膜の肥厚、メサンギウム増殖性変化、細胞性半月体、分節性硬化、間質への炎症細胞浸潤、尿細管上皮細胞の腫大・増生・扁平化、間質線維化、尿細管萎縮など
慢性尿細管間質性腎炎では尿細管腔内にはTamm-Horsfall (TH) 蛋白を含む硝子円柱や顆粒円柱が散在
電子顕微鏡所見:メサンギウム領域に高電子密度沈着物

他の原因(原疾患、前治療の影響、併用薬、感染症を含む合併症など)の鑑別のため、必要に応じて腹部超音波や腹部CTなどの検査の追加も考慮してください。

参考文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第2版. 金原出版(2019)
- 2) 難治性腎障害に関する調査研究班. エビデンスに基づく急性進行性腎炎症候群ガイドライン(RPGN)診療ガイドライン2017
- 3) 難治性腎障害に関する調査研究班. エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020
- 4) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「間質性腎炎(尿細管間質性腎炎)」:平成19年6月(平成30年6月改定)

対処法

- 臨床試験時に規定されていた対処法(一部改変)を参考にしてください。

| クレアチニン増加のGrade(CTCAE v4.0) | 本剤の処置 | 対処方法 | フォローアップ |
|--|-----------------------|---|---|
| Grade 1 >1-1.5×ベースライン; >基準値上限-1.5×基準値上限 | ・休業なし。 | ・十分な補液を含む対症療法を実施する。 | ・腎機能の推移や症状の発現を注意深く観察する。 |
| Grade 2 >1.5-3.0×ベースライン; >1.5-3.0×基準値上限 | ・休業する ^{※1} 。 | ・腎臓専門医への相談を検討する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量:プレドニゾン換算1~2mg/kg)。 | ・腎機能の推移を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。必要に応じて日和見感染予防を行う。 |
| Grade 3 >3.0×ベースライン; >3.0-6.0×基準値上限 | ・本剤の投与を中止する。 | | |
| Grade 4 >6.0×基準値上限 | | | |

※1: 副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する。