

注意を要する有害事象とその対策

間質性肺疾患

- 間質性肺疾患があらわれ、死亡例も報告されています。その中には、間質性肺疾患を発症し、本剤を休薬した後、再投与後に間質性肺疾患を再発して、死亡に至った症例があります。
- 呼吸困難、咳嗽、発熱などの症状があらわれた場合、主治医に速やかに連絡するよう患者に説明してください。
- 間質性肺疾患が疑われた場合、速やかに呼吸器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)

単独投与の臨床試験における「間質性肺疾患」の発現は5,707例中244例(4.3%)、Grade 3以上は86例(1.5%)でした。

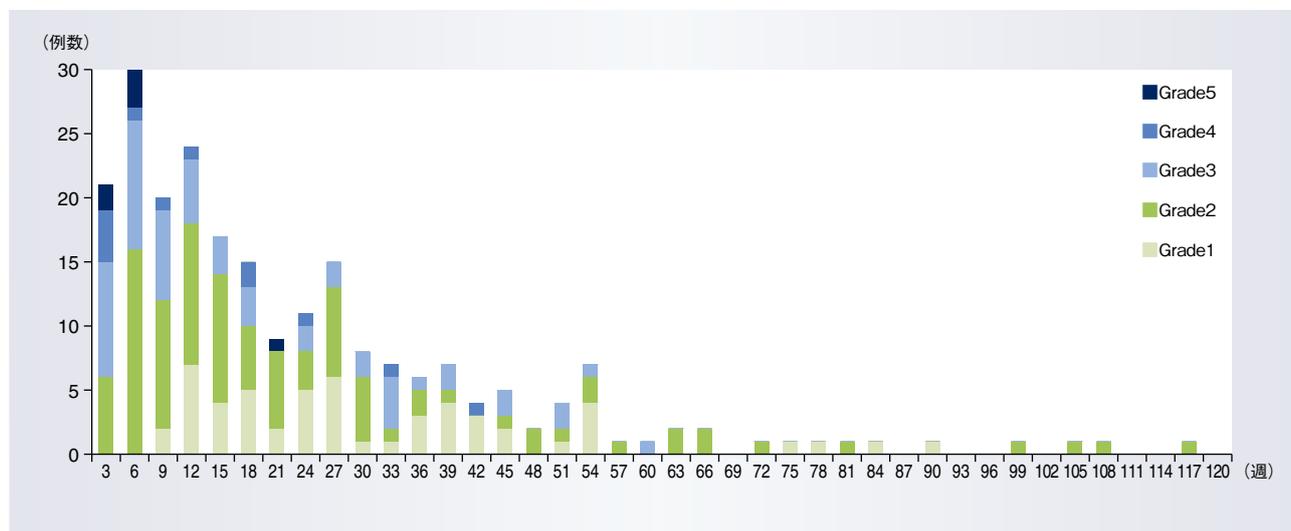
各臨床試験*における発現状況は臨床試験情報の項(P.46~127)をご参照ください。

*本資料に掲載の臨床試験はP.5参照

初回発現時期

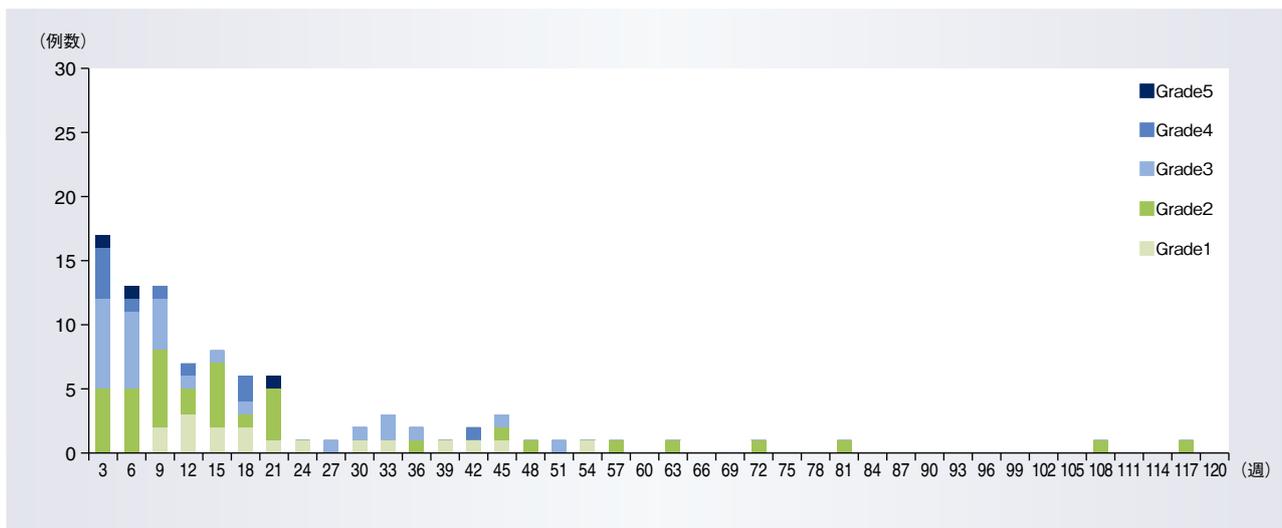
非小細胞肺癌では他の適応症に比し、間質性肺疾患発現のリスク要因を有することがあるため、グラフを分けて示します。適応症に関わらず、間質性肺疾患の発現について本剤の投与開始初期より注意深く観察してください。

● 全適応症* 単独投与时



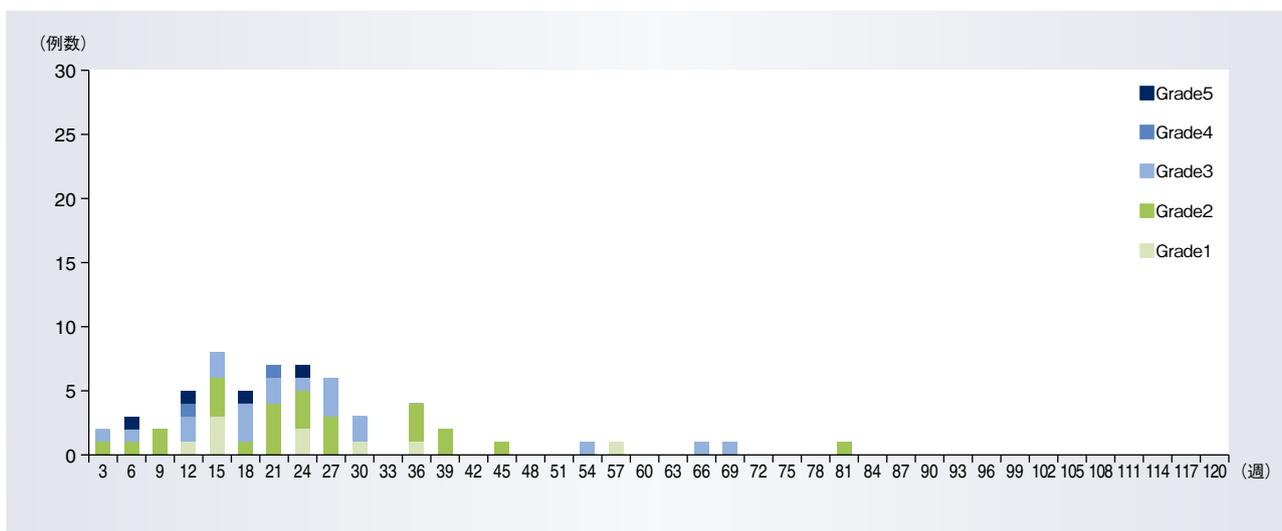
データは、全適応症に対する臨床試験での発現状況(5,559例中228例)に基づく
*内訳はP.12~16を参照

● 非小細胞肺癌 単独投与時



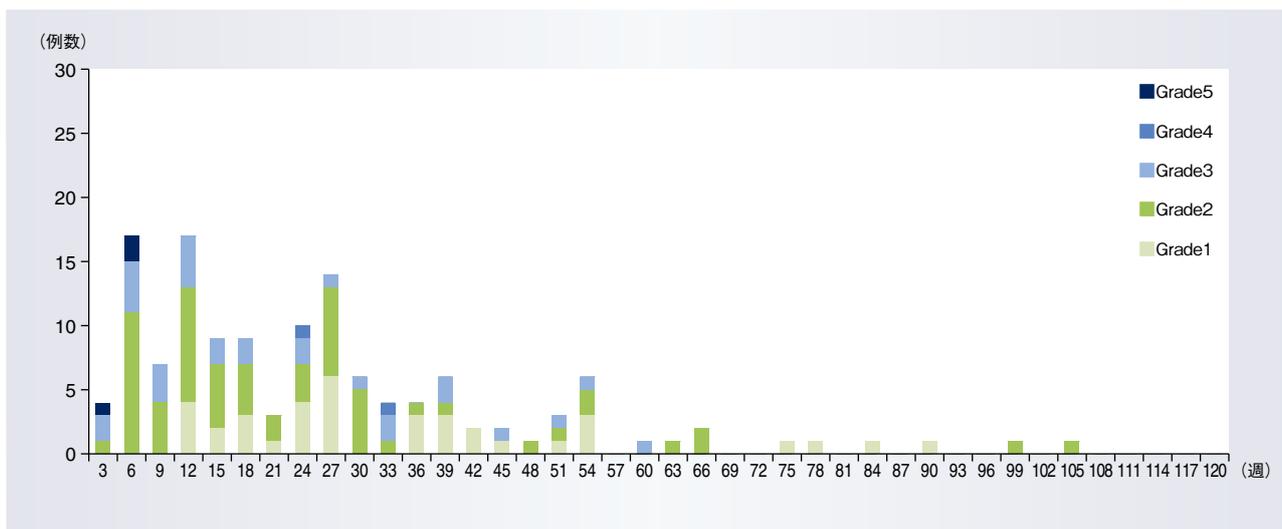
データは、非小細胞肺癌に対する臨床試験での発現状況(1,472例中94例)に基づく

● 非小細胞肺癌 併用投与時



データは、非小細胞肺癌に対する臨床試験(1,079例中60例)での発現状況に基づく

● 非小細胞肺癌以外の適応症 単独投与時



データは、非小細胞肺癌以外の適応症に対する臨床試験での発現状況(4,087例中134例)に基づく

● がん種別の初回発現時期 **単独投与時**

がん種 (解析対象例数)	初回発現時期 (週) Grade毎 の発現例数	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降
		悪性黒色腫 (n=1,904)	All(n=47)	0	8	2	5	3	3	0	3	9	1	2	1	2	2	0	1	3
G1(n=13)					1	1	1		1	4			1		2			1	1	
G2(n=23)			6	1	3	1	1		2	4	1	1		1			1	1		
G3(n=11)			2	1	1	1	1			1		1		1				1		1
非小細胞 肺癌 (n=1,472)	All(n=94)	17	13	13	7	8	6	6	1	1	2	3	2	1	2	3	1	1	1	6
	G1(n=17)			2	3	2	2	1	1		1	1		1	1	1			1	
	G2(n=37)	5	5	6	2	5	1	4					1			1	1			6
	G3(n=27)	7	6	4	1	1	1			1	1	2	1			1		1		
	G4(n=10)	4	1	1	1		2								1					
	G5(n=3)	1	1					1												
古典的ホジ キンリンパ腫 (087試験; n=210)	All(n=6)	0	3	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G2(n=6)		3				1	1	1											
尿路上皮癌 (n=636)	All(n=28)	2	2	2	1	1	3	1	1	1	2	1	2	1	0	2	0	0	2	4
	G1(n=7)					1		1		1			1			1			1	1
	G2(n=10)				1		2				2		1						1	3
	G3(n=10)	1	2	2			1		1			1		1		1				
	G5(n=1)	1																		
MSI-High 固形癌 (n=155)	All(n=5)	0	0	0	0	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G1(n=2)						2													
	G2(n=2)							1			1									
	G3(n=1)					1														
腎細胞癌 (564試験; n=488)	All(n=11)	0	1	0	2	2	0	0	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	G1(n=2)												1	1						
	G2(n=5)		1		1	2					1									
	G3(n=2)				1				1											
	G4(n=2)								1			1								
頭頸部癌 (n=300)	All(n=18)	1	1	1	5	0	0	0	3	2	0	0	0	2	0	0	0	0	1	2
	G1(n=8)				1				3	1				2						1
	G2(n=5)			1	2					1										1
	G3(n=4)	1			2														1	
	G5(n=1)		1																	

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

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

臨床試験情報

Q&A

付録

がん種 (解析対象例数)	初回発現時期 (週) Grade毎 の発現例数	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降
		食道癌 (n=85)	All (n=8)	0	2	1	2	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
G1 (n=1)					1															
G2 (n=6)			1	1	1	1				2										
G5 (n=1)			1																	
MSI-High 結腸・直腸癌 (n=153)	All (n=6)	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	G1 (n=2)				1														1	
	G2 (n=4)			1		1													1	1
TMB-High 固形癌 (n=105)	All (n=4)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	G1 (n=2)																			2
	G2 (n=1)				1															
	G3 (n=1)										1									
原発性 縦隔大細胞型 B細胞リンパ腫 (n=60)	All (n=1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G2 (n=1)	1																		

表内の数値は3週間毎の合計発現例数を示す(例：初回発現時期3週の数値は1-3週目の合計発現例数を示す)
表内に記載のないGradeの発現例数は0例

● がん種別の初回発現時期 **併用投与時**

がん種 (解析対象例数)	初回発現時期 (週) Grade毎 の発現例数	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降
		非小細胞 肺癌 (671試験 術前・術後 補助療法; n=396)	All (n=24)	1	0	0	1	4	2	2	1	1	2	0	4	1	0	1	0	0
G1 (n=4)						1					1		1							1
G2 (n=11)						2	1	1	1				3	1		1				1
G3 (n=7)	1				1	1					1	1								2
G4 (n=1)									1											
G5 (n=1)							1													
非小細胞 肺癌 (189試験; n=405)	All (n=18)	1	1	0	2	2	2	4	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G1 (n=2)					1			1											
	G2 (n=5)	1						2	2											
	G3 (n=8)				1	1	2	2	1		1									
	G4 (n=1)				1															
	G5 (n=2)		1						1											

間質性肺疾患

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

膵炎・
膵外分泌機能不全

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

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

臨床試験情報

Q & A

付録

がん種 (解析対象例数)	初回発現時期 (週) Grade毎 の発現例数	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降	
		非小細胞 肺癌 (407試験; n=278)	All(n=18)	0	2	2	2	2	1	1	1	5	0	0	0	1	0	0	0	0	1
G1(n=3)					1	1			1												
G2(n=9)			1	2		1		1		3				1							
G3(n=5)			1				1			2										1	
G5(n=1)					1																
尿路上皮癌 (n=440)	All(n=42)	2	2	4	6	2	10	2	2	1	4	0	2	2	1	1	0	0	0	0	1
	G1(n=12)			1			6	1	1		1					1					1
	G2(n=21)	1	1	3	4		4			1	3		2	2							
	G3(n=6)	1	1		1	2									1						
	G4(n=3)				1			1	1												
腎細胞癌 (426試験; n=429)	All(n=12)	0	0	0	0	0	1	0	3	2	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	2
	G1(n=3)						1			1											1
	G2(n=7)								2	1		1		1					1		1
	G3(n=1)								1												
	G5(n=1)																			1	
腎細胞癌 (581試験; n=352)	All(n=19)	0	2	0	2	2	3	2	0	3	0	0	1	0	2	0	2	0	0	0	0
	G1(n=7)				1		2						1		1		2				
	G2(n=6)		1			1	1			2					1						
	G3(n=4)				1	1		1		1											
	G4(n=2)		1					1													
頭頸部癌 (689試験; n=361)	All(n=20)	0	4	2	1	0	0	2	2	1	2	3	1	1	0	0	1	0	0	0	0
	G1(n=9)		1	1	1					1	1	3	1								
	G2(n=6)		2	1				2									1				
	G3(n=3)		1						1					1							
	G4(n=2)								1		1										
頭頸部癌 (048試験; n=276)	All(n=15)	1	2	1	1	1	0	0	2	0	0	4	0	1	0	0	1	0	0	0	1
	G1(n=6)				1				1			1		1			1				1
	G2(n=5)		1			1			1			2									
	G3(n=3)	1	1									1									
	G5(n=1)			1																	

がん種 (解析対象例数)	初回発現時期 (週) Grade毎 の発現例数	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降
		食道癌 (n=370)	All (n=23)	1	1	1	1	0	2	5	4	3	0	0	2	0	0	0	1	0
G1 (n=4)								2		1										1
G2 (n=10)				1	1		1	2	1	1			1				1			1
G3 (n=7)	1		1				1	1	2	1										
G5 (n=2)									1				1							
トリプル ネガティブ 乳癌 (522試験 術前・術後 薬物療法; n=783)	All (n=17)	0	3	0	1	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	5
	G1 (n=3)		1				2													
	G2 (n=7)		2			1				1								1		2
	G3 (n=6)				1				1								1			3
	G5 (n=1)							1												
トリプル ネガティブ 乳癌 (355試験; n=219)	All (n=3)	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	G1 (n=1)									1										
	G2 (n=2)			1			1													
子宮体癌 (868試験; n=382)	All (n=4)	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	G1 (n=1)						1													
	G2 (n=1)							1												
	G3 (n=2)		1														1			
子宮体癌 (775試験; n=406)	All (n=5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0	1
	G2 (n=2)												1							1
	G3 (n=3)											1	1		1					
子宮頸癌 (A18試験; n=528)	All (n=10)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	7
	G2 (n=8)														2					6
	G3 (n=1)																			1
	G4 (n=1)					1														
子宮頸癌 (826試験; n=307)	All (n=6)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4
	G1 (n=2)																			2
	G2 (n=3)											1								2
	G3 (n=1)									1										

間質性肺疾患

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

膵炎・
膵外分泌機能不全

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

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

臨床試験情報

Q & A

付録

がん種 (解析対象例数)	初回発現時期 (週) Grade毎 の発現例数	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降
		胃癌 (859試験; n=785)	All (n=25)	1	1	4	3	1	1	2	1	2	0	0	3	2	0	0	1	0
G1 (n=12)	1		1	1		1	1	2		1			1							3
G2 (n=5)				1	1								1	1			1			
G3 (n=6)				2	1				1	1				1						
G4 (n=1)					1															
G5 (n=1)													1							
胃癌 (811試験; n=350)	All (n=22)	0	2	1	2	2	1	3	3	2	1	0	2	1	0	1	0	0	0	1
	G1 (n=5)		2					1					1			1				
	G2 (n=11)			1	1			2	2	1	1		1	1						1
	G3 (n=3)					1	1			1										
	G4 (n=1)				1															
	G5 (n=2)					1			1											
胆道癌 (n=529)	All (n=26)	0	2	1	1	1	1	1	0	4	0	3	1	5	3	0	0	0	0	3
	G1 (n=8)		1		1		1	1		2		1								1
	G2 (n=13)			1		1				2		1		4	3					1
	G3 (n=4)		1									1		1						1
	G5 (n=1)												1							
悪性胸膜 中皮腫 (n=260)	All (n=17)	0	0	0	3	3	1	1	1	1	0	2	2	1	0	0	0	0	0	2
	G1 (n=4)				1			1					1	1						
	G2 (n=10)				2		1		1	1		2	1							2
	G3 (n=3)					3														

表内の数値は3週間毎の合計発現例数を示す(例: 初回発現時期3週の数値は1-3週目の合計発現例数を示す)
表内に記載のないGradeの発現例数は0例

対処法

- キイトルーダ® の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

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、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には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • 呼吸器専門医に相談する。 • 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)。 	
Grade 3~4	<ul style="list-style-type: none"> • 入院治療を行う。 • 呼吸器専門医に相談する。 • 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)。重度又は生命を脅かす場合、副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与を開始し、その後ステロイドを経口投与する。 	<ul style="list-style-type: none"> • 徴候及び症状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。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.130~131をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

- 薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート

▶ ガイドライン等による対処法の補足

- 間質性肺疾患が疑われた場合の一般的注意
- Grade 1の対処法
- 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
- 重症例の対処法
- 副腎皮質ホルモン剤の減量時の注意点
- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について
- 再投与の留意事項

免疫チェックポイント阻害薬による間質性肺疾患については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。