

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

- 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎などがあらわれることがあります。早期発見のため、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの肝機能検査値を定期的 (特にアキシチニブとの併用投与時は頻回) に確認してください。
- 肝障害などが疑われる場合には、適宜、消化器専門医又は肝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)

単独投与の臨床試験における「劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎」の発現は5,707例中975例 (17.1%)、Grade 3以上は291例 (5.1%) 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。

劇症肝炎及び肝不全については、国内製造販売後 [医薬品リスク管理計画 (RMP) の作成又は改訂を評価した2021年1月13日時点] において、関連事象も含めて26例 (重篤: 26例)、そのうち、本剤との因果関係が否定されない症例が6例 (重篤: 6例) 報告されています。

硬化性胆管炎については、国内製造販売後 [医薬品リスク管理計画 (RMP) の作成又は改訂を評価した2018年3月5日時点] において、関連事象も含めて7例 (重篤: 7例) 報告されています。

*本資料掲載の臨床試験はP.5参照

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
肝機能障害	• AST若しくはALTが基準値上限の3~5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍に増加した場合 • 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合	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。
	• AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 • 肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 • 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	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"> 消化器専門医又は肝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: プレドニゾロン換算0.5~1mg/kg)。 	<ul style="list-style-type: none"> ベースライン値に回復するまで、肝機能検査を頻回に実施する。
Grade 3~4	<ul style="list-style-type: none"> 消化器専門医又は肝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: プレドニゾロン換算1~2mg/kg)。 	<ul style="list-style-type: none"> 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。

アキシチニブ又はレンパチニブ併用時には、P.75~76も参考にしてください。

胆道癌患者を対象としたKEYNOTE-966試験では、肝臓関連事象の管理ガイダンスが別途規定されていました(詳細はP.121~122)。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.135~136をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足

- 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について
- 免疫チェックポイント阻害薬による胆管炎の対処法

免疫チェックポイント阻害薬による劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎については、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。