重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）

- 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群:SJS）、多形紅斑、類天疱瘡などの重度の皮膚障害があらわれることがあります。
- 水疱を伴う広範囲の皮膚症状、粘膜症状などから重度の皮膚障害が疑われる場合、速やかに皮膚科専門医と連携し、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
多形紅斑	1（0.2）	0	0	0	0	0
類天疱瘡	0	0	0	0	2（0.2）	2（0.2）
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	0	0	1（0.1）	1（0.1）

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
多形紅斑	1（0.1）	1（0.1）	2（0.3）	0

尿路上皮癌	海外臨床試験（052試験; n=370）		国際共同臨床試験（045試験; n=266）	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
類天疱瘡	1（0.3）	1（0.3）	0	0

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
多形紅斑	1（1.6）	1（1.6）	0	0

腎細胞癌	国際共同臨床試験（564試験; n=488）	
	全Grade	Grade 3 以上
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1（0.2）	1（0.2）

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
多形紅斑	1（0.3）	1（0.3）

食道癌	国際共同臨床試験（181試験 CPS≧10かつ扁平上皮癌集団; n=85）	
	全Grade	Grade 3 以上
多形紅斑	1（1.2）	0

有害事象名はMedDRA version 26.1、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(671試験 術前・術後補助療法; n=396)		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	全Grade	Grade 3 以上
多形紅斑	1(0.3)	0	0	0	0	0

尿路上皮癌	国際共同臨床試験(A39試験; n=440)	
	全Grade	Grade 3 以上
多形紅斑	5(1.1)	0
類天疱瘡	3(0.7)	2(0.5)
SJS-TENオーバーラップ	1(0.2)	1(0.2)
中毒性表皮壊死融解症	3(0.7)	3(0.7)

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
多形紅斑	0	0	1(0.3)	1(0.3)
中毒性表皮壊死融解症	0	0	1(0.3)	1(0.3)

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
多形紅斑	5(0.6)	2(0.3)	0	0
類天疱瘡	1(0.1)	0	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1(0.1)	1(0.1)	0	0

子宮体癌	国際共同臨床試験(868試験; n=382)		国際共同臨床試験(775試験; n=406)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
多形紅斑	0	0	3(0.7)	0
類天疱瘡	0	0	1(0.2)	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	1(0.2)	1(0.2)

子宮頸癌	国際共同臨床試験(A18試験; n=528)		国際共同臨床試験(826試験; n=307)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
多形紅斑	1(0.2)	0	1(0.3)	1(0.3)

胃癌	国際共同臨床試験(859試験 HER2陰性; n=785)		国際共同臨床試験(811試験 HER2陽性; n=350)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
多形紅斑	2(0.3)	0	0	0
類天疱瘡	1(0.1)	0	0	0

胆道癌	国際共同臨床試験(966試験; n=529)	
	全Grade	Grade 3 以上
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1(0.2)	1(0.2)

例数(%)

悪性胸膜中皮腫	海外臨床試験 (483試験; n=241)		国内臨床試験 (A17試験; n=19)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
多形紅斑	1(0.4)	0	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1(0.4)	1(0.4)	0	0

有害事象名はMedDRA version 26.1、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

海外の製造販売後(自発報告、2016年2月29日時点)において、本剤との因果関係を否定されない類天疱瘡が3例(重篤:3例)報告されています。
中毒性表皮壊死融解症については、国内の製造販売後(2020年1月31日時点)において、16例(重篤: 16例)報告されています。

発現時期

単独投与時

重度の皮膚障害		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)	1	2[2 - 2]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	0	–
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	3	8[4 - 360]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	3	137[127 - 274]
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	1	679[679 - 679]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	0	–
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	177[177 - 177]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	1	64[64 - 64]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	1	346[346 - 346]
食道癌	国際共同臨床試験 (181試験 CPS≧10かつ扁平上皮癌集団; n=85)	1	98[98 – 98]

併用投与時

重度の皮膚障害		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 (671試験 術前・術後補助療法; n=396)	1	167[167 - 167]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	0	–
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	12	142[13 - 495]

重度の皮膚障害		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
腎細胞癌	国際共同臨床試験（426試験; n=429）	0	–
	国際共同臨床試験（581試験; n=352）	2	62[46 - 78]
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）	7	261[7 - 479]
	国際共同臨床試験（355試験 CPS≧10集団; n=219）	0	–
子宮体癌	国際共同臨床試験（868試験; n=382）	0	–
	国際共同臨床試験（775試験; n=406）	5	87[5 - 588]
子宮頸癌	国際共同臨床試験（A18試験; n=528）	1	14[14 - 14]
	国際共同臨床試験（826試験; n=307）	1	8[8 - 8]
胃癌	国際共同臨床試験（859試験 HER2陰性; n=785）	3	120[29 - 197]
	国際共同臨床試験（811試験 HER2陽性; n=350）	0	–
胆道癌	国際共同臨床試験（966試験; n=529）	1	298[298 - 298]
悪性胸膜中皮腫	海外臨床試験、国内臨床試験（483, A17試験; n=260）	2	292.5[33 - 552]

臨床症状

- 中毒性表皮壊死融解症（TEN）[1]：広範囲の紅斑と全身の10%以上の水疱・びらん・表皮剥離など顕著な表皮の壊死性障害、高熱、粘膜疹など（国際基準に準じて体表面積の10-30%の表皮剥離は、SJS/TENオーバーラップと診断してもよい）
- 皮膚粘膜眼症候群（SJS）[1]：発熱と眼粘膜、口唇、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹、皮膚の紅斑、表皮の壊死性障害に基づく水疱・びらんなど
- 多形紅斑[2]：境界明瞭な紅斑、紅斑の中央部に形成される水疱、紅斑が環状または標的状の部分は隆起性。多形紅斑重症型の場合、発熱、両眼の結膜充血や口唇の発赤など
- 類天疱瘡[3]：そう痒を伴う浮腫性紅斑や緊満性水疱、びらんなど

重症度に応じて、確定診断のための生検実施や臨床皮膚写真の撮影を検討してください。

参考文献

1）重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会．重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン．日本皮膚科学会雑誌．126: 1637, 2016

2）厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「多形紅斑」: 平成30年6月

3）類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン作成委員会．類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン．日本皮膚科学会雑誌 127(7): 1483-1521, 2017

対処法

● 臨床試験時に規定されていた以下の対処法（一部改変）を参考にしてください。

	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1～Grade 2	・休薬なし。	・経口抗ヒスタミン剤と併せて外用剤（局所副腎皮質ホルモン剤など）での対症療法を行う。また、副腎皮質ホルモン剤の経口投与を検討する。	・症状の推移を注意深く観察する。
Grade 3	・休薬※1又は本剤の投与を中止する（SJSの場合は中止する）。 ・再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。	・皮膚科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）※2。	・症状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 4	・本剤の投与を中止する。		

※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ロン換算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。

※2: 重篤又は副腎皮質ホルモン剤によって管理ができなかった場合は、IVIG（intravenous injection of immunoglobulin; 免疫グロブリン静注）又は血漿交換など他の治療を検討する［Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021, 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版（2023）］。［キイトルーダ®投与後に発現した重度の皮膚障害に対する免疫グロブリン製剤の有効性は確立されていません。承認されている効能又は効果は各製品によって異なるため、各電子添文をご参照ください。］

参考：主な皮膚および皮下組織障害のGrade（CTCAE v4.0）

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
中毒性表皮壊死融解症	–	–	–	体表面積の≧30%を覆う表皮壊死による症状（例: 紅斑、紫斑、表皮の剥離）
スティーヴンス・ジョンソン症候群	–	–	体表面積の<10%を占める表皮壊死による症状（例: 紅斑、紫斑、粘膜剥離）	体表面積の10-30%を占める表皮壊死による症状（例: 紅斑、紫斑、粘膜剥離）
多形紅斑	虹彩様皮疹が体表面積の<10%を占め、皮膚の圧痛を伴わない	虹彩様皮疹が体表面積の10-30%を占め、皮膚の圧痛を伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、水分バランスの異常または電解質異常を伴う; ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する
皮膚および皮下組織障害、その他	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急の処置を要する

2025年5月作成
X25IYAK006