

腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)

- クレアチニンなど腎機能検査値を定期的に確認してください。
- 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 (054試験 ^{※1} ; n=509)		海外臨床試験 (002, 006試験 ^{※2} ; n=912)		国内臨床試験 (041試験 ^{※2} ; n=42)	
	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)	1(0.2)	16(1.8)	5(0.5)	0	0
腎不全	3(0.6)	0	6(0.7)	2(0.2)	0	0
尿細管間質性腎炎	1(0.2)	1(0.2)	3(0.3)	0	0	0
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042試験 ^{※3} ; n=790)		国際共同臨床試験 (010試験 ^{※4} ; 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)		
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 (087試験; n=210)					
	全Grade		Grade 3 以上			
急性腎障害	3(1.4)		1(0.5)			
腎不全	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 ^{※5} ; n=61)		国際共同臨床試験 (158試験 ^{※6} ; n=94)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
腎不全	0	0	1(1.1)	0		
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			
尿細管間質性腎炎	2(0.7)		1(0.3)			

有害事象名はMedDRA version 21.0、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

※1:悪性黒色腫に対する術後補助療法 ※2:根治切除不能な悪性黒色腫 ※3:化学療法未治療 ※4:化学療法既治療 ※5:MSI-Highを有する結腸・直腸癌患者

※6:MSI-Highを有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者

- 食道癌を対象とした国際共同臨床試験(181試験)のCPS \geq 10かつ扁平上皮癌集団では認められませんでした。

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

肝機能障害・肝炎・肝硬化・胆管炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵炎

併用投与時

例数(%)

非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (189試験 ^{※1} ; n=405)		国際共同臨床試験 (407試験 ^{※1} ; 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)			
	全Grade	Grade 3 以上		
急性腎障害	17(4.0)	8(1.9)		
腎不全	9(2.1)	2(0.5)		
尿管間質性腎炎	1(0.2)	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)		

有害事象名はMedDRA version 21.0、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

※:化学療法未治療

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 (054試験 ^{※1} ; n=509)	6	159[43 - 424]
	海外臨床試験 (002, 006試験 ^{※2} ; n=912)	24	73.5[3 - 409]
	国内臨床試験 (041試験 ^{※2} ; n=42)	0	—
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	26	137[10 - 483]
古典的ホジキンリンパ腫	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, 158試験; n=155)	1	251[251 - 251]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	10	97[5 - 652]

※1:悪性黒色腫に対する術後補助療法 ※2:根治切除不能な悪性黒色腫

- 食道癌を対象とした国際共同臨床試験(181試験)のCPS \geq 10かつ扁平上皮癌集団では認められませんでした。

適正使用に
関するお願い治療の流れと
注意事項投与に際しての
注意事項注意を要する
有害事象とその対策Q
&
A参
考

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]
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]

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁾

持続する微熱、肉眼的血尿、側背部痛、悪心・嘔吐、下痢、体重減少(脱水が原因)などの非特異的な症状の後に、腎機能低下に伴い尿量減少、浮腫、体重増加(尿量減少による体液量増加が原因)、呼吸困難など

(2) 臨床検査所見¹⁾

尿検査：尿比重低下、正常血糖下での尿糖、尿pH 5.9以上、FENaの上昇など。尿蛋白陽性(軽度で多くは2g/日以下)、顕微鏡的血尿(赤血球円柱ほとんどなし)、NAG増加、尿α1-ミクログロブリン増加、尿β2-ミクログロブリン増加

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、白血球数増加、好酸球数増加、RIST増加

(3) 画像検査所見¹⁾

腹部超音波検査や腹部CTなどにより、急性では両側の腎腫大。

⁶⁷Gaシンチグラムで、腎への取り込みの増大

(4) 病理組織所見¹⁾

尿細管上皮の腫大・増生・変性と、上皮内及び周囲への炎症細胞の浸潤。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。間質への巣状の細胞浸潤、様々な程度の浮腫

参考文献

1) 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 クレアチニンがベースライン値の1.5倍以下である	・ 休薬なし。	・ 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 クレアチニンがベースライン値の1.5倍～3倍以下である	・ 休薬する ^{※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 クレアチニンがベースライン値の3倍～6倍以下である	・ 本剤の投与を中止する。		
Grade 4 クレアチニンがベースライン値の6倍超である			

※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。

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

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

肺炎