

## 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)、 $\gamma$ -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
肝機能障害*	87(18.0)	18(3.7)	71(13.9)	13(2.6)	161(17.7)	49(5.4)
自己免疫性肝炎	8(1.7)	7(1.4)	3(0.6)	3(0.6)	6(0.7)	5(0.5)
薬物性肝障害	0	0	0	0	2(0.2)	2(0.2)
肝不全	0	0	0	0	2(0.2)	2(0.2)
肝炎	3(0.6)	2(0.4)	6(1.2)	4(0.8)	4(0.4)	4(0.4)
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		
肝機能障害*	171(21.6)	54(6.8)	95(13.9)	23(3.4)		
急性肝不全	1(0.1)	1(0.1)	0	0		
自己免疫性肝炎	4(0.5)	3(0.4)	3(0.4)	1(0.1)		
薬物性肝障害	1(0.1)	1(0.1)	0	0		
肝不全	0	0	1(0.1)	1(0.1)		
肝炎	2(0.3)	1(0.1)	0	0		
急性肝炎	1(0.1)	1(0.1)	0	0		
免疫性肝炎	1(0.1)	1(0.1)	0	0		
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		
肝機能障害*	24(16.2)	7(4.7)	20(9.5)	3(1.4)		
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)					
	全Grade		Grade 3 以上			
肝機能障害*	36(13.5)		15(5.6)			
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		
肝機能障害*	16(26.2)	8(13.1)	17(18.1)	11(11.7)		
自己免疫性肝炎	1(1.6)	1(1.6)	0	0		

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

筋炎・  
横紋筋融解症

腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)			
	全Grade	Grade 3 以上		
肝機能障害*	81 (16.6)	20 (4.1)		
薬物性肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)		
肝炎	3 (0.6)	2 (0.4)		
免疫性肝炎	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		
肝機能障害*	40 (13.3)	14 (4.7)		
自己免疫性肝炎	2 (0.7)	2 (0.7)		
食道癌	国際共同臨床試験 (181試験 CPS $\geq$ 10かつ扁平上皮癌集団; n=85)			
	全Grade	Grade 3 以上		
肝機能障害*	13 (15.3)	4 (4.7)		
自己免疫性肝炎	2 (2.4)	2 (2.4)		
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		
肝機能障害*	42 (27.5)	16 (10.5)		
自己免疫性肝炎	1 (0.7)	1 (0.7)		
肝炎	2 (1.3)	2 (1.3)		
免疫性肝炎	1 (0.7)	1 (0.7)		
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		
肝機能障害*	18 (17.1)	5 (4.8)		
薬物性肝障害	1 (1.0)	1 (1.0)		
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
肝機能障害*	6 (11.3)	4 (7.5)	2 (28.6)	0

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

\*AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、ALP、ビリルビンの上昇を伴う肝機能障害

## 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
肝機能障害*	83 (20.5)	14 (3.5)	47 (16.9)	11 (4.0)
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (1.8)	5 (1.8)
硬化性胆管炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肝炎	4 (1.0)	3 (0.7)	0	0

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(%)

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
肝機能障害*	186(43.4)	91(21.2)	97(27.6)	32(9.1)
自己免疫性肝炎	3(0.7)	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)
薬物性肝障害	1(0.2)	1(0.2)	2(0.6)	0
肝不全	0	0	1(0.3)	0
肝炎	6(1.4)	5(1.2)	0	0
免疫性肝炎	1(0.2)	1(0.2)	4(1.1)	4(1.1)
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	
肝機能障害*	53(19.2)		8(2.9)	
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)			
	全Grade		Grade 3 以上	
肝機能障害*	90(24.3)		24(6.5)	
自己免疫性肝炎	2(0.5)		2(0.5)	
肝不全	1(0.3)		1(0.3)	
肝炎	3(0.8)		3(0.8)	
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
肝機能障害*	327(41.8)	80(10.2)	79(36.1)	32(14.6)
自己免疫性肝炎	3(0.4)	3(0.4)	1(0.5)	1(0.5)
肝炎	4(0.5)	2(0.3)	2(0.9)	2(0.9)
免疫性肝炎	5(0.6)	4(0.5)	1(0.5)	0
子宮体癌	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)			
	全Grade		Grade 3 以上	
肝機能障害*	167(41.1)		53(13.1)	
肝不全	1(0.2)		1(0.2)	
肝炎	1(0.2)		1(0.2)	
免疫性肝炎	5(1.2)		5(1.2)	
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)			
	全Grade		Grade 3 以上	
肝機能障害*	86(28.0)		23(7.5)	
自己免疫性肝炎	1(0.3)		1(0.3)	
肝炎	1(0.3)		0	
免疫介在性胆管炎	1(0.3)		1(0.3)	
免疫性肝炎	3(1.0)		3(1.0)	

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

\*AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

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

膵炎

筋炎・  
横紋筋融解症

劇症肝炎及び肝不全については、国内製造販売後(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(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。

## 発現時期

### 単独投与時

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎		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)	87	104[8 - 462]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	71	108[20 - 363]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	161	48[1 - 512]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	266	60.5[3 - 719]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	24	116.5[11 - 610]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	20	106[1 - 308]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	36	43[1 - 447]
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)	33	47[6 - 448]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	81	124[1 - 364]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	40	65.5[1 - 693]
食道癌	国際共同臨床試験 (181試験 CPS $\geq$ 10かつ扁平上皮癌集団; n=85)	13	55[13 - 179]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	42	85[1 - 569]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	18	63.5[1 - 268]
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)	8	14.5[2 - 233]

### 併用投与時

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎		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)	130	52.5[2 - 365]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	186	64[6 - 603]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	97	85[12 - 924]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	53	53[1 - 688]

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	90	48.5[1 - 652]
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)	327	43[1 - 548]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	79	39[1 - 619]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	167	50[1 - 685]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	86	96[2 - 735]

## 臨床症状・検査所見

### <劇症肝炎・肝不全・肝炎>

#### (1) 臨床症状<sup>1-3)</sup>

倦怠感、食欲不振、黄疸などが認められることがある  
(無症候性の場合もある)

劇症肝炎、肝不全の場合には、発熱、消化器症状  
(悪心、嘔吐、心窩部痛、右季肋部圧痛、腹部膨満  
など)、腹水、出血傾向、進行性の黄疸、精神神経症状  
(意識障害、失見当識、肝性脳症)なども認められる

#### (2) 臨床検査所見<sup>1-4)</sup>

- AST、ALTなどの肝機能検査値の上昇
- 劇症肝炎の場合にはプロトロンビン時間40%以下、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症が認められる

他の原因(ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、肝転移など)の鑑別のため血清ウイルスマーカー、自己抗体(抗核抗体、抗平滑筋抗体など)、腹部超音波などの検査も重要です。

肝機能検査値のうち、トランスアミナーゼのみが上昇している場合には、筋炎、心筋炎の可能性があるので、CKの検査も考慮してください。

### 硬化性胆管炎について<sup>5)</sup>

硬化性胆管炎は胆管に硬化性変化を起こし、胆道造影では胆管狭窄所見をきたし、胆汁うっ滞を示す疾患の総称です。原発性硬化性胆管炎(PSC)の他、近年疾患概念が確立され診断基準が作成されたIgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-SC)、および胆管炎や胆管結石、胆管癌、虚血など様々な疾患に続発する二次性硬化性胆管炎に分類されます。診断時症状として最も多いのは黄疸、皮膚そう痒感ですが、症状がないまま肝機能検査値異常などをきっかけに診断される症例が半数以上を占めるといわれています。

#### 参考文献

- 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患)」: 平成20年4月(令和元年9月改定)
- Haanen JBAG. et al.: *Ann Oncol.* 28: iv119, 2017
- 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 急性肝不全(劇症肝炎)
- Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018
- 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 原発性硬化性胆管炎(PSC)
- 難病情報センター「原発性硬化性胆管炎」
- 厚生労働省 IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療法の開発に関する研究班 厚生労働省難治性の肝胆道疾患に関する調査研究班 日本胆道学会「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012」胆道. 26: 59, 2012

## 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。  
 なお、アキシチニブ又はレンバチニブ併用時には、P.126～129も参考にしてください。

肝機能検査値の Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
<b>Grade 1</b> ASTまたはALTが基準値上限を超えその3倍以下、あるいは総ビリルビン値が基準値上限を超えその1.5倍以下	・休業なし。	・対症療法を実施する。	・肝機能の推移や症状の発現を注意深く観察する。
<b>Grade 2</b> ASTまたはALTが基準値上限の3倍を超え5倍以下、あるいは総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍を超え3倍以下	・休業する <sup>*1,2</sup> 。 ・レンバチニブ併用時には、中止に該当する場合がある <sup>*3</sup> 。	・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:プレドニゾン換算0.5～1mg/kg)。	・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 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。
<b>Grade 3～Grade 4</b> ASTまたはALTが基準値上限の5倍を超える、あるいは総ビリルビン値が基準値上限の3倍を超える	・本剤の投与を中止する。	・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:プレドニゾン換算1～2mg/kg) <sup>*4</sup> 。	

- ※1: 肝転移がある患者では、AST(GOT)又はALT(GPT)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、本剤の投与を中止する。
- ※2: 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。
- ※3: AST/ALTが基準値上限の3倍超に増加し、かつ総ビリルビン値が基準値上限の2倍超に増加する又はINRが1.5を超える場合は、キイトルーダ<sup>®</sup>及びレンバチニブの投与を中止する(レンバチニブ併用時の子宮体癌臨床試験時の規定; P.128「レンバチニブ併用時の有害事象に対する因果関係評価及び対処法」参照)。
- ※4: 副腎皮質ホルモン剤によって管理ができなかった場合には、他の免疫抑制療法を検討する。副腎皮質ホルモン剤に難治又は72時間以内に改善が認められない場合、ミコフェノール酸モフェチル<sup>\*1</sup>又はアザチオプリン<sup>\*2</sup>の投与を検討する[Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018]。インフリキシマブは肝毒性を引き起こす可能性があるため、推奨しない。[キイトルーダ<sup>®</sup>投与後に発現した肝機能障害などに対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、保険未収載です。]

- 硬化性胆管炎では、一般的にウルソデオキシコール酸がALP及びγ-GTP低下のために使用されています。ALP・γ-GTPの値が十分低下しない場合、ベザフィブラート<sup>\*3</sup>が使用されることもありますが、これらの薬剤が硬化性胆管炎自体の進行を抑え、長期予後を改善しているかどうかについては十分なデータが得られていません。また、胆管狭窄に対しては、内視鏡による胆管拡張治療が行われることもあります<sup>1,2)</sup>。

### 参考文献

- 1) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 原発性硬化性胆管炎(PSC)
- 2) 難病情報センター「原発性硬化性胆管炎」

\*1 ミコフェノール酸モフェチルの主な効能又は効果は以下のとおりです。

#### 効能又は効果

腎移植後の難治性拒絶反応の治療(既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)

下記の臓器移植における拒絶反応の抑制:

腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植  
ループス腎炎

\*2 アザチオプリンの主な効能又は効果は以下のとおりです。

#### 効能又は効果

下記臓器移植における拒絶反応の抑制:

腎移植、肝移植、心移植、肺移植

ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持

治療抵抗性の下記リウマチ性疾患:

全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患

自己免疫性肝炎

\*3 ベザフィブラートの効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果 高脂血症(家族性含む)