

適正使用ガイド

RMP対象

悪性黒色腫 子宮体癌^{*1} TMB-High固形癌^{*2} 子宮頸癌^{*3} 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫^{*4}

RMP対象外

非小細胞肺癌^{*5,6} 古典的ホジキンリンパ腫^{*7} 尿路上皮癌^{*8} MSI-High固形癌^{*9} 腎細胞癌^{*10,11}
頭頸部癌^{*12} 食道癌^{*13} MSI-High結腸・直腸癌^{*14} トリプルネガティブ乳癌^{*15,16} 子宮頸癌^{*17}
胃癌^{*18} 胆道癌^{*19} 悪性胸膜中皮腫^{*20}

- *1 進行・再発の子宮体癌
- *2 がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限定)
- *3 局所進行子宮頸癌
- *4 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
- *5 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- *6 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
- *7 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- *8 根治切除不能な尿路上皮癌
- *9 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限定)
- *10 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

- *11 腎細胞癌における術後補助療法
- *12 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- *13 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- *14 治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌
- *15 PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
- *16 ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
- *17 進行又は再発の子宮頸癌
- *18 治療切除不能な進行・再発の胃癌
- *19 治療切除不能な胆道癌
- *20 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

抗悪性腫瘍剤

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

薬価基準収載

キイトルーダ[®] 点滴静注 100mg

ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)製剤

KEYTRUDA[®]

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]



目次

適正使用に関するお願い	4
本資材に掲載の臨床試験	5
投与に際しての注意事項	6
注意を要する有害事象とその対策	8
注意を要する有害事象の発現状況	8
注意を要する有害事象とその対策	10
■ 間質性肺疾患	10
■ 大腸炎・小腸炎・重度の下痢	22
■ 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)	31
■ 神経障害(ギラン・バレー症候群等)	36
■ 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	41
■ 内分泌障害(甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害)	50
■ 1型糖尿病	66
■ 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)	72
■ 膵炎・膵外分泌機能不全	78
■ 筋炎・横紋筋融解症	83
■ 重症筋無力症	88
■ 心筋炎	91
■ 脳炎・髄膜炎・脊髄炎	96
■ 重篤な血液障害(免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)	101
■ 重度の胃炎	105
■ ぶどう膜炎	109
■ 血球貪食症候群	113
■ 結核	114
■ Infusion reaction	117
その他の有害事象	124
■ サルコイドーシス	124
同種造血幹細胞移植に関連した重度の合併症	125
■ 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者への使用	125
■ ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する 重度合併症の発現リスクの増加(造血器悪性腫瘍)	126
Q&A	128
参考	132
1. 臨床試験における検査スケジュール	132
2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール(非小細胞肺癌、尿路上皮癌、頭頸部癌、 食道癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、胃癌、胆道癌、悪性胸膜中皮腫)	150
3. 治療選択に際して	159
4. アキシ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(腎細胞癌)	168
5. 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(腎細胞癌、子宮体癌)	170
6. 注目すべき肝臓関連事象(HECI)の管理に関するガイダンス(胆道癌)	172
7. 治療期ごとの有害事象発現状況(トリプルネガティブ乳癌)	174
8. 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象(悪性黒色腫)	176
9. 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象(非小細胞肺癌)	177
10. 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者で発現割合が高かった有害事象	178

適正使用に関するお願い

キイトルーダ®(本剤)は、PD-1に対し親和性を示すヒト化モノクローナル抗体です。本剤は活性化T細胞上に発現するPD-1に結合することでPD-1/PD-1リガンド(PD-L1及びPD-L2)経路を阻害し、がん細胞によるT細胞の抑制を解除します。その結果、T細胞が再度がん抗原を認識し、がん細胞を排除できるようになります。

こうした本剤の作用機序により、これまでの抗がん薬治療とは異なる副作用対策が必要となる可能性があります。本剤の臨床試験で報告された免疫関連の副作用の多くが管理可能であり、本剤の休薬、副腎皮質ホルモン剤投与及び支持療法等により対処可能でしたが、中には重篤又は死亡に至る例も報告されています。免疫関連の副作用が疑われる場合には、発現した事象ごとに専門医と連携して、適切な検査等により他の原因を除外し、重症度に応じ、本剤を休薬して、副腎皮質ホルモン剤の投与等を検討してください。また、他の重度の副作用が認められた場合には、本剤の投与を中止してください。

なお、2018年12月に本剤の悪性黒色腫の効能又は効果に対する用法及び用量が体重換算での用量から固定用量に変更されました。2020年8月には、本剤の各効能又は効果に対する用法及び用量として、1回200mg 3週間間隔投与に加え、1回400mg 6週間間隔投与が追加承認されました。

本適正使用ガイドは、本剤による治療を安全かつ適正に行っていただくために、投与患者の選択、投与に際しての注意事項、及び注意を要する有害事象^{*1}などについて解説しています。本剤の使用に際しては、最新の電子添文、最適使用推進ガイドライン及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正なご使用をお願いいたします。

^{*1}:本資料に掲載の各適応症に対する臨床試験での有害事象の発現状況は、P.5の「本資料に掲載の臨床試験」に記載の試験で発現した解析結果に基づく。

本資料に掲載の臨床試験

単独投与時

適応	試験名	評価対象
悪性黒色腫	KEYNOTE-716	術後補助療法
	KEYNOTE-054	術後補助療法
	KEYNOTE-002	根治切除不能
	KEYNOTE-006	根治切除不能
非小細胞肺癌	KEYNOTE-024	化学療法未治療 PD-L1高発現 (TPS $\geq$ 50%)
	KEYNOTE-042	化学療法未治療 PD-L1陽性 (TPS $\geq$ 1%)
	KEYNOTE-010	化学療法既治療 PD-L1陽性 (TPS $\geq$ 1%)
古典的ホジキンリンパ腫	KEYNOTE-204	再発/難治
	KEYNOTE-087	再発/難治
尿路上皮癌	KEYNOTE-052	化学療法未治療
	KEYNOTE-045	化学療法既治療
MSI-High固形癌	KEYNOTE-164 (コホートA)	化学療法既治療 結腸・直腸癌
	KEYNOTE-158 (コホートA~K)	化学療法既治療 結腸・直腸癌以外のMSI-High固形癌
腎細胞癌	KEYNOTE-564	術後補助療法
頭頸部癌	KEYNOTE-048	化学療法未治療
食道癌	KEYNOTE-181	化学療法既治療
		CPS $\geq$ 10かつ扁平上皮癌集団
MSI-High結腸・直腸癌	KEYNOTE-177	化学療法未治療
TMB-High固形癌	KEYNOTE-158 (コホートA~J)	化学療法既治療 TMB-High (10mut/Mb以上)を有する固形癌
原発性縦隔大細胞型 B細胞リンパ腫	KEYNOTE-170	再発/難治
	KEYNOTE-A33	再発/難治

併用投与時

適応	試験名	評価対象	併用薬
非小細胞肺癌	KEYNOTE-671	術前・術後補助療法	・術前補助療法としてキイトルーダ®と化学療法(扁平上皮非小細胞肺癌:ゲムシタビン+シスプラチン、非扁平上皮非小細胞肺癌:ペメトレキセドナトリウム水和物+シスプラチン)を4サイクル併用し、術後補助療法としてキイトルーダ®単独を13サイクル投与
	KEYNOTE-189	化学療法未治療 非扁平上皮癌	・ペメトレキセドナトリウム水和物+シスプラチン ・ペメトレキセドナトリウム水和物+カルボプラチン
	KEYNOTE-407	化学療法未治療 扁平上皮癌	・カルボプラチン+パクリタキセル ・カルボプラチン+nab-パクリタキセル
尿路上皮癌	KEYNOTE-A39 (EV-302)	化学療法未治療	エンホルツマブ ベドチン
腎細胞癌	KEYNOTE-426	化学療法未治療	アキシチニブ
	KEYNOTE-581 (E7080-307, CLEAR)	化学療法未治療	レンバチニブ
頭頸部癌	KEYNOTE-048	化学療法未治療	・5-FU+シスプラチン ・5-FU+カルボプラチン
食道癌	KEYNOTE-590	化学療法未治療	シスプラチン+5-FU
トリプルネガティブ乳癌	KEYNOTE-522	術前・術後薬物療法	・術前薬物療法としてキイトルーダ®と化学療法(パクリタキセル+カルボプラチン)を4サイクル、その後AC又はECを4サイクル投与)を併用し、術後薬物療法としてキイトルーダ®単独を9サイクル投与
	KEYNOTE-355	化学療法未治療 CPS $\geq$ 10集団	・ゲムシタビン+カルボプラチン ・パクリタキセル ・nab-パクリタキセル
子宮体癌	KEYNOTE-868 (NRG-GY018)	化学療法未治療	パクリタキセル+カルボプラチン
	KEYNOTE-775 (E7080-309)	化学療法既治療	レンバチニブ
子宮頸癌	KEYNOTE-A18	未治療	シスプラチン+放射線療法(外部照射とその後の小線源治療)
	KEYNOTE-826	化学療法未治療	・パクリタキセル+シスプラチン±ベバシズマブ ・パクリタキセル+カルボプラチン±ベバシズマブ
胃癌	KEYNOTE-859	化学療法未治療 HER2陰性	・シスプラチン+5-FU ・オキサリプラチン+カベシタビン
	KEYNOTE-811	化学療法未治療 HER2陽性	・トラスツズマブ+シスプラチン+5-FU ・トラスツズマブ+オキサリプラチン+カベシタビン
胆道癌	KEYNOTE-966	化学療法未治療	ゲムシタビン+シスプラチン
悪性胸膜中皮腫	KEYNOTE-483	化学療法未治療	・ペメトレキセドナトリウム+シスプラチン ・ペメトレキセドナトリウム+カルボプラチン
	KEYNOTE-A17	化学療法未治療	・ペメトレキセドナトリウム+シスプラチン

nab-パクリタキセル:パクリタキセル(アルブミン懸濁型)、AC:ドキシフルビン塩酸塩+シクロホスファミド、EC:エピルビン塩酸塩+シクロホスファミド

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

投与に際しての注意事項

キイトルーダ®の使用に際しては、電子添文を十分に理解した上で、投与患者の選択を慎重に行い、治療上の必要性を十分検討の上、投与の可否を判断してください。治療開始に先立ち、インフォームドコンセントを取得してください。

① 対象患者

■ 悪性黒色腫

- 術後補助療法及び根治切除不能な悪性黒色腫に対して承認されています。詳細は、P.5の臨床試験一覧を参照ください。
- 術後補助療法の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

■ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

- 単独投与の場合、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてPD-L1検査[†]を実施し、PD-L1の発現 (TPS) を確認してください。▶ Q&A 1 (P.128 参照)
 - EGFR遺伝子変異及びALK融合遺伝子の有無を確認してください^{*1}。▶ Q&A 2 (P.128 参照)
- ^{*1} 扁平上皮癌患者では、EGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子の有無を確認する検査は臨床試験時に必須とされていませんでした。

■ 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

■ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

■ 根治切除不能な尿路上皮癌[‡]

- 単独投与及びエンホルツマブ ベドチンとの併用が承認されています。詳細は、P.5の臨床試験一覧を参照ください。
- 化学療法未治療患者へ単独投与する場合には、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応とならない患者を対象とし、他の治療の実施についても慎重に検討してください。

■ がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限り)[‡]

- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてMSI検査を実施し、MSI-Highを確認してください。先行の化学療法等によるMSI検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期については、弊社ウェブサイトのキイトルーダ®製品基本Q&Aをご参照ください。[弊社ウェブサイト: <https://www.msconnect.jp/products/keytruda/info/faq/>]
- 電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、前治療歴について確認してください。▶ Q&A 3 (P.128 参照)

■ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

■ 腎細胞癌における術後補助療法

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。▶ 参考 3 (P.159 参照)

■ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌[§]

- 電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、PD-L1発現率 (CPS) について臨床試験の内容を確認してください。▶ Q&A 4 (P.128 参照)

▶ 参考 3 (P.161 参照)

■ 根治切除不能な進行・再発の食道癌[‡]

- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者に対して、単独投与する場合には、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてPD-L1検査[†]を実施し、PD-L1発現率 (CPS) を確認してください。▶ Q&A 5,6 (P.128 参照)

■ 治療不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌[§]

- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてMSI検査を実施し、MSI-Highを確認してください。

■ PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてPD-L1検査[†]を実施し、PD-L1発現率 (CPS) を確認してください。▶ Q&A 7 (P.128 参照)

■ ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法

- 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。▶ Q&A 8 (P.128 参照)

■ 進行・再発の子宮体癌[§]

▶ 参考 3 (P.163 参照)

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

■ がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)[†]

- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてTMB-Highを確認してください。先行の化学療法等によるTMB検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期については、弊社ウェブサイトのキイトルダ®製品基本Q&Aをご参照ください。[弊社ウェブサイト: <https://www.msdcconnect.jp/products/keytruda/info/faq/>]
- 電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、前治療歴について確認してください。▶ Q&A 9 (P.129 参照)

■ 進行又は再発の子宮頸癌[§]

- 電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、PD-L1発現率 (CPS) について臨床試験の内容を確認してください。▶ Q&A 10 (P.129 参照)

■ 局所進行子宮頸癌[§]

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。▶ 参考 3 (P.164 参照)

■ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

■ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌[§]

- HER2陰性の患者に投与する場合、電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、PD-L1発現率 (CPS) について臨床試験の内容を確認してください。▶ 参考 3 (P.164 参照)
- HER2陽性の患者に投与する場合、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてPD-L1検査[†]を実施し、PD-L1発現率 (CPS) を確認してください。

■ 治癒切除不能な胆道癌[§]

■ 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫[†]

▶ 参考 3 (P.166 参照)

† PD-L1の発現はIHC 22C3 (販売名: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」) を用いて測定してください。

‡ 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していません。

§ 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していません。

② 投与禁忌の患者

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい	禁忌に該当します。
----------------------	------------------------------	-----------------------------	-----------

③ 留意すべき患者

自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい	免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがあります。
間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい	間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。
間質性肺疾患のリスク因子を有する	☐ いいえ	☐ はい	投与前の肺の状態について精査の上、本剤の投与の可否を検討してください。
一般的な薬剤性肺障害のリスク因子として、年齢60歳以上、既存の肺病変 (特に間質性肺炎)、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺への放射線照射、腎障害の存在があげられています ¹⁾ 。1) 参考文献 Kubo K. et al.: <i>Respir Investig.</i> 51 (4): 260, 2013			
臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者	☐ いいえ	☐ はい	移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがあります。
結核の感染又は既往を有する患者	☐ いいえ	☐ はい	結核を発症するおそれがあります。
妊娠する可能性のある女性	☐ いいえ	☐ はい	投与中及び最終投与後4ヵ月間において、避妊の必要性和適切な避妊法について説明してください。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	☐ いいえ	☐ はい	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。▶ Q&A 12 (P.130 参照)
授乳中の女性	☐ いいえ	☐ はい	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。▶ Q&A 13 (P.130 参照)
小児等	☐ いいえ	☐ はい	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していません。
高齢者	☐ いいえ	☐ はい	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。
全身状態 ECOG Performance Status (PS)	☐ 0~1	☐ 2以上	治験時患者登録基準はPS0~1 ^{*2} であったため、PS2以上の患者に対する有効性、安全性は検討されていません。
Karnofsky Performance Status (KPS) ^{*3}	☐ 70%以上	☐ 70%未満	治験時患者登録基準はKPS70%以上であったため、KPS70%未満の患者に対する有効性、安全性は検討されていません。

*2 尿路上皮癌、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌の治験の登録基準はPS0~2でしたが、患者数は限られており、PS2の患者に対する有効性、安全性は十分に検証されていません。

*3 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌が対象 (腎細胞癌における術後補助療法の場合はECOG PSを使用)

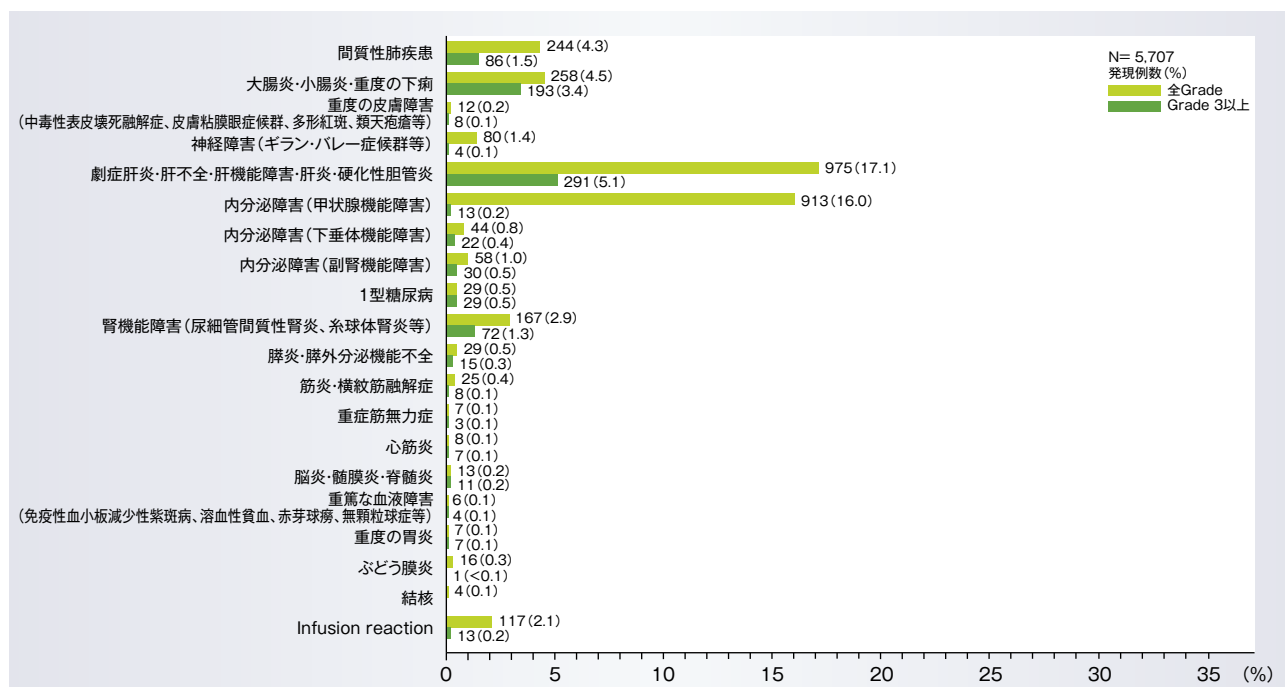
注意を要する有害事象とその対策

注意を要する有害事象の発現状況

本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。〔「警告」〕〔「用法及び用量に関連する注意」〕〔「特定の背景を有する患者に関する注意」〕及び〔「副作用」〕の項参照

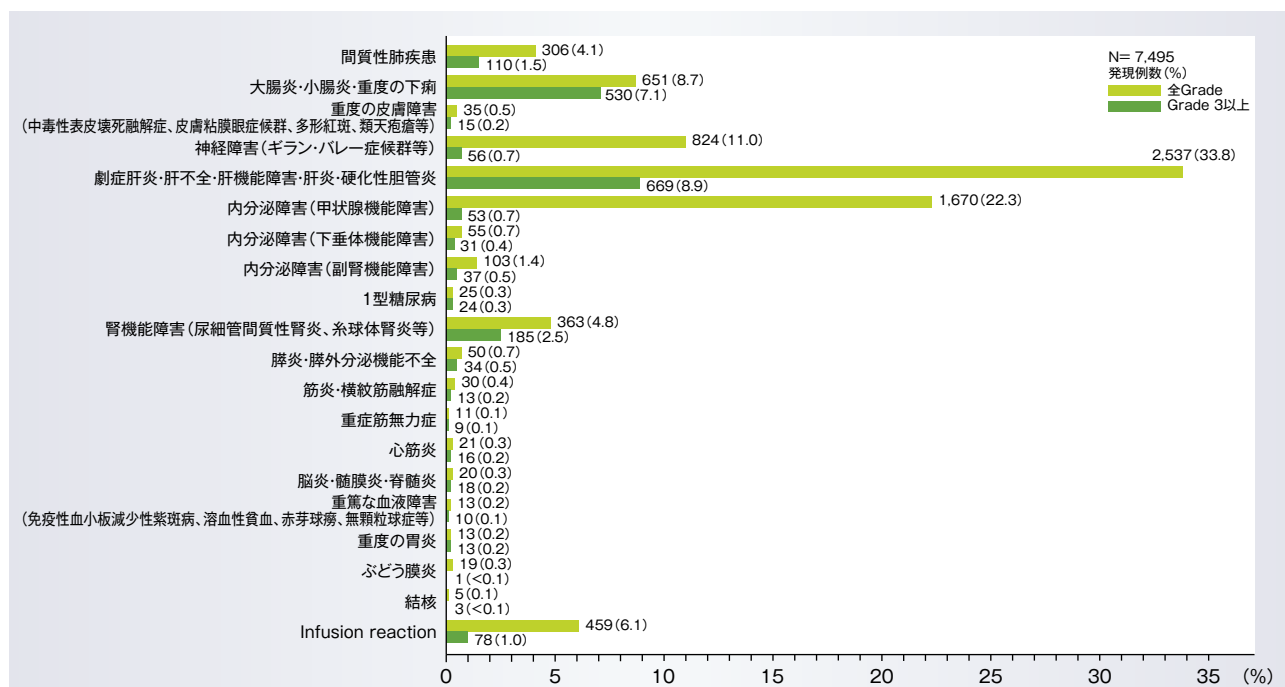
発現例数（発現割合）*

単独投与時



*データは、本剤2mg/kgもしくは200mgを3週間間隔又は10mg/kgを2週間もしくは3週間間隔で単独投与した臨床試験で発現した有害事象の併合解析に基づく(本資料掲載の臨床試験はP.5参照)。

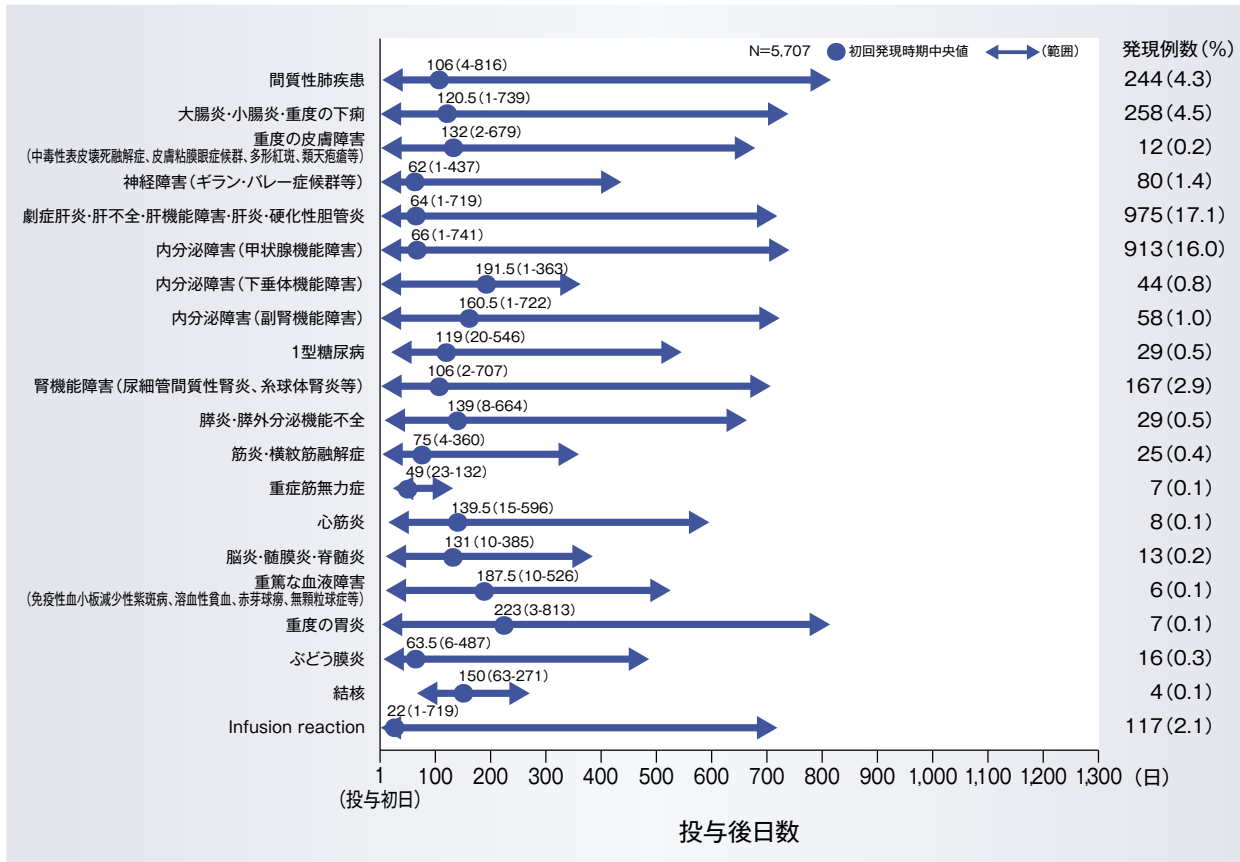
併用投与時



*データは、本剤200mgを3週間間隔で併用投与した臨床試験で発現した有害事象の併合解析に基づく(本資料掲載の臨床試験はP.5参照)。

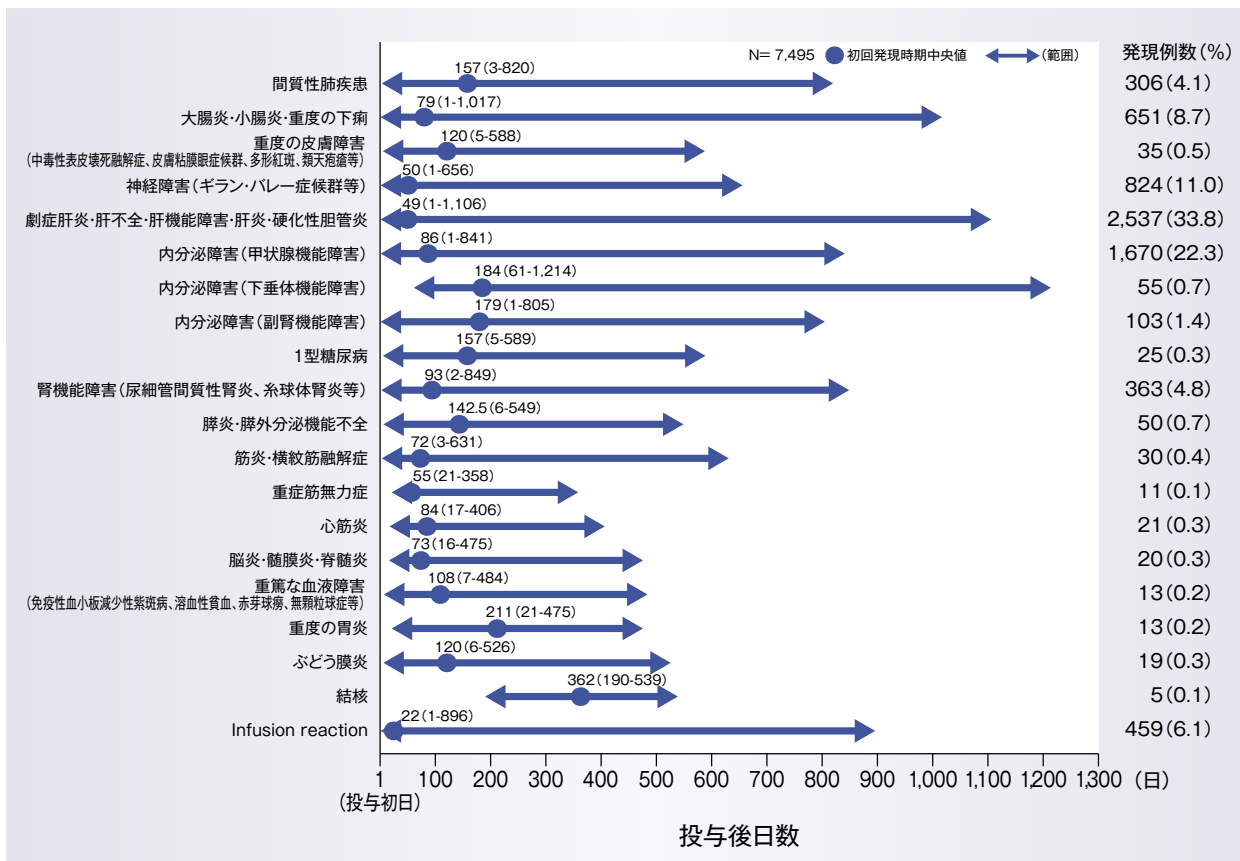
発現時期の目安*

単独投与時



*データは、本剤2mg/kgもしくは200mgを3週間間隔又は10mg/kgを2週間もしくは3週間間隔で単独投与した臨床試験で発現した有害事象の併合解析に基づく(本資料掲載の臨床試験はP.5参照)。

併用投与時



*データは、本剤200mgを3週間間隔で併用投与した臨床試験で発現した有害事象の併合解析に基づく(本資料掲載の臨床試験はP.5参照)。

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

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。
- 類薬である抗PD-1抗体の前治療歴がある非小細胞肺癌患者で、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)を投与した際に、死亡に至る間質性肺疾患が発現した症例が複数報告されています。

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
免疫性肺疾患	2(0.4)	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	1(0.2)	1(0.2)	2(0.2)	1(0.1)
肺臓炎	8(1.7)	1(0.2)	16(3.1)	3(0.6)	18(2.0)	7(0.8)
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		
間質性肺疾患	7(0.9)	2(0.3)	3(0.4)	0		
器質性肺炎	2(0.3)	1(0.1)	0	0		
肺臓炎	55(7.0)	24(3.0)	28(4.1)	14(2.1)		
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		
間質性肺疾患	3(2.0)	2(1.4)	0	0		
肺臓炎	13(8.8)	6(4.1)	6(2.9)	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		
間質性肺疾患	0	0	1(0.4)	1(0.4)		
肺臓炎	17(4.6)	5(1.4)	10(3.8)	5(1.9)		
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		
肺臓炎	1(1.6)	0	4(4.3)	1(1.1)		

例数 (%)

腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	
	全Grade	Grade 3 以上
免疫性肺疾患	2 (0.4)	1 (0.2)
間質性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.2)
肺臓炎	8 (1.6)	2 (0.4)
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
間質性肺疾患	2 (0.7)	1 (0.3)
器質性肺炎	1 (0.3)	0
肺臓炎	16 (5.3)	4 (1.3)
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
間質性肺疾患	1 (1.2)	0
肺臓炎	7 (8.2)	1 (1.2)
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
肺臓炎	6 (3.9)	0
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
間質性肺疾患	1 (1.0)	0
肺臓炎	3 (2.9)	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)	
	全Grade	Grade 3 以上
肺臓炎	国内臨床試験 (A33試験; n=7)	
	全Grade	Grade 3 以上
肺臓炎	1 (1.9)	1 (1.9)
	0	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
免疫性肺疾患	4 (1.0)	3 (0.8)	0	0	0	0
間質性肺疾患	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	3 (1.1)	0
器質性肺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
肺臓炎	16 (4.0)	5 (1.3)	18 (4.4)	11 (2.7)	15 (5.4)	7 (2.5)

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

尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)			
	全Grade		Grade 3 以上	
自己免疫性肺疾患	1 (0.2)		0	
免疫性肺疾患	7 (1.6)		5 (1.1)	
間質性肺疾患	5 (1.1)		4 (0.9)	
器質化肺炎	1 (0.2)		1 (0.2)	
肺臓炎	29 (6.6)		7 (1.6)	
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
間質性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0
肺臓炎	11 (2.6)	1 (0.2)	18 (5.1)	7 (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	
間質性肺疾患	3 (1.1)		2 (0.7)	
肺臓炎	12 (4.3)		2 (0.7)	
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)			
	全Grade		Grade 3 以上	
間質性肺疾患	2 (0.5)		2 (0.5)	
肺臓炎	21 (5.7)		7 (1.9)	
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
間質性肺疾患	1 (0.1)	0	0	0
肺臓炎	16 (2.0)	7 (0.9)	3 (1.4)	2 (0.9)
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
肺臓炎	4 (1.0)	2 (0.5)	5 (1.2)	3 (0.7)
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
免疫性肺疾患	0	0	1 (0.3)	0
間質性肺疾患	1 (0.2)	0	0	0
肺臓炎	9 (1.7)	2 (0.4)	5 (1.6)	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
自己免疫性肺疾患	0	0	1 (0.3)	0
免疫性肺疾患	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.3)	0
間質性肺疾患	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.6)	0
肺臓炎	20 (2.5)	8 (1.0)	19 (5.4)	7 (2.0)

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(%)

胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
免疫性肺疾患	2(0.4)		0	
間質性肺疾患	1(0.2)		1(0.2)	
肺臓炎	23(4.3)		5(0.9)	
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
肺臓炎	12(5.0)	3(1.2)	5(26.3)	2(10.5)

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

発現時期

単独投与時

間質性肺疾患		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)	10	169[25 - 365]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	17	112[24 - 348]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	20	169.5[29 - 419]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	94	65.5[5 - 816]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	16	94[4 - 587]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	6	76.5[29 - 162]
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	17	219[32 - 717]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	11	117[8 - 358]
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)	5	125[105 - 190]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	11	152[28 - 253]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	18	148[16 - 611]
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)	8	67[23 - 188]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	6	228.5[56 - 453]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	4	369[71 - 581]
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)	1	12[12 - 12]

間質性肺疾患

小腸炎・大腸炎・重度の下痢

皮膚障害
重度の

神経障害

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝臓炎・硬化性胆管炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵外分泌機能不全
膵炎・

併用投与時

間質性肺疾患		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)	24	188[8 - 563]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	36	127.5[5 - 374]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	42	121[8 - 441]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	12	199[126 - 527]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	19	141[33 - 336]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	15	154[14 - 461]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	23	149[3 - 616]
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)	17	167[22 - 537]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	3	106[50 - 185]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	4	133.5[22 - 336]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	5	251[221 - 453]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	10	539[103 - 820]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	6	452.5[189 - 545]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	25	141[14 - 595]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	22	146[41 - 384]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	26	220.5[32 - 564]
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)	17	166[75 - 617]

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

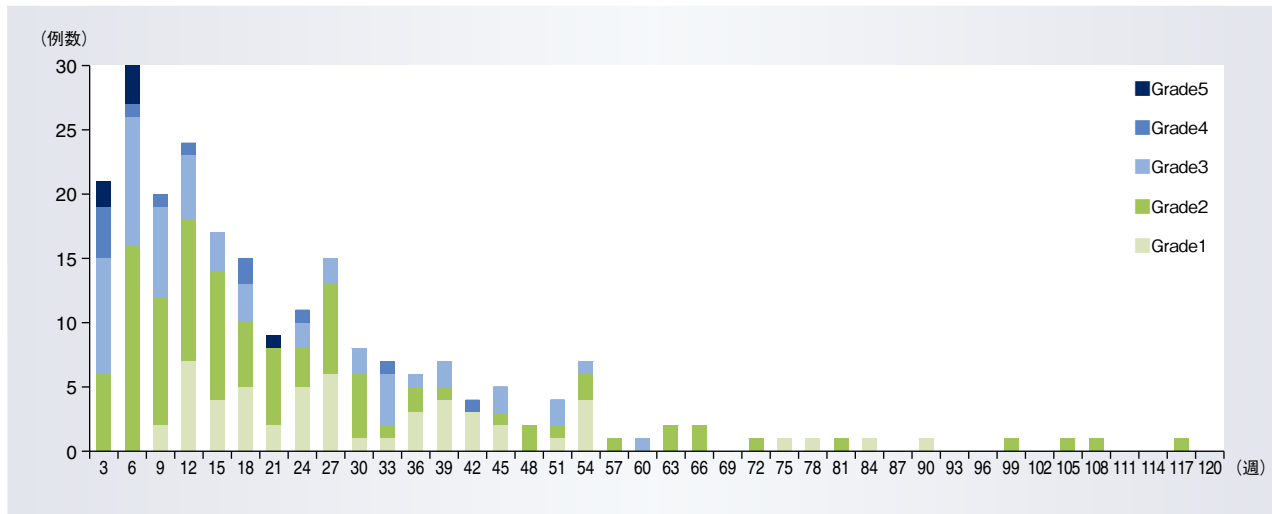
間質性肺疾患の初回発現時期

本資料に掲載の各適応症に対する臨床試験は P.5参照

単独投与時

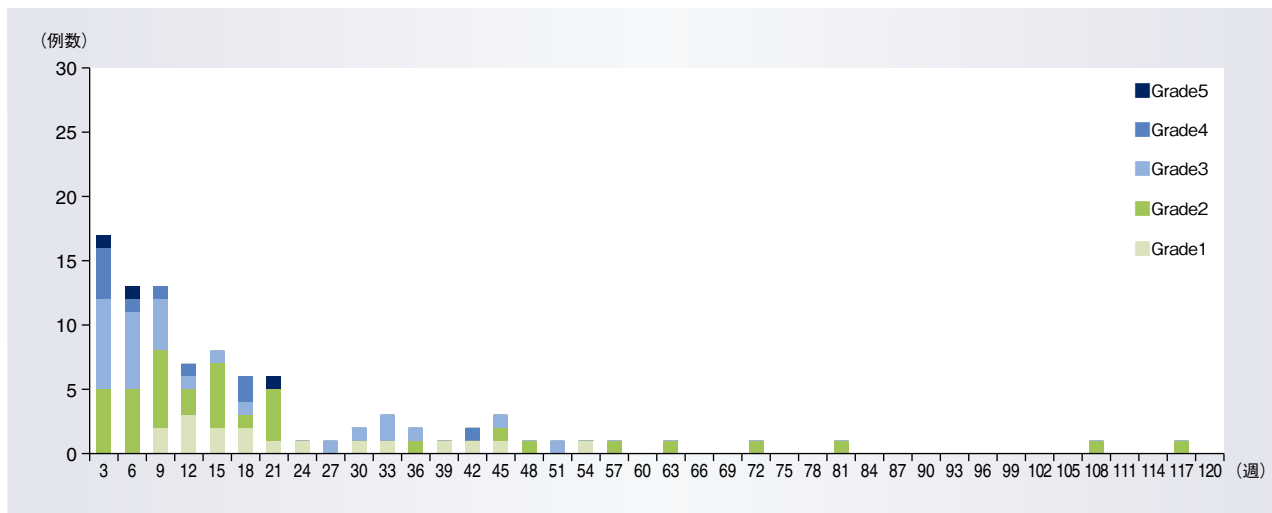
非小細胞肺癌では他の適応症に比し、間質性肺疾患発現のリスク要因を有することがあるため、グラフを分けて示します。適応症に関わらず、間質性肺疾患の発現について本剤の投与開始初期より注意深く観察してください。

● 全適応症



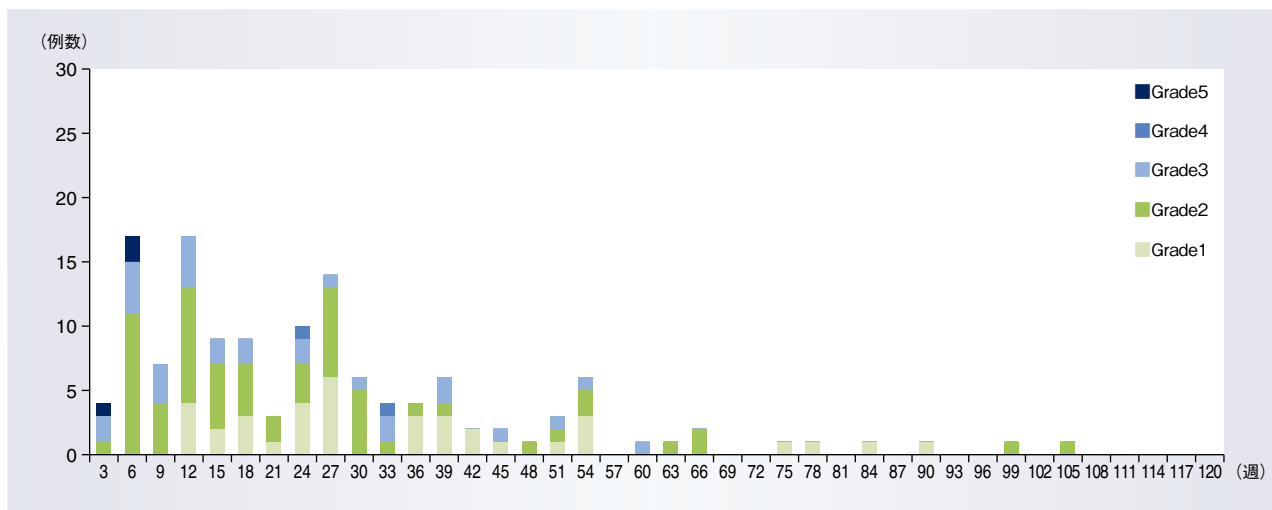
データは、全適応症に対する臨床試験での発現状況(5,559例中228例)に基づく

● 非小細胞肺癌



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

● 非小細胞肺癌以外の適応症*



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

*内訳は次ページを参照

● 内訳 (非小細胞肺癌以外の適応症)

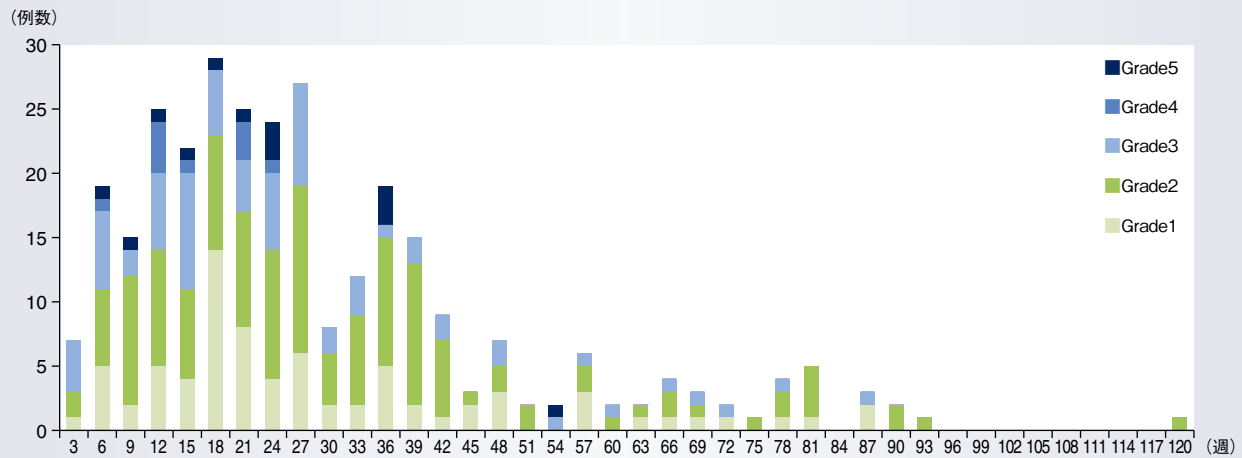
がん種 (解析対象例数)	初回発現時期 (週) Grade毎 の発現例数	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	55 以降
悪性黒色腫 (n=1,904)	All (n=47)	0	8	2	5	3	3	0	3	9	1	2	1	2	2	0	1	3	1	1
	G1 (n=13)				1	1	1		1	4			1		2			1	1	
	G2 (n=23)		6	1	3	1	1		2	4	1	1		1			1	1		
	G3 (n=11)		2	1	1	1	1			1		1		1				1		1
古典的ホジ キンリンパ腫 (087試験; 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																	
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	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)

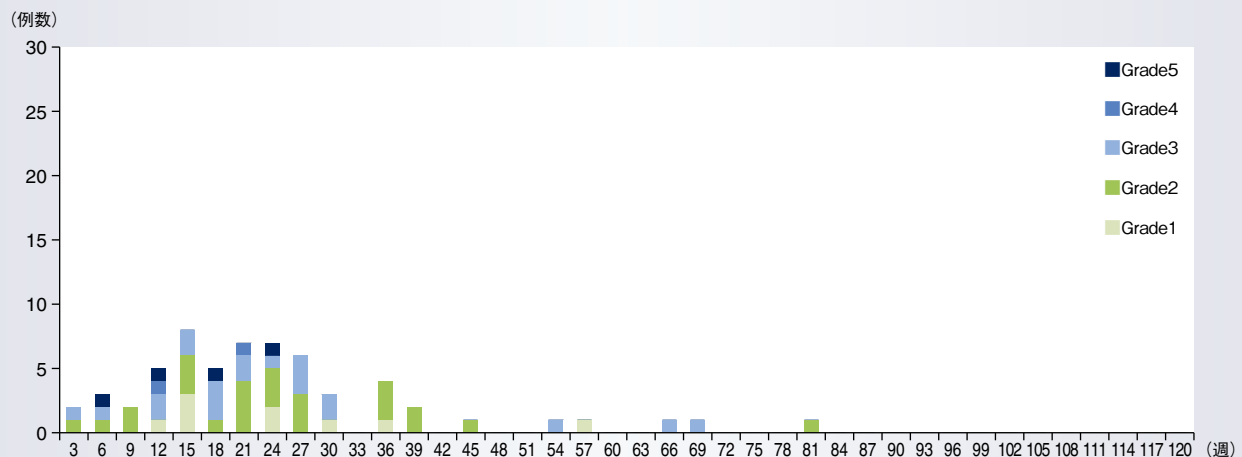
表内に記載のないGradeの発現例数は0例

併用投与時

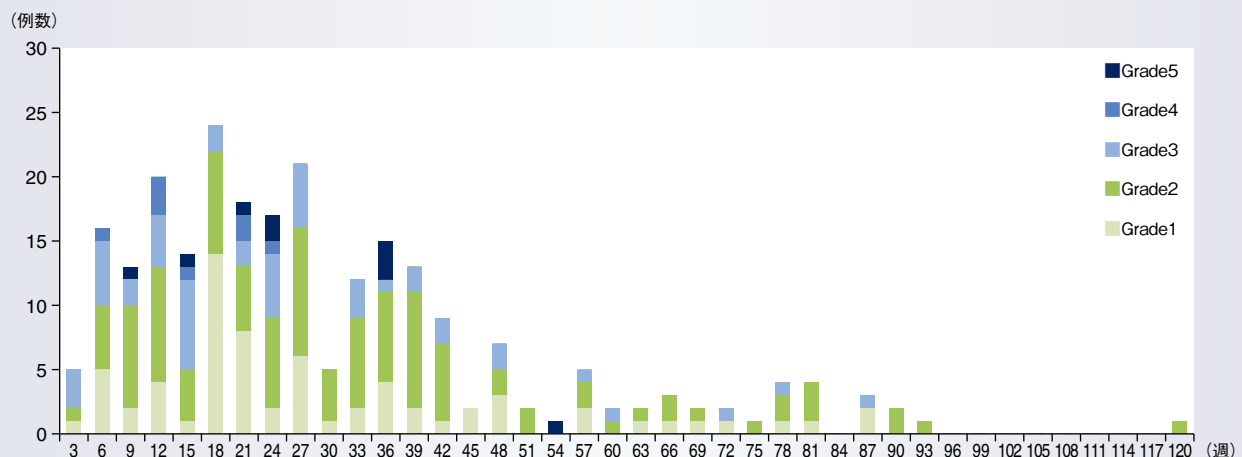
非小細胞肺癌では他の適応症に比し、間質性肺疾患発現のリスク要因を有することがあるため、グラフを分けて示します。適応症に関わらず、間質性肺疾患の発現について本剤の投与開始初期より注意深く観察してください。

全適応症

データは、全適応症に対する臨床試験(7,495例中306例)での発現状況に基づく

非小細胞肺癌

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*

データは、非小細胞肺癌以外の適応症に対する臨床試験(6,416例中246例)での発現状況に基づく

*内訳は次ページを参照

● 内訳 (非小細胞肺癌以外の適応症)

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
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	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	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
	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 (n=276)	All (n=15)	1	2	1	1	1	0	0	2	0	0	4	0	1	0	0	1	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																
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	0	2
	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													

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

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
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										
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	0	3
	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)		2	1	2	2	1	3	3	2	1		2	1		1				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

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状・身体所見^{1,2)}

咳、呼吸困難、発熱、背部下肺野を中心に捻髪音 (fine crackles)、SpO₂低下など

(2) 画像検査所見^{1,2)}

すりガラス様陰影や浸潤影が主体

(3) 臨床検査所見¹⁾

軽度の炎症反応亢進(CRP、赤血球沈降速度(ESR))、好酸球増加、血清KL-6、SP-A、SP-D値の上昇

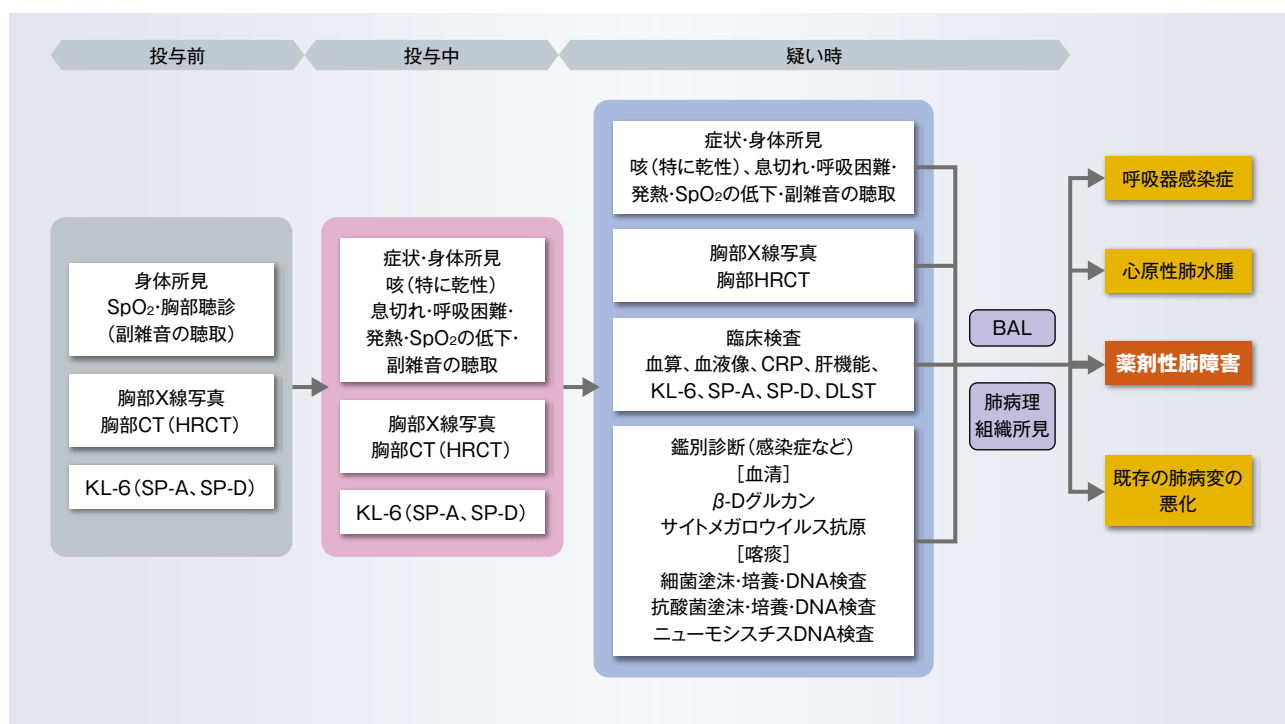
(4) 呼吸機能検査所見¹⁾

拘束性換気障害、肺拡散能の低下

参考文献

- 1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会:薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版(2018)
- 2) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

参考：薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート¹⁾



KL-6: HRCT画像の慢性間質性肺炎パターンにおいてKL-6は上昇すると報告されている。

DLST (drug lymphocyte stimulation test): 薬剤リンパ球刺激試験

BAL (bronchoalveolar lavage): 気管支肺胞洗浄

参考文献

- 1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会:薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版(2018)

対処法

一般的注意:

間質性肺疾患が疑われる場合は、呼吸器専門医に相談し、本剤の投与に関連した間質性肺疾患であることが否定されるまで、以下を参考に適切な管理を行うことが重要です。

原疾患の増悪や感染症といった他の原因の除外診断を行うことや、感染症合併の場合には、その治療を並行して行うことを検討してください。抗菌薬投与のために、副腎皮質ホルモン剤による間質性肺疾患の治療開始が遅延しないよう留意してください。

- 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。

肺臓炎の Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	・必要に応じて休薬を検討する。	・呼吸器専門医に相談する。	・症状の発現及び画像の変化を注意深く観察する。
Grade 2 症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	・休薬する ^{※1} 。 ・再発性のGrade 2の場合には本剤の投与を中止する。	・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：プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	・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 ^{※3} 。日和見感染予防を行う。
Grade 3 高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開/挿管）	・本剤の投与を中止する。	・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：プレドニゾロン換算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 ^{※2} 。	

※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： 重症例の場合には、静注メチルプレドニゾロン500～1,000mgを3日間連日投与するステロイドパルス療法を検討し、ステロイドパルス療法後は、プレドニゾロン換算0.5～1mg/kgで継続し、反応をみながら漸減する[日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版（2018）]。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の開始により48時間以内に改善が認められない場合、免疫抑制剤の投与を検討する（インフリキシマブ[※]など）[Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021]。[キイトルーダ[®]投与後に発現した間質性肺疾患に対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険適応外です。]

※3： 急速な副腎皮質ホルモン剤の減量による間質性肺疾患の増悪が報告されているため、漸減及び治療終了のタイミングは慎重に検討すること。

再投与の留意事項

Grade 1以下に回復後、投与を再開し間質性肺疾患を再燃・増悪する例も報告されているため、投与再開は下記留意事項に基づき、慎重に検討すること。

- ・間質性肺疾患の回復を確認する際は、胸部単純X線のみならずCTでの確認を考慮する。胸部単純X線のみでは、間質性肺疾患の経過の確認が困難な場合がある。
- ・一般的な薬剤性肺障害のリスク因子^{*}を複数有する患者への再投与を留意する。
*年齢60歳以上、既存の肺病変（特に間質性肺炎）、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺放射線照射、腎障害の存在
- ・再投与にあたっては、合併症や患者状態、休薬前の治療効果などを考慮し、慎重に判断する。
- ・Grade 3以上の間質性肺疾患を発現した症例では本剤の投与を中止し、再投与しない。

*インフリキシマブの主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患：

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期

次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）：

中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）

大腸炎・小腸炎・重度の下痢

- 下痢、腹痛、便中の血液又は粘液、発熱などの症状及び徴候を注意深く観察してください。
- 腸炎が悪化し穿孔やイレウスに至る例も報告されており、腸炎が疑われる場合、速やかに消化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
自己免疫性大腸炎	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)	1(0.2)	1(0.1)	0
大腸炎	14(2.9)	5(1.0)	13(2.6)	6(1.2)	23(2.5)	16(1.8)
顕微鏡的大腸炎	0	0	2(0.4)	1(0.2)	1(0.1)	0
重度の下痢*	8(1.7)	8(1.7)	6(1.2)	6(1.2)	19(2.1)	19(2.1)
小腸炎	1(0.2)	0	1(0.2)	1(0.2)	1(0.1)	0
イレウス	0	0	1(0.2)	1(0.2)	4(0.4)	3(0.3)
免疫性腸炎	2(0.4)	1(0.2)	3(0.6)	2(0.4)	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	3(0.3)	3(0.3)
大腸穿孔	0	0	1(0.2)	1(0.2)	1(0.1)	1(0.1)
小腸閉塞	0	0	0	0	2(0.2)	1(0.1)
小腸穿孔	0	0	1(0.2)	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		
大腸炎	8(1.0)	6(0.8)	6(0.9)	4(0.6)		
重度の下痢*	11(1.4)	11(1.4)	3(0.4)	3(0.4)		
腸炎	2(0.3)	0	0	0		
イレウス	2(0.3)	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)		
腸閉塞	1(0.1)	0	0	0		
大腸閉塞	0	0	2(0.3)	2(0.3)		
腸の軸捻転	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		
大腸炎	1(0.7)	0	2(1.0)	1(0.5)		
重度の下痢*	3(2.0)	3(2.0)	3(1.4)	3(1.4)		
腸炎	0	0	1(0.5)	0		

例数(%)

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
大腸炎	11 (3.0)	7 (1.9)	5 (1.9)	2 (0.8)
重度の下痢*	6 (1.6)	6 (1.6)	4 (1.5)	4 (1.5)
腸炎	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
消化管穿孔	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
イレウス	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)
腸閉塞	4 (1.1)	3 (0.8)	0	0
大腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
大腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
小腸閉塞	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0
亜イレウス	1 (0.3)	0	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
大腸炎	1 (1.6)	0	3 (3.2)	0
重度の下痢*	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)
小腸炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
消化管穿孔	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
イレウス	5 (8.2)	4 (6.6)	0	0
腸閉塞	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (1.1)	1 (1.1)
小腸閉塞	2 (3.3)	2 (3.3)	2 (2.1)	1 (1.1)
亜イレウス	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.1)	1 (1.1)
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)			
	全Grade		Grade 3 以上	
大腸炎	7 (1.4)		4 (0.8)	
重度の下痢*	8 (1.6)		8 (1.6)	
小腸炎	1 (0.2)		0	
腸炎	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	
大腸炎	1 (0.3)		0	
重度の下痢*	2 (0.7)		2 (0.7)	
腸炎	2 (0.7)		2 (0.7)	
腸閉塞	2 (0.7)		2 (0.7)	

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

例数(%)

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	
自己免疫性大腸炎	2(1.3)		2(1.3)	
大腸炎	8(5.2)		3(2.0)	
重度の下痢*	9(5.9)		9(5.9)	
イレウス	1(0.7)		1(0.7)	
腸閉塞	3(2.0)		2(1.3)	
大腸閉塞	1(0.7)		1(0.7)	
小腸閉塞	2(1.3)		2(1.3)	
亜イレウス	2(1.3)		2(1.3)	
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	
大腸炎	4(3.8)		2(1.9)	
腸閉塞	2(1.9)		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
重度の下痢*	1(1.9)	1(1.9)	0	0

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

*Grade 3以上の下痢

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
大腸炎	5(1.3)	3(0.8)	7(1.7)	2(0.5)	6(2.2)	6(2.2)
重度の下痢*	9(2.3)	9(2.3)	21(5.2)	21(5.2)	11(4.0)	11(4.0)
小腸炎	0	0	1(0.2)	0	1(0.4)	0
腸炎	0	0	2(0.5)	1(0.2)	1(0.4)	0
消化管穿孔	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
イレウス	1(0.3)	0	0	0	0	0
麻痺性イレウス	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
腸管穿孔	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)					
	全Grade			Grade 3 以上		
大腸炎	9(2.0)			5(1.1)		
重度の下痢*	21(4.8)			21(4.8)		
イレウス	1(0.2)			0		
免疫性腸炎	3(0.7)			2(0.5)		
腸閉塞	2(0.5)			2(0.5)		
大腸閉塞	1(0.2)			0		
大腸穿孔	1(0.2)			1(0.2)		
小腸閉塞	1(0.2)			1(0.2)		

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
大腸炎	8(1.9)	5(1.2)	5(1.4)	2(0.6)
顕微鏡的大腸炎	0	0	1(0.3)	0
重度の下痢*	39(9.1)	39(9.1)	34(9.7)	34(9.7)
小腸炎	1(0.2)	0	1(0.3)	0
腸炎	2(0.5)	2(0.5)	2(0.6)	1(0.3)
出血性腸炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0
消化管穿孔	1(0.2)	1(0.2)	0	0
イレウス	1(0.2)	0	1(0.3)	0
免疫性腸炎	0	0	1(0.3)	1(0.3)
腸閉塞	0	0	1(0.3)	1(0.3)
小腸閉塞	1(0.2)	1(0.2)	0	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		
大腸炎	6(2.2)	1(0.4)		
顕微鏡的大腸炎	1(0.4)	1(0.4)		
重度の下痢*	7(2.5)	7(2.5)		
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)			
	全Grade	Grade 3 以上		
自己免疫性大腸炎	1(0.3)	1(0.3)		
大腸炎	6(1.6)	3(0.8)		
重度の下痢*	16(4.3)	16(4.3)		
小腸炎	1(0.3)	0		
腸炎	1(0.3)	0		
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
自己免疫性大腸炎	1(0.1)	1(0.1)	0	0
大腸炎	8(1.0)	5(0.6)	2(0.9)	1(0.5)
重度の下痢*	25(3.2)	25(3.2)	5(2.3)	5(2.3)
小腸炎	1(0.1)	0	0	0
腸炎	4(0.5)	0	1(0.5)	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・
膵外分泌機能不全

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
大腸炎	6(1.6)	1(0.3)	16(3.9)	7(1.7)
重度の下痢*	8(2.1)	8(2.1)	32(7.9)	32(7.9)
小腸炎	0	0	1(0.2)	1(0.2)
腸炎	0	0	3(0.7)	1(0.2)
消化管穿孔	0	0	2(0.5)	2(0.5)
イレウス	1(0.3)	0	7(1.7)	3(0.7)
免疫性腸炎	1(0.3)	0	0	0
腸閉塞	1(0.3)	1(0.3)	7(1.7)	5(1.2)
腸管穿孔	0	0	4(1.0)	4(1.0)
大腸閉塞	2(0.5)	2(0.5)	1(0.2)	1(0.2)
大腸穿孔	0	0	2(0.5)	2(0.5)
下部消化管穿孔	0	0	1(0.2)	1(0.2)
直腸穿孔	1(0.3)	1(0.3)	2(0.5)	0
小腸閉塞	3(0.8)	3(0.8)	3(0.7)	3(0.7)
亜イレウス	0	0	3(0.7)	2(0.5)
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
大腸炎	10(1.9)	3(0.6)	12(3.9)	4(1.3)
重度の下痢*	27(5.1)	27(5.1)	6(2.0)	6(2.0)
小腸炎	4(0.8)	0	0	0
腸炎	6(1.1)	0	3(1.0)	1(0.3)
イレウス	1(0.2)	1(0.2)	2(0.7)	1(0.3)
免疫性腸炎	1(0.2)	1(0.2)	2(0.7)	0
腸閉塞	2(0.4)	1(0.2)	3(1.0)	3(1.0)
腸管穿孔	0	0	3(1.0)	2(0.7)
大腸閉塞	1(0.2)	1(0.2)	2(0.7)	2(0.7)
大腸穿孔	1(0.2)	1(0.2)	0	0
直腸穿孔	0	0	2(0.7)	2(0.7)
小腸穿孔	0	0	1(0.3)	1(0.3)
亜イレウス	0	0	2(0.7)	1(0.3)

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

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
大腸炎	20(2.5)	16(2.0)	13(3.7)	6(1.7)
重度の下痢*	50(6.4)	50(6.4)	34(9.7)	34(9.7)
小腸炎	7(0.9)	3(0.4)	3(0.9)	3(0.9)
腸炎	3(0.4)	0	2(0.6)	2(0.6)
イレウス	8(1.0)	7(0.9)	1(0.3)	1(0.3)
免疫性腸炎	4(0.5)	3(0.4)	2(0.6)	1(0.3)
腸閉塞	10(1.3)	8(1.0)	4(1.1)	1(0.3)
大腸閉塞	4(0.5)	2(0.3)	1(0.3)	1(0.3)
小腸閉塞	4(0.5)	3(0.4)	0	0
小腸穿孔	1(0.1)	1(0.1)	0	0
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
自己免疫性大腸炎	1(0.2)		1(0.2)	
大腸炎	6(1.1)		2(0.4)	
重度の下痢*	11(2.1)		11(2.1)	
小腸炎	1(0.2)		0	
腸炎	2(0.4)		2(0.4)	
イレウス	4(0.8)		4(0.8)	
腸閉塞	1(0.2)		1(0.2)	
腸管穿孔	2(0.4)		2(0.4)	
空腸穿孔	1(0.2)		1(0.2)	
小腸閉塞	4(0.8)		4(0.8)	
亜イレウス	2(0.4)		2(0.4)	
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
大腸炎	6(2.5)	3(1.2)	0	0
大腸閉塞	1(0.4)	1(0.4)	0	0
小腸閉塞	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

*Grade 3以上の下痢

小腸炎、穿孔、イレウスについては、国内製造販売後(2019年2月26日時点)において、本剤との因果関係を否定されない小腸炎が2例(重篤: 2例)、腸炎から穿孔に至った症例が4例(重篤: 4例)及び腸炎からイレウスに至った症例が1例(重篤: 1例)報告されています。

発現時期

単独投与時

大腸炎・小腸炎・重度の下痢*		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)	27	117[2 - 377]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	29	179[28 - 416]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	50	114.5[1 - 494]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	35	168[5 - 739]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	4	98[22 - 240]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	5	22[10 - 183]
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	26	72.5[3 - 715]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	11	183[13 - 397]
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)	19	167[9 - 298]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	16	124[2 - 257]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	6	138[41 - 645]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	23	121[1 - 580]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	6	107.5[11 - 480]
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)	1	59[59 - 59]

*Grade 3以上の下痢

併用投与時

大腸炎・小腸炎・重度の下痢*		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)	16	88.5[6 - 409]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	49	64[1 - 298]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	35	56[2 - 337]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	49	135[5 - 393]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	44	211[5 - 1017]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	13	93[6 - 319]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	25	48[5 - 489]

*Grade 3以上の下痢

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

大腸炎・小腸炎・重度の下痢*		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
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)	37	81[1 - 461]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	8	135[10 - 469]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	21	142[1 - 561]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	74	149[2 - 710]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	51	35[6 - 673]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	34	115.5[2 - 492]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	96	36.5[1 - 390]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	57	33[1 - 830]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	32	98[2 - 417]
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)	7	47[2 - 80]

*Grade 3以上の下痢

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

- ・ 持続性または反復性の下痢、発熱、粘血・血便、腹痛など
- ・ 食欲低下や全身倦怠感などの全身の症状を伴う

(2) 検査所見^{2,4)}

- ・ CT: 腸間膜の浮腫、腸粘膜の肥厚や腸管壁の菲薄化を認めることがある
- ・ 下部内視鏡検査: 軽度の紅斑から重度の炎症(粘膜の脆弱性または潰瘍)を認める
- ・ 病理組織検査: 陰窩炎を伴う炎症細胞浸潤を認める

感染症などの鑑別のため便培養検査、他の炎症性腸疾患の鑑別のため生検組織診断も重要です。

内視鏡検査や病理組織検査は、専門医へ相談の上、実施を検討してください。

参考文献

- 1) 田中良哉編. 病態と治療戦略がみえる 免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド, 羊土社(2013)
- 2) 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)
- 3) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 4) Haanen J. et al.: *Ann Oncol.* 33: 1217, 2022

対処法

一般的注意：

経口的または経静脈的に、十分量の水分と電解質を補充してください。

- 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。

腸炎又は下痢の Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 腸炎：症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない 下痢：ベースラインと比べて＜4回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	・休業なし。	—	・症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 腸炎：腹痛；粘液または血液が便に混じる 下痢：ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	・休業する ^{※1} 。	・消化器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）^{※2}。	・腸炎の徴候や症状（下痢、腹痛、便中の血液又は粘液、発熱を伴うか否かなど）及び腸穿孔の徴候や症状（腹膜炎の徴候及び腸閉塞）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 腸炎：高度で持続的な腹痛；発熱；腸閉塞；腹膜刺激症状 下痢：ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加；身の回りの日常生活動作の制限	・休業する^{※1}。 ・再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。		
Grade 4 腸炎/下痢：生命を脅かす；緊急処置を要する	・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： 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の開始により、72時間以内に改善が認められない場合、免疫抑制剤の投与を検討する（インフリキシマブ、ベドリズマブ*など：インフリキシマブの効能又は効果はP.21を参照）[Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021]。[キイトルーダ*投与後に発現した大腸炎・小腸炎・重度の下痢に対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、保険適外です。]

*ベドリズマブの主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）、中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

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 $\geq$ 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

間質性肺疾患

小腸炎・大腸炎・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・肝臓炎・硬化性胆管炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

脾外分泌機能不全・脾炎

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	全Grade	Grade 3 以上
多形紅斑	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
中毒性表皮壊死融解症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	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	全Grade	Grade 3 以上
多形紅斑	5 (0.6)	2(0.3)	0	0	0	0
類天疱瘡	1 (0.1)	0	0	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	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	全Grade	Grade 3 以上
多形紅斑	0	0	3(0.7)	0	0	0
類天疱瘡	0	0	1 (0.2)	0	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	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	全Grade	Grade 3 以上
多形紅斑	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	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	全Grade	Grade 3 以上
多形紅斑	2 (0.3)	0	0	0	0	0
類天疱瘡	1 (0.1)	0	0	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)		

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(%)

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]

間質性肺疾患

大腸炎・小腸炎・重篤の下痢

重度の皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・肝機能障害・肝不全・硬化性胆管炎・肝炎

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

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 $\geq$ 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 $\geq 30\%$ 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

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・肝機能障害・肝不全・硬化性胆管炎・肝炎・

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

神経障害(ギラン・バレー症候群等)

- ギラン・バレー症候群、末梢性ニューロパチーなどの神経障害があらわれることがあります。
- 四肢麻痺などの神経障害が発現した場合には速やかに神経内科専門医と連携し、神経学的所見の変化を注意深く観察してください。呼吸筋麻痺などの運動神経障害があらわれた場合には、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
軸索型ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.1)	0
ギラン・バレー症候群	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	5 (1.0)	0	0	0	16 (1.8)	0
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		
末梢性ニューロパチー	7 (0.9)	0	14 (2.1)	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		
末梢性ニューロパチー	6 (4.1)	1 (0.7)	8 (3.8)	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		
末梢性ニューロパチー	3 (0.8)	0	1 (0.4)	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		
ギラン・バレー症候群	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)		
末梢性ニューロパチー	4 (6.6)	0	2 (2.1)	0		
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)					
	全Grade		Grade 3 以上			
末梢性ニューロパチー	5 (1.0)		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			
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)		0			

例数 (%)

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	
ギラン・バレー症候群	1 (1.2)		1 (1.2)	
末梢性ニューロパチー	1 (1.2)		0	
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	
末梢性ニューロパチー	1 (0.7)		0	
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	
末梢性ニューロパチー	1 (1.0)		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
末梢性ニューロパチー	1 (1.9)	0	0	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
末梢性ニューロパチー	14 (3.5)	2 (0.5)	17 (4.2)	0	57 (20.5)	3 (1.1)
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		
末梢性ニューロパチー	5 (1.2)	0	1 (0.3)	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		
末梢性ニューロパチー	16 (5.8)			0		
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)					
	全Grade			Grade 3 以上		
末梢性ニューロパチー	37 (10.0)			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		
末梢性ニューロパチー	163 (20.8)	15 (1.9)	28 (12.8)	2 (0.9)		
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		
ギラン・バレー症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0		
末梢性ニューロパチー	122 (31.9)	3 (0.8)	18 (4.4)	0		

間質性肺疾患

大腸炎・
小腸炎・
重篤の下痢重篤の
皮膚障害

神経障害

劇症肝炎・
肝機能障害・
肝不全・
硬化性胆管炎・
肝炎・

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵外分泌機能不全
膵炎・

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
ギラン・バレー症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
末梢性ニューロパチー	19 (3.6)	1 (0.2)	81 (26.4)	8 (2.6)
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
末梢性ニューロパチー	157 (20.0)	10 (1.3)	65 (18.6)	9 (2.6)
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
末梢性ニューロパチー	21 (4.0)		0	
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
末梢性ニューロパチー	0	0	2 (10.5)	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末梢性ニューロパチーが2例(重篤:0例)、ギラン・バレー症候群が1例(重篤:1例)、末梢性運動ニューロパチーが1例(重篤:0例)、多発ニューロパチーが1例(重篤:0例)及び脱髄性多発ニューロパチーが1例(重篤:1例)報告されています。

発現時期

単独投与時

神経障害		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)	5	62[2 - 93]
	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)	18	58[2 - 437]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	21	64[2 - 264]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	6	57[4 - 272]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	8	126.5[1 - 280]
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	3	150[55 - 283]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	1	22[22 - 22]
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)	7	37[8 - 70]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	5	200[16 - 232]

神経障害		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	1	60[60 - 60]
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)	2	61.5[31 - 92]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	1	211[211 - 211]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	1	64[64 - 64]
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)	1	1[1 - 1]

併用投与時

神経障害		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)	14	137[8 - 297]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	74	49[1 - 399]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	5	78[29 - 257]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	1	101[101 - 101]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	16	108[7 - 303]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	37	136[1 - 265]
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)	163	50[2 - 410]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	28	67[8 - 373]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	122	29.5[1 - 245]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	18	47.5[1 - 465]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	20	78[3 - 656]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	81	37[2 - 560]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	157	65[1 - 497]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	65	63[1 - 304]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	21	148[1 - 386]
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	183[85 - 281]

臨床症状・検査所見

<ギラン・バレー症候群>

(1) 臨床症状^{1,2)}

- ・手足のしびれ感が先行することが多い
- ・おおそ左右対称に発症する四肢の筋力低下
- ・呼吸筋麻痺による呼吸障害、脳神経障害、自律神経障害など

(2) 検査所見¹⁻³⁾

- ・神経伝導検査：H波・F波の消失・潜時延長、遠位潜時の延長、複合筋活動電位(CMAP)振幅の低下、AMNSパターン、伝導ブロック、豊富なA波の出現
- ・髄液検査：髄液蛋白の増加
- ・肺機能検査：肺活量<20mL/kg(重症例の場合)

他の原因(圧迫性病変など)の鑑別のため、MRIなどの検査も重要です。

参考文献

- 1) 日本神経学会監修 ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン2013 南江堂
- 2) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「ギラン・バレー症候群(急性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー、急性炎症性脱髄性多発根神経炎)」：平成21年5月
- 3) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

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。

末梢性運動ニューロパチーのGrade(CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	・休業なし。	—	・症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	・休業する ^{※1} 。	・神経内科専門医への相談を検討する。 ・重症度により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 3 高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；補助具を要する	・休業 ^{※1} 又は本剤の投与を中止する(ギラン・バレー症候群の場合は中止する)。 ・再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。		
Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する	・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: 重症度に応じて、IVIG(免疫グロブリン静注)又は血漿交換を検討する[Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021]。
[キイトルーダ[®]投与後に発現した神経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。]また、呼吸困難がある場合は、必要に応じて挿管を検討する。

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)
肝炎	3 (0.6)	2 (0.4)	6 (1.2)	4 (0.8)	4 (0.4)	4 (0.4)
肝不全	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
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)		
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		
急性肝不全	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0		
肝不全	0	0	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 (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)		
薬物性肝障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	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		
肝機能障害*	77 (20.8)	29 (7.8)	36 (13.5)	15 (5.6)		
自己免疫性肝炎	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0		
薬物性肝障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0		
肝炎	5 (1.4)	5 (1.4)	0	0		

間質性肺疾患

大腸炎・小腸炎・重度的の下痢

重度的の皮膚障害

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

膵外分泌機能不全・膵炎

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
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 26.1、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

*AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害適正使用に
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

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
肝機能障害*	95(24.0)	18(4.5)	83(20.5)	13(3.2)	47(16.9)	11(4.0)
自己免疫性肝炎	0	0	1(0.2)	1(0.2)	5(1.8)	5(1.8)
硬化性胆管炎	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	0
薬物性肝障害	2(0.5)	1(0.3)	0	0	0	0
肝炎	1(0.3)	1(0.3)	4(1.0)	3(0.7)	0	0
免疫性肝炎	1(0.3)	0	0	0	0	0
肝不全	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)					
	全Grade			Grade 3 以上		
肝機能障害*	147(33.4)			31(7.0)		
自己免疫性肝炎	5(1.1)			1(0.2)		
硬化性胆管炎	1(0.2)			1(0.2)		
薬物性肝障害	1(0.2)			0		
肝炎	5(1.1)			3(0.7)		
免疫性肝炎	4(0.9)			4(0.9)		
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)		
肝不全	0	0	1(0.3)	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		
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)		
肝炎	3(0.8)			3(0.8)		
肝不全	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 $\geq$ 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 (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
肝機能障害*	127(33.2)	11(2.9)	167(41.1)	53(13.1)
肝炎	0	0	1(0.2)	1(0.2)
免疫性肝炎	0	0	5(1.2)	5(1.2)
肝不全	1(0.3)	1(0.3)	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
肝機能障害*	192(36.4)	35(6.6)	86(28.0)	23(7.5)
自己免疫性肝炎	1(0.2)	0	1(0.3)	1(0.3)
肝炎	0	0	1(0.3)	0
免疫介在性胆管炎	0	0	1(0.3)	1(0.3)
免疫性肝炎	0	0	3(1.0)	3(1.0)
肝不全	2(0.4)	1(0.2)	0	0
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
肝機能障害*	370(47.1)	90(11.5)	165(47.1)	38(10.9)
自己免疫性肝炎	3(0.4)	1(0.1)	0	0
肝炎	5(0.6)	1(0.1)	2(0.6)	2(0.6)
免疫性肝炎	1(0.1)	1(0.1)	0	0
肝不全	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	
肝機能障害*	217(41.0)		72(13.6)	
自己免疫性肝炎	3(0.6)		1(0.2)	
肝炎	1(0.2)		0	
免疫性肝炎	5(0.9)		4(0.8)	
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
肝機能障害*	6(2.5)	5(2.1)	3(15.8)	1(5.3)

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

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

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	海外臨床試験 (052試験; n=370)	77	43[1 - 547]
	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]

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

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 (671試験 術前・術後補助療法; n=396)	95	22[2 - 508]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	130	52.5[2 - 365]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	147	22[5 - 393]
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]
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 (868試験; n=382)	127	26[1 - 554]
	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 (A18試験; n=528)	192	64[3 - 695]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	86	96[2 - 735]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	370	44[1 - 754]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	165	77[1 - 1106]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	217	41[1 - 711]
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)	9	77[1 - 211]

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

臨床症状・検査所見

<劇症肝炎・肝不全・肝炎>

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

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¹⁻⁴⁾

- ・ 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ため、CKの検査も考慮してください。

硬化性胆管炎について⁵⁾

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

- 1) 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)
- 2) 厚生労働省 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象対策マニュアル 令和4年2月
- 3) 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）最終更新日:2017年1月27日
- 4) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 5) 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）最終更新日:2019年3月1日
- 6) 難病情報センター「原発性硬化性胆管炎」平成27年1月1日
- 7) 「IgG4関連硬化性胆管炎診療ガイドライン」胆道. 33: 169, 2019

<硬化性胆管炎>

(1) 臨床症状^{5,6)}

黄疸、皮膚そう痒感、腹痛、発熱、全身倦怠感など

(2) 臨床検査所見^{5,6)}

ALP、 γ -GTP、総ビリルビン値上昇

(3) 画像検査所見⁵⁻⁷⁾

- ・ DIC-CT、内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）又は磁気共鳴胆管膵管造影（MRCP）による数珠状所見、剪定状所見、帯状狭窄、毛羽立ち様所見、憩室様突出、胆嚢腫大
- ・ 腹部超音波検査、腹部CTにて、胆管狭窄部に全周性の壁肥厚

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.168～171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.172、173）。

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
Grade 1 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	・ 休薬なし。	・ 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。
Grade 2 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	・ 休薬する ^{※1,2} 。 ・ レンバチニブ併用時には、中止に該当する場合がある ^{※3} 。	・ 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）。	・ 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。
Grade 3～Grade 4 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：プレドニゾロン換算1～2mg/kg） ^{※4} 。	

※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。

※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[®]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.170「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^{*1}又はアザチオプリン^{*2}の投与を検討する[Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021]。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[®]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、保険適応外です。]

- 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^{*3}が使用されることもあります。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^{1,2)}。

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、膵移植

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)

内分泌障害(甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害)

● 甲状腺機能障害

- 内分泌機能検査(TSH、FT₄など)を定期的の実施し、症状を注意深く観察してください。
- 甲状腺機能障害が疑われる場合、適宜、甲状腺専門医又は内分泌代謝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
自己免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	5 (1.0)	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)	0
甲状腺機能亢進症	50 (10.4)	1 (0.2)	53 (10.4)	1 (0.2)	38 (4.2)	0
甲状腺機能低下症	82 (17.0)	0	75 (14.7)	0	88 (9.6)	0
免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0
原発性甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
甲状腺障害	0	0	2 (0.4)	0	0	0
甲状腺炎	2 (0.4)	0	12 (2.4)	0	3 (0.3)	0
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		
自己免疫性甲状腺炎	5 (0.6)	0	1 (0.1)	0		
甲状腺機能亢進症	51 (6.5)	1 (0.1)	32 (4.7)	1 (0.1)		
甲状腺機能低下症	91 (11.5)	1 (0.1)	56 (8.2)	0		
甲状腺障害	2 (0.3)	0	0	0		
甲状腺炎	9 (1.1)	0	2 (0.3)	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		
甲状腺機能亢進症	8 (5.4)	0	6 (2.9)	0		
甲状腺機能低下症	28 (18.9)	0	29 (13.8)	1 (0.5)		
甲状腺炎	2 (1.4)	0	0	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		
自己免疫性甲状腺炎	0	0	1 (0.4)	0		
甲状腺機能亢進症	11 (3.0)	0	10 (3.8)	0		
甲状腺機能低下症	42 (11.4)	0	17 (6.4)	0		
甲状腺障害	1 (0.3)	0	0	0		
甲状腺炎	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.4)	0		

例数(%)

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
甲状腺機能亢進症	3(4.9)	0	4(4.3)	1(1.1)
甲状腺機能低下症	5(8.2)	0	5(5.3)	0
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)			
	全Grade		Grade 3 以上	
自己免疫性甲状腺炎	1(0.2)		1(0.2)	
甲状腺機能亢進症	58(11.9)		1(0.2)	
甲状腺機能低下症	103(21.1)		1(0.2)	
甲状腺炎	5(1.0)		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	
甲状腺機能亢進症	8(2.7)		1(0.3)	
甲状腺機能低下症	54(18.0)		0	
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	
甲状腺機能亢進症	1(1.2)		0	
甲状腺機能低下症	8(9.4)		0	
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	
自己免疫性甲状腺炎	1(0.7)		0	
甲状腺機能亢進症	6(3.9)		0	
甲状腺機能低下症	19(12.4)		0	
甲状腺炎	1(0.7)		0	
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	
甲状腺機能亢進症	8(7.6)		0	
甲状腺機能低下症	14(13.3)		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
甲状腺機能亢進症	2(3.8)	0	0	0
甲状腺機能低下症	4(7.5)	0	0	0
甲状腺炎	1(1.9)	0	0	0

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

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・
硬化性胆管炎・
肝臓炎

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

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
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)
甲状腺機能亢進症	20 (5.1)	0	16 (4.0)	0	20 (7.2)	1 (0.4)
甲状腺機能低下症	43 (10.9)	0	27 (6.7)	2 (0.5)	22 (7.9)	1 (0.4)
無痛性甲状腺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
甲状腺障害	0	0	0	0	1 (0.4)	0
甲状腺炎	2 (0.5)	0	1 (0.2)	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		
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)			0		
甲状腺機能亢進症	20 (4.5)			1 (0.2)		
甲状腺機能低下症	46 (10.5)			2 (0.5)		
免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.2)			0		
甲状腺炎	2 (0.5)			0		
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		
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0	0	0		
甲状腺機能亢進症	55 (12.8)	5 (1.2)	28 (8.0)	0		
甲状腺機能低下症	152 (35.4)	1 (0.2)	166 (47.2)	5 (1.4)		
甲状腺炎	11 (2.6)	1 (0.2)	2 (0.6)	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		
甲状腺機能亢進症	13 (4.7)			0		
甲状腺機能低下症	42 (15.2)			0		
甲状腺炎	1 (0.4)			0		
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)					
	全Grade			Grade 3 以上		
グレーブス病	1 (0.3)			1 (0.3)		
甲状腺機能亢進症	20 (5.4)			0		
甲状腺機能低下症	40 (10.8)			0		
甲状腺炎	1 (0.3)			0		
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		
自己免疫性甲状腺炎	8 (1.0)	2 (0.3)	0	0		
甲状腺機能亢進症	41 (5.2)	2 (0.3)	11 (5.0)	0		
甲状腺機能低下症	118 (15.1)	4 (0.5)	44 (20.1)	2 (0.9)		
甲状腺炎	8 (1.0)	0	3 (1.4)	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

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
甲状腺機能亢進症	25(6.5)	0	49(12.1)	4(1.0)
甲状腺機能低下症	47(12.3)	0	234(57.6)	5(1.2)
原発性甲状腺機能低下症	0	0	1(0.2)	0
甲状腺障害	0	0	2(0.5)	0
甲状腺炎	0	0	6(1.5)	0
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
自己免疫性甲状腺機能低下症	1(0.2)	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	5(0.9)	0	1(0.3)	0
グレーブス病	1(0.2)	0	1(0.3)	0
甲状腺機能亢進症	63(11.9)	2(0.4)	22(7.2)	0
甲状腺機能低下症	118(22.3)	3(0.6)	56(18.2)	3(1.0)
免疫性甲状腺機能低下症	0	0	1(0.3)	1(0.3)
免疫性甲状腺炎	1(0.2)	0	0	0
無痛性甲状腺炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0
甲状腺障害	1(0.2)	0	0	0
甲状腺炎	4(0.8)	0	10(3.3)	2(0.7)
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
自己免疫性甲状腺炎	4(0.5)	0	1(0.3)	0
甲状腺機能亢進症	44(5.6)	0	15(4.3)	0
甲状腺機能低下症	120(15.3)	1(0.1)	37(10.6)	1(0.3)
無痛性甲状腺炎	1(0.1)	0	0	0
甲状腺障害	1(0.1)	0	2(0.6)	0
甲状腺炎	3(0.4)	0	1(0.3)	0
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
自己免疫性甲状腺炎	1(0.2)		0	
甲状腺機能亢進症	19(3.6)		1(0.2)	
甲状腺機能低下症	46(8.7)		1(0.2)	
甲状腺炎	2(0.4)		0	
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
甲状腺機能亢進症	4(1.7)	0	0	0
甲状腺機能低下症	22(9.1)	0	2(10.5)	0

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

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

発現時期

単独投与時

甲状腺機能障害		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 (716試験; n=483)	107	64[5 - 371]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	108	63[7 - 432]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	115	71[1 - 484]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	198	64[8 - 596]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	30	64[20 - 741]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	32	85[22 - 337]
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	50	86[12 - 587]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	25	82[19 - 260]
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)	14	76[22 - 385]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	124	63.5[1 - 426]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	59	86[2 - 685]
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)	8	65[43 - 127]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	23	106[21 - 715]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	16	76.5[21 - 462]
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)	5	79[63 - 125]

併用投与時

甲状腺機能障害		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 (671試験 術前・術後補助療法; n=396)	58	114[20 - 421]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	77	109[12 - 443]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	61	105[7 - 576]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	180	64.5[2 - 491]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	172	84[1 - 695]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	48	70.5[1 - 677]

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

甲状腺機能障害		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	53	113[21 - 540]
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)	151	100[7 - 510]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	48	95[19 - 707]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	59	82[1 - 551]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	250	44[14 - 506]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	157	125[3 - 841]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	75	106[20 - 575]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	143	109[19 - 651]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	51	119[19 - 576]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	61	106[4 - 327]
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)	26	93[21 - 639]

臨床症状・検査所見

<甲状腺中毒症>*

(1) 臨床症状¹⁾

動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少、倦怠感など

(2) 臨床検査所見^{1,2)}

TSH低下、FT₄正常～上昇など

<甲状腺機能低下症>

(1) 臨床症状¹⁾

倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加など

(2) 臨床検査所見^{1,3)}

TSH上昇、FT₄正常～低下など

*: 甲状腺中毒症はその原因により、バセドウ病などによる甲状腺機能亢進症と、破壊性甲状腺中毒症に大別される²⁾。この破壊性甲状腺中毒症は、一過性に甲状腺ホルモンの増加を認め、その後低下してくる経過を辿り、本剤の投与においても報告されている^{4,5)}。

参考文献

- 1) 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)
- 2) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「甲状腺中毒症」:平成21年5月(令和4年2月改定)
- 3) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「甲状腺機能低下症」:平成21年5月(令和4年2月改定)
- 4) de Filette J. et al.: *J Clin Endocrinol Metab.* 101: 4431, 2016
- 5) Osorio JC. et al.: *Ann Oncol.* 28: 583, 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。

<甲状腺中毒症>*

Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	・休薬なし。	—	・ホルモン値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 症状がある；甲状腺抑制治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限 Grade 3 高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；入院を要する Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する	・休薬する ^{※1} 。	・内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ・必要に応じてβ遮断薬を投与する。	・甲状腺機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。

* 本有害事象の重症度は、CTCAE v4.0の甲状腺機能亢進症の定義を用いた。

※1: 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、本剤の中止を検討する。

<甲状腺機能低下症>

Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	・休薬なし。	—	・ホルモン値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 症状がある；甲状腺ホルモンの補充療法を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限 Grade 3 高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；入院を要する Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する	・甲状腺ホルモン補充療法により臨床的に安定していれば投与の継続可能。 ・休薬する ^{※1} 。	・内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ・甲状腺ホルモン剤による治療を実施する ^{※2} 。	・甲状腺機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。

※1: 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、本剤の中止を検討する。[臨床試験時の規定: 甲状腺機能低下症に対する治療により臨床的に安定していれば、投与の再開が可能]

※2: ACTH、コルチゾールを測定し、副腎機能障害の併発がないことを確認の上、甲状腺ホルモン補充療法（レボチロキシンなど）を実施する。なお、副腎機能障害が併発している場合、ヒドロコルチゾンの投与を先行させる。

● 下垂体機能障害

- 下垂体機能障害（下垂体炎及び下垂体機能低下症を含む）の症状を注意深く観察し、内分泌機能検査（コルチゾールやACTHなど）を定期的実施してください。
- 下垂体機能障害が疑われる場合、速やかに内分泌代謝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
下垂体炎	7(1.4)	1(0.2)	8(1.6)	2(0.4)	5(0.5)	2(0.2)
下垂体機能低下症	5(1.0)	2(0.4)	3(0.6)	1(0.2)	3(0.3)	3(0.3)
リンパ球性下垂体炎	1(0.2)	0	0	0	0	0
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		
下垂体炎	3(0.4)	3(0.4)	0	0		
下垂体機能低下症	1(0.1)	1(0.1)	2(0.3)	2(0.3)		
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		
下垂体炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0		
下垂体機能低下症	1(0.3)	1(0.3)	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				
下垂体炎	2(0.4)		2(0.4)			
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				
下垂体機能低下症	1(0.3)		1(0.3)			
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				
下垂体炎	2(1.3)		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
下垂体炎	2(0.5)	1(0.3)	1(0.2)	0	2(0.7)	1(0.4)
下垂体機能低下症	1(0.3)	1(0.3)	2(0.5)	0	1(0.4)	1(0.4)

尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)			
	全Grade		Grade 3 以上	
下垂体炎	3(0.7)		0	
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
下垂体炎	5(1.2)	4(0.9)	2(0.6)	1(0.3)
下垂体機能低下症	0	0	1(0.3)	1(0.3)
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	
下垂体炎	1(0.4)		1(0.4)	
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)			
	全Grade		Grade 3 以上	
下垂体炎	1(0.3)		1(0.3)	
下垂体機能低下症	2(0.5)		0	
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
下垂体炎	10(1.3)	8(1.0)	0	0
下垂体機能低下症	5(0.6)	2(0.3)	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
下垂体炎	2(0.5)	2(0.5)	1(0.2)	1(0.2)
下垂体機能低下症	0	0	1(0.2)	0
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
下垂体炎	0	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
下垂体炎	0	0	4(1.1)	2(0.6)
下垂体機能低下症	3(0.4)	1(0.1)	1(0.3)	1(0.3)
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
下垂体炎	2(0.4)		1(0.2)	
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
下垂体炎	1(0.4)	0	0	0

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

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

発現時期

単独投与時

下垂体機能障害		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 (716試験; n=483)	12	190.5[4 - 295]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	11	210[93 - 358]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	8	115.5[1 - 363]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	6	207[106 - 348]
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	2	26[25 - 27]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	0	—
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	2	155.5[106 - 205]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	1	295[295 - 295]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	2	137.5[64 - 211]

併用投与時

下垂体機能障害		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 (671試験 術前・術後補助療法; n=396)	3	209[148 - 514]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	6	148[108 - 260]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	3	218[70 - 637]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	5	142[61 - 245]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	3	177[170 - 398]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	1	110[110 - 110]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	3	196[174 - 455]
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)	15	130[73 - 271]
	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)	2	214[208 - 220]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	2	183.5[135 - 232]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	0	—
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	1	308[308 - 308]

間質性肺疾患

小腸炎・大腸炎・
重篤の下痢皮膚障害
重篤の

神経障害

劇症肝炎・肝不全・
肝機能障害・肝臓炎・
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

下垂体機能障害		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	3	209[206 - 232]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	5	231[175 - 1214]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	2	413.5[274 - 553]
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)	1	422[422 - 422]

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状^{1,2)}

倦怠感、食欲不振、頭痛など
重篤例では、副腎クリーゼのためショック状態に陥る
場合もある

(2) 臨床検査所見^{1,2)}

ACTH低下、コルチゾール低下、低ナトリウム血症、
好酸球増加、低血糖など

(3) 画像検査所見²⁾

脳MRIにて、下垂体腫大が確認される場合がある
画像検査などにより、下垂体転移を除外診断してくだ
さい。

参考文献

- 1) 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)
2) Haanen J. et al.: *Ann Oncol.* 33: 1217, 2022

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。

内分泌障害の Grade(CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 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	・休業なし。	—	・ホルモン値の推移や症状の発 現を注意深く観察する。
Grade 2 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 Grade 3 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 Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する	・休業する ^{*1} 。	・内分泌代謝科専門医への相 談を検討する。 ・適切なホルモン補充療法(ヒ ドロコルチゾンなど)を行う ^{*2} 。 ・必要に応じて薬理量の副 腎皮質ホルモン剤を投与す る ^{*3} 。	・下垂体炎(下垂体機能低下 症及び副腎機能低下症を含 む)の徴候及び症状を注意深 く観察する。

※1: Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。[臨床試験時の規定: 下垂体機能障害に対する治療により臨床的に安定していれば、投与の再開が可能]

※2: 副腎機能障害に対してはヒドロコルチゾン、甲状腺機能障害に対してはレボチロキシンなどの投与を検討する。副腎機能障害と甲状腺機能障害が併発している場合、レボチロキシンなどに先行してヒドロコルチゾンを投与する。

※3: 現時点では、薬理量のステロイドの投与は免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体機能低下症の予後改善効果に対するエビデンスがないため推奨されない。ただし、下垂体の腫大が著明で圧迫症状(視力や視野の障害、頭痛)を早期に改善する必要がある場合は、薬理量のステロイド投与を検討する[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)]。

● 副腎機能障害

- 副腎機能障害の症状を注意深く観察し、内分泌機能検査（コルチゾールやACTHなど）を定期的に実施してください。
- 副腎機能障害が疑われる場合、速やかに内分泌代謝科専門医と連携し適切な処置を行ってください。感染や外傷などのストレスを契機として副腎クリーゼを発症し、ショックや意識障害を起こす可能性もあり、十分注意してください。

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
副腎機能不全	12 (2.5)	4 (0.8)	4 (0.8)	0	5 (0.5)	3 (0.3)
急性副腎皮質機能不全	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
続発性副腎皮質機能不全	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		
副腎機能不全	4 (0.5)	2 (0.3)	5 (0.7)	1 (0.1)		
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		
副腎機能不全	1 (0.7)	0	0	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		
副腎機能不全	6 (1.6)	5 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)		
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)					
	全Grade			Grade 3 以上		
副腎機能不全	10 (2.0)			6 (1.2)		
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		
副腎機能不全	1 (0.3)			1 (0.3)		
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		
副腎機能不全	4 (2.6)			2 (1.3)		
急性副腎皮質機能不全	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		
続発性副腎皮質機能不全	1 (1.0)			1 (1.0)		

例数(%)

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
副腎機能不全	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)

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
副腎機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	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			
副腎機能不全	7 (1.6)		2 (0.5)			
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		
副腎機能不全	12 (2.8)	3 (0.7)	17 (4.8)	4 (1.1)		
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0		
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)					
	全Grade		Grade 3 以上			
副腎機能不全	4 (1.1)		2 (0.5)			
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 $\geq$ 10集団; n=219)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
副腎機能不全	20 (2.6)	8 (1.0)	2 (0.9)	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		
副腎機能不全	4 (1.0)	0	5 (1.2)	3 (0.7)		
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		
副腎機能不全	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (1.3)	3 (1.0)		
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0		
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		
副腎機能不全	10 (1.3)	4 (0.5)	5 (1.4)	2 (0.6)		
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)					
	全Grade		Grade 3 以上			
副腎機能不全	3 (0.6)		1 (0.2)			

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(%)

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
副腎機能不全	2 (0.8)	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

発現時期

単独投与時

副腎機能障害		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 (716試験; n=483)	12	157[22 - 312]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	5	341[207 - 423]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	7	132[83 - 398]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	9	151[23 - 323]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	1	105[105 - 105]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	0	—
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	6	100.5[1 - 319]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	1	163[163 - 163]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	10	158.5[81 - 268]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	1	165[165 - 165]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	4	228[166 - 722]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	1	131[131 - 131]
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)	1	87[87 - 87]

併用投与時

副腎機能障害		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 (671試験 術前・術後補助療法; n=396)	1	319[319 - 319]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	1	151[151 - 151]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	7	152[34 - 312]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	13	168[64 - 491]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	18	270[21 - 547]

間質性肺疾患

大腸炎・
小腸炎・
重篤の下痢重篤の
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

副腎機能障害		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	4	224[1 - 431]
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)	20	175.5[100 - 383]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	2	239[105 - 373]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	4	218.5[81 - 230]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	5	161[53 - 318]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	4	446.5[87 - 805]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	4	283.5[169 - 369]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	10	140.5[31 - 793]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	5	295[74 - 492]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	3	171[113 - 176]
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	267.5[113 - 422]

臨床症状・検査所見

<原発性副腎皮質機能低下症>

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

易疲労感、脱力感、食欲不振、体重減少、消化器症状(悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛など)、血圧低下、発熱、低血糖症状など

(2) 臨床検査所見¹⁻³⁾

- ・ 早朝コルチゾール低値、低ナトリウム血症、高カリウム血症、好酸球増加など
- ・ ACTH負荷試験に対し無反応もしくは低反応
- ・ 血中ACTHは正常値～高値、CRH負荷に対するACTH分泌過大反応

<続発性副腎皮質機能低下症>

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

易疲労感、脱力感、食欲不振、体重減少、消化器症状(悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛など)、血圧低下、発熱、低血糖症状など

(2) 臨床検査所見¹⁻³⁾

早朝コルチゾール低値、低ナトリウム血症、好酸球増加など

(3) 画像検査所見⁴⁾

脳MRIにて、下垂体腫大が確認される場合がある

確定診断のためのACTH負荷試験、CRH負荷試験やインスリン低血糖試験などを検討してください。

画像検査などにより、副腎転移、下垂体転移を除外診断してください。

参考文献

- 1) 副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針, 日本内分泌学会雑誌(2015)
- 2) 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)
- 3) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 4) Haanen J. et al.: *Ann Oncol.* 33: 1217, 2022

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。

内分泌障害の Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 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	・休薬なし。	—	・ホルモン値の推移や症状の 発現を注意深く観察する。
Grade 2 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 Grade 3 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 Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する	・休薬する ^{※1} 。	・内分泌代謝科専門医への相 談を検討する。 ・適切なホルモン補充療法（ヒ ドロコルチゾンなど）を行う ^{※2} 。	・副腎機能障害の徴候及び症 状を注意深く観察する。

※1: 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、本剤の中止を検討する。[臨床試験時の規定: 副腎機能障害に対する治療により臨床的に安定していれば、投与の再開が可能]

※2: 副腎機能障害と甲状腺機能障害が併発している場合、甲状腺ホルモン補充療法（レボチロキシンなど）に先行してヒドロコルチゾンを投与する。

間質性肺疾患

小腸炎・大腸炎・
重度的の下痢重度的
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

1型糖尿病

- 検査値（血糖値、尿糖など）及び症状（口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感など）を注意深く観察してください。
- 糖尿病の既往がなく血糖値の異常（空腹時126mg/dL以上又は随時200mg/dL以上）や高血糖症状を認めた場合、あるいは2型糖尿病治療中で血糖コントロールが悪化した場合は、1型糖尿病の発症を疑い、直ちに糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医に相談の上、入院下でインスリン治療を開始するなど、適切な処置を行ってください。
- 劇症1型糖尿病の場合、数日の経過で急激に悪化する場合があります、重篤なケトアシドーシスに陥り、致死的となる可能性がありますので、発症後直ちに治療を開始してください。

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
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	2(0.4)	2(0.4)	1(0.1)	1(0.1)
1型糖尿病	2 (0.4)	2(0.4)	5(1.0)	5(1.0)	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		
糖尿病性ケトアシドーシス	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)		1(0.1)	
1型糖尿病	0	0		3(0.4)		2(0.3)
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		
糖尿病性ケトアシドーシス	2(0.5)	2(0.5)		0		0
1型糖尿病	3(0.8)	2(0.5)		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		
劇症1型糖尿病	0	0		1(1.1)		1(1.1)
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)					
	全Grade			Grade 3 以上		
糖尿病性ケトアシドーシス	5(1.0)			5(1.0)		
1型糖尿病	5(1.0)			4(0.8)		
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		
1型糖尿病	1(1.2)			1(1.2)		

例数 (%)

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
1型糖尿病	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
劇症1型糖尿病	1 (1.0)	1 (1.0)

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
1型糖尿病	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	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			
1型糖尿病	1 (0.2)		1 (0.2)			
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		
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)		
1型糖尿病	0	0	2 (0.6)	0		
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)					
	全Grade		Grade 3 以上			
1型糖尿病	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		
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0		
1型糖尿病	4 (0.5)	3 (0.4)	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		
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)		
1型糖尿病	0	0	3 (0.7)	3 (0.7)		
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		
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.7)	2 (0.7)		
1型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	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・
硬化性胆管炎・
肝臓炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵外分泌機能不全
膵炎

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
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0
1型糖尿病	3 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)

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

劇症1型糖尿病については、002、006、010、024、087及び045試験以外の国内外の臨床試験及び国内外の製造販売後(2017年8月15日時点)において、13例(重篤: 13例)報告されています。

発現時期

単独投与時

1型糖尿病		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)	2	141.5[93 - 190]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	5	64[43 - 315]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	2	71.5[37 - 106]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	4	105[31 - 160]
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	4	100[20 - 364]
	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	148[148 - 148]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	9	243[37 - 370]
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)	1	212[212 - 212]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	1	546[546 - 546]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	1	148[148 - 148]

併用投与時

1型糖尿病		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)	0	—
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	1	64[64 - 64]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	1	226[226 - 226]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	1	388[388 - 388]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	2	151.5[27 - 276]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	1	126[126 - 126]
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)	4	84.5[22 - 253]
	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)	2	295[138 - 452]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	4	324.5[157 - 387]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	1	15[15 - 15]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	2	6.5[5 - 8]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	5	168[92 - 589]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	1	318[318 - 318]

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁾

- ・ 高血糖などの代謝異常による症状(口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感など)
- ・ 糖尿病ケトアシドーシスでは、上記に加えて消化器症状(悪心、嘔吐、腹痛)、脱水、意識障害、Kussmaul大呼吸など

(2) 臨床検査所見^{1,2)}

- ・ 血糖値およびHbA1cが糖尿病型[空腹時血糖値126mg/dL以上または随時血糖値200mg/dL以上、HbA1c高値(劇症1型糖尿病では正常範囲もあり得る)]、GAD(グルタミン酸脱炭酸酵素)抗体などの膵島関連自己抗体が陽性になる場合もある(ただし、劇症1型糖尿病では原則として陰性)、血中Cペプチド低値、尿中Cペプチド低値
- ・ 糖尿病ケトアシドーシスでは、上記に加えて動脈血液ガス値の異常(pH低下及びHCO₃⁻の低下)、血中総ケトン体上昇、尿中ケトン体陽性

劇症1型糖尿病診断基準¹⁾

下記1～3のすべての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する。

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトアシドーシスあるいはケトアシドーシスに陥る。(初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める)
2. 初診時の(随時)血糖値が $\geq 288\text{mg/dL}$ 、かつHbA1c $< 8.7\%$ *。
3. 発症時の尿中Cペプチド $< 10\mu\text{g/日}$ 、または空腹時血中Cペプチド $< 0.3\text{ng/mL}$ 、かつグルカゴン負荷後(または食後2時間)血中Cペプチド $< 0.5\text{ng/mL}$ 。

*：劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。

〈参考所見³⁾〉

- A) 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。
- B) ケトアシドーシスと診断されるまで原則として1週間以内であるが、1～2週間の症例も存在する。
- C) 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素(アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など)が上昇している。
- D) 約70%の症例で前駆症状として上気道炎症状(発熱、咽頭痛など)、消化器症状(上腹部痛、悪心・嘔吐など)を認める。
- E) 妊娠に関連して発症することがある。
- F) HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01との関連が明らかにされている。

参考文献

- 1) 日本糖尿病学会編・著、糖尿病治療ガイド2022-2023、文光堂(2022)
- 2) 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)
- 3) 1型糖尿病調査研究委員会、劇症および急性発症1型糖尿病分科会、糖尿病 55: 815-820, 2012

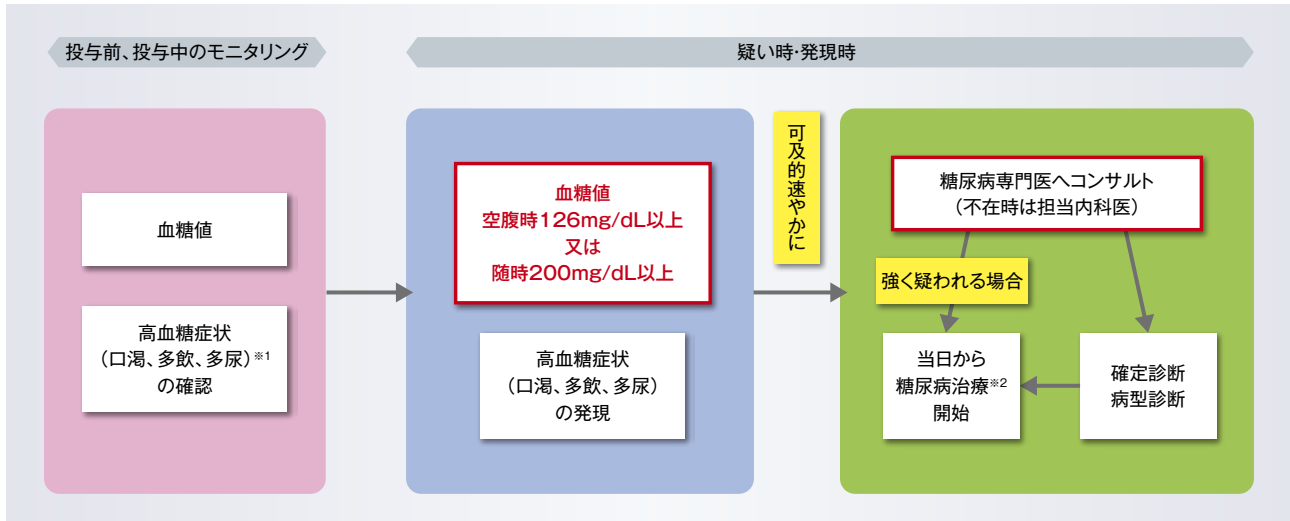
対処法

一般的注意:

糖尿病の既往がなく血糖値の異常(空腹時126mg/dL以上又は随時200mg/dL以上)や高血糖症状を認めた場合、あるいは2型糖尿病治療中で血糖コントロールが悪化した場合*は、1型糖尿病の発症を疑い、直ちに糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医に相談の上、入院下でインスリン治療を開始するなど、適切な処置を行ってください。

*: 2型糖尿病として治療中に免疫チェックポイント阻害薬を投与した場合、病態が変化し、1型糖尿病を発症(合併)することがあります¹⁾。

免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の対応方法²⁾



※1: 患者には、高血糖症状を自覚したら予定来院日でなくても受診または直ちに担当医に連絡するよう指導しておく。

※2: 1型糖尿病と診断されるか、強く疑われれば、当日から糖尿病治療を開始する。免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連の有害事象に対して使用される副腎皮質ホルモン剤は、血糖値を著しく上昇させる危険があるため、1型糖尿病の重症化予防に対して推奨されない。他の副作用抑制のために副腎皮質ホルモン剤を投与する場合は最大限の注意を払う。

- 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。

1型糖尿病	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
1型糖尿病(新規発症)	・休薬する ^{※1} 。	・糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医へ相談する。 ・インスリン補充療法を検討する。	・血糖値の推移や症状の発現を注意深く観察する。

※1: インスリン補充療法により臨床的に安定していれば、投与の再開が可能(臨床試験時の規定)。

- 1型糖尿病(インスリン依存状態)の治療については「糖尿病治療ガイド」³⁾も参考にしてください。糖尿病ケトアシドーシスが疑われる場合には、糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医に相談の上、以下の初期治療を行ってください。

糖尿病ケトアシドーシスの初期治療³⁾

初期治療は十分な輸液と電解質の補正及びインスリンの適切な投与である。

- ① 体重の変化から脱水の程度を大まかに推定し、直ちに生理食塩水点滴静注(500～1,000mL/時)を開始する。最初の数時間は水分欠乏量により250～500mL/時で輸液し、尿量を見ながら調節する。
- ② 血清カリウムが5.0mEq/L以下のときは輸液によりカリウムを補充し、適切に濃度を維持する。重炭酸塩(HCO_3^-)によるアシドーシス補正は、pH7.0以上では原則として行わない。
- ③ インスリンは少量持続静注法が原則である。速効型インスリンを0.1単位/kg体重/時の速度でポンプを用いて静脈内持続注入する。

参考文献

- 1) 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)
- 2) 免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関するRecommendation(2016年5月18日 掲載), 日本糖尿病学会 より作図
- 3) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病治療ガイド2022-2023, 文光堂(2022)

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

膵外分泌機能不全
膵炎・

腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

- 尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎などの腎機能障害があらわれることがありますので、血清クレアチニンなどの腎機能検査値を定期的に確認してください。
- 腎不全への移行例や透析に至った例も報告されており、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 (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
急性腎障害	2(0.4)	2(0.4)	2(0.4)	1(0.2)	16(1.8)	5(0.5)
急性糸球体腎炎	1(0.2)	0	0	0	0	0
腎不全	3(0.6)	1(0.2)	3(0.6)	0	6(0.7)	2(0.2)
尿細管間質性腎炎	1(0.2)	0	1(0.2)	1(0.2)	3(0.3)	0
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		
急性腎障害	7(0.9)	3(0.4)	7(1.0)	5(0.7)		
膜性糸球体腎炎	1(0.1)	0	0	0		
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 (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		
急性腎障害	4(2.7)	3(2.0)	3(1.4)	1(0.5)		
腎不全	1(0.7)	0	1(0.5)	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		
急性腎障害	27(7.3)	16(4.3)	15(5.6)	7(2.6)		
腎不全	7(1.9)	4(1.1)	4(1.5)	1(0.4)		
尿細管間質性腎炎	2(0.5)	2(0.5)	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		
腎不全	0	0	1(1.1)	0		

例数(%)

腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)			
	全Grade		Grade 3 以上	
急性腎障害	9(1.8)		5(1.0)	
腎不全	6(1.2)		0	
尿細管間質性腎炎	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	
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)	
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	
急性腎障害	5(3.3)		2(1.3)	
糸球体腎炎	1 (0.7)		0	
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	
急性腎障害	4(3.8)		2(1.9)	
腎不全	1 (1.0)		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
急性腎障害	1 (1.9)	0	0	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
急性腎障害	12(3.0)	5(1.3)	23(5.7)	10(2.5)	10(3.6)	3(1.1)
腎不全	11(2.8)	2(0.5)	9(2.2)	2(0.5)	0	0
尿細管間質性腎炎	0	0	3(0.7)	2(0.5)	1(0.4)	1(0.4)
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)					
	全Grade			Grade 3 以上		
急性腎障害	27(6.1)			22(5.0)		
腎不全	6(1.4)			3(0.7)		
尿細管間質性腎炎	1(0.2)			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・肝管炎・
硬化性胆管炎

内分泌障害

1型糖尿病

腎機能障害

膵外分泌機能不全・
膵炎

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
急性腎障害	17(4.0)	8(1.9)	13(3.7)	8(2.3)
ネフローゼ症候群	0	0	1(0.3)	1(0.3)
腎不全	9(2.1)	2(0.5)	10(2.8)	5(1.4)
尿管間質性腎炎	1(0.2)	0	0	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	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)	
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
急性腎障害	18(4.9)		10(2.7)	
腎不全	4(1.1)		0	
尿管間質性腎炎	1(0.3)		0	
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 $\geq$ 10集団; n=219)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
急性腎障害	17(2.2)	11(1.4)	4(1.8)	3(1.4)
腎不全	4(0.5)	3(0.4)	0	0
尿管間質性腎炎	4(0.5)	4(0.5)	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
急性腎障害	7(1.8)	7(1.8)	22(5.4)	12(3.0)
腎不全	0	0	6(1.5)	3(0.7)
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
急性腎障害	7(1.3)	4(0.8)	19(6.2)	13(4.2)
ネフローゼ症候群	1(0.2)	1(0.2)	0	0
腎不全	7(1.3)	2(0.4)	2(0.7)	1(0.3)
尿管間質性腎炎	0	0	1(0.3)	0
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
急性腎障害	19(2.4)	14(1.8)	9(2.6)	5(1.4)
腎不全	9(1.1)	3(0.4)	3(0.9)	1(0.3)
尿管間質性腎炎	2(0.3)	2(0.3)	1(0.3)	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(%)

胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
急性腎障害	16 (3.0)		5 (0.9)	
腎不全	1 (0.2)		1 (0.2)	
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
急性腎障害	6 (2.5)	2 (0.8)	0	0
尿管間質性腎炎	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

糸球体腎炎については、国内製造販売後(2020年2月25日時点)において、17例(重篤: 17例)、そのうち、本剤との因果関係が否定されない症例が2例(重篤: 2例)報告されています。

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 (716試験; n=483)	7	231 [176 - 323]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	6	159 [43 - 424]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	24	73.5 [3 - 409]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	27	127 [10 - 483]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	5	175 [43 - 384]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	4	164 [22 - 247]
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	36	93.5 [7 - 655]
	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試験コホートA, 158試験; n=155)	1	251 [251 - 251]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	16	165.5 [41 - 399]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	10	97 [5 - 652]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	6	193.5 [37 - 560]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	5	43 [12 - 707]
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)	1	43 [43 - 43]

間質性肺疾患

大腸炎・
小腸炎・
重篤の下痢重篤の
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

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 (671試験 術前・術後補助療法; n=396)	23	48[6 - 410]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	45	94[4 - 338]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	32	35[5 - 642]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	26	116.5[22 - 505]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	22	246[13 - 849]
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]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	21	28[2 - 517]
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)	25	99[31 - 544]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	4	520.5[86 - 718]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	7	114[4 - 477]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	28	109[13 - 832]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	15	45[6 - 492]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	22	132[8 - 619]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	30	166.5[13 - 700]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	13	64[12 - 421]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	17	116[5 - 687]
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)	7	67[12 - 232]

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

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻⁶⁾

浮腫、高血圧、発熱、関節痛、発疹、腰痛、頭痛、全身倦怠感などの感冒様症状、口渇、吐気、食欲低下、乏尿、無尿、多尿、頻尿など
(無症候性の場合もある)

(2) 臨床検査所見²⁻⁵⁾

尿 検 査：蛋白尿、血尿など
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など

(3) 画像検査所見²⁻⁵⁾

急性尿細管間質性腎炎では腹部超音波検査や腹部CTなどによる両側の腎腫大、⁶⁷Gaシンチグラムでの腎への取り込みの増大

(4) 病理組織所見^{3,4)}

光学顕微鏡所見：糸球体基底膜の肥厚、メサンギウム増殖性変化、細胞性半月体、分節性硬化、間質への炎症細胞浸潤、尿細管上皮細胞の腫大・増生・扁平化、間質線維化、尿細管萎縮など
慢性尿細管間質性腎炎では尿細管腔内にはTamm-Horsfall (TH) 蛋白を含む硝子円柱や顆粒円柱が散在
電子顕微鏡所見：メサンギウム領域に高電子密度沈着物

他の原因(原疾患、前治療の影響、併用薬、感染症を含む合併症など)の鑑別のため、必要に応じて腹部超音波や腹部CTなどの検査の追加も考慮してください。

参考文献

- 1) 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)
- 2) 難治性腎障害に関する調査研究班. エビデンスに基づく急性進行性腎炎症候群ガイドライン(RPGN) 診療ガイドライン2020
- 3) 難治性腎障害に関する調査研究班. エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020
- 4) 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19年6月(平成30年6月改定)
- 5) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「急性腎障害(急性尿細管壊死)」:平成19年6月(平成30年6月改定)
- 6) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

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 >1-1.5×ベースライン; >基準値上限-1.5×基準値上限	・休業なし。	・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 >1.5-3.0×ベースライン; >1.5-3.0×基準値上限	・休業する ^{※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:プレドニゾロン換算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 >3.0×ベースライン; >3.0-6.0×基準値上限 Grade 4 >6.0×基準値上限	・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。

脾炎・脾外分泌機能不全

- 腹痛、背部痛、黄疸、脂肪便、下痢、体重減少、腹部膨満感などの症状を注意深く観察してください。
- 脾炎や脾外分泌機能不全が疑われる場合、速やかに消化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
自己免疫性脾炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
脾炎	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	0	4 (0.4)	2 (0.2)
急性脾炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
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		
脾炎	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)		
急性脾炎	0	0	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 (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		
脾不全	1 (0.7)	0	0	0		
脾炎	2 (1.4)	0	0	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		
脾不全	1 (0.3)	0	0	0		
脾炎	1 (0.3)	0	0	0		
急性脾炎	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		
脾不全	0	0	1 (1.1)	0		
脾炎	3 (4.9)	3 (4.9)	0	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			
脾不全	1 (0.3)		0			
脾炎	1 (0.3)		0			
急性脾炎	1 (0.3)		0			

例数 (%)

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
膵炎	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
膵炎	1 (1.0)	1 (1.0)

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
膵炎	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
急性膵炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	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	Grade 3 以上			
自己免疫性膵炎	1 (0.2)		0			
膵炎	3 (0.7)		3 (0.7)			
急性膵炎	1 (0.2)		1 (0.2)			
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		
免疫性膵炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)		
膵炎	2 (0.5)	2 (0.5)	9 (2.6)	5 (1.4)		
急性膵炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)		
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	Grade 3 以上			
急性膵炎	1 (0.4)		1 (0.4)			
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)					
	全Grade	Grade 3 以上	Grade 3 以上			
膵炎	2 (0.5)		0			
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		
膵炎	4 (0.5)	4 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)		
急性膵炎	2 (0.3)	2 (0.3)	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		
免疫性膵炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)		
膵炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)		
急性膵炎	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)		

間質性肺疾患

大腸炎・
小腸炎・
重篤の下痢重篤の
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

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
肺炎	3(0.6)	1(0.2)	2(0.7)	1(0.3)
急性肺炎	0	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
肺炎	3(0.4)	3(0.4)	0	0
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
肺炎	4(0.8)		3(0.6)	
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
肺炎	2(0.8)	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、2024年1月31日時点)において、本剤との因果関係を否定されない肺炎外分泌機能不全が関連事象も含めて6例(重篤:6例)報告されています。なお、肺炎の先行が明らかではない肺炎外分泌機能不全が含まれていました。

発現時期

単独投与時

肺炎・肺炎外分泌機能不全		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)	2	260.5[169 - 352]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	2	354[309 - 399]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	5	126[84 - 338]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	5	73[8 - 149]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	3	165[40 - 297]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	0	—
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	3	362[23 - 424]
	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)	4	67.5[43 - 126]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	3	317[29 - 367]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	1	664[664 - 664]

膵炎・膵外分泌機能不全		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	1	139[139 - 139]

併用投与時

膵炎・膵外分泌機能不全		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)	0	—
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	3	141[90 - 144]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	5	40[6 - 400]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	2	218.5[64 - 373]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	10	272.5[22 - 500]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	1	21[21 - 21]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	2	114[42 - 186]
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)	5	126[82 - 549]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	1	105[105 - 105]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	1	441[441 - 441]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	5	150[78 - 393]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	3	219[72 - 381]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	3	171[119 - 257]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	3	118[10 - 269]
	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)	4	204.5[23 - 458]
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	211[43 - 379]

臨床症状・検査所見

<膵炎>

(1) 臨床症状¹⁾

腹痛、背部痛、全身倦怠感、黄疸など
(無症候性の場合もある)

(2) 臨床検査所見¹⁾

血中膵酵素、肝胆道系酵素、総ビリルビンの上昇

(3) 画像検査所見¹⁾

膵腫大

<膵外分泌機能不全>

(1) 臨床症状^{2,3)}

脂肪便、下痢、体重減少、腹部膨満感など

(2) 臨床検査所見^{2,3)}

・膵外分泌機能検査

便中エラスターゼ1*: 200ug/g以下*本邦保険未収載
BT-PABA試験(PFD試験):70%未満

・膵酵素正常又は低下

他の原因(大腸炎、膵炎、膵転移、膵管狭窄など)との鑑別のため、磁気共鳴胆管膵管造影(MRCP)や内視鏡などの画像検査も重要です。

参考文献

- 1) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2020
- 2) 中村光男 編. 膵外分泌不全診療マニュアル. 診断と治療社(2017)
- 3) Satish D et al.: *Oncologist*. 28: 1085, 2023

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。

膵炎の Grade(CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 —	—	—	—
Grade 2 酵素の上昇または画像所見のみ	・休薬する ^{※1} 。	・消化器専門医への相談を検討する。 ・重症度により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1~2 mg/kg)。	・検査値の推移や症状の発現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 高度の疼痛; 嘔吐; 内科的治療(例: 除痛や栄養の支持)を要する	・休薬する ^{※1} 。 ・再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。		
Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する	・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。

- 膵外分泌機能不全では、一般的に膵消化酵素薬補充療法が使用されています¹⁾。
免疫反応に起因する膵外分泌機能不全に対する治療に対しても、膵消化酵素薬補充療法により改善が認められた報告があります²⁾。

参考文献

- 1) 中村光男 編. 膵外分泌不全診療マニュアル. 診断と治療社(2017)
- 2) Satish D et al.: *Oncologist*. 28: 1085, 2023

筋炎・横紋筋融解症

- 筋力低下や筋肉痛などの症状及びCK (CPK) などの検査値を注意深く観察してください。
- 筋炎・横紋筋融解症が疑われる場合、速やかに神経内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
ミオパチー	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0
筋炎	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	0
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		
ミオパチー	1 (0.1)	0	2 (0.3)	0		
筋炎	2 (0.3)	0	1 (0.1)	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		
筋炎	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)		
横紋筋融解症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	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		
筋炎	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		
ミオパチー	1 (1.6)	0	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			
筋炎	2 (0.4)		0			
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			
筋炎	1 (1.2)		1 (1.2)			

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・
脊髄炎重篤な
血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

例数(%)

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
筋炎	1 (0.7)	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
ミオパチー	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0
筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	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			
皮膚筋炎	1 (0.2)		0			
筋炎	2 (0.5)		1 (0.2)			
横紋筋融解症	1 (0.2)		0			
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		
免疫性筋炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)		
筋炎	4 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.6)	1 (0.3)		
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)					
	全Grade		Grade 3 以上			
ミオパチー	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 $\geq$ 10集団; n=219)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
ミオパチー	1 (0.1)	0	0	0		
筋炎	3 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)		
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		
筋炎	2 (0.5)	0	2 (0.5)	2 (0.5)		
横紋筋融解症	1 (0.3)	0	0	0		
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		
自己免疫性筋炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)		
筋炎	0	0	1 (0.3)	0		

適正使用に
関連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(%)

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
筋炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
横紋筋融解症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
ミオパチー	1 (0.2)		0	
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
横紋筋融解症	1 (0.4)	0	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筋炎が3例(重篤：0例)、横紋筋融解症が3例(重篤：3例)及びミオパチーが1例(重篤：1例)報告されています。

発現時期

単独投与時

筋炎・横紋筋融解症		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)	6	49.5[26 - 135]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	1	183[183 - 183]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	3	85[20 - 323]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	6	148.5[4 - 360]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	1	146[146 - 146]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	2	63[9 - 117]
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	1	26[26 - 26]
	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	75[75 - 75]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	2	127.5[44 - 211]
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	54[54 - 54]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	1	63[63 - 63]

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・
脊髄炎重篤な
血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

併用投与時

筋炎・横紋筋融解症		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)	2	140.5[88 - 193]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	1	141[141 - 141]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	4	32.5[16 - 43]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	4	94[9 - 239]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	3	37[3 - 56]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	1	38[38 - 38]
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)	4	155[56 - 291]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	1	157[157 - 157]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	2	21[3 - 39]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	2	156[44 - 268]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	0	—
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	2	171[90 - 252]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	1	29[29 - 29]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	1	99[99 - 99]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	1	311[311 - 311]
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)	1	631[631 - 631]

適正使用に
関連するお願い

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

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻⁴⁾

- 全身症状：発熱、全身倦怠感、食欲不振、体重減少など
- 筋症状：四肢近位筋を中心とした筋力低下、起立困難、上肢挙上困難、嚥下障害、筋痛など
- その他：ミオグロビン尿(赤褐色尿)

(2) 臨床検査所見¹⁻⁴⁾

- CK、アルドラーゼ、ミオグロビン(血中・尿中)、AST、LDHなどの筋肉構成蛋白の著明な上昇
- 赤沈亢進、CRPの上昇

(3) 画像検査所見^{2,3)}

MRI：炎症部位の高信号、浮腫

(4) 生理学検査所見^{2,3)}

筋電図検査：ミオパチー所見

横紋筋融解症の場合、ミオグロビンの流出により急性腎不全を合併する可能性があるため、腎機能検査も検討してください。重症筋無力症、心筋炎の併発も考慮して対応してください(P.88、91参照)。

参考文献

- 1) 難病情報センター「皮膚筋炎/多発性筋炎」最終更新日:平成27年1月1日
- 2) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 3) 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)
- 4) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「横紋筋融解症」: 平成18年11月

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。

筋炎の Grade(CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 軽度の疼痛	・ 休薬なし。	・ 対症療法を実施する。	・ 検査値や症状の推移を注意深く観察する。
Grade 2 筋力低下を伴う中等度の疼痛: 身の回り以外の日常生活動作の制限	・ 休薬する ^{※1} 。	・ 神経内科専門医への相談を検討する。 ・ 重症度により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1~2 mg/kg)。	・ 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 3 高度の筋力低下を伴う疼痛: 身の回りの日常生活動作の制限	・ 休薬する ^{※1} 。 ・ 再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。		
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。

重症筋無力症

- 眼瞼下垂、複視、筋力低下、嚥下障害、呼吸困難などの異常が認められる場合、重症筋無力症を疑い、速やかに神経内科専門医と連携し適切な処置を行ってください。呼吸困難が急速に進行し、挿管が必要になる場合があり、十分注意してください。
- 本剤による重症筋無力症では、抗アセチルコリンレセプター抗体陽性例の割合が低いとの報告もあり、抗体陰性の場合でも、臨床症状や他の検査所見から総合的に判断してください。
- 本剤による重症筋無力症では、筋炎・心筋炎の併発が報告されていますので、筋炎、心筋炎の項も参考に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
重症筋無力症	2(0.4)	2(0.4)	1(0.2)	0	0	0
筋無力症候群	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)					
	全Grade			Grade 3 以上		
重症筋無力症	2(0.4)			0		
筋無力症候群	1(0.2)			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
筋無力症候群	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
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		
重症筋無力症	4(0.9)	2(0.5)	0	0		
筋無力症候群	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		
重症筋無力症	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		
重症筋無力症	1(0.3)	1(0.3)	1(0.2)	1(0.2)		

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
重症筋無力症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
重症筋無力症	1 (0.2)		1 (0.2)	

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重症筋無力症が5例(重篤:5例)、筋無力症候群1例(重篤:1例)及び重症筋無力症クリーゼが1例(重篤:1例)報告されています。

発現時期

単独投与時

重症筋無力症		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)	2	40[23 - 57]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	1	36[36 - 36]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	1	74[74 - 74]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	3	49[36 - 132]

併用投与時

重症筋無力症		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	83[83 - 83]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	0	—
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	4	40.5[24 - 57]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	1	21[21 - 21]
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)	1	358[358 - 358]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	0	—
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	1	45[45 - 45]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	1	63[63 - 63]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	1	55[55 - 55]
	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	63[63 - 63]

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

眼瞼下垂、眼球運動障害、顔面筋力低下、構音障害、嚥下障害、咀嚼障害、頸部筋力低下、四肢筋力低下、呼吸障害、易疲労性など

免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症は、特発性の重症筋無力症と比べて球症状やクリーゼの頻度が高く、投与開始後に数日の経過でクリーゼに陥る場合がある¹⁾。

(2) 検査所見¹⁻³⁾

- ・血中抗アセチルコリンレセプター抗体陽性
免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症では、抗アセチルコリンレセプター抗体陰性の場合もある(17%-43%)^{4,5)}
- ・眼瞼の易疲労性試験陽性、アイスパック試験陽性、エドロホニウム(テンシロン)試験陽性、反復刺激試験陽性、単線維筋電図検査でジッターの増大

エドロホニウム試験で症状が改善しない(陰性)、電気生理検査で異常を示さない¹⁾など、神経筋接合部障害の所見を示さない場合もある。

筋炎、心筋炎の併発も考慮して対応してください(P.83、91参照)。

CK高値となる場合があります。

免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症では、筋炎の併発は数%～52.3%、心筋炎の併発は数%～25%と報告されています^{4,6)}。

参考文献

- 1) 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)
- 2) 日本神経学会監修 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022, 南江堂
- 3) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 4) Psimaras D. et al.: *J Peripher Nerv Syst.* 24: S74, 2019
- 5) Safa H. et al.: *J Immunother Cancer.* 7: 319, 2019
- 6) 鈴木重明: 臨床神経生理学. 46: 101, 2018

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。

末梢性運動ニューロパチーの Grade(CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	・休業なし。	—	・検査値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	・休業する ^{*1} 。	・神経内科専門医への相談を検討する。 ・抗コリンエステラーゼ剤の投与を検討する。	・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療法を開始し、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 高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 補助具を要する	・本剤の投与を中止する。	・重症度により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1~2 mg/kg) ^{*2,3)} 。	
Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する			

※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: 副腎皮質ホルモン剤による初期増悪に注意すること。

※3: 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。重症度に応じて、IVIG(免疫グロブリン静注)又は血漿交換を検討する[Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021]。[キイトルーダ®投与後に発現した重症筋無力症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。]また、呼吸困難がある場合は、必要に応じて挿管を検討する。

心筋炎

- 息切れ・呼吸困難、倦怠感、CK上昇、心電図異常、心筋トロポニン上昇などから心筋炎が疑われる場合、速やかに循環器専門医と連携し適切な処置を行ってください。
- 無症候で経過する症例から死に至る症例（致死的不整脈、進行性のポンプ失調、心不全状態）まで幅広い臨床像を呈します。心筋炎の致死率は高いため、急速に状態が変化する場合には、緊急措置を行ってください。
- 可能な限りベースラインの心機能（心電図、心筋トロポニンなど）を確認してください。

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
心筋炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
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		
心筋炎	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		
心筋炎	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)		
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		
心筋炎	2 (0.5)	2 (0.5)	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			
心筋炎	1 (0.2)		1 (0.2)			

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
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	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			
免疫性心筋炎	1 (0.2)		1 (0.2)			
心筋炎	2 (0.5)		0			

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・
脊髄炎重篤な
血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

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
心筋炎	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.9)	2 (0.6)
心筋心膜炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
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	
自己免疫性心筋炎	1 (0.4)		1 (0.4)	
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
心筋炎	5 (0.6)	3 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
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
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	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
心筋炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
心筋炎	1 (0.2)		1 (0.2)	

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

002、006、010、024、087及び045試験以外の海外臨床試験及び海外製造販売後(2016年12月8日時点)において、心筋炎が19例(重篤: 17例、非重篤: 2例)及び自己免疫性心筋炎が1例(重篤: 1例)報告されています。

発現時期

単独投与時

心筋炎		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)	0	—
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	1	138[138 - 138]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	0	—
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	1	557[557 - 557]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	2	529[462 - 596]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	1	15[15 - 15]

心筋炎		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	2	87.5[34 - 141]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	0	—
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	1	26[26 - 26]

併用投与時

心筋炎		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 (671試験 術前・術後補助療法; n=396)	1	84[84 - 84]
	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)	3	78[50 - 221]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	2	31.5[17 - 46]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	4	114[19 - 406]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	1	347[347 - 347]
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)	5	211[183 - 370]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS≥10集団; n=219)	1	30[30 - 30]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	1	45[45 - 45]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	1	52[52 - 52]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	0	—
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	1	295[295 - 295]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	1	31[31 - 31]

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻³⁾

- ・胸部症状:動悸、息切れ・呼吸困難、胸部圧迫感・胸痛
- ・脈拍異常:頻脈、徐脈、不整脈
- ・末梢循環不全ならびに心不全症状:全身倦怠感、奔馬調律、肺うっ血徴候、頸静脈怒張、下腿浮腫、低血圧など

(2) 検査所見¹⁻³⁾

- ・血液生化学検査:CRP上昇、AST、LDH、心筋トロポニン、CK-MB、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)などの血中増加
- ・胸部X線検査:心拡大、肺うっ血像
- ・心電図検査:心筋炎に特異的なものはないが、ST-T変化、PQ間隔の延長(房室伝導障害)、QRS幅の延長(心室内伝導障害)、心房性不整脈、心室性不整脈(心室性期外収縮、心室頻拍、心室細動)などを認める
- ・心エコー検査:局所的あるいはびまん性に壁肥厚や壁運動低下がみられ、心腔狭小化や心膜液貯留を認める

免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎では、約8割が3ヵ月以内に発症したとの報告があります。心筋炎の早期診断にはベースラインの心機能との比較が重要であるため、心電図や心筋トロポニン検査を投与開始前に施行し、投与開始後3ヵ月以内は各サイクル前、以降は3サイクル毎の施行を考慮してください¹⁾。

他の原因(急性心筋梗塞など)の鑑別のため、心臓MRI、心臓カテーテル検査(心筋生検)などの検査も重要です。筋炎、重症筋無力症の併発も考慮して対応してください(P.83、88参照)。

参考文献

- 1) 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)
- 2) 2023年改訂版 心筋炎の診断・治療に関するガイドライン(2021-2022年度活動*)
*合同研究班参加学会:日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本心臓病学会、日本心不全学会
- 3) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021

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。

心筋炎の Grade(CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 症状はないが、検査値（例：BNP[脳性ナトリウム利尿ペプチド]）や心臓の画像検査にて異常がある Grade 2 軽度から中等度の活動や労作で症状がある	・休業する ^{※1} 。	・循環器専門医への相談を検討する。 ・重症度により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） ^{※2} 。	・検査値及び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 3 安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症；治療を要する Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する（例：持続的静注療法や機械的な循環動態の補助）	・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：プレドニゾン換算1～2mg/kgによって管理ができなかった場合には、早期に静注メチルプレドニゾン500～1,000mgを3～5日間連日投与するステロイドパルス療法を実施することも検討する。ステロイドパルス療法で改善が認められない場合には、他の免疫抑制療法を検討する[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)]。なお、インフリキシマブはうっ血性心不全の患者に対し禁忌とされている。[キイトルーダ®投与後に発現した心筋炎に対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険適応外です。]

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・
脊髄炎

重篤な
血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

脳炎・髄膜炎・脊髄炎

- 頭痛、発熱、意識変容、髄膜刺激徴候、筋力低下、尿閉、感覚障害などの発現について、投与早期より注意深く観察してください。多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害も報告されていますので、上記に加え、視力障害、視野障害の発現にも注意してください。
- 脳炎・髄膜炎・脊髄炎並びに多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害が疑われる場合には、神経内科専門医と連携し、速やかにMRI検査の実施などを検討してください。
- MRIで異常を認めない脳炎も報告されているため、臨床症状やその他の検査所見から総合的に判断し、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
脳炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
非感染性髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
横断性脊髄炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
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		
横断性脊髄炎	0	0	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 (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		
自己免疫性脳炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0		
脊髄炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)		
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		
髄膜炎	1 (1.6)	0	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			
くも膜炎	1 (0.2)		0			
脳炎	1 (0.2)		1 (0.2)			
無菌性髄膜炎	2 (0.4)		2 (0.4)			
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			
脳炎	1 (0.3)		1 (0.3)			

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
髄膜炎	0	0	1 (0.2)	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		
免疫性脳炎	1 (0.2)			1 (0.2)		
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	全Grade	Grade 3 以上
脳炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)		
ウイルス性脳炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)		
非感染性脳炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)		
硬膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0		
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	全Grade	Grade 3 以上
自己免疫性脳炎	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0		
無菌性髄膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.5)	1 (0.5)		
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	全Grade	Grade 3 以上
脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)		
自己免疫性脳炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)		
髄膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0		
細菌性髄膜炎	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	全Grade	Grade 3 以上
脳炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0		
自己免疫性脳炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)		
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)					
	全Grade			Grade 3 以上		
脳炎	2 (0.4)			2 (0.4)		
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	全Grade	Grade 3 以上
脊髄炎	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硬膜炎1例(重篤: 1例)及び無菌性髄膜炎が1例(重篤:1例)報告されています。

国内及び海外の製造販売後(自発報告、2023年9月25日時点)において、本剤との因果関係を否定されない脊髄炎が関連事象も含めて12例(重篤: 12例)報告されています。

発現時期

単独投与時

脳炎・髄膜炎・脊髄炎		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)	1	179[179 - 179]
	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	102[97 - 177]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	1	98[98 - 98]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	1	128[128 - 128]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	1	24[24 - 24]
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	385[385 - 385]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	4	164[131 - 203]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	1	10[10 - 10]

併用投与時

脳炎・髄膜炎・脊髄炎		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 (671試験 術前・術後補助療法; n=396)	0	—
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	1	28[28 - 28]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	1	249[249 - 249]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	1	181[181 - 181]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	3	58[19 - 443]
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)	3	46[35 - 475]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS≥10集団; n=219)	1	48[48 - 48]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	2	52[16 - 88]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	3	166[17 - 199]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	1	31[31 - 31]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	1	39[39 - 39]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	2	231.5[182 - 281]
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)	1	167[167 - 167]

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

臨床症状・検査所見

〈脳炎〉

(1) 臨床症状^{1,2)}

意識変容、発熱、言語障害、失語、歩行失調、痙攣、頭痛、短期記憶障害、失見当識、傾眠、振戦、幻覚、錯乱、行動異常、局所の麻痺など

(2) 検査所見¹⁻³⁾

- ・頭部MRI(土造影剤):T2強調画像で海馬、側頭葉などの辺縁系に異常信号を認める
T2/FLAIRの変化を示す割合が20%-63%との報告もある
- ・髄液検査:リンパ球優位の白血球数の上昇、蛋白上昇

MRI及び髄液検査では異常所見を認めない場合もある

〈髄膜炎〉

(1) 臨床症状^{1,2)}

発熱、頭痛、羞明、悪心、嘔吐、髄膜刺激徴候など

(2) 検査所見²⁾

髄液検査:白血球数の上昇を認め、細胞診で反応性リンパ球または組織球を認めることもある

〈脊髄炎〉

(1) 臨床症状¹⁾

急性あるいは亜急性に両側性の筋力低下(対麻痺)、尿閉、便秘、感覚障害など

(2) 検査所見¹⁾

脊髄MRI(土造影剤):T2強調画像で高信号を認める

他の原因(感染症、脳転移、傍腫瘍症候群など)の鑑別のため、血液・生化学検査、血清学的検査、髄液検査、MRI、脳波などの検査も重要です^{1,2)}。

多発性硬化症及び視神経脊髄炎スペクトラム障害について^{4, 5)}

多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害は、進行性の中樞神経系脱髄疾患です。視力障害、視野障害、複視、運動・感覚障害、運動麻痺など、病変部位によって異なる症状が出現します。

- ・多発性硬化症は空間的・時間的多発性が特徴的であり、再発・寛解を繰り返しながら慢性に経過します。
- ・視神経脊髄炎スペクトラム障害は抗アクアポリン4抗体との関連が知られていますが、抗アクアポリン4抗体が陰性の場合もあります。

参考文献

- 1) 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)
- 2) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 3) Berzero R. et al.: *Curr Opin Oncol.* 32: 603, 2020
- 4) 日本神経学会. 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023, 医学書院(2023)
- 5) 難病情報センター「多発性硬化症/視神経脊髄炎」最終更新日:令和6年4月

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・
脊髄炎

重篤な
血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

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。

有害事象のGrade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 軽症；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	・休薬なし。	—	・検査値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 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	・休薬する ^{※1} 。	・神経内科専門医への相談を検討する。 ・重症度により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1～2 mg/kg）。	・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 3 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	・休薬^{※1}又は本剤の投与を中止する（脳炎の場合は中止する）。 ・再発性のGrade3の場合には本剤の投与を中止する。		
Grade 4 生命を脅かす；緊急の処置を要する	・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。

重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)

- 免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等の重篤な血液障害があらわれることがあります。
- 出血、貧血、発熱などの症状や血液検査から重篤な血液障害が疑われる場合、速やかに血液内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
免疫性血小板減少症	1 (0.2)	0	0	0	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		
免疫性血小板減少症	3 (2.0)	2 (1.4)	0	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		
免疫性血小板減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	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			
免疫性血小板減少症	1 (0.2)		1 (0.2)			

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
赤芽球癆	1 (0.3)	1 (0.3)	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			
溶血性貧血	1 (0.2)		0			
免疫性血小板減少症	1 (0.2)		1 (0.2)			
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		
溶血性貧血	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0		
免疫性血小板減少症	1 (0.1)	0	0	0		

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・
脊髄炎重篤な
血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

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
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
溶血性貧血	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	
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.2)		1 (0.2)	
クームス試験陰性溶血性貧血	1 (0.2)		1 (0.2)	
溶血性貧血	1 (0.2)		1 (0.2)	
免疫性血小板減少症	2 (0.4)		2 (0.4)	

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

002、006、010、024、087、045、158、164、054、042、189、407、426及び048試験以外の海外臨床試験及び国内外の製造販売後(2017年8月31日時点)において、免疫性血小板減少性紫斑病が17例(重篤: 16例、非重篤: 1例)、溶血性貧血が12例(重篤: 12例)、自己免疫性溶血性貧血が9例(重篤: 9例)、温式溶血性貧血が2例(重篤: 2例)及び赤芽球癆が7例(重篤: 7例)報告されています。

無顆粒球症については、国内製造販売後(2018年10月23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

重篤な血液障害		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	164[164 - 164]
	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)	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)	3	287[211 - 526]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	0	—
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	1	154[154 - 154]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	0	—
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	1	10[10 - 10]

併用投与時

重篤な血液障害		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	120[120 - 120]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	0	—

重篤な血液障害		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	2	146.5[22 - 271]
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)	2	96[84 - 108]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS≥10集団; n=219)	0	—
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	2	129.5[27 - 232]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	1	59[59 - 59]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	5	109[7 - 484]

臨床症状・検査所見

<免疫性血小板減少性紫斑病>

(1) 臨床症状¹⁾

皮膚の紫斑(点状出血及び斑状出血)、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

(2) 検査所見¹⁻³⁾

- 末梢血液検査：血小板減少、末梢血塗抹標本で明らかな形態異常を認めない
- 骨髓検査：骨髓巨核球数正常または増加
血小板減少をきたす他の疾患が除外される

<赤芽球癆>

(1) 臨床症状^{5,6)}

貧血に伴う症状(全身倦怠感、動悸、めまい、顔面蒼白など)

(2) 臨床検査所見^{5,6)}

ヘモグロビン濃度低下、網赤血球の著減、骨髓赤芽球の著減

<溶血性貧血>

(1) 臨床症状⁴⁾

倦怠感、動悸、息切れ、めまい、頭痛、黄疸など

(2) 臨床検査所見⁴⁾

- 血液検査：ヘモグロビン濃度低下、網赤血球増加、血清間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下
- 骨髓検査：骨髓赤芽球増加
- 尿検査：ヘモグロビン尿、尿中ウロビリニン体増加
- 広スペクトル抗血清による直接クームス試験陽性

<無顆粒球症>

(1) 臨床症状⁷⁾

発熱、悪寒、咽頭痛など
(無症候性の場合もある)

(2) 臨床検査所見⁷⁾

血液検査：白血球分画の顆粒球(桿状核好中球＋分葉核好中球)の著減

免疫性血小板減少性紫斑病について¹⁾

免疫性血小板減少性紫斑病は、免疫異常により血小板減少をきたす疾患です。

血小板減少をもたらす他の基礎疾患や薬剤が関連しない免疫性血小板減少症に対しては、特発性血小板減少性紫斑病という名称も使用されています。

参考文献

- 1) 難病情報センター「特発性血小板減少性紫斑病」最終更新日:平成27年1月1日
- 2) Kuwana M. et al.: *J Thromb Haemost.* 4: 1936, 2006
- 3) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班「ITP 治療の参照ガイド」作成委員会. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019改訂版. 臨床血液 60(8): 877, 2019
- 4) 厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班. 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和4年度改訂版
- 5) 厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班. 赤芽球癆診療の参照ガイド 令和4年度改訂版
- 6) 難病情報センター「後天性赤芽球癆」最終更新日:平成27年7月1日
- 7) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)」:平成19年6月(令和4年2月改定)

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	・休薬なし。	—	・検査値や症状の推移を注意深く観察する。
Grade 2	・休薬する ^{*1} 。	・血液内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）。	・検査値 ^{*2} や症状の推移を注意深く観察する。 ・臨床所見の回復が認められた場合、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	・休薬する ^{*1} 。 ・再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。	・血液内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：メチルプレドニゾロン125mgの静脈内投与又はプレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	
Grade 4	・本剤の投与を中止する。 ただし、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者では、本剤を休薬する ^{*1} 。		

※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：赤芽球癆については、治療経過のフォローに網赤血球数を指標とする。

- 無顆粒球症では、一般的に、発熱している場合、迅速な広域スペクトラムの抗菌薬による感染症の治療が必要となります。また、発熱性好中球減少症が長期に継続することが予測される場合には、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の使用の検討が推奨されます^{1,2)}。

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「無顆粒球症（顆粒球減少症、好中球減少症）」：平成19年6月（令和4年2月改定）
- 2) 日本臨床腫瘍学会．発熱性好中球減少症（FN）ガイドライン（改訂第2版），南江堂（2017）

参考：主な血液障害のGrade（CTCAE v4.0）

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血小板数減少	75,000/mm ³ 以上、基準値下限未満	50,000/mm ³ 以上、75,000/mm ³ 未満	25,000/mm ³ 以上、50,000/mm ³ 未満	25,000/mm ³ 未満
溶血	検査で認められる溶血のみ（例：直接抗グロブリン試験；DAT；Coomb's；破碎赤血球；ハプトグロビン減少）	溶血があり、かつ $\geq 2\text{g/dL}$ のヘモグロビン低下	輸血または内科的治療を要する（例：副腎皮質ステロイド）	生命を脅かす；緊急処置を要する
貧血	ヘモグロビンが10.0g/dL以上、基準値下限未満	ヘモグロビンが8.0g/dL以上、10.0g/dL未満	ヘモグロビンが8.0g/dL未満；輸血を要する	
好中球減少	1,500/mm ³ 以上、基準値下限未満	1,000/mm ³ 以上、1,500/mm ³ 未満	500/mm ³ 以上、1,000/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満

重度の胃炎

- 免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎があらわれることがあります。
- 悪心、嘔吐、心窩部痛、食欲不振などの症状及び検査所見から免疫反応に起因する胃炎が疑われる場合、速やかに消化器専門医と連携し、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)
	Grade 3 以上	Grade 3 以上	Grade 3 以上
重度の胃炎*	0	2 (0.4)	2 (0.2)
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)
	Grade 3 以上		Grade 3 以上
重度の胃炎*	1 (0.1)		1 (0.1)
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)		
	Grade 3 以上		
重度の胃炎*	1 (0.7)		

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

*Grade 3以上

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)
	Grade 3 以上	Grade 3 以上	Grade 3 以上
重度の胃炎*	0	1(0.2)	0
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)	
	Grade 3 以上	Grade 3 以上	
重度の胃炎*	1(0.2)	2(0.6)	
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)	
	Grade 3 以上	Grade 3 以上	
重度の胃炎*	2(0.3)	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)	
	Grade 3 以上	Grade 3 以上	
重度のびらん性胃炎*	0	1(0.2)	

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・
脊髄炎重篤な
血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

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)
	Grade 3 以上	Grade 3 以上
重度の胃炎*	0	2(0.7)
重度の免疫性胃炎*	2(0.4)	0
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)
	Grade 3 以上	Grade 3 以上
重度の胃炎*	1(0.1)	1(0.3)

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

*Grade 3以上

国内製造販売後(2022年2月14日時点)において、重篤な胃炎が関連事象も含めて21例(Grade 3以上: 9例)報告されています。

発現時期

単独投与時

重度の胃炎*		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)	0	—
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	2	303.5[223 - 384]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	2	76[3 - 149]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	2	476.5[140 - 813]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	1	526[526 - 526]

*Grade 3以上

併用投与時

重度の胃炎*		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 (671試験 術前・術後補助療法; n=396)	0	—
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	1	292[292 - 292]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	1	224[224 - 224]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	2	248[21 - 475]
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)	2	111[81 - 141]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	0	—

重度の胃炎*		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
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)	1	37[37 - 37]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	2	287.5[259 - 316]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	2	245[211 - 279]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	1	50[50 - 50]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	1	52[52 - 52]

*Grade 3以上

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁻⁴⁾

悪心、嘔吐、心窩部痛、食欲不振、心窩部不快感、
嚥下困難など

(2) 検査所見¹⁻⁴⁾

- ・腹部CT: 広範な胃壁肥厚を認めることがある
- ・内視鏡検査: びまん性の紅斑、胃粘膜のびらん、
易出血性の粘膜浮腫、びまん性の白色渗出物など
潰瘍性病変を伴う場合がある
- ・病理組織検査: 好中球やリンパ球等の炎症細胞
浸潤など
まれに肉芽腫を伴う斑状慢性十二指腸炎または慢
性胃炎の所見を認めることもある

サイトメガロウイルスやヘリコバクター・ピロリなどによる感染症、他の炎症性疾患との鑑別も重要です。

内視鏡検査や病理組織検査などは、専門医へ相談の上、実施を検討してください。

参考文献

- 1) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 2) Hayama N. et al.: *Respirology Case Rep.* 8: e00636, 2020
- 3) Johncilla M. et al.: *Histopathology.* 76: 531, 2020
- 4) Cheung VTF. et al.: *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 48-49: 101703, 2020

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。

胃炎の Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	・ 休薬なし。	—	・ 症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 症状がある；消化管機能に変化がある；内科的治療を要する	・ 休薬なし。 ・ 持続するGrade 2の場合には休薬を検討する ^{※1} 。	・ 消化器専門医への相談を検討する。 ・ 重症度により副腎皮質ホルモン剤の投与を検討する ^{※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 3 摂食または胃機能の高度の低下；TPNまたは入院を要する	・ 休薬する ^{※1} 。 ・ 再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。		
Grade 4 生命を脅かす；緊急の外科的処置を要する	・ 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: 大腸炎と同様な対処法で管理することも可能である[Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021]（大腸炎・小腸炎・重度の下痢の対処法はP.30を参照）。

- 免疫反応に起因する胃炎に対する治療として、プロトンポンプ阻害薬及びH2受容体拮抗薬の役割は明確にはなっていません。治療には基本的に副腎皮質ホルモン剤が推奨されています^{1,2)}。

参考文献

- 1) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
- 2) Cheung VTF. et al.: *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 48-49: 101703, 2020

ぶどう膜炎

- 視力低下、充血などの眼の異常を定期的を確認してください。
- ぶどう膜炎が疑われる場合、速やかに眼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
虹彩毛様体炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
虹彩炎	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ぶどう膜炎	0	0	1 (0.2)	0	6 (0.7)	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		
虹彩毛様体炎	0	0	1 (0.5)	0		
虹彩炎	0	0	1 (0.5)	0		
ぶどう膜炎	2 (1.4)	0	0	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			
ぶどう膜炎	1 (0.3)		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(%)

尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)			
	全Grade		Grade 3 以上	
ぶどう膜炎	1 (0.2)		0	
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
ぶどう膜炎	2 (0.5)	0	0	0
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
虹彩毛様体炎	1 (0.1)	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.5)	0

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・
脊髄炎重篤な
血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

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
虹彩毛様体炎	0	0	1 (0.2)	0
虹彩炎	1 (0.3)	0	0	0
ぶどう膜炎	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
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
ぶどう膜炎	2 (0.4)	0	0	0
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
ぶどう膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.3)	0
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
ぶどう膜炎	2 (0.8)	0	1 (5.3)	1 (5.3)

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

国内製造販売後(2022年9月25日時点)において、ぶどう膜炎が関連事象も含めて76例(Grade 3以上: 12例)報告されています。

発現時期

単独投与時

ぶどう膜炎		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)	1	175[175 - 175]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	2	313.5[301 - 326]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	8	63[13 - 400]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	2	246.5[6 - 487]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	2	158[53 - 263]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	1	15[15 - 15]

併用投与時

ぶどう膜炎		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	1	218[218 - 218]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	2	10.5[6 - 15]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	0	—

ぶどう膜炎		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
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)	2	99[78 - 120]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	1	35[35 - 35]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	3	274[182 - 280]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	3	132[19 - 155]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	2	255.5[112 - 399]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	0	—
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	1	526[526 - 526]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	1	98[98 - 98]
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)	3	24[15 - 344]

臨床症状

霧視、飛蚊症、羞明感、視力低下、眼痛、充血など¹⁾

ぶどう膜炎の他、全身症状を認めるフォークト・小柳・原田病が現れることがある。

フォークト・小柳・原田病について¹⁻³⁾

フォークト・小柳・原田病はメラニン関連タンパク質に対するT細胞性自己免疫疾患と考えられています。眼所見（ぶどう膜炎など）の他、神経学的・聴覚所見（頭痛などの髄膜刺激症状、耳鳴りなど）、皮膚所見（白斑、白毛など）を呈する全身疾患です。

参考文献

1) 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)

2) Read RW. et al.: *Am J Ophthalmol.* 131: 647, 2001

3) 大路正人・後藤浩・山田昌和・根岸一乃・石川均・相原一編. 今日の眼疾患治療指針第4版, 医学書院 (2022)

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。

ぶどう膜炎の Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 症状がない；臨床所見または検査所見のみ	・休薬なし。	・眼科専門医に相談する。	・視力の変化を含む眼科的所見の推移を注意深く観察する。
Grade 2 前部ぶどう膜炎；内科的治療を要する	・休薬なし。局所副腎皮質ホルモン剤による治療後も症状が持続している場合は、投与を中止する。	・眼科専門医に相談する。 ・局所副腎皮質ホルモン剤治療を行う ^{※2} 。	・視力の変化を含む眼科的所見の推移を注意深く観察する。
Grade 3 後部または全ぶどう膜炎	・休薬し ^{※1} 、投与の中止を検討する。 ・再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。	・眼科専門医に相談する。 ・重症度により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1～2 mg/kg） ^{※3} 。	・視力の変化を含む眼科的所見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 罹患眼の失明 (0.1以下)	・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： 副腎皮質ホルモン剤の全身投与も検討する。[Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021]

※3： 局所副腎皮質ホルモン剤の投与も検討する。[Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021]

血球貪食症候群

- 発熱、血球減少、肝機能障害などから血球貪食症候群が疑われる場合、速やかに血液内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）

国内製造販売後（2018年10月23日時点）において、血球貪食症候群が9例（重篤：9例）報告されています。

臨床症状・検査所見

（1）臨床症状^{1,2)}

発熱、貧血、播種性血管内凝固症候群（DIC）など

（2）臨床検査所見^{1,2)}

汎血球減少、肝機能障害、フェリチン上昇、高トリグリセリド血症、低フィブリノーゲン血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、LDH上昇、可溶性IL-2R濃度上昇

（3）画像検査所見¹⁾

肝脾腫

（4）病理組織所見¹⁾

血球貪食像

参考文献

1) Filipovich AH. et al.: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 127. 2009

2) 辻 隆宏 他.: *血液内科*. 63: 690, 2011

対処法

	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
血球貪食症候群	・ 本剤の投与を中止する。	・ 血液内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。	・ 検査値や症状の推移を注意深く観察する。 ・ 臨床所見の回復が認められた場合、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。

- 血球貪食症候群は、一般的に急速に状態が悪化する可能性があるため、検査所見などから血球貪食症候群が強く疑われる場合、治療開始を検討することが推奨されます。

治療には、副腎皮質ホルモン剤、化学療法、免疫抑制剤などが用いられます^{1,2)}。

参考文献

1) Filipovich AH. et al.: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 127. 2009

2) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・
脊髄炎

重篤な
血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

結 核

- 咳嗽、喀痰、血痰、発熱、易疲労感などの症状及び徴候を注意深く観察してください。
- 結核が疑われる場合、速やかに呼吸器専門医、放射線診断専門医、感染症専門医など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(%)

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
潜伏結核	1 (0.1)	0	0	0
肺結核	1 (0.1)	0	0	0
消化器結核	0	0	1 (0.1)	0
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	
硬結性紅斑	1 (0.7)		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
結核	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
結核性胸膜炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
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	全Grade	Grade 3 以上
肺外結核	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	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		
肺結核	1 (0.4)			0		
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)					
	全Grade			Grade 3 以上		
結核	1 (0.2)			0		

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

海外(2019年3月25日時点)において、結核が関連事象も含めて12例(重篤: 12例)報告されています。

発現時期

単独投与時

結核		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 (024, 042, 010試験; n=1472)	3	205[95 - 271]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	1	63[63 - 63]

併用投与時

結核		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)	0	—
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	2	276[190 - 362]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	1	427[427 - 427]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	0	—
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	1	224[224 - 224]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	1	539[539 - 539]

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状¹⁾

- ・ 全身症状：発熱、寝汗、全身倦怠感、易疲労感、体重減少、食欲不振など
- ・ 呼吸器症状：咳嗽、喀痰、血痰、喀血、胸痛、呼吸困難

(2) 臨床検査所見^{1,2)}

- ・ 結核菌検査(塗抹検査、培養検査、核酸増幅法検査)陽性
- ・ 免疫学的検査(インターフェロン γ 遊離試験、ツベルクリン反応)陽性

(3) 画像検査所見(肺結核)^{1,2)}

- ・ 胸部X線検査：典型的には上肺野を中心とする空洞影とその周辺の散布性陰影を認める
- ・ 胸部CT：典型的には細葉性病変、組織反応が強い場合には浸潤影を認める

(4) 病理組織所見¹⁾

- 乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫

肺外結核の可能性も念頭におき、呼吸器専門医、放射線診断専門医、感染症専門医などと速やかに連携することを検討してください。

参考文献

- 1) 日本結核病学会編. 結核診療ガイド, 南江堂(2018)
- 2) 日本結核病学会教育委員会. 結核. 96: 3, 2021

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・
脊髄炎

重篤な
血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

対処法

	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
結核	休薬又は中止を検討する。	- 呼吸器専門医、感染症専門医に相談する。 - 抗結核薬を投与する。	検査結果や症状の推移を注意深く観察する。

- 結核は、一般的に薬物療法が中心であり、原則として感受性のある異なった系統の抗結核薬を3～4剤併用します。外科治療は、薬物療法のみでは治癒が困難な多剤耐性結核などの場合に限定されます¹⁾。

＜参考：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について 結核＞

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-02-02.html>

参考文献

1) 日本結核病学会編. 結核診療ガイド, 南江堂 (2018)

副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤の投与について

副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤は、免疫抑制作用により結核を重篤化させる可能性があります。他の有害事象抑制のためにこれらの薬剤を投与する場合は、十分注意してください。

Infusion reaction

- 悪心・嘔吐、そう痒感、蕁麻疹、呼吸困難、意識障害などがあらわれることがあります。
- 重度の場合は、本剤の投与を中止してください。

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
アナフィラキシー反応	0	0	2(0.4)	1(0.2)	1(0.1)	1(0.1)
アナフィラキシー様反応	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)
サイトカイン放出症候群	0	0	0	0	1(0.1)	0
薬物過敏症	1(0.2)	0	2(0.4)	0	3(0.3)	1(0.1)
過敏症	0	0	2(0.4)	0	12(1.3)	1(0.1)
注入に伴う反応	2(0.4)	0	2(0.4)	0	9(1.0)	0
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		
アナフィラキシー反応	2(0.3)	1(0.1)	2(0.3)	1(0.1)		
薬物過敏症	0	0	4(0.6)	1(0.1)		
過敏症	8(1.0)	0	1(0.1)	0		
注入に伴う反応	7(0.9)	0	5(0.7)	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		
サイトカイン放出症候群	0	0	6(2.9)	1(0.5)		
薬物過敏症	1(0.7)	0	1(0.5)	0		
過敏症	2(1.4)	0	4(1.9)	0		
注入に伴う反応	5(3.4)	0	10(4.8)	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		
過敏症	1(0.3)	0	1(0.4)	0		
注入に伴う反応	0	0	1(0.4)	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		
薬物過敏症	1(1.6)	0	0	0		
過敏症	0	0	1(1.1)	0		
注入に伴う反応	0	0	1(1.1)	0		

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・
脊髄炎重篤な
血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

例数(%)

腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	
	全Grade	Grade 3 以上
過敏症	2 (0.4)	1 (0.2)
注入に伴う反応	5 (1.0)	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
アナフィラキシー反応	1 (0.3)	1 (0.3)
過敏症	2 (0.7)	1 (0.3)
注入に伴う反応	1 (0.3)	0
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
注入に伴う反応	1 (1.2)	0
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
過敏症	1 (0.7)	0
注入に伴う反応	2 (1.3)	0
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
過敏症	3 (2.9)	0
注入に伴う反応	1 (1.0)	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)	
	全Grade	Grade 3 以上
	国内臨床試験 (A33試験; n=7)	
	全Grade	Grade 3 以上
過敏症	0	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
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
サイトカイン放出症候群	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
薬物過敏症	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	1 (0.4)	0
過敏症	2 (0.5)	0	3 (0.7)	0	2 (0.7)	0
注入に伴う反応	1 (0.3)	0	4 (1.0)	0	4 (1.4)	3 (1.1)

例数(%)

尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)			
	全Grade		Grade 3 以上	
薬物過敏症	2(0.5)		0	
過敏症	1(0.2)		0	
注入に伴う反応	3(0.7)		0	
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
アナフィラキシー反応	1(0.2)	1(0.2)	0	0
薬物過敏症	1(0.2)	0	0	0
過敏症	3(0.7)	0	0	0
輸注関連過敏反応	0	0	1(0.3)	0
注入に伴う反応	2(0.5)	0	4(1.1)	1(0.3)
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	
薬物過敏症	1(0.4)		0	
過敏症	2(0.7)		1(0.4)	
注入に伴う反応	3(1.1)		1(0.4)	
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)			
	全Grade		Grade 3 以上	
過敏症	2(0.5)		0	
注入に伴う反応	4(1.1)		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
アナフィラキシー反応	4(0.5)	2(0.3)	0	0
サイトカイン放出症候群	3(0.4)	3(0.4)	0	0
薬物過敏症	20(2.6)	3(0.4)	1(0.5)	0
過敏症	40(5.1)	3(0.4)	6(2.7)	0
血清病	1(0.1)	1(0.1)	0	0
注入に伴う反応	79(10.1)	9(1.1)	4(1.8)	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
アナフィラキシー反応	3(0.8)	3(0.8)	2(0.5)	2(0.5)
薬物過敏症	8(2.1)	2(0.5)	4(1.0)	0
過敏症	6(1.6)	1(0.3)	6(1.5)	2(0.5)
注入に伴う反応	54(14.1)	6(1.6)	0	0

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・
脊髄炎重篤な
血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

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
アナフィラキシー反応	0	0	2(0.7)	1(0.3)
サイトカイン放出症候群	0	0	1(0.3)	0
薬物過敏症	2(0.4)	0	9(2.9)	0
過敏症	4(0.8)	1(0.2)	14(4.6)	4(1.3)
注入に伴う反応	3(0.6)	0	17(5.5)	2(0.7)
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
アナフィラキシー反応	5(0.6)	4(0.5)	1(0.3)	1(0.3)
薬物過敏症	4(0.5)	2(0.3)	5(1.4)	1(0.3)
過敏症	9(1.1)	1(0.1)	10(2.9)	1(0.3)
注入に伴う反応	27(3.4)	5(0.6)	43(12.3)	6(1.7)
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
アナフィラキシー反応	1(0.2)		1(0.2)	
薬物過敏症	1(0.2)		0	
輸注関連過敏反応	3(0.6)		1(0.2)	
注入に伴う反応	3(0.6)		0	
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
過敏症	5(2.1)	0	1(5.3)	0
注入に伴う反応	9(3.7)	0	0	0

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

発現時期

単独投与時

Infusion reaction		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)	3	22[1 - 141]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	8	81.5[1 - 348]
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	27	51[1 - 331]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (024, 042, 010試験; n=1472)	29	26[1 - 593]
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	8	1[1 - 582]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	19	1[1 - 302]

Infusion reaction		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	1	1[1 - 1]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	2	3.5[1 - 6]
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)	2	100.5[2 - 199]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	7	2[1 - 233]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)	4	83.5[1 - 437]
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)	1	1[1 - 1]
MSI-High結腸・直腸癌	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)	3	1[1 - 74]
TMB-High固形癌	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)	3	292[2 - 719]
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)	1	87[87 - 87]

併用投与時

Infusion reaction		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)	5	8[1 - 100]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	18	21[1 - 156]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	6	82[1 - 505]
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)	7	215[1 - 293]
	国際共同臨床試験 (581試験; n=352)	5	22[1 - 127]
頭頸部癌	国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)	6	133.5[1 - 233]
食道癌	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)	6	25.5[1 - 567]
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)	141	16[1 - 458]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS $\geq$ 10集団; n=219)	11	147[1 - 519]
子宮体癌	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)	67	2[1 - 212]
	国際共同臨床試験 (775試験; n=406)	12	42[1 - 421]
子宮頸癌	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)	9	40[9 - 555]
	国際共同臨床試験 (826試験; n=307)	41	33[1 - 614]

Infusion reaction		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	44	86[1 - 546]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	58	1[1 - 896]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	8	34[1 - 148]
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)	15	26[21 - 199]

臨床症状

(1) 自覚症状¹⁾

- 軽 症：くしゃみ、悪心・嘔吐、蕁麻疹、そう痒感、
注射部位から中枢にかけての熱感・疼痛など
- 中等症：顔面蒼白、発汗、冷汗、呼吸困難、顔面
浮腫、声門浮腫、気管支攣縮、咳嗽、喘鳴、
強い嘔吐など
- 重 症：脈拍微弱、血圧測定不能、不整脈、痙攣、
高度の喘鳴、泡沫状の喀痰、四肢蒼白、
チアノーゼ出現、心肺停止など

(2) バイタルサイン¹⁾

- 軽 症：血圧低下なし、意識清明
- 中等症：血圧低下あり、収縮期血圧70-80mmHg、
意識障害なし、軽度の気道閉塞症状
- 重 症：意識低下・消失、高度の気道閉塞症状

参考文献

1) 岡元るみ子他編. がん化学療法副作用対策ハンドブック第3版, 羊土社(2019)

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。

注入に伴う反応の Grade (CTCAE v4.0)	対処方法 (休薬 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 軽度で一過性の反応; 点滴の中断を要さない; 治療を要さない	・ 本剤の中断なし。	・ 症状が安定するまで、バイタルサインのモニタリングの頻度を増やす。
Grade 2 治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療（例：抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性鎮痛薬、静脈内輸液）には速やかに反応する; ≤24時間の予防的投薬を要する	・ 本剤の投与を中断する。 ・ 静脈内輸液、抗ヒスタミン薬、非ステロイド系抗炎症薬、アセトアミノフェン、麻薬性鎮痛薬などで適切に処置する。 ・ 中断後の対処 - 症状が投与中断後1時間以内に回復した場合: 最初の50%の注入速度で再開してもよい。 - 症状が投与中断後1時間以内に回復しなかった場合: 症状が回復するまで休薬する（そのサイクルの投与は再開しない）。次サイクル投与時は、前投薬 ^{*1} を行う。 ・ 適切な前投薬にもかかわらず再発性のGrade2を発現した場合には本剤の投与を中止する。	・ 症状が安定するまで、バイタルサインのモニタリングの頻度を増やす。
Grade 3 遷延（例：症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない）; 一度改善しても再発する; 続発症により入院を要する Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する	・ 本剤の投与を中止する。 ・ エピネフリン ^{*2} 、静脈内輸液、抗ヒスタミン薬、非ステロイド系抗炎症薬、アセトアミノフェン、麻薬性鎮痛薬、酸素吸入、昇圧薬、副腎皮質ホルモン剤などで適切に処置する。 ・ 入院治療を行う。	・ 症状が安定するまで、バイタルサインのモニタリングの頻度を増やす。

※1: 本剤投与前1.5時間(±30分)に以下の薬剤で前投薬を行う。

- ・ ジフェンヒドラミン塩酸塩^{*1} 50mg経口投与（又は同等の抗ヒスタミン薬）
- ・ アセトアミノフェン^{*2} 500～1,000mg経口投与（又は同等の解熱剤）

※2: アナフィラキシーの場合は、直ちにエピネフリンを投与する。

*1 ジフェンヒドラミン塩酸塩の主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹、皮膚炎）、枯草熱、アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎、急性鼻炎、春季カタルに伴うそう痒

*2 アセトアミノフェ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

1. 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、癌による疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛
2. 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）の解熱・鎮痛
3. 小児科領域における解熱・鎮痛

筋炎・
横紋筋融解症

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・
脊髄炎

重篤な
血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血球貪食
症候群

結核

Infusion
reaction

その他の有害事象

サルコイドーシス

- キイトルーダ®の国内外の臨床試験及び市販後においてサルコイドーシスの発現が認められています。
- サルコイドーシスに特徴的な臨床症状・検査所見が認められた場合は、画像診断や生検などの精密検査を実施し、原疾患の増悪等との鑑別を行ってください。

発現例数（発現割合）

単独投与時

本資材に掲載の各適応症に対する単独投与の臨床試験^{※1}で計18例(0.3%)認められました。

併用投与時

本資材に掲載の各適応症に対する併用投与の臨床試験^{※1}で計4例(0.1%)認められました。

※1:本資材掲載の臨床試験はP.5参照

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状^{1,2)}

- ・ 臓器特異的の症状
 - 肺: 咳、痰、息切れ
 - 眼: 霧視、飛蚊症、視力低下
 - 皮膚: 皮疹
 - 心臓: 不整脈、動悸、息切れ
- ・ 非特異的の全身症状
 - 慢性疲労、慢性疼痛、息切れ、発熱、盗汗、体重減少

(2) 検査所見^{1,2)}

- ・ 組織検査: 全身のいずれかの臓器で乾酪壊死のない類上皮細胞陽性肉芽腫
- ・ 血液検査: 血清アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 活性高値等
- ・ 画像検査: 単純X線写真またはCT/PETによる両側肺門リンパ節及び縦隔リンパ節の腫脹、間質における多粒状陰影、気管血管周囲間質の肥厚

参考文献

- 1) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会. サルコイドーシス診療の手引き2020
- 2) 難病情報センター「サルコイドーシス」平成27年1月1日

同種造血幹細胞移植に関連した重度の合併症

臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用

- 同種造血幹細胞移植 (allogeneic stem-cell transplantation; Allo-SCT) 歴のある患者への本剤投与後に、移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) などの重篤な合併症が報告されています。
- Allo-SCT歴のある患者に本剤を使用する場合は、慎重に投与してください。

発現例数（発現割合）

国内及び海外の製造販売後（2023年2月17日時点）において、Allo-SCT施行後に本剤が投与されたホジキンリンパ腫患者11例*に重篤なGVHDが発現し、うち1例の転帰は死亡であったと報告されています。11例のうち、国内症例が3例、海外症例が8例でした。

*医学的に確認された重篤GVHD

国内症例3例の概要は以下の通りでした。

年齢、性別	事象名	発現時期 (本剤投与開始から)	GVHDの 転帰	移植時期 (本剤投与開始から)
30歳代、女性	慢性移植片対宿主病	344日目	軽快	1年前
30歳代、女性	皮膚移植片対宿主病	207日目	未回復	5年2ヵ月前
30歳代、男性	免疫介在性肝障害	29日目	回復	3年2ヵ月前 2年2ヵ月前

海外症例8例についての情報は限られており、得られている情報からの概要は以下の通りでした。

年齢は20歳代 2例、30歳代 3例、本剤投与開始からのGVHD発現時期は1週間以内及び1週間が各1例、5週間が4例、転帰は回復 1例、軽快 1例、未回復 2例、死亡 1例でした。Allo-SCT施行から本剤投与までの期間についての情報は全例で得られておらず不明でした。

関連するガイドライン等の知見

PD-1/PD-L1経路は同種免疫寛容において重要な役割を担っていることが報告されています^{1,2)}。

造血細胞移植ガイドラインでは、Allo-SCT施行後の抗PD-1抗体投与によりGVHDが出現した患者は、GVHD既往例が多く、移植から抗PD-1抗体投与までの期間が短い、GVHDの出現は抗PD-1抗体投与早期にみられる、ステロイドに対する反応性が不良であることなどが記載されています³⁾。なお、抗PD-1抗体投与時のGVHDマネジメントに関して、Allo-SCT後180日以上経過してから抗PD-1抗体を投与することでGVHDの発現リスクが低下する可能性があることなどが報告されています⁴⁾が、Allo-SCT施行後の抗PD-1抗体投与に関連する対処法は現時点では確立していません。

参考文献

- 1) Riella LV. et al.: *Am J Transplant.* 12: 2575, 2012
- 2) McGrath MM. et al.: *Front Immunol.* 19: 3: 47, 2012
- 3) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン 悪性リンパ腫(成人)第3版: 2019年1月
- 4) Herbaux C. et al.: *Blood* 132: 9, 2018

ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する 重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕

- 本剤投与後に同種造血幹細胞移植 (allogeneic stem-cell transplantation; Allo-SCT) を受けた患者で、死亡例の報告を含む、重度の移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) 及び肝中心静脈閉塞症 (hepatic veno-occlusive disease; VOD) が報告されています。
- 現時点において、本剤の治療歴とAllo-SCT後の重度合併症との関連は不明です。

発現例数 (発現割合)

- 古典的ホジキンリンパ腫を対象とした海外臨床試験 (013試験) 及び国際共同臨床試験 (087試験) において、本剤投与終了後にAllo-SCTを受けた23例のうち、6例 (26.1%) に急性GVHDが発現し、1例が死亡しました。さらにAllo-SCTを受けたこれら23例のうち、2例 (8.7%、1例は急性GVHDとの重複発現) にVODが発現し、1例 (非重複例) が死亡しました。GVHD又はVODを発現した全7例中5例で、本剤による治療後 (Allo-SCT前) に多種の化学療法剤が投与されていました。
- 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫を対象とした海外臨床試験 (170試験) 及び国内臨床試験 (A33試験) において、本剤投与終了後にAllo-SCTを受けた患者は170試験で2例、A33試験では1例でした。170試験の2例のうち1例に急性GVHD及び慢性GVHD、A33試験の1例に急性GVHDが発現しました。GVHDを発現した2例は、いずれも疾患進行により死亡しました。

関連するガイドライン等の知見

抗PD-1抗体使用後のAllo-SCT施行時の移植後早期の制御性T細胞の減少並びにaGVHD及びfebrile syndrome等の発現に関する報告¹⁾から、造血細胞移植ガイドラインでは、Allo-SCT施行前の抗PD-1抗体の適用に際しては慎重な判断と免疫関連合併症の注意深い観察が必要であることが記載されています²⁾。

また、ホジキンリンパ腫に対するNCCNガイドラインでは、Allo-SCT施行前の抗PD-1抗体投与によるGVHDなどの免疫関連合併症のリスク増加について注意喚起されています³⁾。

参考文献

- 1) Merryman RW. et al.: *Blood* 129: 1380, 2017
- 2) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン 悪性リンパ腫 (成人) 第3版: 2019年1月
- 3) NCCN Guidelines: Hodgkin Lymphoma Version 4. 2021

サルコイドーシス

臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用

投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加

Q&A

Q1 非小細胞肺癌患者でPD-L1検査の結果が陰性 (TPS<1%) の場合、投与してもよいですか？

A 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者でPD-L1検査が陰性 [TPS*¹<1%] の場合、本剤と化学療法との併用投与は可能ですが、本剤の単独投与は行えません。

Q2 非小細胞肺癌患者でEGFR遺伝子変異陽性やALK融合遺伝子陽性の場合、投与してもよいですか？

A 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者で化学療法未治療の場合、それぞれEGFRチロシキナーゼ阻害剤、ALKチロシキナーゼ阻害剤をご使用いただくようお願いします。化学療法既治療の場合、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KEYNOTE-010試験) では、EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性患者はプラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれの分子標的薬による治療歴を有する患者を対象としていました。

Q3 結腸・直腸癌以外のMSI-High固形癌患者に投与する場合、前治療歴に関する注意事項はありますか？

A 結腸・直腸癌以外のMSI-High固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していません。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合には、これらの治療を優先してください。

Q4 頭頸部癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか？

A 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ではありません。しかしながら、本剤単独投与における延命効果は、CPS*²により異なる傾向が示唆されている [参考3 (P.161 参照)] ことから、CPSについてKEYNOTE-048試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q5 食道癌患者に単独で投与してもよいですか？

A がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性 (CPS*²≥10) の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者に対しては、単独投与することも可能です。単独投与の場合、上記以外の患者に対する有効性は確立していません。CPSについてはKEYNOTE-181試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q6 食道癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか？

A 根治切除不能な進行・再発の食道癌患者にフルオロウラシル及びシスプラチンと併用投与する場合、PD-L1の発現に関わらず投与可能です。がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者に対して、単独で投与する場合には、PD-L1検査は必須です。

Q7 ホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者でPD-L1検査の結果がCPS<10の場合、投与してもよいですか？

A PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者に投与する場合、CPS*²<10の患者に対する有効性は確立していません。CPSについてはKEYNOTE-355試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q8 ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法として使用する場合の再発高リスクの定義は？

A KEYNOTE-522試験の再発高リスクの定義は、「術前薬物療法開始時点において、画像診断又は臨床診断によりTNM分類でT1cかつN1~2、又はT2~4かつN0~2に該当する遠隔転移を有しない患者」でした。

当該定義に該当しない周術期の乳癌患者に対する本剤の有効性及び安全性データは得られていません。

Q9 TMB-High固形癌患者に投与する場合、前治療歴に関する注意事項はありますか？

A TMB-High固形癌患者に投与する場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していません。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合には、これらの治療を優先してください。

Q10 子宮頸癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか？

A 子宮頸癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ではありません。しかしながら、進行又は再発の子宮頸癌患者における本剤の有効性は、CPS^{*2}により異なる傾向が示唆されていることから、CPSについてKEYNOTE-826試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q11 胃癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか？

A HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須です。以下のKEYNOTE-811試験におけるPD-L1発現状況（CPS^{*2}）別の結果を熟知し、PD-L1の発現が確認された患者に投与してください。

PD-L1発現状況別のOS及びPFS（KEYNOTE-811試験）

	PD-L1発現	治療群	例数	中央値[95%CI]、月	ハザード比[95%CI] ^{II}
OS [†]	CPS $\geq$ 1	本剤+他の抗悪性腫瘍剤 [§] 群	298	20.1[17.9, 22.9]	0.79[0.66, 0.95]
		プラセボ+他の抗悪性腫瘍剤群	296	15.7[13.5, 18.5]	
	CPS<1	本剤+他の抗悪性腫瘍剤群	52	18.2[13.9, 22.9]	1.10[0.72, 1.68]
		プラセボ+他の抗悪性腫瘍剤群	52	20.4[16.4, 24.7]	
PFS [‡]	CPS $\geq$ 1	本剤+他の抗悪性腫瘍剤群	298	10.8[8.5, 12.5]	0.70[0.58, 0.85]
		プラセボ+他の抗悪性腫瘍剤群	296	7.2[6.8, 8.4]	
	CPS<1	本剤+他の抗悪性腫瘍剤群	52	9.5[8.3, 11.3]	1.17[0.73, 1.89]
		プラセボ+他の抗悪性腫瘍剤群	52	9.6[7.9, 13.0]	

†：最終解析時のデータ：2024年3月20日カットオフ

‡：中間解析時のデータ：2022年5月25日カットオフ

§：トラスツマブ+併用化学療法（シスプラチン+5-FU又はオキサリプラチン+カペシタビン）

II：非層別Cox比例ハザードモデル（探索的解析）

一方、HER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に投与する場合には、PD-L1検査は必須ではありません。しかしながら、本剤の有効性は、CPSにより異なる傾向が示唆されている[参考3（P.164参照）]ことから、CPSについてKEYNOTE-859試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

*1 TPS(Tumor Proportion Score)：PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合

*2 CPS(Combined Positive Score)：PD-L1を発現した腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

注)PD-L1の発現はIHC 22C3(販売名: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」)を用いて測定すること。

Q12 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与してもよいですか？

A 妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断した場合にのみ投与してください。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていません。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性があります。

Q13 授乳中の女性に投与してもよいですか？

A 授乳中の女性に投与する場合には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。

本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはありませんが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られています。

Q14 400mgを6週間間隔で投与する際に参考となる検査スケジュールはありますか？

A 海外第I相試験 (KEYNOTE-555試験) 時に規定されていた検査スケジュール (P.133) 及び各適応症の臨床試験時に規定されていた検査スケジュール (P.132～149) を参考に、適切なモニタリングを行ってください。

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

参考

1. 臨床試験における検査スケジュール

①悪性黒色腫

悪性黒色腫における術後補助療法

キイトルダ[®] 200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-716試験^{*1}における検査スケジュール(最大17回投与)

観察項目	治療開始前	治療サイクル			治療終了
		1	2	3	中止時来院
			サイクル4以降、サイクル2-3の繰り返し		
バイタルサイン、体重	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○				
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿又は血清hCG)	○		○	○	○
凝固系検査(PT/INR, aPTT)	○				
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○		○
尿検査	○		○		
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ , FT ₄ , TSH)	○		○		
腫瘍画像評価	○	○(6ヵ月毎)			○

バイタルサイン：脈拍、血圧、呼吸数、体温

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、投与前72時間以内に実施

血液学的検査：血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査：BUN、アルブミン、クレアチニン、グルコース、K、HCO₃⁻、Na、Ca、AST(GOT)、Cl、ALT(SGPT)、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、P、Mg、LDH(再発時のみ)

尿検査：比重、pH、糖、蛋白、潜血、ケトン体、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常の場合)

KEYNOTE-054試験^{*2}における検査スケジュール(KEYNOTE-716試験と異なる点を記載)

バイタルサイン/ECOG Performance Status：2サイクル(6週)毎。バイタルサインに呼吸数なし

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液生化学的検査：上記に総蛋白、CRP、LDH(定期検査)を追加。検査項目として、Cl、P、Mg、HCO₃⁻はなし

尿検査：4サイクル(12週)毎及び中止時来院

甲状腺検査：TSHの上昇が認められた場合はFT₃及びFT₄を追加。中止時来院でも実施

腫瘍画像評価：4サイクル(12週)毎

*1 完全切除後のステージⅡB期又はⅡC期の悪性黒色腫患者を対象とした試験

*2 完全切除後のステージⅢ[ⅢA期(リンパ節転移1mm超)、ⅢB期及びⅢC期]の悪性黒色腫患者を対象とした試験

根治切除不能な悪性黒色腫

キイトルーダ® 10mg/kgを3週間間隔投与したKEYNOTE-006試験における検査スケジュール(最大24ヵ月間投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル														治療終了 中止時 来院
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14 以降	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○			○												
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○															
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○															
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査①	○	○				○				○				○	○	○
甲状腺検査 (T ₃ /FT ₃ 、T ₄ 、TSH)②		○	○	○	○		○		○		○		○		○	○
BRAF V600変異解析	○															
腫瘍画像評価③	○					○		○		○		○		○	○	○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧、ECOG Performance Status

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT(GPT)、AST(GOT)、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、血糖値、LDH、HCO₃⁻

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)、pH

①：4サイクル(12週)毎に実施 ②：サイクル4から2サイクル(6週)毎に実施 ③：12週(5サイクル)～48週(17サイクル)までは6週毎、48週(17サイクル)以降は12週毎に実施する

キイトルーダ® 400mgを6週間間隔投与したKEYNOTE-555試験における検査スケジュール(最大18回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル						治療終了
		1		2		3		中止時 来院
				サイクル4以降、サイクル2-3の繰り返し				
		1日目	22日目	1日目	22日目	1日目	22日目	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○	○						
血液学的検査/血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、T ₄ /FT ₄ 、TSH)	○			○				○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に実施。治療開始前の検査が投与前72時間以内に実施できた場合、治療サイクル1の検査は不要

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数(MCV、MCH、網状赤血球%を含む)、白血球数、白血球分画(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT(GPT)、AST(GOT)、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、HCO₃⁻、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、血糖値、LDH(スクリーニング時のみ)

尿検査：比重、pH、糖、蛋白、潜血、ケトン、尿検査試験紙(ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、白血球エステラーゼ)、顕微鏡検査(潜血、蛋白を認めた場合)

②非小細胞肺癌

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

キイトルーダ[®] 200mg及び併用化学療法を3週間間隔で投与したKEYNOTE-671試験における検査スケジュール(キイトルーダ[®]は術前補助療法期は4回、術後補助療法期は13回投与)

観察項目	治療 開始前	術前補助療法期				外科 切除	術後補助療法期	
		治療サイクル 1		治療サイクル 2-4			治療サイクル 1-13	中止時 来院
		1日目	8日目	1日目	8日目			
キイトルーダ®の投与		✓		✓			✓	
シスプラチンの投与		✓		✓				
ペメトレキセドの投与 (非扁平上皮非小細胞癌患者にのみ投与)		✓		✓				
ゲムシタビンの投与 (扁平上皮非小細胞癌患者にのみ投与)		✓	✓	✓	✓			
バイタルサイン、体重、SpO ₂ * ¹	○	○	○	○	○		○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○		○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○	○		○			○	
凝固系検査(PT/INR、aPTT/PTT)	○	(臨床的に必要な場合に実施)					(臨床的に必要な場合に実施)	
血液学的検査	○	○	○	○	○		○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○		○	○
CRP* ¹ 、KL-6* ¹ 、SP-D* ¹	○	○		○			○	
尿検査	○			○ (サイクル4)* ²			○ (9週毎)	○
甲状腺検査(TSH、T ₃ /FT ₃ 及びT ₄ /FT ₄)	○				○* ³	○ (6週毎)	○	
腫瘍画像評価	○				○* ⁴	○* ⁵	○	

*1 日本特有の検査項目(肺臓炎/間質性肺疾患の早期診断補助のため)

*2 2サイクル目以降、外科切除前の最終来院前72時間以内に実施することができた

*3 2サイクル目以降、外科切除まで6週毎

*4 施行したサイクル数により、以下のように規定されていた

4サイクル施行時：初回投与から7週間後、及び13週間後

3サイクル施行時：初回投与から7週間後、及び10週間後

2サイクル施行時：初回投与から7週間後

1サイクル施行時：初回投与から4週間後

*5 術後補助療法開始前4週間以内及び術前補助療法開始日を起点に16週毎の評価が規定されていた

バイタルサイン：体温、脈拍数、呼吸数、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、投与前24時間以内に実施

血液学的検査：血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球指数(MCV、MCH、網状赤血球%)、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査：BUN/尿素、アルブミン、クレアチニン、グルコース(非空腹時)、K、HCO₃⁻(標準手順に入っている場合)、Na、Ca、AST/SGOT、Cl、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合、直接ビリルビン)、P、総蛋白

尿検査：比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常の場合)

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

キイトルーダ® 200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-024試験における検査スケジュール(最大35回投与)

観察項目	治療開始前	治療サイクル													治療終了 中止時来院
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13以降	
バイタルサイン、体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○														
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○														
凝固系検査 (PT/INR、aPTT/PTT)	○														
血液学的検査/ 血液生化学的検査①	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○
尿検査②	○					○				○				○	○
甲状腺検査 (T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)③	○		○		○		○		○		○		○	○	○
腫瘍画像評価④	○			○			○			○			○	○	○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT(GPT)、AST(GOT)、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、血糖値

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

①：サイクル10までサイクル毎、以降2サイクル毎 ②：サイクル13以降4サイクル毎 ③：サイクル13以降2サイクル毎 ④：9週毎

KEYNOTE-189試験における検査スケジュール(KEYNOTE-024試験と異なる点を記載)

血液生化学的検査：上記にLDH、HCO₃⁻を追加

①：サイクル毎 ②：6サイクル毎 ④：6週時、12週時、及びその後は9週毎、48週以降は12週毎

KEYNOTE-407試験における検査スケジュール(KEYNOTE-024試験と異なる点を記載)

バイタルサイン／血液学的検査：nab-パクリタキセルの投与を受ける患者は4サイクルまでの1日目、8日目、15日目に実施

血液生化学的検査：上記にLDH、HCO₃⁻を追加

①：サイクル毎 ②：6サイクル毎 ④：6週時、12週時、18週時、及びその後は9週毎、45週以降は12週毎

nab-パクリタキセル：パクリタキセル(アルブミン懸濁型)

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

③古典的ホジキンリンパ腫

キイトルーダ[®] 200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-087試験における検査スケジュール(最大24ヵ月間投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル									治療終了
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	中止時 来院
							サイクル10以降、 サイクル6-9の繰り返し				
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○										
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○										
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○										
血液学的検査/血液生化学的検査①	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○
LDH②	○					○				○	○
尿検査③	○		○		○		○		○		○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)③	○		○		○		○		○		○
画像評価 (頸部、胸部、腹部、骨盤部のPET/CT)④	○					○				○	○
B症状評価④	○					○				○	○
骨髄検査	○										

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT(GPT)、AST(GOT)、ALP、HCO₃、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、BUN/尿素、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、血糖値

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

画像評価：スクリーニング時のPET又はCTで頸部に浸潤が認められなければ、スクリーニング以降のCTでは頸部を対象としなくてよい。PETは、CR又はPDの判定のため12週目、24週目及び臨床的に必要な場合に実施する。

骨髄検査：骨髄に浸潤が認められる患者に限り、CRの判定のため、及び臨床的に必要な場合に実施する。

①：サイクル8以降6週毎 ②：12週毎 ③：サイクル8以降6週毎 ④：12週毎

KEYNOTE-204試験における検査スケジュール(KEYNOTE-087試験と異なる点を記載)

血液生化学的検査：検査項目としてMg、尿酸はなし

④尿路上皮癌

キイトルーダ® 200mg及びエンホルツマブ ペドチン1.25mg/kgを3週間間隔投与したKEYNOTE-A39試験における検査スケジュール(キイトルーダ®は最大35回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル												治療終了
		1			2			3			4以降			中止時 来院
		1 日目	8 日目	15 日目	1 日目	8 日目	15 日目	1 日目	8 日目	15 日目	1 日目	8 日目	15 日目	
キイトルーダ®の投与		✓			✓			✓			✓			
エンホルツマブ ベドチンの投与		✓	✓		✓	✓		✓	✓		✓	✓		
バイタルサイン、体重*1	○	○	○		○	○		○	○		○	○		○
12誘導心電図	○													
ECOG Performance Status	○	○			○			○			○			○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○	○			○			○			○			○
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○	(臨床的に必要な場合に実施)												
HbA1c*2	○													
血糖値(随時)	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○		○
血液学的検査/血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○		○
尿検査	○													
甲状腺検査(TSH、T ₃ /FT ₃ 及びFT ₄)*3	○				○						○			
腫瘍画像評価*4	○							○						○

*1 体重は各サイクル1日目のみ

*2 スクリーニング時にHbA1cの高値(6.5%以上)が認められた場合は、治療サイクル1の間、適切な専門家による診療と血糖値の管理指導を行うよう規定されていた

*3 サイクル2以降2サイクル毎

*4 18ヵ月まで9週間毎、以降は12週間毎

バイタルサイン：体温、脈拍、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、投与前に実施

血液学的検査：白血球数及び分画(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット

血液生化学的検査：アルブミン、ALP、ALT、AST、HCO₃⁻、BUN、Ca、クレアチニン、Cl、LDH、P、K、Na、総ビリルビン、アミラーゼ(スクリーニング時のみ)、リパーゼ(スクリーニング時のみ)

キイトルーダ® 200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-045試験における検査スケジュール(最大24ヵ月投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル						治療終了
		1	2	3	4	5	6	中止時 来院
						サイクル7以降、 サイクル5-6の 繰り返し		
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○							
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○							
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○		○		○	
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH) ①	○		○		○		○	
腫瘍画像評価②	○				○		○	○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT(GPT)、AST(GOT)、ALP、HCO₃⁻、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、P、血糖値

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

①：6週毎 ②：9週以降6週毎、12ヵ月経過後は12週毎

⑤ MSI-High固形癌、MSI-High結腸・直腸癌及びTMB-High固形癌

MSI-High固形癌

キイトルーダ®200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-164試験における検査スケジュール(最大35回投与)

観察項目	治療開始前	治療サイクル								治療終了 中止時 来院
		1	2	3	4	5	6	7	8以降	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○									
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○		○	○	○	○	○	○	○	○
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○									
血液学的検査/血液生化学的検査①	○	○	○	○	○	○	○		○	○
尿検査	○									
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○		○		○		○		○	○
腫瘍画像評価	○	○(9週毎)								○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、投与前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、白血球数、白血球分画、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：アルブミン、ALP、LDH、ALT(GPT)、AST(GOT)、HCO₃⁻、Ca、Cl、クレアチニン、グルコース、K、Na、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、総蛋白、BUN/尿素

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

①：6サイクル以降2サイクル毎

MSI-High固形癌、TMB-High固形癌

KEYNOTE-158試験における検査スケジュール(KEYNOTE-164試験と異なる点を記載)

妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

尿検査：2サイクル毎

腫瘍画像評価：9週毎、12ヵ月経過後に12週毎

MSI-High結腸・直腸癌

KEYNOTE-177試験における検査スケジュール(KEYNOTE-164試験と異なる点を記載)

妊娠検査(血清β-hCG)：妊娠の可能性のある女性の場合に、投与前72時間以内に実施

尿検査：2サイクル毎

⑥腎細胞癌

腎細胞癌における術後補助療法

キイトルーダ® 200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-564試験における検査スケジュール
(最大17回*投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル									治療終了
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	中止時 来院
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○										
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○										
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○										
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○		○		○		○		○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○		○		○		○		○		○
腫瘍画像評価	○	○ (12週毎)									○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、安静時血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、無作為割付け前72時間以内に実施

血液学的検査：血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球指数(MCV、MCH、網状赤血球%)、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT、AST、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、血糖値、HCO₃⁻

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(尿潜血又は尿蛋白が異常の場合)

腫瘍画像評価：治療期は無作為割付けから12週毎、治療終了後のフォローアップ期1年目は12週毎、2～4年目は16週毎、5年目以降は24週毎

*腎細胞癌における術後補助療法に対する用法及び用量では、投与期間は12ヵ月間までとされています。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

キイトルーダ® 200mgを3週間間隔及びアキシチニブを開始用量として5mg 1日2回投与したKEYNOTE-426試験における検査スケジュール(キイトルーダ®は最大35回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル												治療終了
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	中止時 来院
										サイクル13以降、 サイクル9-12の繰り返し				
バイタルサイン(安静時血圧など)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○					○				○				
Karnofsky Performance Status	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○													
凝固系検査(PT/INR)	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査/尿試験紙検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
腫瘍画像評価	○				○		○		○		○		○	

バイタルサイン: 体温、脈拍、呼吸数、体重、安静時血圧。1サイクル目は8日目に血圧及び脈拍のみ収集。服用前に毎回血圧を測定し、日誌に記録。

妊娠検査: 妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査: ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、好中球絶対数、単球絶対数、好酸球絶対数、好塩基球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査: 総蛋白、アルブミン、ALT、AST、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、補正カルシウム(スクリーニング時のみ)、LDH、P、血糖値、HCO₃⁻

尿検査: 潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

腫瘍画像評価: 12週時及び54週まで6週毎、以降は12週毎

キイトルーダ® 200mgを3週間間隔及びレンバチニブ20mgを1日1回投与したKEYNOTE-581試験における検査スケジュール(キイトルーダ®は最大35回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル						治療終了
		1		2		3以降		中止時 来院
		1日目	15日目	1日目	15日目	1日目	15日目	
バイタルサイン(安静時血圧など)	○	○	○	○	○	○	○	○
NYHA	○							
12誘導心電図	○	○		○		○		○
MUGA又は心エコー	○							○
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○		○
尿検査/尿試験紙検査	○		○	○	○	○	○	○
凝固系検査(INR)	○		○	○	○	○		○
甲状腺検査(FT ₄ 、TSH)	○	○(6週毎)						○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○			○		○		○
Karnofsky Performance Status	○			○		○		○
腫瘍画像評価	○	○(8週毎)						○

バイタルサイン: 体温、脈拍、呼吸数、体重、安静時血圧。来院時以外の血圧を日誌で記録する場合がある。サイクル3以降、15日目は血圧モニタリングが必要な場合のみ来院

血液学的検査: ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数及び白血球分画(桿状核球、好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球)

血液生化学的検査: HCO₃⁻、Ca、Cl、Mg、P、K、Na、ALP、AST、ALT、直接ビリルビン、総ビリルビン、尿素/BUN、クレアチニン、アルブミン、コレステロール、血糖値、LDH、総蛋白、トリグリセリド、アミラーゼ、リパーゼ、CPK

尿検査: 糖、ヘモグロビン(又は血液)、ケトン体、pH、比重、尿蛋白(尿試験紙により尿蛋白が2+以上の場合、24時間蓄尿又は尿蛋白/クレアチニン比により24時間での尿蛋白排泄量を測定。サイクル3以降、15日目は尿蛋白モニタリングが必要な場合のみ来院)

妊娠検査: 妊娠の可能性のある女性の場合に、投与前72時間以内に実施

⑦ 頭頸部癌

キイトルーダ® 200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-048試験における検査スケジュール(最大24ヵ月間投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル(1サイクル21日間)						治療 終了
		1	2	3	4	5	6	中止時 来院
						サイクル6以降、 サイクル5-6の 繰り返し		
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○							
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○							
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○		○		○	
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○		○		○		○	
腫瘍画像評価①	○				○		○	○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT、AST、ALP、HCO₃⁻、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、BUN/尿素、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、血糖値

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

①：9週以降6週毎、12ヵ月経過後は9週毎

⑧ 食道癌

キイトルーダ® 200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-590試験における検査スケジュール(最大35回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル								治療終了
		1	2	3	4	5	6	7	8 以降	中止時 来院
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○									
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清)	○									
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○									
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○		○		○		○	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○		○		○		○		○	○
腫瘍画像評価	○	○ (9週毎)								○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、白血球数、白血球分画、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT(GPT)、AST(GOT)、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、HCO₃⁻、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、血糖値

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

KEYNOTE-181試験における検査スケジュール(KEYNOTE-590試験と異なる点を記載)

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に実施。各治療サイクルの検査は投与前72時間以内に実施

血液生化学的検査：上記にLDHを追加。Pは測定せず

⑨トリプルネガティブ乳癌

ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法

キイトルーダ[®] 200mgを3週間間隔及び併用化学療法を表中のスケジュールで投与したKEYNOTE-522試験における検査スケジュール(キイトルーダ[®]は術前薬物療法期は8回、術後薬物療法期は9回投与)

観察項目	治療 開始前	術前薬物療法期*1								根治 手術*1	術後 薬物 療法期*1	早期 中止時 来院
		治療1				治療2					サイクル 1-9	
		サイクル 1		サイクル 2-4		サイク ル 1	サイク ル 2	サイク ル 3	サイク ル 4			
		1日目	8、15 日目	1日目	8、15 日目	1日目	1日目	1日目	1日目			
キイトルーダ®の投与		✓		✓		✓	✓	✓	✓		✓	
パクリタキセルの投与		✓	✓	✓	✓							
カルボプラチンの投与		✓	(✓)*2	✓	(✓)*2							
AC又はECの投与						✓	✓	✓	✓			
バイタルサイン、体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○
12誘導心電図	○					○				○	○*3	○
心エコー/MUGA	○					○				○	○*3	○
ECOG Performance Status	○	○		○		○	○	○	○		○	○
妊娠検査(血清又は尿β-hCG)	○											
凝固系検査(PT/INR、aPTT/PTT)	○											○
血液学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○			○		○			○	○		○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○					○						○
コルチゾール	○									○		
トロポニン、BNP	○									○		
LDH	○											○
疾患進行/再発の評価				○		○	○	○	○	○	○	○

AC：ドキシソルビン塩酸塩＋シクロホスファミド、EC：エピドキシソルビン塩酸塩＋シクロホスファミド

*1 術前薬物療法期終了後、根治手術終了後及び術後薬物療法期終了後に30日安全性フォローアップを行う。

*2 カルボプラチンは、AUC 5の場合は3週毎に1回(1日目)、AUC 1.5の場合は毎週1回(1、8、15日目)投与する。

*3 術後薬物療法期の12誘導心電図、心エコー/MUGAは、サイクル4及び8の投与前に実施する。

バイタルサイン：体温、脈拍、血圧、呼吸数

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：アルブミン、ALP、ALT、AST、HCO₃⁻、Ca、Cl、クレアチニン/CCr、グルコース、P、K、Na、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、総蛋白、BUN/尿素、尿酸

尿検査：尿潜血、尿糖、尿蛋白、比重、鏡検法(異常値の場合)

PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

キイトルーダ® 200mgを3週間間隔及びゲムシタビン+カルボプラチンを表中のスケジュールで投与した
KEYNOTE-355試験における検査スケジュール(キイトルーダ®は最大35回投与)

観察項目	治療開始前	治療サイクル										治療終了
		1		2		3		4		サイクル5以降、 サイクル1-4の 繰り返し	中止時 来院	
		1日目	8日目	1日目	8日目	1日目	8日目	1日目	8日目			1/8日目
キイトルーダ®の投与(3週間サイクル)		✓		✓		✓		✓		✓		
ゲムシタビン+カルボプラチンの投与(3週間サイクル)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
バイタルサイン及び体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
12誘導心電図	○											
ECOG Performance Status	○	○		○		○		○		○	○	
妊娠検査(血清又は尿β-hCG)	○											
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○											
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液生化学的検査	○	○		○		○		○		○	○	
尿検査	○											
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○			○				○			○	
腫瘍画像評価①	○						○			○	○	

キイトルーダ® 200mgを3週間間隔及びタキサン(パクリタキセル又はnab-パクリタキセル*)を表中の
スケジュールで投与したKEYNOTE-355試験における検査スケジュール(キイトルーダ®は最大35回投与)

観察項目	治療開始前	治療サイクル													治療終了
		1			2			3			4			サイクル5以降、 サイクル1-4の 繰り返し	中止時 来院
		1 日目	8 日目	15 日目	1 日目	8 日目	15 日目	1 日目	8 日目	15 日目	1 日目	8 日目	15 日目	1/8/15日目	
キイトルーダ®の投与（3週間サイクル）		✓			✓			✓			✓			✓	
タキサンの投与（4週間サイクル）		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	
バイタルサイン及び体重	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○		○	○
12誘導心電図	○														
ECOG Performance Status	○	○			○			○			○			○	○
妊娠検査（血清又は尿β-hCG）	○														
凝固系検査（PT/INR、aPTT）	○														
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○		○	○
血液生化学的検査	○	○			○			○			○			○	○
尿検査	○														
甲状腺検査（T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH）	○				○						○				○
腫瘍画像評価①	○								○					○	○

*nab-パクリタキセル：パクリタキセル(アルブミン懸濁型)

バイタルサイン：体温、脈拍、血圧、呼吸数

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数(%でも可)、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：アルブミン、ALP、ALT、AST、HCO₃⁻、Ca、Cl、クレアチニン、グルコース、P、K、Na、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、総蛋白、BUN又は尿素、LDH、尿酸

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、鏡検法(異常値の場合)

①：8週後、16週後、24週後、以降最初の1年間は9週間毎、1年以降は12週間毎

⑩子宮体癌

キイトルーダ[®]及びパクリタキセル+カルボプラチンを投与したKEYNOTE-868試験における検査スケジュール(キイトルーダ[®]200mg及びパクリタキセル+カルボプラチンを3週間間隔で6回、続いてキイトルーダ[®]400mgを6週間間隔で14回投与)

観察項目	治療開始前	治療サイクル							
		1	2	3	4	5	6	7	8
		キイトルーダ [®] 3週間間隔 +パクリタキセル+カルボプラチン ^{*1}						サイクル9以降、 サイクル7-8の 繰り返し	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
心電図	○	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清)	○	○							
血算/分画/血小板	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○
甲状腺検査(TSH, FT ₄)	○	○		○		○		○	
腫瘍画像評価 ^{*2}	○	○							

^{*1} サイクル6完了時に安定又は部分奏効と判定された場合は最大サイクル10まで継続可能であり、継続した場合は3週間間隔と同様に評価する

^{*2} 9週毎(9ヵ月時まで)、以降12週毎

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に実施。治療サイクル1の検査は投与前72時間以内に実施

血液生化学的検査：Ca、Cl、K、Na、ALT、AST、ALP、総ビリルビン、BUN又は尿素、クレアチニン、アルブミン、グルコース、総蛋白

甲状腺検査：TSH正常の場合はFT₄省略可能

キイトルーダ[®]200mgを3週間間隔及びレンパチニブ20mgを1日1回投与したKEYNOTE-775試験における検査スケジュール(キイトルーダ[®]は最大35回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル						治療終了
		1		2		3以降		中止時 来院
		1日目	15日目	1日目	15日目	1日目	15日目	
バイタルサイン(安静時血圧など)及び体重	○	○	○	○	○	○	○	○
NYHA	○							
12誘導心電図	○	○		○		○		○
MUGA又は心エコー	○							○
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○		○
尿検査/尿試験紙検査	○		○	○	○	○		○
凝固系検査(PT/INR、aPTT/PTT)	○							
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○			○				○
妊娠検査(血清又は尿β-hCG)	○			○		○		
ECOG Performance Status	○			○		○		
腫瘍画像評価	○	○(8週毎)						○

バイタルサイン：安静時血圧、心拍、呼吸数、体温。高血圧の管理のため、規定された来院時以外にも血圧を記録。サイクル3以降、15日目は血圧モニタリングが必要な場合のみ来院

NYHA：試験薬初回投与前12ヵ月以内に心機能障害を有した症例のみ実施

血液学的検査：血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査：HCO₃⁻、Ca、Cl、Mg、P、K、Na、ALT、AST、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン)、BUN又は尿素、クレアチニン、アルブミン、コレステロール、グルコース、LDH、総蛋白、トリグリセリド、アミラーゼ、リパーゼ、CPK(基準値上限の3倍を超えた場合、CPKアインザイムの検査を実施)

尿検査：比重、尿糖、ヘモグロビン又は尿潜血、ケトン体、pH、尿蛋白(尿試験紙により尿蛋白が2+以上の場合、24時間での尿蛋白排泄量を測定。サイクル3以降、15日目は尿蛋白モニタリングが必要な場合のみ来院)、尿試験紙検査で尿路感染が示唆された場合は、鏡検法、培養及び薬剤感受性検査を実施

甲状腺検査：サイクル2以降2サイクル毎に実施

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に治療開始前72時間以内に実施

⑪子宮頸癌

局所進行子宮頸癌

キイトルーダ®+シスプラチン+放射線療法を実施したKEYNOTE-A18試験における検査スケジュール
(キイトルーダ®は200mg 3週間間隔5回、続いて400mg 6週間間隔15回)*

観察項目	治療 開始前	治療サイクル		治療終了 中止時 来院
		1~5 キイトルーダ®3週間間隔+ シスプラチン1週間間隔+放射線療法	6~20 キイトルーダ®6週間間隔	
バイタルサイン*1、体重*1	○	○	○	○
12誘導心電図	○			
ECOG Performance Status*2	○	○	○	○
妊娠検査(血清又は尿β-hCG)	○	○		
凝固系検査(PT/INR、aPTT/PTT)	○			
血液学的検査*1	○	○	○	○
血液生化学的検査*1	○	○	○	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)*3	○	○	○	○
尿検査*3	○	○	○	○
CT(胸部)、MRI(腹部、骨盤部)*4	○	○		○
PET-CT*5	○		○	

*1 キイトルーダ®及び/又はシスプラチン投与前

*2 サイクル毎

*3 サイクル2、4投与前、サイクル6以降は毎サイクル投与前

*4 同時化学放射線療法完了12週後、以降1~2年目は12週毎

*5 同時化学放射線療法完了12週後(ベースライン時にPETのみでリンパ節転移が特定された患者では、CT、MRIの実施タイミングでPETも実施)

バイタルサイン：体温、血圧、呼吸数、心拍数

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前24時間(尿)又は72時間(血清)以内及び月毎に実施

血液学的検査：血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球指数(MCV、MCH)、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査：BUN/尿素、アルブミン、クレアチニン/CCr/GFR、グルコース(空腹時/食後)、K、HCO₃⁻、Na、Ca、AST/SGOT、CI、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン)、P、総蛋白、LDH、マグネシウム

尿検査：比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、白血球エステラーゼ/白血球(試験紙/臨床検査)、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常値の場合)

※電子添文の「用法及び用量」の項において、投与期間は24ヵ月間までとされています。

進行又は再発の子宮頸癌

キイトルーダ®200mg及びパクリタキセル+シスプラチン又はカルボプラチン±ペバシズマブを3週間間隔で投与したKEYNOTE-826試験における検査スケジュール(キイトルーダ®は最大35回、パクリタキセル/シスプラチン又はカルボプラチンは最大6回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル						治療終了 中止時 来院
		1	2	3	4	5	6 以降	
バイタルサイン(血圧など)、体重	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							○
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	
妊娠検査(血清又は尿β-hCG)	○							
凝固系検査(PT/INR、aPTT/PTT)	○							
血液学的検査	○		○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○		○		○		○	○
尿検査(ペバシズマブを投与しない患者)①	○		○		○		○	○
尿検査(ペバシズマブを投与する患者)	○		○	○	○	○	○	○
腫瘍画像評価②	○	○						○

バイタルサイン：血圧(血圧の異常値の確認を行うことを強く推奨)、体温、脈拍数、呼吸数

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球指数(MCV、MCH、網状赤血球%)、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査：BUN/尿素、アルブミン、クレアチニン/CCr/GFR、グルコース(随時)、K、HCO₃⁻、Na、Ca、AST/SGOT、CI、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン)、P、総蛋白

尿検査：比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常値の場合)

①サイクル6以降4サイクル毎 ②9週毎(54週時まで)、以降12週毎

⑫原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

キイトルーダ[®] 200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-170試験における検査スケジュール(最大35回投与)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル									治療終了
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	中止時 来院
							サイクル10以降、 サイクル6-9の繰り返し				
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○										
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿又は血清β-hCG)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○										
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
LDH	○					○					
尿検査	○		○		○		○		○		
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○		○		○		○		○		
画像評価 (頸部、胸部、腹部、骨盤部のPET/CT)	○					○				○	○
B症状評価	○					○				○	
骨髄検査	○					(○)				(○)	

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に投与前72時間以内に実施

血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球(総数及び分画)、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数

血液生化学的検査：アルブミン、ALT、AST、Ca、HCO₃⁻、CEA、Cl、クレアチニン、グルコース、P、K、Na、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、総蛋白、BUN/尿素、尿酸

尿検査：尿潜血、尿糖、尿蛋白、比重、鏡検法(異常値の場合)

画像評価：PDが臨床的に疑われる場合は、追加で画像検査を実施する。スクリーニング時のPET又はCTで頸部に浸潤が認められなければ、スクリーニング以降のCTでは頸部を対象としなくてよい。PETは、CR又はPDの判定のため12週目、24週目及び臨床的に必要な場合に実施する。

骨髄検査：治療開始前は必須。以降は骨髄に浸潤が認められる患者に限り、CRの判定のため、及び臨床的に必要な場合に実施する。

KEYNOTE-A33試験における検査スケジュール(KEYNOTE-170試験と異なる点を記載)

妊娠検査(尿又は血清β-hCG)：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査/血液生化学的検査：1サイクル目設定なし

尿検査：治療開始前のみ

甲状腺検査(T₃/FT₃、FT₄、TSH)：治療開始前及び3サイクル以降1サイクルおきに実施

⑬胃癌

HER2陰性胃癌

キイトルーダ® 200mg及びシスプラチン+5-FU又はオキサリプラチン+カペシタビンを3週間間隔投与したKEYNOTE-859試験における検査スケジュール(キイトルーダ®は最大35回)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル						治療終了 中止時 来院
		1	2	3	4	5	6 以降	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清)	○	○	○	○	○	○	○	○
凝固系検査(PT/INR, aPTT)	○							
血液学的検査	○		○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ , FT ₄ , TSH)	○		○		○		○	
尿検査	○							
腫瘍画像評価	○	○ (6週毎)						○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前24時間(尿)又は72時間(血清)以内及び各コースの投与前に実施

血液学的検査：血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査：BUN/尿素、アルブミン、クレアチニン、グルコース、K、HCO₃⁻、Na、Ca、AST/SGOT、Cl、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン)、P、総蛋白、Mg

甲状腺機能検査：サイクル2以降2サイクル毎に実施

尿検査：比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、亜硝酸塩、白血球エステラーゼの尿検査、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常値の場合)

HER2陽性胃癌

キイトルーダ® 200mg及びトラスツズマブ+併用化学療法(シスプラチン+5-FU又はオキサリプラチン+カペシタビン)を3週間間隔投与したKEYNOTE-811試験における検査スケジュール(キイトルーダ®は最大35回)

観察項目	治療 開始前	治療サイクル									治療終了 中止時 来院
		1	2	3	4	5	6	7	8	9 以降	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○										
心エコー又はMUGAスキャン	○			○		○				○ (4サイクル毎)	
ECOG Performance Status	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿又は血清)	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
凝固系検査(PT/INR, aPTT)	○										
血液学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ , FT ₄ , TSH)	○		○ (2サイクル毎)								
尿検査	○										
画像評価	○	○ (6週毎)									○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に投与前24時間以内に実施

血液学的検査：血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査：BUN/尿素、アルブミン、クレアチニン、グルコース、K、HCO₃⁻、Na、Ca、AST/SGOT、Cl、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン)、P、総蛋白、Mg

尿検査：比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常値の場合)

⑭胆道癌

キイトルーダ[®] 200mg及びゲムシタピン+シスプラチンを3週間間隔投与したKEYNOTE-966試験における検査スケジュール[キイトルーダ[®]は最大35回、シスプラチンは最大16回(8サイクル)投与]

観察項目	治療 開始前	治療サイクル						治療終了
		1		2		3以降		中止時 来院
		1日目	8日目	1日目	8日目	1日目	8日目	
キイトルーダ®の投与		✓		✓		✓		
ゲムシタピンの投与		✓	✓	✓	✓	✓	✓	
シスプラチンの投与		✓	✓	✓	✓	✓	✓	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(血清又は尿β-hCG)	○	○		○		○		○
凝固系検査(PT/INR、aPTT)	○							
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○			○		○		
尿検査	○							○
肝炎検査(HCV)	○							
肝炎検査(HBV)	○	○*1 (6週毎又は12週毎)						
腫瘍画像評価	○	○ (6週毎)						○

*1 治療開始前にHBc抗体(+)、HBs抗原(-)及びHBVウイルス量未検出の場合は6週毎、HBVに対する治療中の場合は、12週毎にHBs抗原とHBVウイルス量の検査を実施することが規定されていた。

[免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン]では、1〜3ヵ月毎のモニタリングが目安とされている。[日本肝臓学会編: B型肝炎治療ガイドライン(第4版)2022年6月; 資料3 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン]

バイタルサイン: 体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査: 妊娠の可能性がある女性の場合に、投与前24時間(尿)又は72時間(血清)以内に実施

血液学的検査: 血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)

血液生化学的検査: BUN/尿素、アルブミン、クレアチニン/CCr、グルコース、K、CO₂/HCO₃⁻、Na、Ca、尿酸、AST/SGOT、CI、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン)、P、総蛋白、Mg、LDH

甲状腺検査: サイクル2以降は2サイクル毎に実施

尿検査: 比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常値の場合)

肝炎検査(HCV): HCV抗体。HCV抗体陽性の場合にHCVウイルス量、HCV遺伝子型の検査を実施

肝炎検査(HBV): HBs抗原、HBc抗体(総抗体及びIgM)、HBVウイルス量

腫瘍画像評価: 54週以降は12週毎に実施する

⑮ 悪性胸膜中皮腫

キイトルーダ® 200mg及びペメトレキセド+シスプラチンを3週間間隔投与したKEYNOTE-A17試験における検査スケジュール[キイトルーダ®は最大35回、ペメトレキセド/シスプラチンは最大4~6回投与]

観察項目	治療 開始前	治療サイクル						治療終了
		1	2	3	4	5	6 以降	中止時 来院
バイタルサイン、SpO ₂	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							○
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○	○						○
凝固系検査(PT/INR、aPTT/PTT)	○							
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○				○ ^{*1} (6サイクル毎)	○
甲状腺検査(T ₃ /FT ₃ 、FT ₄ 、TSH)	○			○		○	○ ^{*2} (2サイクル毎)	○
CRP、KL-6、SP-D	○		○	○	○	○	○	○
腫瘍画像評価	○	○ ^{*3}						○

本試験ではDLT(Dose Limiting Toxicity: 用量制限毒性)評価期間のため、サイクル1の1、8、15日目に実施する検査が規定されていた。

*1 サイクル6以降6サイクル毎

*2 サイクル7以降2サイクル毎

*3 24週目まで6週毎。1年まで9週間毎、以降は12週毎

バイタルサイン: 体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査: 妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内及び月毎に実施

血液学的検査: ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球(総白血球数及び分画)、赤血球数、絶対リンパ球数、絶対好中球数

血液生化学的検査: アルブミン、ALP、ALT、AST、クレアチニン、グルコース、LDH、Ca、Cl、Mg、P、K、Na、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、総蛋白、BUN、アミラーゼ、リパーゼ

尿検査: 尿潜血、尿糖、尿蛋白、比重、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常の場合)

2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

(非小細胞肺癌、尿路上皮癌、頭頸部癌、食道癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、胃癌、胆道癌、悪性胸膜中皮腫)

各適応症の臨床試験では、治験実施医療機関の標準手順書及び電子添文に従い、以下のように投与することと規定されていました。

本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

非小細胞肺癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-671試験)

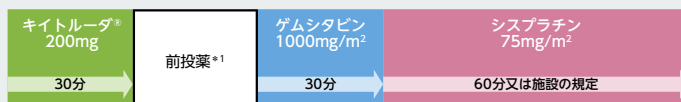
術前補助療法期(下図参照)		術後補助療法期
扁平上皮癌の場合:キイトルーダ®+ゲムシタビン+シスプラチン 非扁平上皮癌の場合:キイトルーダ®+ペメトレキセド+シスプラチン ・術前補助療法としての治験薬投与が3サイクル以下であっても、外科切除を行いその後の術後補助療法の実施が可能であったことが規定されていた	外科切除	キイトルーダ®単剤 ・R1 ^{*1} 、R2 ^{*2} の場合などでは、放射線治療を行うことが規定されていた ・放射線治療を受ける場合は、術後補助療法と同時に併用してはならない

*1 外科手術後に顕微鏡下で遺残を認めた状態
*2 外科手術後に肉眼的に遺残を認めた状態

術前補助療法期 1日目の投与スケジュール例(1～4サイクル)

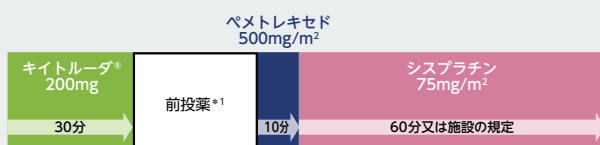
扁平上皮癌

キイトルーダ®
+
ゲムシタビン
+
シスプラチン



非扁平上皮癌

キイトルーダ®
+
ペメトレキセド
+
シスプラチン

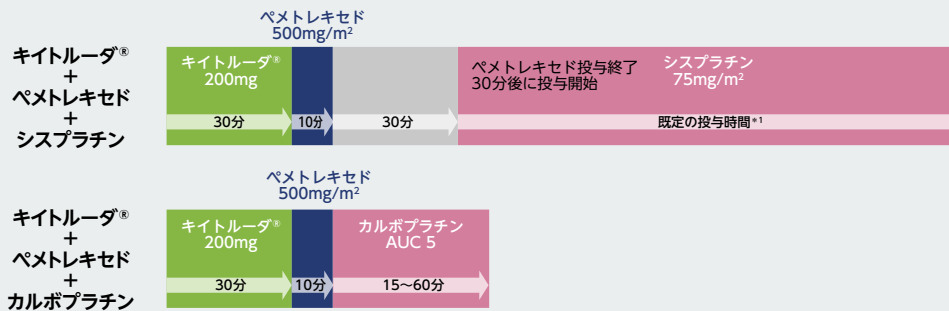


*1 標準的な手順に従い、前投薬を実施することが規定されていた

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-189及び407試験)

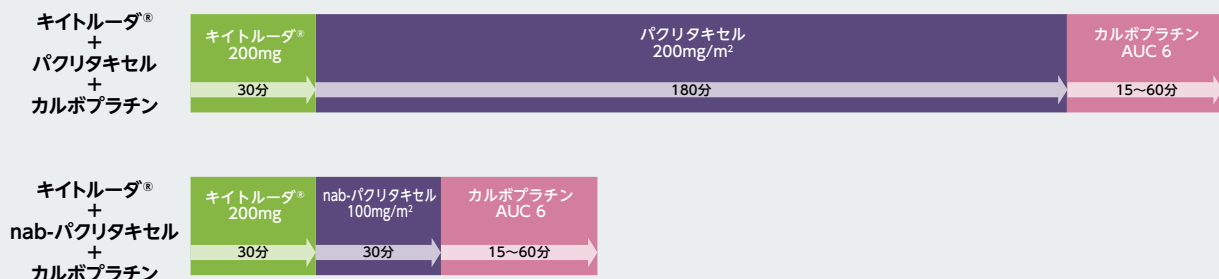
1日目の投与スケジュール例(1~4サイクル)

非扁平上皮癌



*1 電子添文及び施設の手順に従うことと規定されていた
ペメトレキセド:ペメトレキセドナトリウム水和物

扁平上皮癌

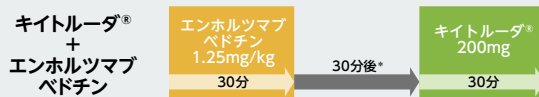


nab-パクリタキセル:パクリタキセル(アルブミン懸濁型)

尿路上皮癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-A39試験)

1日目の投与スケジュール例(1~35サイクル)



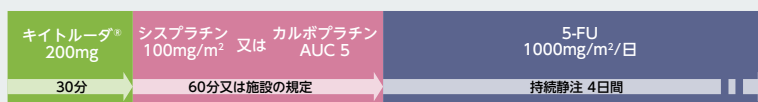
* 前回投与の忍容性が良好の場合、投与完了15分後でも可能であった

頭頸部癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-048試験)

投与スケジュール例(1~6サイクル)

キイトルーダ®
+
シスプラチン
又は
カルボプラチン
+
5-FU



* 投与順序に関して、プラチナ製剤及び5-FUは、キイトルーダ®の後に投与することのみ規定されていた

食道癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-590試験)

投与スケジュール例(1~6サイクル)

キイトルーダ®
+
シスプラチン
+
5-FU



投与順序に関して、シスプラチン及び5-FUは、キイトルーダ®の後に投与することのみ規定されていた

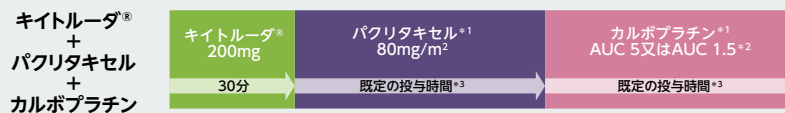
トリプルネガティブ乳癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-522試験)

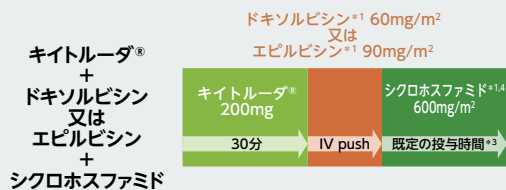
術前薬物療法期		手術	術後薬物療法期
治療1(下図参照) キイトルーダ® +パクリタキセル +カルボプラチン	治療2(下図参照) キイトルーダ® +AC又はEC		キイトルーダ®単剤*

*根治手術後に放射線治療を必要とする場合、本剤は放射線治療と同時に、又は放射線治療終了2週間後に投与を開始する
AC:ドキシソルビン塩酸塩+シクロホスファミド、EC:エピルビン塩酸塩+シクロホスファミド

術前薬物療法期[治療1]: 1日目の投与スケジュール例(1~4サイクル目)



術前薬物療法期[治療2]: 1日目の投与スケジュール例(5~8サイクル目)



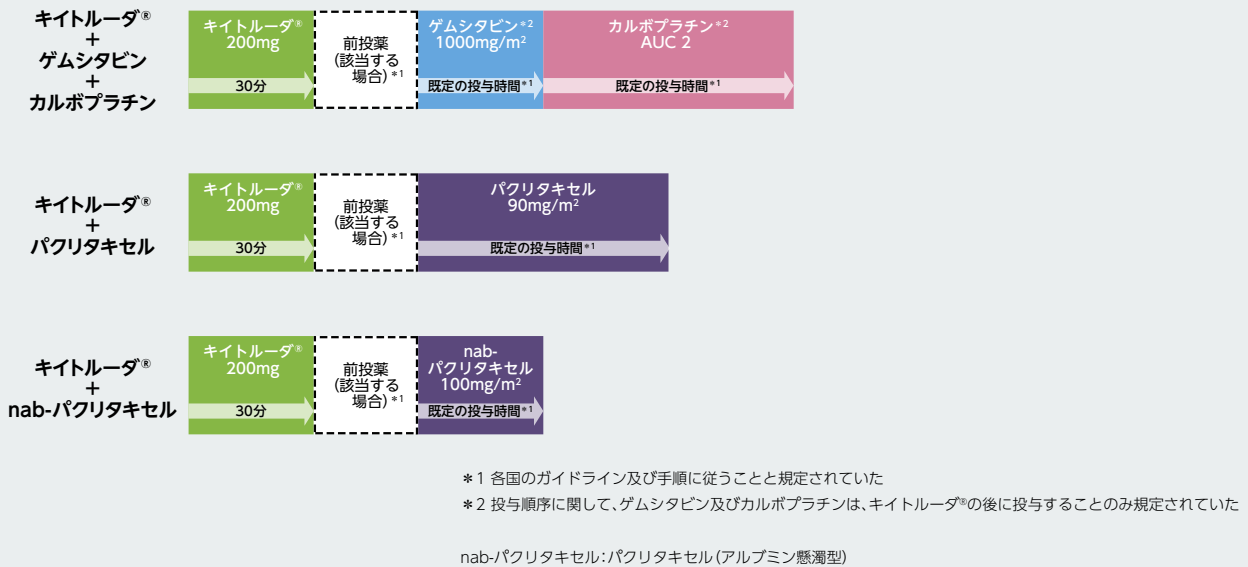
- *1 標準的な手順に従い、前投薬を実施することが規定されていた
- *2 カルボプラチンAUC 5を投与する場合は3週毎に1回、AUC 1.5を投与する場合は毎週1回投与する
- *3 電子添文に従うことと規定されていた
- *4 無水物換算

好中球減少症の予防のため、G-CSF製剤を投与することが可能でした。G-CSF製剤の使用にあたっては、各製品電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

ドキシソルビン: ドキシソルビン塩酸塩、エピルビン: エピルビン塩酸塩

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-355試験)

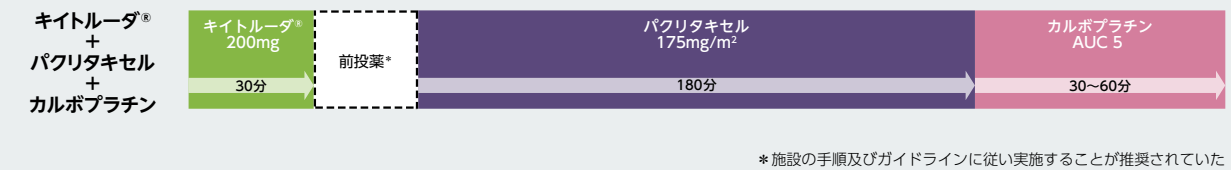
キイトルーダ®と併用化学療法が同日投与の場合の投与スケジュール例



子宮体癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-868試験)

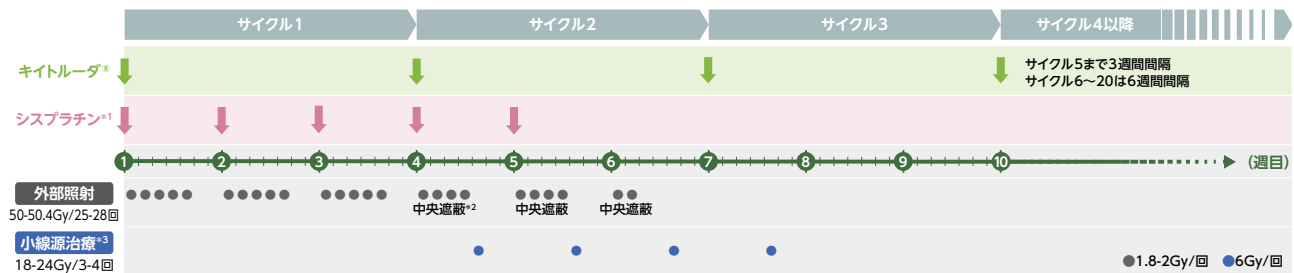
化学療法併用時の1日目の投与スケジュール例



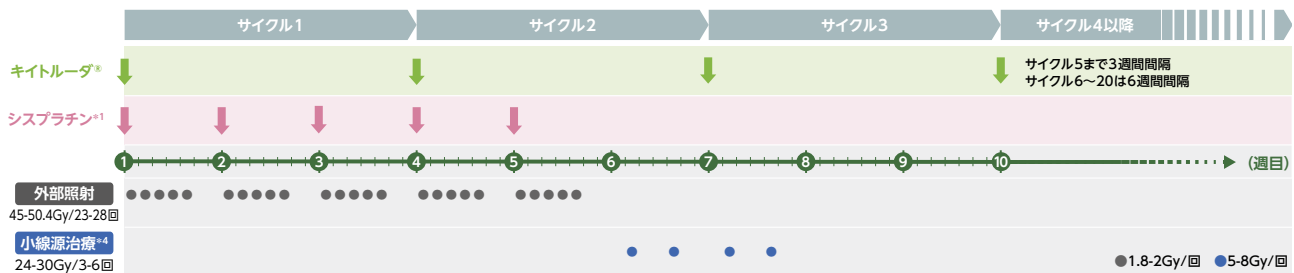
子宮頸癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-A18試験)

外部照射(3D-CRT)に中央遮蔽を用いた場合のスケジュール例



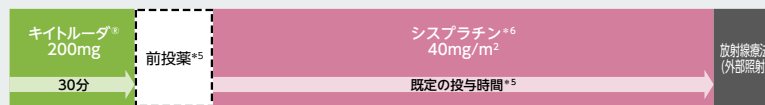
外部照射(3D-CRT又はIMRT/VMAT)に中央遮蔽を用いない場合のスケジュール例



- *1 標準的な手順に従い6回目の投与も許可された
- *2 照射線量が30-30.6Gy又は39.6-40Gyに達した時点で挿入
- *3 中央遮蔽挿入後1週間以内に開始(外部照射と同日には行わない)
- *4 外部照射完了後直ちに開始(外部照射と同日には行わない)

同時化学放射線療法(外部照射)併用時: 1日目の投与スケジュール例(1, 2サイクル)

キイトルーダ®
+
シスプラチン
+
放射線療法
(外部照射)



- *5 施設の手順に従うことと規定されていた
- *6 投与順序に関して、シスプラチンはキイトルーダの前又は外部照射の後の投与も許可されていた

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-826試験)

1日目の投与スケジュール例(1~6サイクル)

キイトルーダ®
+
パクリタキセル
+
シスプラチン
又は
カルボプラチン
+
ペバシズマブ



- *1 施設の手順に従うことと規定されていた

胃癌

HER2陰性胃癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-859試験)

投与スケジュール例(1~35サイクル)

キイトルーダ®
+
シスプラチン
+
5-FU



キイトルーダ®
+
オキサリプラチン
+
カペシタビン



*1 シスプラチン又はオキサリプラチンの投与期間は、地域のガイドラインに従い6サイクルまでとすることも可能であった

*2 各サイクルの1日目はオキサリプラチン投与後に服薬する。1日目の1回目の服薬が夕方の場合には、最終服薬を15日目の朝とする

<参考：KEYNOTE-859試験以外の臨床試験(評価資料)>

キイトルーダ®+SP/SOX療法[KEYNOTE-659試験]：投与スケジュール例(1~35サイクル)

キイトルーダ®
+
シスプラチン
又は
オキサリプラチン
+
S-1



*1 シスプラチン又はオキサリプラチンは、担当医の判断で休薬、減量することも可能であった

*2 各サイクルの1日目はシスプラチン/オキサリプラチン投与後に服薬する。1日目の1回目の服薬が夕方の場合には、最終服薬を15日目の朝とする

SP:S-1+シスプラチン、SOX:S-1+オキサリプラチン

キイトルーダ®+XP療法[KEYNOTE-062試験]：投与スケジュール例(1~35サイクル)

キイトルーダ®
+
シスプラチン
+
カペシタビン



*1 シスプラチンの投与期間は、地域のガイドラインに従い6サイクルまでとすることも可能であった

*2 各サイクルの1日目はシスプラチン投与後に服薬する。1日目の1回目の服薬が夕方の場合には、最終服薬を15日目の朝とする

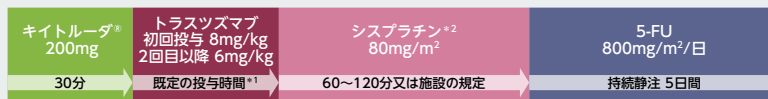
XP:カペシタビン+シスプラチン

HER2陽性胃癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-811試験)

投与スケジュール例(1~35サイクル)

キイトルーダ®
+
トラスツズマブ
+
シスプラチン
+
5-FU



キイトルーダ®
+
トラスツズマブ
+
オキサリプラチン
+
カペシタビン



*1 電子添文及び施設の手順に従い投与されていた

*2 シスプラチンの投与期間は6サイクルまでであったが、治験担当医師の判断で6サイクルを超えて投与することも可能であった

*3 オキサリプラチンの投与期間は、地域のガイドラインに従い6コース又は8コースまでとすることも可能であった

*4 各サイクルの1日目はオキサリプラチン投与後に服薬する。1日目の1回目の服薬が夕方の場合には、最終服薬を15日目の朝とする

<参考：KEYNOTE-811試験の日本人追加コホート(評価資料)>**キイトルーダ®+トラスツズマブ+SOX療法：投与スケジュール例(1~35サイクル)**

キイトルーダ®
+
トラスツズマブ
+
オキサリプラチン
+
S-1



*1 電子添文及び施設の手順に従い投与されていた

*2 オキサリプラチンの投与期間は、地域のガイドラインに従い6コース又は8コースまでとすることも可能であった

*3 各サイクルの1日目はオキサリプラチン投与後に服薬する。1日目の1回目の服薬が夕方の場合には、最終服薬を15日目の朝とする

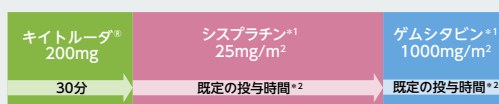
SOX:S-1+オキサリプラチン

胆道癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-966試験)

1日目の投与スケジュール例(1~8サイクル)

キイトルーダ®
+
ゲムシタビン
+
シスプラチン



*1 投与順序に関して、ゲムシタビン及びシスプラチンは、キイトルーダ®の後に投与することのみ規定されていた

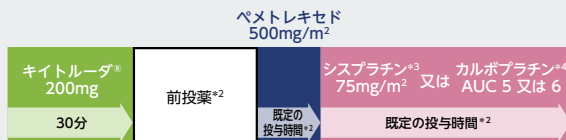
*2 各国のガイドライン及び手順に従うことと規定されていた

悪性胸膜中皮腫

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KEYNOTE-483試験)、国内第Ⅱb相試験 (KEYNOTE-A17試験)

1日目の投与スケジュール例 (1～6サイクル^{*1})

キイトルーダ®
+
ペメトレキセド
+
シスプラチン
又は
カルボプラチン



- *1 KEYNOTE-A17試験では化学療法との併用は最大4～6サイクルと規定されていた
- *2 施設の標準的な手順に従うことと規定されていた
- *3 KEYNOTE-A17試験ではシスプラチンのみ投与可能であった
- *4 KEYNOTE-483試験では、シスプラチンが禁忌の場合、CCTGのレビュー及び承認後にカルボプラチンの投与も可能であった。シスプラチンに忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチンに変更可能であった

ペメトレキセド: ペメトレキセドナトリウム

CCTG: Canadian Cancer Trials Group。KEYNOTE-483試験を実施した医師主導試験グループ

3. 治療選択に際して

腎細胞癌における術後補助療法

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-564試験) では、腎摘除術又は腎部分切除術後の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象に術後補助療法としての本剤の有効性及び安全性が検討されました。組入れ基準として設定された再発リスクの詳細及び再発リスク別の無病生存期間 (DFS) に関する事後的な部分集団解析の結果は以下の通りでした (データカットオフ日: 2020年12月14日)。

部分集団の探索的な解析であること及びイベント数が少ない集団も存在するため結果の解釈には注意が必要ですが、腎細胞癌における術後補助療法として本剤を投与する際には、以下の情報も参考にしてください。

再発リスクの詳細及び再発リスク別DFS (ITT*¹集団)

再発リスク	再発リスク詳細	治療群	例数	イベント数	中央値 [95%CI]、月	ハザード比 [95%CI]* ²
全体集団	中～高度、高度、M1 NED	本剤群	496	109	NR [NR, NR]	0.68* ³ [0.53, 0.87]
		プラセボ群	498	151	NR [NR, NR]	
中～高度	pT2、Grade 4又は肉腫様変化を伴う、N0かつM0	本剤群	18	8	NR [8.7, NR]	0.78 [0.31, 1.98]
		プラセボ群	19	10	20.3 [7.8, NR]	
	pT3、Grade問わず、N0かつM0	本剤群	404	75	NR [NR, NR]	0.75 [0.55, 1.01]
		プラセボ群	414	100	NR [NR, NR]	
高度	pT4、Grade問わず、N0かつM0	本剤群	11	4	NR [5.6, NR]	0.77 [0.19, 3.09]
		プラセボ群	11	4	NR [2.8, NR]	
	pT問わず、Grade問わず、N1かつM0	本剤群	29	15	19.7 [8.6, NR]	0.54 [0.27, 1.08]
		プラセボ群	25	18	8.3 [2.9, 19.3]	
M1 NED	原発巣及び遠隔転移巣ともに、腎摘除術時点又は腎摘除術後1年以内のいずれかの時点で完全切除可能であった患者	本剤群	29	7	NR [25.7, NR]	0.29 [0.12, 0.69]
		プラセボ群	29	19	11.6 [7.2, 25.6]	

NR: 未到達、CI: 信頼区間

*1: 無作為化されたすべての患者。ただし、pT1、Grade 1、N0、M0の症例1例及びpT2、Grade2又は3、N0、M0の症例4例は含まれない。

*2: 投与群を共変量とするタイデータにEfron 法を用いたCox比例ハザードモデルに基づく

*3: 層別ログランク検定 [片側] p=0.0010

適正使用に
関するお願い

本資料に掲載の
臨床試験

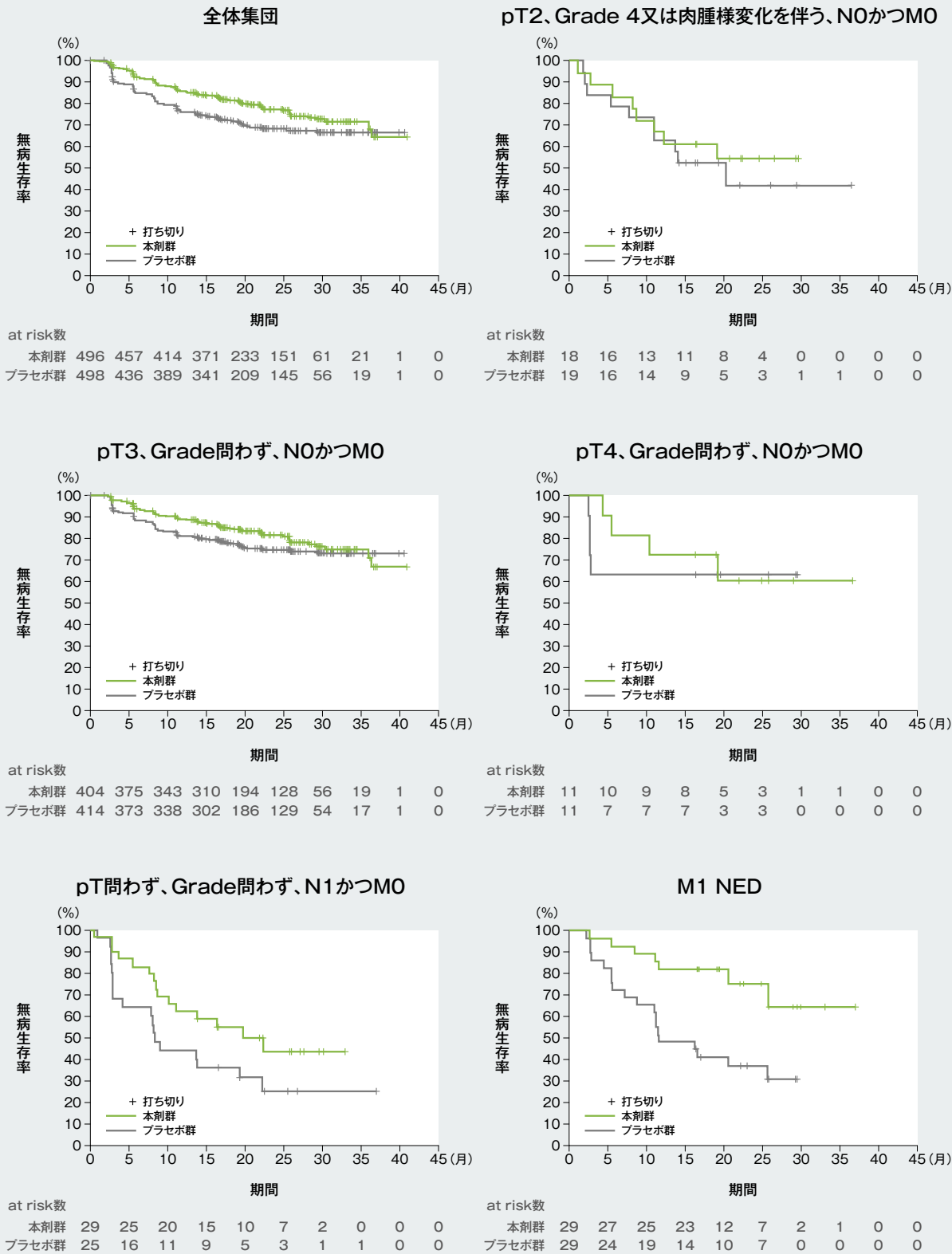
投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

Q
&
A

参
考

再発リスク別DFSのKaplan-Meier曲線 (ITT*集団)



*:無作為化されたすべての患者

頭頸部癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-048試験)では、化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象に本剤単独療法又は併用療法の有効性及び安全性が検討されました。全生存期間(OS)に関するPD-L1発現率(CPS)別の部分集団解析(探索的な解析を含む)の結果は以下の通りでした(データカットオフ日: 2018年6月13日)。

▶ Q&A 4 (P.128 参照)

単独群のCPS別OS

PD-L1発現	治療群	例数	中央値[95%CI]、月	ハザード比[95%CI]	交互作用のp値
ITT集団 ^{*1}	単独群	301	11.6[10.5, 13.6]	0.85[0.71, 1.03] ^{*3}	—
	化学療法群 ^{*2}	300	10.7[9.3, 11.7]		
CPS<1	単独群	44	7.9[4.7, 13.6]	1.37[0.86, 2.20] ^{*4}	0.028
	化学療法群	45	11.3[9.1, 15.9]		
1≦CPS<20	単独群	124	10.8[9.0, 12.6]	0.90[0.68, 1.18] ^{*4}	
	化学療法群	133	10.1[8.7, 12.1]		
CPS≧20	単独群	133	14.9[11.6, 21.5]	0.61[0.45, 0.83] ^{*3}	
	化学療法群	122	10.7[8.8, 12.8]		

CI:信頼区間

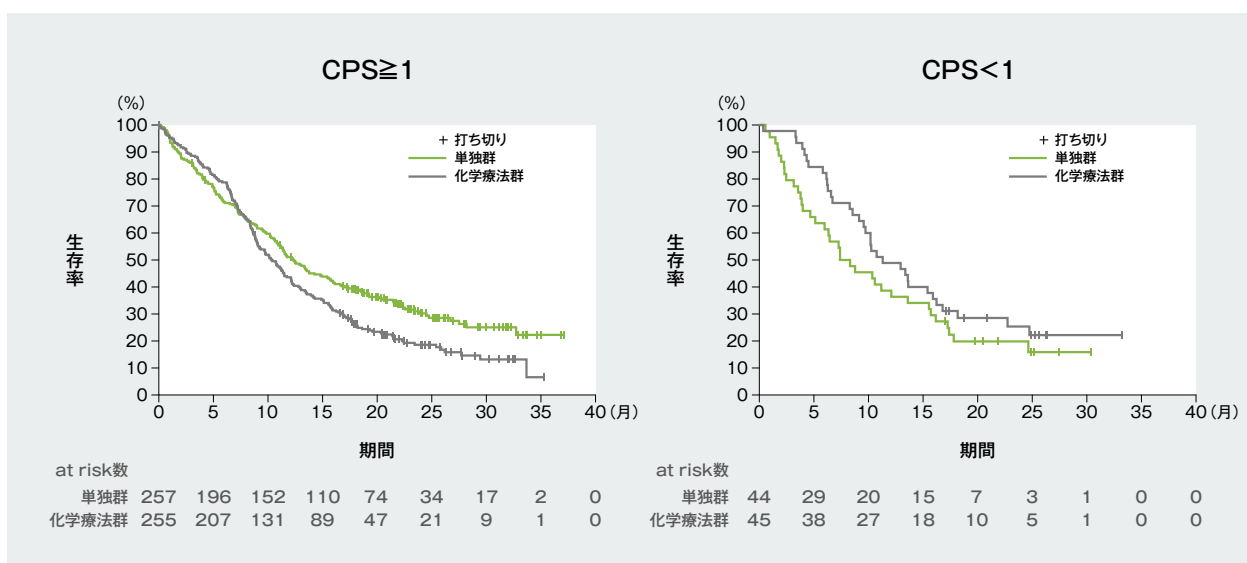
*1:無作為化されたすべての患者

*2:セツキシマブ、プラチナ製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)及び5-FU併用療法

*3:層別Cox比例ハザードモデル[ECOG PS(0、1)及びHPV感染(陽性、陰性)を層別因子とする]

*4:非層別Cox比例ハザードモデル(探索的解析)

単独群のCPS別OSのKaplan-Meier曲線



併用群のCPS別OS

PD-L1発現	治療群	例数	中央値[95%CI]、月	ハザード比[95%CI]	交互作用のp値
ITT集団 ^{*1}	併用群 ^{*2}	281	13.0[10.9, 14.7]	0.77[0.63, 0.93] ^{*4}	—
	化学療法群 ^{*3}	278	10.7[9.3, 11.7]		
CPS<1	併用群	39	11.3[9.5, 14.0]	1.07[0.66, 1.74] ^{*5}	0.25
	化学療法群	43	10.7[8.5, 15.9]		
1≤CPS<20	併用群	116	12.7[9.4, 15.3]	0.75[0.57, 1.01] ^{*5}	
	化学療法群	125	9.9[8.6, 11.5]		
CPS≥20	併用群	126	14.7[10.3, 19.3]	0.69[0.51, 0.94] ^{*4}	
	化学療法群	110	11.0[9.2, 13.0]		

CI:信頼区間

*1:無作為化されたすべての患者

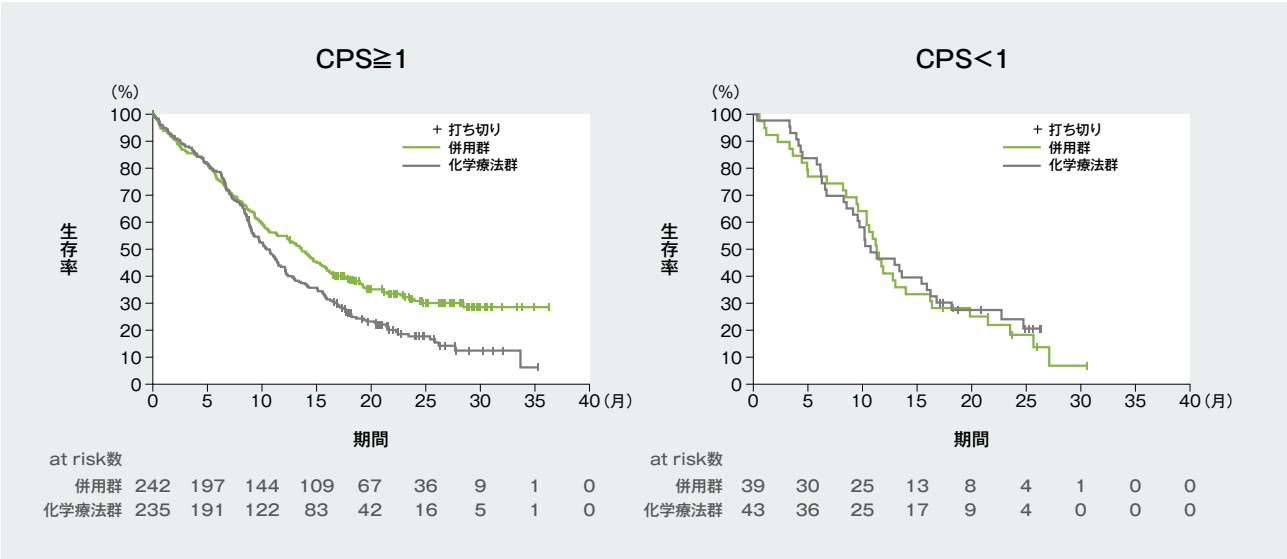
*2:本剤、プラチナ製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)及び5-FU併用療法

*3:セツキシマブ、プラチナ製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)及び5-FU併用療法

*4:層別Cox比例ハザードモデル[ECOG PS(0, 1)及びHPV感染(陽性、陰性)を層別因子とする]

*5:非層別Cox比例ハザードモデル(探索的解析)

併用群のCPS別OSのKaplan-Meier曲線



子宮体癌

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-775試験) では、本剤+レンバチニブ群又は化学療法群への無作為化前に、治験担当医師は患者が化学療法群に割付けられた場合の薬剤 [ドキソルビシン塩酸塩 (DXR) 又はパクリタキセル (PTX)] を選択する試験デザインでした。無作為化前に選択された薬剤別の部分集団解析を事後的に実施した結果、無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) は下表の通りでした。

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌において本剤及びレンバチニブを併用投与される際には、以下の情報を十分に理解した上で、投与を判断してください。

	患者集団	治験医師 選択薬*1	治療群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI]、月	ハザード比 [95%CI]*2
PFS	pMMR*3 集団	DXR	本剤+レンバチニブ群	244	173 (70.9)	6.4 [5.6, 7.4]	0.52 [0.41, 0.64]
			化学療法群	255	178 (69.8)	3.6 [2.9, 3.9]	
		PTX	本剤+レンバチニブ群	102	74 (72.5)	7.4 [5.5, 7.9]	0.89 [0.62, 1.28]
			化学療法群	96	60 (62.5)	5.6 [3.7, 7.5]	
	ITT集団*4	DXR	本剤+レンバチニブ群	298	202 (67.8)	7.2 [5.7, 7.6]	0.47 [0.39, 0.58]
			化学療法群	307	216 (70.4)	3.7 [3.3, 3.9]	
		PTX	本剤+レンバチニブ群	113	79 (69.9)	7.4 [5.5, 7.9]	0.85 [0.61, 1.20]
			化学療法群	109	70 (64.2)	5.5 [3.7, 7.4]	
OS	pMMR 集団	DXR	本剤+レンバチニブ群	244	116 (47.5)	17.4 [14.9, 20.0]	0.54 [0.43, 0.69]
			化学療法群	255	165 (64.7)	10.7 [8.9, 12.1]	
		PTX	本剤+レンバチニブ群	102	49 (48.0)	14.5 [11.6, —]	1.43 [0.92, 2.22]
			化学療法群	96	38 (39.6)	21.3 [13.0, —]	
	ITT集団	DXR	本剤+レンバチニブ群	298	134 (45.0)	18.5 [16.1, 21.3]	0.49 [0.39, 0.61]
			化学療法群	307	202 (65.8)	10.0 [8.4, 11.3]	
		PTX	本剤+レンバチニブ群	113	54 (47.8)	17.5 [11.6, —]	1.40 [0.93, 2.12]
			化学療法群	109	43 (39.4)	21.3 [13.0, —]	

—:推定不能

*1:無作為化前に治験医師が選択した化学療法群の薬剤

*2:層別Cox比例ハザードモデル [MMRステータス (pMMR:ミスマッチ修復機構保有、dMMR:ミスマッチ修復機構欠損)、ECOG PS (0, 1)、地域 (ヨーロッパ/アメリカ/カナダ/オーストラリア/ニュージーランド/イスラエル、その他) 及び骨盤照射による放射線治療歴 (あり、なし) を層別因子とする]

*3:ミスマッチ修復機構保有

*4:無作為化されたすべての患者

局所進行子宮頸癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-A18試験)では、FIGO 2014進行期分類のIB2～ⅡB期(病巣が4cmを超えるもの、又は臨床的に明らかな病巣が子宮頸部を超えて広がっているが骨盤壁又は腔壁下1/3には達していないもの)(リンパ節転移陽性)又はⅢ～ⅣA期(腔壁浸潤が腔壁下にあるが骨盤側壁にまでは達していないもの、骨盤側壁にまで達しているもの若しくは水腎症や無機能腎を認めるもの、又は隣接する骨盤内臓器に浸潤があるもの)(リンパ節転移陽性又は陰性)の患者が組み入れられました。

なお、本試験ではFIGO 2018進行期分類による組み入れは行われていませんが、本試験の対象患者をFIGO 2018進行期分類へ読み替えると、Ⅲ～ⅣA期に該当します(下表参照)。

KEYNOTE-A18試験の対象患者		FIGO 2018進行期分類に基づく病期
FIGO 2014進行期分類に基づく病期	リンパ節転移	
IB2～Ⅲ期	陽性	ⅢC期に該当
ⅢA/ⅢB期	陰性	ⅢA/ⅢB期に該当
ⅣA期	陽性/陰性	ⅣA期に該当

胃癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-859試験)では、化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌患者を対象に本剤と化学療法(FP又はCAPOX)との併用療法の有効性及び安全性が検討されました。全生存期間(OS)に関するPD-L1発現状況(CPS)別の部分集団解析(探索的な解析を含む)の結果は以下の通りでした(データカットオフ日:2022年10月3日)。

▶ Q&A 11 (P.129 参照)

FP: シスプラチン+5-FU、CAPOX: オキサリプラチン+カペシタビン

PD-L1発現状況別のOS

PD-L1発現	治療群	例数	中央値[95%CI]、月	ハザード比[95%CI]	交互作用のp値 ^{*6}
ITT集団 ^{*1,2}	本剤+化学療法群	790	12.9[11.9, 14.0]	0.78[0.70, 0.87] ^{*3}	—
	プラセボ+化学療法群	789	11.5[10.6, 12.1]		
CPS $\geq$ 1 ^{*2}	本剤+化学療法群	618	13.0[11.6, 14.2]	0.74[0.65, 0.84] ^{*4}	—
	プラセボ+化学療法群	617	11.4[10.5, 12.0]		
CPS<1	本剤+化学療法群	172	12.7[11.4, 15.0]	0.94[0.74, 1.20] ^{*4,5}	0.0182
	プラセボ+化学療法群	172	12.2[9.5, 14.0]		
1 $\leq$ CPS<10	本剤+化学療法群	336	11.0[10.1, 12.2]	0.83[0.71, 0.98] ^{*4,5}	
	プラセボ+化学療法群	344	10.9[9.9, 11.9]		
CPS $\geq$ 10 ^{*2}	本剤+化学療法群	280	15.7[14.0, 19.4]	0.65[0.53, 0.79] ^{*4}	
	プラセボ+化学療法群	273	11.8[10.3, 12.7]		

CI: 信頼区間

*1: 無作為化されたすべての患者

*2: 主要評価項目

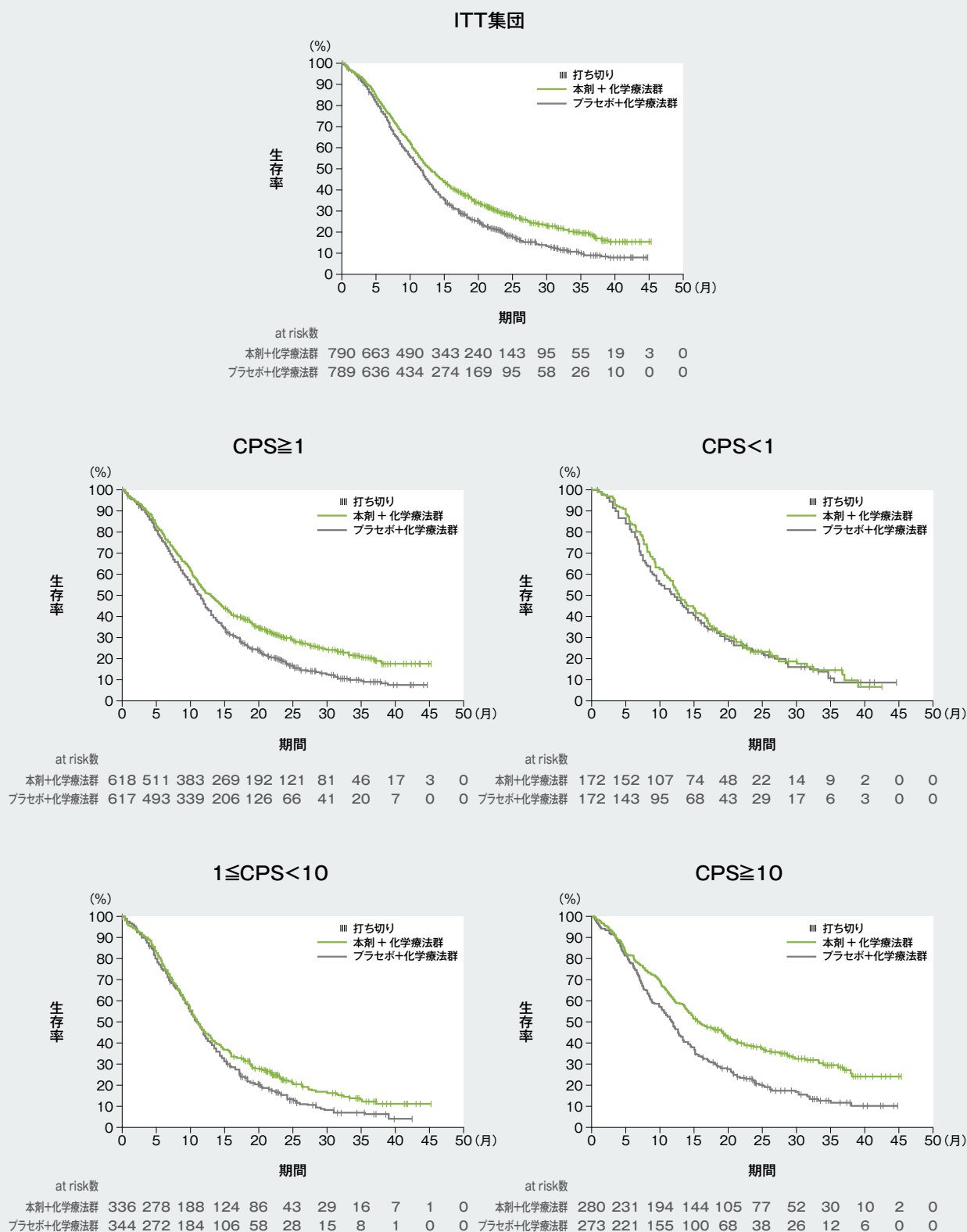
*3: 層別Cox比例ハザードモデル[地域(ヨーロッパ/イスラエル/北アメリカ/オーストラリア、アジア、その他)、PD-L1発現状況(CPS<1、 $\geq$ 1)、化学療法レジメン(CAPOX、FP)を層別因子とする]

*4: 層別Cox比例ハザードモデル[地域(ヨーロッパ/イスラエル/北アメリカ/オーストラリア、アジア、その他)、化学療法レジメン(CAPOX、FP)を層別因子とする]

*5: 探索的な解析

*6: Cox比例ハザードモデルにおける交互作用パラメータに対するWald検定

PD-L1発現状況別OSのKaplan-Meier曲線



悪性胸膜中皮腫

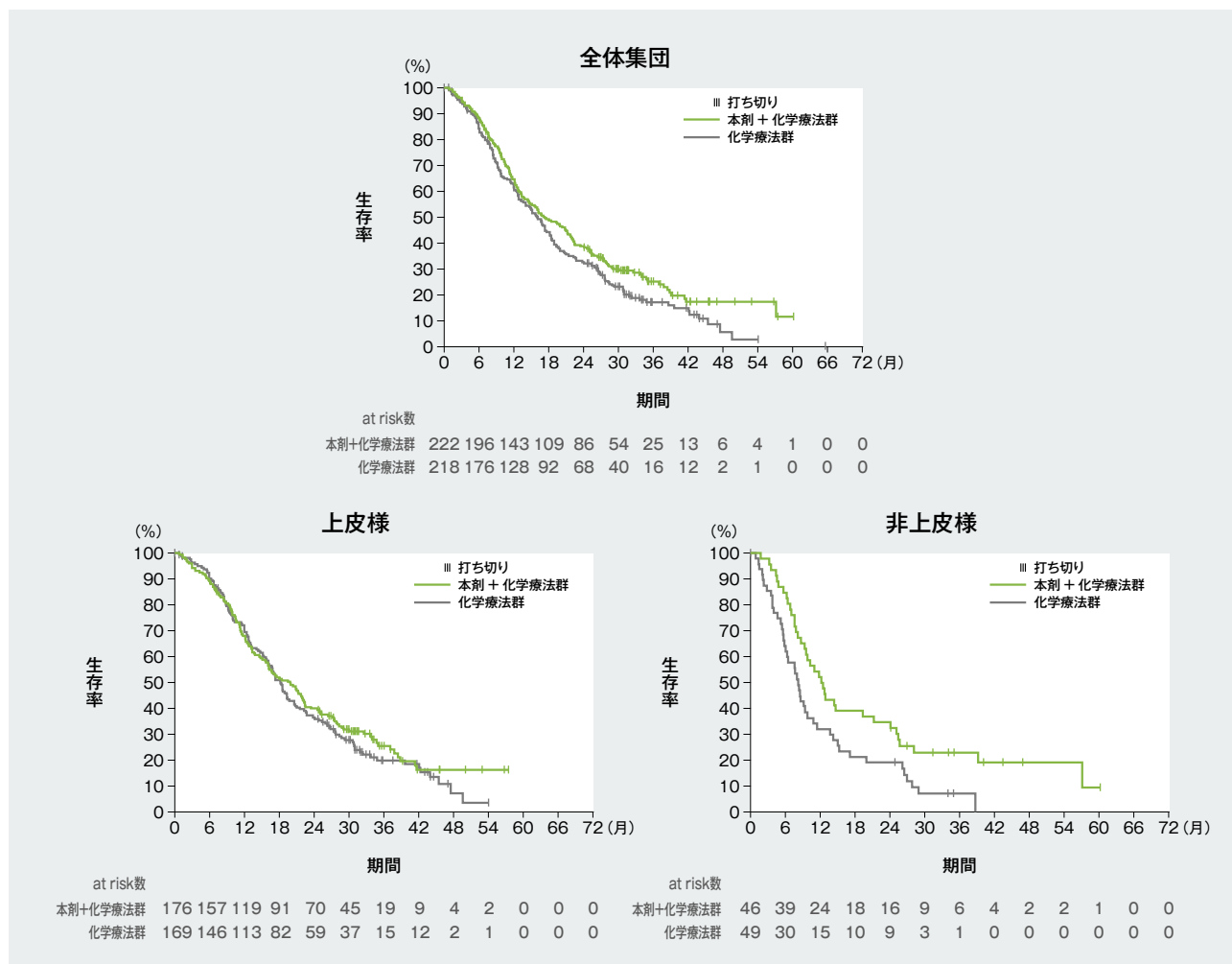
海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(KEYNOTE-483試験)では、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に本剤と化学療法との併用療法の有効性及び安全性が検討されました。全生存期間(OS)に関する組織型別の部分集団解析結果は以下の通りでした(データカットオフ日: 2022年9月16日)。

組織型別のOS(第Ⅲ相ITT集団^{*1})

組織型	治療群	例数	イベント数(%)	中央値[95%CI]、月	ハザード比 [95%CI] ^{*3}
全体集団	本剤+化学療法群 ^{*2}	222	167(75.2)	17.3[14.4, 21.3]	0.79[0.64, 0.98] p=0.0162 ^{*4}
	化学療法群 ^{*2}	218	175(80.3)	16.1[13.1, 18.2]	
上皮様	本剤+化学療法群	176	130(73.9)	19.8[16.0, 22.2]	0.89[0.70, 1.13]
	化学療法群	169	131(77.5)	18.2[16.0, 20.4]	
非上皮様	本剤+化学療法群	46	37(80.4)	12.3[8.7, 21.2]	0.57[0.36, 0.89]
	化学療法群	49	44(89.8)	8.2[5.8, 9.8]	

CI: 信頼区間

組織型別のOSのKaplan-Meier曲線(第Ⅲ相ITT集団^{*1})



*1: 第Ⅲ相パートで無作為化されたすべての患者

*2: プラチナ製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)及びベムレキセド併用療法

*3: 全体集団は投与群を共変量とし、組織型(上皮様、非上皮様)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、組織型別は投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデルに基づく

*4: 組織型(上皮様、非上皮様)を層別因子とした層別ログランク検定[片側]、有意水準 $\alpha=0.0204$

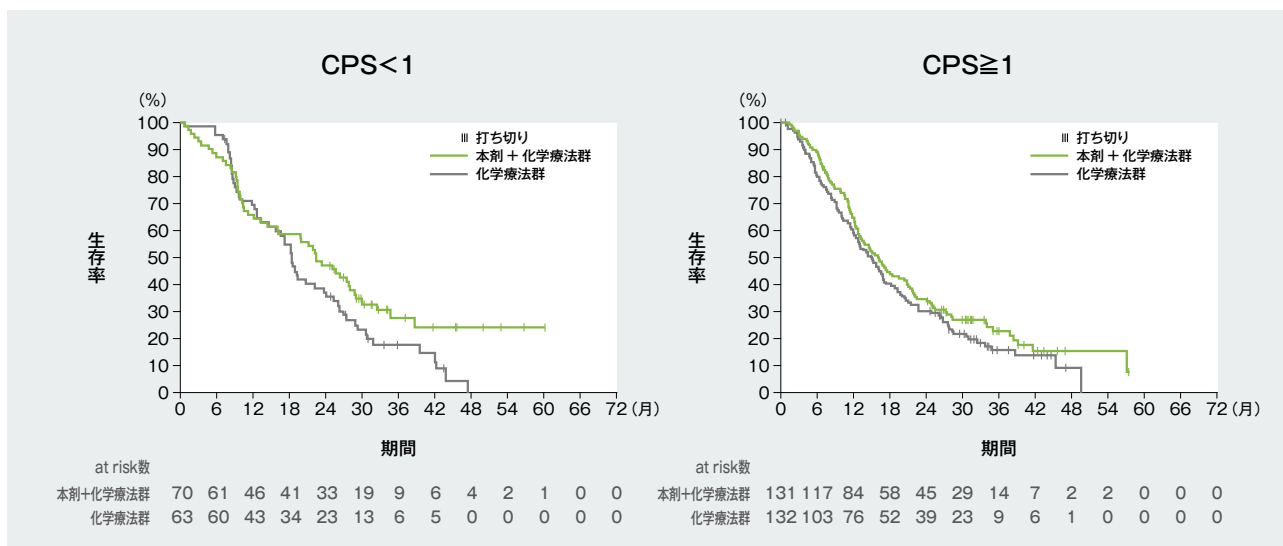
KEYNOTE-483試験における全生存期間(OS)に関するPD-L1発現状況(CPS)別の部分集団解析結果は以下の通りでした(データカットオフ日:2022年9月16日)。本剤の有効性はCPSにより異なる傾向は示されず、PD-L1の発現状況にかかわらず本剤の投与は可能です。

PD-L1発現状況別のOS(第Ⅲ相ITT集団*¹)

PD-L1発現	治療群	例数	イベント数(%)	中央値 [95%CI]、月	ハザード比 [95%CI] *3	交互作用の p値(両側) *4
CPS<1	本剤+化学療法群*2	70	49(70.0)	22.4[14.4, 28.0]	0.70	p=0.4962
	化学療法群*2	63	55(87.3)	18.5[13.2, 23.7]	[0.47, 1.03]	
CPS≥1	本剤+化学療法群	131	102(77.9)	16.2[12.7, 20.3]	0.84	
	化学療法群	132	108(81.8)	15.0[12.0, 17.0]	[0.64, 1.10]	

CI: 信頼区間

PD-L1発現状況別のOSのKaplan-Meier曲線(第Ⅲ相ITT集団*¹)



*1: 第Ⅲ相パートで無作為化されたすべての患者

*2: プラチナ製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)及びペメトレキセド併用療法

*3: 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデルに基づく

*4: ①投与群、②PD-L1発現状況及び③投与群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

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

4. アキシ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（腎細胞癌）

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426試験）時に規定されていた以下の因果関係評価及び対処法（一部改変）を参考にしてください。

キイトルーダ®との関連が疑われる場合は、P.10～123の対処法を参考に検討してください。キイトルーダ®及びアキシチニブとの関連が疑われる場合は因果関係の評価を最初に行うことが重要です。アキシチニブは半減期が短く1日2回連日投与であるため、アキシチニブを休薬し因果関係を確認する方法があります。

- ・副腎皮質ホルモン剤を投与せずにアキシチニブの休薬により有害事象が迅速に回復した場合、他の要因を除外した上でアキシチニブとの関連性が考えられます。
- ・有害事象がアキシチニブの休薬により迅速に反応せず、その後の副腎皮質ホルモン剤により反応した場合（甲状腺機能低下症及び1型糖尿病は除く）、キイトルーダ®による免疫関連の副作用であることが考えられます。

なお、AST/ALT増加時は下記も参考にしてください。

<AST/ALT増加時>

基準値上限の3倍以上のAST/ALT増加に対する対処法

1. 迅速にキイトルーダ®及びアキシチニブ、並びに他に関連が疑われる併用薬を休薬する。
2. 副腎皮質ホルモン剤による治療開始を検討する。特に以下の場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与する。
 - ・臨床的に重要な肝機能障害^{※1}がある場合
 - ・AST/ALT増加が持続している又はさらに増加している場合
3. AST/ALT増加が基準値上限の2倍以下又は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^{※2}。
4. キイトルーダ®及びアキシチニブの投与再開を検討する。

初回のAST/ALT増加が基準値上限の2倍以下又はベースライン値まで回復し、肝機能障害の徴候や症状がないことを確認後、次の「キイトルーダ®及びアキシチニブの休薬・中止並びに再開規定」を参考にいずれか一剤の再開又は両剤の順次再開を検討する。

※1：AST/ALT増加が基準値上限の3倍を超え、同時に総ビリルビンが基準値上限の2倍以上（胆道閉塞を除く）又はPT/INRが基準値上限の1.5倍以上。

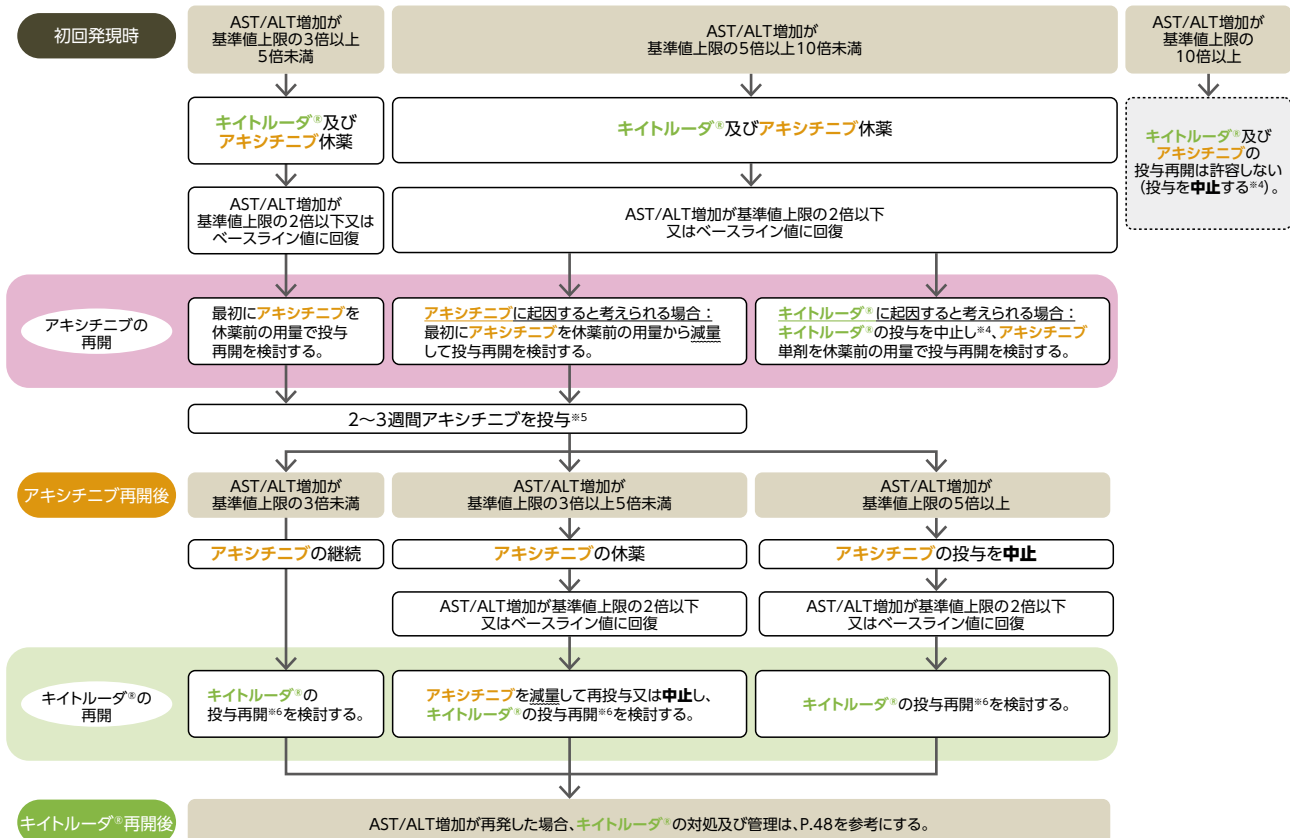
※2：24～72時間以内に再検査を行い、前回検査時から10%を超えて減少するまでは週2回、10%を超えて減少した後は基準値上限の2倍以下又はベースライン値に回復するまで週1回の検査の実施を検討する。

キイトルーダ®及びアキシチニブの休薬・中止並びに再開規定

■ 臨床的に重要な肝機能障害※³がある場合：

キイトルーダ®及びアキシチニブの投与再開は許容しない(投与を中止する※⁴)。

■ 臨床的に重要な肝機能障害※³がない場合：



※3：AST/ALT増加が基準値上限の3倍を超え、同時に総ビリルビンが基準値上限の2倍以上(胆道閉塞を除く)又はPT/INRが基準値上限の1.5倍以上。

※4：キイトルーダ®による免疫関連の副作用の対処及び管理は、P.48を参考にする。

※5：週に1回の肝機能検査を検討する。

※6：電子添文では、総ビリルビンが基準値上限の1.5倍以下に回復するまで、キイトルーダ®を休薬すると規定されている。

<参考：アキシチニブの用量レベルと増量方法>

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-426試験)時に規定されていた以下の減量及び増量における用量レベルと増量方法を参考にしてください。

用量レベル	用量
+2	10mg 1日2回投与※ ⁷
+1	7mg 1日2回投与※ ⁷
開始用量	5mg 1日2回投与
-1	3mg 1日2回投与
-2	2mg 1日2回投与

※7：5mg 1日2回、連続2コース(6週間)以上の忍容が可能であり、Grade 2を超える副作用が認められず、血圧が150/90mmHg以下にコントロールされている場合、7mg 1日2回の増量が可能。また同様の基準を用い、10mg 1日2回の増量が可能。

5. 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(腎細胞癌、子宮体癌)

キイトルーダ®との関連が疑われる場合は、P.10～123の対処法を参考に検討してください。レンバチニブとの関連が疑われる場合は、レンバチニブの電子添文、適正使用ガイドをご参照ください。キイトルーダ®及びレンバチニブとの関連が疑われる場合は因果関係の評価を最初に行うことが重要です。レンバチニブは半減期が19.1～46.5時間で1日1回連日投与であるため、レンバチニブを休薬し因果関係を確認する方法があります。

- レンバチニブの休薬により有害事象が回復した場合、レンバチニブとの関連性が考えられます。
- 有害事象がレンバチニブの休薬により回復しない場合、他の要因を除外した上でキイトルーダ®による免疫関連の副作用であることが考えられます。

なお、プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-775試験)では、AST/ALT増加時に以下の中止基準(一部改変)が設定されていました。

以下のいずれかに該当する場合、キイトルーダ®及びレンバチニブの投与を中止する(各薬剤の中止規定に該当しない場合も中止する)。

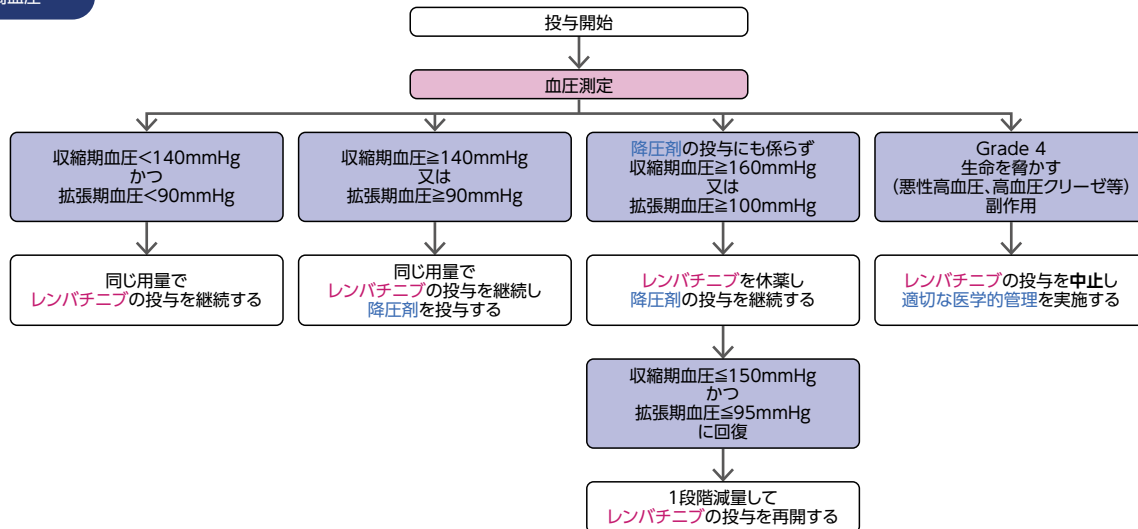
1. 2週間以上AST/ALTが基準値上限の5倍超に増加する。
2. AST/ALTが基準値上限の3倍超に増加し、かつ総ビリルビン値が基準値上限の2倍超に増加する又はINRが1.5を超える。

<参考:レンバチニブの減量、休薬及び中止基準>

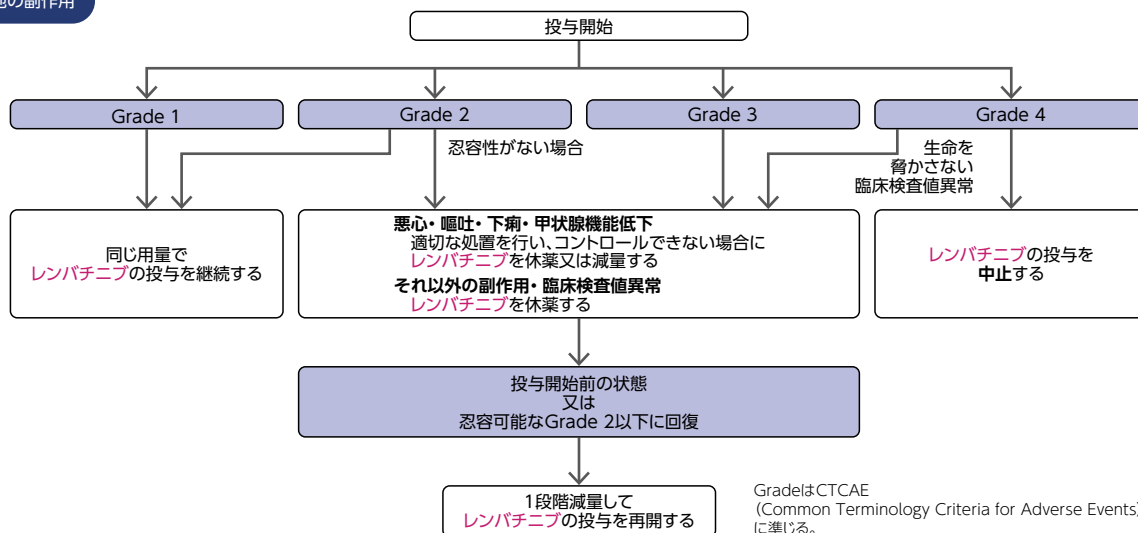
詳細はレンバチニブの電子添文、適正使用ガイドをご確認ください。

副作用があらわれた場合は、「減量、休薬及び中止基準」を考慮して、レンバチニブを減量、休薬又は中止してください。
また、適宜、各専門医と連携し適切な処置を行ってください。

高血圧



その他の副作用



GradeはCTCAE
(Common Terminology Criteria for Adverse Events) version4.0
に準じる。

■レンバチニブの減量段階基準

レンバチニブの減量は以下の減量段階基準に従い行ってください。

	レンバチニブの投与量
開始用量	1日1回 20mg
1段階減量	1日1回 14mg
2段階減量	1日1回 10mg
3段階減量	1日1回 8mg
4段階減量	1日1回 4mg

6. 注目すべき肝臓関連事象 (HECI) の管理に関するガイダンス (胆道癌)

胆道癌患者では、肝機能検査値異常を引き起こす可能性のある様々な合併症のリスクが考えられます。胆道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-966試験) では患者を慎重にモニタリングするために、HECIの定義 (図1) が設定されていました。

HECIに該当する事象が認められた場合には、薬剤 (キイトルーダ[®]、ゲムシタビン、シスプラチン) の休薬及び原因に対する評価 (図1) を実施し、原因別の管理ガイダンス (表1: 免疫関連肝炎、図2: ウイルス性肝炎の再燃など、表2: その他の原因) に従って対処することが規定されていました。

■ 図1: KEYNOTE-966試験におけるHECIの定義及び評価方法¹⁾

HECIの定義*

※疾患進行によるものではないと判断した以下の事象

ALT

- ベースラインでALTが基準値上限の2倍未満の場合: ALTが基準値上限の5倍以上
- ベースラインでALTが基準値上限の2倍以上の場合: ALTがベースライン値の3倍超
- ベースライン値にかかわらず、ALTが500U/L超

総ビリルビン

- 総ビリルビンが3.0mg/dL超

臨床検査値にかかわらず、臨床的に肝代償不全と診断された事象

- 新規に発症した臨床的に検出可能な腹水で、3日を超える治療を必要とした場合
- 肝性脳症
- 門脈圧亢進症を示唆する消化管出血 (例: 食道静脈瘤又は胃静脈瘤)

休薬

HECI発現時の評価方法

- 肝臓専門医の見解を得る
- 肝炎の精密検査 (ウイルス性肝炎、EBV及びCMVなどの潜在的な肝炎がない場合)
- 肝毒性の可能性のある薬剤/サプリメントの摂取の有無
- アルコール摂取の有無
- 細菌感染、胆道閉塞/不顕性胃腸出血の有無
- ALT、AST、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、γ-GTP、INR及び血算 (分画を含む) の測定
- HCV RNAウイルス量の測定 (活動性のHCV感染を有する又は感染歴がある患者のみ)
- HBV DNA量、HBs抗原、HBc抗体及びHBs抗体の測定
- その他の臨床検査及び画像検査 (臨床的に必要な場合)
- 必要に応じて、肝生検を実施

1-2日以内に改善しない/悪化

原因別の管理ガイダンスに従い対処する

免疫関連肝炎

→ 表1 (P.173) 参照

ウイルス性肝炎の再燃など

→ 図2 (P.173) 参照

その他の原因

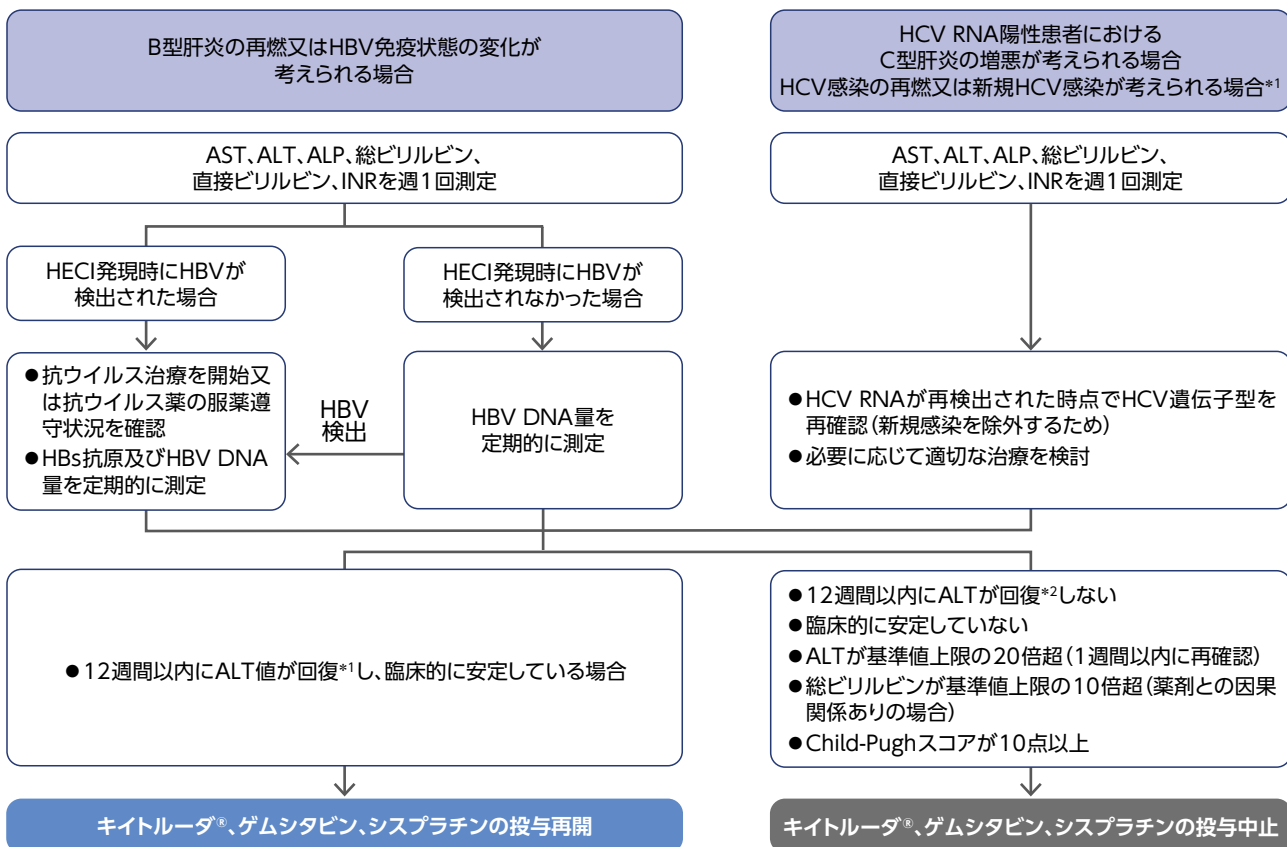
→ 表2 (P.173) 参照

以下のいずれかに該当した場合には、速やかに中止する。

- ALTが基準値上限の20倍超 (1週間以内に再確認)
- 総ビリルビンが基準値上限の10倍超 (薬剤との因果関係ありの場合)
- Child-Pughスコアが10点以上

■表1: KEYNOTE-966試験における対処法(一部改変) 免疫関連肝炎¹⁾

対処方法	薬剤(キイトルーダ®)の処置	
●コルチコステロイドをプレドニゾロン換算で60mg/日の点滴静注で開始し、その後は経口投与	●副腎皮質ホルモン剤による治療開始後、臨床検査値が12週以内にGrade 1以下又はベースライン値(ベースラインで異常値の場合)まで回復し、プレドニゾロン換算で10mg/日未満まで漸減できた場合 ※副腎皮質ホルモン剤は28日以上かけて漸減	投与再開
●AST、ALT、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP及びINRを含む臨床検査を2週間ごとに実施	●副腎皮質ホルモン剤による治療開始後、臨床検査値が3週間以内に回復しない ●ALTが基準値上限の20倍超(1週間以内に再確認) ●総ビリルビンが基準値上限の10倍超(薬剤との因果関係ありの場合) ●Child-Pughスコアが10点以上	投与中止

■図2: KEYNOTE-966試験における対処法(一部改変) ウイルス性肝炎の再燃など¹⁾

*1: HCV RNAが、ベースライン時には未検出、HECI発現時には検出(1週間間隔で採取した2検体で確認)

*2: ベースライン時に正常値の場合: ALTが12週間以内に正常値又はGrade 1に回復
ベースライン時にGrade 2の場合: ベースライン時のGradeまで回復■表2: KEYNOTE-966試験における対処法(一部改変) その他の原因^{*1}が疑われる場合¹⁾

診断	薬剤(キイトルーダ®、ゲムシタビン、シスプラチン)の処置	
免疫関連肝炎、ウイルス性肝炎再燃、血管障害、胆道閉塞、腫瘍の増悪、感染、薬物治療及びアルコール摂取などの要因を除外	●臨床検査値が6週間以内に下記のいずれかまで回復 ・Grade 1(開始時に正常値の場合) ・ベースライン値(開始時にGrade 1の場合) ・ベースライン時のGradeに回復	投与再開
	●ALTが基準値上限の20倍超(1週間以内に再確認) ●総ビリルビンが基準値上限の10倍超(薬剤との因果関係ありの場合) ●Child-Pughスコアが10点以上	投与中止

*1: 免疫関連肝炎、ウイルス性肝炎再燃、血管障害、胆道閉塞、腫瘍の増悪、感染、薬物治療及びアルコール摂取などの要因以外によるHECI肝臓関連事象

7. 治療期ごとの有害事象発現状況(トリプルネガティブ乳癌)

トリプルネガティブ乳癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-522試験)における治療期ごとの有害事象発現状況は下表の通りでした。本試験では、術前薬物療法として本剤と化学療法(パクリタキセル+カルボプラチンを4サイクル[治療1]、その後AC又はECを4サイクル[治療2])を併用し、術後薬物療法として本剤単独を9サイクル投与する試験デザインであり、術前薬物療法のみ、術後薬物療法のみなど、一部の治療期を選択して投与することはできませんでした。KEYNOTE-522試験の安全性プロファイルは、本剤単独投与又は併用化学療法の既知の安全性プロファイルと概ね一致していました。

※KEYNOTE-522試験における免疫関連など特に注目すべき有害事象の発現割合は、併合期(術前薬物療法期+術後薬物療法期)で43.6%、術前薬物療法期で39.3%、術後薬物療法期で10.2%でした。免疫関連の有害事象及びInfusion reactionなどの各事象の発現割合は、適正使用ガイドの本文に掲載の併合期のデータをご参照ください。

術前薬物療法期[治療1]においていずれかの群で5%以上に発現した有害事象

	キイトルーダ [®] +パクリタキセル +カルボプラチン (n=783)		プラセボ+パクリタキセル +カルボプラチン (n=389)			キイトルーダ [®] +パクリタキセル +カルボプラチン (n=783)		プラセボ+パクリタキセル +カルボプラチン (n=389)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)		全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
全有害事象	774 (98.9)	525 (67.0)	388 (99.7)	241 (62.0)	腹痛	83 (10.6)	3 (0.4)	35 (9.0)	1 (0.3)
脱毛症	456 (58.2)	0	213 (54.8)	0	消化不良	83 (10.6)	2 (0.3)	43 (11.1)	0
悪心	414 (52.9)	17 (2.2)	196 (50.4)	2 (0.5)	ほてり	81 (10.3)	3 (0.4)	43 (11.1)	0
貧血	360 (46.0)	96 (12.3)	195 (50.1)	48 (12.3)	関節痛	80 (10.2)	2 (0.3)	43 (11.1)	0
好中球減少症	329 (42.0)	221 (28.2)	160 (41.1)	103 (26.5)	血小板減少症	78 (10.0)	6 (0.8)	45 (11.6)	0
疲労	295 (37.7)	24 (3.1)	133 (34.2)	3 (0.8)	口内炎	73 (9.3)	2 (0.3)	29 (7.5)	0
便秘	262 (33.5)	0	117 (30.1)	0	注入に伴う反応	73 (9.3)	8 (1.0)	25 (6.4)	2 (0.5)
下痢	245 (31.3)	15 (1.9)	115 (29.6)	5 (1.3)	浮動性めまい	71 (9.1)	0	32 (8.2)	0
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	200 (25.5)	43 (5.5)	91 (23.4)	7 (1.8)	白血球減少症	70 (8.9)	20 (2.6)	36 (9.3)	9 (2.3)
発疹	180 (23.0)	9 (1.1)	64 (16.5)	1 (0.3)	尿路感染	67 (8.6)	6 (0.8)	33 (8.5)	1 (0.3)
頭痛	174 (22.2)	3 (0.4)	77 (19.8)	2 (0.5)	粘膜の炎症	61 (7.8)	1 (0.1)	23 (5.9)	0
無力症	169 (21.6)	16 (2.0)	90 (23.1)	6 (1.5)	ざ瘡様皮膚炎	57 (7.3)	2 (0.3)	12 (3.1)	0
好中球数減少	161 (20.6)	102 (13.0)	103 (26.5)	76 (19.5)	呼吸困難	55 (7.0)	2 (0.3)	34 (8.7)	3 (0.8)
嘔吐	152 (19.4)	7 (0.9)	60 (15.4)	1 (0.3)	上腹部痛	49 (6.3)	0	22 (5.7)	1 (0.3)
発熱	150 (19.2)	8 (1.0)	30 (7.7)	0	血小板数減少	48 (6.1)	7 (0.9)	27 (6.9)	1 (0.3)
末梢性感覚ニューロパ チー	146 (18.6)	11 (1.4)	65 (16.7)	5 (1.3)	低カリウム血症	47 (6.0)	8 (1.0)	10 (2.6)	0
末梢性ニューロパチー	144 (18.4)	15 (1.9)	73 (18.8)	4 (1.0)	斑状丘疹状皮疹	47 (6.0)	13 (1.7)	18 (4.6)	0
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	143 (18.3)	18 (2.3)	59 (15.2)	1 (0.3)	上気道感染	46 (5.9)	2 (0.3)	14 (3.6)	0
不眠症	117 (14.9)	3 (0.4)	54 (13.9)	0	甲状腺機能低下症	44 (5.6)	2 (0.3)	3 (0.8)	0
鼻出血	112 (14.3)	0	60 (15.4)	0	末梢性浮腫	43 (5.5)	1 (0.1)	20 (5.1)	0
食欲減退	104 (13.3)	3 (0.4)	37 (9.5)	0	錯感覚	43 (5.5)	0	23 (5.9)	0
筋肉痛	104 (13.3)	3 (0.4)	44 (11.3)	0	胃食道逆流性疾患	41 (5.2)	0	25 (6.4)	0
咳嗽	98 (12.5)	1 (0.1)	44 (11.3)	0	骨痛	41 (5.2)	0	16 (4.1)	0
味覚不全	96 (12.3)	0	39 (10.0)	0	背部痛	40 (5.1)	0	20 (5.1)	0
白血球数減少	93 (11.9)	29 (3.7)	46 (11.8)	11 (2.8)	不安	35 (4.5)	1 (0.1)	20 (5.1)	0
そう痒症	92 (11.7)	2 (0.3)	30 (7.7)	0	上咽頭炎	33 (4.2)	0	21 (5.4)	0
					爪変色	27 (3.4)	0	20 (5.1)	0

有害事象名はMedDRA version 23.1、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

術前薬物療法期 [治療2] においていずれかの群で5%以上に発現した有害事象

	キイトルーダ®+AC/EC (n=783)		プラセボ+AC/EC (n=389)			キイトルーダ®+AC/EC (n=783)		プラセボ+AC/EC (n=389)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)		全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
全有害事象	700(89.4)	371(47.4)	356(91.5)	171(44.0)	アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	59(7.5)	5(0.6)	33(8.5)	3(0.8)
悪心	252(32.2)	14(1.8)	144(37.0)	4(1.0)	粘膜の炎症	58(7.4)	7(0.9)	29(7.5)	3(0.8)
貧血	186(23.8)	64(8.2)	71(18.3)	15(3.9)	アスパラギン酸アミノトラ ンスフェラーゼ増加	58(7.4)	5(0.6)	30(7.7)	1(0.3)
好中球減少症	163(20.8)	105(13.4)	96(24.7)	59(15.2)	白血球数減少	58(7.4)	38(4.9)	27(6.9)	13(3.3)
発熱性好中球減少症	136(17.4)	131(16.7)	58(14.9)	55(14.1)	頭痛	53(6.8)	1(0.1)	22(5.7)	1(0.3)
嘔吐	129(16.5)	14(1.8)	70(18.0)	5(1.3)	処置による疼痛	51(6.5)	1(0.1)	22(5.7)	0
便秘	96(12.3)	0	34(8.7)	0	尿路感染	50(6.4)	8(1.0)	26(6.7)	2(0.5)
発熱	96(12.3)	2(0.3)	38(9.8)	1(0.3)	上気道感染	44(5.6)	5(0.6)	22(5.7)	1(0.3)
好中球数減少	93(11.9)	70(8.9)	48(12.3)	34(8.7)	低カリウム血症	44(5.6)	8(1.0)	14(3.6)	4(1.0)
下痢	86(11.0)	9(1.1)	21(5.4)	2(0.5)	血小板減少症	41(5.2)	16(2.0)	30(7.7)	12(3.1)
食欲減退	86(11.0)	4(0.5)	36(9.3)	1(0.3)	白血球減少症	40(5.1)	15(1.9)	27(6.9)	10(2.6)
疲労	85(10.9)	7(0.9)	35(9.0)	3(0.8)	血小板数減少	39(5.0)	15(1.9)	12(3.1)	3(0.8)
無力症	84(10.7)	13(1.7)	37(9.5)	3(0.8)	筋肉痛	39(5.0)	2(0.3)	22(5.7)	0
口内炎	82(10.5)	11(1.4)	34(8.7)	1(0.3)	背部痛	30(3.8)	0	22(5.7)	2(0.5)
咳嗽	70(8.9)	0	29(7.5)	0	上咽頭炎	28(3.6)	2(0.3)	20(5.1)	0
関節痛	68(8.7)	1(0.1)	35(9.0)	0					
甲状腺機能低下症	62(7.9)	1(0.1)	7(1.8)	0					

AC:ドキシルピシリン塩酸塩+シクロホスファミド、EC:エピルピシリン塩酸塩+シクロホスファミド

有害事象名はMedDRA version 23.1、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

術後薬物療法期においていずれかの群で5%以上に発現した有害事象

	キイトルーダ®単独 (n=588)		プラセボ (n=331)			キイトルーダ®単独 (n=588)		プラセボ (n=331)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)		全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
全有害事象	542(92.2)	88(15.0)	294(88.8)	38(11.5)	筋肉痛	37(6.3)	0	14(4.2)	0
放射線皮膚損傷	110(18.7)	5(0.9)	73(22.1)	3(0.9)	四肢痛	37(6.3)	0	19(5.7)	0
関節痛	109(18.5)	1(0.2)	64(19.3)	1(0.3)	紅斑	36(6.1)	1(0.2)	18(5.4)	0
発疹	59(10.0)	5(0.9)	21(6.3)	0	貧血	34(5.8)	1(0.2)	16(4.8)	1(0.3)
下痢	52(8.8)	3(0.5)	29(8.8)	0	ぼてり	33(5.6)	0	17(5.1)	0
疲労	50(8.5)	1(0.2)	31(9.4)	0	便秘	32(5.4)	0	19(5.7)	1(0.3)
そう痒症	49(8.3)	0	18(5.4)	0	尿路感染	32(5.4)	0	13(3.9)	0
頭痛	47(8.0)	0	38(11.5)	1(0.3)	アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	31(5.3)	3(0.5)	15(4.5)	1(0.3)
無力症	46(7.8)	3(0.5)	27(8.2)	0	背部痛	31(5.3)	0	28(8.5)	0
咳嗽	46(7.8)	0	23(6.9)	0	上気道感染	29(4.9)	1(0.2)	19(5.7)	0
悪心	40(6.8)	1(0.2)	26(7.9)	1(0.3)	浮動性めまい	27(4.6)	0	23(6.9)	0
アスパラギン酸アミノトラ ンスフェラーゼ増加	39(6.6)	2(0.3)	11(3.3)	0	乳房痛	19(3.2)	0	19(5.7)	0
好中球減少症	38(6.5)	4(0.7)	26(7.9)	3(0.9)	上咽頭炎	16(2.7)	0	23(6.9)	0

有害事象名はMedDRA version 23.1、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

8. 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象（悪性黒色腫）

1) 外国人を対象とした海外第II相試験（KEYNOTE-002試験）と比較し、日本人を対象とした国内第I相試験（KEYNOTE-041試験）で発現割合が10%以上高かった有害事象を以下に示します。

外国人患者^{*1}と比較して日本人患者^{*2}で発現割合が10%以上高かった有害事象は、倦怠感（日本人患者:14.3%、外国人患者:2.2%、以下同順）、鼻咽頭炎（26.2%、6.2%）、斑状丘疹状皮疹（16.7%、6.2%）でした。

日本人患者で発現した倦怠感、鼻咽頭炎、斑状丘疹状皮疹はいずれもGrade 2以下であり、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

		国内第I相試験 日本人患者 ^{*2}		海外第II相試験 外国人患者 ^{*1}	
対象者数		42		357	
有害事象のGrade		全Grade n(%)	Grade 3-5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-5 n(%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	倦怠感	6(14.3)	0	8(2.2)	1(0.3)
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	11(26.2)	0	22(6.2)	0
皮膚及び皮下組織障害	斑状丘疹状皮疹	7(16.7)	0	22(6.2)	2(0.6)

2) 外国人を対象とした海外第III相試験（KEYNOTE-006試験）と比較し、日本人を対象とした国内第I相試験（KEYNOTE-041試験）で発現割合が10%以上高かった有害事象を以下に示します。

外国人患者^{*3}と比較して日本人患者^{*2}で10%以上発現割合の高かった有害事象は、倦怠感（日本人患者:14.3%、外国人患者:1.4%、以下同順）、鼻咽頭炎（26.2%、6.8%）、斑状丘疹状皮疹（16.7%、3.8%）でした。

日本人患者で発現した倦怠感、鼻咽頭炎、斑状丘疹状皮疹はいずれもGrade 2以下であり、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

		国内第I相試験 日本人患者 ^{*2}		海外第III相試験 外国人患者 ^{*3}	
対象者数		42		555	
有害事象のGrade		全Grade n(%)	Grade 3-5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-5 n(%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	倦怠感	6(14.3)	0	8(1.4)	1(0.4)
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	11(26.2)	0	38(6.8)	0
皮膚及び皮下組織障害	斑状丘疹状皮疹	7(16.7)	0	21(3.8)	1(0.2)

※1 海外第II相試験（KEYNOTE-002試験）で本剤2mg/kgを3週間間隔もしくは10mg/kgを3週間間隔で投与した患者

※2 国内第I相試験（KEYNOTE-041試験）で本剤2mg/kgを3週間間隔で投与した患者

※3 海外第III相試験（KEYNOTE-006試験）で本剤10mg/kgを2週間間隔もしくは3週間間隔で投与した患者

9. 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象（非小細胞肺癌）

1) 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）において、本剤を投与された外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が10%以上高かった有害事象を以下に示します。

本剤2mg/kg 3週間間隔投与群

外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が10%以上高かった有害事象は、口内炎（日本人患者：21.4%、外国人患者：4.2%、以下同順）、倦怠感（21.4%、1.0%）、発疹（25.0%、10.9%）でした。

日本人患者で発現した口内炎、倦怠感、発疹はいずれもGrade 2以下であり、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

		010試験 2mg/kg Q3W			
対象者数		日本人 (n=28)		外国人 (n=311)	
有害事象のGrade		全Grade n(%)	Grade 3-5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-5 n(%)
胃腸障害	口内炎	6(21.4)	0	13(4.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	倦怠感	6(21.4)	0	3(1.0)	0
皮膚及び皮下組織障害	発疹	7(25.0)	0	34(10.9)	1(0.3)

本剤10mg/kg 3週間間隔投与群

外国人患者と比較して日本人患者で10%以上発現割合が高かった有害事象は、下痢（日本人患者：23.5%、外国人患者：11.0%、以下同順）、倦怠感（29.4%、1.6%）、味覚異常（11.8%、1.0%）、発疹（26.5%、14.2%）でした。

日本人患者で発現した下痢、倦怠感、味覚異常、発疹はいずれもGrade 2以下であり、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

		010試験 10mg/kg Q3W			
対象者数		日本人 (n=34)		外国人 (n=309)	
有害事象のGrade		全Grade n(%)	Grade 3-5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-5 n(%)
胃腸障害	下痢	8(23.5)	0	34(11.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	倦怠感	10(29.4)	0	5(1.6)	0
神経系障害	味覚異常	4(11.8)	0	3(1.0)	0
皮膚及び皮下組織障害	発疹	9(26.5)	0	44(14.2)	1(0.3)

2) 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）において、本剤200mgを3週間間隔で投与された外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が10%以上高かった有害事象を以下に示します。

外国人患者と比較して日本人患者で10%以上発現割合が高かった有害事象は、口内炎（日本人患者：19.0%、外国人患者：2.3%、以下同順）、倦怠感（14.3%、0.8%）、発熱（33.3%、12.8%）、注入に伴う反応（14.3%、0%）、斑状丘疹状皮疹（14.3%、2.3%）、蕁麻疹（14.3%、0%）でした。日本人患者で発現したこれらの有害事象のうちGrade 3以上の斑状丘疹状皮疹が1例、重篤な注入に伴う反応が1例認められました。投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

		024試験 200mg Q3W			
対象者数		日本人 (n=21)		外国人 (n=133)	
有害事象のGrade		全Grade n(%)	Grade 3-5 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3-5 n(%)
胃腸障害	口内炎	4(19.0)	0	3(2.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	倦怠感	3(14.3)	0	1(0.8)	0
	発熱	7(33.3)	0	17(12.8)	0
傷害、中毒及び処置合併症	注入に伴う反応	3(14.3)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	斑状丘疹状皮疹	3(14.3)	1(4.8)	3(2.3)	0
	蕁麻疹	3(14.3)	0	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

10. 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者で発現割合が高かった有害事象

キイトルーダ®単独投与による他のがん種の臨床試験と比較し、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者を対象とした臨床試験で発現割合が高かった有害事象を以下に示します。

発現割合が10%以上高かった全Gradeの有害事象は好中球減少症であり、発現割合が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は好中球減少症及び呼吸困難でした。

例数(%)

	原発性縦隔 大細胞型 B細胞 リンパ腫	悪性 黒色腫	非小細胞 肺癌	古典的 ホジキン リンパ腫	尿路上皮癌	MSI-High 固形癌	頭頸部癌	食道癌	TMB-High 固形癌	腎細胞癌
	170, A33 試験※1 (n=60)	054, 002, 006試験※2 (n=1,421)	024, 042, 010試験※3 (n=1,472)	087試験 (n=210)	045試験 (n=266)	164コホートA, 158試験 (n=155)	048試験 単独群 (n=300)	181試験 (n=314※4)	158試験 グループA-J (n=105)	564試験 (n=488)
全Grade										
好中球減少症	18 (30.0)	7 (0.5)	10 (0.7)	13 (6.2)	0	2 (1.3)	6 (2.0)	0	1 (1.0)	4 (0.8)
Grade 3以上										
好中球減少症	12 (20.0)	2 (0.1)	1 (0.1)	6 (2.9)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
呼吸困難	6 (10.0)	16 (1.1)	41 (2.8)	2 (1.0)	5 (1.9)	2 (1.3)	6 (2.0)	4 (1.3)	1 (1.0)	1 (0.2)

有害事象名はMedDRA version 25.0、GradeはCTCAE version 5.0に基づく

※1 170, A33試験に組み入れられた患者は全例リツキシマブ治療歴があった

※2 本剤2mg/kg 3週間間隔、10mg/kg 2週間間隔、10mg/kg 3週間間隔又は200mg 3週間間隔で静脈内投与

※3 本剤2mg/kg 3週間間隔、10mg/kg 3週間間隔又は200mg 3週間間隔で静脈内投与

※4 食道癌に対する本剤単独投与の適応 (CPS≥10の扁平上皮癌集団) 以外の集団も含む [CPS (combined positive score): PD-L1を発現した細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球) を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値]

■監修(五十音順)

キイトルータTM 適正使用委員会

国際医療福祉大学大学院 / 赤坂山王メディカルセンター 婦人科	青木 大輔 先生
国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科	池田 公史 先生
国立がん研究センター 中央病院 総合内科	大橋 健 先生
慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室	大家 基嗣 先生
神奈川県立がんセンター 呼吸器内科	加藤 晃史 先生
福島県立医科大学 腫瘍内科学講座	佐治 重衡 先生
北海道大学大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 血液内科学教室	豊嶋 崇徳 先生
国立がん研究センター 東病院 頭頸部内科	田原 信 先生
筑波大学医学医療系 臨床医学域 腎泌尿器外科学	西山 博之 先生
愛知県がんセンター 薬物療法部 / 外来化学療法センター	室 圭 先生
国立がん研究センター 中央病院 皮膚腫瘍科	山崎 直也 先生
和歌山県立医科大学 内科学第三講座(呼吸器内科・腫瘍内科)	山本 信之 先生

- 最新の電子添文は以下よりご覧いただけます。
 - 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
 - キイトルーダ[®]製品基本資料ダウンロード
<https://www.msconnect.jp/products/keytruda/download/>
- 専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧することができます。



- MSD製品に関するお問い合わせ・資料請求
MSDカスタマーサポートセンター
フリーダイヤル 0120-024-961
9:00 ~ 17:30 (土日祝日・当社休日を除く)



MSD

製造販売元

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
<http://www.msd.co.jp/>