表 6　　有害事象†

KEYTRUDA の投与を受けた悪性黒色腫患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-002 試験）

有害事象	KEYTRUDA 2 mg/kg 及び10 mg/kg 3週間間隔投与(357例)		化学療法‡ (171例)	
	All Grades§ (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	28	0	8	0
発疹‖	24	0.6	8	0
胃腸障害				
便秘	22	0.3	20	2.3
下痢	20	0.8	20	2.3
腹痛	13	1.7	8	1.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	18	0	16	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	14	0.3	9	0.6
無力症	10	2.0	9	1.8
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	14	0.6	10	1.2

† 化学療法群と同程度又はそれ以上の発現割合であった有害事象を選択した。
‡ 化学療法：ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン／パクリタキセルの併用、パクリタキセル、又はカルボプラチン
§ Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
‖ 発疹、紅斑性皮疹、全身性発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹を含む。

KEYTRUDA を投与された患者で認められたその他の臨床的に重要な有害事象は、疲労（43%）、悪心（22%）、食欲減退（20%）、嘔吐（13%）及び末梢性ニューロパチー（1.7%）であった。

表 7　　ベースラインから悪化した臨床検査値異常†

KEYTRUDA の投与を受けた悪性黒色腫患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-002 試験）

臨床検査‡	KEYTRUDA 2 mg/kg 及び10 mg/kg 3週間間隔投与		化学療法	
	All Grades§ (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学				
高血糖	49	6	44	6
低アルブミン血症	37	1.9	33	0.6
低ナトリウム血症	37	7	24	3.8
高トリグリセリド血症	33	0	32	0.9
アルカリホスファターゼ増加	26	3.1	18	1.9
AST 増加	24	2.2	16	0.6
血中重炭酸塩減少	22	0.4	13	0
低カルシウム血症	21	0.3	18	1.9
ALT 増加	21	1.8	16	0.6

† 化学療法群と同程度又はそれ以上の発現割合であった臨床検査値異常を選択した。
‡ 各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は、KEYTRUDA 群：320～325例、化学療法群：154～161例であり、高トリグリセリド血症については、KEYTRUDA 群：247例、化学療法群：116例、血中重炭酸塩減少については、KEYTRUDA 群：263例、化学療法群：123例。
§ Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。

KEYTRUDA を投与された患者で20%以上に認められたその他の臨床的に重要な臨床検査値異常は、貧血（All Grades：44%、Grade 3-4：10%）及びリンパ球減少症（All Grades：40%、Grade 3-4：9%）であった。

悪性黒色腫切除後の術後補助療法

KEYNOTE-054試験は、ⅢA 期（リンパ節転移1 mm 超）、ⅢB 期又はⅢC 期の悪性黒色腫に対して完全切除を行った患者1019例に、KEYTRUDA 200 mg を3週間間隔で点滴静注（509例）又はプラセボ（502例）を最長1年間投与した無作為化（1：1）二重盲検試験［臨床試験（14.1）参照］であり、KEYTRUDA の単独投与時の安全性を評価した。活動性の自己免疫疾患を有する患者、免疫抑制剤による治療を要する医学的状態の患者、粘膜又は眼の悪性黒色腫を有する患者は不適格とされた。76%の患者が6ヵ月以上 KEYTRUDA を投与された。

試験集団の背景因子は、年齢の中央値が54歳（範囲：19～88歳）、65歳以上が25%、男性の割合が62%、ECOG PS が0の患者が94%及び ECOG PS が1の患者が6%であった。ⅢA 期が16%、ⅢB 期が46%、ⅢC 期（1～3個のリンパ節転移）が18%、ⅢC 期（4個以上リンパ節転移）が20%であった。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の2例が疾患進行以外の原因により死亡した。死因は好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、及び呼吸不全を伴う自己免疫性筋炎であった。KEYTRUDA の投与を受けた患者の25%が重篤な有害事象を発現した。KEYTRUDA の投与を受けた患者の14%が有害事象により投与を中止した。高頻度（1%以上）に認められた投与中止に至った有害事象は肺臓炎（1.4%）、大腸炎（1.2%）及び下痢（1%）であった。KEYTRUDA の投与を受けた患者の19%が有害事象により投与を休薬し、高頻度（1%以上）に認められた休薬に至った有害事象は下痢（2.4%）、肺臓炎（2%）、ALT 増加（1.4%）、関節痛（1.4%）、AST 増加（1.4%）、呼吸困難（1%）及び疲労（1%）であった。[表 8]及び[表 9]に、KEYNOTE-054試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 8　有害事象†

KEYTRUDA の投与を受けた悪性黒色腫患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-054 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（509例）		プラセボ（502例）	
	All Grades‡ (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
胃腸障害				
下痢	28	1.2	26	1.2
悪心	17	0.2	15	0
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	19	0	12	0
発疹	13	0.2	9	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	16	1.2	14	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	15	0	2.8	0
甲状腺機能亢進症	10	0.2	1.2	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	14	0	11	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	11	0.2	8	0
インフルエンザ様疾患	11	0	8	0
臨床検査				
体重減少	11	0	8	0

† プラセボ群と同程度又はそれ以上の発現割合であった有害事象を選択した。
‡ Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に基づく。

表 9　　ベースラインから悪化した臨床検査値異常†

KEYTRUDA の投与を受けた悪性黒色腫患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-054 試験）

臨床検査‡	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与		プラセボ	
	All Grades§ (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学				
ALT 増加	27	2.4	16	0.2
AST 増加	24	1.8	15	0.4
血液				
リンパ球減少症	24	1	16	1.2

† プラセボ群と同程度又はそれ以上の発現割合であった臨床検査値異常を選択した。
‡ 各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は、KEYTRUDA 群：503～507例、プラセボ群：492～498例。
§ Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に基づく。

非小細胞肺癌

未治療で転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌（ペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用）

KEYNOTE-189試験は、多施設共同、二重盲検、無作為化（2：1）、実薬対照の臨床試験であり、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性ではない、未治療で転移性の非扁平上皮非小細胞

肺癌患者を対象に、KEYTRUDA とペメトレキセド及び治験担当医師が選択したプラチナ製剤化学療法（カルボプラチン又はシスプラチン）を投与した際の安全性を評価した［臨床試験（14.2）参照］。計607例が、KEYTRUDA 200 mg とペメトレキセド及びプラチナ製剤を3週間間隔で4コース併用投与後に KEYTRUDA とペメトレキセドとの併用投与（405例）又はプラセボとペメトレキセド及びプラチナ製剤を3週間間隔で4コース併用投与後にプラセボとペメトレキセドとの併用投与（202例）を受けた。治験薬初回投与前2年以内に全身療法を必要とした自己免疫疾患を有する患者、免疫抑制剤治療を必要とした患者、又は治験薬初回投与前26週間以内に30 Gy を超える胸部に対する放射線療法を受けていた患者は不適格とされた。

KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与の投与期間の中央値は、7.2ヵ月（範囲：1日～20.1ヵ月）であった。6ヵ月以上 KEYTRUDA の投与を受けた患者の割合は60%であった。カルボプラチンの投与を受けた患者の割合は72%であった。

試験集団の背景因子は、年齢の中央値が64歳（範囲：34～84歳）、65歳以上が49%、男性の割合が59%、白人が94%、アジア人が3%、ベースライン時に脳転移の既往を有していた患者が18%であった。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の20%が有害事象により投与を中止した。高頻度に認められた投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（3%）及び急性腎障害（2%）であった。KEYTRUDA の投与を受けた患者の53%が有害事象により投与を休薬し、高頻度（2%以上）に認められた休薬に至った有害事象又は臨床検査値異常は、好中球減少症（13%）、無力症／疲労（7%）、貧血（7%）、血小板減少症（5%）、下痢（4%）、肺炎（4%）、血中クレアチニン増加（3%）、呼吸困難（2%）、発熱性好中球減少症（2%）、上気道感染（2%）、ALT 増加（2%）及び発熱（2%）であった。

[表 10]及び[表 11]に、KEYNOTE-189試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 10　有害事象

KEYTRUDA の投与を受けた非扁平上皮非小細胞肺癌患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-189 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与とペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用（405例）		プラセボとペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用（202例）	
	All Grades* (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
胃腸障害				
悪心	56	3.5	52	3.5
便秘	35	1.0	32	0.5
下痢	31	5	21	3.0
嘔吐	24	3.7	23	3.0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労†	56	12	58	6
発熱	20	0.2	15	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	28	1.5	30	0.5
皮膚および皮下組織障害				
発疹‡	25	2.0	17	2.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	21	0	28	0
呼吸困難	21	3.7	26	5

* Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に基づく。
† 無力症及び疲労を含む。
‡ 性器発疹、発疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹及び膿疱性皮疹を含む。

表 11　ベースラインから悪化した臨床検査値異常

KEYTRUDA の投与を受けた非扁平上皮非小細胞肺癌患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-189 試験）

臨床検査*	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与とペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用		プラセボとペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用	
	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
血液				
貧血	85	17	81	18
リンパ球減少症	64	22	64	25
好中球減少症	48	20	41	19
血小板減少症	30	12	29	8
血清生化学				
高血糖	63	9	60	7
ALT 増加	47	3.8	42	2.6
AST 増加	47	2.8	40	1.0
低アルブミン血症	39	2.8	39	1.1
クレアチニン増加	37	4.2	25	1.0
低ナトリウム血症	32	7	23	6
低リン酸血症	30	10	28	14
アルカリホスファターゼ増加	26	1.8	29	2.1
低カルシウム血症	24	2.8	17	0.5
高カリウム血症	24	2.8	19	3.1
低カリウム血症	21	5	20	5

* 各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数はKEYTRUDAとペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用群：381～401例、プラセボとペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用群：184例～197例。
† Grade分類はNCI CTCAE v4.03に基づく。

未治療で転移性の扁平上皮非小細胞肺癌（カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル化学療法との併用）

KEYNOTE-407試験は、多施設共同、二重盲検、無作為化（1：1）、プラセボ対照の臨床試験であり、未治療で転移性の扁平上皮非小細胞肺癌患者（558例）を対象に、KEYTRUDAとカルボプラチン及び治験担当医師が選択した化学療法（パクリタキセル又はnab-パクリタキセル）を併用投与した際の安全性を評価した［臨床試験（14.2）参照］。最初の203例（KEYTRUDAと化学療法の併用投与：101例、プラセボと化学療法の併用投与：102例）の安全性データが利用可能である。治験薬初回投与前2年以内に全身療法を必要とした自己免疫疾患を有する患者、免疫抑制剤治療を必要とした患者、又は治験薬初回投与前26週間以内に30 Gyを超える胸部に対する放射線療法を受けていた患者は不適格とされた。

KEYTRUDAの投与期間の中央値は、7ヵ月（範囲：1日～12ヵ月）であった。6ヵ月以上KEYTRUDAの投与を受けた患者の割合は61%であった。計203例のうち、カルボプラチンとパクリタキセルの投与を受けた患者が139例（68%）及びカルボプラチンとnab-パクリタキセルの投与を受けた患者が64例（32%）であった。

試験集団の背景因子は、年齢の中央値が65歳（範囲：40～83歳）、65歳以上が52%、男性の割合が78%、白人が83%、脳転移の既往を有していた患者が9%であった。

KEYTRUDAの投与を受けた患者の15%が有害事象により投与を中止したが、大多数に発現した有害事象はなかった。43%の患者が有害事象によりKEYTRUDAを休薬し、発現割合が高い（2%以上）有害事象は、血小板減少症（20%）、好中球減少症（11%）、貧血（6%）、無力症（2%）、及び下痢（2%）であった。高頻度（2%以上）に認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（6%）、肺炎（6%）及び尿路感染（3%）であった。

KEYNOTE-407試験においてKEYTRUDAと化学療法の併用投与ではプラセボと化学療法の併用投与と比較して脱毛症（47% vs. 36%）及び末梢性ニューロパチー（31% vs. 25%）の発現割合が高かったことを除いては、全般にKEYNOTE-407試験で認められた有害事象はKEYNOTE-189試験の有害事象と同様であった。

未治療の非小細胞肺癌

KEYNOTE-042試験は、多施設共同、非盲検、無作為化（1：1）、実薬対照試験であり、外科的切除若しくは根治的化学放射線療法の対象とならない未治療のPD-L1発現陽性のⅢ期の非小細胞肺癌患者、又は転移性の非小細胞肺癌患者1251人を対象に、KEYTRUDAの安全性を評価した［臨床試験（14.2）参照］。患者はKEYTRUDA 200 mgを3週間間隔（636例）、又は治験担当医師が選択した化学療法（615例）のいずれかの投与を受けた。化学療法は、ペメトレキセドとカルボプラ

チンの投与後、任意でペメトレキセドを3週間間隔（312例）、又はパクリタキセルとカルボプラチンの投与後、任意でペメトレキセドを3週間間隔（303例）で投与した。EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の腫瘍を有する患者、2年以内に全身療法を必要とした自己免疫疾患を有する患者、免疫抑制剤治療を必要とした医学的状態の患者、又は26週間以内に30 Gy を超える胸部に対する放射線療法を受けた患者は不適格とされた。

KEYTRUDA の投与期間の中央値は、5.6ヵ月（範囲：1日～27.3ヵ月）であった。6ヵ月以上 KEYTRUDA 200 mg の投与を受けた患者の割合は、48%であった。

試験集団の背景因子は、年齢の中央値が63歳（範囲：25～90歳）、65歳以上45%、男性の割合が71%、白人が64%、アジア人が30%、黒人が2%であった。19%はヒスパニック系又はラテン系であった。87%が転移性疾患（Ⅳ期）、13%がⅢ期（ⅢA 期2%、ⅢB 期11%）、ベースライン時に既治療の脳転移を有していた患者が5%であった。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の19%が有害事象により投与を中止した。KEYTRUDA の投与中止に至った主な有害事象は肺臓炎（3.0%）、原因不明の死亡（1.6%）及び肺炎（1.4%）であった。33%の患者が有害事象により KEYTRUDA を休薬し、発現割合が高い（2%以上）有害事象又は臨床検査値異常は、肺臓炎（3.1%）、肺炎（3.0%）、甲状腺機能低下症（2.2%）及び ALT 増加（2.0%）であった。高頻度（2%以上）に認められた重篤な有害事象は、肺炎（7%）、肺臓炎（3.9%）、肺塞栓症（2.4%）及び胸水（2.2%）であった。

[表 12]及び[表 13]に、KEYNOTE-042試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 12　有害事象

KEYTRUDA の投与を受けた非小細胞肺癌患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-042 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（636例）		化学療法（615例）	
	All Grades* (%)	Grade 3-5 (%)	All Grades (%)	Grade 3-5 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労†	25	3.1	33	3.9
発熱	10	0.3	8	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	17	1.7	21	1.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	17	2.0	11	0.8
咳嗽	16	0.2	11	0.3
皮膚および皮下組織障害				
発疹‡	15	1.3	8	0.2
胃腸障害				
便秘	12	0	21	0.2
下痢	12	0.8	12	0.5
悪心	12	0.5	32	1.1
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	12	0.2	1.5	0
感染症および寄生虫症				
肺炎	12	7	9	6

臨床検査				
体重減少	10	0.9	7	0.2

* Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に基づく。
† 疲労及び無力症を含む。
‡ 発疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹及び膿疱性皮疹を含む。

表 13 ベースラインから悪化した臨床検査値異常

KEYTRUDA の投与を受けた非小細胞肺癌患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-042 試験）

臨床検査*	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与		化学療法	
	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学				
高血糖	52	4.7	51	5
ALT 増加	33	4.8	34	2.9
低アルブミン血症	33	2.2	29	1.0
AST 増加	31	3.6	32	1.7
低ナトリウム血症	31	9	32	8
アルカリホスファターゼ増加	29	2.3	29	0.3
低カルシウム血症	25	2.5	19	0.7
高カリウム血症	23	3.0	20	2.2
プロトロンビン INR 増加	21	2.0	15	2.9
血液				
貧血	43	4.4	79	19
リンパ球減少症	30	7	41	13

* 各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は KEYTRUDA 群：598～610例、化学療法群：588例～597例。プロトロンビン INR 増加：KEYTRUDA 群：203例、化学療法群：173例。
† Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に基づく。

既治療の非小細胞肺癌

KEYNOTE-010試験は、多施設共同、非盲検、無作為化（1：1：1）、実薬対照の臨床試験であり、プラチナ製剤併用療法を受けた後に疾患進行が認められた非小細胞肺癌患者を対象にKEYTRUDA を投与した際の安全性を評価した。なお、EGFR 感受性遺伝子変異又は ALK 遺伝子転座を有している場合は他の適切な治療法を受けた[臨床試験 (14.2) 参照]。991例が、KEYTRUDA 2 mg/kg 3週間間隔投与群（339例）、10 mg/kg 3週間間隔投与群（343例）又はドセタキセル 75 mg/m^2 3週間間隔投与群（309例）のいずれかに割り付けられた。自己免疫疾患を合併している患者、全身性副腎皮質ホルモン剤又は免疫抑制剤治療を必要とした患者、又は治験薬初回投与前26週間以内に30 Gy を超える胸部に対する放射線療法を受けていた患者は不適格とされた。

投与期間の中央値は、2 mg/kg 3週間間隔投与群で3.5ヵ月（範囲：1日～22.4ヵ月）、10 mg/kg 3週間間隔投与群で3.5ヵ月（範囲：1日～20.8ヵ月）であった。下記データは6ヵ月以上の投与を受けた、2 mg/kg 3週間間隔投与群の31%の患者で構成している。10 mg/kg 3週間間隔投与群では34%の患者が6ヵ月以上の投与を受けた。

試験集団の背景因子は、年齢の中央値が63歳（範囲：20～88歳）、65歳以上が42%であり、男性

の割合は61%、白人が72%、アジア人が21%、局所進行性疾患が8%、転移性疾患が91%であった。脳転移の既往を有していた患者が15%であった。29%の患者が、進行性又は転移性の非小細胞肺癌に対して2種類以上の全身性の他の抗がん剤治療を受けていた。

KEYNOTE-010試験において、KEYTRUDA 2 mg/kg 投与群及び10 mg/kg 投与群の安全性プロファイルは類似していたため、両群を併合解析した（682例）。KEYTRUDA の投与を受けた患者の8%が有害事象により投与を中止した。投与中止に至った主な有害事象は肺臓炎（1.8%）であった。23%の患者が有害事象により KEYTRUDA の投与を中断し、発現割合が高い（1%以上）有害事象は、下痢（1%）、疲労（1.3%）、肺炎（1%）、肝酵素増加（1.2%）、食欲減退（1.3%）及び肺臓炎（1%）であった。

[表 14]及び[表 15]に、KEYNOTE-010試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 14　有害事象*

KEYTRUDA の投与を受けた非小細胞肺癌患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-010 試験）

有害事象	KEYTRUDA 2 mg/kg 及び10 mg/kg 3週間間隔投与（682例）		ドセタキセル 75 mg/m^2 3週間間隔投与（309例）	
	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
代謝および栄養障害				
食欲減退	25	1.5	23	2.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	23	3.7	20	2.6
咳嗽	19	0.6	14	0
胃腸障害				
悪心	20	1.3	18	0.6
便秘	15	0.6	12	0.6
嘔吐	13	0.9	10	0.6
皮膚および皮下組織障害				
発疹‡	17	0.4	8	0
そう痒症	11	0	3	0.3
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	11	1.0	9	0.3
背部痛	11	1.5	8	0.3

* 発現割合がドセタキセル投与群と同じ又はドセタキセル投与群よりも高い有害事象
† Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
‡ 発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹を含む。

KEYTRUDA を投与された患者で認められたその他の臨床的に重要な有害事象は、疲労（25%）、下痢（14%）、無力症（11%）及び発熱（11%）であった。

表 15　ベースラインから悪化した臨床検査値異常*
KEYTRUDA の投与を受けた非小細胞肺癌患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-010 試験）

臨床検査†	KEYTRUDA 2 mg/kg 及び10 mg/kg 3週間間隔投与		ドセタキセル 75 mg/m^2 3週間間隔投与	
	All Grades‡ (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades‡ (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学				
低ナトリウム血症	32	8	27	2.9
アルカリホスファターゼ増加	28	3.0	16	0.7
AST 増加	26	1.6	12	0.7
ALT 増加	22	2.7	9	0.4

* 発現割合がドセタキセル投与群と同じ又はドセタキセル投与群よりも高い臨床検査値異常
† 各臨床検査値異常の発現割合は、ベースライン時及び治験期間中に1つ以上の臨床検査結果が得られている患者数に基づく：KEYTRUDA（631～638例）、ドセタキセル（274～277例）
‡ Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の20%以上に発現したその他の臨床検査値異常は、高血糖（All Grades：44%、Grade 3又は4：4.1%）、貧血（All Grades：37%、Grade 3又は4：3.8%）、高トリグリセリド血症（All Grades：36%、Grade 3又は4：1.8%）、リンパ球減少症（All Grades：35%、Grade 3又は4：9%）、低アルブミン血症（All Grades：34%、Grade 3又は4：1.6%）及び高コレステロール血症（All Grades：20%、Grade 3又は4：0.7%）であった。

頭頸部扁平上皮癌

転移性又は切除不能な再発頭頸部扁平上皮癌の一次治療

KEYNOTE-048試験は、多施設共同、非盲検、無作為化（1：1：1）、実薬対照の臨床試験であり、未治療の再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、KEYTRUDA を単独投与、並びにプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及びフルオロウラシルの化学療法と併用投与した際の安全性を評価した［臨床試験（14.3）参照］。2年以内に全身療法を必要とした自己免疫疾患を有する患者、免疫抑制剤治療を必要とした医学的状態の患者は不適格とされた。KEYTRUDA 200 mg の3週間間隔の単独投与（300例）、又はプラチナ製剤とフルオロウラシルとの3週間間隔の併用投与を6コース後、KEYTRUDA 単独投与（276例）のいずれかの投与を受けた計576例を、セツキシマブ週1回投与及びプラチナ製剤とフルオロウラシルの3週間間隔の併用投与を6コース後、セツキシマブを単独投与した287例と比較した。

投与期間の中央値は、KEYTRUDA 単独投与群で3.5ヵ月（範囲：1日～24.2ヵ月）、KEYTRUDA 併用投与群では5.8ヵ月（範囲：3日～24.2ヵ月）であった。KEYTRUDA 単独投与群で17%、KEYTRUDA 併用投与群で18%の患者が12ヵ月以上の KEYTRUDA の投与を受けた。KEYTRUDA の併用投与を受けている57%の患者がカルボプラチンによる治療を受けた。

KEYTRUDA 単独投与群の患者の12%が有害事象により投与を中止した。KEYTRUDA の投与中止に至った主な有害事象は、敗血症（1.7%）及び肺炎（1.3%）であった。31%の患者が有害事象により KEYTRUDA の投与を中断し、発現割合が高い（2%以上）有害事象は、肺炎（2.3%）、肺臓炎（2.3%）及び低ナトリウム血症（2%）であった。

KEYTRUDA 併用投与群の患者の16%が有害事象により投与を中止した。KEYTRUDA の投与中止に至った主な有害事象は、肺炎（2.5%）、肺臓炎（1.8%）及び敗血症性ショック（1.4%）であった。45%の患者が有害事象により KEYTRUDA の投与を中断し、発現割合が高い（2%以上）有害事象は、好中球減少症（14%）、血小板減少症（10%）、貧血（6%）、肺炎（4.7%）及び発熱性好中球減少症（2.9%）であった。

[表 16]及び[表 17]に、KEYNOTE-048試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 16　有害事象*

KEYTRUDA の投与を受けた頭頸部扁平上皮癌患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-048 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（300例）		KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与とプラチナ製剤及びフルオロウラシルの併用投与（276例）		セツキシマブ、プラチナ製剤及びフルオロウラシル（287例）	
	All Grades* (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades* (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades* (%)	Grade 3-4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労†	33	4	49	11	48	8
発熱	13	0.7	16	0.7	12	0
粘膜の炎症	4.3	1.3	31	10	28	5
胃腸障害						
便秘	20	0.3	37	0	33	1.4
悪心	17	0	51	6	51	6
下痢‡	16	0.7	29	3.3	35	3.1
嘔吐	11	0.3	32	3.6	28	2.8
嚥下障害	8	2.3	12	2.9	10	2.1
口内炎	3	0	26	8	28	3.5
皮膚および皮下組織障害						
発疹§	20	2.3	17	0.7	70	8
そう痒症	11	0	8	0	10	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽¶	18	0.3	22	0	15	0
呼吸困難#	14	2.0	10	1.8	8	1.0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	18	0	15	0	6	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	15	1.0	29	4.7	30	3.5
体重減少	15	2	16	2.9	21	1.4
感染症および寄生虫症						
肺炎 Þ	12	7	19	11	13	6
神経系障害						
頭痛	12	0.3	11	0.7	8	0.3
浮動性めまい	5	0.3	10	0.4	13	0.3
末梢性感覚ニューロパチー β	1	0	14	1.1	7	1
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛 à	12	1.0	13	0.4	11	0.3
頚部痛	6	0.7	10	1.1	7	0.7
精神障害						
不眠症	7	0.7	10	0	8	0

* Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
† 疲労及び無力症を含む。
‡ 下痢、大腸炎、血性下痢及び顕微鏡的大腸炎を含む。
§ 皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、水疱性皮膚炎、接触皮膚炎、剥脱性皮膚炎、薬疹、紅斑、多形紅斑、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹及び脂漏性皮膚炎を含む。
¶ 咳嗽及び湿性咳嗽を含む。
# 呼吸困難及び労作性呼吸困難を含む。
Þ 肺炎、異型肺炎、細菌性肺炎、ブドウ球菌性肺炎、誤嚥性肺炎、下気道感染、肺感染及びシュードモナス性肺感染を含む。
ß 末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、感覚鈍麻及び異常感覚を含む。
à 背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛及び筋肉痛を含む。

表 17　ベースラインから悪化した臨床検査値異常

KEYTRUDA の投与を受けた頭頸部扁平上皮癌患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-048 試験）

臨床検査*	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与		KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与とプラチナ製剤及びフルオロウラシルの併用投与		セツキシマブ、プラチナ製剤及びフルオロウラシル	
	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
血液						
リンパ球減少症	54	25	69	35	74	45
貧血	52	7	89	28	78	19
血小板減少症	12	3.8	73	18	76	18
好中球減少症	7	1.4	67	35	71	42
血清生化学						
高血糖	47	3.8	55	6	66	4.7
低ナトリウム血症	46	17	56	20	59	20
低アルブミン血症	44	3.2	47	4.0	49	1.1
AST 増加	28	3.1	24	2.0	37	3.6
ALT 増加	25	2.1	22	1.6	38	1.8
アルカリホスファターゼ増加	25	2.1	27	1.2	33	1.1
高カルシウム血症	22	4.6	16	4.3	13	2.6
低カルシウム血症	22	1.1	32	4	58	7
高カリウム血症	21	2.8	27	4.3	29	4.3
低リン酸血症	20	5	35	12	48	19
低カリウム血症	19	5	34	12	47	15
クレアチニン増加	18	1.1	36	2.3	27	2.2
低マグネシウム血症	16	0.4	42	1.7	76	6

* 各臨床検査値異常の発現割合は、ベースライン時及び治験期間中に1つ以上の臨床検査結果が得られている患者数に基づく：KEYTRUDA／化学療法（235～266例）、KEYTRUDA（241～288例）、セツキシマブ／化学療法（249～282例）
† Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。

既治療の再発又は転移性頭頸部扁平上皮癌

KEYNOTE-012試験の頭頸部扁平上皮癌患者192例の、KEYTRUDA の投与期間の中央値は3.3ヵ月（範囲：1日～27.9ヵ月）であった［臨床試験（14.3）参照］。KEYNOTE-012試験では、免疫抑制剤治療を必要とした患者、又は自己免疫性疾患を有する患者は不適格とされた。

試験集団の背景因子は、年齢の中央値が60歳（範囲：20～84歳）であり、65歳以上の割合は35%、男性が83%、白人が77%、アジア人が15%、黒人が5%であった。再発又は転移により全身療法を2

レジメン以上受けた患者は61%であり、放射線療法の既往は95%であった。ベースライン時のECOG performance status は0（30%）又は1（70%）で、M1の割合は86%であった。

患者の17%が有害事象により投与を中止した。本剤の投与を受けた患者の45%が重篤な有害事象を発現した。2%以上の患者に報告された高頻度に発現した重篤な有害事象は、肺炎、呼吸困難、錯乱状態、嘔吐、胸水及び呼吸不全であった。重篤な有害事象を含む有害事象の発現割合は、2つの投与スケジュール（10 mg/kg を2週間間隔又は200 mg を3週間間隔）で同様であり、これらの安全性結果の要約を併合した。高頻度に発現した有害事象（20%以上）は、疲労、食欲減退、呼吸困難であった。頭頸部扁平上皮癌患者に発現した有害事象は、顔面浮腫の発症増加（All Grades：10%、Grade 3-4：2.1%）及び甲状腺機能低下症の新規発症若しくは悪化を除いては、KEYTRUDAの単独投与を受けた悪性黒色腫又は非小細胞肺癌の2799例で発現した有害事象と同様であった［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。

再発又は難治性古典的ホジキンリンパ腫

KEYNOTE-204試験

KEYNOTE-204試験で KEYTRUDA の安全性を評価した［臨床試験（14.4）参照］。再発又は難治性古典的ホジキンリンパ腫を有する成人患者に、KEYTRUDA 200 mg を3週間間隔で静脈内投与（148例）又はブレンツキシマブベドチン（BV）1.8 mg/kg を3週間間隔で静脈内投与（152例）した。試験では、ANC が1000/μL 以上、血小板数が75000/μL 以上、肝トランスアミナーゼが基準値上限（ULN）の2.5倍以下、ビリルビンが ULN の1.5倍以下及び ECOG パフォーマンスステータスが0又は1の患者を適格とした。また、活動性・非感染性肺臓炎、ステロイド投与を要する肺臓炎の既往、活動性の自己免疫疾患、免疫抑制剤による治療を要する医学的状態、又は5年以内に同種造血幹細胞移植を受けた患者は除外した。KEYTRUDA の投与期間の中央値は、10ヵ月（範囲：1日～2.2年）であった。KEYTRUDA の投与期間が6ヵ月以上の患者は68%、1年以上の患者は48%であった。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の30%で重篤な副作用が発現した。1%以上に発現した重篤な副作用は、肺臓炎、肺炎、発熱、心筋炎、急性腎障害、発熱性好中球減少症及び敗血症であった。3例（2%）の患者が疾患進行以外の理由（2例が同種造血幹細胞移植後の合併症及び1例が死因不明）で死亡した。

副作用による投与中止は14%の患者で認められた。投与中止例の7%は肺臓炎に起因していた。副作用による休薬は30%の患者で認められた。3%以上の患者で発現した休薬を要する副作用は、上気道感染、肺臓炎、トランスアミナーゼ増加及び肺炎であった。

患者の38%で、全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とする副作用が発現した。

[表 18]に KEYNOTE-204試験の有害事象を示す。

表 18　有害事象*

KEYTRUDA の投与を受けた古典的ホジキンリンパ腫患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-204 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（148例）		ブレンツキシマブベドチン 1.8 mg/kg 3週間間隔投与（152例）	
	All Grades* (%)	Grades 3- 4 (%)	All Grades* (%)	Grades 3- 4† (%)
感染症および寄生虫症				
上気道感染‡	41	1.4	24	0
尿路感染	11	0	3	0.7
筋骨格系および結合組織				
筋骨格痛§	32	0	29	1.3
胃腸障害				
下痢¶	22	2.7	17	1.3
悪心	14	0	24	0.7
嘔吐	14	1.4	20	0
腹痛#	11	0.7	13	1.3
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	20	0.7	13	0.7
疲労Þ	20	0	22	0.7
皮膚および皮下組織障害				
発疹ß	20	0	19	0.7
そう痒症	18	0	12	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽à	20	0.7	14	0.7
肺臓炎è	11	5	3	1.3
呼吸困難ð	11	0.7	7	0.7
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	19	0	3	0
神経系障害				
末梢性ニューロパチーø	11	0.7	43	7
頭痛ý	11	0	11	0

* Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
† BV 群の有害事象は Grade 3のみであった。
‡ 急性副鼻腔炎、上咽頭炎、咽頭炎、咽頭扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、細菌性副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染及びウイルス性上気道感染を含む。
§ 関節痛、背部痛、骨痛、筋骨格不快感、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋肉痛、頚部痛、非心臓性胸痛及び四肢痛を含む。
¶ 下痢、胃腸炎、大腸炎及び腸炎を含む。
# 腹部不快感、腹痛、下腹部痛及び上腹部痛を含む。
Þ 疲労及び無力症を含む。
ß ざ瘡様皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、接触皮膚炎、剥脱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、湿疹、発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹及び中毒性皮疹を含む。
à 咳嗽及び湿性咳嗽を含む。
è 肺臓炎及び間質性肺疾患を含む。
ð 呼吸困難、労作性呼吸困難及び喘鳴を含む。
ø 異常感覚、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー及び多発ニューロパチーを含む。
ý 頭痛、片頭痛及び緊張性頭痛を含む。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の10%未満で認められた臨床的に重要な有害事象は、ヘルペスウイルス感染（9%）、肺炎（8%）、口腔咽頭痛（8%）、甲状腺機能亢進症（5%）、過敏症（4.1%）、Infusion reaction（3.4%）、精神状態の変化（2.7%）並びにぶどう膜炎、心筋炎、甲状腺炎、発熱性好中球減少症、敗血症及び腫瘍フレア（それぞれ1.4%）であ

った。

[表 19]に KEYNOTE-204試験の臨床検査値異常を示す。

表 19　ベースラインから悪化した臨床検査値異常
KEYTRUDA の投与を受けた古典的ホジキンリンパ腫患者で発現割合 15%以上（KEYNOTE-204試験）

臨床検査値異常*	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与		ブレンツキシマブベドチン 1.8 mg/kg 3週間間隔投与	
	All Grades† (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades† (%)	Grades 3-4 (%)
血液生化学				
高血糖	46	4.1	36	2.0
AST 増加	39	5	41	3.9
ALT 増加	34	6	45	5
低リン酸血症	31	5	18	2.7
クレアチニン増加	28	3.4	14	2.6
低マグネシウム血症	25	0	12	0
低ナトリウム血症	24	4.1	20	3.3
低カルシウム血症	22	2.0	16	0
アルカリホスファターゼ増加	21	2.1	22	2.6
高ビリルビン血症	16	2.0	9	1.3
低アルブミン血症	16	0.7	19	0.7
高カリウム血症	15	1.4	8	0
血液				
リンパ球減少症	35	9	32	13
血小板減少症	34	10	26	5
好中球減少症	28	8	43	17
貧血	24	5	33	8

* 各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は KEYTRUDA 群：143～148例、ブレンツキシマブベドチン群：146～152例。低マグネシウム血症については KEYTRUDA 群53例、ブレンツキシマブベドチン群50例。
† Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。

KEYNOTE-087試験

KEYNOTE-087試験において、KEYTRUDA の投与を受けた古典的ホジキンリンパ腫患者210例の KEYTRUDA の投与期間の中央値は8.4ヵ月（範囲：1日～15.2ヵ月）であった［臨床試験（14.4）参照］。KEYTRUDA の投与を受けた患者の16%が重篤な有害事象を発現した。患者の1%以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎、肺臓炎、発熱、呼吸困難、移植片対宿主病（GVHD）及び帯状疱疹であった。2例の患者が疾患進行以外の理由（1例が同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病及び1例が敗血症性ショック）で死亡した。副作用による投与中止は5%の患者で認められ、休薬は26%の患者で認められた。全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とした患者は15%であった。[表 20]及び[表 21]に KEYNOTE-087試験の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 20　有害事象

KEYTRUDA の投与を受けた古典的ホジキンリンパ腫患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-087 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（210例）	
	All Grades* (%)	Grade 3 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労†	26	1.0
発熱	24	1.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽‡	24	0.5
呼吸困難§	11	1.0
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛¶	21	1.0
関節痛	10	0.5
胃腸障害		
下痢#	20	1.4
嘔吐	15	0
悪心	13	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹Þ	20	0.5
そう痒症	11	0
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	14	0.5
感染症および寄生虫症		
上気道感染	13	0
神経系障害		
頭痛	11	0.5
末梢性ニューロパチーβ	10	0

*Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
†疲労及び無力症を含む。
‡咳嗽及び湿性咳嗽を含む。
§呼吸困難、労作性呼吸困難及び喘鳴を含む。
¶背部痛、筋肉痛、骨痛、筋骨格痛、四肢痛、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感及び頚部痛を含む。
#下痢、胃腸炎、大腸炎及び腸炎を含む。
Þ 発疹、斑状丘疹状皮疹、薬疹、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎及び乾癬様皮膚炎を含む。
β末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、感覚鈍麻、錯感覚、異常感覚及び多発ニューロパチーを含む。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の10%未満で認められた臨床的に重要な有害事象は、Infusion reaction（9%）、甲状腺機能亢進症（3%）、肺臓炎（3%）、ぶどう膜炎及び筋炎（それぞれ1%）、並びに脊髄炎及び心筋炎（それぞれ0.5%）であった。

表 21　ベースラインから悪化した臨床検査値異常
KEYTRUDA の投与を受けた古典的ホジキンリンパ腫患者で発現割合 15%以上
（KEYNOTE-087 試験）

臨床検査値異常*	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与	
	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学		
高トランスアミナーゼ血症‡	34	2
アルカリホスファターゼ増加	17	0
クレアチニン増加	15	0.5
血液		
貧血	30	6
血小板減少症	27	4
好中球減少症	24	7

*各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は KEYTRUDA 群：208～209例。
†Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
‡AST 又は ALT 増加を含む。

KEYNOTE-087試験において、患者の15%未満で高ビリルビン血症（All Grades : 10%、Grade 3-4 : 2.4%）が発現した。

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

KEYNOTE-170試験では、KEYTRUDA の投与を受けた原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者53例の KEYTRUDA の投与期間の中央値は3.5ヵ月（範囲：1日～22.8ヵ月）であった[臨床試験（14.5）参照]。患者の26%が重篤な有害事象を発現した。患者の2%超で発現した重篤な有害事象は不整脈（4%）、心タンポナーデ（2%）、心筋梗塞（2%）、心嚢液貯留（2%）及び心膜炎（2%）であった。6例（11%）の患者が、投与開始後30日以内に死亡した。

副作用による投与中止は8%の患者で認められ、休薬は15%の患者で認められた。全身性副腎皮質ホルモン剤の投与を必要とした患者は25%であった。[表 22]及び[表 23]に KEYNOTE-170試験の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 22 有害事象

KEYTRUDA の投与を受けた原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者で発現割合 10%以上

（KEYNOTE-170 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（53例）	
	All Grades* (%)	Grade 3-4 (%)
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛†	30	0
感染症および寄生虫症		
上気道感染‡	28	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	28	0
疲労§	23	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽¶	26	2
呼吸困難	21	11
胃腸障害		
下痢#	13	2
腹痛Þ	13	0
悪心	11	0
心臓障害		
不整脈ß	11	4
神経系障害		
頭痛	11	0

*Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
†関節痛、背部痛、筋肉痛、筋骨格痛、四肢痛、筋骨格系胸痛、骨痛、頚部痛及び非心臓性胸痛を含む。
‡上咽頭炎、咽頭炎、鼻漏、鼻炎、副鼻腔炎及び上気道感染を含む。
§疲労及び無力症を含む。
¶アレルギー性咳嗽、咳嗽及び湿性咳嗽を含む。
#下痢及び胃腸炎を含む。
Þ腹痛及び上腹部痛を含む。
ß心房細動、洞性頻脈、上室性頻脈及び頻脈を含む。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の10%未満で認められた臨床的に重要な有害事象は、甲状腺機能低下症（8%）、甲状腺機能亢進症及び心膜炎（それぞれ4%）、甲状腺炎、心嚢液貯留、肺臓炎、関節炎及び急性腎障害（それぞれ2%）であった。

表 23 ベースラインから悪化した臨床検査値異常
KEYTRUDA の投与を受けた原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者で発現割合 15%以上
（KEYNOTE-170 試験）

臨床検査値異常*	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与	
	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
血液		
貧血	47	0
白血球減少症	35	9
リンパ球減少症	32	18
好中球減少症	30	11
血清生化学		
高血糖	38	4
低リン酸血症	29	10
高トランスアミナーゼ血症‡	27	4
低血糖	19	0
アルカリホスファターゼ増加	17	0
クレアチニン増加	17	0
低カルシウム血症	15	4
低カリウム血症	15	4

*各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は KEYTRUDA 群：44～48例。
†Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
‡AST 又は ALT 増加を含む。

尿路上皮癌

プラチナ製剤不耐容の尿路上皮癌

KEYNOTE-052試験は、何らかの併存疾患を有する局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者370例を組み入れ、KEYTRUDA を投与した際の安全性を評価する単群デザインの臨床試験であった。自己免疫疾患を有する患者、又は全身性の副腎皮質ホルモン剤若しくは他の免疫抑制剤による治療を必要とした患者は不適格とした［臨床試験（14.6）参照］。患者は（画像又は臨床的に確認された）疾患進行又は許容できない副作用が発現するまで、KEYTRUDA を200 mg 3週間間隔で投与された。

KEYTRUDA の投与期間の中央値は2.8ヵ月（範囲：1日～15.8ヵ月）であった。

患者の11%が有害事象により KEYTRUDA の投与を中止した。18例（5%）が疾患進行以外の理由で死亡した。KEYTRUDA の投与を受けた5例（1.4%）が死亡に至った敗血症を発現し、3例（0.8%）が死亡に至った肺炎を発現した。患者の22%が有害事象により KEYTRUDA を休薬した。高頻度に認められた（1%以上）有害事象は、肝酵素増加、下痢、尿路感染、急性腎障害、疲労、関節痛及び肺炎であった。患者の42%が重篤な有害事象を発現した。高頻度に認められた（2%以上）重篤な有害事象は、尿路感染、血尿、急性腎障害、肺炎及び尿路性敗血症であった。

患者の8%にグルココルチコイドによる全身療法を必要とした免疫関連の有害事象、患者の8%

にホルモン補充療法を必要とした免疫関連の有害事象が発現した。患者の5%が40 mg 以上のステロイド投与（プレドニゾロン経口換算）を1回以上必要とした。

[表 24]に KEYNOTE-052試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者の有害事象を示す。

表 24　有害事象

KEYTRUDA の投与を受けた尿路上皮癌患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-052 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（370例）	
	All Grades* (%)	Grade 3-4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労†	38	6
発熱	11	0.5
体重減少	10	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛‡	24	4.9
関節痛	10	1.1
代謝および栄養障害		
食欲減退	22	1.6
低ナトリウム血症	10	4.1
胃腸障害		
便秘	21	1.1
下痢§	20	2.4
悪心	18	1.1
腹痛¶	18	2.7
肝機能検査数値の増加#	13	3.5
嘔吐	12	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹Þ	21	0.5
そう痒症	19	0.3
末梢性浮腫ß	14	1.1
感染症および寄生虫症		
尿路感染	19	9
血液およびリンパ系障害		
貧血	17	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	14	0
呼吸困難	11	0.5
腎および尿路障害		
血中クレアチニン増加	11	1.1
血尿	13	3.0

*Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
†疲労及び無力症を含む。
‡背部痛、骨痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋肉痛、頚部痛、四肢痛及び脊椎痛を含む。
§下痢、大腸炎、腸炎、胃腸炎及び排便回数増加を含む。
¶腹痛、骨盤痛、側腹部痛、下腹部痛、腫瘍疼痛、膀胱痛、肝臓痛、恥骨上痛、腹部不快感及び上腹部痛を含む。
#自己免疫性肝炎、肝炎、中毒性肝炎、肝損傷、トランスアミナーゼ上昇、高ビリルビン血症、血中ビリルビン増加、ALT 増加、AST 増加、肝酵素増加及び肝機能検査値の増加を含む。
Þ皮膚炎、水疱性皮膚炎、湿疹、紅斑、発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚反応、ざ瘡様皮膚炎、脂漏性皮膚炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び全身性皮疹を含む。
ßPeripheral edema and peripheral swelling

既治療の尿路上皮癌

KEYNOTE-045試験では、プラチナ製剤併用化学療法後に進行又は再発した局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者を対象にKEYTRUDAを投与した際の安全性を評価した。KEYNOTE-045試験は、多施設、非盲検、無作為化（1：1）、実薬対照の臨床試験であり、患者はKEYTRUDAを200 mg 3週間間隔投与（266例）又は治験担当医師が選択した化学療法［255例（パクリタキセルが84例、ドセタキセルが84例及びvinflunineが87例）］の投与を受けた［臨床試験（14.6）参照］。自己免疫疾患を有する患者又は全身性の副腎皮質ホルモン剤若しくは他の免疫抑制剤による治療を必要とした患者は不適格とした。

投与期間の中央値は、KEYTRUDAの投与を受けた患者で3.5ヵ月（範囲：1日～20ヵ月）及び化学療法の投与を受けた患者で1.5ヵ月（範囲：1日～14ヵ月）であった。

患者の8%が有害事象によりKEYTRUDAの投与を中止した。高頻度に認められた投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（1.9%）であった。患者の20%が有害事象によりKEYTRUDAを休薬し、高頻度に認められた（1%以上）有害事象は、尿路感染（1.5%）、下痢（1.5%）及び大腸炎（1.1%）であった。KEYTRUDAの投与を受けた患者の39%が重篤な有害事象を発現した。KEYTRUDAの投与を受けた患者で高頻度に認められた（2%以上）重篤な有害事象は、尿路感染、肺炎、貧血、及び肺臓炎であった。

[表25]及び[表26]にKEYNOTE-045試験でKEYTRUDAの投与を受けた患者の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 25　有害事象

KEYTRUDA の投与を受けた尿路上皮癌患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-045 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（266例）		化学療法*（255例）	
	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労‡	38	4.5	56	11
発熱	14	0.8	13	1.2
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛§	32	3.0	27	2.0
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	23	0	6	0.4
発疹¶	20	0.4	13	0.4
胃腸障害				
悪心	21	1.1	29	1.6
便秘	19	1.1	32	3.1
下痢#	18	2.3	19	1.6
嘔吐	15	0.4	13	0.4
腹痛	13	1.1	13	2.7
代謝および栄養障害				
食欲減退	21	3.8	21	1.2
感染症および寄生虫症				
尿路感染	15	4.9	14	4.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽Þ	15	0.4	9	0
呼吸困難ß	14	1.9	12	1.2
腎および尿路障害				
血尿à	12	2.3	8	1.6

*化学療法：パクリタキセル、ドセタキセル又は vinflunine
†Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
‡無力症、疲労、倦怠感及び嗜眠を含む。
§背部痛、筋肉痛、骨痛、筋骨格痛、四肢痛、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感及び頚部痛を含む。
¶斑状丘疹状皮疹、発疹、性器発疹、紅斑性皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、紅斑、薬疹、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、接触皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、脂漏性角化症及び苔癬様角化症を含む。
#下痢、胃腸炎、大腸炎及び腸炎を含む。
Þ咳嗽、湿性咳嗽を含む。
ß呼吸困難、労作性呼吸困難及び喘鳴を含む。
à尿中血陽性、血尿、着色尿を含む。

表 26　ベースラインから悪化した臨床検査値異常

KEYTRUDA の投与を受けた尿路上皮癌患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-045 試験）

臨床検査*	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与		化学療法	
	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学				
高血糖	52	8	60	7
貧血	52	13	68	18
リンパ球減少症	45	15	53	25
低アルブミン血症	43	1.7	50	3.8
低ナトリウム血症	37	9	47	13
アルカリホスファターゼ増加	37	7	33	4.9
クレアチニン増加	35	4.4	28	2.9
低リン酸血症	29	8	34	14
AST 増加	28	4.1	20	2.5
高カリウム血症	28	0.8	27	6
低カルシウム血症	26	1.6	34	2.1

*各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は KEYTRUDA 群：240例～248例、化学療法群：238例～244例。血中リン減少については、KEYTRUDA 群：232例、化学療法群：222例。
†Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。

BCG 療法不応性の高リスク筋層非浸潤性膀胱癌（NMIBC）

KEYNOTE-057試験は、多施設、非盲検、単群の臨床試験であり、KEYTRUDA を投与した際の安全性を評価した。高リスク NMIBC 患者148例が組み入れられ、そのうち96例が乳頭状腫瘍の有無によらない、BCG 療法不応性の CIS を有する患者であった。患者は許容できない副作用の発現、高リスク NMIBC の持続若しくは再発、疾患進行又は最長24ヵ月まで KEYTRUDA を200 mg 3週間間隔で投与された。

KEYTRUDA の投与期間の中央値は4.3ヵ月（範囲：1日～25.6ヵ月）であった。

患者の11%が有害事象により KEYTRUDA の投与を中止した。高頻度に認められた（1%超）投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（1.4%）であった。患者の22%が有害事象により KEYTRUDA を休薬し、高頻度に認められた（2%以上）有害事象は、下痢（4%）及び尿路感染（2%）であった。KEYTRUDA の投与を受けた患者の28%が重篤な有害事象を発現した。KEYTRUDA の投与を受けた患者で高頻度に認められた（2%以上）重篤な有害事象は、肺炎（3%）、心虚血（2%）、大腸炎（2%）、肺塞栓症（2%）、敗血症（2%）及び尿路感染（2%）であった。

[表 27]及び[表 28]に KEYNOTE-057試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 27　有害事象

KEYTRUDA の投与を受けた BCG 療法不応性の高リスク NMIBC 患者で発現割合10%以上

（KEYNOTE-057試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（148例）	
	All Grades* (%)	Grade 3-4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労†	29	0.7
末梢性浮腫‡	11	0
胃腸障害		
下痢§	24	2.0
悪心	13	0
便秘	12	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹¶	24	0.7
そう痒症	19	0.7
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛#	19	0
関節痛	14	1.4
腎および尿路障害		
血尿	19	1.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽Þ	19	0
感染症および寄生虫症		
尿路感染	12	2.0
上咽頭炎	10	0
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	11	0

*Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に基づく。
†無力症、疲労及び倦怠感を含む。
‡末梢性浮腫及び末梢腫脹を含む。
§下痢、胃腸炎及び大腸炎を含む。
¶斑状丘疹状皮疹、発疹、紅斑性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、紅斑、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、苔癬様角化症、蕁麻疹及び皮膚炎を含む。
#背部痛、筋肉痛、筋骨格痛、四肢痛、筋骨格系胸痛及び頚部痛を含む。
Þ咳嗽及び湿性咳嗽を含む。

表 28　ベースラインから悪化した臨床検査値異常
KEYTRUDA の投与を受けた BCG 療法不応性の高リスク NMIBC 患者で発現割合 20%以上
（KEYNOTE-057 試験）

臨床検査*	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与	
	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学		
高血糖	59	8
ALT 増加	25	3.4
低ナトリウム血症	24	7
低リン酸血症	24	6
低アルブミン血症	24	2.1
高カリウム血症	23	1.4
低カルシウム血症	22	0.7
AST 増加	20	3.4
クレアチニン増加	20	0.7
血液		
貧血	35	1.4
リンパ球減少症	29	1.6

*各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は KEYTRUDA 群：124～147例。
†Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に基づく。

MSI-High 又は MMR 欠損の結腸・直腸癌

KEYNOTE-177試験において、MSI-High 又は MMR 欠損の結腸・直腸癌患者153例の KEYTRUDA 投与期間の中央値は11.1ヵ月（範囲：1日～30.6ヵ月）であった［臨床試験（14.8）参照］。自己免疫疾患を有する患者又は免疫抑制剤による治療を必要とした医学的状態の患者は不適格とされた。MSI-High 又は MMR 欠損の結腸・直腸癌患者に発現した有害事象は、KEYTRUDA の単独投与を受けた悪性黒色腫又は非小細胞肺癌の2799例で発現した有害事象と同様であった。

胃癌

局所進行切除不能又は転移性の HER2陽性胃癌の一次治療（トラスツズマブ及び化学療法との併用）

KEYNOTE-811試験の安全性解析では、HER2陽性胃癌患者を対象として、KEYTRUDA 200 mg、トラスツズマブ及び CAPOX（189例）又は FP（28例）を3週間間隔で投与された217例とプラセボ、トラスツズマブ及び CAPOX（187例）又は FP（29例）を3週間間隔で投与された216例を比較した［臨床試験（14.9）参照］。

KEYTRUDA の投与期間の中央値は、5.8ヵ月（範囲：1日～17.7ヵ月）であった。

試験集団の背景因子は、年齢の中央値が63歳（範囲：19～84歳）、65歳以上が43%、男性の割合が81%、白人が58%、アジア人が35%、黒人が0.9%、ECOG PS が0の患者が44%及び ECOG PS が1の患者が56%であった。

各群の患者の6%が有害事象により KEYTRUDA 又はプラセボの投与を中止した。KEYTRUDA

の投与中止に至った主な有害事象は肺臓炎（1.4%）であった。58%の患者が有害事象によりKEYTRUDA を休薬した。休薬に至った発現割合が高い（2%以上）有害事象又は臨床検査値異常は、好中球減少症（18%）、血小板減少症（12%）、下痢（6%）、貧血（3.7%）、低カリウム血症（3.7%）、疲労／無力症（3.2%）、食欲減退（3.2%）、AST 増加（2.8%）、血中ビリルビン増加（2.8%）、肺炎（2.8%）、ALT 増加（2.3%）及び嘔吐（2.3%）であった。

KEYTRUDA 群とプラセボ群を比較したところ、KEYTRUDA を投与された患者と標準治療を受けた患者で発現率に5%以上の差が認められた有害事象は、下痢（53%対44%）及び悪心（49%対44%）であった。Grade 3～4の有害事象の発現率に臨床的に意味のある群間差は認められなかった。

KEYTRUDA を投与された患者と標準治療を受けた患者で発現率に5%以上の差が認められた臨床検査値異常は、ALT 増加（34%対29%）及びクレアチニン増加（20%対10%）であった。Grade 3～4の臨床検査値異常の発現率に臨床的に意味のある群間差は認められなかった。

既治療の胃癌

KEYNOTE-059試験において、胃癌患者259例の KEYTRUDA の投与期間の中央値は2.1ヵ月（範囲：1日～21.4ヵ月）であった［臨床試験（14.9）参照］。自己免疫疾患を有する患者、免疫抑制剤治療を必要とする患者又は身体所見により腹水の臨床的所見が認められた患者は不適格とされた。胃癌患者に発現した有害事象は、KEYTRUDA の単独投与を受けた悪性黒色腫又は非小細胞肺癌の2799例で発現した有害事象と同様であった。

食道癌

局所進行の切除不能又は転移性の食道癌／食道胃接合部癌の一次治療

KEYNOTE-590試験は、多施設共同、二重盲検、無作為化（1：1）、プラセボ対照の臨床試験であり、外科的切除及び根治的化学放射線療法が適応ではない、転移性又は局所進行の食道癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部の上1～5 cm にあるもの）を有する患者を対象に、一次治療として KEYTRUDA をシスプラチン及びフルオロウラシルの化学療法と併用投与した際の安全性を評価した［臨床試験（14.10）参照］。計740例が、シスプラチン最大6コース及びフルオロウラシル最大35コースの両投与との併用により、KEYTRUDA 200 mg（370例）又はプラセボ（370例）の投与を3週間間隔で最大35コース受けた。

投与期間の中央値は、KEYTRUDA 併用投与群では5.7ヵ月（範囲：1日～26ヵ月）、化学療法群では5.1ヵ月（範囲：3日～27ヵ月）であった。

患者の15%が有害事象により KEYTRUDA の投与を中止した。高頻度に認められた（1%以上）KEYTRUDA の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（1.6%）、急性腎障害（1.1%）及び肺炎（1.1%）であった。患者の67%が有害事象により KEYTRUDA を休薬した。高頻度に認められた（2%以上）KEYTRUDA の休薬に至った有害事象は、好中球減少症（19%）、疲労／無力症（8%）、白血球数減少（5%）、肺炎（5%）、食欲減退（4.3%）、貧血（3.2%）、血中クレアチニン増加（3.2%）、口内炎（3.2%）、倦怠感（3.0%）、血小板減少症（3%）、肺臓炎（2.7%）、下痢（2.4%）、嚥下障害（2.2%）

及び悪心（2.2%）であった。

[表 29]及び[表 30]に、KEYNOTE-590試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 29　有害事象

KEYTRUDA の投与を受けた食道癌患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-590 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与とシスプラチン及びフルオロウラシルとの併用（370例）		プラセボとシスプラチン及びフルオロウラシルとの併用（370例）	
	All Grades* (%)	Grade 3-4† (%)	All Grades* (%)	Grade 3-4† (%)
胃腸障害				
悪心	67	7	63	7
便秘	40	0	40	0
下痢	36	4.1	33	3
嘔吐	34	7	32	5
口内炎	27	6	26	3.8
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労‡	57	12	46	9
代謝および栄養障害				
食欲減退	44	4.1	38	5
臨床検査				
体重減少	24	3.0	24	5

* Grade分類はNCI CTCAE v4.03に基づく。
† 死亡に至った事象の下痢が各群1件報告された。
‡ 無力症及び疲労を含む。

表 30　ベースラインから悪化した臨床検査値異常

KEYTRUDA の投与を受けた食道癌患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-590 試験）

臨床検査*	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与とシスプラチン及びフルオロウラシルとの併用		化学療法（シスプラチン及びフルオロウラシル）	
	All Grades† %	Grade 3-4 %	All Grades† %	Grade 3-4 %
血液				
貧血	83	21	86	24
好中球減少症	74	43	71	41
白血球減少症	72	21	73	17
リンパ球減少症	55	22	53	18
血小板減少症	43	5	46	8
血清生化学				
高血糖	56	7	55	6
低ナトリウム血症	53	19	54	19
低アルブミン血症	52	2.8	52	2.3
クレアチニン増加	45	2.5	42	2.5
低カルシウム血症	44	3.9	38	2
低リン血症	37	9	31	10
低カリウム血症	30	12	34	15
アルカリホスファターゼ増加	29	1.9	29	1.7
高カリウム血症	28	3.6	27	2.6
AST増加	25	4.4	22	2.8
ALT増加	23	3.6	18	1.7

* 各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数はKEYTRUDA／シスプラチン／フルオロウラシル群：345～365例、プラセボ／シスプラチン／フルオロウラシル群：330～358例。
† Grade分類はNCI CTCAE v4.03に基づく。

既治療の局所進行再発又は転移性の食道癌

KEYNOTE-181試験において、食道癌患者314例の KEYTRUDA の投与期間の中央値は2.1ヵ月（範囲：1日～24.4ヵ月）であった［臨床試験（14.10）参照］。自己免疫疾患を有する患者又は免疫抑制剤治療を必要とする患者は不適格とされた。食道癌患者に発現した有害事象は、KEYTRUDA の単独投与を受けた悪性黒色腫又は非小細胞肺癌の2799例で発現した有害事象と同様であった。

子宮頸癌

KEYNOTE-158試験のコホート E では、子宮頸癌患者98例の KEYTRUDA の投与期間の中央値は2.9ヵ月（範囲：1日～22.1ヵ月）であった［臨床試験（14.11）参照］。自己免疫疾患を有する患者又は免疫抑制剤治療を必要とする患者は不適格とされた。

患者の8%が有害事象により KEYTRUDA の投与を中止した。患者の39%が重篤な有害事象を発現した。高頻度に認められた重篤な有害事象は、貧血（7%）、瘻孔（4.1%）、出血（4.1%）及び感染［(4.1%) 尿路感染は除く］であった。

[表 31]及び[表 32]に KEYNOTE-158試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 31　有害事象

KEYTRUDA の投与を受けた子宮頸癌患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-158 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（98例）	
	All Grades* (%)	Grade 3-4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労†	43	5
疼痛‡	22	2.0
発熱	19	1.0
末梢性浮腫§	15	2.0
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛¶	27	5
胃腸障害		
下痢#	23	2.0
腹痛Þ	22	3.1
悪心	19	0
嘔吐	19	1.0
便秘	14	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	21	0
血管障害		
出血ß	19	5
感染症および寄生虫症		
尿路感染à	18	6
感染（尿路感染以外）è	16	4.1
皮膚および皮下組織障害		
発疹ð	17	2.0
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	11	0
神経系障害		
頭痛	11	2.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	10	1.0

*Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
†無力症、疲労、嗜眠及び倦怠感を含む。
‡乳房痛、癌疼痛、異常感覚、排尿困難、耳痛、歯肉痛、肛径部痛、リンパ節痛、口腔咽頭痛、疼痛、皮膚疼痛、骨盤痛、神経根痛、ストーマ部疼痛及び歯痛を含む。
§末梢性浮腫及び末梢腫脹を含む。
¶関節痛、背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋炎、頚部痛、非心臓性胸痛及び四肢痛を含む。
#大腸炎、下痢及び胃腸炎を含む。
Þ腹部不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛及び上腹部痛を含む。
ß鼻出血、血尿、喀血、不正子宮出血、直腸出血、子宮出血及び腟出血を含む。
à細菌性腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、尿路感染、細菌性尿路感染、シュードモナス性尿路感染及び尿路性敗血症を含む。
è蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、医療機器関連感染、蓄膿、丹毒、ヘルペスウイルス感染、感染性新生物、感染、インフルエンザ、下気道うっ血、肺感染、口腔カンジダ症、口腔真菌感染、骨髄炎、シュードモナス感染、気道感染、歯膿瘍、上気道感染、子宮膿瘍及び外陰部腟カンジダ症を含む。
ða皮膚炎、薬疹、湿疹、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、全身性皮疹及び斑状丘疹状皮疹を含む。