

A Key to More

進行又は再発の子宮頸癌に対する

キイトルーダ® + 化学療法 ± ベバシズマブ 併用療法

適正使用のポイント

KEYNOTE-826試験の結果より

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)

(一部)条件付き早期承認品目



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]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

目次

キイトルーダ [®] の効能又は効果、用法及び用量(抜粋)	4
投与スケジュール／点滴スケジュール	5
患者選択	6
国際共同第Ⅲ相試験 KEYNOTE-826試験	9
組み入れ基準	9
除外基準	10
併用する他の抗悪性腫瘍剤の減量・休薬・中止基準／検査スケジュール	12
試験概要	14
全体集団 副作用	16
全体集団 免疫関連など特に注目すべき有害事象	19
日本人集団 副作用	20
日本人集団 免疫関連など特に注目すべき有害事象	23
注意を要する有害事象の発現状況	24
キイトルーダ [®] の副作用に対する対処法	26
甲状腺機能障害	26
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	28
重度の皮膚障害	30
間質性肺疾患	32
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	34
キイトルーダ [®] 投与において注意を要する症状と 免疫関連など特に注目すべき有害事象	36
キイトルーダ [®] の休薬・中止基準	37

キイトルーダ®投与における 免疫関連の有害事象 (irAE) 別コンサルトタイミング早見表	38
KEYNOTE-826試験	40
全体集団の有効性	40
日本人集団の有効性	41
投与期間及び各治験薬の投与回数	42
併用する他の抗悪性腫瘍剤による副作用	43

進行又は再発の子宮頸癌に対する キイトルーダ®と化学療法士ベバシズマブ併用の意義

従来、化学療法未治療の手術又は放射線療法による根治治療の対象とならない進行又は再発の子宮頸癌（進行又は再発の子宮頸癌）の治療の選択肢は限られていました。国内外のガイドラインでは進行又は再発の子宮頸癌の治療として全身化学療法である化学療法が推奨されているものの、標準化学療法は確立されておらず、新たな薬剤や既存の化学療法との併用療法の開発が望まれていました。

2022年9月の承認時から、進行又は再発の子宮頸癌患者を対象に「キイトルーダ®と化学療法士ベバシズマブ併用投与」と「プラセボと化学療法士ベバシズマブ併用投与」を比較する国際共同第Ⅲ相KEYNOTE-826試験の有効性及び安全性を申請資料とし、「進行又は再発の子宮頸癌」に対する治療選択肢が加わりました。

監修

静岡県立 静岡がんセンター 婦人科 医長

久留米大学医学部 産婦人科学講座 准教授

国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科

武隈 宗孝 先生

西尾 真 先生

西川 忠暁 先生

キイトルーダ®の効能又は効果、用法及び用量(抜粋)

効能又は効果、用法及び用量(抜粋)

4. 効能又は効果

○進行又は再発の子宮頸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

5.30 本剤の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.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うこと。
[17.1.27参照]

5.31 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ない。

6. 用法及び用量

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

7.6 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.27参照]

キイトルーダ®は、患者さんの症状によって、200mgを3週間間隔又は400mgを6週間間隔のいずれかを選択できます。

200mg 3週間間隔投与

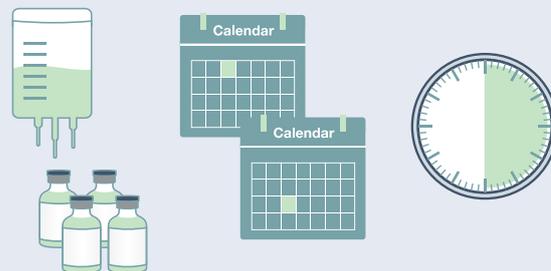


1回**200**mg
点滴静注

3週間間隔

30分間

400mg 6週間間隔投与



1回**400**mg
点滴静注

6週間間隔

30分間

監修医コメント

irAE発現時は患者さんに1週間毎に来院してもらい頻繁に状態を確認するなど、患者さんの状態に合わせて臨機応変に対応しています。6週間間隔では投与間隔が空いてしまうため、最初は3週間間隔投与を考慮することも重要と考えています。

投与スケジュール／点滴スケジュール

キイトルーダ®+化学療法[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

キイトルーダ®及び併用する他の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。

投与スケジュール

キイトルーダ®(3週間間隔又は6週間間隔)+化学療法(3週間間隔)±ペバシズマブ(3週間間隔)

	1サイクル			2サイクル			3サイクル			4サイクル以降繰り返し*		
	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週
キイトルーダ®												
化学療法												
±ペバシズマブ												

* 6週間間隔の場合、投与なし

【参考】KEYNOTE-826試験プロトコルの規定：

各薬剤は、3週間間隔の1日目に投与する。シスプラチンは各国の手順に応じて、3週間間隔の各投与コースの2日目に投与することができる。キイトルーダ®の最大投与回数は35回と規定され、ペバシズマブの最大投与回数は規定されていなかった。

※パクリタキセル及びシスプラチン、カルボプラチンはプロトコル改訂第2版以降では、最大サイクル数は6サイクルとし、臨床的ベネフィットが継続し、投与が許容可能な患者は、治療依頼者と協議のうえ、6サイクルを超える投与が許容されることもある。

4つのレジメン…同日に投与する場合の点滴スケジュール(参考)

シスプラチン、カルボプラチンの用法及び用量はp.14をご参照ください。

キイトルーダ®+パクリタキセル+シスプラチン

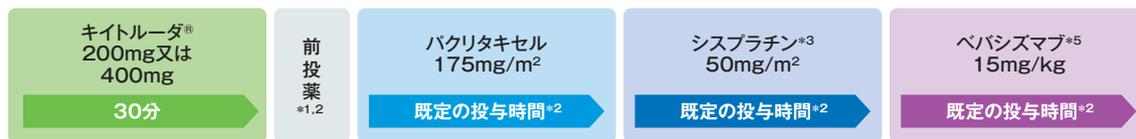


切り替え可能*4

キイトルーダ®+パクリタキセル+カルボプラチン

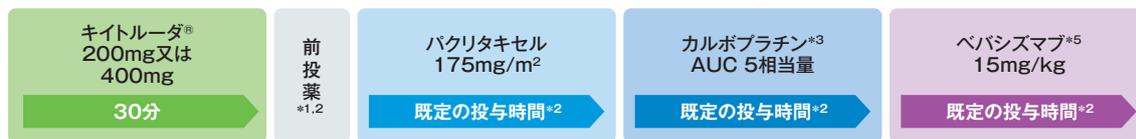


キイトルーダ®+パクリタキセル+シスプラチン+ペバシズマブ



切り替え可能*4

キイトルーダ®+パクリタキセル+カルボプラチン+ペバシズマブ



【参考】KEYNOTE-826試験プロトコルの規定

*1 重度の過敏症反応を予防するための前投薬を受ける。前投与は、キイトルーダ®の投与後かつ化学療法の投与前に行うことが強く推奨される。

*2 標準的な手順に従うことと規定されていた。

*3 各投与サイクルの1日目に投与する場合、パクリタキセルの投与直後に静脈内投与する。

*4 腎機能障害などの臨床的要因によって必要な場合、治療期間中にシスプラチンからカルボプラチンに切り替えることができる。

*5 各投与サイクルの1日目、シスプラチン又はカルボプラチンの投与直後に静脈内投与する。

患者選択

対象患者

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 1

キイトルーダ®

■ 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	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	禁忌に該当します。
----------------------	------------------------------	-----------------------------	-----------

◇ 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	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> 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。
一般的に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	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	投与中及び投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導してください。 ▶ Q&A 2
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> 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 3
授乳中の女性	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> 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 4
小児等	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> 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)	<input type="checkbox"/> 0~1	<input type="checkbox"/> 2以上	治験時患者登録基準はPS0~1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おりません。

Q1 子宮頸癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか？

A 進行又は再発の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、本剤の有効性は、CPS*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。

Q2 妊娠する可能性のある女性への投与に際して注意事項はありますか？

A 妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導してください。母集団薬物動態解析の結果から、本剤のヒトでの血清中濃度の半減期は27.3日と推定され、最終投与4か月後の本剤の血清中濃度は、最終投与直後の血清中濃度の約1/16に低下することが予想されます。本剤の最終投与後、少なくとも半減期の4倍を超える期間である4か月までは避妊するよう指導してください。

Q3 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。

Q4 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。

*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」)を用いて測定ください。

併用する他の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。

パクリタキセル

■ 禁忌の患者

重篤な骨髄抑制のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性があります。
感染症を合併している患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがあります。
パクリタキセル又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤(例えばシクロスポリン注射液等)に対し、過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	禁忌に該当します。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	禁忌に該当します。
次の薬剤を投与中の患者:ジスルフィラム、シアナミド、プロカルバジン塩酸塩	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	禁忌に該当します。

◇ 留意すべき患者

骨髄抑制のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	骨髄抑制を増悪させるおそれがあります。
肝機能障害患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	代謝機能等が低下しているため、副作用が強くなるおそれがあります。
腎機能障害患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	腎機能が低下しているため、副作用が強くなるおそれがあります。
アルコールに過敏な患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	パクリタキセルは溶剤として無水エタノールを含有するため、アルコールの中枢神経系への影響が強くなるおそれがあるので、投与する場合には問診により適切かどうか判断してください。
間質性肺炎又は肺線維症のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	症状を増悪させるおそれがあります。
生殖能を有する者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	電子添文の当該の項を参照してください。
授乳婦	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	電子添文の当該の項を参照してください。
高齢者・小児	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	電子添文の当該の項を参照してください。

シスプラチン

■ 禁忌の患者

重篤な腎障害のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	腎障害を増悪させることがあります。また、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現することがあります。
シスプラチン又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	禁忌に該当します。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	禁忌に該当します。

◇ 留意すべき患者

腎障害のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	副作用が強くなる可能性があります。
肝機能障害患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	代謝機能等が低下しているため、副作用が強くなる可能性があります。
骨髄抑制のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	骨髄抑制を増悪させることがあります。
聴器障害のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	聴器障害を増悪させることがあります。
感染症を合併している患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	骨髄抑制により、感染症を増悪させることがあります。
水痘患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	致命的全身症状があらわれるおそれがあります。
生殖能を有する者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	電子添文の当該の項を参照してください。
授乳婦	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	電子添文の当該の項を参照してください。
高齢者・小児	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	電子添文の当該の項を参照してください。

各薬剤の電子添文より作成

併用する他の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。

カルボプラチン

■ 禁忌の患者

重篤な骨髄抑制のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性があります。
カルボプラチン又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	禁忌に該当します。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	禁忌に該当します。

◇ 留意すべき患者

骨髄抑制のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	骨髄抑制を増悪させることがあります。
感染症を合併している患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	骨髄抑制により、感染症を増悪させることがあります。
腎機能障害患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがあります。
前治療、特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意してください。骨髄抑制が強くあらわれることがあります。
肝機能障害患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがあります。
水痘患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	致命的な全身障害があらわれるおそれがあります。
生殖能を有する者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	電子添文の当該の項を参照してください。
授乳婦	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	電子添文の当該の項を参照してください。
小児等・高齢者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	電子添文の当該の項を参照してください。

ペバシズマブ

■ 禁忌の患者

ペバシズマブを含む薬剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	禁忌に該当します。
喀血(2.5mL以上の鮮血の喀出)の既往のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	禁忌に該当します。

◇ 留意すべき患者

消化管など腹腔内の炎症を合併している患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	消化管穿孔があらわれるおそれがあります。
大きな手術の術創が治癒していない患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがあります。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はありません。
脳転移を有する患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	脳腫瘍(脳転移を含む)を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行ってください。脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められています。
先天性出血素因、凝固系異常のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	出血があらわれるおそれがあります。
血栓塞栓症の既往のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがあります。
糖尿病の患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがあります。
高血圧症の患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	高血圧が悪化するおそれがあります。蛋白尿の発現率が上昇することがあります。
うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがあります。
生殖能を有する者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	電子添文の当該の項を参照してください。
妊婦	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	電子添文の当該の項を参照してください。
授乳婦	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	電子添文の当該の項を参照してください。
小児等・高齢者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	電子添文の当該の項を参照してください。

各薬剤の電子添文より作成

KEYNOTE-826試験 組み入れ基準

- 化学療法による治療歴がなく、根治治療（手術及び/又は放射線療法など）の対象とならない、治療抵抗性、再発又は転移を有する子宮頸部の扁平上皮癌、腺扁平上皮癌又は腺癌の患者
注:放射線増感剤として使用した化学療法の投与が少なくとも無作為割付けの2週間より前に完了しており、すべての治療による毒性から回復している場合は許容される。前治療による毒性は、Grade 1以下又はベースラインまで回復していなければならない。Grade 2以下の神経障害又は脱毛症を有する患者の組み入れは許容される
- 同意取得時の年齢が18歳以上の女性患者
- 妊娠しておらず、授乳中でなく、かつ以下の条件のいずれかを満たす女性患者:
 - a. 妊娠可能な女性に該当しない
又は
 - b. 妊娠可能な女性であるが、治療期間中及びキイトルーダ®又はプラセボの最終投与後少なくとも120日間及び化学療法又はペバシズマブの最終投与後少なくとも210日間、避妊法のガイダンス及び妊娠検査に詳述する避妊法を使用することに同意した女性患者
注:禁欲が、患者の日常生活で適切な避妊方法である場合には許容される
- 本試験への参加に文書で同意した患者（該当する場合は、代諾者が同意）。また、将来の生物医学研究への参加に同意する患者からは、別途文書同意を取得する。ただし、患者は将来の生物医学研究に参加しない場合でも本試験に参加することは可能である
- 試験実施医療機関の試験担当医師/放射線科医師による評価で、RECIST 1.1に基づく測定可能病変を1つ以上有する患者。放射線が照射された腫瘍病変は、その病変で疾患進行が確認できれば測定可能病変とする
- 放射線照射を受けていない腫瘍病変から採取した保存検体若しくは新たに採取したコア又は切除生検検体を、無作為割付け前のPD-L1発現の事前確認のために提出可能な患者
注:スライドよりホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織ブロックが推奨される。保存検体より新たに採取した生検検体が推奨される。未染色のスライドを提出する場合は、スライド薄切日から14日以内に中央検査機関が受領できるよう提出する (腫瘍組織検体の提出に関連する詳細は、Laboratory Manualを参照)
- 無作為割付け前14日以内のECOG PSが0又は1の患者
- 以下の表に示す適切な臓器機能を有する患者。スクリーニング期の臨床検査項目はすべて無作為割付け前14日以内に実施する

検査項目	臨床検査値
血液学的検査	
好中球数	1,500/ μ L以上
血小板数	100,000/ μ L以上
ヘモグロビン	9g/dL以上又は5.6mmol/L以上
腎機能検査	
クレアチニン又は クレアチンクリアランス (CrCl) (計算値又は実測値) (クレアチニン又はCrClに代えて、GFRを使用することもできる)	施設基準値上限 (ULN) の1.5倍以下、又はクレアチニンがULNの1.5倍を超える場合は、CrClが60mL/min以上
肝機能検査	
総ビリルビン	ULNの1.5倍以下、又は総ビリルビンがULNの1.5倍を超える場合は、直接ビリルビンがULN以下
AST (SGOT)、ALT (SGPT)	ULNの2.5倍以下 (肝転移を有する場合はULNの5倍以下)
血液凝固系検査	
INR又はプロトロンビン時間 (PT)	ULNの1.5倍以下 (患者が抗凝固系療法を受けていない場合) 患者が抗凝固系療法を受けている場合は、治療域の範囲内
活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 又は部分トロンボプラスチン時間 (PTT)	

KEYNOTE-826試験 除外基準

- 抗PD-1、抗PD-L1、抗PD-L2の薬剤又は他の補助刺激性又は共抑制性T細胞受容体 (CTLA-4、OX-40、CD137等) を標的とした薬剤の治療歴を有する患者
- 過去に子宮頸癌に対する全身性の化学療法を受けた患者 (放射線増感剤として使用した化学療法が無作為割付けの2週間以上前に完了している場合は許容される)
- 無作為割付け前に大手術による毒性や合併症から回復していない患者
- 無作為割付け前2週間以内に放射線療法を受けた患者。放射線療法に関連したすべての毒性から回復しており、コルチコステロイド投与を必要とせず、放射線性肺臓炎の既往がないこと。中枢神経系以外に対する緩和的放射線療法 (放射線療法の期間が2週間以下) の場合は、1週間のウォッシュアウト終了後の組み入れが許容される
- 無作為割付け前30日以内に生ワクチンの接種を受けた患者
生ワクチンの例を以下に示すが、これに限定するものではない: 麻疹、おたふく風邪、風疹、水痘/帯状疱疹、黄熱、狂犬病[†]、BCG、腸チフスワクチン[†]
季節性インフルエンザワクチンは、不活化ワクチンであれば許容されるが、経鼻のインフルエンザワクチン (例: FluMist[®])[†] は生ワクチンであり禁止する

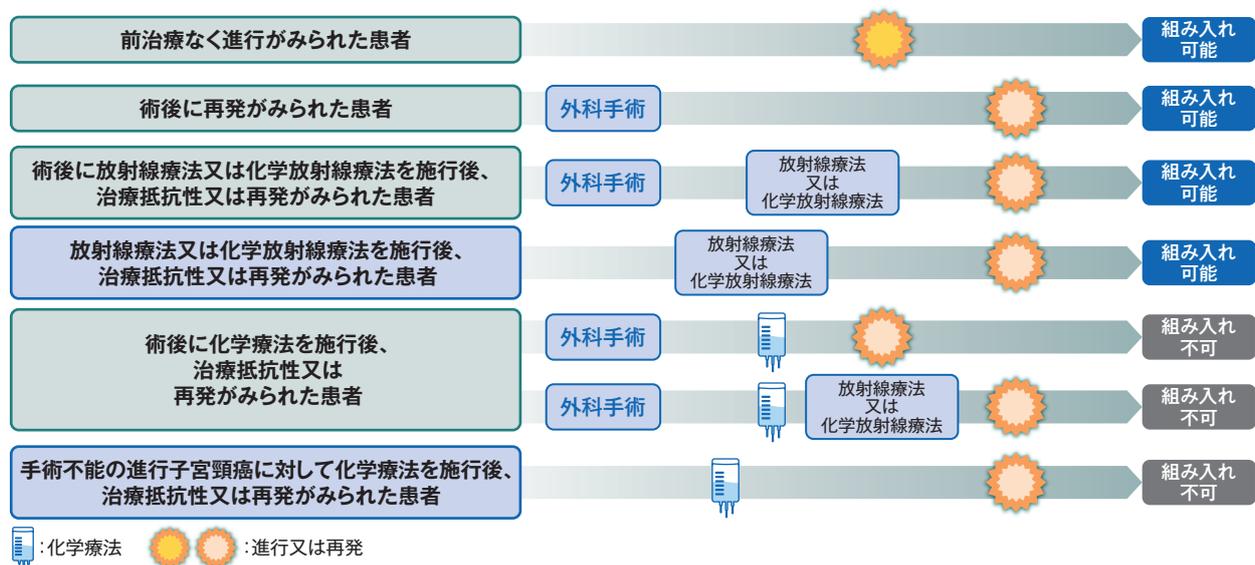
† 本邦では生ワクチンは未承認
- キイトルーダ[®]及び/又は治験薬の添加剤に対する重度 (Grade 3以上) の過敏症を有する患者
- シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル又はペバシズマブの成分のいずれかに対する過敏症を有する又は禁忌である患者
注: 治験担当医師は、禁忌、禁止薬及び使用上の注意について電子添文に従わなければならない
- 無作為割付け前72時間以内の尿妊娠検査の結果が陽性であった妊娠可能な女性。尿妊娠検査の結果が陽性であった場合又は陰性と確認できない場合、血清妊娠検査を行う必要がある
注: スクリーニング時の妊娠検査から72時間以上経過後に治験薬の初回投与を行う場合は、追加の尿又は血清妊娠検査を実施し、結果が陰性であることを確認した後に患者の治験薬投与を開始しなければならない
- 活動性の中枢神経系 (CNS) への転移又は癌性髄膜炎を有する患者。脳転移を有する患者のうち、脳転移の治療を受けており (脳転移に対する化学療法は不可)、画像評価で脳転移が安定している場合は組み入れ可能。すなわち、既治療の脳転移が画像上安定していることを確認するためには、治療後に次の2つ以上の脳画像検査が必要である。
 - 1) 最初の脳画像検査は、脳転移の治療完了後に実施されたものでなければならない
 - 2) 2つ目の脳画像検査はスクリーニング時 (すなわち、無作為割付け前28日以内)、かつ、前回の治療後の脳画像検査の4週間後以降に実施しなければならない注: 次の基準のいずれかに該当する場合に、活動性の脳転移とみなす
 - a. スクリーニング期間に実施した脳画像検査で、4週間以上前の画像評価と比較して転移巣の拡大及び/又は新病変の出現がある場合
既治療の脳転移の画像上の安定は、治験実施医療機関の放射線科医師又は治験担当医師のレビューに基づく。ただし、4週間以上の脳転移の安定が確認された日付入りの2つの画像 (スクリーニング期間中の最新の画像) は、その後必要となった場合に中央画像判定機関 (CIV) に提出するため、治験実施医療機関で提出可能な状態とすること
 - b. 脳転移による神経症状がベースラインまで回復していない場合
 - c. 無作為割付け前28日以内に脳転移に関連する症状の管理に対してステロイドを使用している場合
- 過去3年以内に進行性又は治療が必要な他の悪性腫瘍を有する患者
注: ただし、根治的治療を受けた皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、尿路上皮癌での移行上皮がん又は上皮内がん (乳癌など) の患者は組み入れ可能である
- 免疫不全状態と診断された患者、又は無作為割付け前7日以内に長期全身性ステロイド療法 (プレドニゾン換算で10mg/日超) や他の免疫抑制療法による治療を受けた患者
- 過去2年以内に全身性の治療 (疾患修飾薬、コルチコステロイド又は免疫抑制剤) を要した活動性の自己免疫疾患を有する患者
ただし、補充療法 (チロキシン、インスリン、又は副腎不全若しくは下垂体不全に対する生理的用量のコルチコステロイド補充療法など) は、この全身性の治療とみなさず、使用可能である

- 間質性肺疾患／肺臓炎を合併、若しくはステロイド投与が必要な(非感染性の)間質性肺疾患／肺臓炎の既往を有する患者。なお、間質性肺疾患/肺臓炎には放射線性肺臓炎を含む
- 全身性の治療を必要とする活動性の感染症を有する患者
- HIV感染の既往を有する患者
注:規制当局により必須とされていない場合にはHIV検査を実施する必要はない
- B型肝炎(HBs抗原陽性)又は活動性のC型肝炎[HCV RNA(定性)陽性]を有する患者
注:規制当局により必須とされていない場合にはB型肝炎及びC型肝炎検査を実施する必要はない
- 活動性の結核の既往を有する患者(結核菌、*Bacillus tuberculosis*)
- 現在他の治験薬の治験に参加している、又は無作為割付け前4週間以内に他の治験薬の治験に参加した若しくは治験用の医療機器を用いた患者
注:治験のフォローアップ期間に移行している患者で、他の治験薬の最終投与から4週間以上経過している場合は組み入れ可能
- 妊娠中又は授乳中、若しくはスクリーニング時からキイトルーダ®又はプラセボの最終投与後120日まで及び化学療法
の最終投与後210日までに妊娠を希望する女性患者
- 同種組織/臓器の移植歴を有する患者
- 治験の実施に影響を与える可能性があると判断された精神疾患又は物質乱用障害を有する患者
- 治験担当医師の判断により、治験結果に影響を与える、患者の治験の完遂を妨げる、又は、患者の治験の参加が患者の利益とならないと考えられるあらゆる疾患、治療歴又は臨床検査値異常の既往又は合併を有する患者

補足

「化学療法による治療歴がなく、根治治療(手術及び/又は放射線療法など)の対象とならない、治療抵抗性、再発又は転移を有する子宮頸部の扁平上皮癌、腺扁平上皮癌又は腺癌の患者*」が組み入れ基準のひとつでした。

*放射線増感剤として使用した化学療法の投与が少なくとも無作為割付けの2週間より前に完了しており、すべての治療による毒性から回復している場合は許容される



本試験には、肉腫や子宮頸部神経内分泌腫瘍は含まれませんでした。

KEYNOTE-826試験

併用する他の抗悪性腫瘍剤の減量・休薬・中止基準／ 検査スケジュール

併用する他の抗悪性腫瘍剤の減量・休薬・中止基準

プロトコールでは以下のような基準がありました。

- シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル及びペバシズマブは、減量、休薬又は中止してもよい。用量調整は電子添文に従う。
- 併用化学療法の個々の薬剤は、別々に休薬又は中止することができる。
- 化学療法又はペバシズマブを休薬又は中止し、キイトルーダ®/プラセボの投与を継続することも可能である。同様に、キイトルーダ®/プラセボを休薬又は中止し、化学療法又はペバシズマブを継続することも可能である。

検査スケジュール

- キイトルーダ® 200mg及びパクリタキセル+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)	○		○	○	○	○	○	○
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)

①6サイクル以降4サイクル毎 ②9週毎(54週時まで)、以降12週毎

キイトルーダ®適正使用ガイド

監修医コメント

久留米大学病院では、複数の診療科から成るirAEワーキンググループでICI投与時の検査項目をセットメニュー化しています(下表参照)。投与前の検査値と比較することができ、他科に相談しやすくなります。

■ 表 久留米大学病院における免疫チェックポイント阻害剤投与時の検査セットメニュー

胸部CT			
尿定性			
尿沈渣(機械)			
随時尿	●尿中クレアチニン	●尿中蛋白	
全血	●血液細胞数	●血液像	
血漿1	●PT ●FDP	●APTT ●Dダイマー	●フィブリノゲン
血清1	●AST ●ALP ●アルブミン ●アマラーゼ ●クレアチニン ●カリウム(K) ●カルシウム ●LDLコレステロール ●CRP ●IgG ●Tg抗体 ●抗核抗体定量 ●HBc抗体 ●梅毒TP抗体	●ALT ●γ-GT ●総ビリルビン ●CK ●尿酸 ●クロール(Cl) ●総コレステロール ●中性脂肪 ●IgA ●TSH ●TPO抗体 ●HBs抗原 ●HCV抗体	●LD ●総蛋白 ●リパーゼ ●尿素窒素 ●ナトリウム(Na) ●無機リン ●HDLコレステロール ●マグネシウム ●IgM ●FT4 ●KL-6 ●HBs抗体 ●梅毒脂質抗体(STS)
血漿2	●血糖	●HbA1c	
血漿3	●ACTH	●コルチゾール	
血清2	●TSHレセプター抗体(定量) ●SP-D	●抗AChR抗体 ●抗GAD抗体(ELISA)	

提供: 久留米大学医学部 産婦人科学講座 准教授 西尾 真 先生

KEYNOTE-826試験

試験概要

国際共同第Ⅲ相試験<KEYNOTE-826試験>¹⁻²⁾

1) 承認時評価資料:国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-826試験)

2) Colombo N et al. *N Engl J Med* 2021; 385: 1856-1867

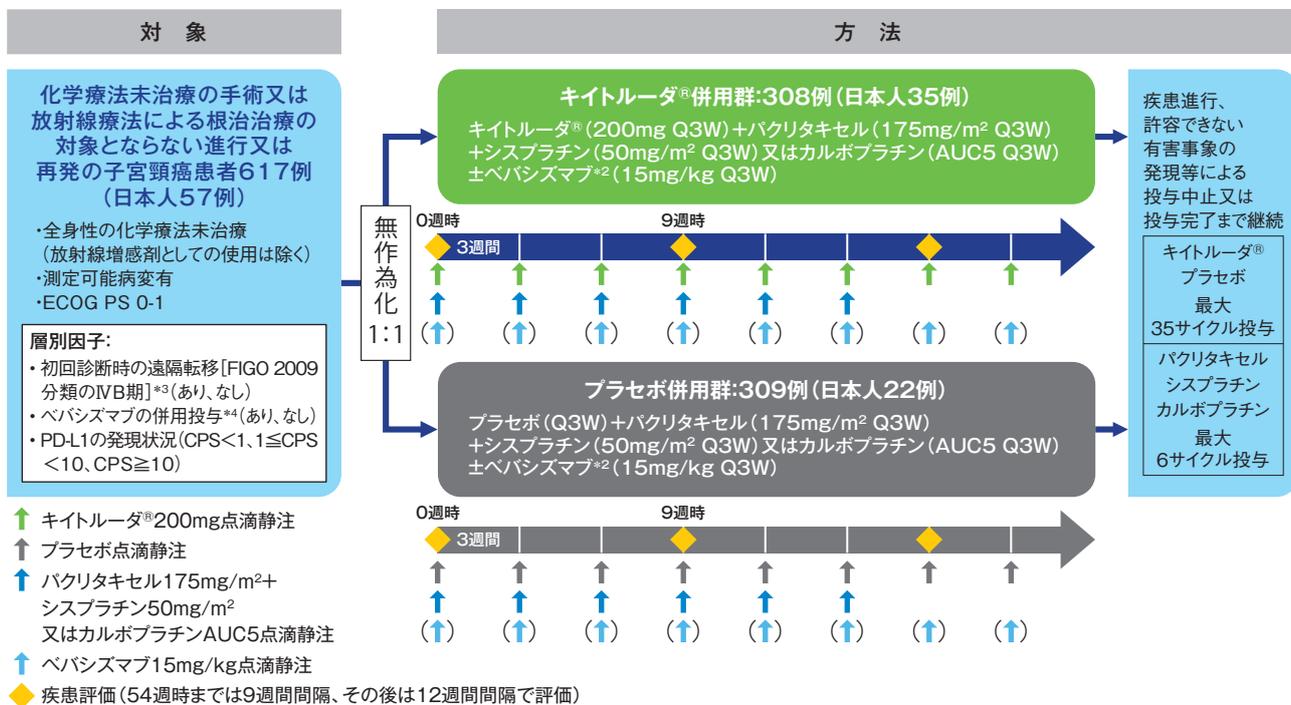
本試験はMSD社の資金提供により行われた。著者のうち、Sarper Toker、Kan Li、Stephen M Keefeは同社の社員である。

【目的】 化学療法未治療(放射線増感剤としての使用は除く)の手術又は放射線療法による根治治療の対象とならない進行又は再発の子宮頸癌患者におけるキイトルーダ[®]と化学療法士ベバシズマブ併用群と、プラセボと化学療法士ベバシズマブ併用群の有効性及び安全性を比較検討する。

【デザイン】 国際共同無作為化二重盲検第Ⅲ相試験 [優越性試験] [第1回中間解析結果(データカットオフ日:2021年5月3日)]

【対象】 化学療法未治療の手術又は放射線療法による根治治療の対象とならない進行又は再発の子宮頸癌患者 617例(日本人57例を含む)

【方法】 キイトルーダ[®]と化学療法士ベバシズマブ併用群(以下、キイトルーダ[®]併用群:キイトルーダ[®]200mg+パクリタキセル175mg/m²+シスプラチン50mg/m²又はカルボプラチンAUC5に相当する量士ベバシズマブ15mg/kgを3週間間隔(Q3W)で点滴静注)又はプラセボと化学療法士ベバシズマブ併用群(以下、プラセボ併用群:プラセボ+パクリタキセル175mg/m²+シスプラチン50mg/m²又はカルボプラチンAUC5に相当する量士ベバシズマブ15mg/kgをQ3Wで点滴静注)に1:1の割合で無作為に割り付けた。画像診断を無作為割り付けから54週時までは9週間間隔、その後は12週間間隔で実施又は臨床的に必要な場合はより頻回に行い、疾患進行、許容できない有害事象の発現等による投与中止又は投与完了まで継続した(キイトルーダ[®]及びプラセボ投与は最大35サイクル、パクリタキセル及びシスプラチン、カルボプラチン投与は最大6サイクル)^{*1}。



シスプラチンの用法及び用量は以下のとおりです。

6. 用法及び用量(抜粋)(シスプラチン通常療法) 子宮頸癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりE法を選択する。

A法:シスプラチンとして15~20mg/m²(体表面積)を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

E法:シスプラチンとして70~90mg/m²(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

カルボプラチンの用法及び用量は以下のとおりです。

6. 用法及び用量(抜粋)(頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌)

通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300~400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

【評価項目】 主要評価項目:全生存期間(overall survival:OS)*及び無増悪生存期間(progression free survival:PFS)*
副次評価項目:奏効率(overall response rate:ORR)、奏効期間(duration of response:DOR)、
12カ月PFS率及び安全性など

探索的評価項目:EuroQoL EQ-5D-5Lなど

※検証的解析項目

【判定基準】 主要評価項目のPFS、副次評価項目のORR、DOR及び12カ月PFS率は治験担当医師がRECISTガイドライン1.1版に基づき評価した。EuroQoL EQ-5D-5Lなどを用いて健康関連QOLに関する患者報告アウトカム(patient reported outcome:PRO)が評価された。

【解析計画】 解析対象集団:有効性はITT集団*5、健康関連QOLはPRO FAS集団*6、安全性はAPaT集団*7を解析対象とした。有効性評価の統計手法:OS、PFS及び12カ月PFS率はKaplan-Meier法を用いて生存曲線を推定した。OS及びPFSの群間比較は層別ログランク検定を用いて評価し、投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて、ハザード比及びその95%信頼区間を算出した。ORRの群間比較には層別Miettinen and Nurminen法を用いた。層別ログランク検定、層別Cox比例ハザードモデル及び層別Miettinen and Nurminen法の層別因子には、無作為割り付けに用いた層別因子を用いた。また、層別Cox比例ハザードモデルを用いて、初回診断時の遠隔転移の有無(あり、なし)、ペバシズマブ併用投与の有無(あり、なし)、PD-L1の発現状況(CPS*8<1、1≤CPS<10、CPS≥10)、年齢(65歳未満、65歳以上)、人種(白人、白人以外)、ECOG PS(0、1)別のサブグループ解析を実施した。日本人集団は、全体集団と同様の解析手法により解析したが、層での調整については行わなかった。

健康関連QOLに関するPRO評価の統計手法:EQ-5D-5L VASスコア悪化までの期間は、Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を推定し、投与群を共変量とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて、ハザード比及びその95%信頼区間を算出した。層別Cox比例ハザードモデルの層別因子には、無作為割り付けに用いた層別因子を用いた。

仮説:本試験では6つの仮説[H1:PD-L1発現陽性(CPS≥1)患者のPFS、H2:全体集団のPFS、H3:PD-L1発現陽性(CPS≥10)患者のPFS、H4:PD-L1発現陽性(CPS≥1)患者のOS、H5:全体集団のOS、H6:PD-L1発現陽性(CPS≥10)患者のOS]検定のいずれかで有意差が示された場合、成功したものとみなした。

多重性の調整:本試験では2回の有効性の中間解析を事前に計画し、PFSは2回目の中間解析を最終解析とし、OSは2回の中間解析及び最終解析を実施することとした。全体集団、PD-L1発現陽性(CPS≥1)患者及びPD-L1発現陽性(CPS≥10)患者でのOS及びPFSの全体の有意水準は片側2.5%となるように厳密に制御した。これらの多重性の調整には、Maurer & Bretzのgraphical approachを用いた。まず、有意水準をH1に片側0.4%、H3に片側0.1%、H4に片側1.6%、H6に片側0.4%を配分する。H1が統計学的に有意であった場合、有意水準をH2に再配分し、H2が統計学的に有意であった場合、有意水準をH3に再配分する。H3が統計学的に有意であった場合、有意水準をH4及びH6に5割ずつ再配分する。H4が統計学的に有意であった場合、有意水準をH5に再配分し、H5が統計学的に有意であった場合、有意水準をH6に再配分する。H6が統計学的に有意であった場合、有意水準をH1及びH3に5割ずつ再配分する。中間解析と最終解析における有意水準の配分には、 α 消費関数を用いた。

*1 パクリタキセル及びシスプラチン、カルボプラチンは、臨床的ベネフィットが継続し、投与が許容可能な患者は、治験依頼者と協議のうえ、6サイクルを超える投与が許容されることもある。

*2 ペバシズマブは、疾患進行又は許容できない有害事象の発現まで投与可能とした。

*3 FIGO 2009分類では傍大動脈リンパ節転移はIVB期に含まれるが、FIGO 2018分類では傍大動脈リンパ節転移はIVB期に含まれない。

本試験では、初回診断時の傍大動脈リンパ節転移を遠隔転移として扱う。

*4 ペバシズマブの併用投与の有無は無作為割り付け前の治験担当医師選択によるもの

*5 ITT(intention to treat)集団:無作為化されたすべての患者

*6 PRO FAS(full analysis set)集団:1回以上治験薬を投与され、かつ、1つ以上のPRO評価がある患者

*7 APaT(all participants as treated)集団:無作為化され治験薬を1回以上投与されたすべての患者

*8 CPS(combined positive score):PD-L1発現陽性細胞数(腫瘍細胞、リンパ球及びマクロファージ)を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた数値

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)(進行又は再発の子宮頸癌)

5.30 本剤の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.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うこと。[17.1.27参照]

5.31 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ない。

KEYNOTE-826試験 全体集団 副作用

主な副作用 (APaT集団)

副次評価項目

■ キイトルーダ®併用群 (307例)

副作用:298例 (97.1%)

副作用 (発現率20%以上)

脱毛症171例 (55.7%)、貧血149例 (48.5%)、悪心104例 (33.9%)、下痢76例 (24.8%)、末梢性ニューロパチー75例 (24.4%)、疲労70例 (22.8%)、末梢性感覚ニューロパチー69例 (22.5%)、好中球減少症68例 (22.1%)、嘔吐63例 (20.5%)

重篤な副作用:93例 (30.3%)

重篤な副作用 (2例以上)

発熱性好中球減少症21例 (6.8%)、貧血7例 (2.3%)、女性生殖器瘻5例 (1.6%)、下痢、急性腎障害 各4例 (1.3%)、好中球減少症、血小板減少症、副腎機能不全、大腸炎、尿路感染 各3例 (1.0%)、汎血球減少症、胃炎、腸管穿孔、直腸穿孔、嘔吐、免疫性肝炎、敗血症、注入に伴う反応、好中球数減少、末梢性運動ニューロパチー、月経中間期出血、腔出血、斑状丘疹状皮疹 各2例 (0.7%)

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用:96例 (31.3%)

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用 (2例以上)

貧血、末梢性ニューロパチー 各7例 (2.3%)、急性腎障害、蛋白尿、女性生殖器瘻 各5例 (1.6%)、過敏症、高血圧 各4例 (1.3%)、好中球減少症、腸管穿孔、疲労、注入に伴う反応、血小板数減少、斑状丘疹状皮疹 各3例 (1.0%)、血小板減少症、大腸炎、免疫性腸炎、悪心、直腸穿孔、免疫性肝炎、薬物過敏症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、錯感覚、末梢性運動ニューロパチー、腔瘻 各2例 (0.7%)

死亡に至った副作用:2例 (0.7%)

腸管穿孔、自己免疫性脳炎 各1例 (0.3%)

MedDRA/J v24.0(データカットオフ日:2021年5月3日)

■ プラセボ併用群 (309例)

副作用:300例 (97.1%)

副作用 (発現率20%以上)

脱毛症172例 (55.7%)、貧血132例 (42.7%)、悪心120例 (38.8%)、末梢性感覚ニューロパチー78例 (25.2%)、疲労77例 (24.9%)、末梢性ニューロパチー76例 (24.6%)、嘔吐66例 (21.4%)

重篤な副作用:71例 (23.0%)

重篤な副作用 (2例以上)

発熱性好中球減少症12例 (3.9%)、貧血9例 (2.9%)、女性生殖器瘻4例 (1.3%)、好中球減少症、汎血球減少症、薬物過敏症、尿路感染、高血圧 各3例 (1.0%)、血小板減少症、大腸炎、下痢、大腸穿孔、嘔吐、過敏症、敗血症、血尿、尿生殖器瘻、腔瘻、肺塞栓症、塞栓症 各2例 (0.6%)

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用:69例 (22.3%)

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用 (2例以上)

末梢性感覚ニューロパチー8例 (2.6%)、末梢性ニューロパチー、女性生殖器瘻 各6例 (1.9%)、貧血、過敏症 各4例 (1.3%)、好中球減少症、薬物過敏症、注入に伴う反応、腔出血 各3例 (1.0%)、血小板減少症、悪心、疲労、好中球数減少、蛋白尿、尿生殖器瘻、腔瘻 各2例 (0.6%)

死亡に至った副作用:4例 (1.3%)

肺敗血症、塞栓症、大腸穿孔、女性生殖器瘻 各1例 (0.3%)

MedDRA/J v24.0(データカットオフ日:2021年5月3日)

■ 主な副作用 (いずれかの投与群で発現率5%以上)

例数(%)

	キイトルーダ®併用群 (307例)		プラセボ併用群 (309例)	
	全Grade	Grade 3-5	全Grade	Grade 3-5
副作用発現例	298(97.1)	210(68.4)	300(97.1)	198(64.1)
皮膚および皮下組織障害	203(66.1)	14(4.6)	195(63.1)	1(0.3)
脱毛症	171(55.7)	0	172(55.7)	0
発疹	33(10.7)	3(1.0)	27(8.7)	1(0.3)
そう痒症	29(9.4)	2(0.7)	17(5.5)	0
斑状丘疹状皮疹	17(5.5)	6(2.0)	8(2.6)	0
胃腸障害	196(63.8)	28(9.1)	193(62.5)	20(6.5)
悪心	104(33.9)	3(1.0)	120(38.8)	4(1.3)
下痢	76(24.8)	5(1.6)	58(18.8)	5(1.6)
嘔吐	63(20.5)	5(1.6)	66(21.4)	3(1.0)
便秘	49(16.0)	1(0.3)	49(15.9)	1(0.3)
口内炎	20(6.5)	1(0.3)	15(4.9)	0
腹痛	15(4.9)	0	19(6.1)	1(0.3)
血液およびリンパ系障害	194(63.2)	118(38.4)	184(59.5)	103(33.3)
貧血	149(48.5)	76(24.8)	132(42.7)	65(21.0)
好中球減少症	68(22.1)	37(12.1)	57(18.4)	29(9.4)
血小板減少症	55(17.9)	21(6.8)	58(18.8)	12(3.9)
白血球減少症	38(12.4)	14(4.6)	31(10.0)	7(2.3)
発熱性好中球減少症	21(6.8)	21(6.8)	13(4.2)	13(4.2)
神経系障害	183(59.6)	18(5.9)	187(60.5)	23(7.4)
末梢性ニューロパチー	75(24.4)	8(2.6)	76(24.6)	9(2.9)
末梢性感覚ニューロパチー	69(22.5)	3(1.0)	78(25.2)	6(1.9)
錯感覚	26(8.5)	0	24(7.8)	2(0.6)
頭痛	15(4.9)	1(0.3)	19(6.1)	0
味覚不全	12(3.9)	0	19(6.1)	0
臨床検査	145(47.2)	75(24.4)	127(41.1)	61(19.7)
好中球数減少	56(18.2)	40(13.0)	47(15.2)	26(8.4)
血小板数減少	49(16.0)	21(6.8)	40(12.9)	14(4.5)
白血球数減少	37(12.1)	21(6.8)	21(6.8)	12(3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31(10.1)	10(3.3)	23(7.4)	5(1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22(7.2)	8(2.6)	16(5.2)	1(0.3)
体重減少	17(5.5)	6(2.0)	15(4.9)	2(0.6)
血中クレアチニン増加	16(5.2)	0	13(4.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	137(44.6)	15(4.9)	151(48.9)	20(6.5)
疲労	70(22.8)	8(2.6)	77(24.9)	13(4.2)
無力症	51(16.6)	5(1.6)	56(18.1)	4(1.3)
粘膜の炎症	20(6.5)	2(0.7)	9(2.9)	1(0.3)
発熱	16(5.2)	0	9(2.9)	0

MedDRA/J v24.0、GradeはCTCAE v4.0(データカットオフ日:2021年5月3日)

KEYNOTE-826試験 全体集団 副作用(続き)

■ 主な副作用(いずれかの投与群で発現率5%以上)(続き)

例数(%)

	キイトルーダ®併用群 (307例)		プラセボ併用群 (309例)	
	全Grade	Grade 3-5	全Grade	Grade 3-5
筋骨格系および結合組織障害	118(38.4)	5(1.6)	114(36.9)	8(2.6)
筋肉痛	53(17.3)	2(0.7)	53(17.2)	3(1.0)
関節痛	53(17.3)	1(0.3)	57(18.4)	3(1.0)
四肢痛	17(5.5)	1(0.3)	11(3.6)	0
代謝および栄養障害	80(26.1)	14(4.6)	59(19.1)	9(2.9)
食欲減退	45(14.7)	4(1.3)	33(10.7)	1(0.3)
内分泌障害	73(23.8)	10(3.3)	33(10.7)	2(0.6)
甲状腺機能低下症	52(16.9)	3(1.0)	25(8.1)	1(0.3)
甲状腺機能亢進症	19(6.2)	0	7(2.3)	1(0.3)
血管障害	65(21.2)	22(7.2)	69(22.3)	27(8.7)
高血圧	54(17.6)	20(6.5)	55(17.8)	23(7.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	58(18.9)	3(1.0)	59(19.1)	5(1.6)
鼻出血	26(8.5)	1(0.3)	36(11.7)	1(0.3)
腎および尿路障害	56(18.2)	13(4.2)	36(11.7)	9(2.9)
蛋白尿	38(12.4)	6(2.0)	22(7.1)	3(1.0)
感染症および寄生虫症	45(14.7)	15(4.9)	40(12.9)	15(4.9)
尿路感染	16(5.2)	5(1.6)	12(3.9)	6(1.9)
傷害、中毒および処置合併症	20(6.5)	2(0.7)	14(4.5)	2(0.6)
注入に伴う反応	16(5.2)	2(0.7)	13(4.2)	2(0.6)

MedDRA/J v24.0、GradeはCTCAE v4.0(データカットオフ日:2021年5月3日)

KEYNOTE-826試験

全体集団 免疫関連など特に注目すべき有害事象

免疫関連など特に注目すべき有害事象※ (APaT集団)

副次評価項目

※カテゴリ別で集計例数(%)

	キイトルーダ®併用群 (307例)		プラセボ併用群 (309例)	
	全Grade	Grade 3-5	全Grade	Grade 3-5
免疫関連など特に注目すべき有害事象発現例	126(41.0)	41(13.4)	82(26.5)	16(5.2)
甲状腺機能低下症	56(18.2)	4(1.3)	28(9.1)	1(0.3)
Infusion reaction	41(13.4)	7(2.3)	39(12.6)	7(2.3)
甲状腺機能亢進症	23(7.5)	0	9(2.9)	1(0.3)
大腸炎	16(5.2)	5(1.6)	5(1.6)	5(1.6)
重度の皮膚反応	14(4.6)	12(3.9)	1(0.3)	1(0.3)
甲状腺炎	11(3.6)	2(0.7)	1(0.3)	0
肺臓炎	6(2.0)	1(0.3)	1(0.3)	0
肝炎	5(1.6)	4(1.3)	1(0.3)	1(0.3)
副腎機能不全	4(1.3)	3(1.0)	0	0
膵炎	3(1.0)	2(0.7)	1(0.3)	0
筋炎	2(0.7)	1(0.3)	0	0
1型糖尿病	2(0.7)	2(0.7)	0	0
血管炎	2(0.7)	0	0	0
硬化性胆管炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0
脳炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0
下垂体炎	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0
心筋炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0
腎炎	1(0.3)	0	0	0

MedDRA/J v24.0、GradeはCTCAE v4.0(データカットオフ日:2021年5月3日)

KEYNOTE-826試験の「免疫関連など特に注目すべき有害事象」は、承認時評価資料から掲載しており、事前に規定した免疫関連の有害事象及びInfusion reactionsを集計したものです。

p.25の「注意を要する有害事象の発現状況」の「KEYNOTE-826試験における発現状況」は適正使用ガイド(掲載時点における医薬品リスク管理計画で用いられている集計方法)から掲載しています。

集計方法が異なることから、両者間で発現例数が一致しない事象があります。

KEYNOTE-826試験 日本人集団 副作用

主な副作用 (APaT集団)

■ キイトルーダ®併用群 (35例)

副作用:35例 (100%)

副作用 (発現率30%以上)

脱毛症31例 (88.6%)、好中球数減少25例 (71.4%)、貧血21例 (60.0%)、末梢性感覚ニューロパチー20例 (57.1%)、白血球数減少19例 (54.3%)、便秘、悪心、血小板数減少 各13例 (37.1%)

重篤な副作用:9例 (25.7%)

発熱性好中球減少症2例 (5.7%)、膿瘍、副腎機能不全、自己免疫性肝炎、蜂巣炎、免疫性肝炎、心筋炎、筋炎、斑状丘疹状皮疹、敗血症、尿路感染 各1例 (2.9%)

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用:11例 (31.4%)

斑状丘疹状皮疹2例 (5.7%)、貧血、心筋炎、免疫性腸炎、悪心、嘔吐、倦怠感、自己免疫性肝炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、蛋白尿 各1例 (2.9%)

死亡に至った副作用:認められなかった

MedDRA/J v24.0 (データカットオフ日:2021年5月3日)

■ プラセボ併用群 (22例)

副作用:22例 (100%)

副作用 (発現率30%以上)

末梢性感覚ニューロパチー、脱毛症 各17例 (77.3%)、好中球数減少16例 (72.7%)、悪心13例 (59.1%)、貧血、高血圧 各11例 (50.0%)、白血球数減少、関節痛 各10例 (45.5%)、血小板数減少8例 (36.4%)

重篤な副作用:7例 (31.8%)

急性B型肝炎、貧血、気管支炎、食欲減退、鼻出血、女性生殖器瘻、過敏症、感染、倦怠感、発熱、女性外陰部潰瘍 各1例 (4.5%)

いずれかの治験薬の投与中止に至った副作用:5例 (22.7%)

過敏症、注入に伴う反応、血小板数減少、末梢性感覚ニューロパチー、蛋白尿、女性生殖器瘻、女性外陰部潰瘍 各1例 (4.5%)

死亡に至った副作用:認められなかった

MedDRA/J v24.0 (データカットオフ日:2021年5月3日)

■ 主な副作用 (いずれかの投与群で発現率5%以上)

例数(%)

副作用発現例	キイトルーダ®併用群 (35例)		プラセボ併用群 (22例)	
	全Grade	Grade 3-5	全Grade	Grade 3-5
副作用発現例	35(100.0)	31(88.6)	22(100.0)	22(100.0)
皮膚および皮下組織障害	34(97.1)	3(8.6)	19(86.4)	0
脱毛症	31(88.6)	0	17(77.3)	0
斑状丘疹状皮疹	7(20.0)	2(5.7)	1(4.5)	0
発疹	5(14.3)	0	3(13.6)	0
皮膚乾燥	3(8.6)	0	0	0
蕁麻疹	1(2.9)	0	2(9.1)	0
神経系障害	31(88.6)	0	20(90.9)	1(4.5)
末梢性感覚ニューロパチー	20(57.1)	0	17(77.3)	1(4.5)
末梢性ニューロパチー	9(25.7)	0	3(13.6)	0
味覚不全	5(14.3)	0	5(22.7)	0
末梢性運動ニューロパチー	3(8.6)	0	2(9.1)	0
頭痛	3(8.6)	0	0	0
味覚障害	2(5.7)	0	0	0
臨床検査	30(85.7)	25(71.4)	18(81.8)	17(77.3)
好中球数減少	25(71.4)	21(60.0)	16(72.7)	13(59.1)
白血球数減少	19(54.3)	12(34.3)	10(45.5)	7(31.8)
血小板数減少	13(37.1)	4(11.4)	8(36.4)	1(4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6(17.1)	3(8.6)	6(27.3)	2(9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(11.4)	1(2.9)	6(27.3)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(8.6)	1(2.9)	3(13.6)	3(13.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(8.6)	0	2(9.1)	0
リンパ球数減少	2(5.7)	1(2.9)	0	0
血中クレアチニン増加	2(5.7)	0	2(9.1)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2(5.7)	0	0	0
体重減少	0	0	2(9.1)	0
胃腸障害	27(77.1)	0	16(72.7)	0
悪心	13(37.1)	0	13(59.1)	0
便秘	13(37.1)	0	4(18.2)	0
口内炎	10(28.6)	0	2(9.1)	0
嘔吐	6(17.1)	0	2(9.1)	0
下痢	6(17.1)	0	2(9.1)	0
肛門出血	2(5.7)	0	0	0
歯肉出血	2(5.7)	0	0	0

MedDRA/J v24.0, GradeはCTCAE v4.0(データカットオフ日:2021年5月3日)

KEYNOTE-826試験 日本人集団 副作用(続き)

■ 主な副作用(いずれかの投与群で発現率5%以上)(続き)

例数(%)

	キイトルーダ®併用群 (35例)		プラセボ併用群 (22例)	
	全Grade	Grade 3-5	全Grade	Grade 3-5
血液およびリンパ系障害	23(65.7)	14(40.0)	11(50.0)	5(22.7)
貧血	21(60.0)	13(37.1)	11(50.0)	5(22.7)
発熱性好中球減少症	2(5.7)	2(5.7)	1(4.5)	1(4.5)
筋骨格系および結合組織障害	16(45.7)	0	11(50.0)	0
関節痛	10(28.6)	0	10(45.5)	0
筋肉痛	5(14.3)	0	6(27.3)	0
感染症および寄生虫症	11(31.4)	4(11.4)	5(22.7)	3(13.6)
蜂巣炎	2(5.7)	1(2.9)	0	0
尿路感染	2(5.7)	1(2.9)	0	0
上気道感染	2(5.7)	0	0	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	11(31.4)	0	12(54.5)	0
倦怠感	5(14.3)	0	4(18.2)	0
疲労	5(14.3)	0	4(18.2)	0
発熱	2(5.7)	0	3(13.6)	0
粘膜の炎症	0	0	2(9.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10(28.6)	0	5(22.7)	1(4.5)
鼻出血	6(17.1)	0	4(18.2)	1(4.5)
発声障害	3(8.6)	0	0	0
内分泌障害	9(25.7)	2(5.7)	1(4.5)	0
甲状腺機能亢進症	4(11.4)	0	0	0
甲状腺炎	3(8.6)	1(2.9)	0	0
甲状腺機能低下症	3(8.6)	0	1(4.5)	0
腎および尿路障害	8(22.9)	1(2.9)	4(18.2)	1(4.5)
蛋白尿	8(22.9)	1(2.9)	4(18.2)	1(4.5)
代謝および栄養障害	7(20.0)	1(2.9)	4(18.2)	1(4.5)
食欲減退	5(14.3)	0	2(9.1)	1(4.5)
血管障害	7(20.0)	0	12(54.5)	5(22.7)
高血圧	5(14.3)	0	11(50.0)	5(22.7)
血管痛	0	0	2(9.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	4(11.4)	0	2(9.1)	1(4.5)
注入に伴う反応	4(11.4)	0	2(9.1)	1(4.5)
免疫系障害	1(2.9)	0	2(9.1)	1(4.5)
過敏症	1(2.9)	0	2(9.1)	1(4.5)

MedDRA/J v24.0、GradeはCTCAE v4.0(データカットオフ日:2021年5月3日)

KEYNOTE-826試験

日本人集団 免疫関連など特に注目すべき有害事象

免疫関連など特に注目すべき有害事象※ (APaT集団)

※カテゴリー別で集計
例数(%)

	キイトルーダ®併用群 (35例)		プラセボ併用群 (22例)	
	全Grade	Grade 3-5	全Grade	Grade 3-5
免疫関連など特に注目すべき有害事象発現例	15(42.9)	5(14.3)	5(22.7)	2(9.1)
Infusion reaction	5(14.3)	0	4(18.2)	2(9.1)
甲状腺機能亢進症	4(11.4)	0	0	0
甲状腺機能低下症	3(8.6)	0	1(4.5)	0
甲状腺炎	3(8.6)	1(2.9)	0	0
重度の皮膚反応	3(8.6)	3(8.6)	0	0
大腸炎	2(5.7)	0	0	0
肝炎	2(5.7)	2(5.7)	0	0
血管炎	2(5.7)	0	0	0
副腎機能不全	1(2.9)	1(2.9)	0	0
心筋炎	1(2.9)	1(2.9)	0	0
筋炎	1(2.9)	0	0	0

MedDRA/J v24.0, GradeはCTCAE v4.0(データカットオフ日:2021年5月3日)

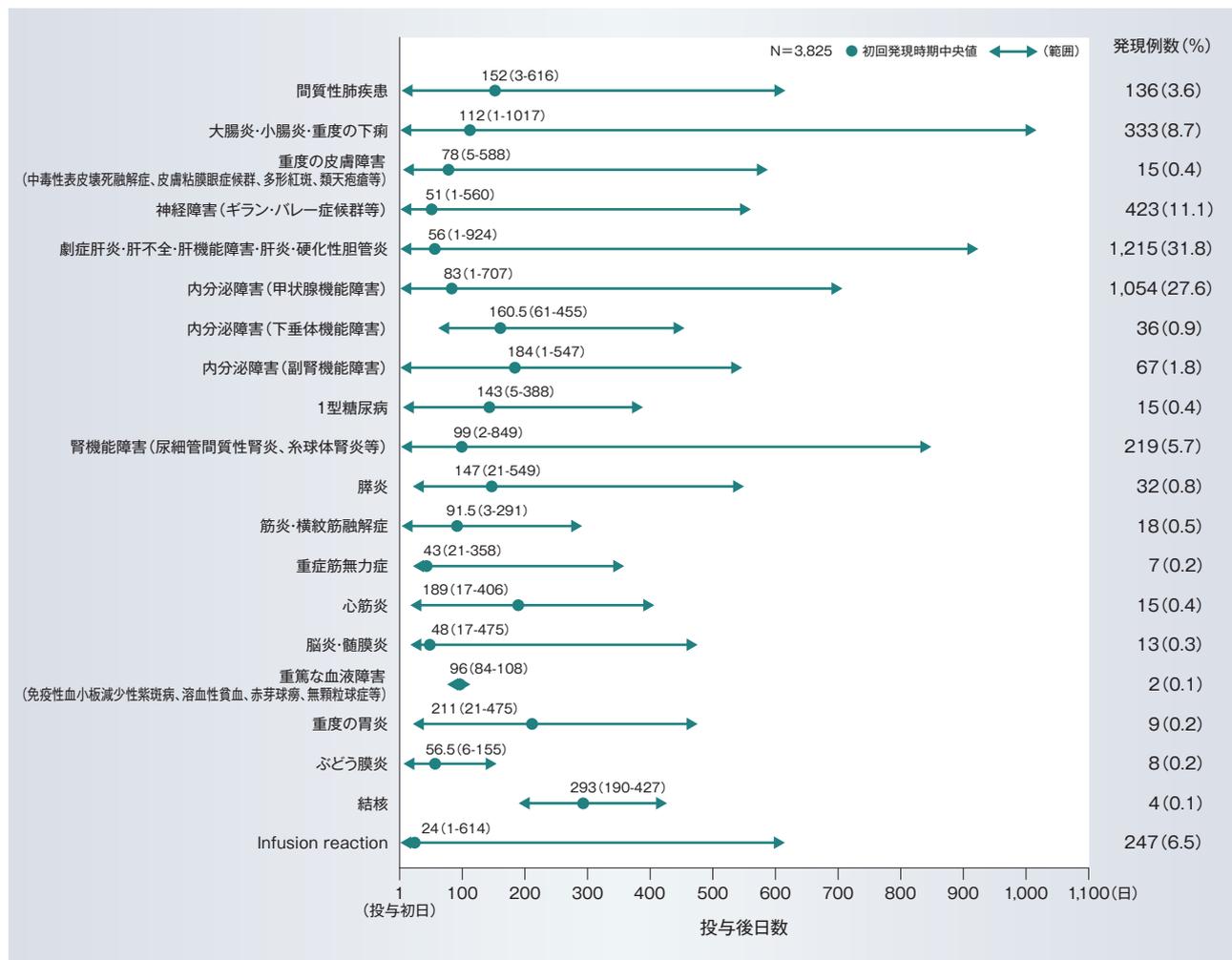
KEYNOTE-826試験の「免疫関連など特に注目すべき有害事象」は承認時評価資料から掲載しており、事前に規定した免疫関連の有害事象及びInfusion reactionsを集計したものです。

注意を要する有害事象の発現状況

[併用投与時の発現時期の目安 / KEYNOTE-826試験における発現状況]

キイトルーダ®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。副作用はどの時期でも起こりえる可能性があり、また、キイトルーダ®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、キイトルーダ®投与終了後も観察を十分に行うこと。

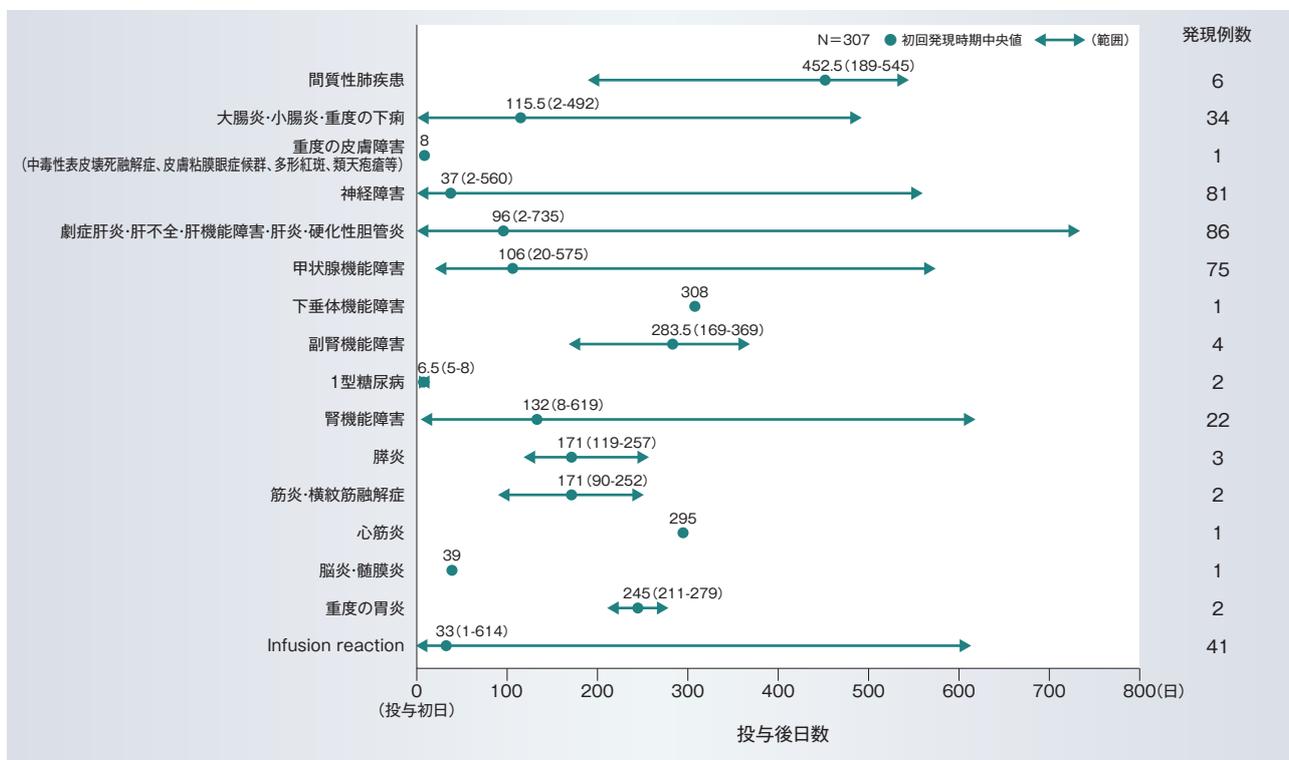
併用投与時の発現時期の目安



データは、キイトルーダ®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

キイトルーダ®適正使用ガイド

KEYNOTE-826試験における発現状況



キイトルーダ®適正使用ガイドより作図

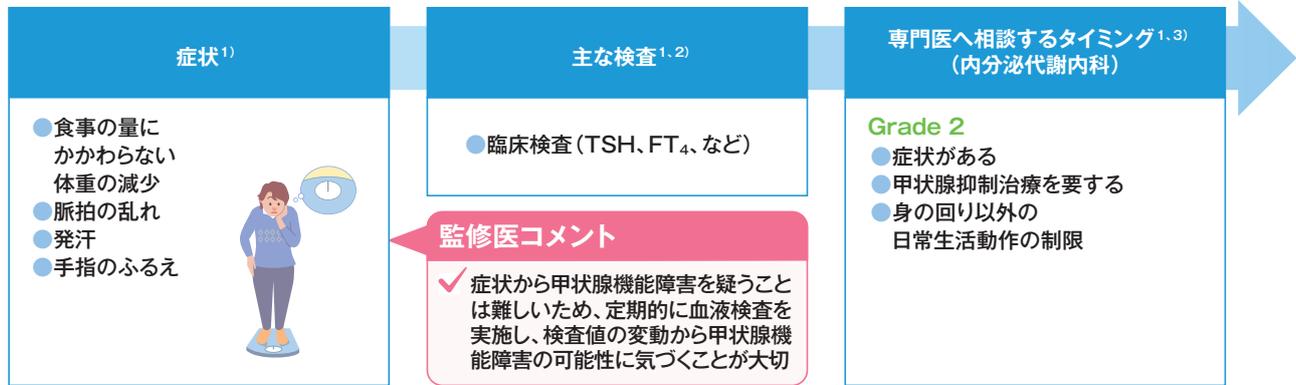
「KEYNOTE-826試験における発現状況」は適正使用ガイド(掲載時点における医薬品リスク管理計画で用いられている集計方法)から掲載しています。p.19のKEYNOTE-826試験の「免疫関連など特に注目すべき有害事象」は、承認時評価資料から掲載しており、事前に規定した免疫関連の有害事象及びInfusion reactionsを集計したものです。集計方法が異なることから、両者間で発現例数が一致しない事象があります。

キイトルーダ®の副作用に対する対処法 甲状腺機能障害

KEYNOTE-826
キイトルーダ®併用投与307例
最初に発現するまでの
日数中央値[範囲]:106[20-575]
発現例数:75

キイトルーダ®適正使用ガイド

〈甲状腺中毒症*〉症状・主な検査・専門医への相談時期

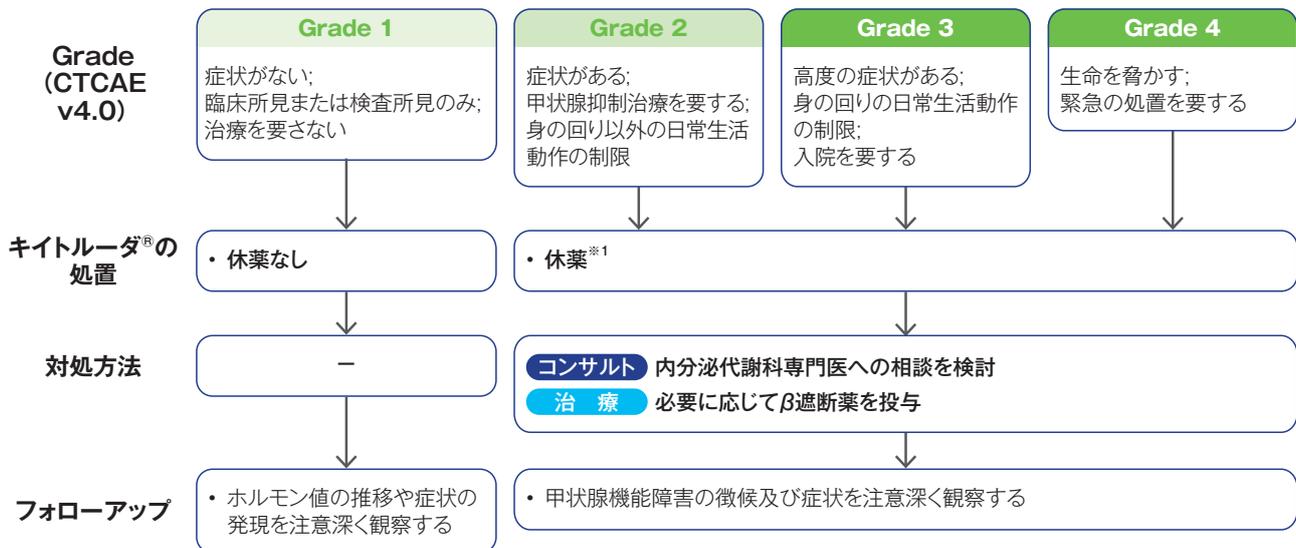


GradeはCTCAE v4.0

*: 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⁴⁾。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、キイトルーダ®の投与においても報告されている^{5,6)}。

Grade別の対処³⁾

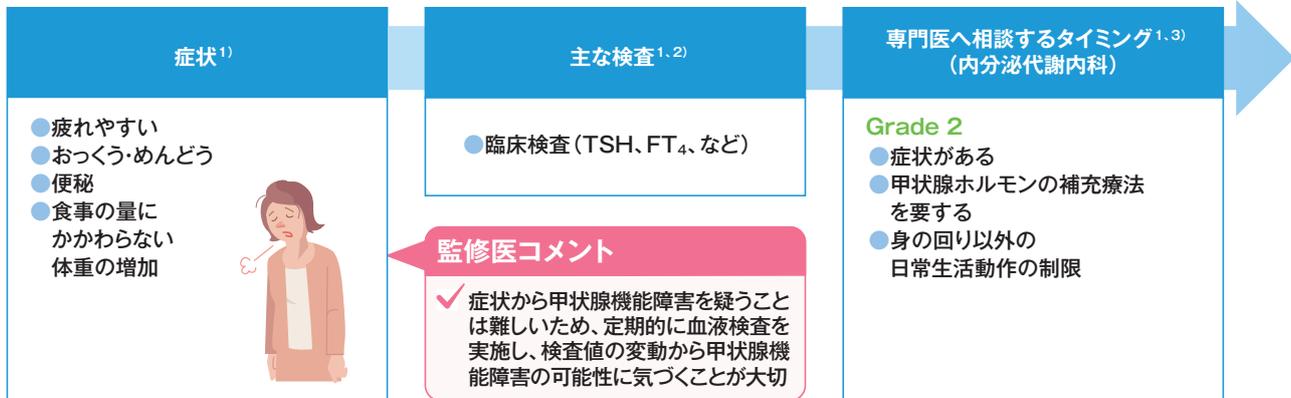
キイトルーダ®の投与により、甲状腺中毒症が発症した場合には、以下を参考に対処します。



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。

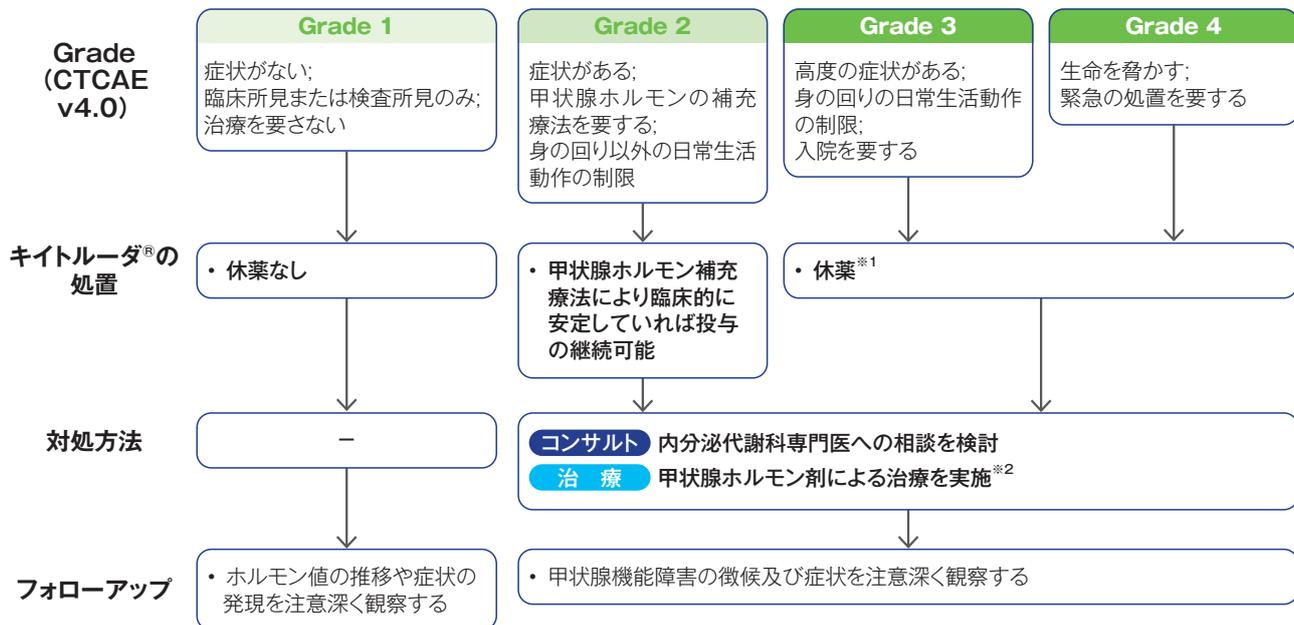
〈甲状腺機能低下症〉症状・主な検査・専門医への相談時期



GradeはCTCAE v4.0

Grade別の対処³⁾

キイトルーダ[®]の投与により、甲状腺機能低下症が発症した場合には、以下を参考に対処します。



※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：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。

監修医コメント

- ✓ 無症状で検査値の異常だけを呈する場合があります。
- ✓ 内分泌機能検査 (TSH、FT₄など) を定期的に実施し、症状を注意深く観察してください。

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) Brahmer JR, et al. *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1714-1768

[著者にMSD社より研究費、コンサルタント料等を受領しているものが含まれる。]

3) キイトルーダ[®]適正使用ガイド

4) 日本甲状腺学会、甲状腺専門医ガイドブック改訂第2版、診断と治療社(2018)

5) de Filette J, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(11): 4431-4439

[著者にMSD社より謝金等を受領しているものが含まれる。]

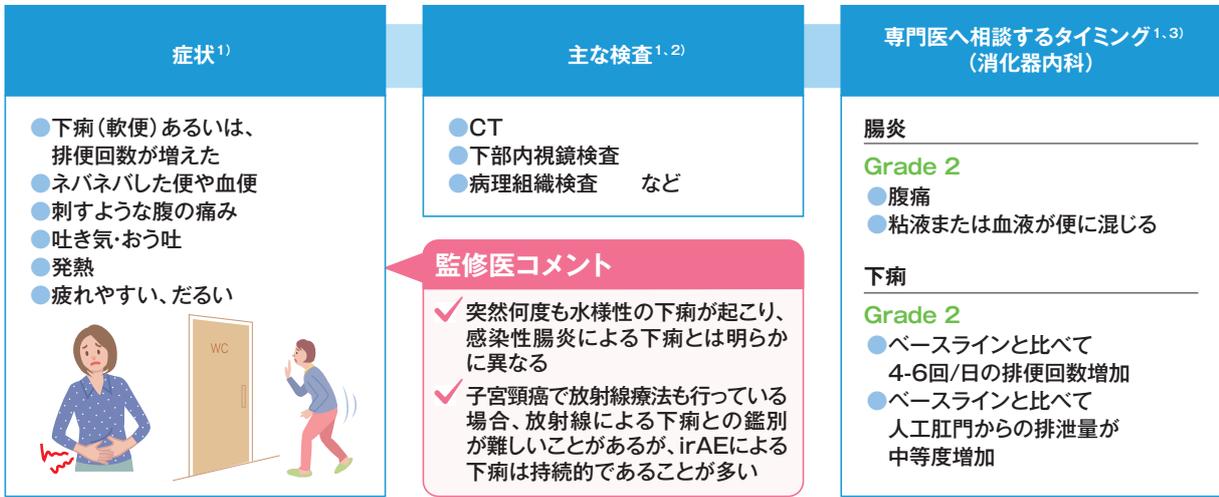
6) Osorio JC, et al. *Ann Oncol* 2017; 28(3): 583-589

[本研究はMSD社の資金提供により行われたKEYNOTE-001試験に登録された一部の患者を対象としており、MSD社よりコンサルタント料等を受領しているものが含まれる。]

キイトルーダ®の副作用に対する対処法 大腸炎・小腸炎・重度の下痢

KEYNOTE-826
キイトルーダ®併用投与307例
最初に発現するまでの
日数中央値[範囲]:115.5[2-492]
発現例数:34
キイトルーダ®適正使用ガイド

症状・主な検査・専門医への相談時期



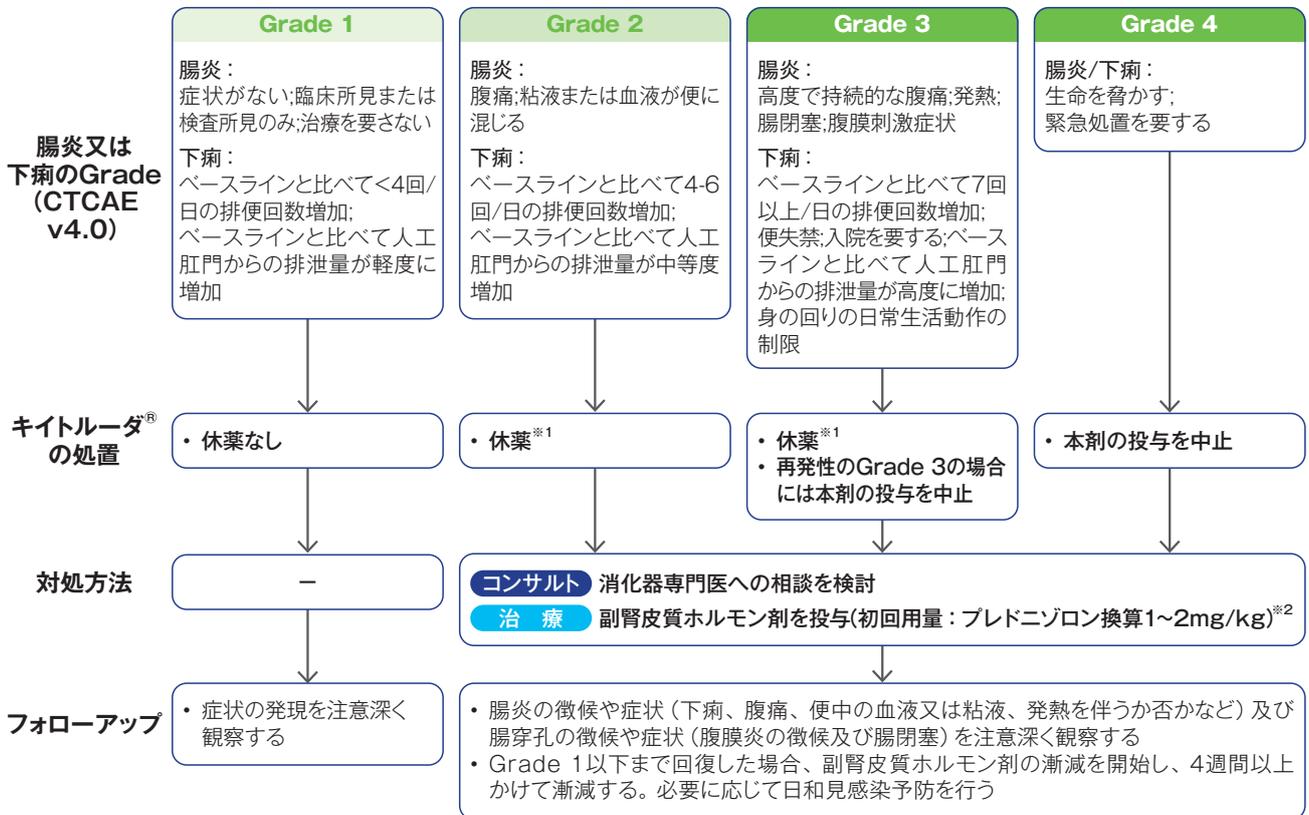
監修医コメント

- ✓ 突然何度も水様性の下痢が起こり、感染性腸炎による下痢とは明らかに異なる
- ✓ 子宮頸癌で放射線療法も行っている場合、放射線による下痢との鑑別が難しいことがあるが、irAEによる下痢は持続的であることが多い

GradeはCTCAE v4.0

Grade別の対処³⁾

大腸炎・小腸炎・重度の下痢では経口的又は経静脈的に、十分量の水分と電解質を補充します。



※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、48~72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、ベドリスマブ*など。インフリキシマブの効能又は効果はp.33を参照)[Brahmer JR, et al.: J Clin Oncol. 36: 1714, 2018]。[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、保険未収載です。]

*ベドリスマブの主な効能又は効果は次のとおりです。 **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)

監修医コメント

- ✓ 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います。
- ✓ 免疫チェックポイント阻害剤による下痢は、他の抗がん剤や分子標的薬による下痢とは対処法が異なります。ロペラミドなどの止痢薬で対処すると、適切な治療開始が遅れ、重症化することがあるので注意してください。
- ✓ 「下痢」「血便」などの症状は、放射線による早期・晩期障害と、キイトルーダ®によるirAEのいずれでも生じ得ます。早めに専門医に相談し、ステロイド投与をして、ステロイドが効けばirAEと判断がつくこともあります。

【参考】放射線性腸炎の症状・検査・治療⁴⁾

症状	主な検査	主な治療
早期障害 <ul style="list-style-type: none"> ● 頻便 ● 下痢 ● 肛門痛 晩期障害 <ul style="list-style-type: none"> ● 血便 ● 排便障害 ● 肛門痛 ● 狭窄による腸閉塞・瘻孔・穿孔 	内視鏡 CT・MRIなど	早期障害 <ul style="list-style-type: none"> ● 排便コントロールの対症療法 晩期障害 <ul style="list-style-type: none"> ● 注腸療法 ● ホルマリン固定術 ● 内視鏡止血術 ● 高圧酸素療法 ● 外科手術 など

✓ この時期の内視鏡による直接観察では出血源や病変を確認できないことがある

参考：放射線性障害とirAEの比較

	晩期（慢性）放射線性直腸炎	irAE大腸炎
内視鏡画像	 <p>青白い脆弱な組織が認められる。重度では多発性の毛細血管拡張を認めるのが一般的である⁵⁾。</p> <p>Dalsania RM, et al. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2021; 41: 147-157. Reprinted with permission. © 2021 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.</p>	 <p>びらんと血管透見の消失を認める⁷⁾。</p>
特徴	粘膜萎縮、粘膜脆弱性、毛細血管拡張、潰瘍及び壊死 ⁶⁾ など	血管透見の消失、顆粒状粘膜、発赤、粘液付着、浮腫性粘膜、びらん、潰瘍 ⁸⁾ など

※画像は一例であり、必ずしもこのような所見を呈するとは限りません。

- ✓ 放射線による早期障害の発症時期は、照射中から発症し照射終了後2～3週間で改善されることが多いとされています⁴⁾。

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) Brahmer JR et al. *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1714-1768
3) キイトルーダ®適正使用ガイド
4) 千野晶子 他. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2010; 52: 1381-1392

5) Dalsania RM et al. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2021; 41, 147-157
6) Lee J et al. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48: 988-994
7) Cheung VTF et al. *Br J Cancer* 2020; 123: 207-215
8) 梁井俊一 他. 日本大腸肛門病学会誌2021; 74: 599-605

キイトルーダ®の副作用に対する対処法 重度の皮膚障害

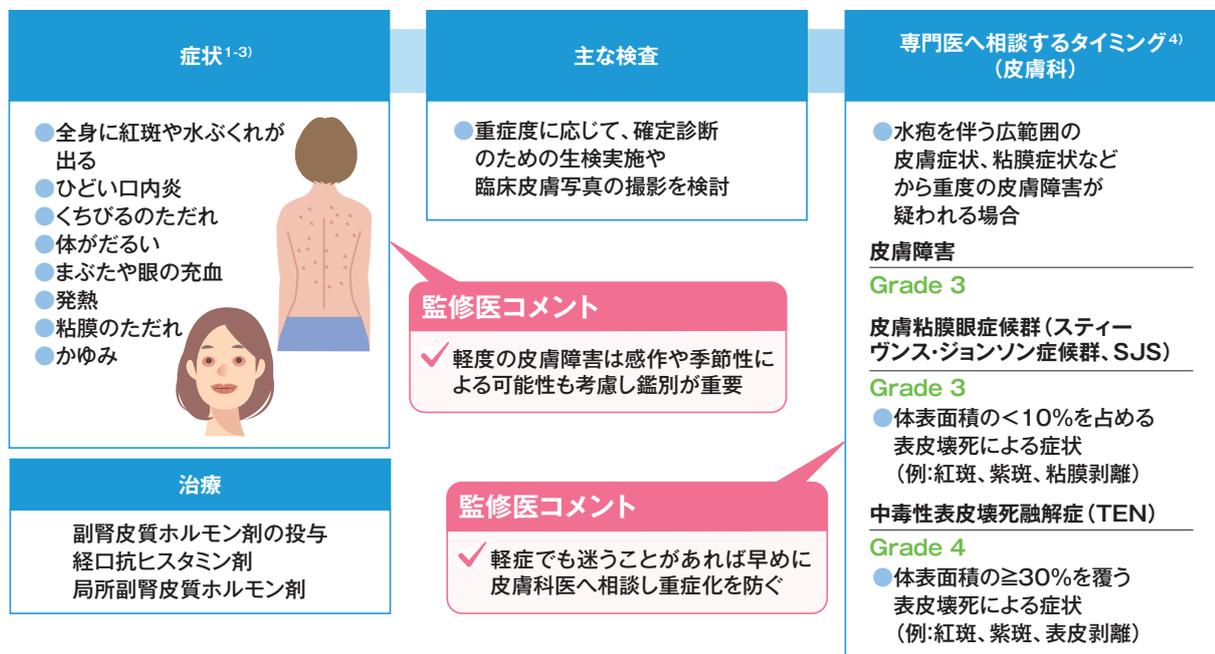
KEYNOTE-826
キイトルーダ®併用投与307例

最初に発現するまでの
日数中央値[範囲]:8[8-8]

発現例数:1

キイトルーダ®適正使用ガイド

症状・主な検査・専門医への相談時期



GradeはCTCAE v4.0

■ 参考

多形紅斑⁵⁾



類天疱瘡⁵⁾

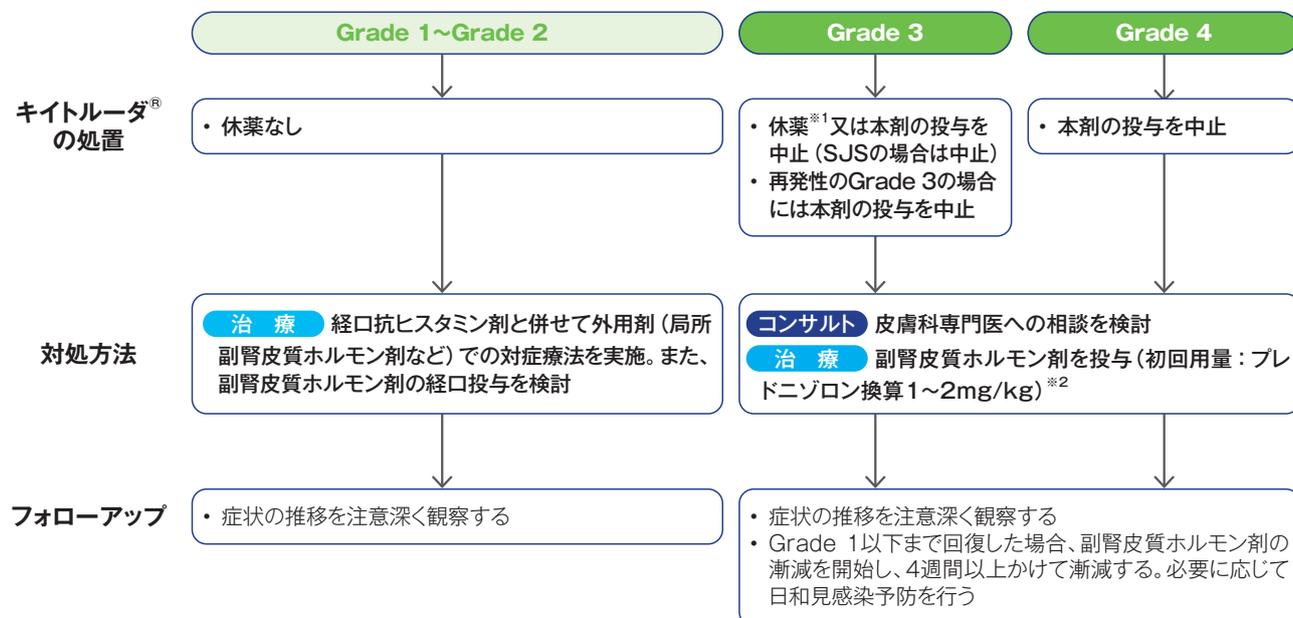


※画像は一例であり、必ずしもこのような所見を呈するとは限りません。

© Diepgen TL, Yihune G et al. Dermatology Online Atlas(www.dermis.net).Reprinted with permission.

Grade別の対処⁴⁾

キイトルーダ[®]の投与により、重度の皮膚障害が発症した場合には、以下を参考に対処します。



※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 [Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018, 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。]

監修医コメント

- ✓ 皮膚障害を発現した場合、通常診療で処方されるステロイド軟膏で対処できる症状や程度であれば担当医が対応することもあります。それ以上の症状は皮膚科に相談するのがよいと考えます。

1) 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会. 日皮会誌 2016; 126(9): 1637-1685
 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) 難病情報センター「類天疱瘡」
 4) キイトルーダ[®]適正使用ガイド
 5) © Diepgen TL, Yihune G et al.: *Dermatology Online Atlas* (www.dermis.net). Reprinted with permission.

キイトルーダ®の副作用に対する対処法 間質性肺疾患

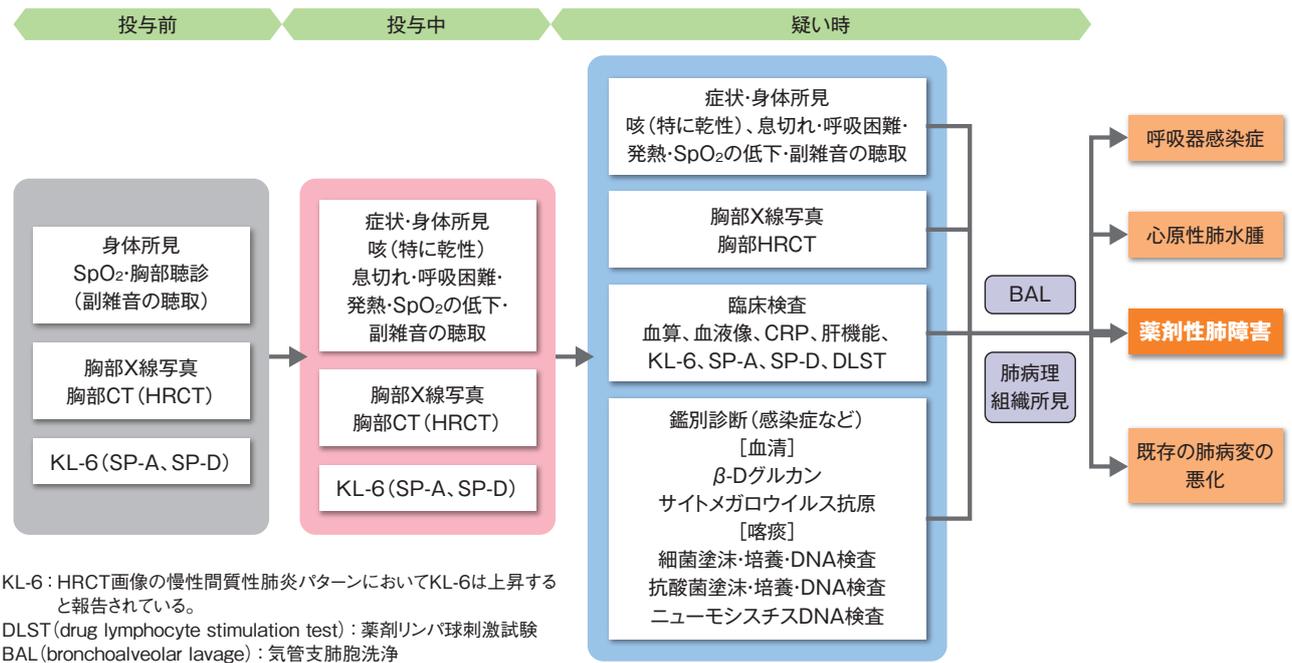
KEYNOTE-826
キイトルーダ®併用投与307例
最初に発現するまでの日数中央値[範囲]:452.5[189-545]
発現例数:6

キイトルーダ®適正使用ガイド

症状・主な検査・専門医への相談時期



【参考】薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート²⁾



監修医コメント

- ✓ 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。
- ✓ 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。
- ✓ 止まらない咳が出るようになると、症状は急速に悪化します。間質性肺炎の早期発見は難しいですが、重篤化すると危険なので細心の注意を払う必要があります。

Grade別の対処⁴⁾

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ます。

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する必要があります。



- *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日間連日投与するパルス療法を検討し、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、追加で免疫抑制剤の投与を検討する(インフリキシマブ*など)[Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018]。[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、いずれも保険未収載です。]
 *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。

1) Brahmer JR, et al. *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1714-1768
 2) 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)
 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) キイトルーダ®適正使用ガイド

*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

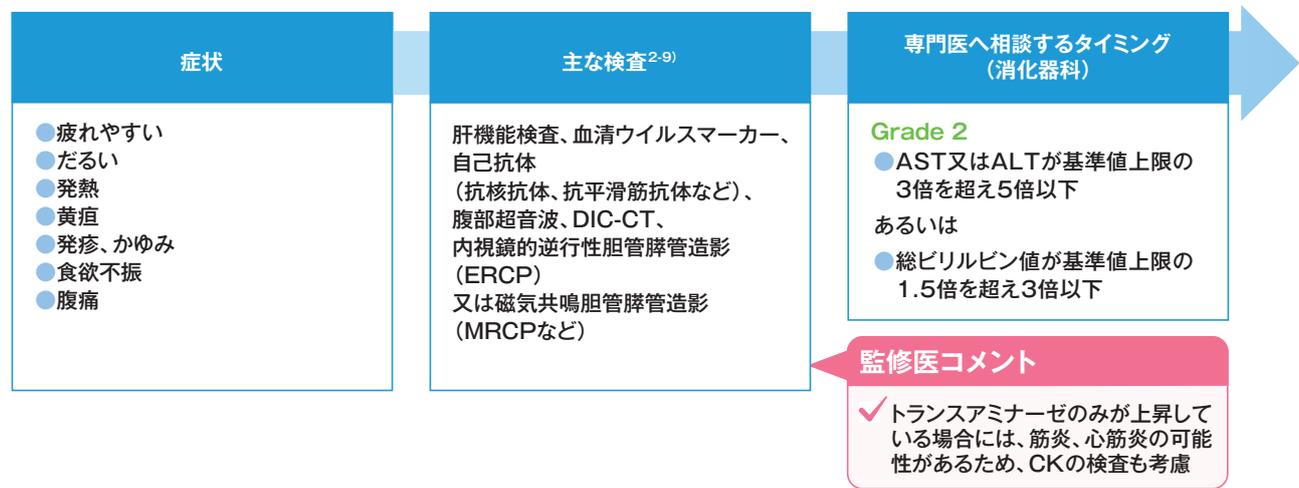
既存治療で効果不十分な下記疾患:

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)

キイトルーダ®の副作用に対する対処法 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・ 硬化性胆管炎

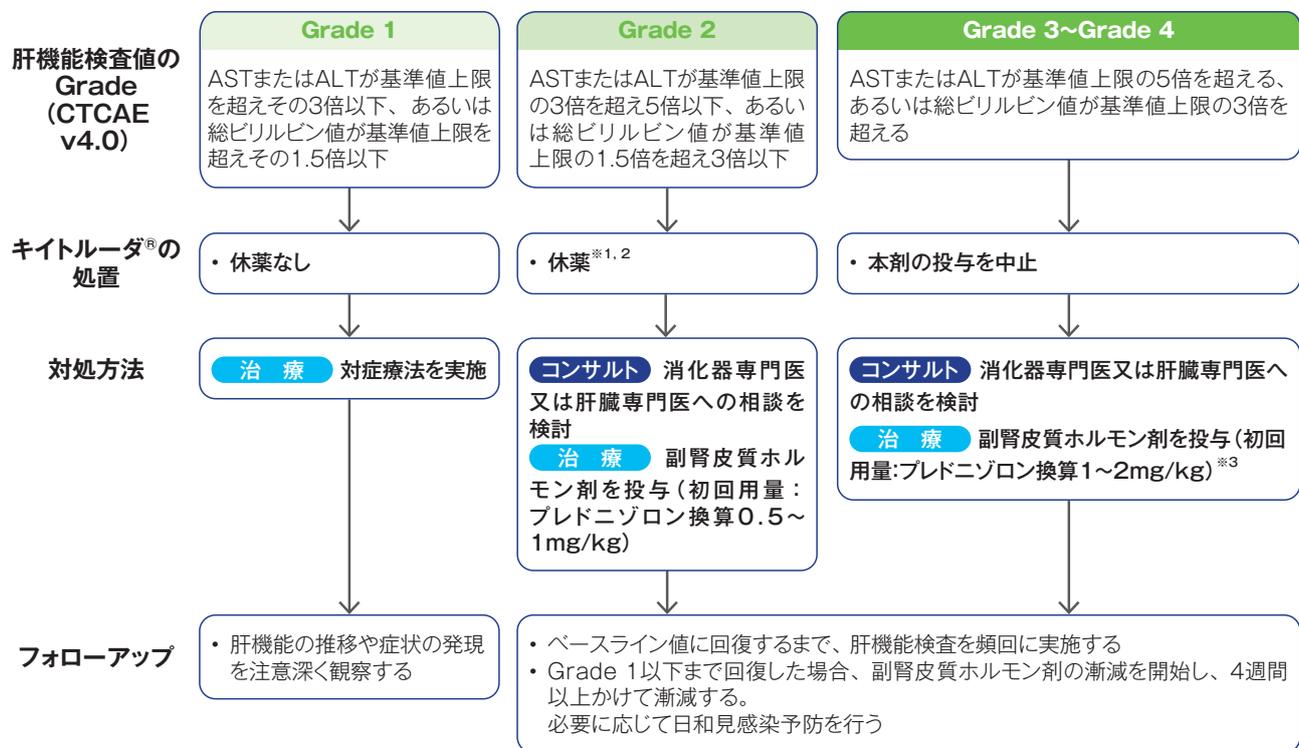
KEYNOTE-826
キイトルーダ®併用投与307例
最初に発現するまでの日数中央値[範囲]:96[2-735]
発現例数:86
キイトルーダ®適正使用ガイド

症状・主な検査・専門医への相談時期¹⁾



Grade別の対処¹⁾

キイトルーダ®の投与により、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎が発症した場合には、以下を参考に対処します。



※1: 肝転移がある患者では、AST(GOT)又はALT(GPT)が治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合、本剤の投与を中止する。

※2: 副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する。

※3: 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[Brahmer JR, et al.: *J Clin Oncol*. 36: 1714, 2018]。インフリキシマブは肝毒性を引き起こす可能性があるため、推奨しない。[キイトルーダ®投与後に発現した肝機能障害などに対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、保険未収載です。]

- 硬化性胆管炎では、一般的にウルソデオキシコール酸がALP及びγ-GTP低下のために使用されています。ALP・γ-GTPの値が十分低下しない場合、ベザフィブラート^{*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^{5,9)}。

監修医コメント

- ✓ 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。
- ✓ 薬物性肝障害は、民間薬や健康食品によって起こることもあり、服薬歴の問診が重要です¹⁰⁾。

*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

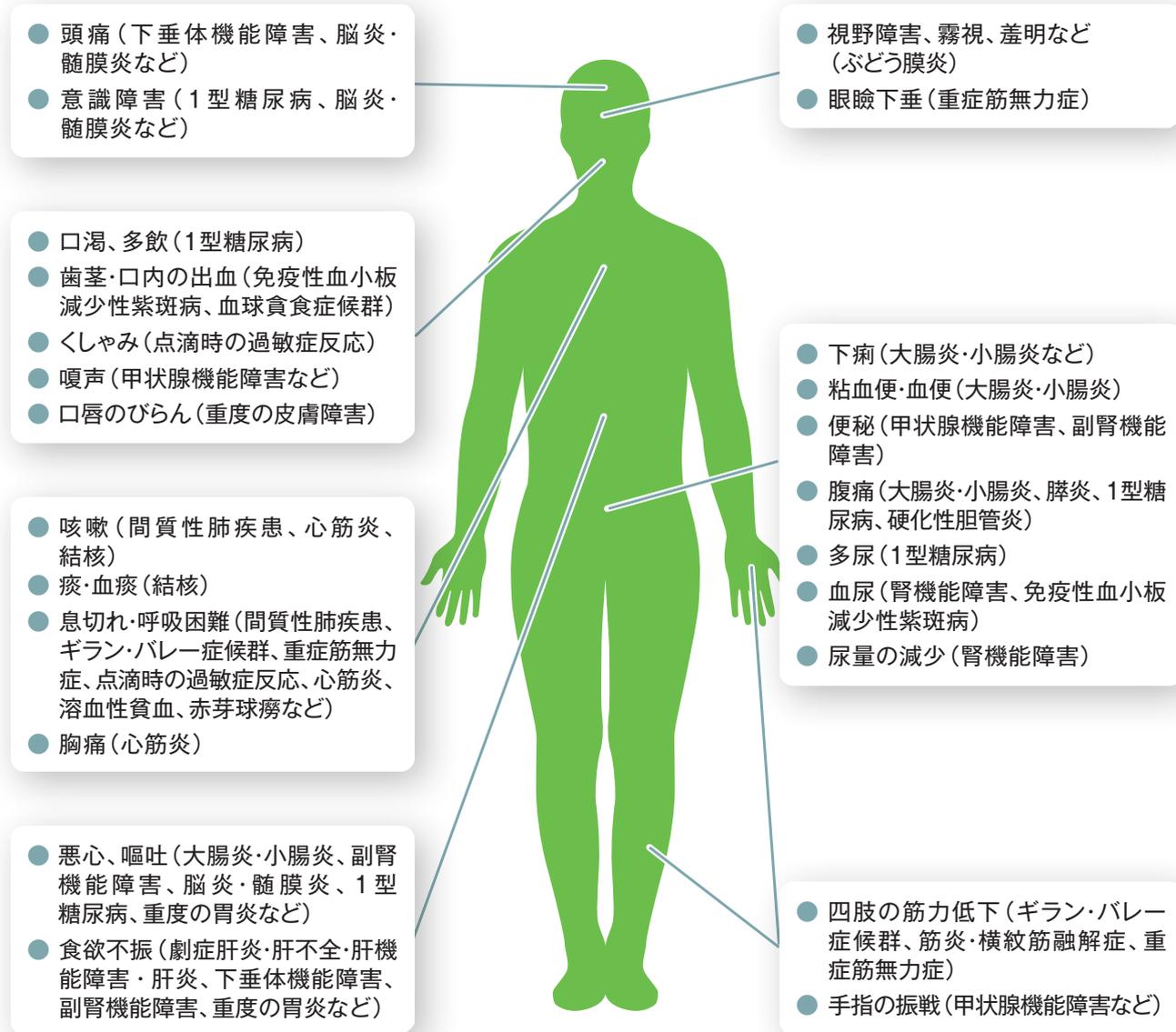
*3 ベザフィブラートの効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果 高脂血症（家族性含む）

1) キイトルーダ[®]適正使用ガイド
2) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害（肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患）」：平成20年4月（令和元年9月改定）
3) Haanen JBAG. et al.: *Ann Oncol.* 28: iv119, 2017
4) 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）
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）
6) Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018.
7) 厚生労働省 IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究班 厚生労働省難治性の肝胆道疾患に関する調査研究班 日本胆道学会
8) 「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012」胆道. 26: 59, 2012.
9) 難病情報センター「原発性硬化性胆管炎」
10) 滝川一, 日内会誌 2015; 104: 991-997

キイトルーダ[®]投与において注意を要する症状と免疫関連など特に注目すべき有害事象

キイトルーダ[®]投与において注意を要する症状と免疫関連など特に注目すべき有害事象



全身

- 発熱（間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎、腎機能障害、重度の皮膚障害、心筋炎、無顆粒球症、血球貪食症候群、結核など）
- 易疲労感・倦怠感（大腸炎・小腸炎、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎、甲状腺機能障害、副腎機能障害、結核など）
- 黄疸（劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、膵炎、溶血性貧血）
- 発疹などの皮膚症状（点滴時の過敏症反応、重度の皮膚障害、免疫性血小板減少性紫斑病、硬化性胆管炎、血球貪食症候群など）
- 体重の減少（副腎機能障害、1型糖尿病、結核など）
- 体重の増加（甲状腺機能障害、腎機能障害）
- 浮腫（甲状腺機能障害、腎機能障害、心筋炎）
- けいれん（脳炎・髄膜炎、血球貪食症候群）
- しびれ（ギラン・バレー症候群）

キイトルーダ®の休薬・中止基準

■ 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度	処置	経過	投与再開の可否
間質性肺疾患	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬	回復せず (12週間超)	本剤を中止
	Grade 3以上 / 再発性のGrade 2	本剤を中止		
大腸炎/ 下痢	Grade 2 / 3	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬	回復せず (12週間超)	本剤を中止
	Grade 4 / 再発性のGrade 3	本剤を中止		
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> AST/ALTが基準値上限の3~5倍 総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍 	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬	回復せず (12週間超)	本剤を中止
	<ul style="list-style-type: none"> AST/ALTが基準値上限の5倍超 総ビリルビンが基準値上限の3倍超 肝転移がある患者:AST/ALT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 	本剤を中止		
腎機能障害	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬	回復せず (12週間超)	本剤を中止
	Grade 3以上	本剤を中止		
内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> 下垂体炎(Grade 2以上) 症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) 甲状腺機能障害(Grade 3以上) 高血糖(Grade 3以上) 1型糖尿病 	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬	回復せず (12週間超)	本剤の中止を検討
Infusion reaction	Grade 2	本剤を直ちに中止	回復 (1時間以内)	投与速度を50%減速して再開
	Grade 3以上 / 再発性のGrade 2	本剤を直ちに中止し、再投与しない		
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合 		本剤を中止	

GradeはCTCAE version 4.0に準じる。

キイトルーダ®電子添文より作成

キイトルーダ®投与における免疫関連の有害事象(irAE)別 コンサルトタイミング早見表

監修:がん研究会有明病院 先端医療開発科 部長
がん免疫治療開発 部長 北野 滋久 先生

キイトルーダ®における各irAEに関する詳細な対処法に関しては適正使用ガイドをご参照ください。

有害事象名	コンサルトする診療科	コンサルトを開始する目安のGrade*1	ポイントとなる検査項目
 間質性肺疾患	呼吸器内科	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	●画像検査(CT、胸部X線) ●臨床検査(炎症反応(CRP、赤血球沈降速度(ESR))、好酸球数、血清KL-6、SP-A、SP-D値など) ●呼吸機能検査
 大腸炎・小腸炎・ 重度の下痢	消化器内科	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	●画像検査(CT、下部内視鏡) ●病理組織検査
 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)	皮膚科	Grade 3 皮膚粘膜眼症候群: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)、 多形紅斑: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、皮膚および 皮下組織障害、その他: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	●臨床症状を目安とし、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 を検討する
 神経障害 (ギラン・バレー 症候群等)	神経内科	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	●神経伝導検査(H波・F波、遠位潜時、複合筋 活動電位[CMAP]振幅など) ●髄液検査 ●肺機能検査 ※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
 劇症肝炎・肝不全・ 肝機能障害・肝炎・ 硬化性胆管炎	消化器内科	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	●臨床検査(AST、ALT、ALP、γ-GTP、T.Bil など) ●画像検査(硬化性胆管炎の場合、CT、 DIC-CT、MRCP、ERCP、腹部エコーなど) ※他の原因(ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、肝転移 など)の鑑別のための検査[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)]も重要
 内分泌障害 (甲状腺機能障害)	内分泌代謝 内科	Grade 2 甲状腺中毒症: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、 甲状腺機能低下症: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	●臨床検査(TSH、FT ₄ など)
 内分泌障害 (下垂体機能障害)	内分泌代謝 内科	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	●臨床検査(ACTH、コルチゾール、Na、好酸 球数、血糖値など) ●画像検査(脳MRI)
 1型糖尿病	内分泌代謝 内科	疑い時・発現時*2 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*2	●臨床検査(血糖、HbA1c、膵島関連自己抗体、 血中Cペプチド、動脈血液ガス、血中総ケトン体、 尿中Cペプチド、尿中ケトン体) ※動脈血液ガス及び血中総ケトン体、尿中ケトン体は 糖尿病ケトアシドーシスの場合
 腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、 糸球体腎炎等)	腎臓内科	Grade 2 クレアチニンが>1.5-3.0×ベースライン;>1.5 -3.0×基準値上限	●臨床検査(血清Cr、BUN、電解質異常、代謝性 アシドーシス、蛋白尿、血尿など) ●画像検査 (腹部エコー、腹部CT) ●病理組織検査
 筋炎・ 横紋筋融解症	神経内科	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	●臨床検査(CK、アルドラーゼ、ミオグロビン、AST、 LDH、赤沈、CRPなど) ●画像検査(MRI) ●筋電図検査 ※横紋筋融解症では腎機能検査も検討
 心筋炎	循環器内科	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	●臨床検査(CRP、AST、LDH、心筋トロポニン、 CK-MB、BNP) ●画像検査(胸部X線、心エコー) ●心電図検査 ※他の原因(急性心筋梗塞など)の鑑別のための検査 [心臓MRI、心臓カテーテル検査(心筋生検)など]も重要

*1 GradeはCTCAE 4.0に準拠する

*2 1型糖尿病についてはキイトルーダ®適正使用ガイド 対処法(一般的注意及び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)より引用
適正使用ガイド 2022年10月作成版

参考:各務 博 監修、チームで取り組む免疫チェックポイント阻害薬治療、中外医学社、2019

キイトルーダ®における各irAEに関する詳細な対処法に関しては適正使用ガイドをご参照ください。

一般的な免疫関連の有害事象(irAE)の対処法

- まず重症度の評価を行う。

≥Grade 2*¹のirAE出現の場合
原則的に休薬*²して、全身ステロイド**³投与を検討

≥Grade 3*¹のirAE出現の場合
原則的に投与を中止*²、ステロイド**³増量を行う

※再燃を防ぐため、原則ステロイドのテーパリングは週単位で行い、ステロイド投与は4週間以上かけて行うことが推奨されている¹⁾。

*1 GradelはCTCAE 4.0に準拠する *2 休薬・中止基準は事象により異なる場合がある *3 1型糖尿病や甲状腺機能障害などを除く

- 多くの症例ではirAEは治療中に発現するが、まれに治療終了後数週から数カ月後以降に発症することもある。
- ベースラインと各回投与前に血液検査(CBC、生化学、血糖値、内分泌機能検査など)、尿検査が推奨される。
- 症状が特異的でない場合が多いため注意が必要である。

1型糖尿病／下垂体機能障害

- 1型糖尿病のときは血糖コントロールを優先し、ステロイドは投与しないことが推奨されている。
- 下垂体機能障害におけるステロイド投与に関して、免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドラインに以下のように記載されている。

薬理量のグルココルチコイド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、薬理量のグルココルチコイド投与を検討する²⁾。

北野滋久 著. Mebio. メジカルビュー社, Vol.33 No.6, 2016.

1) 各務 博 監修. チームで取り組む免疫チェックポイント阻害薬治療. 中外医学社, 2019

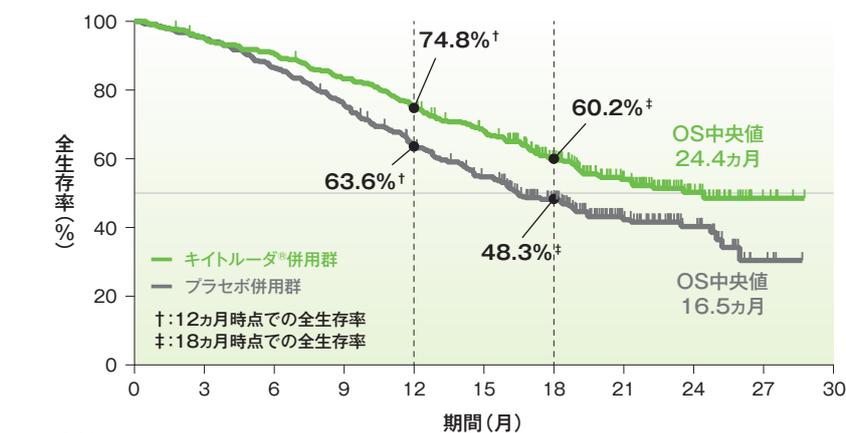
2) 日本内分泌学会 作成 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン. 日本内分泌学会雑誌, Vol. 94, 2018.

KEYNOTE-826試験 全体集団の有効性

全体集団

全生存期間(OS) | 主要評価項目(検証的解析結果)

OSのKaplan-Meier曲線(ITT集団)



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
キイトルーダ®併用群	308	291	277	254	228	201	145	89	36	6	0
プラセボ併用群	309	295	268	234	191	160	116	60	28	4	0

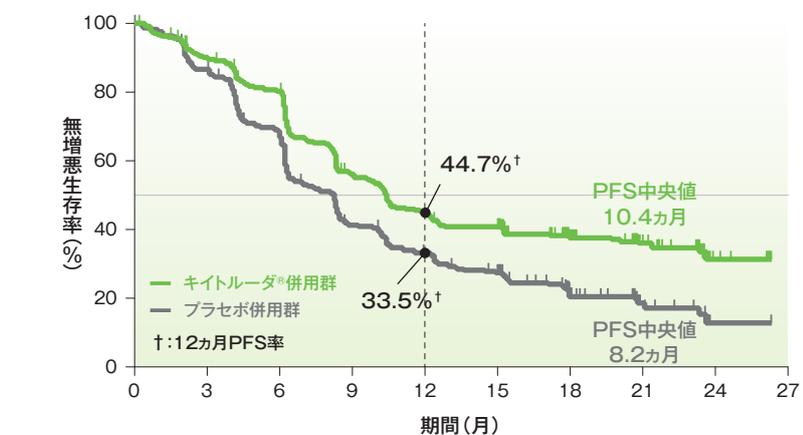
	キイトルーダ®併用群(308例)	プラセボ併用群(309例)
OS中央値 [95%CI]*1、月	24.4 [19.2, 未到達]	16.5 [14.5, 19.4]
vs.プラセボ併用群 ハザード比 [95%CI]**2、 p値**3	0.67 [0.54, 0.84] p=0.0003	
12か月全生存率 [95%CI]、%	74.8 [69.5, 79.3]	63.6 [57.9, 68.7]
18か月全生存率 [95%CI]、%	60.2 [54.3, 65.5]	48.3 [42.6, 53.9]

*1 打ち切りデータはproduct-limit (Kaplan-Meier) 法に基づく
 *2 投与群を共変量とし、無作為化に用いた層別因子 [初回診断時の遠隔転移(あり、なし)、ペバシズマブの併用投与(あり、なし)、PD-L1の発現状況(CPS<1、1≤CPS<10、CPS≥10)]を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルに基づく
 *3 無作為化に用いた層別因子を層別因子とした層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.0049074$ (検証的解析結果)
 (追跡期間中央値:キイトルーダ®併用群 18.2ヵ月、プラセボ併用群 16.3ヵ月、データカットオフ日:2021年5月3日)

無増悪生存期間(PFS) | 主要評価項目(検証的解析結果)

12ヵ月PFS率 | 副次評価項目

PFSのKaplan-Meier曲線(ITT集団)



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
キイトルーダ®併用群	308	263	229	155	123	110	70	35	10	0
プラセボ併用群	309	259	195	113	89	71	39	13	1	0

	キイトルーダ®併用群(308例)	プラセボ併用群(309例)
PFS中央値 [95%CI]*1、月	10.4 [9.1, 12.1]	8.2 [6.4, 8.4]
vs.プラセボ併用群 ハザード比 [95%CI]**2、 p値**3	0.65 [0.53, 0.79] p<0.0001	
12ヵ月PFS率 [95%CI]*1、%	44.7 [38.8, 50.4]	33.5 [28.0, 39.1]

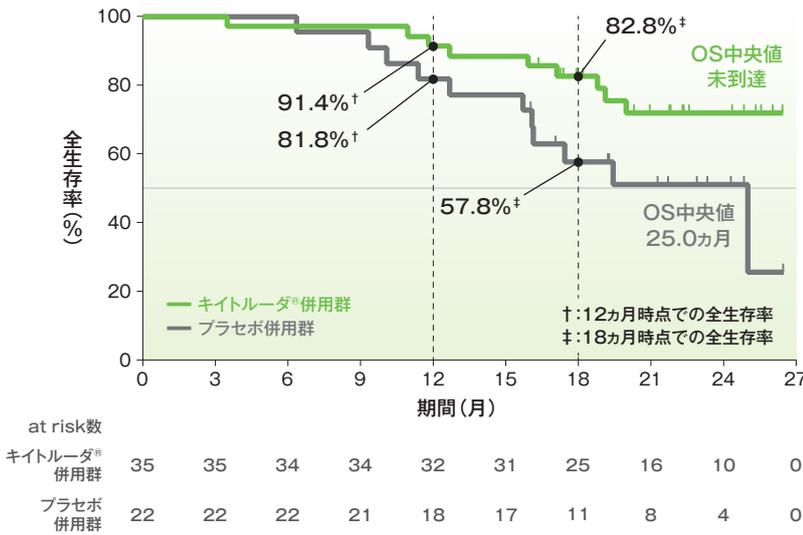
治験担当医師によるRECISTガイドライン1.1版に基づいた評価
 *1 打ち切りデータはproduct-limit (Kaplan-Meier) 法に基づく
 *2 投与群を共変量とし、無作為化に用いた層別因子 [初回診断時の遠隔転移(あり、なし)、ペバシズマブの併用投与(あり、なし)、PD-L1の発現状況(CPS<1、1≤CPS<10、CPS≥10)]を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルに基づく
 *3 無作為化に用いた層別因子を層別因子とした層別ログランク検定 [片側]、有意水準 $\alpha=0.0012843$ (検証的解析結果)
 (追跡期間中央値:キイトルーダ®併用群 18.2ヵ月、プラセボ併用群 16.3ヵ月、データカットオフ日:2021年5月3日)

KEYNOTE-826試験 日本人集団の有効性

日本人全体集団

全生存期間 (OS) | サブグループ解析

OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団)



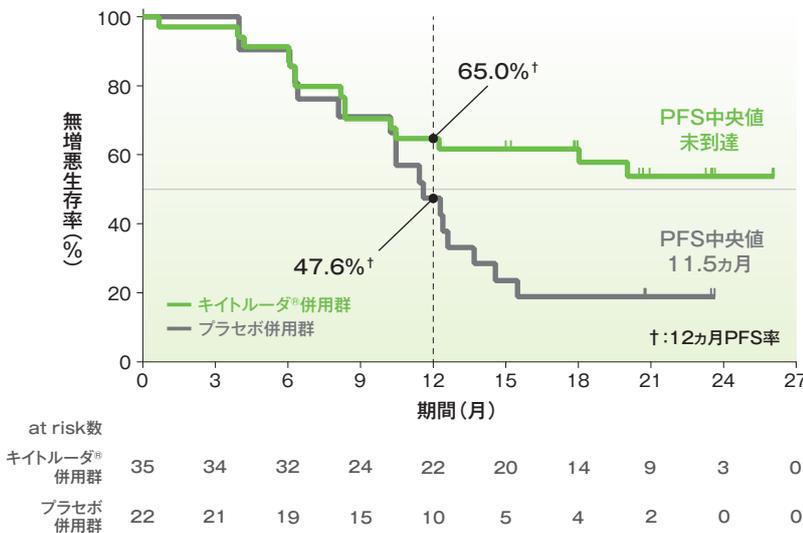
	キイトルーダ®併用群 (35例)	プラセボ併用群 (22例)
OS中央値 [95%CI]*、月	未到達 [未到達, 未到達]	25.0 [15.7, 未到達]
12ヵ月全生存率 [95%CI]、%	91.4 [75.7, 97.2]	81.8 [58.5, 92.8]
18ヵ月全生存率 [95%CI]、%	82.8 [65.6, 91.9]	57.8 [34.3, 75.5]

* 打ち切りデータはproduct-limit (Kaplan-Meier) 法に基づく (追跡期間中央値:キイトルーダ®併用群 21.5ヵ月、プラセボ併用群 18.4ヵ月、データカットオフ日:2021年5月3日)

無増悪生存期間 (PFS) | サブグループ解析

12ヵ月PFS率 | サブグループ解析

PFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団)



	キイトルーダ®併用群 (35例)	プラセボ併用群 (22例)
PFS中央値 [95%CI]*、月	未到達 [10.2, 未到達]	11.5 [8.1, 13.6]
12ヵ月PFS率 [95%CI]、%	65.0 [46.6, 78.4]	47.6 [25.7, 66.7]

治験担当医師によるRECISTガイドライン1.1版に基づいた評価

* 打ち切りデータはproduct-limit (Kaplan-Meier) 法に基づく (追跡期間中央値:キイトルーダ®併用群 21.5ヵ月、プラセボ併用群 18.4ヵ月、データカットオフ日:2021年5月3日)

KEYNOTE-826試験 投与期間及び各治験薬の投与回数

全体集団

- 投与期間の中央値はキイトルーダ®併用群で10.0ヵ月(範囲: 0.0, 26.9)、プラセボ併用群で7.7ヵ月(範囲: 0.0, 27.4)でした。
- いずれかの治験薬の投与回数の中央値はキイトルーダ®併用群で14.0回(範囲: 1.0, 39.0)、プラセボ併用群で11.0回(範囲: 1.0, 38.0)でした。

投与期間及び各治験薬の投与回数 (APaT集団)

中央値[範囲]

	キイトルーダ®併用群(307例)	プラセボ併用群(309例)
投与期間*1、月	10.0[0.0, 26.9]	7.7[0.0, 27.4]
いずれかの治験薬の投与回数	14.0[1.0, 39.0]	11.0[1.0, 38.0]
各治験薬の投与回数		
キイトルーダ®又はプラセボ*2	13.0[1.0, 35.0]	11.0[1.0, 35.0]
いずれかの化学療法*3	6.0[1.0, 20.0]	6.0[1.0, 33.0]
パクリタキセル	6.0[1.0, 20.0]	6.0[1.0, 33.0]
シスプラチン	6.0[1.0, 17.0]	6.0[1.0, 15.0]
カルボプラチン	6.0[1.0, 20.0]	6.0[1.0, 23.0]
ペバシズマブ*4	13.0[1.0, 38.0]	11.0[1.0, 38.0]

日本人集団

- 投与期間の中央値はキイトルーダ®併用群で15.6ヵ月(範囲: 0.0, 26.0)、プラセボ併用群で12.5ヵ月(範囲: 0.0, 24.1)でした。
- いずれかの治験薬の投与回数の中央値はキイトルーダ®併用群で22.0回(範囲: 1.0, 37.0)、プラセボ併用群で17.0回(範囲: 1.0, 33.0)でした。

投与期間及び各治験薬の投与回数 (APaT集団)

中央値[範囲]

	キイトルーダ®併用群(35例)	プラセボ併用群(22例)
投与期間*1、月	15.6[0.0, 26.0]	12.5[0.0, 24.1]
いずれかの治験薬の投与回数	22.0[1.0, 37.0]	17.0[1.0, 33.0]
各治験薬の投与回数		
キイトルーダ®又はプラセボ*2	20.0[1.0, 35.0]	17.0[1.0, 32.0]
いずれかの化学療法*3	6.0[1.0, 12.0]	6.0[1.0, 16.0]
パクリタキセル	6.0[1.0, 12.0]	6.0[1.0, 16.0]
シスプラチン	6.0[2.0, 8.0]	6.5[6.0, 15.0]
カルボプラチン	6.0[1.0, 12.0]	6.0[4.0, 16.0]
ペバシズマブ*4	24.0[1.0, 36.0]	17.0[4.0, 31.0]

*1 投与期間は、初回投与日から最終投与日までの期間と定義した

*2 キイトルーダ®/プラセボの最大投与回数は35回だった

*3 プロトコル改訂第2版以降では、パクリタキセル及びシスプラチン、カルボプラチンの最大サイクル数は6サイクルとし、臨床的ベネフィットが継続し、投与が許容可能な患者は、治験依頼者と協議のうえ、6サイクルを超える投与が許容されることとした。

*4 ペバシズマブの最大投与回数は規定されていなかった

併用する他の抗悪性腫瘍剤による副作用

併用する薬剤による副作用 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

化学療法(パクリタキセル、シスプラチン、カルボプラチン)の
特に注意すべき副作用¹⁻⁶⁾

- 骨髄抑制
(貧血、耳鳴り、発熱、出血が止まりにくいなど)
- 感染症
(からだがだるい、発熱など)
- 出血
(歯ぐきの出血、鼻血、あおあざができるなど)
- 徐脈
(めまいなど)
- 消化器症状
(吐き気、おう吐、食欲不振など)
- 過敏反応
(呼吸困難、胸痛、じんま疹など)
- 末梢神経障害
(手足のしびれなど)
- 腎障害
(尿量の減少、むくみ、からだがだるいなど)
- 発熱
- 高血圧
- 低血圧
- 関節・筋肉の痛み

ペバシズマブの特に注意すべき副作用^{7,8)}

- 高血圧
- 尿蛋白
(尿の泡立ちなど)
- 傷の治りが遅くなる
- 消化器症状
(口内炎、吐き気、食欲不振など)
- 神経毒性
(手足のしびれなど)
- 血栓性微小血管症
(歯ぐきの出血、鼻血、血尿、あおあざができるなど)
- 骨髄抑制
(歯ぐきの出血、鼻血、喉の痛み、息切れ、動悸、発熱、寒気、あおあざができる、出血が止まりにくいなど)
- 感染症
(咳、たん、息切れ、発熱、寒気、からだがだるいなど)

- 下痢
- 発熱

キイトルーダ®



化学療法

監修医コメント

- ✓ 下痢、発熱などは、キイトルーダ®、化学療法、放射線療法のいずれに起因するか判断しにくい場合があります。注意が必要です。

1)パクリタキセル患者向医薬品ガイド 2)シスプラチン患者向医薬品ガイド 3)カルボプラチン患者向医薬品ガイド 4)パクリタキセル電子添文
5)シスプラチン電子添文 6)カルボプラチン電子添文 7)ペバシズマブ患者向医薬品ガイド 8)ペバシズマブ電子添文

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 (注意一医師等の処方箋により使用すること)

(一部)条件付き早期承認品目

最適使用推進ガイドライン対象品目

貯法: 2~8℃保存

有効期間: 24箇月

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	22800AMX00696000
販売開始	2017年2月

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]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg
有効成分	ペムブロリズマブ(遺伝子組換え) ^(注1)
分量/容量 ^(注2) (1バイアル中)	100mg/4mL
添加剤	L-ヒスチジン(1.2mg)、L-ヒスチジン塩酸塩水和物(6.8mg)、 精製白糖(280mg)、ポリソルベート80(0.8mg)

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セルバンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は106.25mg/4.25mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg
剤形	注射剤(バイアル)
pH	5.2~5.8
浸透圧比	約0.9(生理食塩液対比)
性状	無色~微黄色で透明~乳白色の液

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
- 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る)^(注)
- 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
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 治癒切除不能な進行・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
- 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
- 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
- がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌
- 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)
- 進行又は再発の子宮頸癌

**○ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

注) 条件付き早期承認対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉

- 5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 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うこと。[17.1.4、17.1.5参照]
- 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
- 5.2 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ない。
- 5.3 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(TPS)について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html> [17.1.8-17.1.10参照]
- 5.4 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17. 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うこと。[17.1.6、17.1.8-17.1.10参照]

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

- 5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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うこと。[17.1.11、17.1.12参照]
- 〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉
- 5.6 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ない。
- 5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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うこと。[17.1.13参照]
- 5.8 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)〉
- 5.9 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、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確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

- 5.10 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、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ない。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すること。
- 5.11 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ない。
- 5.12 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.14、17.1.15参照]

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

- 5.13 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 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うこと。[17.1.18参照]
- 〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉
- 5.14 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ない。
- 5.15 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17. 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うこと。[17.1.19参照]

- 5.16 「17. 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うこと。[17.1.19参照]
- 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
- 5.17 がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対して、本剤を単独で投与する場合には、PD-L1発現率(CPS)について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html> [17.1.21参照]

- 5.18 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ない。
- 〈治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉
- 5.19 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

- 5.20 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ない。
- 〈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〉
- 5.21 PD-L1発現率(CPS)について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html> [17.1.23参照]

- 5.22 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、「17. 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うこと。[17.1.24参照]
- 〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉
- 5.23 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ない。
- 5.24 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ない。
- 5.25 「17. 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うこと。[17.1.25参照]

〈がん化学療法後に増悪した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)〉

5.26 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、TMB-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、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確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

5.27 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ない。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すること。

5.28 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ない。

5.29 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.26参照]

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

5.30 本剤の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.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うこと。[17.1.27参照]

5.31 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ない。

***〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉

**5.32 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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うこと。[17.1.28、17.1.29参照]

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

通常、成人には、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

***〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、根治切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した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)、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉

通常、成人には、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、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、進行又は再発の子宮頸癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

通常、成人には、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与期間は12ヵ月間までとする。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。

〈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〉

通常、成人には、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前薬物療法は8回まで、術後薬物療法は9回まで、6週間間隔投与の場合、術前薬物療法は4回まで、術後薬物療法は5回までとする。

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉

レニバチニブメシル酸塩との併用において、通常、成人には、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.6、17.1.7参照]

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

7.2 本剤の用法及び用量は「17. 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、選択すること。[17.1.19参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7.3 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.16、17.1.17参照]

〈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〉

7.4 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.23参照]

〈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〉

7.5 本剤の用法及び併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.24参照]

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

7.6 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.27参照]

***〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)、腎細胞癌における術後補助療法、根治切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した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)、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉

7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈効能共通〉

**7.8 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休業又は中止すること。

副作用	程度	処置
間質性肺炎疾患	Grade 2の場合	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、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	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、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	•AST若しくはALTが基準値上限の3~5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍に増加した場合 •腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合	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、本剤を中止する。
	•AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 •肝転移がある患者では、AST又はALT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 •腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	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、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	•Grade 2以上の下垂体炎 •症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) •Grade 3以上の甲状腺機能障害 •Grade 3以上の高血糖 •1型糖尿病	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。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
*** 上記以外の副作用	•Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 •Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギランバレー症候群 •副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 •12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 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細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休業する。

GradeはNCI-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、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、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.3 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を定期的に行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7-11.1.9参照]
- 8.4 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的(特にアキシチニブとの併用投与時は頻回)に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
- 8.5 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.10参照]
- 8.6 腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11参照]
- 8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.13参照]
- 8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.14参照]
- 8.9 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.15参照]
- 8.10 ぶどう膜炎等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.19参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]

9.1.3 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者

本剤の投与により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る。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。[11.1.21参照]

9.4 生殖能を有する患者

妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦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される場合にのみ投与すること。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。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る。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

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すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

**11.1.1 間質性肺疾患(3.6%)

[1.2、8.2、9.1.2参照]

**11.1.2 大腸炎(2.1%)、小腸炎(0.1%)、重度の下痢(2.3%)

腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)、多形紅斑(0.1%)

11.1.4 類天疱瘡(0.1%未満)

水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

**11.1.5 神経障害

末梢性ニューロパチー(4.3%)、ギラン・バレー症候群(0.1%未満)等の神経障害があらわれることがある。

**11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

劇症肝炎(頻度不明)、肝不全(0.1%未満)、AST、ALT、 γ -GTP、AI-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(15.0%)、肝炎(1.2%)、硬化性胆管炎(0.1%未満)があらわれることがある。[8.4参照]

**11.1.7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(15.3%)、甲状腺機能亢進症(5.9%)、甲状腺炎(1.2%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.8 下垂体機能障害

下垂体炎(0.6%)、下垂体機能低下症(0.3%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

**11.1.9 副腎機能障害

副腎機能不全(1.1%)等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.10 1型糖尿病

1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.4%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5参照]

11.1.11 腎障害

腎不全(1.6%)、尿管間質性腎炎(0.2%)、糸球体腎炎(0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.12 膵炎(0.4%)

**11.1.13 筋炎(0.3%)、横紋筋融解症(0.1%未満)

[8.7参照]

11.1.14 重症筋無力症(0.1%)

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.8参照]

11.1.15 心筋炎(0.2%)

[8.9参照]

11.1.16 脳炎(0.1%)、髄膜炎(0.1%)

**11.1.17 重篤な血液障害

免疫性血小板減少性紫斑病(0.1%)、溶血性貧血(0.1%未満)、赤芽球癩(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)等の重篤な血液障害があらわれることがある。

11.1.18 重度の胃炎(0.1%)

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る。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.19 ぶどう膜炎(0.2%)

[8.10参照]

11.1.20 血球貪食症候群(頻度不明)

11.1.21 結核(0.1%未満)

[9.1.4参照]

11.1.22 Infusion reaction(3.0%)

アナフィラキシーを含むInfusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	好中球減少、貧血、血小板減少	白血球減少、リンパ球減少、発熱性好中球減少症	好酸球増加症
耳及び迷路障害			耳鳴、回転性めまい
内分泌障害		血中TSH増加	血中TSH減少
眼障害		眼乾燥、涙液増加	霧視、フォークト-小柳-原田病
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐	口内炎、便秘、口内乾燥、腹痛、消化不良、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	口腔内痛、胃炎、腹部膨満、嚥下障害、口腔内潰瘍形成、鼓腸
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、無力症	発熱、粘膜の炎症、倦怠感、末梢性浮腫、悪寒、インフルエンザ様疾患	疼痛、浮腫、胸痛
感染症及び寄生虫症		肺炎	尿路感染、結膜炎、上気道感染、口腔カンジダ症
代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、リパーゼ増加、脱水、高血糖、アミラーゼ増加、低リン酸血症	低カルシウム血症、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、高コレステロール血症、血中コレステロール増加、尿酸血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋痙攣	筋力低下、骨痛、関節炎、筋骨格痛、筋骨格硬直
精神・神経障害		味覚異常、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、錯覚、不眠症	感覚鈍麻、嗜眠、多発ニューロパチー
腎及び尿路障害		蛋白尿、血中クレアチニン増加	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		発声障害、咳嗽、呼吸困難、鼻出血	口腔咽頭痛、しゃっくり、鼻漏、肺塞栓症、労作性呼吸困難、胸水
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、脱毛症	手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、尋常性白斑、紅斑、ざ瘡様皮膚炎	湿疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、爪変色、じん麻疹、皮膚色素過剰、乾癬、斑状皮疹、皮膚病変、丘疹性皮疹、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血管障害		高血圧、ほてり	低血圧、潮紅
その他		体重減少	血中LDH増加、体重増加、血中CK増加、サルコイドーシス

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

- 14.1.1 バイアルを振盪しないこと。
- 14.1.2 バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。[20.2参照]
- 14.1.3 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、バイアルを廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

- 14.2.1 必要量(4mL以内)をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。過度に振盪すると、半透明から白色のタンパク質性の粒子がみられることがある。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアル中の残液は廃棄すること。
- 14.2.2 希釈液は凍結させないこと。
- 14.2.3 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で96時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

14.3 薬剤投与時の注意

- 14.3.1 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2～5μm)を使用すること。
- 14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
- 15.1.2 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 凍結を避けること。
- 20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。[14.1.2参照]

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- *〈根治切除不能な悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉
- 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- 〈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る)〉
- 21.3 がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌患者を対象に実施中の2つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。
- 21.4 MSI-Highを有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1バイアル(4mL)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方:フリーダイヤル 0120-024-961

● 詳細は電子添文をご参照ください。● 「警告・禁忌」を含む電子添文の改訂には十分ご注意ください。

** 2023年6月改訂(第15版、効能変更、用法及び用量変更)
* 2022年11月改訂(第14版)



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/>

