

臨床試験情報

悪性黒色腫

● 注意を要する有害事象の発現状況

単独投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	国際共同臨床試験 (716試験; n=483)			国際共同臨床試験 (054試験; n=509)			海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)					
	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日			
間質性肺疾患	10(2.1)	1(0.2)	169 [25 - 365]	17(3.3)	4(0.8)	112 [24 - 348]	20(2.2)	8(0.9)	169.5 [29 - 419]			
免疫性肺疾患	2(0.4)	0	-	0	0	-	0	0	-			
間質性肺疾患	0	0		1(0.2)	1(0.2)		2(0.2)	1(0.1)				
肺臓炎	8(1.7)	1(0.2)		16(3.1)	3(0.6)		18(2.0)	7(0.8)				
大腸炎・小腸炎・重度 の下痢	27(5.6)	16(3.3)	117 [2 - 377]	29(5.7)	19(3.7)	179 [28 - 416]	50(5.5)	42(4.6)	114.5 [1 - 494]			
自己免疫性大腸炎	2(0.4)	2(0.4)	-	2(0.4)	1(0.2)	-	1(0.1)	0	-			
大腸炎	14(2.9)	5(1.0)		13(2.6)	6(1.2)		23(2.5)	16(1.8)				
顕微鏡的大腸炎	0	0		2(0.4)	1(0.2)		1(0.1)	0				
重度の下痢*	8(1.7)	8(1.7)		6(1.2)	6(1.2)		19(2.1)	19(2.1)				
小腸炎	1(0.2)	0		1(0.2)	1(0.2)		1(0.1)	0				
イレウス	0	0		1(0.2)	1(0.2)		4(0.4)	3(0.3)				
免疫性腸炎	2(0.4)	1(0.2)		3(0.6)	2(0.4)		0	0				
腸閉塞	0	0		0	0		3(0.3)	3(0.3)				
大腸穿孔	0	0		1(0.2)	1(0.2)		1(0.1)	1(0.1)				
小腸閉塞	0	0		0	0		2(0.2)	1(0.1)				
小腸穿孔	0	0		1(0.2)	0		1(0.1)	1(0.1)				
重度の皮膚障害*1	1(0.2)	0		2 [2 - 2]	0		0	-		3(0.3)	3(0.3)	8 [4 - 360]
多形紅斑	1(0.2)	0		-	0		0	-		0	0	-
類天疱瘡	0	0	0		0	2(0.2)	2(0.2)					
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	0		0	1(0.1)	1(0.1)					
神経障害*2	5(1.0)	0	62 [2 - 93]	0	0	-	18(2.0)	1(0.1)	58 [2 - 437]			
軸索型ニューロパチー	0	0	-	0	0	-	1(0.1)	0	-			
ギラン・バレー症候群	0	0		0	0		1(0.1)	1(0.1)				
末梢性ニューロパチー	5(1.0)	0		0	0		16(1.8)	0				
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	87(18.0)	18(3.7)	104 [8 - 462]	71(13.9)	13(2.6)	108 [20 - 363]	161(17.7)	49(5.4)	48 [1 - 512]			
肝機能障害**	87(18.0)	18(3.7)	-	71(13.9)	13(2.6)	-	161(17.7)	49(5.4)	-			
自己免疫性肝炎	8(1.7)	7(1.4)		3(0.6)	3(0.6)		6(0.7)	5(0.5)				
薬物性肝障害	0	0		0	0		2(0.2)	2(0.2)				
肝炎	3(0.6)	2(0.4)		6(1.2)	4(0.8)		4(0.4)	4(0.4)				
肝不全	0	0		0	0		2(0.2)	2(0.2)				

適正使用に関する
お問い合わせ

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

	国際共同臨床試験 (716試験; n=483)			国際共同臨床試験 (054試験; n=509)			海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)		
	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日
内分泌障害(甲状腺機能障害)	107(22.2)	1(0.2)	64 [5 - 371]	108(21.2)	1(0.2)	63 [7 - 432]	115(12.6)	0	71 [1 - 484]
自己免疫性甲状腺機能低下症	1(0.2)	0	-	0	0	-	0	0	-
自己免疫性甲状腺炎	5(1.0)	0		2(0.4)	0		2(0.2)	0	
甲状腺機能亢進症	50(10.4)	1(0.2)		53(10.4)	1(0.2)		38(4.2)	0	
甲状腺機能低下症	82(17.0)	0		75(14.7)	0		88(9.6)	0	
免疫性甲状腺炎	1(0.2)	0		0	0		0	0	
原発性甲状腺機能低下症	0	0		0	0		1(0.1)	0	
甲状腺障害	0	0		2(0.4)	0		0	0	
甲状腺炎	2(0.4)	0		12(2.4)	0		3(0.3)	0	
内分泌障害(下垂体機能障害)	12(2.5)	3(0.6)	190.5 [4 - 295]	11(2.2)	3(0.6)	210 [93 - 358]	8(0.9)	5(0.5)	115.5 [1 - 363]
下垂体炎	7(1.4)	1(0.2)	-	8(1.6)	2(0.4)	-	5(0.5)	2(0.2)	-
下垂体機能低下症	5(1.0)	2(0.4)		3(0.6)	1(0.2)		3(0.3)	3(0.3)	
リンパ球性下垂体炎	1(0.2)	0		0	0		0	0	
内分泌障害(副腎機能障害)	12(2.5)	4(0.8)	157 [22 - 312]	5(1.0)	1(0.2)	341 [207 - 423]	7(0.8)	5(0.5)	132 [83 - 398]
副腎機能不全	12(2.5)	4(0.8)	-	4(0.8)	0	-	5(0.5)	3(0.3)	-
急性副腎皮質機能不全	0	0		1(0.2)	1(0.2)		1(0.1)	1(0.1)	
続発性副腎皮質機能不全	0	0		0	0		1(0.1)	1(0.1)	
1型糖尿病	2(0.4)	2(0.4)	141.5 [93 - 190]	5(1.0)	5(1.0)	64 [43 - 315]	2(0.2)	2(0.2)	71.5 [37 - 106]
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	-	2(0.4)	2(0.4)	-	1(0.1)	1(0.1)	-
1型糖尿病	2(0.4)	2(0.4)		5(1.0)	5(1.0)		1(0.1)	1(0.1)	
腎機能障害^{*3}	7(1.4)	3(0.6)	231 [176 - 323]	6(1.2)	2(0.4)	159 [43 - 424]	24(2.6)	7(0.8)	73.5 [3 - 409]
急性腎障害	2(0.4)	2(0.4)	-	2(0.4)	1(0.2)	-	16(1.8)	5(0.5)	-
急性糸球体腎炎	1(0.2)	0		0	0		0	0	
腎不全	3(0.6)	1(0.2)		3(0.6)	0		6(0.7)	2(0.2)	
尿細管間質性腎炎	1(0.2)	0		1(0.2)	1(0.2)		3(0.3)	0	
膵炎・膵外分泌機能不全	2(0.4)	2(0.4)	260.5 [169 - 352]	2(0.4)	1(0.2)	354 [309 - 399]	5(0.5)	3(0.3)	126 [84 - 338]
自己免疫性膵炎	0	0	-	0	0	-	1(0.1)	1(0.1)	-
膵炎	2(0.4)	2(0.4)		2(0.4)	0		4(0.4)	2(0.2)	
急性膵炎	0	0		1(0.2)	1(0.2)		0	0	
筋炎・横紋筋融解症	6(1.2)	3(0.6)	49.5 [26 - 135]	1(0.2)	1(0.2)	183 [183 - 183]	3(0.3)	0	85 [20 - 323]
ミオパチー	2(0.4)	1(0.2)	-	0	0	-	0	0	-
筋炎	4(0.8)	2(0.4)		1(0.2)	1(0.2)		3(0.3)	0	
重症筋無力症	2(0.4)	2(0.4)	40 [23 - 57]	1(0.2)	0	36 [36 - 36]	1(0.1)	1(0.1)	74 [74 - 74]
重症筋無力症	2(0.4)	2(0.4)	-	1(0.2)	0	-	0	0	-
筋無力症候群	0	0		0	0		1(0.1)	1(0.1)	
心筋炎	0	0	-	1(0.2)	1(0.2)	138 [138 - 138]	0	0	-
心筋炎	0	0	-	1(0.2)	1(0.2)	-	0	0	-
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1(0.2)	1(0.2)	179 [179 - 179]	0	0	-	3(0.3)	3(0.3)	102 [97 - 177]
脳炎	0	0	-	0	0	-	1(0.1)	1(0.1)	-
髄膜炎	0	0		0	0		1(0.1)	1(0.1)	
非感染性髄膜炎	0	0		0	0		1(0.1)	1(0.1)	
横断性脊髄炎	1(0.2)	1(0.2)		0	0		0	0	
重篤な血液障害^{*4}	1(0.2)	0	164 [164 - 164]	0	0	-	0	0	-
免疫性血小板減少症	1(0.2)	0	-	0	0	-	0	0	-

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

TMMSS
BIIHH
IHH
igh
固形
癌
・直腸癌、

腎細胞癌

頭頸部癌

	国際共同臨床試験 (716試験; n=483)			国際共同臨床試験 (054試験; n=509)			海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)		
	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全Grade 例数(%)	Grade 3以上 例数(%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日
重度の胃炎	0	0	—	2(0.4)	2(0.4)	303.5 [223 - 384]	2(0.2)	2(0.2)	76 [3 - 149]
重度の胃炎*	0	0	—	2(0.4)	2(0.4)	—	2(0.2)	2(0.2)	—
ぶどう膜炎	1(0.2)	0	175 [175 - 175]	2(0.4)	0	313.5 [301 - 326]	8(0.9)	1(0.1)	63 [13 - 400]
虹彩毛様体炎	1(0.2)	0	—	1(0.2)	0	—	1(0.1)	0	—
虹彩炎	1(0.2)	0		0	0		1(0.1)	1(0.1)	
ぶどう膜炎	0	0		1(0.2)	0		6(0.7)	0	
血管炎	0	0	—	0	0	—	1(0.1)	0	45 [45 - 45]
血管炎	0	0	—	0	0	—	1(0.1)	0	—
Infusion reaction	3(0.6)	0	22 [1 - 141]	8(1.6)	1(0.2)	81.5 [1 - 348]	27(3.0)	4(0.4)	51 [1 - 331]
アナフィラキシー反 応	0	0	—	2(0.4)	1(0.2)	—	1(0.1)	1(0.1)	—
アナフィラキシー様 反応	0	0		0	0		1(0.1)	1(0.1)	
サイトカイン放出症 候群	0	0		0	0		1(0.1)	0	
薬物過敏症	1(0.2)	0		2(0.4)	0		3(0.3)	1(0.1)	
過敏症	0	0		2(0.4)	0		12(1.3)	1(0.1)	
注入に伴う反応	2(0.4)	0		2(0.4)	0		9(1.0)	0	

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく
 ※1 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)
 ※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)
 ※3 腎機能障害(尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)
 ※4 重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)

* Grade 3以上
 ** AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALP、ビリルビンなどの上昇を伴う肝機能障害

● 臨床試験における検査スケジュール

悪性黒色腫における術後補助療法

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

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

バイタルサイン：脈拍、血圧、呼吸数、体温
 妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、投与前72時間以内に実施
 血液学的検査：血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数)
 血液生化学的検査：BUN、アルブミン、クレアチニン、グルコース、K、HCO₃⁻、Na、Ca、AST(GOT)、Cl、ALT(SGPT)、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、P、Mg、LDH(再発時のみ)
 尿検査：比重、pH、糖、蛋白、潜血、ケトン体、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常の場合)

KEYNOTE-054試験*2における検査スケジュール(KEYNOTE-716試験と異なる点を記載)
 バイタルサイン/ECOG Performance Status：2サイクル(6週)毎。バイタルサインに呼吸数なし
 妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施
 血液生化学的検査：上記に総蛋白、CRP、LDH(定期検査)を追加。検査項目として、Cl、P、Mg、HCO₃⁻はなし
 尿検査：4サイクル(12週)毎及び中止時来院
 甲状腺検査：TSHの上昇が認められた場合はFT₃及びFT₄を追加。中止時来院でも実施
 腫瘍画像評価：4サイクル(12週)毎

*1 完全切除後のステージII B期又はII C期(AJCC 第8版)の悪性黒色腫患者を対象とした試験
 *2 完全切除後のステージIII [III A期(リンパ節転移1mm超)、III B期及びIII C期(AJCC 第7版)]の悪性黒色腫患者を対象とした試験

根治切除不能な悪性黒色腫

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

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

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

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

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

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

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)、pH

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

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

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

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

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

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

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

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

非小細胞肺癌^{† ‡}

† 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
‡ 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

● 注意を要する有害事象の発現状況

単独投与時

	国際共同臨床試験 (010, 024, 042試験; n=1,472)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	94 (6.4)	41 (2.8)	65.5 [5 - 816]
間質性肺疾患	10(0.7)	2(0.1)	-
器質化肺炎	2(0.1)	1(0.1)	
肺臓炎	83(5.6)	38(2.6)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	35 (2.4)	29 (2.0)	168 [5 - 739]
大腸炎	14(1.0)	10(0.7)	-
重度の下痢*	14(1.0)	14(1.0)	
腸炎	2(0.1)	0	
イレウス	3(0.2)	2(0.1)	
腸閉塞	1(0.1)	0	
大腸閉塞	2(0.1)	2(0.1)	
腸の軸捻転	1(0.1)	1(0.1)	
重度の皮膚障害^{*1}	3 (0.2)	1 (0.1)	
多形紅斑	3(0.2)	1(0.1)	-
神経障害^{*2}	21 (1.4)	0	64 [2 - 264]
末梢性ニューロパチー	21(1.4)	0	-
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	266 (18.1)	77 (5.2)	60.5 [3 - 719]
肝機能障害**	266(18.1)	77(5.2)	-
自己免疫性肝炎	7(0.5)	4(0.3)	
薬物性肝障害	1(0.1)	1(0.1)	
肝炎	2(0.1)	1(0.1)	
急性肝炎	1(0.1)	1(0.1)	
免疫性肝炎	1(0.1)	1(0.1)	
急性肝不全	1(0.1)	1(0.1)	
肝不全	1(0.1)	1(0.1)	
内分泌障害(甲状腺機能障害)	198 (13.5)	3 (0.2)	64 [8 - 596]
自己免疫性甲状腺炎	6(0.4)	0	-
甲状腺機能亢進症	83(5.6)	2(0.1)	
甲状腺機能低下症	147(10.0)	1(0.1)	
甲状腺障害	2(0.1)	0	
甲状腺炎	11(0.7)	0	
内分泌障害(下垂体機能障害)	6 (0.4)	6 (0.4)	207 [106 - 348]
下垂体炎	3(0.2)	3(0.2)	-
下垂体機能低下症	3(0.2)	3(0.2)	-
内分泌障害(副腎機能障害)	9 (0.6)	3 (0.2)	151 [23 - 323]
副腎機能不全	9(0.6)	3(0.2)	-
1型糖尿病	4 (0.3)	4 (0.3)	105 [31 - 160]
糖尿病性ケトアシドーシス	2(0.1)	2(0.1)	-
1型糖尿病	3(0.2)	2(0.1)	-
腎機能障害^{*3}	27 (1.8)	11 (0.7)	127 [10 - 483]
急性腎障害	14(1.0)	8(0.5)	-
膜性糸球体腎炎	1(0.1)	0	
腎不全	11(0.7)	1(0.1)	
尿細管間質性腎炎	2(0.1)	2(0.1)	

適正使用に関する
お問い合わせ

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

	国際共同臨床試験 (010, 024, 042試験; n=1,472)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
膵炎・膵外分泌機能不全	5 (0.3)	3 (0.2)	73 [8 - 149]
膵炎	4 (0.3)	2 (0.1)	-
急性膵炎	1 (0.1)	1 (0.1)	
筋炎・横紋筋融解症	6 (0.4)	0	148.5 [4 - 360]
ミオパチー	3 (0.2)	0	-
筋炎	3 (0.2)	0	
心筋炎	1 (0.1)	1 (0.1)	557 [557 - 557]
心筋炎	1 (0.1)	1 (0.1)	-
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1 (0.1)	1 (0.1)	98 [98 - 98]
横断性脊髄炎	1 (0.1)	1 (0.1)	-
重度の胃炎	2 (0.1)	2 (0.1)	476.5 [140 - 813]
重度の胃炎*	2 (0.1)	2 (0.1)	-
結核	3 (0.2)	0	205 [95 - 271]
潜伏結核	1 (0.1)	0	-
肺結核	1 (0.1)	0	
消化器結核	1 (0.1)	0	
Infusion reaction	29 (2.0)	3 (0.2)	26 [1 - 593]
アナフィラキシー反応	4 (0.3)	2 (0.1)	-
薬物過敏症	4 (0.3)	1 (0.1)	
過敏症	9 (0.6)	0	
注入に伴う反応	12 (0.8)	0	

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 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)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

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

併用投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	国際共同臨床試験 (671試験 術前・術後 補助療法; n=396)			国際共同臨床試験 (189試験; n=405)			国際共同臨床試験 (407試験; n=278)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	24 (6.1)	9 (2.3)	188 [8 - 563]	18 (4.4)	11 (2.7)	127.5 [5 - 199]	18 (6.5)	7 (2.5)	129 [29 - 374]
免疫性肺疾患	4 (1.0)	3 (0.8)	-	0	0	-	0	0	-
間質性肺疾患	3 (0.8)	1 (0.3)							
器質性肺炎	1 (0.3)	0							
肺臓炎	16 (4.0)	5 (1.3)							
大腸炎・小腸炎・重度 の下痢	16 (4.0)	13 (3.3)	88.5 [6 - 409]	29 (7.2)	24 (5.9)	69 [1 - 265]	20 (7.2)	18 (6.5)	64 [1 - 298]
大腸炎	5 (1.3)	3 (0.8)	-	7 (1.7)	2 (0.5)	-	6 (2.2)	6 (2.2)	-
重度の下痢*	9 (2.3)	9 (2.3)							
小腸炎	0	0							
腸炎	0	0							
消化管穿孔	0	0							
イレウス	1 (0.3)	0							
麻痺性イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)							
腸管穿孔	0	0							
				21 (5.2)	21 (5.2)				
				1 (0.2)	0				
			2 (0.5)	1 (0.2)					
			1 (0.2)	1 (0.2)					
			0	0					
			0	0					
			0	0					
			1 (0.4)	1 (0.4)					

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

	国際共同臨床試験 (671試験 術前・術後 補助療法; n=396)			国際共同臨床試験 (189試験; n=405)			国際共同臨床試験 (407試験; n=278)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現 時期中央値 [範囲]、日
重度の皮膚障害* ¹	1 (0.3)	0	167 [167 - 167]	0	0	-	0	0	-
多形紅斑	1 (0.3)	0	-	0	0	-	0	0	-
神経障害* ²	14 (3.5)	2 (0.5)	137 [8 - 297]	17 (4.2)	0	114 [2 - 399]	57 (20.5)	3 (1.1)	44 [1 - 208]
末梢性ニューロパ チー	14 (3.5)	2 (0.5)	-	17 (4.2)	0	-	57 (20.5)	3 (1.1)	-
劇症肝炎・肝不全・肝 機能障害・肝炎・硬化 性胆管炎	95 (24.0)	18 (4.5)	22 [2 - 508]	83 (20.5)	14 (3.5)	84 [2 - 365]	47 (16.9)	11 (4.0)	43 [7 - 280]
肝機能障害**	95 (24.0)	18 (4.5)	-	83 (20.5)	13 (3.2)	-	47 (16.9)	11 (4.0)	-
自己免疫性肝炎	0	0		1 (0.2)	1 (0.2)		5 (1.8)	5 (1.8)	
硬化性胆管炎	0	0		1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
薬物性肝障害	2 (0.5)	1 (0.3)		0	0		0	0	
肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)		4 (1.0)	3 (0.7)		0	0	
免疫性肝炎	1 (0.3)	0		0	0		0	0	
肝不全	0	0		0	0		1 (0.4)	1 (0.4)	
内分泌障害(甲状腺 機能障害)	58 (14.6)	0	114 [20 - 421]	39 (9.6)	2 (0.5)	111 [12 - 443]	38 (13.7)	2 (0.7)	100 [20 - 359]
自己免疫性甲状腺 炎	1 (0.3)	0	-	0	0	-	2 (0.7)	1 (0.4)	-
甲状腺機能亢進症	20 (5.1)	0		16 (4.0)	0		20 (7.2)	1 (0.4)	
甲状腺機能低下症	43 (10.9)	0		27 (6.7)	2 (0.5)		22 (7.9)	1 (0.4)	
無痛性甲状腺炎	1 (0.3)	0		0	0		0	0	
甲状腺障害	0	0		0	0		1 (0.4)	0	
甲状腺炎	2 (0.5)	0		1 (0.2)	0		0	0	
内分泌障害(下垂体 機能障害)	3 (0.8)	2 (0.5)		209 [148 - 514]	3 (0.7)		0	161 [113 - 176]	
下垂体炎	2 (0.5)	1 (0.3)	-	1 (0.2)	0	-	2 (0.7)	1 (0.4)	-
下垂体機能低下症	1 (0.3)	1 (0.3)		2 (0.5)	0		1 (0.4)	1 (0.4)	
内分泌障害(副腎機 能障害)	1 (0.3)	1 (0.3)	319 [319 - 319]	1 (0.2)	1 (0.2)	151 [151 - 151]	0	0	-
副腎機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	-	1 (0.2)	1 (0.2)	-	0	0	-
1型糖尿病	0	0	-	1 (0.2)	1 (0.2)	64 [64 - 64]	0	0	-
1型糖尿病	0	0	-	1 (0.2)	1 (0.2)	-	0	0	-
腎機能障害* ³	23 (5.8)	7 (1.8)	48 [6 - 410]	34 (8.4)	13 (3.2)	96.5 [6 - 338]	11 (4.0)	4 (1.4)	68 [4 - 189]
急性腎障害	12 (3.0)	5 (1.3)	-	23 (5.7)	10 (2.5)	-	10 (3.6)	3 (1.1)	-
腎不全	11 (2.8)	2 (0.5)		9 (2.2)	2 (0.5)		0	0	
尿細管間質性腎炎	0	0		3 (0.7)	2 (0.5)		1 (0.4)	1 (0.4)	
膵炎・膵外分泌機能 不全	0	0	-	3 (0.7)	2 (0.5)	141 [90 - 144]	0	0	-
膵炎	0	0	-	2 (0.5)	1 (0.2)	-	0	0	-
急性膵炎	0	0		1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
筋炎・横紋筋融解症	2 (0.5)	2 (0.5)	140.5 [88 - 193]	1 (0.2)	0	141 [141 - 141]	0	0	-
ミオパチー	1 (0.3)	1 (0.3)	-	1 (0.2)	0	-	0	0	-
筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0		0	0	
重症筋無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	83 [83 - 83]	0	0	-	0	0	-
筋無力症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	-	0	0	-	0	0	-
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	84 [84 - 84]	0	0	-	0	0	-
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	-	0	0	-	0	0	-
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	0	0	-	1 (0.2)	0	28 [28 - 28]	0	0	-
髄膜炎	0	0	-	1 (0.2)	0	-	0	0	-
重篤な血液障害* ⁴	1 (0.3)	1 (0.3)	120 [120 - 120]	0	0	-	0	0	-
赤芽球瘕	1 (0.3)	1 (0.3)	-	0	0	-	0	0	-

● 臨床試験における検査スケジュール

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

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

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

*1 日本特有の検査項目(肺臓炎/間質性肺疾患の早期診断補助のため)

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

*3 2サイクル目以降、外科切除まで6週毎

*4 施行したサイクル数により、以下のように規定されていた

4サイクル施行時：初回投与から7週間後、及び13週間後

3サイクル施行時：初回投与から7週間後、及び10週間後

2サイクル施行時：初回投与から7週間後

1サイクル施行時：初回投与から4週間後

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

バイタルサイン：体温、脈拍数、呼吸数、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、投与前24時間以内に実施

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

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

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

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

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

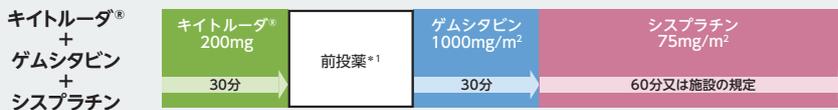
国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-671 試験)

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

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

術前補助療法期 1日目の投与スケジュール例 (1~4サイクル)

扁平上皮癌



非扁平上皮癌



*1 標準的な手順に従い、前投薬を実施することが規定されていた

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-189及び407試験)

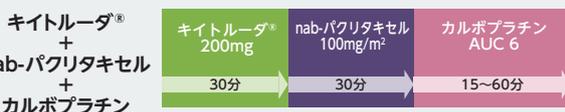
1日目の投与スケジュール例 (1~4サイクル)

非扁平上皮癌



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

扁平上皮癌



nab-パクリタキセル：パクリタキセル(アルブミン懸濁型)

	国際共同臨床試験 (204試験； n=148)			国際共同臨床試験 (087試験； n=210)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
Infusion reaction	8 (5.4)	0	1 [1 - 582]	19 (9.0)	1 (0.5)	1 [1 - 302]
サイトカイン放出症候群	0	0	-	6 (2.9)	1 (0.5)	-
薬物過敏症	1 (0.7)	0				
過敏症	2 (1.4)	0				
注入に伴う反応	5 (3.4)	0				

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※2 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

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

* Grade 3以上

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

● 臨床試験における検査スケジュール

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

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

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

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

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

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

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

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

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

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

血液生化学的検査：検査項目としてMg、尿酸はなし

尿路上皮癌†

† 根治切除不能な尿路上皮癌

● 注意を要する有害事象の発現状況

単独投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	海外臨床試験 (052試験; n=370)			国際共同臨床試験 (045試験; n=266)				
	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日		
間質性肺疾患	17 (4.6)	5 (1.4)	219 [32 - 717]	11 (4.1)	6 (2.3)	117 [8 - 358]		
間質性肺疾患	0	0	-	1 (0.4)	1 (0.4)	-		
肺臓炎	17 (4.6)	5 (1.4)		10 (3.8)	5 (1.9)			
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	26 (7.0)	20 (5.4)	72.5 [3 - 715]	11 (4.1)	8 (3.0)	183 [13 - 397]		
大腸炎	11 (3.0)	7 (1.9)	-	5 (1.9)	2 (0.8)	-		
重度の下痢*	6 (1.6)	6 (1.6)		4 (1.5)	4 (1.5)			
腸炎	1 (0.3)	0		1 (0.4)	1 (0.4)			
消化管穿孔	0	0		1 (0.4)	1 (0.4)			
イレウス	3 (0.8)	2 (0.5)		1 (0.4)	1 (0.4)			
腸閉塞	4 (1.1)	3 (0.8)		0	0			
大腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0			
大腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0			
小腸閉塞	3 (0.8)	3 (0.8)		0	0			
亜イレウス	1 (0.3)	0		0	0			
重度の皮膚障害*1	1 (0.3)	1 (0.3)		679 [679 - 679]	0		0	-
類天疱瘡	1 (0.3)	1 (0.3)		-	0		0	-
神経障害*2	3 (0.8)	0	150 [55 - 283]	1 (0.4)	0	22 [22 - 22]		
末梢性ニューロパチー	3 (0.8)	0	-	1 (0.4)	0	-		
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・ 肝炎・硬化性胆管炎	77 (20.8)	29 (7.8)	43 [1 - 547]	36 (13.5)	15 (5.6)	43 [1 - 447]		
肝機能障害**	77 (20.8)	29 (7.8)	-	36 (13.5)	15 (5.6)	-		
自己免疫性肝炎	2 (0.5)	2 (0.5)		0	0			
薬物性肝障害	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0			
肝炎	5 (1.4)	5 (1.4)		0	0			
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	50 (13.5)	1 (0.3)	86 [12 - 587]	25 (9.4)	0	82 [19 - 260]		
自己免疫性甲状腺炎	0	0	-	1 (0.4)	0	-		
甲状腺機能亢進症	11 (3.0)	0		10 (3.8)	0			
甲状腺機能低下症	42 (11.4)	0		17 (6.4)	0			
甲状腺障害	1 (0.3)	0		0	0			
甲状腺炎	3 (0.8)	1 (0.3)		1 (0.4)	0			
内分泌障害 (下垂体機能障害)	2 (0.5)	2 (0.5)	26 [25 - 27]	0	0	-		
下垂体炎	1 (0.3)	1 (0.3)	-	0	0	-		
下垂体機能低下症	1 (0.3)	1 (0.3)	-	0	0	-		
内分泌障害 (副腎機能障害)	6 (1.6)	5 (1.4)	100.5 [1 - 319]	1 (0.4)	1 (0.4)	163 [163 - 163]		
副腎機能不全	6 (1.6)	5 (1.4)	-	1 (0.4)	1 (0.4)	-		
1型糖尿病	4 (1.1)	4 (1.1)	100 [20 - 364]	0	0	-		
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.5)	2 (0.5)	-	0	0	-		
1型糖尿病	3 (0.8)	2 (0.5)	-	0	0	-		
腎機能障害*3	36 (9.7)	22 (5.9)	93.5 [7 - 655]	19 (7.1)	8 (3.0)	40 [2 - 315]		
急性腎障害	27 (7.3)	16 (4.3)	-	15 (5.6)	7 (2.6)	-		
腎不全	7 (1.9)	4 (1.1)		4 (1.5)	1 (0.4)			
尿細管間質性腎炎	2 (0.5)	2 (0.5)		0	0			

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

TMMSS
MSS
BIIH
HIIH
igh
igh
igh
固形
固形
固形
癌、
腸癌、
直腸癌、

腎細胞癌

頭頸部癌

	海外臨床試験 (052試験; n=370)			国際共同臨床試験 (045試験; n=266)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
膵炎・膵外分泌機能不全	3 (0.8)	1 (0.3)	362 [23 - 424]	0	0	—
膵不全	1 (0.3)	0	—	0	0	—
膵炎	1 (0.3)	0				
急性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)				
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.3)	1 (0.3)	26 [26 - 26]	0	0	—
筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—	0	0	—
心筋炎	2 (0.5)	2 (0.5)	87.5 [34 - 141]	0	0	—
心筋炎	2 (0.5)	2 (0.5)	—	0	0	—
重篤な血液障害^{※4}	1 (0.3)	1 (0.3)	154 [154 - 154]	0	0	—
免疫性血小板減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	—	0	0	—
Infusion reaction	1 (0.3)	0	1 [1 - 1]	2 (0.8)	0	3.5 [1 - 6]
過敏症	1 (0.3)	0	—	1 (0.4)	0	—
注入に伴う反応	0	0	—	1 (0.4)	0	—

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 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)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

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

* Grade 3以上

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

併用投与時

	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	42 (9.5)	16 (3.6)	121 [8 - 441]
自己免疫性肺疾患	1 (0.2)	0	—
免疫性肺疾患	7 (1.6)	5 (1.1)	
間質性肺疾患	5 (1.1)	4 (0.9)	
器質性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	
肺臓炎	29 (6.6)	7 (1.6)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	35 (8.0)	29 (6.6)	56 [2 - 337]
大腸炎	9 (2.0)	5 (1.1)	—
重度の下痢*	21 (4.8)	21 (4.8)	
イレウス	1 (0.2)	0	
免疫性腸炎	3 (0.7)	2 (0.5)	
腸閉塞	2 (0.5)	2 (0.5)	
大腸閉塞	1 (0.2)	0	
大腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	
小腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)	
重度の皮膚障害^{※1}	12 (2.7)	6 (1.4)	142 [13 - 495]
多形紅斑	5 (1.1)	0	—
類天疱瘡	3 (0.7)	2 (0.5)	
SJS-TEN オーバーラップ	1 (0.2)	1 (0.2)	
中毒性表皮壊死融解症	3 (0.7)	3 (0.7)	
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	147 (33.4)	31 (7.0)	22 [5 - 393]
肝機能障害**	147 (33.4)	31 (7.0)	—
自己免疫性肝炎	5 (1.1)	1 (0.2)	
硬化性胆管炎	1 (0.2)	1 (0.2)	
薬物性肝障害	1 (0.2)	0	
肝炎	5 (1.1)	3 (0.7)	
免疫性肝炎	4 (0.9)	4 (0.9)	

	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
内分泌障害(甲状腺機能障害)	61 (13.9)	3 (0.7)	105 [7 - 576]
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0	-
甲状腺機能亢進症	20 (4.5)	1 (0.2)	
甲状腺機能低下症	46 (10.5)	2 (0.5)	
免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0	
甲状腺炎	2 (0.5)	0	
内分泌障害(下垂体機能障害)	3 (0.7)	0	218 [70 - 637]
下垂体炎	3 (0.7)	0	-
内分泌障害(副腎機能障害)	7 (1.6)	2 (0.5)	152 [34 - 312]
副腎機能不全	7 (1.6)	2 (0.5)	-
1型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	226 [226 - 226]
1型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	-
腎機能障害^{*2}	32 (7.3)	25 (5.7)	35 [5 - 642]
急性腎障害	27 (6.1)	22 (5.0)	-
腎不全	6 (1.4)	3 (0.7)	
尿細管間質性腎炎	1 (0.2)	0	
膵炎・膵外分泌機能不全	5 (1.1)	4 (0.9)	40 [6 - 400]
自己免疫性膵炎	1 (0.2)	0	-
膵炎	3 (0.7)	3 (0.7)	
急性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)	
筋炎・横紋筋融解症	4 (0.9)	1 (0.2)	32.5 [16 - 43]
皮膚筋炎	1 (0.2)	0	-
筋炎	2 (0.5)	1 (0.2)	
横紋筋融解症	1 (0.2)	0	
心筋炎	3 (0.7)	1 (0.2)	78 [50 - 221]
免疫性心筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)	-
心筋炎	2 (0.5)	0	
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1 (0.2)	1 (0.2)	249 [249 - 249]
免疫性脳炎	1 (0.2)	1 (0.2)	-
重篤な血液障害^{*3}	2 (0.5)	1 (0.2)	146.5 [22 - 271]
溶血性貧血	1 (0.2)	0	-
免疫性血小板減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	
ぶどう膜炎	1 (0.2)	0	218 [218 - 218]
ぶどう膜炎	1 (0.2)	0	-
Infusion reaction	6 (1.4)	0	82 [1 - 505]
薬物過敏症	2 (0.5)	0	-
過敏症	1 (0.2)	0	
注入に伴う反応	3 (0.7)	0	

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 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)

※2 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

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

* Grade 3以上

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

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

TMMSS
BIHH
IHH
igh
固形癌、
結腸・直腸癌、
固形癌、

腎細胞癌

頭頸部癌

● 臨床試験における検査スケジュール

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

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

*1 体重は各サイクル1日目のみ

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

*3 サイクル2以降2サイクル毎

*4 18ヵ月まで9週間毎、以降は12週間毎

バイタルサイン：体温、脈拍、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、投与前に実施

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

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

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

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

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

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

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

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

①：6週毎 ②：9週以降6週毎、12ヵ月経過後は12週毎

● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

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

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-A39試験) 1日目の投与スケジュール例 (1~35サイクル)



* 前回投与の忍容性が良好の場合、投与完了15分後でも可能であった

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

TMSI High 固形癌
BII High 結腸・直腸癌
HII High 固形癌

腎細胞癌

頭頸部癌

MSI-High固形癌[†]、MSI-High結腸・直腸癌[‡]、 TMB-High固形癌[§]

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

● 注意を要する有害事象の発現状況

MSI-High固形癌

単独投与時

	国際共同臨床試験 (164試験コホートA, 158試験; n=155)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 【範囲】、日
間質性肺疾患	5 (3.2)	1 (0.6)	125 [105 - 190]
肺臓炎	5 (3.2)	1 (0.6)	—
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	19 (12.3)	14 (9.0)	167 [9 - 298]
大腸炎	4 (2.6)	0	—
重度の下痢*	2 (1.3)	2 (1.3)	
小腸炎	1 (0.6)	1 (0.6)	
消化管穿孔	1 (0.6)	1 (0.6)	
イレウス	5 (3.2)	4 (2.6)	
腸閉塞	3 (1.9)	2 (1.3)	
小腸閉塞	4 (2.6)	3 (1.9)	
亜イレウス	2 (1.3)	2 (1.3)	
重度の皮膚障害*1	1 (0.6)	1 (0.6)	
多形紅斑	1 (0.6)	1 (0.6)	—
神経障害*2	7 (4.5)	1 (0.6)	37 [8 - 70]
ギラン・バレー症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	—
末梢性ニューロパチー	6 (3.9)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	33 (21.3)	19 (12.3)	47 [6 - 448]
肝機能障害**	33 (21.3)	19 (12.3)	—
自己免疫性肝炎	1 (0.6)	1 (0.6)	—
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	14 (9.0)	1 (0.6)	76 [22 - 385]
甲状腺機能亢進症	7 (4.5)	1 (0.6)	—
甲状腺機能低下症	10 (6.5)	0	—
1型糖尿病	1 (0.6)	1 (0.6)	148 [148 - 148]
劇症1型糖尿病	1 (0.6)	1 (0.6)	—
腎機能障害*3	1 (0.6)	0	251 [251 - 251]
腎不全	1 (0.6)	0	—
膵炎・膵外分泌機能不全	4 (2.6)	3 (1.9)	67.5 [43 - 126]
膵不全	1 (0.6)	0	—
膵炎	3 (1.9)	3 (1.9)	—
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.6)	0	75 [75 - 75]
ミオパチー	1 (0.6)	0	—
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1 (0.6)	0	385 [385 - 385]
髄膜炎	1 (0.6)	0	—

	国際共同臨床試験 (164試験コホートA, 158試験; n=155)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
Infusion reaction	2 (1.3)	0	100.5 [2 - 199]
薬物過敏症	1 (0.6)	0	—
過敏症	1 (0.6)	0	
注入に伴う反応	1 (0.6)	0	

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 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)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

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

MSI-High 結腸・直腸癌

単独投与時

	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	6 (3.9)	0	228.5 [56 - 453]
肺臓炎	6 (3.9)	0	—
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	23 (15.0)	17 (11.1)	121 [1 - 580]
自己免疫性大腸炎	2 (1.3)	2 (1.3)	—
大腸炎	8 (5.2)	3 (2.0)	
重度の下痢*	9 (5.9)	9 (5.9)	
イレウス	1 (0.7)	1 (0.7)	
腸閉塞	3 (2.0)	2 (1.3)	
大腸閉塞	1 (0.7)	1 (0.7)	
小腸閉塞	2 (1.3)	2 (1.3)	
亜イレウス	2 (1.3)	2 (1.3)	
神経障害※1	1 (0.7)	0	
末梢性ニューロパチー	1 (0.7)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	42 (27.5)	16 (10.5)	85 [1 - 569]
肝機能障害**	42 (27.5)	16 (10.5)	—
自己免疫性肝炎	1 (0.7)	1 (0.7)	
肝炎	2 (1.3)	2 (1.3)	
免疫性肝炎	1 (0.7)	1 (0.7)	
内分泌障害(甲状腺機能障害)	23 (15.0)	0	106 [21 - 715]
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.7)	0	—
甲状腺機能亢進症	6 (3.9)	0	
甲状腺機能低下症	19 (12.4)	0	
甲状腺炎	1 (0.7)	0	
内分泌障害(下垂体機能障害)	2 (1.3)	0	137.5 [64 - 211]
下垂体炎	2 (1.3)	0	—
内分泌障害(副腎機能障害)	4 (2.6)	2 (1.3)	228 [166 - 722]
副腎機能不全	4 (2.6)	2 (1.3)	—
急性副腎皮質機能不全	1 (0.7)	1 (0.7)	
1型糖尿病	1 (0.7)	1 (0.7)	546 [546 - 546]
1型糖尿病	1 (0.7)	1 (0.7)	—
腎機能障害※2	6 (3.9)	2 (1.3)	193.5 [37 - 560]
急性腎障害	5 (3.3)	2 (1.3)	—
糸球体腎炎	1 (0.7)	0	

	国際共同臨床試験 (177試験; n=153)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
膵炎・膵外分泌機能不全	1 (0.7)	1 (0.7)	664 [664 - 664]
膵炎	1 (0.7)	1 (0.7)	—
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.7)	0	63 [63 - 63]
筋炎	1 (0.7)	0	—
重度の胃炎	1 (0.7)	1 (0.7)	526 [526 - 526]
重度の胃炎*	1 (0.7)	1 (0.7)	—
結核	1 (0.7)	0	63 [63 - 63]
硬結性紅斑	1 (0.7)	0	—
Infusion reaction	3 (2.0)	0	1 [1 - 74]
過敏症	1 (0.7)	0	—
注入に伴う反応	2 (1.3)	0	—

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※2 腎機能障害(尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

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

TMB-High 固形癌

単独投与時

	国際共同臨床試験 (158試験グループA-J; n=105)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	4 (3.8)	1 (1.0)	369 [71 - 581]
間質性肺疾患	1 (1.0)	0	—
肺臓炎	3 (2.9)	1 (1.0)	—
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	6 (5.7)	3 (2.9)	107.5 [11 - 480]
大腸炎	4 (3.8)	2 (1.9)	—
腸閉塞	2 (1.9)	1 (1.0)	—
神経障害※1	1 (1.0)	0	64 [64 - 64]
末梢性ニューロパチー	1 (1.0)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	18 (17.1)	5 (4.8)	63.5 [1 - 268]
肝機能障害*	18 (17.1)	5 (4.8)	—
薬物性肝障害	1 (1.0)	1 (1.0)	—
内分泌障害(甲状腺機能障害)	16 (15.2)	0	76.5 [21 - 462]
甲状腺機能亢進症	8 (7.6)	0	—
甲状腺機能低下症	14 (13.3)	0	—
内分泌障害(副腎機能障害)	1 (1.0)	1 (1.0)	131 [131 - 131]
続発性副腎皮質機能不全	1 (1.0)	1 (1.0)	—
1型糖尿病	1 (1.0)	1 (1.0)	148 [148 - 148]
劇症1型糖尿病	1 (1.0)	1 (1.0)	—
腎機能障害※2	5 (4.8)	2 (1.9)	43 [12 - 707]
急性腎障害	4 (3.8)	2 (1.9)	—
腎不全	1 (1.0)	0	—
膵炎・膵外分泌機能不全	1 (1.0)	1 (1.0)	139 [139 - 139]
膵炎	1 (1.0)	1 (1.0)	—

	国際共同臨床試験 (158試験グループ A-J; n=105)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
Infusion reaction	3 (2.9)	0	292 [2 - 719]
過敏症	3 (2.9)	0	-
注入に伴う反応	1 (1.0)	0	

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※2 腎機能障害(尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

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

● 臨床試験における検査スケジュール

MSI-High 固形癌

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

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

バイタルサイン: 体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査: 妊娠の可能性のある女性の場合に、投与前72時間以内に実施

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

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

尿検査: 潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

①: 6サイクル以降2サイクル毎

MSI-High 固形癌、TMB-High 固形癌

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

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

尿検査: 2サイクル毎

腫瘍画像評価: 9週毎、12ヵ月経過後に12週毎

MSI-High 結腸・直腸癌

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

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

尿検査: 2サイクル毎

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

MSI-High 固形癌、
TMB-High 固形癌、
MSI-High 結腸・直腸癌、
TMB-High 結腸・直腸癌

腎細胞癌

頭頸部癌

腎細胞癌^{† ‡}

[†] 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

● 注意を要する有害事象の発現状況

単独投与時

	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	11 (2.3)	4 (0.8)	152 [28 - 253]
免疫性肺疾患	2 (0.4)	1 (0.2)	-
間質性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.2)	
肺臓炎	8 (1.6)	2 (0.4)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	16 (3.3)	13 (2.7)	124 [2 - 257]
大腸炎	7 (1.4)	4 (0.8)	-
重度の下痢*	8 (1.6)	8 (1.6)	
小腸炎	1 (0.2)	0	
腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	
重度の皮膚障害^{*1}	1 (0.2)	1 (0.2)	64 [64 - 64]
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	-
神経障害^{*2}	5 (1.0)	0	200 [16 - 232]
末梢性ニューロパチー	5 (1.0)	0	-
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	81 (16.6)	20 (4.1)	124 [1 - 364]
肝機能障害**	81 (16.6)	20 (4.1)	-
薬物性肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)	
肝炎	3 (0.6)	2 (0.4)	
免疫性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)	
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	124 (25.4)	4 (0.8)	63.5 [1 - 426]
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	-
甲状腺機能亢進症	58 (11.9)	1 (0.2)	
甲状腺機能低下症	103 (21.1)	1 (0.2)	
甲状腺炎	5 (1.0)	1 (0.2)	
内分泌障害 (下垂体機能障害)	2 (0.4)	2 (0.4)	155.5 [106 - 205]
下垂体炎	2 (0.4)	2 (0.4)	-
内分泌障害 (副腎機能障害)	10 (2.0)	6 (1.2)	158.5 [81 - 268]
副腎機能不全	10 (2.0)	6 (1.2)	-
1型糖尿病	9 (1.8)	9 (1.8)	243 [37 - 370]
糖尿病性ケトアシドーシス	5 (1.0)	5 (1.0)	-
1型糖尿病	5 (1.0)	4 (0.8)	
腎機能障害^{*3}	16 (3.3)	6 (1.2)	165.5 [41 - 399]
急性腎障害	9 (1.8)	5 (1.0)	-
腎不全	6 (1.2)	0	
尿細管間質性腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)	
筋炎・横紋筋融解症	2 (0.4)	0	127.5 [44 - 211]
筋炎	2 (0.4)	0	-
重症筋無力症	3 (0.6)	0	49 [36 - 132]
重症筋無力症	2 (0.4)	0	-
筋無力症候群	1 (0.2)	0	
心筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)	26 [26 - 26]
心筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)	-

適正使用に関する
 お願い

本資料にデータを
 掲載している臨床試験

投与に際しての
 注意事項

注意を要する
 有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

	国際共同臨床試験 (426試験; n=429)			国際共同臨床試験 (581試験; n=352)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
内分泌障害(甲状腺機能障害)	180(42.0)	7(1.6)	64.5 [2 - 491]	172(48.9)	5(1.4)	84 [1 - 695]
自己免疫性甲状腺炎	1(0.2)	0	-	0	0	-
甲状腺機能亢進症	55(12.8)	5(1.2)		28(8.0)	0	
甲状腺機能低下症	152(35.4)	1(0.2)		166(47.2)	5(1.4)	
甲状腺炎	11(2.6)	1(0.2)		2(0.6)	0	
内分泌障害(下垂体機能障害)	5(1.2)	4(0.9)	142 [61 - 245]	3(0.9)	2(0.6)	177 [170 - 398]
下垂体炎	5(1.2)	4(0.9)	-	2(0.6)	1(0.3)	-
下垂体機能低下症	0	0	-	1(0.3)	1(0.3)	-
内分泌障害(副腎機能障害)	13(3.0)	3(0.7)	168 [64 - 491]	18(5.1)	4(1.1)	270 [21 - 547]
副腎機能不全	12(2.8)	3(0.7)	-	17(4.8)	4(1.1)	-
続発性副腎皮質機能不全	1(0.2)	0	-	1(0.3)	0	-
1型糖尿病	1(0.2)	1(0.2)	388 [388 - 388]	2(0.6)	1(0.3)	151.5 [27 - 276]
糖尿病性ケトアシドーシス	1(0.2)	1(0.2)	-	1(0.3)	1(0.3)	-
1型糖尿病	0	0	-	2(0.6)	0	-
腎機能障害^{*3}	26(6.1)	10(2.3)	116.5 [22 - 505]	22(6.3)	12(3.4)	246 [13 - 849]
急性腎障害	17(4.0)	8(1.9)	-	13(3.7)	8(2.3)	-
ネフローゼ症候群	0	0		1(0.3)	1(0.3)	
腎不全	9(2.1)	2(0.5)		10(2.8)	5(1.4)	
尿細管間質性腎炎	1(0.2)	0		0	0	
肺炎・腺外分泌機能不全	2(0.5)	2(0.5)	218.5 [64 - 373]	10(2.8)	6(1.7)	272.5 [22 - 500]
免疫性肺炎	0	0	-	1(0.3)	1(0.3)	-
肺炎	2(0.5)	2(0.5)		9(2.6)	5(1.4)	
急性肺炎	0	0		1(0.3)	1(0.3)	
筋炎・横紋筋融解症	4(0.9)	1(0.2)	94 [9 - 239]	3(0.9)	2(0.6)	37 [3 - 56]
免疫性筋炎	0	0	-	1(0.3)	1(0.3)	-
筋炎	4(0.9)	1(0.2)	-	2(0.6)	1(0.3)	-
重症筋無力症	4(0.9)	2(0.5)	40.5 [24 - 57]	1(0.3)	1(0.3)	21 [21 - 21]
重症筋無力症	4(0.9)	2(0.5)	-	0	0	-
筋無力症候群	0	0	-	1(0.3)	1(0.3)	-
心筋炎	2(0.5)	2(0.5)	31.5 [17 - 46]	4(1.1)	3(0.9)	114 [19 - 406]
心筋炎	2(0.5)	2(0.5)	-	3(0.9)	2(0.6)	-
心筋心膜炎	0	0	-	1(0.3)	1(0.3)	-
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1(0.2)	1(0.2)	181 [181 - 181]	3(0.9)	3(0.9)	58 [19 - 443]
脳炎	0	0	-	1(0.3)	1(0.3)	-
ウイルス性脳炎	0	0		1(0.3)	1(0.3)	
非感染性脳炎	0	0		1(0.3)	1(0.3)	
硬膜炎	1(0.2)	1(0.2)		0	0	
重度の胃炎	1(0.2)	1(0.2)	224 [224 - 224]	2(0.6)	2(0.6)	248 [21 - 475]
重度の胃炎*	1(0.2)	1(0.2)	-	2(0.6)	2(0.6)	-
ぶどう膜炎	2(0.5)	0	10.5 [6 - 15]	0	0	-
ぶどう膜炎	2(0.5)	0	-	0	0	-
結核	1(0.2)	1(0.2)	427 [427 - 427]	0	0	-
肺外結核	1(0.2)	1(0.2)	-	0	0	-

	国際共同臨床試験 (426試験； n=429)			国際共同臨床試験 (581試験； n=352)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
Infusion reaction	7 (1.6)	1 (0.2)	215 [1 - 293]	5 (1.4)	1 (0.3)	22 [1 - 127]
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.2)	-	0	0	-
薬物過敏症	1 (0.2)	0		0	0	
過敏症	3 (0.7)	0		0	0	
輸注関連過敏反応	0	0		1 (0.3)	0	
注入に伴う反応	2 (0.5)	0		4 (1.1)	1 (0.3)	

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 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)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

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

● 臨床試験における検査スケジュール

腎細胞癌における術後補助療法

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

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

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、安静時血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、無作為割付け前72時間以内に実施

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

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

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(尿潜血又は尿蛋白が異常の場合)

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

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

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

TMS
B
H
H
i
g
h
固
形
癌
・
直
腸
癌
、
直
腸
癌
、
直
腸
癌

腎細胞癌

頭頸部癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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

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

バイタルサイン: 体温、脈拍、呼吸数、体重、安静時血圧。1サイクル目は8日目に血圧及び脈拍のみ収集。服用前に毎回血圧を測定し、日誌に記録
 妊娠検査: 妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内実施
 血液学的検査: ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、好中球絶対数、単球絶対数、好酸球絶対数、好塩基球絶対数、リンパ球絶対数
 血液生化学的検査: 総蛋白、アルブミン、ALT、AST、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、補正カルシウム(スクリーニング時のみ)、LDH、P、血糖値、HCO₃⁻
 尿検査: 潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)
 腫瘍画像評価: 12週時及び54週まで6週毎、以降は12週毎

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

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

バイタルサイン: 体温、脈拍、呼吸数、体重、安静時血圧。来院時以外の血圧を日誌で記録する場合がある。サイクル3以降、15日目は血圧モニタリングが必要な場合のみ来院
 血液学的検査: ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数及び白血球分画(桿状核球、好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球)
 血液生化学的検査: HCO₃⁻、Ca、Cl、Mg、P、K、Na、ALP、AST、ALT、直接ビリルビン、総ビリルビン、尿素/BUN、クレアチニン、アルブミン、コレステロール、血糖値、LDH、総蛋白、トリグリセリド、アミラーゼ、リパーゼ、CPK
 尿検査: 糖、ヘモグロビン(又は血液)、ケトン体、pH、比重、尿蛋白(尿試験紙により尿蛋白が2+以上の場合、24時間蓄尿又は尿蛋白/クレアチニン比により24時間での尿蛋白排泄量を測定。サイクル3以降、15日目は尿蛋白モニタリングが必要な場合のみ来院)
 妊娠検査: 妊娠の可能性のある女性の場合に、投与前72時間以内実施

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

● 治療選択に際して

腎細胞癌における術後補助療法

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

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

再発リスクの詳細及び再発リスク別DFS (ITT*1集団)

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

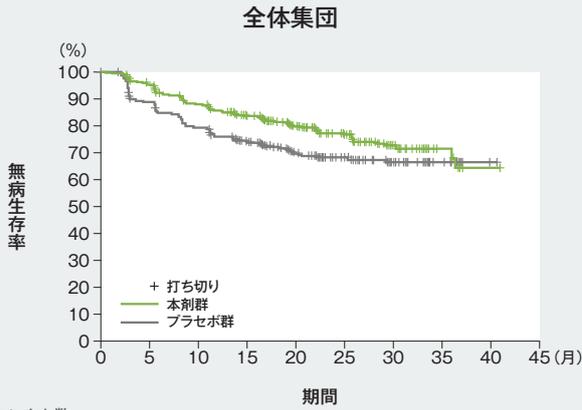
NR: 未到達、CI: 信頼区間

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

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

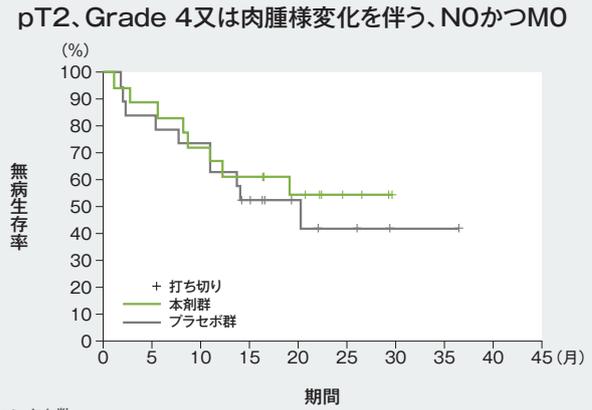
*3: 層別ログランク検定 [片側] p=0.0010

再発リスク別DFSのKaplan-Meier曲線 (ITT*集団)



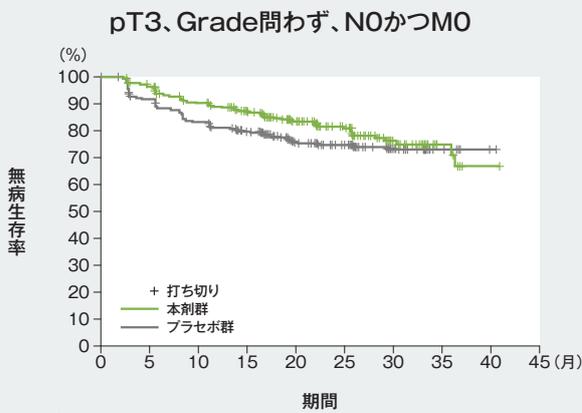
at risk数

本剤群	496	457	414	371	233	151	61	21	1	0
プラセボ群	498	436	389	341	209	145	56	19	1	0



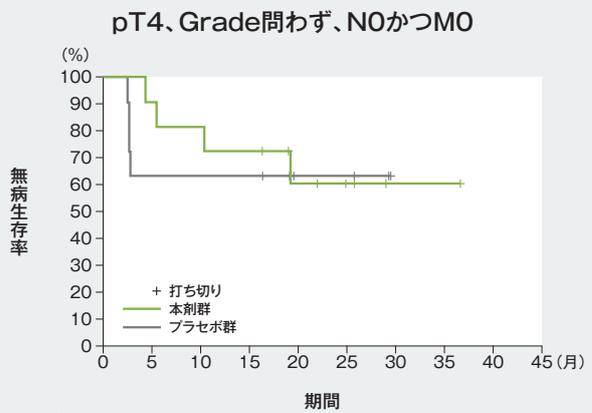
at risk数

本剤群	18	16	13	11	8	4	0	0	0	0
プラセボ群	19	16	14	9	5	3	1	1	0	0



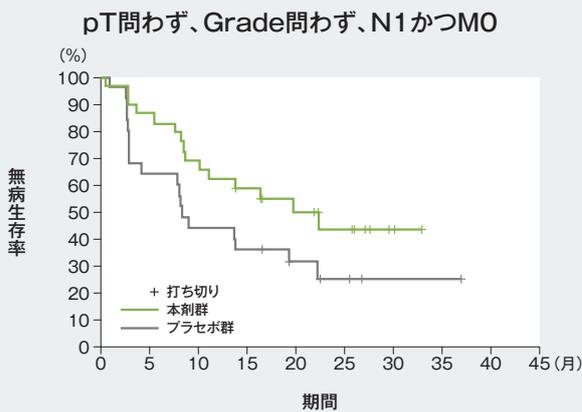
at risk数

本剤群	404	375	343	310	194	128	56	19	1	0
プラセボ群	414	373	338	302	186	129	54	17	1	0



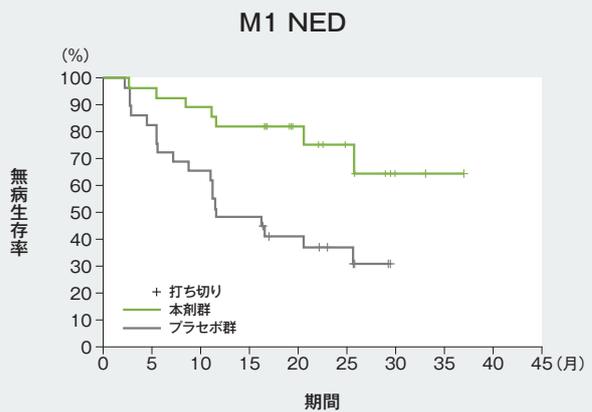
at risk数

本剤群	11	10	9	8	5	3	1	1	0	0
プラセボ群	11	7	7	7	3	3	0	0	0	0



at risk数

本剤群	29	25	20	15	10	7	2	0	0	0
プラセボ群	25	16	11	9	5	3	1	1	0	0



at risk数

本剤群	29	27	25	23	12	7	2	1	0	0
プラセボ群	29	24	19	14	10	7	0	0	0	0

*無作為化されたすべての患者

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

● アキシチニブまたはレンバチニブとの併用時の有害事象に対する因果関係評価及び対処法

アキシチニブ併用時

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

キイトルーダ®との関連が疑われる場合は、P.10～40の対処法を参考に検討してください。キイトルーダ®及びアキシチニブとの関連が疑われる場合は因果関係の評価を最初に行うことが重要です。アキシチニブは半減期が短く1日2回連日投与であるため、アキシチニブを休薬し因果関係を確認する方法があります。

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

なお、AST/ALT増加時は下記も参考にしてください。

〈AST/ALT増加時〉

基準値上限の3倍以上のAST/ALT増加に対する対処法

1. 迅速にキイトルーダ®及びアキシチニブ、並びに他に関連が疑われる併用薬を休薬する。
2. 副腎皮質ホルモン剤による治療開始を検討する。特に以下の場合、副腎皮質ホルモン剤を投与する。
 - ・臨床的に重要な肝機能障害*1がある場合
 - ・AST/ALT増加が持続している又はさらに増加している場合
3. AST/ALT増加が基準値上限の2倍以下又はベースライン値に回復するまで肝機能検査を頻回に実施する**2。
4. キイトルーダ®及びアキシチニブの投与再開を検討する。
初回のAST/ALT増加が基準値上限の2倍以下又はベースライン値まで回復し、肝機能障害の徴候や症状がないことを確認後、次の「キイトルーダ®及びアキシチニブの休薬・中止並びに再開規定」を参考にいずれか一剤の再開又は両剤の順次再開を検討する。

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

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

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

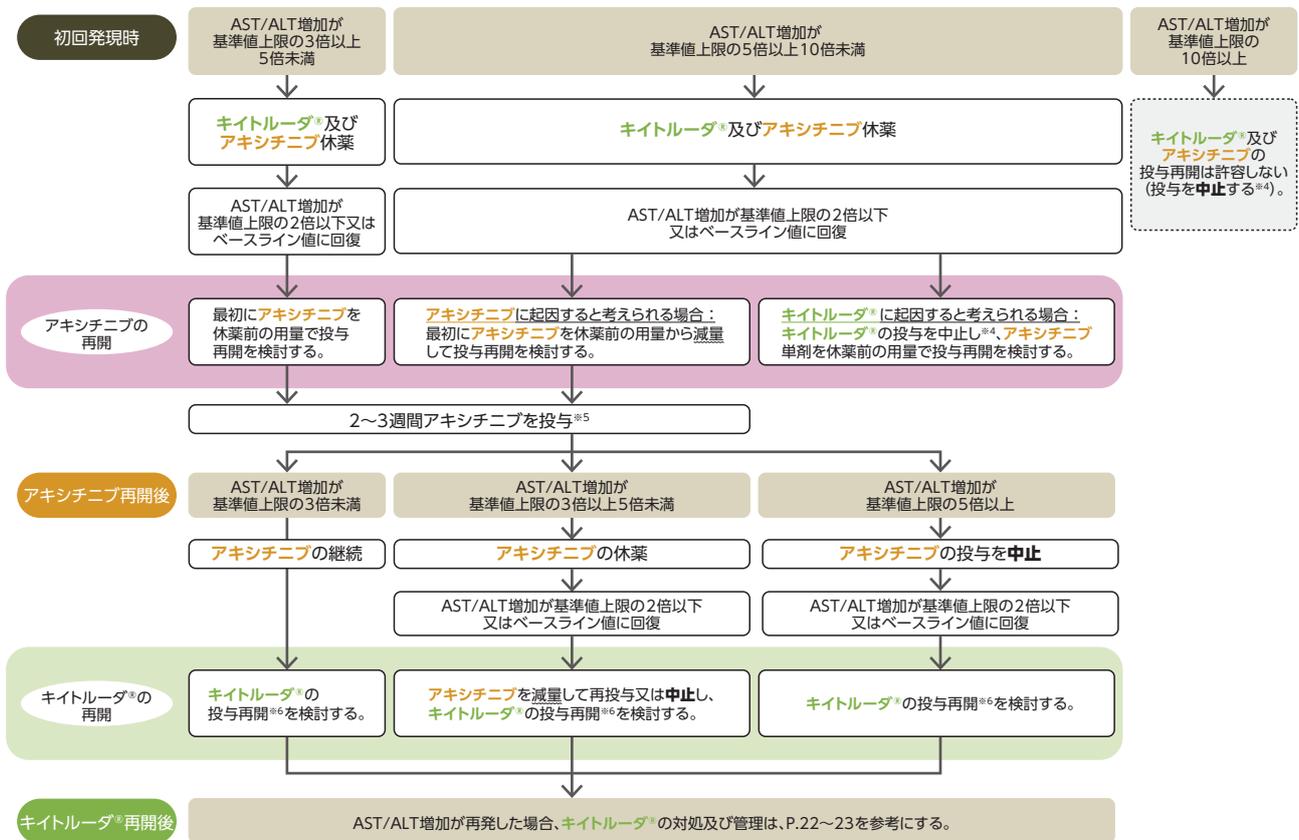
TMMSS
MSS
BIIH
IHH
HIGh
gh固
形癌
・結腸
・直腸
癌、

腎細胞癌

頭頸部癌

キイトルーダ® 及びアキシチニブの休薬・中止並びに再開規定

- **臨床的に重要な肝機能障害※3がある場合：**
キイトルーダ® 及びアキシチニブの投与再開は許容しない(投与を中止する※4)。
- **臨床的に重要な肝機能障害※3がない場合：**



※3：AST/ALT増加が基準値上限の3倍を超え、同時に総ビリルビンが基準値上限の2倍以上(胆道閉塞を除く)又はPT/INRが基準値上限の1.5倍以上。
 ※4：キイトルーダ®による免疫関連の副作用の対処及び管理は、P.22~23を参考にする。
 ※5：週に1回の肝機能検査を検討する。
 ※6：電子添文では、総ビリルビンが基準値上限の1.5倍以下に回復するまで、キイトルーダ®を休薬すると規定されている。

〈参考：アキシチニブの用量レベルと増量方法〉

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

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

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

レンバチニブ併用時

キイトルーダ®との関連が疑われる場合は、P.10~40の対処法を参考に検討してください。レンバチニブとの関連が疑われる場合は、レンバチニブの電子添文、適正使用ガイドをご参照ください。また、P.101のレンバチニブ併用時の有害事象に対する因果関係評価も併せて参考にしてください。

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

頭頸部癌^{† ‡}

† 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
‡ 局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法

● 注意を要する有害事象の発現状況

単独投与時

	国際共同臨床試験 (048試験単独群； n=300)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	18 (6.0)	5 (1.7)	148 [16 - 611]
間質性肺疾患	2 (0.7)	1 (0.3)	—
器質化肺炎	1 (0.3)	0	
肺臓炎	16 (5.3)	4 (1.3)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	6 (2.0)	5 (1.7)	138 [41 - 645]
大腸炎	1 (0.3)	0	—
重度の下痢*	2 (0.7)	2 (0.7)	
腸炎	2 (0.7)	2 (0.7)	
腸閉塞	2 (0.7)	2 (0.7)	
重度の皮膚障害^{*1}	1 (0.3)	1 (0.3)	346 [346 - 346]
多形紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)	—
神経障害^{*2}	1 (0.3)	0	60 [60 - 60]
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	40 (13.3)	14 (4.7)	65.5 [1 - 693]
肝機能障害**	40 (13.3)	14 (4.7)	—
自己免疫性肝炎	2 (0.7)	2 (0.7)	
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	59 (19.7)	1 (0.3)	86 [2 - 685]
甲状腺機能亢進症	8 (2.7)	1 (0.3)	—
甲状腺機能低下症	54 (18.0)	0	
内分泌障害 (下垂体機能障害)	1 (0.3)	1 (0.3)	295 [295 - 295]
下垂体機能低下症	1 (0.3)	1 (0.3)	—
内分泌障害 (副腎機能障害)	1 (0.3)	1 (0.3)	165 [165 - 165]
副腎機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	—
腎機能障害^{*3}	10 (3.3)	5 (1.7)	97 [5 - 652]
急性腎障害	8 (2.7)	4 (1.3)	—
腎不全	1 (0.3)	0	
尿細管間質性腎炎	2 (0.7)	1 (0.3)	
膵炎・膵外分泌機能不全	3 (1.0)	0	317 [29 - 367]
膵不全	1 (0.3)	0	—
膵炎	1 (0.3)	0	
急性膵炎	1 (0.3)	0	
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1 (0.3)	1 (0.3)	10 [10 - 10]
脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—
ぶどう膜炎	1 (0.3)	0	15 [15 - 15]
ぶどう膜炎	1 (0.3)	0	—

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

TMMSS
MSSII
BIIHH
HIIgh
igh固
形癌、
直腸癌、
直腸癌、

腎細胞癌

頭頸部癌

	国際共同臨床試験 (048試験単独群; n=300)		
	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
Infusion reaction	4 (1.3)	2 (0.7)	83.5 [1 - 437]
アナフィラキシー反応	1 (0.3)	1 (0.3)	-
過敏症	2 (0.7)	1 (0.3)	
注入に伴う反応	1 (0.3)	0	

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 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)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

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

併用投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	国際共同臨床試験 (689試験 術前・術後補助療法; n=361)			国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)		
	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	20 (5.5)	6 (1.7)	160.5 [33 - 317]	15 (5.4)	4 (1.4)	154 [14 - 461]
間質性肺疾患	2 (0.6)	1 (0.3)	-	3 (1.1)	2 (0.7)	-
肺臓炎	19 (5.3)	5 (1.4)		12 (4.3)	2 (0.7)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	24 (6.6)	21 (5.8)	84 [19 - 306]	13 (4.7)	9 (3.3)	93 [6 - 319]
大腸炎	9 (2.5)	8 (2.2)	-	6 (2.2)	1 (0.4)	-
顕微鏡的大腸炎	0	0		1 (0.4)	1 (0.4)	
重度の下痢*	9 (2.5)	9 (2.5)		7 (2.5)	7 (2.5)	
小腸炎	2 (0.6)	1 (0.3)		0	0	
イレウス	2 (0.6)	1 (0.3)		0	0	
麻痺性イレウス	3 (0.8)	2 (0.6)		0	0	
腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
大腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
亜イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
重度の皮膚障害*1	3 (0.8)	1 (0.3)		43 [32 - 81]	0	
多形紅斑	3 (0.8)	1 (0.3)	-	0	0	-
神経障害*2	6 (1.7)	0	75.5 [20 - 337]	16 (5.8)	0	108 [7 - 303]
末梢性ニューロパチー	6 (1.7)	0	-	16 (5.8)	0	-
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	114 (31.6)	37 (10.2)	56 [1 - 353]	53 (19.2)	8 (2.9)	53 [1 - 688]
肝機能障害**	114 (31.6)	37 (10.2)	-	53 (19.2)	8 (2.9)	-
自己免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
肝炎	1 (0.3)	0		0	0	
急性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)		0	0	
免疫性肝炎	5 (1.4)	5 (1.4)		0	0	
内分泌障害(甲状腺機能障害)	109 (30.2)	0	119 [1 - 452]	48 (17.4)	0	70.5 [1 - 677]
甲状腺機能亢進症	32 (8.9)	0	-	13 (4.7)	0	-
甲状腺機能低下症	89 (24.7)	0		42 (15.2)	0	
甲状腺炎	2 (0.6)	0		1 (0.4)	0	
内分泌障害(下垂体機能障害)	2 (0.6)	1 (0.3)	51.5 [45 - 58]	1 (0.4)	1 (0.4)	110 [110 - 110]
下垂体炎	1 (0.3)	1 (0.3)	-	1 (0.4)	1 (0.4)	-
下垂体機能低下症	1 (0.3)	0		0	0	
内分泌障害(副腎機能障害)	6 (1.7)	4 (1.1)	89.5 [50 - 163]	0	0	-
副腎機能不全	6 (1.7)	4 (1.1)	-	0	0	-

	国際共同臨床試験 (689試験 術前・術後補助療法; n=361)			国際共同臨床試験 (048試験併用群; n=276)		
	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
腎機能障害 ^{※3}	22 (6.1)	10 (2.8)	115 [16 - 380]	26 (9.4)	6 (2.2)	33.5 [3 - 197]
急性腎障害	16 (4.4)	7 (1.9)	-	18 (6.5)	5 (1.8)	-
急性糸球体腎炎	1 (0.3)	0				
腎不全	4 (1.1)	2 (0.6)				
尿細管間質性腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)				
膵炎・膵外分泌機能不全	5 (1.4)	3 (0.8)	226 [113 - 377]	1 (0.4)	1 (0.4)	21 [21 - 21]
自己免疫性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)	-	0	0	-
膵炎	3 (0.8)	1 (0.3)				
急性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)				
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.3)	0	11 [11 - 11]	0	0	-
筋炎	1 (0.3)	0	-	0	0	-
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	28 [28 - 28]	1 (0.4)	1 (0.4)	347 [347 - 347]
自己免疫性心筋炎	0	0	-	1 (0.4)	1 (0.4)	-
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)				
ぶどう膜炎	1 (0.3)	0	187 [187 - 187]	0	0	-
虹彩毛様体炎	1 (0.3)	0	-	0	0	-
血管炎	0	0	-	5 (1.8)	1 (0.4)	53 [1 - 164]
血管炎	0	0	-	5 (1.8)	1 (0.4)	-
結核	0	0	-	1 (0.4)	0	224 [224 - 224]
肺結核	0	0	-	1 (0.4)	0	-
Infusion reaction	4 (1.1)	0	148.5 [1 - 305]	6 (2.2)	2 (0.7)	133.5 [1 - 233]
薬物過敏症	1 (0.3)	0	-	1 (0.4)	0	-
過敏症	2 (0.6)	0				
注入に伴う反応	1 (0.3)	0				

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 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)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

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

悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

TMMSS
BIIHH
HIIH
ghgh
固形
固形
固形
固形
結腸・直腸癌、
直腸癌、

腎細胞癌

頭頸部癌

● 臨床試験における検査スケジュール

局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法

キイトルーダ[®]200mgを3週間間隔及び放射線療法±シスプラチンを表中のスケジュールで投与したKEYNOTE-689試験における検査スケジュール(キイトルーダ[®]は術前補助療法期は2回、術後補助療法期は15回投与)

観察項目	治療開始前	術前補助療法期		手術 ^{*1}	術後補助療法期						治療終了 中止時来院	
		キイトルーダ [®] 3週間間隔			キイトルーダ [®] 3週間間隔+放射線療法±シスプラチン ^{*2} 3週間間隔			キイトルーダ [®] 3週間間隔				
		治療サイクル1	治療サイクル2		治療サイクル1	治療サイクル2	治療サイクル3	治療サイクル4	治療サイクル5	治療サイクル6-15		
バイタルサイン ^{*3}	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○											
ECOG Performance Status ^{*3}	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査(尿中又は血清β-hCG)	○	○			○							
凝固系検査(PT/INR, aPTT/PTT)	○											
血液学的検査 ^{*3}	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査 ^{*3}	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○		○				○(2ヵ月毎)			○
甲状腺検査(TSH, FT ₃ 及びFT ₄)	○		○			○			○(3サイクル毎)			○
腫瘍画像評価	○		○ ^{*4}								○ ^{*5}	

- *1 手術前の安全性調査と手術後の安全性フォローアップを実施
- *2 再発リスクが高いと判断された患者[外科的切除検体の断端陽性(1mm未満)又はリンパ節外浸潤陽性]のみ投与
- *3 放射線療法+シスプラチン投与中は週1回、その後は各サイクルの投与前に実施
- *4 手術前の腫瘍画像評価は治療サイクル2の終了後、無作為割付け後6週目、手術前14日以内に実施
- *5 放射線療法±シスプラチン投与終了の12週後、以降3年目終了時まで3ヵ月毎、5年目終了時まで6ヵ月毎

バイタルサイン: 体温、脈拍数、呼吸数、血圧、体重
 妊娠検査: 妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前24時間(尿)又は72時間(血清)以内及び毎月毎に実施
 血液学的検査: 血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球指数(MCV, MCH)、白血球数及び分画(好中球数、リンパ球数)
 血液生化学的検査: BUN/尿素、クレアチニン、CCr/GFR、グルコース(非空腹時)、アルブミン、K、HCO₃⁻(標準手順として測定可能な場合)、Na、Ca、AST/SGOT、Cl、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合、直接ビリルビン)、P、総蛋白、Mg
 尿検査: 比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、鏡検法(尿潜血又は尿蛋白が異常の場合)

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

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

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

バイタルサイン: 体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧
 妊娠検査: 妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施
 血液学的検査: ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数
 血液生化学的検査: 総蛋白、アルブミン、ALT、AST、ALP、HCO₃⁻、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合)、BUN/尿素、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、血糖値
 尿検査: 潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)
 ①: 9週以降6週毎、12ヵ月経過後は9週毎

適正使用に関する
 お願い

本資料にデータを
 掲載している臨床試験

投与に際しての
 注意事項

注意を要する
 有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

● 治療選択に際して

局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-689試験)では、臨床病期Ⅲ又はⅣAの局所進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象に術前・術後補助療法*としての本剤の有効性及び安全性が検討されました。無イベント生存期間(EFS)ならびに全生存期間(OS)に関するPD-L1発現状況(CPS)別の部分集団解析(探索的な解析を含む)の結果は以下の通りでした(中間解析時のデータカットオフ日:2024年7月25日)。

▶Q&A 4(P.128参照)

*術前補助療法として本剤を単独投与し、術後補助療法として本剤と放射線療法±シスプラチンを併用後に本剤単独投与

PD-L1発現状況別EFS

PD-L1発現	治療群	例数	イベント数(%)	中央値[95%CI]、月	ハザード比[95%CI]	交互作用のp値(両側)*1
ITT集団*2,3	本剤群*4	363	136(37.5)	51.8[37.5, NE]	0.73 [0.58, 0.92]*6	-
	対照群*5	351	159(45.3)	30.4[21.8, 50.1]		
CPS≥1*2	本剤群	347	128(36.9)	59.7[37.9, NE]	0.70 [0.55, 0.89]*6	-
	対照群	335	156(46.6)	29.6[19.5, 41.9]		
CPS<1	本剤群	13	5(38.5)	NE[10.0, NE]	2.57 [0.50, 13.36]*7	0.2213
	対照群	14	2(14.3)	NE[12.9, NE]		
1≤CPS<10	本剤群	113	43(38.1)	37.9[24.8, NE]	0.80 [0.53, 1.21]*7	
	対照群	104	49(47.1)	30.3[13.8, NE]		
CPS≥10*2	本剤群	234	85(36.3)	59.7[41.1, NE]	0.66 [0.49, 0.87]*7	
	対照群	231	107(46.3)	26.9[18.3, 51.5]		

CI:信頼区間 NE:Not Estimated

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

*2:主要評価項目

*3:無作為化されたすべての患者

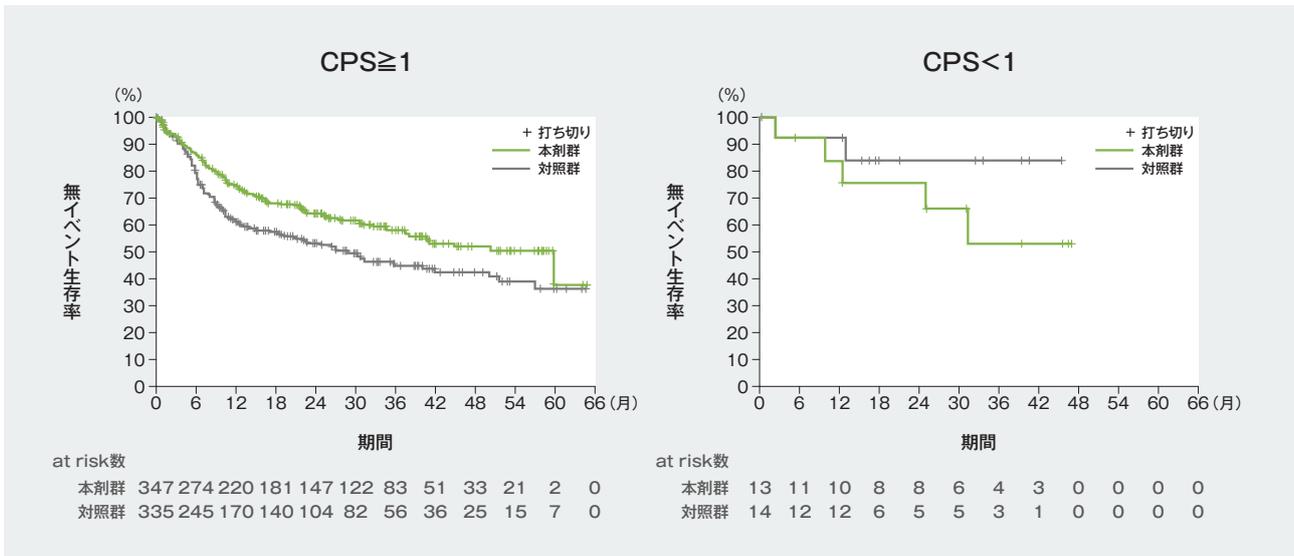
*4:術前補助療法として本剤を単独投与し、術後補助療法として本剤と放射線療法±シスプラチンを併用後に本剤単独投与

*5:術後補助療法として放射線療法±シスプラチンを併用投与

*6:無作為化に用いた層別因子(原発腫瘍部位及び病期)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

*7:非層別Cox比例ハザードモデル

PD-L1発現状況別EFSのKaplan-Meier曲線



適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

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

▶ Q&A 4 (P.128参照)

本剤単独群のPD-L1発現状況別OS

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

CI: 信頼区間

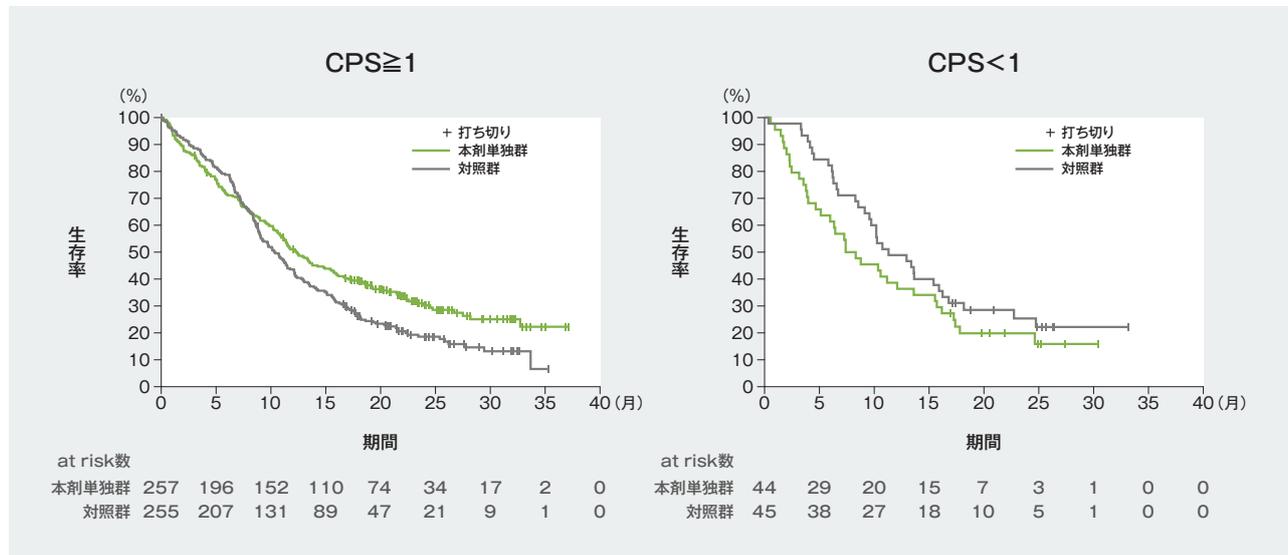
*1: 無作為化されたすべての患者

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

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

*4: 非層別Cox比例ハザードモデル (探索的解析)

本剤単独群のPD-L1発現状況別OSのKaplan-Meier曲線



適正使用に関する
お問い合わせ

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

本剤+化学療法併用群のPD-L1発現状況別OS

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

CI：信頼区間

*1：無作為化されたすべての患者

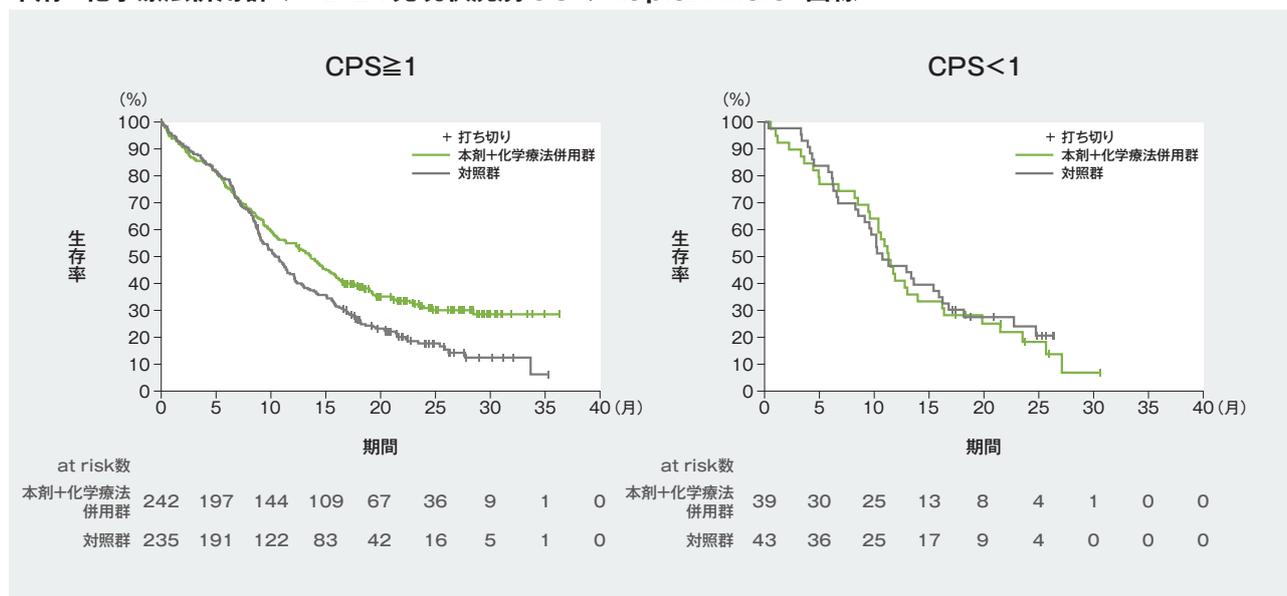
*2：本剤、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）及び5-FU併用療法

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

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

*5：非層別Cox比例ハザードモデル(探索的解析)

本剤+化学療法併用群のPD-L1発現状況別OSのKaplan-Meier曲線



悪性黒色腫

非小細胞肺癌

古典的ホジキンリンパ腫

尿路上皮癌

TMMSS
BIIHH
HIIH
igh
固形癌
・直腸癌、

腎細胞癌

頭頸部癌

食道癌[†]

† 根治切除不能な進行・再発の食道癌

● 注意を要する有害事象の発現状況

単独投与時

	国際共同臨床試験 (181試験 CPS \geq 10かつ扁平上皮癌集団; n=85)		
	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	8(9.4)	1(1.2)	67 [23 - 188]
間質性肺疾患	1(1.2)	0	-
肺臓炎	7(8.2)	1(1.2)	
重度の皮膚障害^{*1}	1(1.2)	0	98 [98 - 98]
多形紅斑	1(1.2)	0	-
神経障害^{*2}	2(2.4)	1(1.2)	61.5 [31 - 92]
ギラン・バレー症候群	1(1.2)	1(1.2)	-
末梢性ニューロパチー	1(1.2)	0	
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	13(15.3)	4(4.7)	55 [13 - 179]
肝機能障害*	13(15.3)	4(4.7)	-
自己免疫性肝炎	2(2.4)	2(2.4)	
内分泌障害(甲状腺機能障害)	8(9.4)	0	65 [43 - 127]
甲状腺機能亢進症	1(1.2)	0	-
甲状腺機能低下症	8(9.4)	0	
1型糖尿病	1(1.2)	1(1.2)	212 [212 - 212]
1型糖尿病	1(1.2)	1(1.2)	-
筋炎・横紋筋融解症	1(1.2)	1(1.2)	54 [54 - 54]
筋炎	1(1.2)	1(1.2)	-
Infusion reaction	1(1.2)	0	1 [1 - 1]
注入に伴う反応	1(1.2)	0	-

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 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)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

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

併用投与時

	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)		
	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	23(6.2)	9(2.4)	149 [3 - 616]
間質性肺疾患	2(0.5)	2(0.5)	-
肺臓炎	21(5.7)	7(1.9)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	25(6.8)	20(5.4)	48 [5 - 489]
自己免疫性大腸炎	1(0.3)	1(0.3)	-
大腸炎	6(1.6)	3(0.8)	
重度の下痢*	16(4.3)	16(4.3)	
小腸炎	1(0.3)	0	
腸炎	1(0.3)	0	
神経障害^{*1}	37(10.0)	1(0.3)	136 [1 - 265]
末梢性ニューロパチー	37(10.0)	1(0.3)	-
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	90(24.3)	24(6.5)	48.5 [1 - 652]

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

	国際共同臨床試験 (590試験; n=370)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
肝機能障害**	90(24.3)	24(6.5)	-
自己免疫性肝炎	2(0.5)	2(0.5)	
肝炎	3(0.8)	3(0.8)	
肝不全	1(0.3)	1(0.3)	
内分泌障害(甲状腺機能障害)	53(14.3)	1(0.3)	113 [21 - 540]
グレーブス病	1(0.3)	1(0.3)	-
甲状腺機能亢進症	20(5.4)	0	
甲状腺機能低下症	40(10.8)	0	
甲状腺炎	1(0.3)	0	
内分泌障害(下垂体機能障害)	3(0.8)	1(0.3)	196 [174 - 455]
下垂体炎	1(0.3)	1(0.3)	-
下垂体機能低下症	2(0.5)	0	
内分泌障害(副腎機能障害)	4(1.1)	2(0.5)	224 [1 - 431]
副腎機能不全	4(1.1)	2(0.5)	-
1型糖尿病	1(0.3)	1(0.3)	126 [126 - 126]
1型糖尿病	1(0.3)	1(0.3)	-
腎機能障害**2	21(5.7)	10(2.7)	28 [2 - 517]
急性腎障害	18(4.9)	10(2.7)	-
腎不全	4(1.1)	0	
尿細管間質性腎炎	1(0.3)	0	
膵炎・膵外分泌機能不全	2(0.5)	0	114 [42 - 186]
膵炎	2(0.5)	0	-
筋炎・横紋筋融解症	1(0.3)	1(0.3)	38 [38 - 38]
ミオパチー	1(0.3)	1(0.3)	-
血管炎	6(1.6)	0	40 [1 - 85]
血管炎	6(1.6)	0	-
Infusion reaction	6(1.6)	1(0.3)	25.5 [1 - 567]
過敏症	2(0.5)	0	-
注入に伴う反応	4(1.1)	1(0.3)	

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※2 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

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

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

● 臨床試験における検査スケジュール

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

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

バイタルサイン: 体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査: 妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

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

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

尿検査: 潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査(異常値の場合)

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

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

血液生化学的検査: 上記にLDHを追加。Pは測定せず

● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

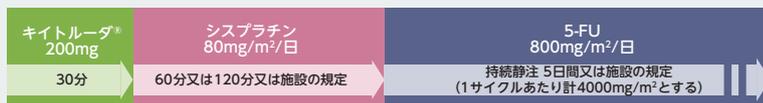
臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

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

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-590試験)

投与スケジュール例(1~6サイクル)

キイトルーダ®
+
シスプラチン
+
5-FU



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

トリプルネガティブ乳癌^{†‡}

† 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

● 注意を要する有害事象の発現状況

併用投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	国際共同臨床試験 (522試験 術前・術後薬物療法; n=783)			国際共同臨床試験 (355試験 CPS≥10集団; n=219)		
	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	17 (2.2)	7 (0.9)	167 [22 - 537]	3 (1.4)	2 (0.9)	106 [50 - 185]
間質性肺疾患	1 (0.1)	0	—	0	0	—
肺臓炎	16 (2.0)	7 (0.9)	—	3 (1.4)	2 (0.9)	—
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	37 (4.7)	29 (3.7)	81 [1 - 461]	8 (3.7)	6 (2.7)	135 [10 - 469]
自己免疫性大腸炎	1 (0.1)	1 (0.1)	—	0	0	—
大腸炎	8 (1.0)	5 (0.6)	—	2 (0.9)	1 (0.5)	—
重度の下痢*	25 (3.2)	25 (3.2)	—	5 (2.3)	5 (2.3)	—
小腸炎	1 (0.1)	0	—	0	0	—
腸炎	4 (0.5)	0	—	1 (0.5)	0	—
重度の皮膚障害*1	7 (0.9)	3 (0.4)	261 [7 - 479]	0	0	—
多形紅斑	5 (0.6)	2 (0.3)	—	0	0	—
類天疱瘡	1 (0.1)	0	—	0	0	—
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.1)	1 (0.1)	—	0	0	—
神経障害*2	163 (20.8)	15 (1.9)	50 [2 - 410]	28 (12.8)	2 (0.9)	67 [8 - 373]
末梢性ニューロパチー	163 (20.8)	15 (1.9)	—	28 (12.8)	2 (0.9)	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	327 (41.8)	80 (10.2)	43 [1 - 548]	79 (36.1)	32 (14.6)	39 [1 - 619]
肝機能障害**	327 (41.8)	80 (10.2)	—	79 (36.1)	32 (14.6)	—
自己免疫性肝炎	3 (0.4)	3 (0.4)	—	1 (0.5)	1 (0.5)	—
肝炎	4 (0.5)	2 (0.3)	—	2 (0.9)	2 (0.9)	—
免疫性肝炎	5 (0.6)	4 (0.5)	—	1 (0.5)	0	—
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	151 (19.3)	8 (1.0)	100 [7 - 510]	48 (21.9)	2 (0.9)	95 [19 - 707]
自己免疫性甲状腺炎	8 (1.0)	2 (0.3)	—	0	0	—
甲状腺機能亢進症	41 (5.2)	2 (0.3)	—	11 (5.0)	0	—
甲状腺機能低下症	118 (15.1)	4 (0.5)	—	44 (20.1)	2 (0.9)	—
甲状腺炎	8 (1.0)	0	—	3 (1.4)	0	—
内分泌障害 (下垂体機能障害)	15 (1.9)	10 (1.3)	130 [73 - 271]	0	0	—
下垂体炎	10 (1.3)	8 (1.0)	—	0	0	—
下垂体機能低下症	5 (0.6)	2 (0.3)	—	0	0	—
内分泌障害 (副腎機能障害)	20 (2.6)	8 (1.0)	175.5 [100 - 383]	2 (0.9)	0	239 [105 - 373]
副腎機能不全	20 (2.6)	8 (1.0)	—	2 (0.9)	0	—
1型糖尿病	4 (0.5)	4 (0.5)	84.5 [22 - 253]	0	0	—
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.1)	1 (0.1)	—	0	0	—
1型糖尿病	4 (0.5)	3 (0.4)	—	0	0	—
腎機能障害*3	25 (3.2)	18 (2.3)	99 [31 - 544]	4 (1.8)	3 (1.4)	520.5 [86 - 718]
急性腎障害	17 (2.2)	11 (1.4)	—	4 (1.8)	3 (1.4)	—
腎不全	4 (0.5)	3 (0.4)	—	0	0	—
尿細管間質性腎炎	4 (0.5)	4 (0.5)	—	0	0	—

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

	国際共同臨床試験 (522試験 術前・術後薬物療法; n=783)			国際共同臨床試験 (355試験 CPS≥10集団; n=219)		
	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
膵炎・膵外分泌機能不全	5 (0.6)	5 (0.6)	126 [82 - 549]	1 (0.5)	1 (0.5)	105 [105 - 105]
膵炎	4 (0.5)	4 (0.5)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	-
急性膵炎	2 (0.3)	2 (0.3)		0	0	
筋炎・横紋筋融解症	4 (0.5)	0	155 [56 - 291]	1 (0.5)	1 (0.5)	157 [157 - 157]
ミオパチー	1 (0.1)	0	-	0	0	-
筋炎	3 (0.4)	0		1 (0.5)	1 (0.5)	
重症筋無力症	1 (0.1)	1 (0.1)	358 [358 - 358]	0	0	-
重症筋無力症	1 (0.1)	1 (0.1)	-	0	0	-
心筋炎	5 (0.6)	3 (0.4)	211 [183 - 370]	1 (0.5)	1 (0.5)	30 [30 - 30]
心筋炎	5 (0.6)	3 (0.4)	-	1 (0.5)	1 (0.5)	-
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	3 (0.4)	2 (0.3)	46 [35 - 475]	1 (0.5)	1 (0.5)	48 [48 - 48]
自己免疫性脳炎	2 (0.3)	2 (0.3)	-	0	0	-
無菌性髄膜炎	1 (0.1)	0		1 (0.5)	1 (0.5)	
重篤な血液障害^{※4}	2 (0.3)	1 (0.1)	96 [84 - 108]	0	0	-
溶血性貧血	1 (0.1)	1 (0.1)	-	0	0	-
免疫性血小板減少症	1 (0.1)	0		0	0	
重度の胃炎	2 (0.3)	2 (0.3)	111 [81 - 141]	0	0	-
重度の胃炎*	2 (0.3)	2 (0.3)	-	0	0	-
ぶどう膜炎	2 (0.3)	0	99 [78 - 120]	1 (0.5)	0	35 [35 - 35]
虹彩毛様体炎	1 (0.1)	0	-	0	0	-
ぶどう膜炎	1 (0.1)	0		1 (0.5)	0	
血管炎	4 (0.5)	0	127.5 [1 - 201]	1 (0.5)	0	28 [28 - 28]
血管炎	4 (0.5)	0	-	1 (0.5)	0	-
Infusion reaction	141 (18.0)	21 (2.7)	16 [1 - 458]	11 (5.0)	0	147 [1 - 519]
アナフィラキシー反応	4 (0.5)	2 (0.3)	-	0	0	-
サイトカイン放出症候群	3 (0.4)	3 (0.4)		0	0	
薬物過敏症	20 (2.6)	3 (0.4)		1 (0.5)	0	
過敏症	40 (5.1)	3 (0.4)		6 (2.7)	0	
血清病	1 (0.1)	1 (0.1)		0	0	
注入に伴う反応	79 (10.1)	9 (1.1)		4 (1.8)	0	

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 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)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

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

* Grade 3以上

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

● 臨床試験における検査スケジュール

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

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

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

AC:ドキシソピン塩酸塩+シクロホスファミド、EC:エピルピシン塩酸塩+シクロホスファミド

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

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

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

バイタルサイン:体温、脈拍、血圧、呼吸数

妊娠検査:妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

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

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

尿検査:尿潜血、尿糖、尿蛋白、比重、鏡検法(異常値の場合)

PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

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

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

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

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

*nab-パクリタキセル：パクリタキセル(アルブミン懸濁型)

バイタルサイン：体温、脈拍、血圧、呼吸数

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施

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

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

尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、鏡検法(異常値の場合)

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

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

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

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-522試験)

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

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

術前薬物療法期[治療1]: 1日目の投与スケジュール例(1~4サイクル目)



術前薬物療法期[治療2]: 1日目の投与スケジュール例(5~8サイクル目)



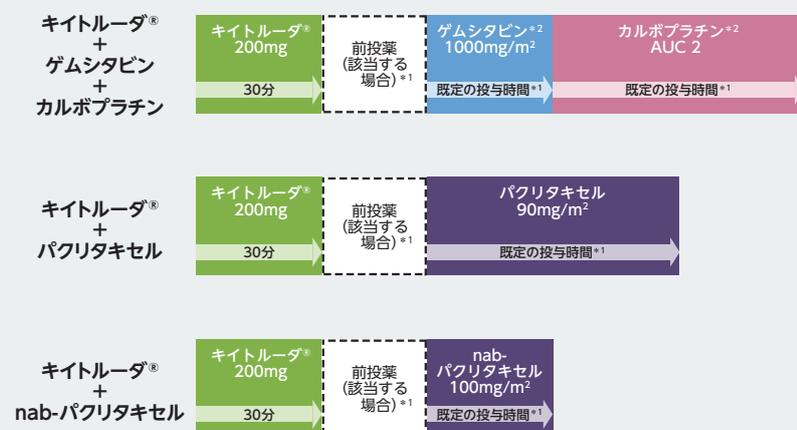
- *1 標準的な手順に従い、前投薬を実施することが規定されていた
- *2 カルボプラチンAUC 5を投与する場合は3週毎に1回、AUC 1.5を投与する場合は毎週1回投与する
- *3 電子添文に従うことと規定されていた
- *4 無水物換算

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

ドキソルビシン: ドキシソルビシン塩酸塩、エピルビシン: エピルビシン塩酸塩

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-355試験)

キイトルーダ®と併用化学療法が同日投与の場合の投与スケジュール例



- *1 各国のガイドライン及び手順に従うことと規定されていた
- *2 投与順序に関して、ゲムシタピン及びカルボプラチンは、キイトルーダ®の後に投与することのみ規定されていた

nab-パクリタキセル: パクリタキセル(アルブミン懸濁型)

● 治療期ごとの有害事象発現状況

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

※KEYNOTE-522試験における免疫関連など特に注目すべき有害事象の発現割合は、併合期 (術前薬物療法期+術後薬物療法期) で43.6%、術前薬物療法期で39.3%、術後薬物療法期で10.2%でした。免疫関連の有害事象及びInfusion reactionなどの各事象の発現割合は、「注意を要する有害事象の発現状況」(P.89~90)をご参照ください。

術前薬物療法期 [治療1] においていずれかの群で5%以上に発現した有害事象

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

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

適正使用に関する
お問い合わせ

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

術前薬物療法期[治療2]においていずれかの群で5%以上に発現した有害事象

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

AC：ドキシロピシン塩酸塩+シクロホスファミド、EC：エビルピシン塩酸塩+シクロホスファミド
有害事象名はMedDRA version 23.1、GradeはCTCAE version 4.0に基づく

術後薬物療法期においていずれかの群で5%以上に発現した有害事象

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

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

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

子宮体癌[†]

† 進行・再発の子宮体癌

● 注意を要する有害事象の発現状況

併用投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)			国際共同臨床試験 (775試験; n=406)		
	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	4 (1.0)	2 (0.5)	133.5 [22 - 336]	5 (1.2)	3 (0.7)	251 [221 - 453]
肺臓炎	4 (1.0)	2 (0.5)	—	5 (1.2)	3 (0.7)	—
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	21 (5.5)	15 (3.9)	142 [1 - 561]	74 (18.2)	60 (14.8)	149 [2 - 710]
大腸炎	6 (1.6)	1 (0.3)	—	16 (3.9)	7 (1.7)	—
重度の下痢*	8 (2.1)	8 (2.1)				
小腸炎	0	0				
腸炎	0	0				
消化管穿孔	0	0				
イレウス	1 (0.3)	0				
免疫性腸炎	1 (0.3)	0				
腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)				
腸管穿孔	0	0				
大腸閉塞	2 (0.5)	2 (0.5)				
大腸穿孔	0	0				
下部消化管穿孔	0	0				
直腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)				
小腸閉塞	3 (0.8)	3 (0.8)				
亜イレウス	0	0				
重度の皮膚障害*1	0	0	—	5 (1.2)	1 (0.2)	87 [5 - 588]
多形紅斑	0	0	—	3 (0.7)	0	—
類天疱瘡	0	0				
ステイブンス・ジョンソン症候群	0	0				
神経障害*2	122 (31.9)	4 (1.0)	29.5 [1 - 245]	18 (4.4)	0	47.5 [1 - 465]
ギラン・バレー症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	—	0	0	—
末梢性ニューロパチー	122 (31.9)	3 (0.8)	—	18 (4.4)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	127 (33.2)	11 (2.9)	26 [1 - 554]	167 (41.1)	53 (13.1)	50 [1 - 685]
肝機能障害**	127 (33.2)	11 (2.9)	—	167 (41.1)	53 (13.1)	—
肝炎	0	0				
免疫性肝炎	0	0				
肝不全	1 (0.3)	1 (0.3)				
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	59 (15.4)	0	82 [1 - 551]	250 (61.6)	8 (2.0)	44 [14 - 506]
甲状腺機能亢進症	25 (6.5)	0	—	49 (12.1)	4 (1.0)	—
甲状腺機能低下症	47 (12.3)	0				
原発性甲状腺機能低下症	0	0				
甲状腺障害	0	0				
甲状腺炎	0	0				
内分泌障害 (下垂体機能障害)	2 (0.5)	2 (0.5)	214 [208 - 220]	2 (0.5)	1 (0.2)	183.5 [135 - 232]
下垂体炎	2 (0.5)	2 (0.5)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
下垂体機能低下症	0	0	—	1 (0.2)	0	—

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

	国際共同臨床試験 (868試験; n=382)			国際共同臨床試験 (775試験; n=406)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
内分泌障害(副腎機能障害)	4 (1.0)	0	218.5 [81 - 230]	5 (1.2)	3 (0.7)	161 [53 - 318]
副腎機能不全	4 (1.0)	0	—	5 (1.2)	3 (0.7)	—
1型糖尿病	2 (0.5)	2 (0.5)	295 [138 - 452]	4 (1.0)	4 (1.0)	324.5 [157 - 387]
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.5)	2 (0.5)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
1型糖尿病	0	0	—	3 (0.7)	3 (0.7)	—
腎機能障害^{※3}	7 (1.8)	7 (1.8)	114 [4 - 477]	28 (6.9)	15 (3.7)	109 [13 - 832]
急性腎障害	7 (1.8)	7 (1.8)	—	22 (5.4)	12 (3.0)	—
腎不全	0	0	—	6 (1.5)	3 (0.7)	—
膵炎・膵外分泌機能不全	1 (0.3)	0	441 [441 - 441]	5 (1.2)	3 (0.7)	150 [78 - 393]
免疫性膵炎	0	0	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
膵炎	1 (0.3)	0	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
急性膵炎	0	0	—	3 (0.7)	1 (0.2)	—
筋炎・横紋筋融解症	2 (0.5)	0	21 [3 - 39]	2 (0.5)	2 (0.5)	156 [44 - 268]
筋炎	2 (0.5)	0	—	2 (0.5)	2 (0.5)	—
横紋筋融解症	1 (0.3)	0	—	0	0	—
重症筋無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	45 [45 - 45]	1 (0.2)	1 (0.2)	63 [63 - 63]
重症筋無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	45 [45 - 45]	1 (0.2)	1 (0.2)	52 [52 - 52]
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	2 (0.5)	2 (0.5)	52 [16 - 88]	3 (0.7)	3 (0.7)	166 [17 - 199]
脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
自己免疫性脳炎	0	0	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
髄膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—	0	0	—
細菌性髄膜炎	0	0	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
重度の胃炎	0	0	—	1 (0.2)	1 (0.2)	37 [37 - 37]
重度のびらん性胃炎*	0	0	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
ぶどう膜炎	3 (0.8)	0	274 [182 - 280]	3 (0.7)	0	132 [19 - 155]
虹彩毛様体炎	0	0	—	1 (0.2)	0	—
虹彩炎	1 (0.3)	0	—	0	0	—
ぶどう膜炎	2 (0.5)	0	—	2 (0.5)	0	—
血管炎	1 (0.3)	1 (0.3)	198 [198 - 198]	1 (0.2)	1 (0.2)	10 [10 - 10]
血管炎	1 (0.3)	1 (0.3)	—	1 (0.2)	1 (0.2)	—
Infusion reaction	67 (17.5)	12 (3.1)	2 [1 - 212]	12 (3.0)	4 (1.0)	42 [1 - 421]
アナフィラキシー反応	3 (0.8)	3 (0.8)	—	2 (0.5)	2 (0.5)	—
薬物過敏症	8 (2.1)	2 (0.5)	—	4 (1.0)	0	—
過敏症	6 (1.6)	1 (0.3)	—	6 (1.5)	2 (0.5)	—
注入に伴う反応	54 (14.1)	6 (1.6)	—	0	0	—

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 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)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

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

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

● 臨床試験における検査スケジュール

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

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

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

*2 9週毎(9ヵ月時まで)、以降12週毎

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

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

甲状腺検査：TSH正常の場合はFT₄省略可能

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

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

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

NYHA：試験薬初回投与前12ヵ月以内に心機能障害を有した症例のみ実施

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

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

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

甲状腺検査：サイクル2以降2サイクル毎に実施

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に治療開始前72時間以内に実施

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

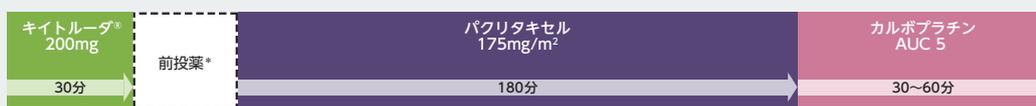
臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

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

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-868試験)

化学療法併用時の1日目の投与スケジュール例

キイトルーダ®
+
パクリタキセル
+
カルボプラチン



*施設の手順及びガイドラインに従い実施することが推奨されていた

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

● 治療選択に際して

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

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

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

—: 推定不能

*1: 無作為化前に治験医師が選択した化学療法群の薬剤

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

*3: ミスマッチ修復機構保有

*4: 無作為化されたすべての患者

● レンバチニブ併用時の有害事象に対する因果関係評価及び対処法

キイトルーダ®との関連が疑われる場合は、P.10～40の対処法を参考に検討してください。レンバチニブとの関連が疑われる場合は、レンバチニブの電子添文、適正使用ガイドをご参照ください。キイトルーダ®及びレンバチニブとの関連が疑われる場合は因果関係の評価を最初に行うことが重要です。レンバチニブは半減期が19.1～46.5時間で1日1回連日投与であるため、レンバチニブを休薬し因果関係を確認する方法があります。

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

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

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

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

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

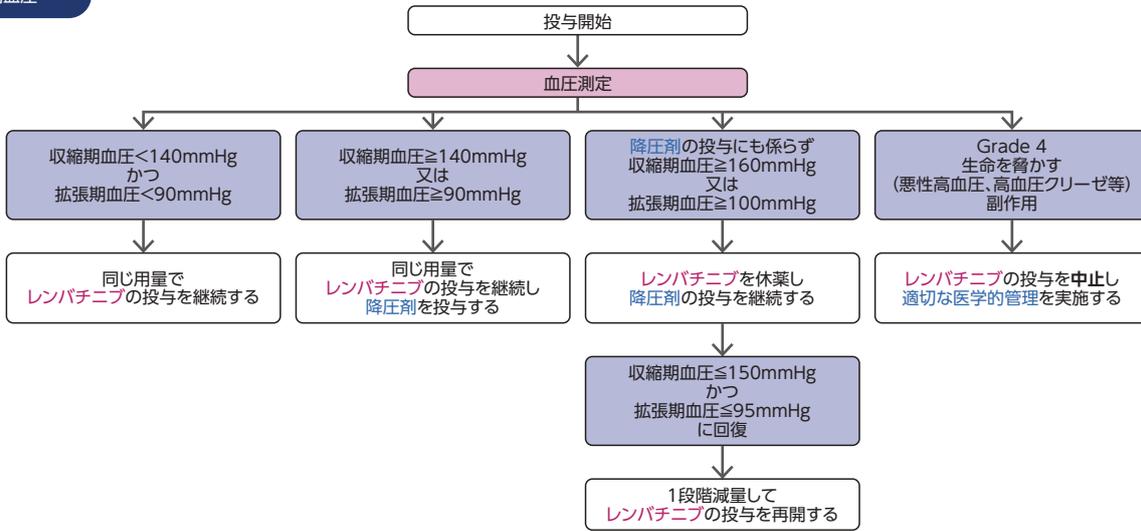
<参考：レンバチニブの減量、休薬及び中止基準>

詳細はレンバチニブの電子添文、適正使用ガイドをご確認ください。

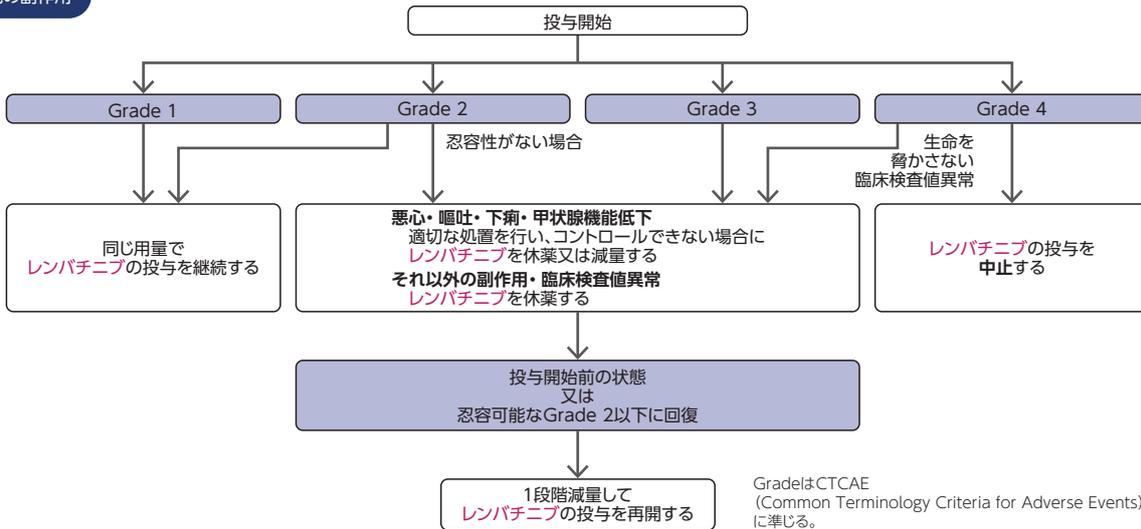
副作用があらわれた場合は、「減量、休薬及び中止基準」を考慮して、レンバチニブを減量、休薬又は中止してください。

また、適宜、各専門医と連携し適切な処置を行ってください。

高血圧



その他の副作用



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

■レンバチニブの減量段階基準

レンバチニブの減量は以下の減量段階基準に従って行ってください。

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

子宮頸癌^{†‡}

† 進行又は再発の子宮頸癌
‡ 局所進行子宮頸癌

● 注意を要する有害事象の発現状況

併用投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)			国際共同臨床試験 (826試験; n=307)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	10 (1.9)	2 (0.4)	539 [103 - 820]	6 (2.0)	1 (0.3)	452.5 [189 - 545]
免疫性肺疾患	0	0	-	1 (0.3)	0	-
間質性肺疾患	1 (0.2)	0		0	0	
肺臓炎	9 (1.7)	2 (0.4)		5 (1.6)	1 (0.3)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	51 (9.7)	35 (6.6)	35 [6 - 673]	34 (11.1)	21 (6.8)	115.5 [2 - 492]
大腸炎	10 (1.9)	3 (0.6)	-	12 (3.9)	4 (1.3)	-
重度の下痢*	27 (5.1)	27 (5.1)		6 (2.0)	6 (2.0)	
小腸炎	4 (0.8)	0		0	0	
腸炎	6 (1.1)	0		3 (1.0)	1 (0.3)	
イレウス	1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.7)	1 (0.3)	
免疫性腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.7)	0	
腸閉塞	2 (0.4)	1 (0.2)		3 (1.0)	3 (1.0)	
腸管穿孔	0	0		3 (1.0)	2 (0.7)	
大腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.7)	2 (0.7)	
大腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
直腸穿孔	0	0		2 (0.7)	2 (0.7)	
小腸穿孔	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
亜イレウス	0	0		2 (0.7)	1 (0.3)	
重度の皮膚障害*1	1 (0.2)	0	14 [14 - 14]	1 (0.3)	1 (0.3)	8 [8 - 8]
多形紅斑	1 (0.2)	0	-	1 (0.3)	1 (0.3)	-
神経障害*2	20 (3.8)	2 (0.4)	78 [3 - 656]	81 (26.4)	8 (2.6)	37 [2 - 560]
ギラン・バレー症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	-	0	0	-
末梢性ニューロパチー	19 (3.6)	1 (0.2)		81 (26.4)	8 (2.6)	
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	192 (36.4)	35 (6.6)	64 [3 - 695]	86 (28.0)	23 (7.5)	96 [2 - 735]
肝機能障害**	192 (36.4)	35 (6.6)	-	86 (28.0)	23 (7.5)	-
自己免疫性肝炎	1 (0.2)	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
肝炎	0	0		1 (0.3)	0	
免疫介在性胆管炎	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
免疫性肝炎	0	0		3 (1.0)	3 (1.0)	
肝不全	2 (0.4)	1 (0.2)		0	0	
内分泌障害(甲状腺機能障害)	157 (29.7)	5 (0.9)	125 [3 - 841]	75 (24.4)	6 (2.0)	106 [20 - 575]
自己免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0	-	0	0	-
自己免疫性甲状腺炎	5 (0.9)	0		1 (0.3)	0	
グレーブズ病	1 (0.2)	0		1 (0.3)	0	
甲状腺機能亢進症	63 (11.9)	2 (0.4)		22 (7.2)	0	
甲状腺機能低下症	118 (22.3)	3 (0.6)		56 (18.2)	3 (1.0)	
免疫性甲状腺機能低下症	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0		0	0	
無痛性甲状腺炎	1 (0.2)	1 (0.2)		0	0	
甲状腺障害	1 (0.2)	0		0	0	
甲状腺炎	4 (0.8)	0		10 (3.3)	2 (0.7)	
内分泌障害(下垂体機能障害)	0	0		-	1 (0.3)	
下垂体炎	0	0	-	1 (0.3)	1 (0.3)	-

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

	国際共同臨床試験 (A18試験; n=528)			国際共同臨床試験 (826試験; n=307)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
内分泌障害(副腎機能障害)	4 (0.8)	2 (0.4)	446.5 [87 - 805]	4 (1.3)	3 (1.0)	283.5 [169 - 369]
副腎機能不全	3(0.6)	1(0.2)	—	4(1.3)	3(1.0)	—
続発性副腎皮質機能不全	1(0.2)	1(0.2)	—	0	0	—
1型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	15 [15 - 15]	2 (0.7)	2 (0.7)	6.5 [5 - 8]
糖尿病性ケトアシドーシス	1(0.2)	1(0.2)	—	2(0.7)	2(0.7)	—
1型糖尿病	1(0.2)	1(0.2)	—	0	0	—
腎機能障害^{※3}	15(2.8)	7(1.3)	45 [6 - 492]	22(7.2)	14(4.6)	132 [8 - 619]
急性腎障害	7(1.3)	4(0.8)	—	19(6.2)	13(4.2)	—
ネフローゼ症候群	1(0.2)	1(0.2)	—	0	0	—
腎不全	7(1.3)	2(0.4)	—	2(0.7)	1(0.3)	—
尿細管間質性腎炎	0	0	—	1(0.3)	0	—
肺炎・膵外分泌機能不全	3(0.6)	1(0.2)	219 [72 - 381]	3(1.0)	2(0.7)	171 [119 - 257]
肺炎	3(0.6)	1(0.2)	—	2(0.7)	1(0.3)	—
急性肺炎	0	0	—	1(0.3)	1(0.3)	—
筋炎・横紋筋融解症	0	0	—	2(0.7)	1(0.3)	171 [90 - 252]
自己免疫性筋炎	0	0	—	1(0.3)	1(0.3)	—
筋炎	0	0	—	1(0.3)	0	—
心筋炎	0	0	—	1(0.3)	1(0.3)	295 [295 - 295]
心筋炎	0	0	—	1(0.3)	1(0.3)	—
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1(0.2)	1(0.2)	31 [31 - 31]	1(0.3)	1(0.3)	39 [39 - 39]
脳炎	1(0.2)	1(0.2)	—	0	0	—
自己免疫性脳炎	0	0	—	1(0.3)	1(0.3)	—
重度の胃炎	2(0.4)	2(0.4)	287.5 [259 - 316]	2(0.7)	2(0.7)	245 [211 - 279]
重度の胃炎*	0	0	—	2(0.7)	2(0.7)	—
重度の免疫性胃炎*	2(0.4)	2(0.4)	—	0	0	—
ぶどう膜炎	2(0.4)	0	255.5 [112 - 399]	0	0	—
ぶどう膜炎	2(0.4)	0	—	0	0	—
血管炎	1(0.2)	0	83 [83 - 83]	2(0.7)	0	22.5 [2 - 43]
血管炎	1(0.2)	0	—	2(0.7)	0	—
Infusion reaction	9(1.7)	1(0.2)	40 [9 - 555]	41(13.4)	7(2.3)	33 [1 - 614]
アナフィラキシー反応	0	0	—	2(0.7)	1(0.3)	—
サイトカイン放出症候群	0	0	—	1(0.3)	0	—
薬物過敏症	2(0.4)	0	—	9(2.9)	0	—
過敏症	4(0.8)	1(0.2)	—	14(4.6)	4(1.3)	—
注入に伴う反応	3(0.6)	0	—	17(5.5)	2(0.7)	—

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 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)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

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

● 臨床試験における検査スケジュール

局所進行子宮頸癌

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

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

*1 キイトルーダ®及び/又はシスプラチン投与前

*2 サイクル毎

*3 サイクル2、4投与前、サイクル6以降は毎サイクル投与前

*4 同時化学放射線療法完了12週後、以降1~2年目は12週毎

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

バイタルサイン：体温、血圧、呼吸数、心拍数

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

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

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

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

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

進行又は再発の子宮頸癌

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

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

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

妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に治療開始前72時間以内に実施

血液学的検査：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、Cl、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン(総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン)、P、総蛋白

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

①サイクル6以降4サイクル毎 ②9週毎(54週時まで)、以降12週毎

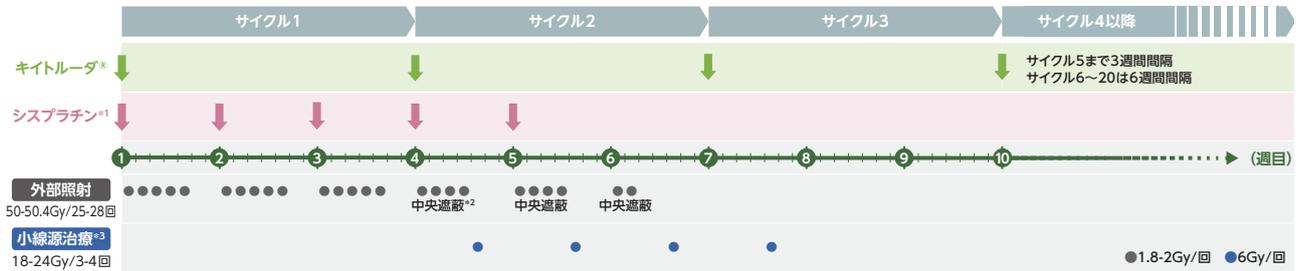
● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

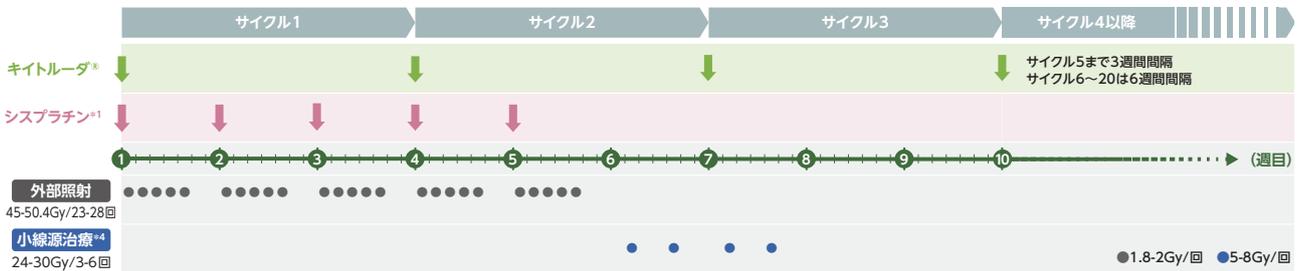
本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の使用にあたっては、各製品電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-A18試験)

外部照射(3D-CRT)に中央遮蔽を用いた場合のスケジュール例



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



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

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

キイトルーダ®
+
シスプラチン
+
放射線療法
(外部照射)

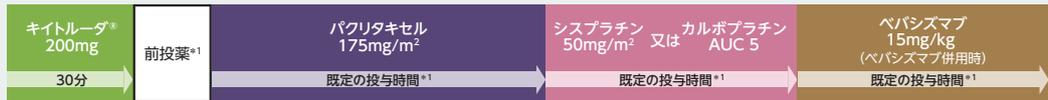


- *5 施設の手順に従うことと規定されていた
- *6 投与順序に関して、シスプラチンはキイトルーダ®の前又は外部照射の後の投与も許容されていた

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-826試験)

1日目の投与スケジュール例(1~6サイクル)

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



- *1 施設の手順に従うことと規定されていた

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

● 臨床試験に組み入れられた患者の病期

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

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

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

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫†

† 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

● 注意を要する有害事象の発現状況

単独投与時

	海外臨床試験 (170試験) 国内臨床試験 (A33試験) n=60		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	1 (1.7)	1 (1.7)	12 [12 - 12]
肺臓炎	1 (1.7)	1 (1.7)	—
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	1 (1.7)	1 (1.7)	59 [59 - 59]
重度の下痢*	1 (1.7)	1 (1.7)	—
神経障害※1	1 (1.7)	0	1 [1 - 1]
末梢性ニューロパチー	1 (1.7)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	8 (13.3)	4 (6.7)	14.5 [2 - 233]
肝機能障害**	8 (13.3)	4 (6.7)	—
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	5 (8.3)	0	79 [63 - 125]
甲状腺機能亢進症	2 (3.3)	0	—
甲状腺機能低下症	4 (6.7)	0	
甲状腺炎	1 (1.7)	0	
内分泌障害 (副腎機能障害)	1 (1.7)	1 (1.7)	87 [87 - 87]
副腎機能不全	1 (1.7)	1 (1.7)	—
腎機能障害※2	1 (1.7)	0	43 [43 - 43]
急性腎障害	1 (1.7)	0	—
Infusion reaction	1 (1.7)	0	87 [87 - 87]
過敏症	1 (1.7)	0	—

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 神経障害 (ギラン・バレー症候群等)

※2 腎機能障害 (尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

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

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

● 臨床試験における検査スケジュール

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

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

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に投与前72時間以内に実施

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

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

尿検査：尿潜血、尿糖、尿蛋白、比重、鏡検法(異常値の場合)

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

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

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

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

血液学的検査/血液生化学的検査：1サイクル目設定なし

尿検査：治療開始前のみ

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

● 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者で発現割合が高かった有害事象

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

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

例数(%)

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

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

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

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

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

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

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

● 注意を要する有害事象の発現状況

併用投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)			国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)				
	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日		
間質性肺疾患	25(3.2)	10(1.3)	141 [14 - 595]	22(6.3)	7(2.0)	146 [41 - 384]		
自己免疫性肺疾患	0	0	-	1(0.3)	0	-		
免疫性肺疾患	3(0.4)	1(0.1)						
間質性肺疾患	2(0.3)	1(0.1)						
肺臓炎	20(2.5)	8(1.0)						
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	96(12.2)	85(10.8)	36.5 [1 - 390]	57(16.3)	48(13.7)	33 [1 - 830]		
大腸炎	20(2.5)	16(2.0)	-	13(3.7)	6(1.7)	-		
重度の下痢*	50(6.4)	50(6.4)						
小腸炎	7(0.9)	3(0.4)						
腸炎	3(0.4)	0						
イレウス	8(1.0)	7(0.9)						
免疫性腸炎	4(0.5)	3(0.4)						
腸閉塞	10(1.3)	8(1.0)						
大腸閉塞	4(0.5)	2(0.3)						
小腸閉塞	4(0.5)	3(0.4)						
小腸穿孔	1(0.1)	1(0.1)						
重度の皮膚障害*1	3(0.4)	0		120 [29 - 197]	0		0	-
多形紅斑	2(0.3)	0		-	0		0	-
類天疱瘡	1(0.1)	0		-	0		0	-
神経障害*2	157(20.0)	10(1.3)	65 [1 - 497]	65(18.6)	9(2.6)	63 [1 - 304]		
末梢性ニューロパチー	157(20.0)	10(1.3)	-	65(18.6)	9(2.6)	-		
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	370(47.1)	90(11.5)	44 [1 - 754]	165(47.1)	38(10.9)	77 [1 - 1106]		
肝機能障害**	370(47.1)	90(11.5)	-	165(47.1)	38(10.9)	-		
自己免疫性肝炎	3(0.4)	1(0.1)						
肝炎	5(0.6)	1(0.1)						
免疫性肝炎	1(0.1)	1(0.1)						
肝不全	1(0.1)	0						
内分泌障害(甲状腺機能障害)	143(18.2)	1(0.1)	109 [19 - 651]	51(14.6)	1(0.3)	119 [19 - 576]		
自己免疫性甲状腺炎	4(0.5)	0	-	1(0.3)	0	-		
甲状腺機能亢進症	44(5.6)	0						
甲状腺機能低下症	120(15.3)	1(0.1)						
無痛性甲状腺炎	1(0.1)	0						
甲状腺障害	1(0.1)	0						
甲状腺炎	3(0.4)	0						
内分泌障害(下垂体機能障害)	3(0.4)	1(0.1)	209 [206 - 232]	5(1.4)	3(0.9)	231 [175 - 1214]		
下垂体炎	0	0	-	4(1.1)	2(0.6)	-		
下垂体機能低下症	3(0.4)	1(0.1)	-	1(0.3)	1(0.3)	-		
内分泌障害(副腎機能障害)	10(1.3)	4(0.5)	140.5 [31 - 793]	5(1.4)	2(0.6)	295 [74 - 492]		
副腎機能不全	10(1.3)	4(0.5)	-	5(1.4)	2(0.6)	-		
1型糖尿病	5(0.6)	5(0.6)	168 [92 - 589]	1(0.3)	1(0.3)	318 [318 - 318]		
糖尿病性ケトアシドーシス	2(0.3)	2(0.3)	-	0	0	-		
1型糖尿病	3(0.4)	3(0.4)	-	1(0.3)	1(0.3)	-		

	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)			国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
腎機能障害^{※3}	30 (3.8)	19 (2.4)	166.5 [13 - 700]	13 (3.7)	6 (1.7)	64 [12 - 421]
急性腎障害	19 (2.4)	14 (1.8)	-	9 (2.6)	5 (1.4)	-
腎不全	9 (1.1)	3 (0.4)		3 (0.9)	1 (0.3)	
尿細管間質性腎炎	2 (0.3)	2 (0.3)		1 (0.3)	0	
膵炎・膵外分泌機能不全	3 (0.4)	3 (0.4)	118 [10 - 269]	0	0	-
膵炎	3 (0.4)	3 (0.4)	-	0	0	-
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.1)	1 (0.1)	29 [29 - 29]	1 (0.3)	1 (0.3)	99 [99 - 99]
筋炎	1 (0.1)	1 (0.1)	-	0	0	-
横紋筋融解症	0	0		1 (0.3)	1 (0.3)	
重症筋無力症	1 (0.1)	1 (0.1)	55 [55 - 55]	0	0	-
重症筋無力症	1 (0.1)	1 (0.1)	-	0	0	-
重篤な血液障害^{※4}	2 (0.3)	1 (0.1)	129.5 [27 - 232]	1 (0.3)	1 (0.3)	59 [59 - 59]
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.1)	1 (0.1)	-	1 (0.3)	1 (0.3)	-
溶血性貧血	1 (0.1)	0		0	0	
重度の胃炎	1 (0.1)	1 (0.1)	50 [50 - 50]	1 (0.3)	1 (0.3)	52 [52 - 52]
重度の胃炎*	1 (0.1)	1 (0.1)	-	1 (0.3)	1 (0.3)	-
ぶどう膜炎	1 (0.1)	0	526 [526 - 526]	1 (0.3)	0	98 [98 - 98]
ぶどう膜炎	1 (0.1)	0	-	1 (0.3)	0	-
血管炎	2 (0.3)	1 (0.1)	54 [2 - 106]	4 (1.1)	0	151.5 [1 - 584]
血管炎	2 (0.3)	1 (0.1)	-	4 (1.1)	0	-
Infusion reaction	44 (5.6)	12 (1.5)	86 [1 - 546]	58 (16.6)	9 (2.6)	1 [1 - 896]
アナフィラキシー反応	5 (0.6)	4 (0.5)	-	1 (0.3)	1 (0.3)	-
薬物過敏症	4 (0.5)	2 (0.3)		5 (1.4)	1 (0.3)	
過敏症	9 (1.1)	1 (0.1)		10 (2.9)	1 (0.3)	
注入に伴う反応	27 (3.4)	5 (0.6)		43 (12.3)	6 (1.7)	

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 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)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

※4 重篤な血液障害(免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球瘡、無顆粒球症等)

* Grade 3以上

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

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

● 臨床試験における検査スケジュール

HER2陰性胃癌

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

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

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

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

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

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

甲状腺機能検査：サイクル2以降2サイクル毎に実施

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

HER2陽性胃癌

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

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

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

妊娠検査：妊娠の可能性のある女性の場合に投与前24時間以内に実施

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

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

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)

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

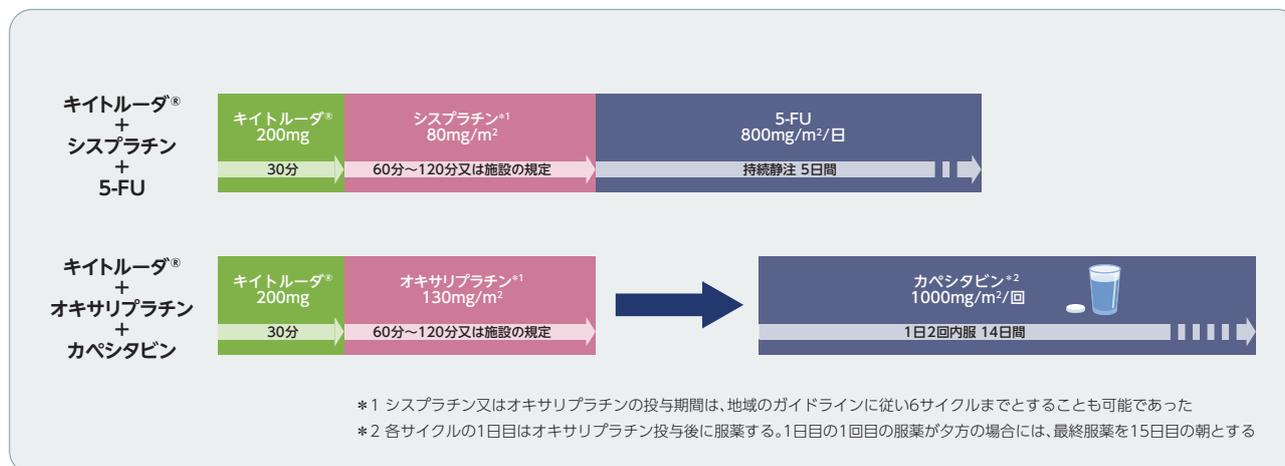
臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

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

HER2陰性胃癌

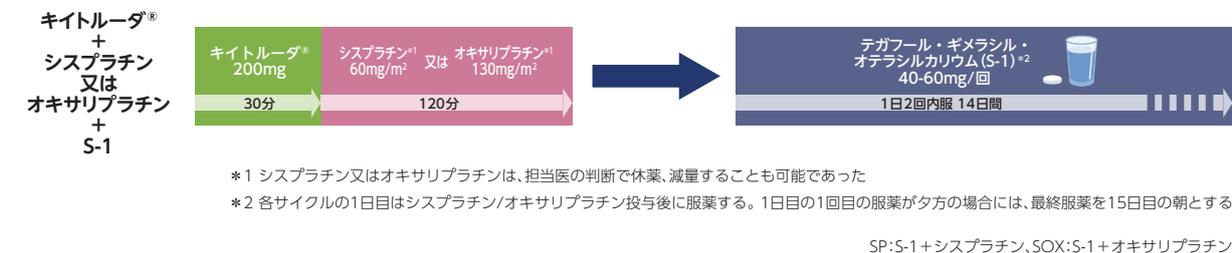
国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-859試験)

投与スケジュール例 (1~35サイクル)

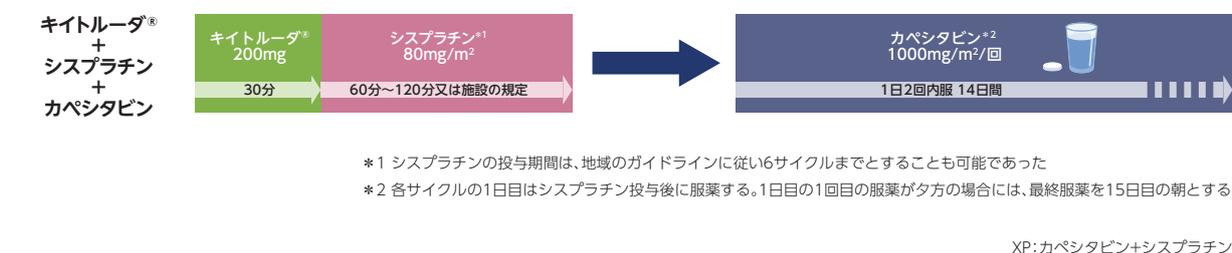


<参考：KEYNOTE-859試験以外の臨床試験 (評価資料)>

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



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



食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

HER2陽性胃癌

国際共同第III相試験(KEYNOTE-811試験) 投与スケジュール例(1~35サイクル)

キイトルーダ®
+
トラスツズマブ
+
シスプラチン
+
5-FU



キイトルーダ®
+
トラスツズマブ
+
オキサリプラチン
+
カペシタピン



- *1 電子添文及び施設の手順に従い投与されていた
- *2 シスプラチンの投与期間は6サイクルまでであったが、治験担当医師の判断で6サイクルを超えて投与することも可能であった
- *3 オキサリプラチンの投与期間は、地域のガイドラインに従い6サイクル又は8サイクルまでとすることも可能であった
- *4 各サイクルの1日目はオキサリプラチン投与後に服薬する。1日目の1回目の服薬が夕方の場合には、最終服薬を15日目の朝とする

<参考：KEYNOTE-811試験の日本人追加コホート(評価資料)>

キイトルーダ®+トラスツズマブ+SOX療法：投与スケジュール例(1~35サイクル)

キイトルーダ®
+
トラスツズマブ
+
オキサリプラチン
+
S-1



- *1 電子添文及び施設の手順に従い投与されていた
- *2 オキサリプラチンの投与期間は、地域のガイドラインに従い6サイクル又は8サイクルまでとすることも可能であった
- *3 各サイクルの1日目はオキサリプラチン投与後に服薬する。1日目の1回目の服薬が夕方の場合には、最終服薬を15日目の朝とする

SOX: S-1+オキサリプラチン

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

● PD-L1発現状況別の有効性

HER2陰性胃癌

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

▶Q&A 11 (P.129参照)

FP:シスプラチン+5-FU、CAPOX:オキサリプラチン+カペシタビン

PD-L1発現状況別のOS

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

CI:信頼区間

*1:無作為化されたすべての患者

*2:主要評価項目

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

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

*5:探索的な解析

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

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

PD-L1発現状況別OSのKaplan-Meier 曲線

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

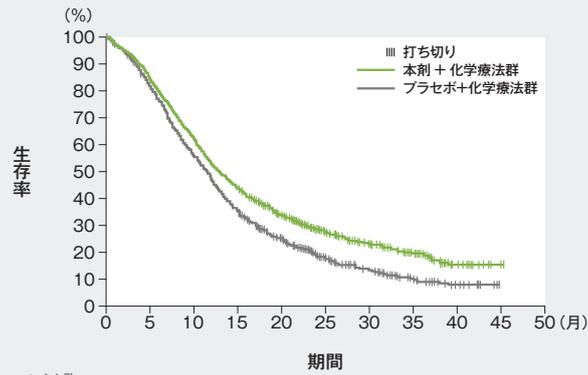
注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

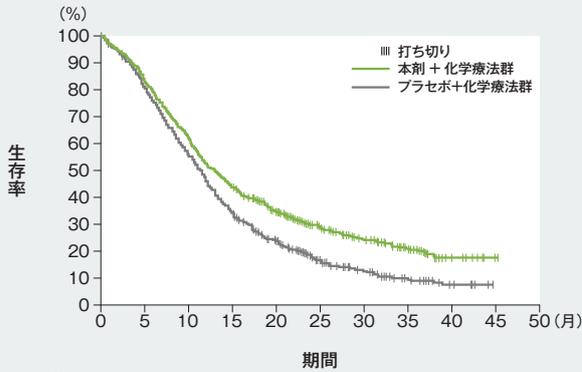
付録

ITT集団



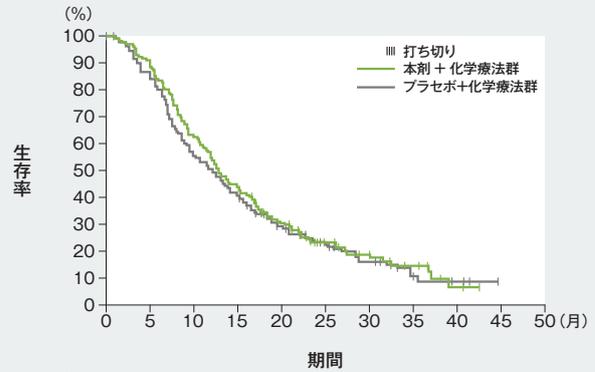
at risk数		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
本剤+化学療法群	790	663	490	343	240	143	95	55	19	3	0
プラセボ+化学療法群	789	636	434	274	169	95	58	26	10	0	0

CPS \geq 1



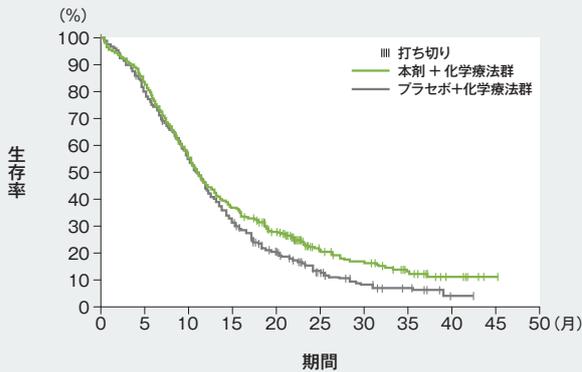
at risk数		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
本剤+化学療法群	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
プラセボ+化学療法群	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

CPS<1



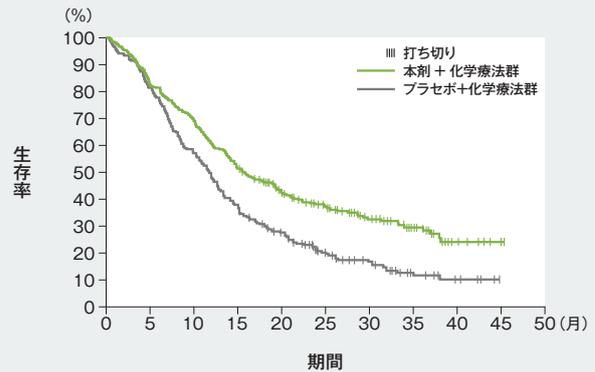
at risk数		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
本剤+化学療法群	172	152	107	74	48	22	14	9	2	0	0
プラセボ+化学療法群	172	143	95	68	43	29	17	6	3	0	0

1 \leq CPS<10



at risk数		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
本剤+化学療法群	336	278	188	124	86	43	29	16	7	1	0
プラセボ+化学療法群	344	272	184	106	58	28	15	8	1	0	0

CPS \geq 10



at risk数		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
本剤+化学療法群	280	231	194	144	105	77	52	30	10	2	0
プラセボ+化学療法群	273	221	155	100	68	38	26	12	6	0	0

HER2陽性胃癌

国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-811試験)では、化学療法歴のないHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌患者を対象に本剤とトラスツズマブ+化学療法(FP又はCAPOX)との併用療法の有効性及び安全性が検討されました。全生存期間(OS)および無増悪生存期間(PFS)に関するPD-L1発現状況(CPS)別の部分集団解析(探索的な解析)の結果は以下の通りでした。

HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に投与する場合は、PD-L1の発現が確認された患者に投与してください。

▶ Q&A 11 (P.129 参照)

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

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

PD-L1発現状況別のOS及びPFS

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

†: 最終解析時のデータ: 2024年3月20日カットオフ

‡: 中間解析時のデータ: 2022年5月25日カットオフ

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

II: 非層別Cox比例ハザードモデル(探索的解析)

胆道癌[†]

† 治癒切除不能な胆道癌

● 注意を要する有害事象の発現状況

併用投与時

	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	26 (4.9)	6 (1.1)	220.5 [32 - 564]
免疫性肺疾患	2 (0.4)	0	-
間質性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.2)	
肺臓炎	23 (4.3)	5 (0.9)	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	32 (6.0)	27 (5.1)	
自己免疫性大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	-
大腸炎	6 (1.1)	2 (0.4)	
重度の下痢*	11 (2.1)	11 (2.1)	
小腸炎	1 (0.2)	0	
腸炎	2 (0.4)	2 (0.4)	
イレウス	4 (0.8)	4 (0.8)	
腸閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)	
腸管穿孔	2 (0.4)	2 (0.4)	
空腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	
小腸閉塞	4 (0.8)	4 (0.8)	
亜イレウス	2 (0.4)	2 (0.4)	
重度の皮膚障害*1	1 (0.2)	1 (0.2)	298 [298 - 298]
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	-
神経障害*2	21 (4.0)	0	148 [1 - 386]
末梢性ニューロパチー	21 (4.0)	0	-
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	217 (41.0)	72 (13.6)	41 [1 - 711]
肝機能障害**	217 (41.0)	72 (13.6)	-
自己免疫性肝炎	3 (0.6)	1 (0.2)	
肝炎	1 (0.2)	0	
免疫性肝炎	5 (0.9)	4 (0.8)	
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	61 (11.5)	2 (0.4)	106 [4 - 327]
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.2)	0	-
甲状腺機能亢進症	19 (3.6)	1 (0.2)	
甲状腺機能低下症	46 (8.7)	1 (0.2)	
甲状腺炎	2 (0.4)	0	
内分泌障害 (下垂体機能障害)	2 (0.4)	1 (0.2)	413.5 [274 - 553]
下垂体炎	2 (0.4)	1 (0.2)	-
内分泌障害 (副腎機能障害)	3 (0.6)	1 (0.2)	171 [113 - 176]
副腎機能不全	3 (0.6)	1 (0.2)	-
腎機能障害*3	17 (3.2)	6 (1.1)	116 [5 - 687]
急性腎障害	16 (3.0)	5 (0.9)	-
腎不全	1 (0.2)	1 (0.2)	
膵炎・膵外分泌機能不全	4 (0.8)	3 (0.6)	204.5 [23 - 458]
膵炎	4 (0.8)	3 (0.6)	-

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q & A

付録

	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期中央値 [範囲]、日
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.2)	0	311 [311 - 311]
ミオパチー	1 (0.2)	0	—
重症筋無力症	1 (0.2)	1 (0.2)	63 [63 - 63]
重症筋無力症	1 (0.2)	1 (0.2)	—
心筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)	31 [31 - 31]
心筋炎	1 (0.2)	1 (0.2)	—
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	2 (0.4)	2 (0.4)	231.5 [182 - 281]
脳炎	2 (0.4)	2 (0.4)	—
重篤な血液障害^{※4}	5 (0.9)	5 (0.9)	109 [7 - 484]
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.2)	1 (0.2)	—
クームス試験陰性溶血性貧血	1 (0.2)	1 (0.2)	
溶血性貧血	1 (0.2)	1 (0.2)	
免疫性血小板減少症	2 (0.4)	2 (0.4)	
血管炎	2 (0.4)	0	5 [1 - 9]
血管炎	2 (0.4)	0	—
結核	1 (0.2)	0	539 [539 - 539]
結核	1 (0.2)	0	—
Infusion reaction	8 (1.5)	2 (0.4)	34 [1 - 148]
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	1 (0.2)	—
薬物過敏症	1 (0.2)	0	
輸注関連過敏反応	3 (0.6)	1 (0.2)	
注入に伴う反応	3 (0.6)	0	

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 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)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

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

* Grade 3以上

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

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

B細胞リンパ腫
原発性縦隔大細胞型

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

● 臨床試験における検査スケジュール

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

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

*1 治療開始前にHBc抗体 (+)、HBs抗原 (-) 及びHBVウイルス量未検出の場合は6週毎、HBVに対する治療中の場合は、12週毎にHBs抗原とHBVウイルス量の検査を実施することが規定されていた。(実臨床におけるモニタリング頻度については「B型肝炎治療ガイドライン」; 資料3 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」参照)

バイタルサイン: 体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

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

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

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

甲状腺検査: サイクル2以降は2サイクル毎に実施

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

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

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

腫瘍画像評価: 54週以降は12週毎に実施する

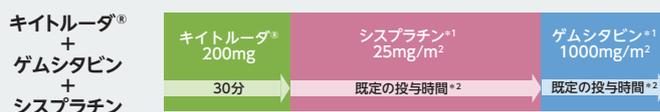
● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

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

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-966試験)

1日目の投与スケジュール例 (1~8サイクル)



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

*2 各国のガイドライン及び手順に従うことと規定されていた

● 注目すべき肝臓関連事象 (HECI) の管理に関するガイダンス

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

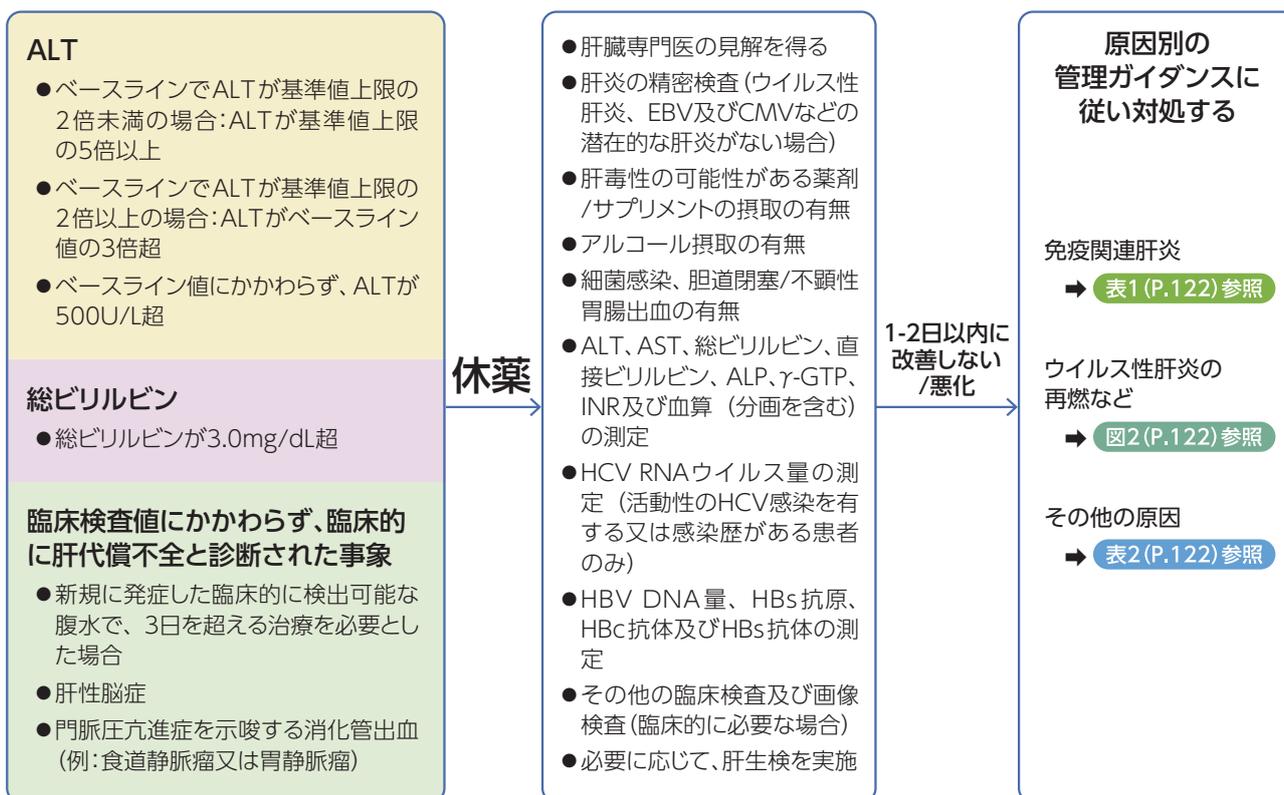
HECIに該当する事象が認められた場合には、薬剤 (キイトルーダ®、ゲムシタピン、シスプラチン) の休薬及び原因に対する評価 (図1) を実施し、原因別の管理ガイダンス (表1：免疫関連肝炎、図2：ウイルス性肝炎の再燃など、表2：その他の原因) に従って対処することがKEYNOTE-966試験のプロトコールで規定されていました。

■ 図1：KEYNOTE-966試験におけるHECIの定義及び評価方法

HECIの定義*

HECI発現時の評価方法

※疾患進行によるものではないと判断した以下の事象



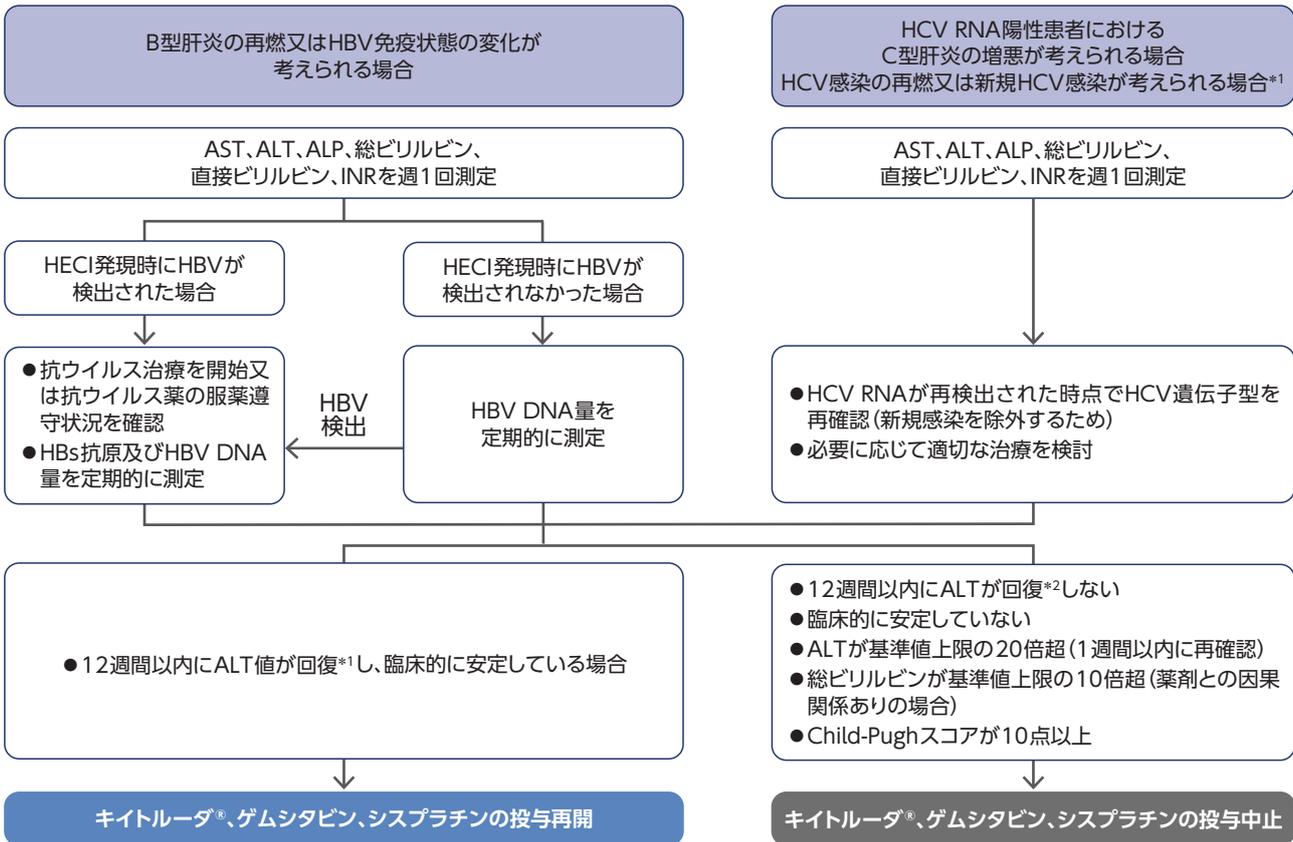
以下のいずれかに該当した場合には、速やかに中止する。

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

■表1 免疫関連肝炎の対処法

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

■図2 ウイルス性肝炎の再燃などの対処法



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

*2: ベースライン時に正常値の場合: ALTが12週間以内に正常値又はGrade 1に回復
ベースライン時にGrade 2の場合: ベースライン時のGradeまで回復

■表2 その他の原因*1が疑われる場合の対処法

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

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

悪性胸膜中皮腫[†]

† 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

● 注意を要する有害事象の発現状況

併用投与時

注) 下表には複数の臨床試験データが含まれています。各試験は異なるデザイン及び対象集団で実施されているため、試験間の比較はできません。各試験の詳細については電子添文をご確認ください。

	海外臨床試験 (483試験; n=241)			国内臨床試験 (A17試験; n=19)		
	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
間質性肺疾患	12 (5.0)	3 (1.2)	138 [75 - 448]	5 (26.3)	2 (10.5)	231 [85 - 617]
肺臓炎	12 (5.0)	3 (1.2)	—	5 (26.3)	2 (10.5)	—
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	10 (4.1)	8 (3.3)	47 [2 - 182]	0	0	—
大腸炎	6 (2.5)	3 (1.2)	—	0	0	—
重度の下痢*	4 (1.7)	4 (1.7)				
大腸閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)				
小腸閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)				
重度の皮膚障害^{*1}	2 (0.8)	1 (0.4)	292.5 [33 - 552]	0	0	—
多形紅斑	1 (0.4)	0	—	0	0	—
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.4)	1 (0.4)				
神経障害^{*2}	0	0	—	2 (10.5)	0	183 [85 - 281]
末梢性ニューロパチー	0	0	—	2 (10.5)	0	—
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	6 (2.5)	5 (2.1)	108 [45 - 211]	3 (15.8)	1 (5.3)	5 [1 - 22]
肝機能障害**	6 (2.5)	5 (2.1)	—	3 (15.8)	1 (5.3)	—
内分泌障害 (甲状腺機能障害)	24 (10.0)	0	83.5 [21 - 639]	2 (10.5)	0	170.5 [141 - 200]
甲状腺機能亢進症	4 (1.7)	0	—	0	0	—
甲状腺機能低下症	22 (9.1)	0				
内分泌障害 (下垂体機能障害)	1 (0.4)	0	422 [422 - 422]	0	0	—
下垂体炎	1 (0.4)	0	—	0	0	—
内分泌障害 (副腎機能障害)	2 (0.8)	1 (0.4)	267.5 [113 - 422]	0	0	—
副腎機能不全	2 (0.8)	1 (0.4)	—	0	0	—
腎機能障害^{*3}	7 (2.9)	3 (1.2)	67 [12 - 232]	0	0	—
急性腎障害	6 (2.5)	2 (0.8)	—	0	0	—
尿細管間質性腎炎	1 (0.4)	1 (0.4)				
肺炎・膵外分泌機能不全	2 (0.8)	1 (0.4)	211 [43 - 379]	0	0	—
肺炎	2 (0.8)	1 (0.4)	—	0	0	—
筋炎・横紋筋融解症	1 (0.4)	0	631 [631 - 631]	0	0	—
横紋筋融解症	1 (0.4)	0	—	0	0	—
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	1 (0.4)	1 (0.4)	167 [167 - 167]	0	0	—
脊髄炎	1 (0.4)	1 (0.4)	—	0	0	—
ぶどう膜炎	2 (0.8)	0	184 [24 - 344]	1 (5.3)	1 (5.3)	15 [15 - 15]
ぶどう膜炎	2 (0.8)	0	—	1 (5.3)	1 (5.3)	—

	海外臨床試験 (483試験; n=241)			国内臨床試験 (A17試験; n=19)		
	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日	全 Grade 例数 (%)	Grade 3以上 例数 (%)	初回発現時期 中央値 [範囲]、日
血管炎	2 (0.8)	1 (0.4)	205 [31 - 379]	0	0	—
血管炎	2 (0.8)	1 (0.4)	—	0	0	—
Infusion reaction	14 (5.8)	0	33.5 [21 - 199]	1 (5.3)	0	22 [22 - 22]
過敏症	5 (2.1)	0	—	1 (5.3)	0	—
注入に伴う反応	9 (3.7)	0	—	0	0	—

有害事象名はMedDRA version 27.0に基づく

※1 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)

※2 神経障害(ギラン・バレー症候群等)

※3 腎機能障害(尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)

* Grade 3以上

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

● 臨床試験における検査スケジュール

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

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

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

*1 サイクル6以降6サイクル毎

*2 サイクル7以降2サイクル毎

*3 24週目まで6週毎。1年まで9週間毎、以降は12週毎

バイタルサイン: 体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧

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

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

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

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

● 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール

臨床試験では、以下のように投与することと規定されていました。

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

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

1日目の投与スケジュール例 (1~6サイクル*1)



*1 KEYNOTE-A17試験では化学療法との併用は最大4~6サイクルと規定されていた

*2 施設の標準的な手順に従うことと規定されていた

*3 KEYNOTE-A17試験ではシスプラチンのみ投与可能であった

*4 KEYNOTE-483試験では、シスプラチンが禁忌の場合、CCTGのレピュー及び承認後にカルボプラチンの投与も可能であった。
シスプラチンに忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチンに変更可能であった

ペムトレキセド: ペムトレキセドナトリウム

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

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫

● 治療選択に際して

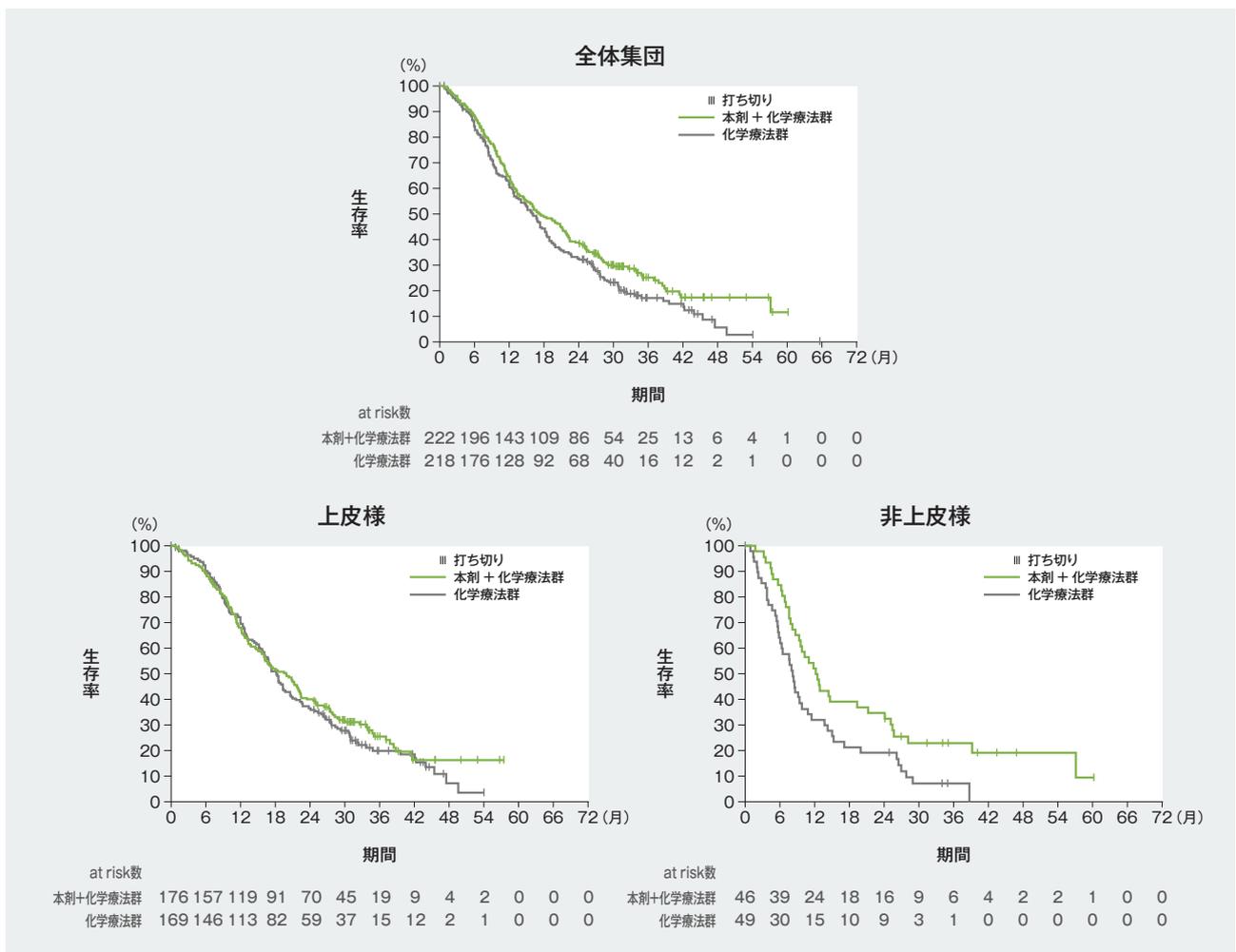
海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(KEYNOTE-483試験)では、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に本剤と化学療法との併用療法の有効性及び安全性が検討されました。全生存期間(OS)に関する組織型別の部分集団解析結果は以下の通りでした(データカットオフ日:2022年9月16日)。

組織型別のOS(第Ⅲ相ITT集団*1)

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

CI:信頼区間

組織型別のOSのKaplan-Meier曲線(第Ⅲ相ITT集団*1)



*1: 第Ⅲ相パートで無作為化されたすべての患者

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

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

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

適正使用に関する
お願い

本資料にデータを
掲載している臨床試験

投与に際しての
注意事項

注意を要する
有害事象とその対策

臨床試験情報

Q&A

付録

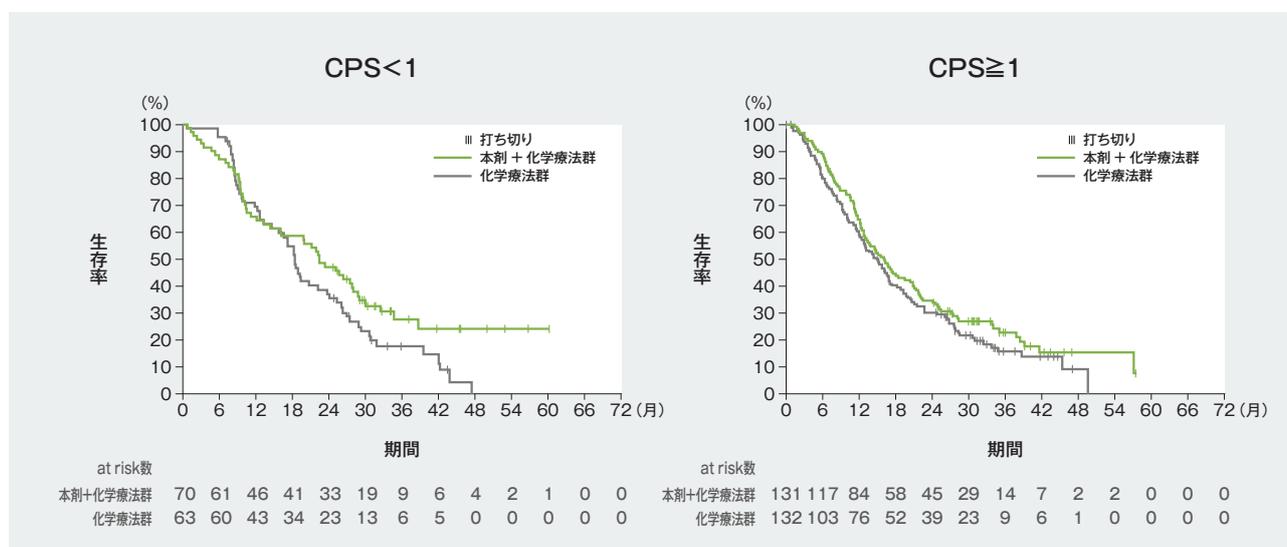
KEYNOTE-483試験における全生存期間(OS)に関するPD-L1発現状況(CPS)別の部分集団解析結果は以下の通りでした(データカットオフ日:2022年9月16日)。本剤の有効性はCPSにより異なる傾向は示されず、PD-L1の発現状況にかかわらず本剤の投与は可能です。

PD-L1発現状況別のOS(第Ⅲ相ITT集団*1)

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

CI: 信頼区間

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



*1: 第Ⅲ相パートで無作為化されたすべての患者

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

*3: 投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデルに基づく

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

食道癌

トリプルネガティブ乳癌

子宮体癌

子宮頸癌

原発性縦隔大細胞型
B細胞リンパ腫

胃癌

胆道癌

悪性胸膜中皮腫