医薬品リスク管理計画
（RMP）

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

最適使用推進ガイドライン対象品目

適正使用ガイド

悪性黒色腫　非小細胞肺癌*1,2　古典的ホジキンリンパ腫*3　尿路上皮癌*4　MSI-High固形癌*5　腎細胞癌*6,7
頭頸部癌*8,9　食道癌*10　MSI-High結腸・直腸癌*11　トリプルネガティブ乳癌*12,13　子宮体癌*14　TMB-High固形癌*15
子宮頸癌*16,17　原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫*18　胃癌*19　胆道癌*20　悪性胸膜中皮腫*21　卵巣癌*22

*1　切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
*2　非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
*3　再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
*4　根治切除不能な尿路上皮癌
*5　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）
*6　根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
*7　腎細胞癌における術後補助療法
*8　再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
*9　局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法
*10　根治切除不能な進行・再発の食道癌
*11　治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
*12　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
*13　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
*14　進行・再発の子宮体癌
*15　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）
*16　進行又は再発の子宮頸癌
*17　局所進行子宮頸癌
*18　再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
*19　治癒切除不能な進行・再発の胃癌
*20　治癒切除不能な胆道癌
*21　切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
*22　白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌

抗悪性腫瘍剤　　薬価基準収載
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体・ヒアルロン酸分解酵素配合剤

キイジェクト® 配合皮下注 395mg 790mg

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）製剤　KEYJECT®

生物由来製品　劇薬　処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2、9.1.2、11.1.1参照］

MSD

目次

適正使用に関するお願い 4
投与に際しての注意事項 5
①対象患者 5
②投与禁忌 6
③留意すべき患者（チェックリスト） 6
④臨床試験時に除外されていた全身状態 7
⑤投与方法 7
注意を要する有害事象とその対策 8
注意を要する有害事象 8
■ 間質性肺疾患 8
■ 大腸炎・小腸炎・重度の下痢 10
■ 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） 11
■ 神経障害（ギラン・バレー症候群等） 13
■ 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 14
■ 内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害） 16
■ 1型糖尿病 19
■ 腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等） 20
■ 膵炎・膵外分泌機能不全 21
■ 筋炎・横紋筋融解症 22
■ 重症筋無力症 23
■ 心筋炎 24
■ 脳炎・髄膜炎・脊髄炎 25
■ 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） 26
■ 重度の胃炎 27
■ ぶどう膜炎 28
■ 血管炎 29
■ 血球貪食症候群 30
■ 結核 31
■ Infusion reaction 32
その他の有害事象 33
■ サルコイドーシス 33
■ 注射部位反応 34
同種造血幹細胞移植に関連した重度の合併症 35
■ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 35
■ ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する
重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕 36

臨床試験情報 37
国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相試験:MK-3475A-D77試験 37
■ 試験概要 37
■ 注意を要する有害事象の発現状況 38
■ MK-3475A-D77試験における検査スケジュール 39
■ MK-3475A-D77試験における他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール 40
Q&A 42
付録 注意を要する有害事象とその対策(補足情報) 44
注意を要する有害事象(補足情報) 44
■ 間質性肺疾患 44
■ 大腸炎・小腸炎・重度の下痢 46
■ 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) 47
■ 神経障害(ギラン・バレー症候群等) 48
■ 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 49
■ 内分泌障害(甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害) 51
■ 1型糖尿病 53
■ 腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等) 55
■ 膵炎・膵外分泌機能不全 56
■ 筋炎・横紋筋融解症 57
■ 重症筋無力症 58
■ 心筋炎 59
■ 脳炎・髄膜炎・脊髄炎 60
■ 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) 61
■ 重度の胃炎 62
■ ぶどう膜炎 63
■ 血管炎 64
■ 血球貪食症候群 65
■ 結核 66
■ Infusion reaction 67
その他の有害事象(補足情報) 68
■ サルコイドーシス 68
同種造血幹細胞移植に関連した重度の合併症(補足情報) 69
■ 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者への使用 69
■ ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕 69

参考情報:「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報 70
1. 治療選択に際して 70
2. アキシチニブ併用時の有害事象に対する因果関係評価及び対処法(腎細胞癌) 82
3. レンバチニブ併用時の有害事象に対する因果関係評価及び対処法(腎細胞癌、子宮体癌) 84
4. 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) 86
5. 「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験時における検査スケジュール 88
6. 「キイトルーダ®点滴静注100mg」他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール 107
7. 「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験一覧 116

適正使用に関するお願い

「キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg」（本剤）は、2017年2月より発売されている「キイトルーダ®点滴静注100mg」（キイトルーダ®点滴静注）と同一有効成分のペムブロリズマブにベラヒアルロニダーゼ アルファを配合した皮下投与製剤です。

ペムブロリズマブは活性化T細胞上に発現するPD-1に結合することでPD-1/PD-1リガンド（PD-L1及びPD-L2）経路を阻害し、がん細胞によるT細胞の抑制を解除します。その結果、T細胞が再度がん抗原を認識し、がん細胞を排除できるようになります。

こうしたペムブロリズマブの作用機序から、従来の殺細胞性抗癌剤や分子標的薬とは異なる副作用対策が必要となる場合があります。ペムブロリズマブの臨床試験で報告された免疫関連の副作用の多くが管理可能であり、ペムブロリズマブの休薬、副腎皮質ホルモン剤投与及び支持療法等により対処可能でしたが、中には重篤又は死亡に至る例も報告されています。免疫関連の副作用が疑われる場合には、発現した事象ごとに専門医と連携して、適切な検査等により他の原因を除外し、電子添文に記載されている本剤の休薬・中止基準及び本適正使用ガイドの対処法を参考に、適切に管理してください。

本適正使用ガイドは、本剤による治療を安全かつ適正に行っていただくために、投与患者の選択、投与に際しての注意事項、注意を要する有害事象などについて掲載しています。また、付録ではこれらの有害事象について、各種ガイドラインや文献からの補足情報を紹介しています。

本剤の使用に際しては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正なご使用をお願いいたします。必要に応じて「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」掲載データもご参照ください。

また、「キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg」と「キイトルーダ®点滴静注100mg」の薬剤選択時の取り違えのリスクについてご注意いただき、処方又は調剤いただく際には、今一度販売名、投与経路、用法及び用量等をご確認いただきますようお願いいたします。

販売名	キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg	キイトルーダ®点滴静注100mg
包装		

投与に際しての注意事項

「キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg」（本剤）の使用に際しては、本剤及び「キイトルーダ®点滴静注100mg」（キイトルーダ®点滴静注）の電子添文を十分に理解した上で、投与患者の選択を慎重に行い、治療上の必要性を十分検討の上、投与の可否を判断してください。治療開始に先立ち、インフォームドコンセントを取得してください。

① 対象患者

■ **悪性黒色腫**
- 術後補助療法及び根治切除不能な悪性黒色腫に対して承認されています。承認時の臨床試験については、「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験一覧（P.116）を参照ください。
- 術後補助療法の場合、ペムブロリズマブの臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

■ **切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌**
- 単独投与の場合、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてPD-L1検査†を実施し、PD-L1の発現（TPS）を確認してください。 ▶Q&A 1（P.42参照）
- *EGFR*遺伝子変異及び*ALK*融合遺伝子の有無を確認してください*1。 ▶Q&A 2（P.42参照）

*1 扁平上皮癌患者では、*EGFR*遺伝子変異、*ALK*融合遺伝子の有無を確認する検査は臨床試験時に必須とされていませんでした。

■ **非小細胞肺癌における術前・術後補助療法**
- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

■ **再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫**

■ **根治切除不能な尿路上皮癌‡**
- 単独投与及びエンホルツマブ ベドチンとの併用が承認されています。承認時の臨床試験については、「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験一覧（P.116）を参照ください。
- 化学療法未治療患者へ単独投与する場合には、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応とならない患者を対象とし、他の治療の実施についても慎重に検討してください。

■ **がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）‡**
- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてMSI検査を実施し、MSI-Highを確認してください。先行の化学療法等によるMSI検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期については、弊社ウェブサイトのキイジェクト®製品基本Q&Aをご参照ください。［弊社ウェブサイト：https://www.msdconnect.jp/products/keyject/info/faq/］
- 電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、前治療歴について確認してください。 ▶Q&A 3（P.42参照）

■ **根治切除不能又は転移性の腎細胞癌**

■ **腎細胞癌における術後補助療法**
- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

▶「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報（P.70参照）

■ **再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌**
- 単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が承認されています。承認時の臨床試験については、「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験一覧（P.116）を参照ください。
- 電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、PD-L1発現率（CPS）について臨床試験の内容を確認してください。 ▶Q&A 4（P.42参照）

▶「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報（P.74参照）

■ **局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法**
- 電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、PD-L1発現率（CPS）について臨床試験の内容を確認してください。 ▶Q&A 4（P.42参照）

▶「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報（P.72参照）

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期及び病理組織型等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

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

▶Q&A 5,6（P.42参照）

■ **治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌§**
- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてMSI検査を実施し、MSI-Highを確認してください。

■ **PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌**
- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてPD-L1検査†を実施し、PD-L1発現率（CPS）を確認してください。

▶Q&A 7（P.42参照）

■ ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
- 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。 ▶Q&A 8 (P.43参照)

■ 進行・再発の子宮体癌§ ▶「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報 (P.76参照)
- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

■ がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）‡
- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてTMB-Highを確認してください。先行の化学療法等によるTMB検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期については、弊社ウェブサイトのキイジェクト®製品基本Q&Aをご参照ください。［弊社ウェブサイト：https://www.msdconnect.jp/products/keyject/info/faq/］
- 電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、前治療歴について確認してください。 ▶Q&A 9 (P.43参照)

■ 進行又は再発の子宮頸癌§
- 電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、PD-L1発現率（CPS）について臨床試験の内容を確認してください。 ▶Q&A 10 (P.43参照)

■ 局所進行子宮頸癌§
- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。 ▶「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報 (P.77参照)

■ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

■ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌§
- HER2陰性の患者に投与する場合、電子添文の「効能又は効果に関連する注意」の項を参照し、PD-L1発現率（CPS）について臨床試験の内容を確認してください。
- HER2陽性の患者に投与する場合、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてPD-L1検査†を実施し、PD-L1発現率（CPS）を確認してください。 ▶Q&A 11 (P.43参照)
▶「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報 (P.77参照)

■ 治癒切除不能な胆道癌§

■ 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫‡ ▶「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報 (P.80参照)

■ 白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌‡
- 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間、前治療歴等について、電子添文の「臨床成績」の項の内容を熟知し、ペムブロリズマブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

† PD-L1の発現はIHC 22C3（販売名：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」）を用いて測定してください。
‡ ペムブロリズマブの手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していません。
§ ペムブロリズマブの術後補助療法における有効性及び安全性は確立していません。

② 投与禁忌

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

③ 留意すべき患者（チェックリスト）

自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者	□いいえ	□はい	免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがあります。
間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者	□いいえ	□はい	間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。
間質性肺疾患のリスク因子を有する ▶付録 (P.44参照)	□いいえ	□はい	投与前の肺の状態について精査の上、本剤の投与の可否を検討してください。
臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者	□いいえ	□はい	移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがあります。
結核の感染又は既往を有する患者	□いいえ	□はい	結核を発症するおそれがあります。
妊娠する可能性のある女性	□いいえ	□はい	投与中及び最終投与後4ヵ月間において、避妊する必要性と適切な避妊法について説明してください。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	□いいえ	□はい	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。 ▶Q&A 12 (P.43参照)
授乳中の女性	□いいえ	□はい	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。 ▶Q&A 13 (P.43参照)
小児等	□いいえ	□はい	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していません。
高齢者	□いいえ	□はい	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。

④ 臨床試験時に除外されていた全身状態

- ペムブロリズマブの多くの臨床試験ではECOG Performance Status（ECOG PS）0～1を登録基準としており、PS 2以上の患者に対する有効性及び安全性は評価されていません。なお、尿路上皮癌及び化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者を対象とした試験では ECOG PS 0～2が登録基準でしたが、PS 2の患者数は限られており、有効性及び安全性は十分には検討されていません。
- 根治切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象としたペムブロリズマブの臨床試験では、全身状態の評価にKarnofsky Performance Status（KPS）が用いられ、登録基準は70%以上でした。このため、KPS 70%未満の患者に対する有効性及び安全性は検討されていません（腎細胞癌における術後補助療法の場合はECOG PSを使用）。

⑤投与方法

＜用法及び用量＞

本剤の1回あたりの投与量及び投与方法は以下の通りです。本剤の投与期間や投与回数、並びに併用する他の抗悪性腫瘍剤などについては、本剤の電子添文の「用法及び用量」の項をご参照ください。

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。

＜調製時の注意＞

- 調製前に、「キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg」であり、「キイトルーダ®点滴静注100mg」ではないことを再度確認してください。
- 調製の際は、バイアルを少なくとも30分間常温に戻してください（未穿刺バイアルは常温で最長24時間保存可能）。
- 本剤は希釈、振盪しないでください。
- 調製後、すぐに使用しない場合には、薬液入りシリンジを採液針と注射筒キャップを付けたまま、保存してください。常温で最長8時間又は2～8℃で最長24時間（最長24時間には常温での最長8時間を含む）保存することができます。
- 本剤の採取及び投与には、ポリプロピレン又はポリカーボネートの滅菌シリンジとステンレス鋼製の採液針及び皮下注射針を用いてください。

＜投与時の注意＞

- 投与前に今一度「キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg」であることを確認してください。
- 本剤の投与部位は、大腿部又は腹部の皮下とし、投与毎に注射部位を変えてください。
- 腹部に投与する場合には、臍部から5cm以内は避けて投与してください。また、皮膚の損傷、疼痛、打撲、瘢痕、鱗屑又は発赤がある部位には注射しないでください。
- 本剤の投与時間は以下の通りです。
  - 2.4mL（395mg及び4,800単位）を3週間間隔で投与する場合：約1分
  - 4.8mL（790mg及び9,600単位）を6週間間隔で投与する場合：約2分

注意を要する有害事象とその対策

注意を要する有害事象

間質性肺疾患

- **間質性肺疾患があらわれ、死亡例も報告されています。その中には、間質性肺疾患を発症し、本剤を休薬した後、再投与後に間質性肺疾患を再発して、死亡に至った症例があります。**
- **呼吸困難、咳嗽、発熱などの症状があらわれた場合、主治医に速やかに連絡するよう患者に説明してください。**
- **間質性肺疾患が疑われた場合、速やかに呼吸器専門医と連携し適切な処置を行ってください。**

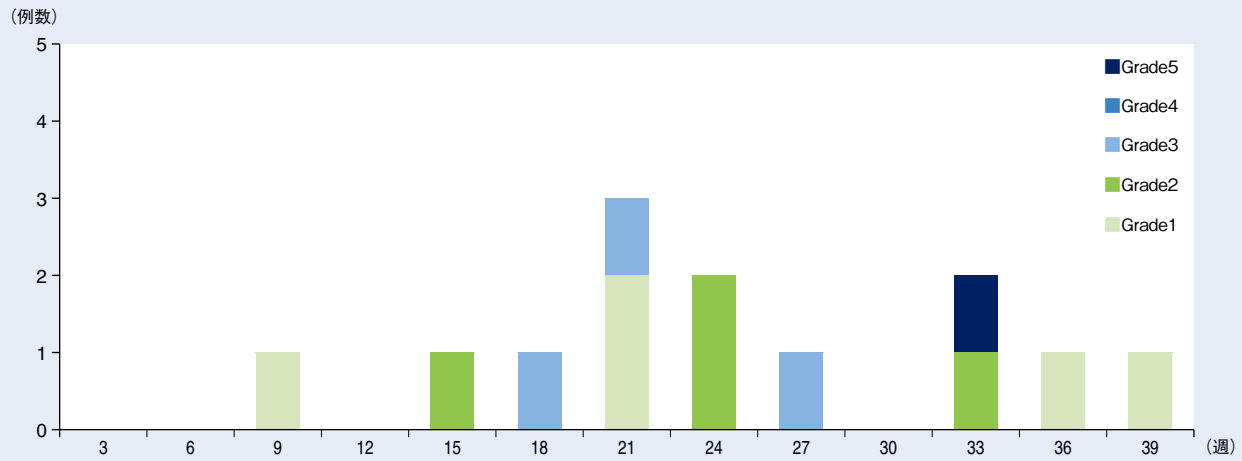
発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験における「間質性肺疾患」の発現は251例中13例（5.2%）、Grade 3以上は6例（2.4%）でした。
詳細は臨床試験情報の項（P.37～40）をご参照ください。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

初回発現時期

MK-3475A-D77試験における「間質性肺疾患」のGrade別の初回発現時期は以下の通りでした。



データは、MK-3475A-D77試験での発現状況（251例中13例）に基づく

対処法

● 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2	・呼吸器専門医に相談する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	・徴候及び症状を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。
Grade 3~4	・入院治療を行う。 ・呼吸器専門医に相談する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。重度又は生命を脅かす場合、副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与を開始し、その後ステロイドを経口投与する。	

本事象に関連する以下の項目については付録のP.44～45をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見
- 薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート

▶ ガイドライン等による対処法の補足
- 間質性肺疾患が疑われた場合の一般的注意
- Grade 1の対処法
- 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
- 重症例の対処法
- 副腎皮質ホルモン剤の減量時の注意点
- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について
- 再投与の留意事項

免疫チェックポイント阻害薬による間質性肺疾患については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

大腸炎・小腸炎・重度の下痢

- **下痢、腹痛、便中の血液又は粘液、発熱などの症状及び徴候を注意深く観察してください。**
- **腸炎が悪化し穿孔やイレウスに至る例も報告されており、腸炎が疑われる場合、速やかに消化器専門医と連携し適切な処置を行ってください。**

発現例数(発現割合)

MK-3475A-D77試験における「大腸炎・小腸炎・重度の下痢」の発現は251例中9例(3.6%)、Grade 3以上は7例(2.8%)でした。
詳細は臨床試験情報の項(P.37～40)をご参照ください。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
大腸炎／下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	・消化器専門医への相談を検討する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量：プレドニゾロン換算1～2mg/kg)。	・腸炎の徴候や症状(下痢、腹痛、便中の血液又は粘液、発熱を伴うか否かなど)及び腸穿孔の徴候や症状 (腹膜炎の徴候及び腸閉塞)を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.46をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足

- 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による大腸炎・小腸炎・重度の下痢については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）

- **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群：SJS）、多形紅斑、類天疱瘡などの重度の皮膚障害があらわれることがあります。**
- **水疱を伴う広範囲の皮膚症状、粘膜症状などから重度の皮膚障害が疑われる場合、速やかに皮膚科専門医と連携し、適切な処置を行ってください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験における「重度の皮膚障害」の発現は251例中1例（0.4%）、Grade 3以上は1例（0.4%）でした。
詳細は臨床試験情報の項（P.37～40）をご参照ください。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、 大腸炎/下痢、 肝機能障害、 腎機能障害、 内分泌障害、 Infusion reaction	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

SJS, TENの場合は中止（臨床試験プロトコールからの参考情報）。
GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2	・経口抗ヒスタミン剤と併せて外用剤（局所副腎皮質ホルモン剤など）での対症療法を行う。また、副腎皮質ホルモン剤の経口投与を検討する。	・症状の推移を注意深く観察する。
Grade 3~4	・皮膚科専門医への相談を検討する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	・症状の推移を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.47をご参照ください。

▶ 臨床症状

▶ ガイドライン等による対処法の補足

- 重篤又は副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による重度の皮膚障害については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

神経障害（ギラン・バレー症候群等）

- **ギラン・バレー症候群、末梢性ニューロパチーなどの神経障害があらわれることがあります。**
- **四肢麻痺などの神経障害が発現した場合には速やかに神経内科専門医と連携し、神経学的所見の変化を注意深く観察してください。呼吸筋麻痺などの運動神経障害があらわれた場合には、適切な処置を行ってください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験における「神経障害」の発現は251例中12例（4.8%）、Grade 3以上は1例（0.4%）でした。
詳細は臨床試験情報の項（P.37～40）をご参照ください。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、 大腸炎/下痢、 肝機能障害、 腎機能障害、 内分泌障害、 Infusion reaction	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	・神経内科専門医への相談を検討する。 ・重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量: プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	・症状の推移を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.48をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足
- 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による神経障害については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

- **劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎などがあらわれることがあります。早期発見のため、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、ビリルビンなどの肝機能検査値を定期的（特にアキシチニブとの併用投与時は頻回）に確認してください。**
- **肝障害などが疑われる場合には、適宜、消化器専門医又は肝臓専門医と連携し適切な処置を行ってください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験における「劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎」の発現は251例中94例（37.5%）*、Grade 3以上は11例（4.4%）*でした。
詳細は臨床試験情報の項（P.37～40）をご参照ください。

*AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、ビリルビンの上昇などの肝機能検査値異常を含む

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
肝機能障害	・AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 ・腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 ・腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	本剤を中止する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2	・消化器専門医又は肝臓専門医への相談を検討する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：プレドニゾロン換算0.5～1mg/kg）。	・ベースライン値に回復するまで、肝機能検査を頻回に実施する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。
Grade 3~4	・消化器専門医又は肝臓専門医への相談を検討する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	

アキシチニブ又はレンバチニブ併用時には、「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報（P.82～85）も参考にしてください。
胆道癌患者を対象としたKEYNOTE-966試験では、肝臓関連事象の管理ガイダンスが別途規定されていました。「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報（P.86～87）も参考にしてください。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.49～50をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足

- 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について
- 免疫チェックポイント阻害薬による胆管炎の対処法

免疫チェックポイント阻害薬による劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害）

● 甲状腺機能障害

- **内分泌機能検査（TSH、FT$_4$など）を定期的に実施し、症状を注意深く観察してください。**
- **甲状腺機能障害が疑われる場合、適宜、甲状腺専門医又は内分泌代謝科専門医と連携し適切な処置を行ってください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験における「甲状腺機能障害」の発現は251例中47例（18.7%）、Grade 3以上は0例でした。
詳細は臨床試験情報の項（P.37～40）をご参照ください。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

＜甲状腺中毒症＞

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	・内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ・必要に応じてβ遮断薬を投与する。	・甲状腺機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。

＜甲状腺機能低下症＞

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	・内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ・甲状腺ホルモン剤による治療を実施する。	・甲状腺機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.51～52をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足
- ホルモン補充療法実施時の注意点

免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害（甲状腺機能障害）については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

● 下垂体機能障害

- **下垂体機能障害（下垂体炎及び下垂体機能低下症を含む）の症状を注意深く観察し、内分泌機能検査（コルチゾールやACTHなど）を定期的に実施してください。**
- **下垂体機能障害が疑われる場合、速やかに内分泌代謝科専門医と連携し適切な処置を行ってください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験において「下垂体機能障害」の発現は認められませんでした。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

● 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	・内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ・適切なホルモン補充療法（ヒドロコルチゾンなど）を行う。 ・必要に応じて薬理量の副腎皮質ホルモン剤を投与する。	・下垂体炎（下垂体機能低下症及び副腎機能低下症を含む）の徴候及び症状を注意深く観察する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.51~52をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足

- ホルモン補充療法実施時の注意点
- 薬理量のステロイドの投与について

免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害（下垂体機能障害）については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

● 副腎機能障害

● 副腎機能障害の症状を注意深く観察し、内分泌機能検査（コルチゾールやACTHなど）を定期的に実施してください。

● 副腎機能障害が疑われる場合、速やかに内分泌代謝科専門医と連携し適切な処置を行ってください。感染や外傷などのストレスを契機として副腎クリーゼを発症し、ショックや意識障害を起こす可能性もあり、十分注意してください。

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験における「副腎機能障害」の発現は251例中5例（2.0%）、Grade 3以上は1例（0.4%）でした。
詳細は臨床試験情報の項（P.37～40）をご参照ください。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

● 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	・内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ・適切なホルモン補充療法（ヒドロコルチゾンなど）を行う。	・副腎機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.51～52をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足
・ホルモン補充療法実施時の注意点

免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害（副腎機能障害）については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

1型糖尿病

- **検査値（血糖値、尿糖など）及び症状（口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感など）を注意深く観察してください。**
- **1型糖尿病の発症が疑われる場合、直ちに糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医に相談の上、適切な処置を行ってください。（付録P.54参照）**
- **劇症1型糖尿病の場合、数日の経過で急激に悪化する場合があり、重篤なケトアシドーシスに陥り、致死的となる可能性がありますので、発症後直ちに治療を開始してください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験における「1型糖尿病」の発現は251例中1例（0.4%）、Grade 3以上は1例（0.4%）でした。
詳細は臨床試験情報の項（P.37～40）をご参照ください。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

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

本事象に関連する以下の項目については付録のP.53～54をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見
- 劇症1型糖尿病診断基準

▶ ガイドライン等による対処法の補足
- 血糖値の異常（空腹時126mg/dL以上又は随時200mg/dL以上）や高血糖症状が認められた場合の一般的注意
- 免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の対応方法
- 糖尿病ケトアシドーシスの初期治療

免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）

- **尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎などの腎機能障害があらわれることがありますので、血清クレアチニンなどの腎機能検査値を定期的に確認してください。**
- **腎不全への移行例や透析に至った例も報告されており、腎機能障害が疑われる場合、適宜、腎臓専門医と連携し適切な処置を行ってください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験における「腎機能障害」の発現は251例中5例（2.0%）、Grade 3以上は2例（0.8%）でした。
詳細は臨床試験情報の項（P.37～40）をご参照ください。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	・腎臓専門医への相談を検討する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	・腎機能の推移を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.55をご参照ください。

▶臨床症状・検査所見

▶ガイドライン等による対処法の補足
・副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による腎機能障害については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

膵炎・膵外分泌機能不全

- **腹痛、背部痛、脂肪便、下痢、体重減少、腹部膨満感などの症状を注意深く観察してください。**
- **膵炎や膵外分泌機能不全が疑われる場合、速やかに消化器専門医と連携し適切な処置を行ってください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験において「膵炎・膵外分泌機能不全」の発現は認められませんでした。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、大腸炎/下痢、肝機能障害、腎機能障害、内分泌障害、Infusion reaction	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	・消化器専門医への相談を検討する。 ・重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量: プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	・検査値の推移や症状の発現を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.56をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足

- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について
- 一般的な膵外分泌機能不全の対処法

免疫チェックポイント阻害薬による膵炎・膵外分泌機能不全については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

筋炎・横紋筋融解症

- **筋力低下や筋肉痛などの症状及びCK（CPK）などの検査値を注意深く観察してください。**
- **筋炎・横紋筋融解症が疑われる場合、速やかに神経内科専門医と連携し適切な処置を行ってください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験における「筋炎・横紋筋融解症」の発現は251例中1例（0.4%）、Grade 3以上は0例でした。
詳細は臨床試験情報の項（P.37～40）をご参照ください。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、大腸炎/下痢、肝機能障害、腎機能障害、内分泌障害、Infusion reaction	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	・神経内科専門医への相談を検討する。 ・重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量: プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	・症状の推移を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.57をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足
・副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による筋炎・横紋筋融解症については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

重症筋無力症

● **眼瞼下垂、複視、筋力低下、嚥下障害、呼吸困難などの異常が認められる場合、重症筋無力症を疑い、速やかに神経内科専門医と連携し適切な処置を行ってください。呼吸困難が急速に進行し、挿管が必要になる場合があり、十分注意してください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験において「重症筋無力症」の発現は認められませんでした。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

● 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、大腸炎/下痢、肝機能障害、腎機能障害、内分泌障害、Infusion reaction	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	・神経内科専門医への相談を検討する。 ・重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量: プレドニゾロン換算1～2mg/kg）※。	・症状の推移を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減療法を開始し、4週間以上かけて漸減する。

※副腎皮質ホルモン剤による初期増悪に注意すること。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.58をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足

- 抗コリンエステラーゼ剤の投与について
- 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

心筋炎

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

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験において「心筋炎」の発現は認められませんでした。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、大腸炎/下痢、肝機能障害、腎機能障害、内分泌障害、Infusion reaction	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 1～4	・循環器専門医への相談を検討する。 ・重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量: プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	・検査値及び症状の推移を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.59をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足

- ステロイドパルス療法について
- 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合の対処法
- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

脳炎・髄膜炎・脊髄炎

- **頭痛、発熱、意識変容、髄膜刺激徴候、筋力低下、尿閉、感覚障害などの発現について、投与早期より注意深く観察してください。多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害も報告されていますので、上記に加え、視力障害、視野障害の発現にも注意してください。**
- **脳炎・髄膜炎・脊髄炎並びに多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害が疑われる場合には、神経内科専門医と連携し、速やかにMRI検査の実施などを検討してください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験において「脳炎・髄膜炎・脊髄炎」の発現は認められませんでした。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、 大腸炎/下痢、 肝機能障害、 腎機能障害、 内分泌障害、 Infusion reaction	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	・神経内科専門医への相談を検討する。 ・重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量: プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	・症状の推移を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.60をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足

・副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による脳炎・髄膜炎・脊髄炎については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

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）

- **免疫性血小板減少症、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等の重篤な血液障害があらわれることがあります。**
- **出血、貧血、発熱などの症状や血液検査から重篤な血液障害が疑われる場合、速やかに血液内科専門医と連携し適切な処置を行ってください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験において「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）」の発現は認められませんでした。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、大腸炎/下痢、肝機能障害、腎機能障害、内分泌障害、Infusion reaction	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2	・血液内科専門医への相談を検討する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	・検査値※1や症状の推移を注意深く観察する。 ・臨床所見の回復が認められた場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。
Grade 3~4	・血液内科専門医への相談を検討する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：メチルプレドニゾロン125mgの静脈内投与又はプレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	

※1：赤芽球癆については、治療経過のフォローに網赤血球数を指標とする。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.61をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足

- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について
- 無顆粒球症の対処法

免疫チェックポイント阻害薬による重篤な血液障害については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

重度の胃炎

- **免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎があらわれることがあります。**
- **悪心、嘔吐、心窩部痛、食欲不振などの症状及び検査所見から免疫反応に起因する胃炎が疑われる場合、速やかに消化器専門医と連携し、適切な処置を行ってください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験における「重度の胃炎」の発現は251例中2例（0.8%）、Grade 3以上は2例（0.8%）でした。
詳細は臨床試験情報の項（P.37～40）をご参照ください。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、大腸炎/下痢、肝機能障害、腎機能障害、内分泌障害、Infusion reaction	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2～4	・消化器専門医への相談を検討する。 ・重症度により副腎皮質ホルモン剤の投与を検討する。	・症状の推移を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.62をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足
- 免疫反応に起因する胃炎の対処法
- 重度の胃炎に対する対処法
- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による重度の胃炎については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

ぶどう膜炎

- **視力低下、充血などの眼の異常を定期的に確認してください。**
- **ぶどう膜炎が疑われる場合、速やかに眼科専門医と連携し適切な処置を行ってください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験において「ぶどう膜炎」の発現は認められませんでした。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、大腸炎/下痢、肝機能障害、腎機能障害、内分泌障害、Infusion reaction	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2	・眼科専門医に相談する。 ・局所副腎皮質ホルモン剤治療を行う。	・視力の変化を含む眼科的所見の推移を注意深く観察する。
Grade 3~4	・眼科専門医に相談する。 ・重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量: プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	・視力の変化を含む眼科的所見の推移を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.63をご参照ください。

▶ 臨床症状

▶ ガイドライン等による対処法の補足
- 副腎皮質ホルモン剤の投与について
- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬によるぶどう膜炎については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

血管炎

- **大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎［抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、IgA血管炎を含む］など様々な血管炎があらわれることがあります。**
- **発熱、倦怠感、体重減少などの非特異的な全身症状に加え、障害された血管により、臓器特異的な様々な症状があらわれますので、症状を注意深く観察してください。**
- **血管炎が疑われる場合、速やかに膠原病・リウマチ内科専門医又は症状に応じた専門医（循環器専門医、眼科専門医、皮膚科専門医、腎臓専門医等）と連携し適切な処置を行ってください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験において「血管炎」の発現は認められませんでした。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
下記以外の副作用 間質性肺疾患、大腸炎/下痢、肝機能障害、腎機能障害、内分泌障害、Infusion reaction	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2~4	・膠原病・リウマチ内科専門医又は症状に応じた専門医（循環器専門医、眼科専門医、皮膚科専門医、腎臓専門医等）への相談を検討する。 ・重症度により副腎皮質ホルモン剤の投与を検討する。	・症状の推移を注意深く観察する。 ・Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.64をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法の補足

・副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

免疫チェックポイント阻害薬による血管炎については、免疫関連有害事象に関する各種ガイドラインも参考にしてください。

血球貪食症候群

● **発熱、血球減少、肝機能障害などから血球貪食症候群が疑われる場合、速やかに血液内科専門医と連携し適切な処置を行ってください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験において「血球貪食症候群」の発現は認められませんでした。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

本剤の処置

● 異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

補足

本事象に関連する以下の項目については付録のP.65をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法

- 血球貪食症候群に対する一般的な対処法
- 副腎皮質ホルモン剤投与時の日和見感染予防について

結核

- **咳嗽、喀痰、血痰、発熱、易疲労感などの症状及び徴候を注意深く観察してください。**
- **結核が疑われる場合、速やかに呼吸器専門医、放射線診断専門医、感染症専門医などと連携し適切な処置を行ってください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験において「結核」の発現は認められませんでした。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

本剤の処置

- 異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

補足

本事象に関連する以下の項目については付録のP.66をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

▶ ガイドライン等による対処法

・結核に対する一般的な対処法

Infusion reaction

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

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験における「Infusion reaction」の発現は251例中8例（3.2%）、Grade 3以上は0例でした。
詳細は臨床試験情報の項（P.37～40）をご参照ください。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

対処法

- 本剤の電子添文に記載されている下表を参考に、本剤の休薬又は中止を検討してください。

副作用	程度	処置
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を中断する（投与が未完了の場合）。 1時間以内に回復する場合には、本剤の投与を継続できる。
	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。

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

補足

臨床試験時に規定されていた以下の対処方法とフォローアップを参考にしてください。

	対処方法	フォローアップ
Grade 2	・静脈内輸液、抗ヒスタミン薬、非ステロイド系抗炎症薬、アセトアミノフェン、麻薬性鎮痛薬などで適切に処置する。 ・次サイクル以降の投与時の前投薬： 症状が投与中断後1時間以内に回復しなかった場合、次サイクル投与時は前投薬※1を行う。	・症状が安定するまで、バイタルサインのモニタリングの頻度を増やす。
Grade 3~4	・エピネフリン※2、静脈内輸液、抗ヒスタミン薬、非ステロイド系抗炎症薬、アセトアミノフェン、麻薬性鎮痛薬、酸素吸入、昇圧薬、副腎皮質ホルモン剤などで適切に処置する。 ・入院治療を行う。	・症状が安定するまで、バイタルサインのモニタリングの頻度を増やす。

※1：本剤投与前1.5時間（±30分）に以下の薬剤で前投薬を行う。
・ジフェンヒドラミン塩酸塩*1 50mg経口投与（又は同等の抗ヒスタミン薬）
・アセトアミノフェン*2 500～1,000mg経口投与（又は同等の解熱剤）
※2：アナフィラキシーの場合は、直ちにエピネフリンを投与する。

本事象に関連する以下の項目については付録のP.67をご参照ください。

▶ 臨床症状

*1 ジフェンヒドラミン塩酸塩の主な効能又は効果は以下のとおりです。
効能又は効果
蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹、皮膚炎）、枯草熱、アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎、急性鼻炎、春季カタルに伴うそう痒

*2 アセトアミノフェンの主な効能又は効果は以下のとおりです。
効能又は効果
1. 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、癌による疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛
2. 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）の解熱・鎮痛
3. 小児科領域における解熱・鎮痛

その他の有害事象

サルコイドーシス

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

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験において「サルコイドーシス」の発現は認められませんでした。

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

補足

本事象に関連する以下の項目については付録のP.68をご参照ください。

▶ 臨床症状・検査所見

注射部位反応

● **本剤投与の際には、注射部位を観察し、症状が認められた場合には、必要に応じて適切な処置を行ってください。**

発現例数（発現割合）

MK-3475A-D77試験における「注射部位反応*」の発現は251例中6例（2.4%）でした。内訳は、注射部位反応が2例（0.8%）、注射部位紅斑、注射部位出血、注射部位硬結及び注射部位疼痛が各1例（0.4%）でした。

本試験では、Grade 3以上、重篤な注射部位反応、投与中止及び休薬に至った注射部位反応の発現は認められませんでした。

なお、注射部位反応の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、2日（1日、126日）でした。

*MedDRA高位語の「注射部位反応」、基本語の「注射部位膿瘍」、「注射部位蜂巣炎」、「注射部位感染」、「注射部位関節感染」及び「注射部位膿疱」に該当する事象を集計した。

注射部位に関する注意事項は、投与に際しての注意事項の⑤投与方法（P.7）をご参照ください。

同種造血幹細胞移植に関連した重度の合併症

臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用

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

発現例数（発現割合）

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

補足

本事象に関連する以下の項目については付録のP.69をご参照ください。

▶関連するガイドライン等の知見

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

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

発現例数（発現割合）

本剤と同一有効成分を含むキイトルーダ®点滴静注における発現状況は「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」をご参照ください。

補足

本事象に関連する以下の項目については付録のP.69をご参照ください。

▶関連するガイドライン等の知見

臨床試験情報

国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相試験：MK-3475A-D77試験

● 試験概要

目的	未治療の転移性非小細胞肺癌患者を対象に化学療法と併用した際のキイジェクト®配合皮下注とキイトルーダ®点滴静注投与の薬物動態、有効性及び安全性を比較検討する
デザイン	国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相試験
対象	化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性又は*ROS1*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者377例（日本人23例を含む） ・キイジェクト®配合皮下注群：251例 ・キイトルーダ®点滴静注群：126例
方法	**■キイジェクト®配合皮下注群** キイジェクト®配合皮下注を790mg、6週間間隔（Q6W）で各サイクルの1日目に皮下投与し、以下の化学療法（治験担当医師が患者ごとに選択）と併用した。なお、キイジェクト®配合皮下注の投与は最大18サイクルとした。 ・**非扁平上皮非小細胞肺癌：** ペメトレキセド500mg/m^2、プラチナ製剤（シスプラチン75mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC 5mg·min/mL）を3週間間隔（Q3W）で4サイクル投与後、ペメトレキセド500mg/m^{2}をQ3Wで投与中止基準に該当するまで継続投与。 ・**扁平上皮非小細胞肺癌：** カルボプラチンAUC 6mg·min/mL（Q3W、各サイクル1日目）と以下のいずれかを4サイクル投与。 ○パクリタキセル200mg/m²（Q3W、各サイクル1日目） 又は ○nab-パクリタキセル100mg/m²（21日間のサイクルで1、8、15日目） **■キイトルーダ®点滴静注群** キイトルーダ®点滴静注を400mg、Q6W（各サイクル1日目に投与）と上記のキイジェクト®配合皮下注群と同一の化学療法を併用した。 なお、キイトルーダ®点滴静注の投与は最大18サイクルとした。
投与期間中央値［範囲］、日	キイジェクト®配合皮下注群：209［1 – 401］

キイジェクト®配合皮下注：キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg
キイトルーダ®点滴静注：キイトルーダ®点滴静注100mg
ペメトレキセド：ペメトレキセドナトリウム水和物
nab-パクリタキセル：パクリタキセル（アルブミン懸濁型）

● 注意を要する有害事象の発現状況

	国際共同臨床試験（D77試験; n=251）		
	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	**13（5.2）**	**6（2.4）**	**157 [43 - 258]**
免疫性肺疾患	2（0.8）	1（0.4）	–
間質性肺疾患	3（1.2）	1（0.4）	
肺臓炎	10（4.0）	4（1.6）	
大腸炎・小腸炎・重度の下痢	**9（3.6）**	**7（2.8）**	**48 [4 - 197]**
重度の下痢*	4（1.6）	4（1.6）	–
腸炎	2（0.8）	1（0.4）	
イレウス	1（0.4）	0	
免疫性腸炎	1（0.4）	1（0.4）	
腸閉塞	1（0.4）	1（0.4）	
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）	**1（0.4）**	**1（0.4）**	**36 [36 - 36]**
多形紅斑	1（0.4）	1（0.4）	–
神経障害（ギラン・バレー症候群等）	**12（4.8）**	**1（0.4）**	**51 [11 - 245]**
末梢性ニューロパチー	12（4.8）	1（0.4）	–
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	**94（37.5）**	**11（4.4）**	**49.5 [1 - 360]**
肝機能障害**	94（37.5）	11（4.4）	–
肝炎	1（0.4）	0	
肝不全	1（0.4）	1（0.4）	
内分泌障害（甲状腺機能障害）	**47（18.7）**	**0**	**86 [21 - 307]**
自己免疫性甲状腺炎	1（0.4）	0	–
甲状腺機能亢進症	20（8.0）	0	
甲状腺機能低下症	35（13.9）	0	
内分泌障害（副腎機能障害）	**5（2.0）**	**1（0.4）**	**154 [133 - 273]**
副腎機能不全	5（2.0）	1（0.4）	–
1型糖尿病	**1（0.4）**	**1（0.4）**	**18 [18 - 18]**
糖尿病性ケトアシドーシス	1（0.4）	1（0.4）	–
腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）	**5（2.0）**	**2（0.8）**	**29 [6 - 219]**
急性腎障害	5（2.0）	2（0.8）	–
筋炎・横紋筋融解症	**1（0.4）**	**0**	**75 [75 - 75]**
ミオパチー	1（0.4）	0	–
重度の胃炎	**2（0.8）**	**2（0.8）**	**6.5 [3 - 10]**
重度の胃炎*	2（0.8）	2（0.8）	–
Infusion reaction	**8（3.2）**	**0**	**7 [1 - 48]**
アナフィラキシー反応	2（0.8）	0	–
過敏症	3（1.2）	0	
注入に伴う反応	4（1.6）	0	

有害事象名はMedDRA version 27.0

＊ 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

● MK-3475A-D77試験における検査スケジュール

キイジェクト®配合皮下注の皮下投与及び併用化学療法を表中のスケジュールで投与したMK-3475A-D77試験における検査スケジュール（キイジェクト®配合皮下注は最大18サイクル）

非扁平上皮癌

観察項目	治療開始前	治療サイクル（1サイクル6週間間隔）								中止時来院
		1～2			3			4～18		
		1日目	2日目	22日目	1日目	2日目	22日目	1日目	22日目	
キイジェクト®配合皮下注の皮下投与		✓			✓			✓		
ペメトレキセドの投与		✓		✓	✓		✓	✓	✓	
シスプラチン又はカルボプラチンの投与		✓		✓						
バイタルサイン、SpO_2*1	○	○	○（サイクル1のみ）	○	○	○	○	○	○	○
体重	○	○		○	○		○	○	○	○
注射部位の診察			○（サイクル1のみ）		○	○				
12誘導心電図	○									
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	○									
凝固系検査（PT/INR、aPTT/PTT）	○									
甲状腺検査（TSH、T_3/FT_3、T_4/FT_4）	○				○			○		○
妊娠検査（尿中又は血清β-hCG）	○	○		○	○		○	○	○	○
ECOG Performance Status	○	○		○	○		○	○	○	○
腫瘍画像評価	○	○*2								○

*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 6週後、12週後、18週後、以降9週間毎、さらに45週以降は12週毎

扁平上皮癌

観察項目	治療開始前	治療サイクル（1サイクル6週間間隔）												中止時来院
		1～2							3			4～18		
		1日目	2日目	8日目	15日目	22日目	29日目	36日目	1日目	2日目	22日目	1日目	22日目	
キイジェクト®配合皮下注の皮下投与		✓							✓			✓		
カルボプラチンの投与		✓				✓								
パクリタキセルの投与		✓				✓								
nab-パクリタキセルの投与		✓		✓	✓	✓	✓	✓						
バイタルサイン、SpO_2*1	○	○	○（サイクル1のみ）	○*2	○*2	○	○*2	○*2	○	○	○	○	○	○
体重	○	○				○			○		○	○	○	○
注射部位の診察			○（サイクル1のみ）						○	○				
12誘導心電図	○													
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	○													
凝固系検査（PT/INR、aPTT/PTT）	○													
甲状腺検査（TSH、T_3/FT_3、T_4/FT_4）	○								○			○		○
妊娠検査（尿中又は血清β-hCG）	○	○				○			○		○	○	○	○
ECOG Performance Status	○	○				○			○		○	○	○	○
腫瘍画像評価	○	○*3												○

*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 nab-パクリタキセルの投与を受ける患者のみ実施
*3 6週時、12週時、18週時、以降9週間毎、45週以降は12週毎

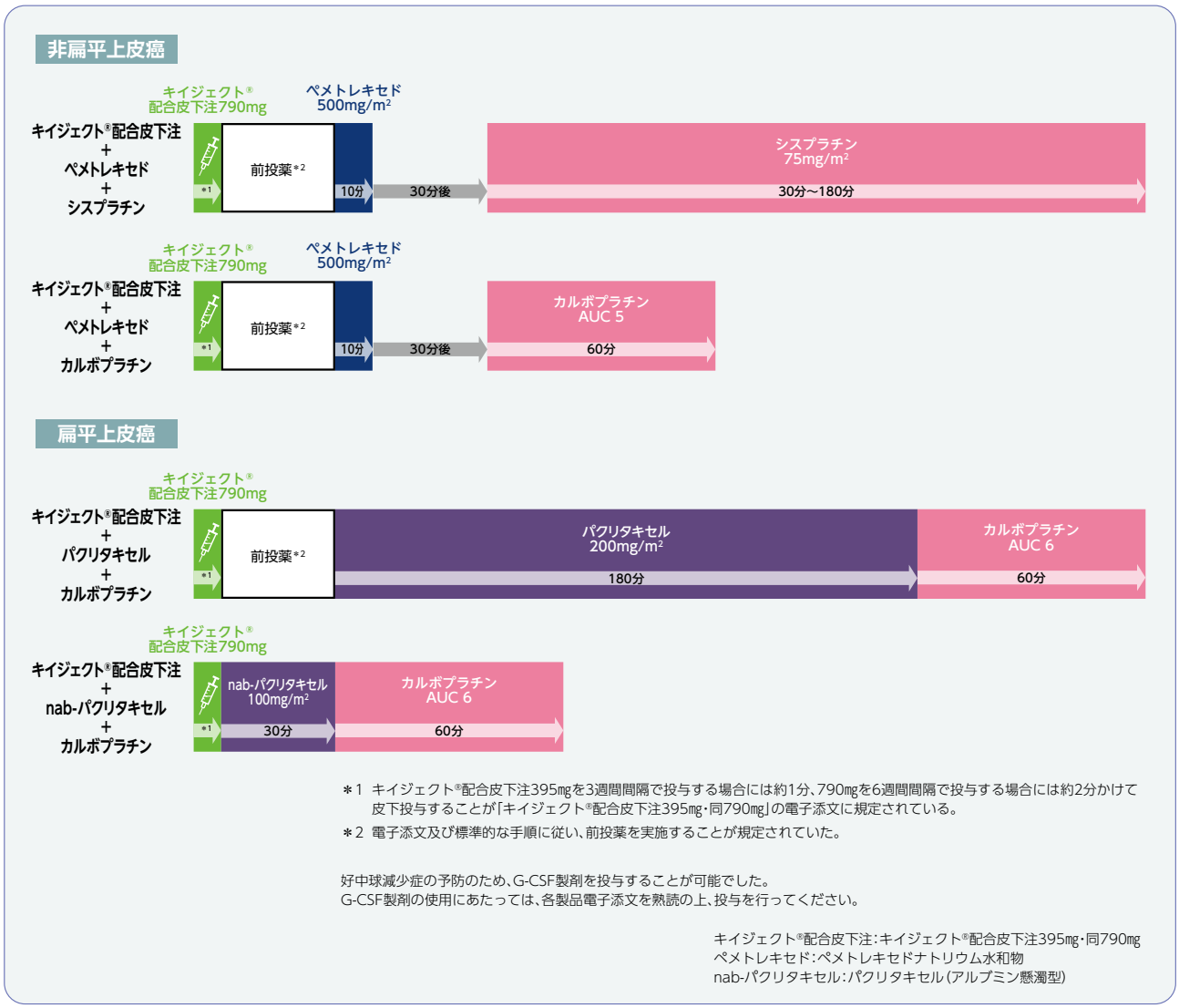
バイタルサイン：体温、脈拍数、呼吸数、血圧
妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、投与前24時間（尿）又は72時間（血清）以内に実施
血液学的検査：血小板、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球指数（MCV、MCH、網状赤血球%）、白血球数及び分画（好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数）
血液生化学的検査：BUN/尿素、アルブミン、クレアチニン、血糖（随時）、K、HCO_3^-、Na、Ca、AST/SGOT、Cl、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン（総ビリルビンが基準値上限を超えた場合、直接ビリルビン）、P、総蛋白、乳酸脱水素酵素
尿検査：比重、pH、尿糖、尿蛋白、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、鏡検法（尿潜血又は尿蛋白が異常の場合）

キイジェクト®配合皮下注：キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg
ペメトレキセド：ペメトレキセドナトリウム水和物
nab-パクリタキセル：パクリタキセル（アルブミン懸濁型）

● MK-3475A-D77試験におけ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。
キイジェクト®配合皮下注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（MK-3475A-D77試験）
1日目の投与スケジュール例（1～2サイクル）



＊1 キイジェクト®配合皮下注395mgを3週間間隔で投与する場合には約1分、790mgを6週間間隔で投与する場合には約2分かけて皮下投与することが「キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg」の電子添文に規定されている。
＊2 電子添文及び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。

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。

キイジェクト®配合皮下注：キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg
ペメトレキセド：ペメトレキセドナトリウム水和物
nab-パクリタキセル：パクリタキセル（アルブミン懸濁型）

※キイジェクト®配合皮下注と、上記以外の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュールに関する情報はありません。
他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュールは、「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報の各適応症における他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール（P.107参照）を参考にしてください。

Q&A

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

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

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

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

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

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

Q4 頭頸部癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか?

A 頭頸部癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ではありません。
しかしながら、局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法のペムブロリズマブの有効性は、CPS[*2]により異なる傾向が示唆されています［「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報（P.72参照）］。また、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者のペムブロリズマブ単独投与の延命効果においても、CPSにより異なる傾向が示唆されています［「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報（P.74参照）］。
そのため、CPSについてキイトルーダ®点滴静注の国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-689試験ならびにKEYNOTE-048試験）の内容を熟知し、ペムブロリズマブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q5 食道癌患者に単独で投与してもよいですか?

A がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性（CPS[*2]≧10）の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者に対しては、単独投与することも可能です。単独投与の場合、上記以外の患者に対する有効性は確立していません。CPSについてはキイトルーダ®点滴静注の国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181試験）の内容を熟知し、ペムブロリズマブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q6 食道癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか?

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

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

A PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者に投与する場合、CPS[*2]＜10の患者に対する有効性は確立していません。CPSについてはキイトルーダ®点滴静注の国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-355試験）の内容を熟知し、ペムブロリズマブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

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

A キイトルーダ®点滴静注の国際共同第Ⅲ相試験であるKEYNOTE-522試験の再発高リスクの定義は、「術前薬物療法開始時点において、画像診断又は臨床診断によりTNM分類でT1cかつN1～2、又はT2～4かつN0～2に該当する遠隔転移を有しない患者」でした。
当該定義に該当しない周術期の乳癌患者に対するペムブロリズマブの有効性及び安全性データは得られていません。

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

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

Q10 子宮頸癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか？

A 子宮頸癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ではありません。しかしながら、進行又は再発の子宮頸癌患者におけるペムブロリズマブの有効性は、CPS*2により異なる傾向が示唆されていることから、CPSについてキイトルーダ®点滴静注の国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826試験）の内容を熟知し、ペムブロリズマブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q11 胃癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか？

A HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須です。キイトルーダ®点滴静注の国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-811試験）におけるPD-L1発現状況（CPS*2）別の結果[「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報（P.79参照）]を熟知し、PD-L1の発現が確認された患者に投与してください。
一方、HER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に投与する場合には、PD-L1検査は必須ではありません。しかしながら、ペムブロリズマブの有効性は、CPSにより異なる傾向が示唆されている[「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報（P.77参照）]ことから、CPSについてキイトルーダ®点滴静注の国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-859試験）の内容を熟知し、ペムブロリズマブの有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q12 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与してもよいですか ？

A 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断した場合にのみ投与してください。
ペムブロリズマブを用いた生殖発生毒性試験は実施されていません。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対するペムブロリズマブの投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性があります。

Q13 授乳中の女性に投与してもよいですか？

A 授乳中の女性に投与する場合には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。
ペムブロリズマブのヒト母乳中への移行に関するデータはありませんが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られています。

Q14 本剤を3週間間隔で投与する際に参考となる検査スケジュールはありますか？

A キイトルーダ®点滴静注を3週間間隔で投与した臨床試験の検査スケジュール[「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報（P.88参照）]を参考に、適切なモニタリングを行ってください。

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

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

付録 注意を要する有害事象とその対策（補足情報）

注意を要する有害事象（補足情報）

※付録に記載の情報はガイドラインや論文などからの参考情報です。詳細は各引用元をご参照ください。

補足 間質性肺疾患

臨床症状・検査所見

（1）臨床症状・身体所見[1,2]

咳、呼吸困難、発熱、背部下肺野を中心に捻髪音（fine crackles）、SpO_2低下など

（2）画像検査所見[1,2]

すりガラス様陰影や浸潤影が主体

（3）臨床検査所見[1]

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

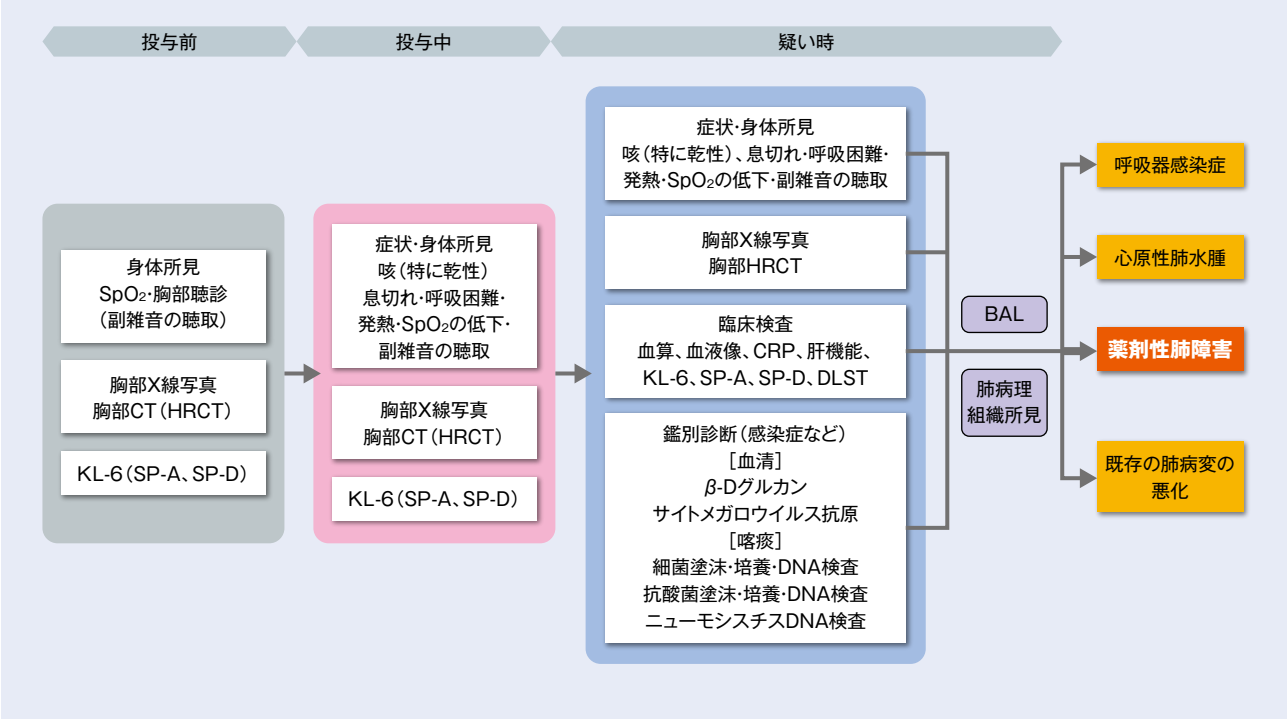
（4）呼吸機能検査所見[1]

拘束性換気障害、肺拡散能の低下

参考文献

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

薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート[1]



KL-6：HRCT画像の慢性間質性肺炎パターンにおいてKL-6 は上昇すると報告されている。
DLST（drug lymphocyte stimulation test）：薬剤リンパ球刺激試験
BAL（bronchoalveolar lavage）：気管支肺胞洗浄

参考文献

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

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.9参照)

- 間質性肺疾患が疑われた場合の一般的注意

間質性肺疾患が疑われる場合は、呼吸器専門医に相談し、本剤の投与に関連した間質性肺疾患であることが否定されるまで、P.9の対処法を参考に適切な管理を行うことが重要です。
原疾患の増悪や感染症といった他の原因の除外診断を行うことや、感染症合併の場合には、その治療を並行して行うことを検討してください。抗菌薬投与のために、副腎皮質ホルモン剤による間質性肺疾患の治療開始が遅延しないよう留意してください。

- Grade 1の場合、休薬または注意深く観察しながら継続することがASCOガイドライン[1]に記載されています。
- 副腎皮質ホルモン剤の開始により48時間以内に改善が認められない場合、ステロイドパルス療法や免疫抑制剤(インフリキシマブ*など)の併用投与を検討することが、がん免疫療法ガイドライン[2]に記載されています。
  ※ペムブロリズマブ投与後に発現した間質性肺疾患に対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険適応外です。
- 重症例の場合、静注メチルプレドニゾロン500～1,000mgを3日間連日投与するステロイドパルス療法を行い、ステロイドパルス療法後は、プレドニゾロン換算0.5～1mg/kgで継続し、漸減することが薬剤性肺障害の診断・治療の手引き[3]に記載されています。
- 急速な副腎皮質ホルモン剤の減量による間質性肺疾患の増悪が報告されているため、漸減及び治療終了のタイミングは慎重に検討します。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[1]に記載されています。

再投与の留意事項

Grade 1以下に回復後、投与を再開し、間質性肺疾患が再燃・増悪する例も報告されているため、投与再開は下記留意事項に基づき、慎重に検討してください。

- 間質性肺疾患の回復を確認する際は、胸部単純X線のみならずCTでの確認を考慮する。胸部単純X線のみでは、間質性肺疾患の経過の確認が困難な場合がある。
- 一般的な薬剤性肺障害のリスク因子を複数有する患者への再投与に留意する。
- 再投与にあたっては、合併症や患者状態、休薬前の治療効果などを考慮し、慎重に判断する。
- Grade 3以上の間質性肺疾患を発現した症例では本剤の投与を中止し、再投与しない。

その他の情報

- 一般的な薬剤性肺障害のリスク因子[4]：年齢60歳以上、既存の肺病変(特に間質性肺炎)、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺への放射線照射、腎障害の存在(留意すべき患者はP.6参照)。
- 類薬である抗PD-1抗体の前治療歴がある非小細胞肺癌患者で、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)を投与した際に、死亡に至る間質性肺疾患を発現した症例が複数報告されています。

参考文献
1) Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021
2) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
3) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版(2018)
4) Kubo K. et al.: *Respir Investig*. 51(4)： 260, 2013

*インフリキシマブの主な効能又は効果は以下のとおりです。
効能又は効果
既存治療で効果不十分な下記疾患：
関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)：
中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)

補足 大腸炎・小腸炎・重度の下痢

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状[1-3)]

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

(2) 検査所見[2,4)]

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

感染症などの鑑別のため便培養検査、他の炎症性腸疾患の鑑別のため生検組織診断も重要です。
内視鏡検査や病理組織検査は、専門医へ相談の上、実施を検討してください。

参考文献
1）田中良哉編. 病態と治療戦略がみえる 免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド, 羊土社（2013）
2）日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版（2023）
3）Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021
4）Haanen J. et al.: *Ann Oncol*. 33: 1217, 2022

ガイドライン等による対処法の補足 （対処法はP.10参照）

- 副腎皮質ホルモン剤の開始により、3日以内に改善が認められない場合、免疫抑制剤（インフリキシマブ、ベドリズマブ*など：インフリキシマブの効能又は効果はP.45を参照）の追加投与を検討することが、がん免疫療法ガイドライン[1)]及びASCOガイドライン[2)]に記載されています。
  ※ペムブロリズマブ投与後に発現した大腸炎・小腸炎・重度の下痢に対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、保険適応外です。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[2)]に記載されています。

参考文献
1）日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版（2023）
2）Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

*ベドリズマブの主な効能又は効果は以下のとおりです。
効能又は効果
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）、中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

補足 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）

臨床症状

- 中毒性表皮壊死融解症（TEN）[1]：広範囲の紅斑と全身の10%以上の水疱・びらん・表皮剥離など顕著な表皮の壊死性障害、高熱、粘膜疹など（国際基準に準じて体表面積の10-30%の表皮剥離は、SJS/TENオーバーラップと診断してもよい）
- 皮膚粘膜眼症候群（SJS）[1]：発熱と眼粘膜、口唇、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹、皮膚の紅斑、表皮の壊死性障害に基づく水疱・びらんなど
- 多形紅斑[2]：境界明瞭な紅斑、紅斑の中央部に形成される水疱、紅斑が環状または標的状の部分は隆起性。多形紅斑重症型の場合、発熱、両眼の結膜充血や口唇の発赤など
- 類天疱瘡[3]：そう痒を伴う浮腫性紅斑や緊満性水疱、びらんなど

重症度に応じて、確定診断のための生検実施や臨床皮膚写真の撮影を検討してください。

参考文献
1）重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会. 重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌. 126: 1637, 2016
2）厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「多形紅斑」: 平成30年6月
3）類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン作成委員会. 類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 127（7）: 1483-1521, 2017

ガイドライン等による対処法の補足 （対処法はP.11参照）

- 重篤又は副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合は、免疫グロブリン大量静注療法（intravenous injection of immunoglobulin; IVIG）又は血漿交換など他の治療を検討することが、がん免疫療法ガイドライン[1]及びASCOガイドライン[2]に記載されています。

  ※ペムブロリズマブ投与後に発現した重度の皮膚障害に対する免疫グロブリン製剤の有効性は確立されていません。承認されている効能又は効果は各製品によって異なるため、各電子添文をご参照ください。

- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[2]に記載されています。

参考文献
1）日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版（2023）
2）Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

補足 神経障害（ギラン・バレー症候群等）

臨床症状・検査所見

〈ギラン・バレー症候群〉

（1）臨床症状[1,2)]

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

（2）検査所見[1-3)]

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

他の原因（圧迫性病変など）の鑑別のため、MRIなどの検査も重要です。

参考文献
1）日本神経学会監修 ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン2024 南江堂
2）厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「ギラン・バレー症候群（急性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー、急性炎症性脱髄性多発根神経炎）」：平成21年5月
3）Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

ガイドライン等による対処法の補足 （対処法はP.13参照）

- 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合、免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）、ステロイドパルス療法、血液浄化療法を考慮することが、がん免疫療法ガイドライン[1)]に記載されています。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[2)]に記載されています。

参考文献
1）日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版（2023）
2）Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

補足 劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎

臨床症状・検査所見

〈劇症肝炎・肝不全・肝炎〉

(1)臨床症状[1-3)]

倦怠感、食欲不振、黄疸などが認められることがある(無症候性の場合もある)

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

(2)臨床検査所見[1-4)]

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

〈硬化性胆管炎〉

(1)臨床症状[5)]

腹痛、発熱など(無症候性の場合もある)

(2)臨床検査所見[5,6)]

- ALP、γ-GTP、総ビリルビンなど胆道系酵素の優位な上昇(非肝細胞障害型)
- 血清IgG4値は正常範囲内、自己抗体(抗核抗体や抗ミトコンドリア抗体)は陰性のことが多い

(3)画像検査所見[1,5)]

- 造影CT、磁気共鳴胆管膵管造影(MRCP)にて、閉塞機転のない肝外胆管拡張あるいは肝内胆管の多発狭窄、びまん性の肝外胆管壁肥厚
- 胆道鏡による炎症、壊死所見

他の原因(ウイルス性肝炎、自己免疫性肝疾患、肝転移など)の鑑別のため肝炎ウイルス関連マーカー、自己抗体(抗核抗体、抗平滑筋抗体など)、腹部画像検査などの検査も重要です。
肝機能検査値のうち、トランスアミナーゼのみが上昇している場合には、筋炎、心筋炎の可能性があるため、CKの検査も考慮してください。

参考文献
1)日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
2)厚生労働省 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象対策マニュアル 令和4年2月
3)厚生労働省難治性疾患政策研究事業 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 急性肝不全(劇症肝炎)最終更新日:2017年1月27日
4)Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021
5)伊藤隆徳 他. 肝臓 65(6):268-276, 2024
6)Haanen J. et al.: *Ann Oncol*. 33: 1217, 2022

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.14参照)

- 副腎皮質ホルモン剤の開始により、72時間以内に改善が認められない場合、ミコフェノール酸モフェチル*1又はアザチオプリン*2の投与を考慮することが、ASCOガイドライン[1)]に記載されています。また、インフリキシマブは肝毒性があるため、免疫チェックポイント阻害薬の肝障害に対しては用いないことが、がん免疫療法ガイドライン[2)]に記載されています。
  ※ペムブロリズマブ投与後に発現した肝機能障害などに対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、保険適応外です。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[1)]に記載されています。
- 免疫チェックポイント阻害薬による胆管炎に対し、副腎皮質ホルモン剤の治療効果は中等度から不良であることが報告されています。また、ウルソデオキシコール酸*3が有効であった報告があります[2-4)]。

参考文献
1）Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021
2）日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版（2023）
3）伊藤隆徳 他. 肝臓 65(6):268-276, 2024
4）Haanen J. et al.: *Ann Oncol*. 33: 1217, 2022

*1 ミコフェノール酸モフェチルの主な効能又は効果は以下のとおりです。
効能又は効果
腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）
下記の臓器移植における拒絶反応の抑制：
　腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植
ループス腎炎
造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制
全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）

*2 アザチオプリンの主な効能又は効果は以下のとおりです。
効能又は効果
下記臓器移植における拒絶反応の抑制：
　腎移植、肝移植、心移植、肺移植
ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持
治療抵抗性の下記リウマチ性疾患：
　全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患
自己免疫性肝炎

*3 ウルソデオキシコール酸の主な効能又は効果は以下のとおりです。
効能又は効果
下記疾患における利胆：
　胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患
慢性肝疾患における肝機能の改善
下記疾患における消化不良：
　小腸切除後遺症、炎症性小腸疾患
外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解
原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善
C型慢性肝疾患における肝機能の改善

補足 内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害）

臨床症状・検査所見

● 甲状腺機能障害

〈甲状腺中毒症〉*

（1）臨床症状[1)]

動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少、倦怠感など

（2）臨床検査所見[1,2)]

TSH低下、FT_4正常～上昇など

〈甲状腺機能低下症〉

（1）臨床症状[1)]

倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加など

（2）臨床検査所見[1,3)]

TSH上昇、FT_4正常～低下など

＊甲状腺中毒症はその原因により、バセドウ病などによる甲状腺機能亢進症と、破壊性甲状腺中毒症に大別され、対処方法が異なる[2)]。これらの一般的な鑑別方法として、抗TSH受容体抗体が陽性であればバセドウ病の可能性が高く、破壊性甲状腺中毒症では通常陰性である。判断に迷う場合は甲状腺シンチグラフィ・摂取率測定を追加する[2)]。破壊性甲状腺中毒症は、一過性に甲状腺ホルモンの増加を認め、その後低下する経過を辿ることが知られており、本剤投与による破壊性甲状腺中毒症においても同様の経過が報告されている[4,5)]。

参考文献

1）日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版（2023）
2）厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「甲状腺中毒症」：平成21年5月（令和4年2月改定）
3）厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「甲状腺機能低下症」：平成21年5月（令和4年2月改定）
4）de Filette J. et al.: *J Clin Endocrinol Metab.* 101: 4431, 2016
5）Osorio JC. et al.: *Ann Oncol*. 28: 583, 2017

● 下垂体機能障害

（1）臨床症状[1,2)]

倦怠感、食欲不振、頭痛など

重篤例では、副腎クリーゼのためショック状態に陥る場合もある

（2）臨床検査所見[1,2)]

ACTH低下、コルチゾール低下、低ナトリウム血症、好酸球増加、低血糖など

（3）画像検査所見[2)]

脳MRIにて、下垂体腫大が確認される場合がある

画像検査などにより、下垂体転移を除外診断してください。

参考文献

1）日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版（2023）
2）Haanen J. et al.: *Ann Oncol.* 33: 1217, 2022

● 副腎機能障害

〈原発性副腎皮質機能低下症〉

（1）臨床症状[1-3)]

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

（2）臨床検査所見[1-3)]

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

〈続発性副腎皮質機能低下症〉

（1）臨床症状[1-3)]

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

（2）臨床検査所見[1-3)]

早朝コルチゾール低値、低ナトリウム血症、好酸球増加など

（3）画像検査所見[4)]

脳MRIにて、下垂体腫大が確認される場合がある

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

画像検査などにより、副腎転移、下垂体転移を除外診断してください。

参考文献

1）副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針, 日本内分泌学会雑誌（2015）
2）日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版（2023）
3）Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021
4）Haanen J. et al.: *Ann Oncol*. 33: 1217, 2022

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.16~18参照)

- ホルモン補充療法(副腎機能障害に対してはヒドロコルチゾン、甲状腺機能障害に対してはレボチロキシンなど)を行う際、副腎機能障害と甲状腺機能障害が併発している場合には、レボチロキシンなどに先行してヒドロコルチゾンを投与することが、がん免疫療法ガイドライン[1)]に記載されています。
- 現時点では、薬理量のステロイドの投与は免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体機能低下症の予後改善効果に対するエビデンスがないため推奨されないこと、ただし、下垂体の腫大が著明で圧迫症状(視力や視野の障害、頭痛)を早期に改善する必要がある場合は、薬理量のステロイド投与を検討することが、がん免疫療法ガイドライン[1)]に記載されています。

参考文献

1)日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)

補足 1型糖尿病

臨床症状・検査所見

(1)臨床症状[1)]

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

(2)臨床検査所見[1,2)]

- 血糖値およびHbA1cが糖尿病型[空腹時血糖値126mg/dL以上または随時血糖値200mg/dL以上、HbA1c高値(劇症1型糖尿病では正常範囲もあり得る)]、GAD(グルタミン酸脱炭酸酵素)抗体などの膵島関連自己抗体が陽性になる場合もある(ただし、劇症1型糖尿病では原則として陰性)、血中Cペプチド低値、尿中Cペプチド低値
- 糖尿病ケトアシドーシスでは、上記に加えて動脈血液ガス値の異常(pH低下及びHCO_3^-の低下)、血中総ケトン体上昇、尿中ケトン体陽性

劇症1型糖尿病診断基準[1)]

下記1～3のすべての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する。

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る。(初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める)
2. 初診時の(随時)血糖値が≧288mg/dL、かつHbA1c<8.7%*。
   *劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。
3. 発症時の尿中Cペプチド<10μg/日、または空腹時血中Cペプチド<0.3ng/mL、かつグルカゴン負荷後(または食後2時間)血中Cペプチド<0.5ng/mL。

〈参考所見[3)]〉

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

参考文献
1)日本糖尿病学会編・著. 糖尿病治療ガイド2022-2023, 文光堂(2022)
2)日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
3)1型糖尿病調査研究委員会 劇症および急性発症1型糖尿病分科会 糖尿病 55: 815-820, 2012

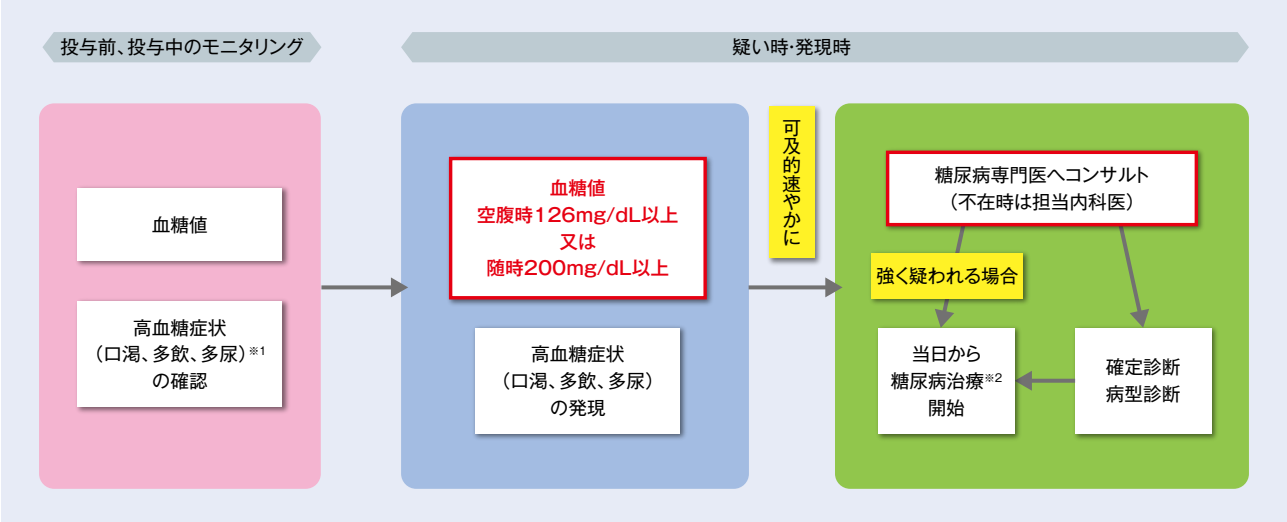
ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.19参照)

- 血糖値の異常や高血糖症状が認められた場合の一般的注意

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

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

免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の対応方法[2]



※1:患者には、高血糖症状を自覚したら予定来院日でなくても受診または直ちに担当医に連絡するよう指導しておく。
※2:1型糖尿病と診断されるか、強く疑われれば、当日から糖尿病治療を開始する。免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連の有害事象に対して使用される副腎皮質ホルモン剤は、血糖値を著しく上昇させる危険があるため、1型糖尿病の重症化予防に対して推奨されない。他の副作用抑制のために副腎皮質ホルモン剤を投与する場合は最大限の注意を払う。

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

糖尿病ケトアシドーシスの初期治療[3]

初期治療は十分な輸液と電解質の補正及びインスリンの適切な投与である。

①体重の変化から脱水の程度を大まかに推定し、直ちに生理食塩水点滴静注(500～1,000mL/時)を開始する。最初の数時間は水分欠乏量により250～500mL/時で輸液し、尿量を見ながら調節する。

②血清カリウムが5.0mEq/L以下のときは輸液によりカリウムを補充し、適切に濃度を維持する。重炭酸塩(HCO_3^-)によるアシドーシス補正は、pH7.0以上では原則として行わない。

③インスリンは少量持続静注法が原則である。速効型インスリンを0.1単位/kg体重/時の速度でポンプを用いて静脈内持続注入する。

参考文献
1)日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
2)免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関するRecommendation(2016年5月18日 掲載), 日本糖尿病学会 より作図
3)日本糖尿病学会編・著. 糖尿病治療ガイド2022-2023, 文光堂(2022)

補足 腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）

臨床症状・検査所見

（1）臨床症状[1-6)]

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

（2）臨床検査所見[2-5)]

尿 検 査：蛋白尿、血尿など
血液検査：血清クレアチニン増加、BUN増加、電解質異常（高カリウム、低リン、低ナトリウム血症）、代謝性アシドーシスなど

（3）画像検査所見[2-5)]

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

（4）病理組織所見[3,4)]

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

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

参考文献
1）日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版（2023）
2）難治性腎障害に関する調査研究班. エビデンスに基づく急性進行性腎炎症候群ガイドライン（RPGN）診療ガイドライン2020
3）難治性腎障害に関する調査研究班. エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020
4）厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「間質性腎炎（尿細管間質性腎炎）」：平成19年6月（平成30年6月改定）
5）厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「急性腎障害（急性尿細管壊死）」：平成19年6月（平成30年6月改定）
6）Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

ガイドライン等による対処法の補足 （対処法はP.20参照）

- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[1)]に記載されています。

参考文献
1）Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

補足 膵炎・膵外分泌機能不全

臨床症状・検査所見

〈膵炎〉

(1)臨床症状[1)]

腹痛、背部痛、全身倦怠感、黄疸など
(無症候性の場合もある)

(2)臨床検査所見[1)]

血中膵酵素、肝胆道系酵素、総ビリルビンの上昇

(3)画像検査所見[1)]

膵腫大

〈膵外分泌機能不全〉

(1)臨床症状[2,3)]

脂肪便、下痢、体重減少、腹部膨満感など

(2)臨床検査所見[2,3)]

- 膵外分泌機能検査
  便中エラスターゼ1*:200ug/g以下*本邦保険未収載
  BT-PABA試験(PFD試験):70%未満
- 膵酵素正常又は低下

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

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

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.21参照)

- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[1)]に記載されています。
- 膵外分泌機能不全では、一般的に膵消化酵素薬補充療法が使用されています[2)]。
  免疫反応に起因する膵外分泌機能不全に対しても、膵消化酵素薬補充療法により改善が認められた報告があります[3)]。

参考文献
1)Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
2)中村光男 編. 膵外分泌不全診療マニュアル. 診断と治療社(2017)
3)Satish D. et al.: *Oncologist.* 28: 1085, 2023

補足 筋炎・横紋筋融解症

臨床症状・検査所見

(1)臨床症状[1-4]

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

(2)臨床検査所見[1-4]

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

(3)画像検査所見[2,3]

MRI：炎症部位の高信号、浮腫

(4)生理学検査所見[2,3]

筋電図検査：ミオパチー所見

横紋筋融解症の場合、ミオグロビンの流出により急性腎不全を合併する可能性があるため、腎機能検査も検討してください。重症筋無力症、心筋炎の併発も考慮し、重症筋無力症、心筋炎の項も参考に適切な処置を行ってください（重症筋無力症P.23及びP.58、心筋炎P.24及びP.59参照）。

参考文献

1）難病情報センター「皮膚筋炎/多発性筋炎」最終更新日：平成27年1月1日
2）Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
3）日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版（2023）
4）厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「横紋筋融解症」: 平成18年11月

ガイドライン等による対処法の補足 （対処法はP.22参照）

- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[1]に記載されています。

参考文献

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

補足 重症筋無力症

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状[1-3]

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

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

(2) 検査所見[1-3]

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

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

本剤による重症筋無力症では、抗アセチルコリンレセプター抗体陽性例の割合が低いとの報告もあり、抗体陰性の場合でも、臨床症状や他の検査所見から総合的に判断してください。
筋炎、心筋炎の併発も考慮し、筋炎、心筋炎の項も参考に適切な処置を行ってください(筋炎P.22及びP.57、心筋炎P.24及びP.59参照)。
CK高値となる場合があります。
免疫チェックポイント阻害薬による重症筋無力症では、筋炎の併発は数%～52.3%、心筋炎の併発は数%～25%と報告されています[4-6]。

参考文献
1)日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
2)日本神経学会監修 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022, 南江堂
3)Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021
4)Psimaras D. et al.: *J Peripher Nerv Syst*. 24: S74, 2019
5)Safa H. et al.: *J Immunother Cancer*. 7: 319, 2019
6)鈴木重明: 臨床神経生理学. 46: 101,2018

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.23参照)

- 重症筋無力症の治療として抗コリンエステラーゼ薬の使用がASCOガイドライン[1]に記載されています。
- 副腎皮質ホルモン剤で管理が難しい場合、免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)、ステロイドパルス療法、血液浄化療法などを考慮することが、がん免疫療法ガイドライン[2]に記載されています。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[1]に記載されています。

参考文献
1)Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021
2)日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)

補足 心筋炎

臨床症状・検査所見

(1)臨床症状[1-3]

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

(2)検査所見[1-3]

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

免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎では、約8割が3ヵ月以内に発症したとの報告があります。心筋炎の早期診断にはベースラインの心機能との比較が重要であるため、心電図や心筋トロポニン検査を投与開始前に施行し、投与開始後3ヵ月以内は各サイクル前、以降は3サイクル毎の施行を考慮してください[1)]。
他の原因(急性心筋梗塞など)の鑑別のため、心臓MRI、心臓カテーテル検査(心筋生検)などの検査も重要です。
筋炎、重症筋無力症の併発も考慮し、筋炎、重症筋無力症の項も参考に適切な処置を行ってください(筋炎P.22及びP.57、重症筋無力症P.23及びP.58参照)。

参考文献
1)日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
2)2023年改訂版 心筋炎の診断・治療に関するガイドライン(2021-2022年度活動*)
*合同研究班参加学会：日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本心臓病学会、日本心不全学会
3)Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.24参照)

- がん免疫療法ガイドライン[1)]では、Gradeにかかわらずステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン500～1,000mg/日を3～5日間)を早期に開始すると記載されています。
- ASCOガイドライン[2)]では、Grade 2以上に対してプレドニゾロン換算1～2mg/kgを開始し、速やかな改善が認められない場合は、早期の静注メチルプレドニゾロン1g/日の投与及び他の免疫抑制療法の追加投与を検討することが、記載されています。なお、インフリキシマブはうっ血性心不全の患者に対し禁忌とされています。
  ※ペムブロリズマブ投与後に発現した心筋炎に対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険適応外です。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[2)]に記載されています。

参考文献
1)日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)
2)Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

補足 脳炎・髄膜炎・脊髄炎

臨床症状・検査所見

〈脳炎〉

(1)臨床症状[1,2]

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

(2)検査所見[1-3]

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

MRI及び髄液検査では異常所見を認めない場合もあるため、臨床症状やその他の検査所見から総合的に判断し、適切な処置を行ってください。

〈髄膜炎〉

(1)臨床症状[1,2]

発熱、頭痛、羞明、悪心、嘔吐、髄膜刺激徴候など

(2)検査所見[2]

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

〈脊髄炎〉

(1)臨床症状[1]

急性あるいは亜急性に両側性の筋力低下(対麻痺)、尿閉、便秘、感覚障害など

(2)検査所見[1]

脊髄MRI(±造影剤):T2強調画像で高信号を認める

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

多発性硬化症及び視神経脊髄炎スペクトラム障害について[4, 5]

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

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

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

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.25参照)

- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[1]に記載されています。

参考文献
1)Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

補足 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）

臨床症状・検査所見

〈免疫性血小板減少症〉

（1）臨床症状[1)]

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

（2）検査所見[1-3)]

- 末梢血液検査：血小板減少、末梢血塗抹標本で明らかな形態異常を認めない
- 骨髄検査：骨髄巨核球数正常または増加

血小板減少をきたす他の疾患が除外される

〈赤芽球癆〉

（1）臨床症状[5,6)]

貧血に伴う症状（全身倦怠感、動悸、めまい、顔面蒼白など）

（2）臨床検査所見[5,6)]

ヘモグロビン濃度低下、網赤血球の著減、骨髄赤芽球の著減

〈溶血性貧血〉

（1）臨床症状[4)]

倦怠感、動悸、息切れ、めまい、頭痛、黄疸など

（2）臨床検査所見[4)]

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

＜無顆粒球症＞

（1）臨床症状[7)]

発熱、悪寒、咽頭痛など
（無症候性の場合もある）

（2）臨床検査所見[7)]

血液検査：白血球分画の顆粒球（桿状核好中球＋分葉核好中球）の著減

参考文献

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

ガイドライン等による対処法の補足 （対処法はP.26参照）

- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[1)]に記載されています。
- 無顆粒球症では一般的に、発熱している場合、迅速な広域スペクトラムの抗菌薬による感染症の治療が必要となります。また、発熱性好中球減少症が長期に継続することが予測される場合には、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の使用の検討が推奨されます[2,3)]。

参考文献

1）Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021
2）厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「無顆粒球症（顆粒球減少症、好中球減少症）」: 平成19年6月（令和4年2月改定）
3）日本臨床腫瘍学会. 発熱性好中球減少症（FN）ガイドライン（改訂第2版）, 南江堂（2017）

補足 重度の胃炎

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状[1-4)]

悪心、嘔吐、心窩部痛、食欲不振、心窩部不快感、嚥下困難など

(2) 検査所見[1-4)]

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

サイトメガロウイルスやヘリコバクター・ピロリなどによる感染症、他の炎症性疾患との鑑別も重要です。
内視鏡検査や病理組織検査などは、専門医へ相談の上、実施を検討してください。

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

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.27参照)

- 免疫反応に起因する胃炎に対する治療として、プロトンポンプ阻害薬及びH_2受容体拮抗薬の役割は明確にはなっていません。治療には基本的に副腎皮質ホルモン剤が推奨されています[1,2)]。
- 重度の胃炎は大腸炎と同様の対処法で管理することも可能であることがASCOガイドライン[1)]に記載されています(大腸炎・小腸炎・重度の下痢の対処法はP.10参照)。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[1)]に記載されています。

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

補足 ぶどう膜炎

臨床症状

霧視、飛蚊症、羞明感、視力低下、眼痛、充血など[1)]
ぶどう膜炎の他、全身症状を認めるフォークト・小柳・原田病が現れることがある。

フォークト・小柳・原田病について[1-3)]

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

参考文献
1）日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版（2023）
2）Read RW. et al.: *Am J Ophthalmol.* 131: 647, 2001
3）大路正人・後藤浩・山田昌和・根岸一乃・石川均・相原一編. 今日の眼疾患治療指針第4版, 医学書院（2022）

ガイドライン等による対処法の補足 （対処法はP.28参照）

- Grade 2-4に対し、副腎皮質ホルモン剤の局所投与及び全身投与をすることが、がん免疫療法ガイドライン[1)]に記載されています。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[2)]に記載されています。

参考文献
1）日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版（2023）
2）Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

補足 血管炎

臨床症状・検査所見

(1)臨床症状[1)]

発熱、倦怠感、体重減少などの非特異的な全身症状に加え、障害された血管により、臓器特異的な様々な症状があらわれる。起こりうる血管炎は以下に限定されない。

大型血管炎

- 高安動脈炎：頚部痛、めまい、左右上肢の血圧差、失神、下肢間欠性跛行など
- 巨細胞性動脈炎：側頭部の頭痛、視力低下など

中型血管炎

- 結節性多発動脈炎：触知可能な紫斑、網状皮斑、皮下結節、多発性単神経炎(感覚異常、筋力低下)、関節痛、筋肉痛、腎血管性高血圧など

小型血管炎

- 顕微鏡的多発血管炎：肺胞出血(喀血)、間質性肺炎(咳嗽、呼吸困難)、紫斑など
- 多発血管炎性肉芽腫症：膿性鼻漏、鞍鼻、中耳炎など
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：気管支喘息、多発性単神経炎(感覚異常、筋力低下)、消化管出血、紫斑、関節痛など
- IgA血管炎：紫斑、関節炎、腹痛など

(2)検査所見[1)]

- CRP増加、赤沈亢進、白血球数増加、血小板数増加、抗好中球細胞質抗体(ANCA)陽性
- 血尿、蛋白尿、BUN増加、血清クレアチニン増加など

参考文献
1)日本循環器学会．血管炎症候群の診療ガイドライン(2017年改訂版)

ガイドライン等による対処法の補足 (対処法はP.29参照)

- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[1)]に記載されています。

参考文献
1)Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

補足 血球貪食症候群

臨床症状・検査所見

(1)臨床症状[1,2]

発熱、貧血、播種性血管内凝固症候群(DIC)など

(2)臨床検査所見[1,2]

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

(3)画像検査所見[1]

肝脾腫

(4)病理組織所見[1]

血球貪食像

参考文献
1)Filipovich AH. et al.: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 127. 2009
2)辻　隆宏 他.: 血液内科. 63: 690, 2011

ガイドライン等による対処法

- 血球貪食症候群は、一般的に急速に状態が悪化する可能性があるため、検査所見などから血球貪食症候群が強く疑われる場合、治療開始を検討することが推奨されます。
  治療には、副腎皮質ホルモン剤、化学療法、免疫抑制剤などが用いられます[1,2]。
- 副腎皮質ホルモン剤の長期投与が必要な患者に対し、日和見感染予防が必要であるとASCOガイドライン[2]に記載されています。

参考文献
1)Filipovich AH. et al.: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 127. 2009
2)Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021

補足 結核

臨床症状・検査所見

(1) 臨床症状[1)]

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

(2) 臨床検査所見[1,2)]

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

(3) 画像検査所見（肺結核）[1,2)]

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

(4) 病理組織所見[1)]

乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫

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

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

ガイドライン等による対処法

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

〈参考：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について　結核〉
https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-02-02.html

参考文献
1）日本結核病学会編. 結核診療ガイド, 南江堂（2018）

副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤の投与について

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

補足 Infusion reaction

臨床症状

(1) 自覚症状[1)]

軽　症：くしゃみ、悪心・嘔吐、蕁麻疹、そう痒感、注射部位から中枢にかけての熱感・疼痛など

中等症：顔面蒼白、発汗、冷汗、呼吸困難、顔面浮腫、声門浮腫、気管支攣縮、咳嗽、喘鳴、強い嘔吐など

重　症：脈拍微弱、血圧測定不能、不整脈、痙攣、高度の喘鳴、泡沫状の喀痰、四肢蒼白、チアノーゼ出現、心肺停止など

(2) バイタルサイン[1)]

軽　症：血圧低下なし、意識清明

中等症：血圧低下あり、収縮期血圧70-80mmHg、意識障害なし、軽度の気道閉塞症状

重　症：意識低下・消失、高度の気道閉塞症状

参考文献

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

その他の有害事象（補足情報）

補足 サルコイドーシス

臨床症状・検査所見

（1）臨床症状[1,2]

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

（2）検査所見[1,2]

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

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

同種造血幹細胞移植に関連した重度の合併症（補足情報）

補足 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用

関連するガイドライン等の知見

PD-1/PD-L1経路は同種免疫寛容において重要な役割を担っていることが報告されています[1,2]。
造血細胞移植ガイドラインでは、Allo-SCT施行後の抗PD-1抗体投与によりGVHDが出現した患者は、GVHD既往例が多く、移植から抗PD-1抗体投与までの期間が短い、GVHDの出現は抗PD-1抗体投与早期にみられる、ステロイドに対する反応性が不良であることなどが記載されています[3]。なお、抗PD-1抗体投与時のGVHDマネジメントに関して、Allo-SCT後180日以上経過してから抗PD-1抗体を投与することでGVHDの発現リスクが低下する可能性があることなどが報告されています[4]が、Allo-SCT施行後の抗PD-1抗体投与に関連する対処法は現時点では確立していません。

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

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

関連するガイドライン等の知見

抗PD-1抗体使用後のAllo-SCT施行時の移植後早期の制御性T細胞の減少並びにaGVHD及びfebrile syndrome等の発現に関する報告[1]から、造血細胞移植ガイドラインでは、Allo-SCT施行前の抗PD-1抗体の適用に際しては慎重な判断と免疫関連合併症の注意深い観察が必要であることが記載されています[2]。
また、ホジキンリンパ腫に対するNCCNガイドラインでは、Allo-SCT施行前の抗PD-1抗体投与によるGVHDなどの免疫関連合併症のリスク増加について注意喚起されています[3]。

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

参考情報 「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験情報

1. 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キイトルーダ®点滴静注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キイトルーダ®点滴静注を投与する際には、以下の情報も参考にしてください。

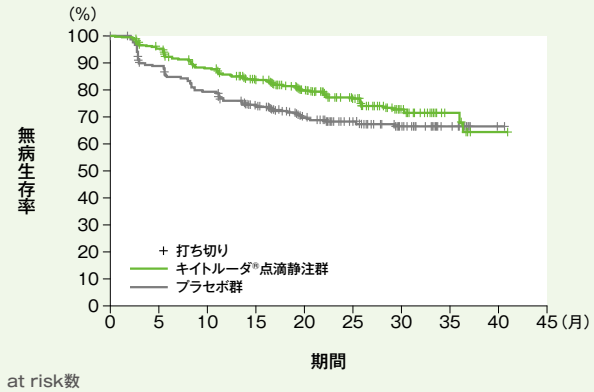
再発リスクの詳細及び再発リスク別DFS（ITT*1集団）

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	キイトルーダ®点滴静注群	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	キイトルーダ®点滴静注群	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	キイトルーダ®点滴静注群	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	キイトルーダ®点滴静注群	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	キイトルーダ®点滴静注群	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	キイトルーダ®点滴静注群	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、Grade 2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

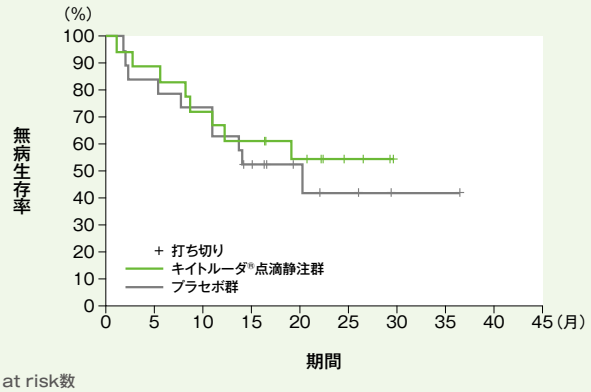
再発リスク別DFSのKaplan-Meier曲線（ITT*集団）

全体集団



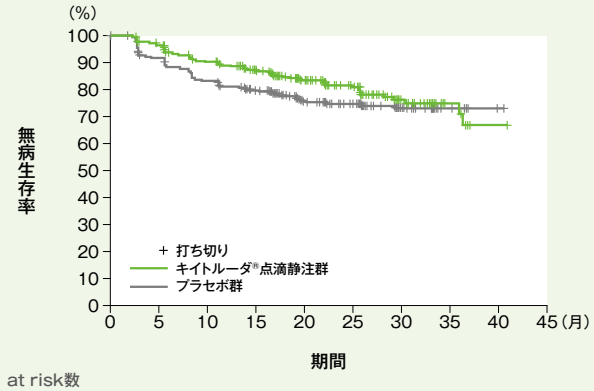
at risk数										
キイトルーダ®点滴静注群	496	457	414	371	233	151	61	21	1	0
プラセボ群	498	436	389	341	209	145	56	19	1	0

pT2、Grade 4又は肉腫様変化を伴う、N0かつM0



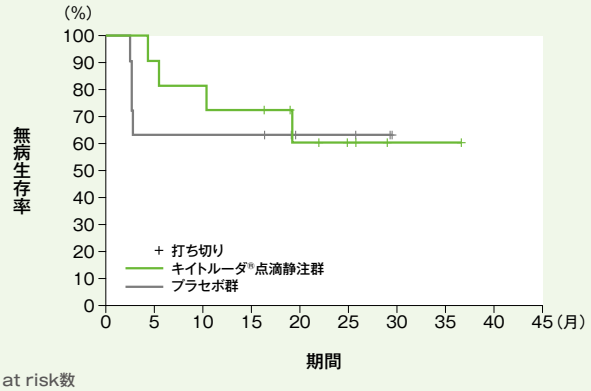
at risk数										
キイトルーダ®点滴静注群	18	16	13	11	8	4	0	0	0	0
プラセボ群	19	16	14	9	5	3	1	1	0	0

pT3、Grade問わず、N0かつM0



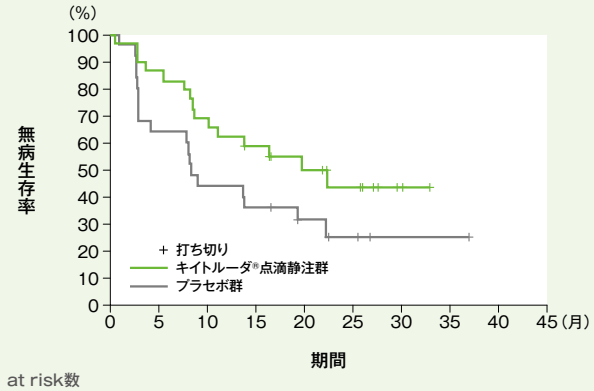
at risk数										
キイトルーダ®点滴静注群	404	375	343	310	194	128	56	19	1	0
プラセボ群	414	373	338	302	186	129	54	17	1	0

pT4、Grade問わず、N0かつM0



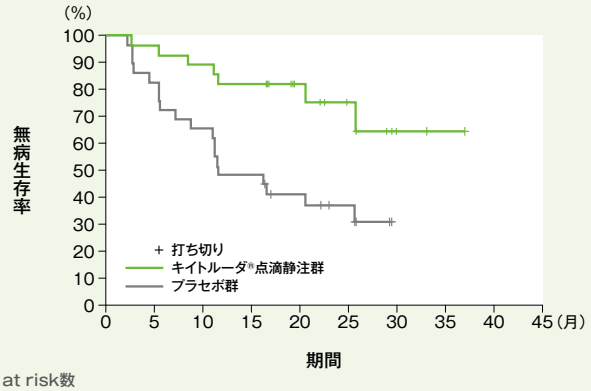
at risk数										
キイトルーダ®点滴静注群	11	10	9	8	5	3	1	1	0	0
プラセボ群	11	7	7	7	3	3	0	0	0	0

pT問わず、Grade問わず、N1かつM0



at risk数										
キイトルーダ®点滴静注群	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

M1 NED



at risk数										
キイトルーダ®点滴静注群	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

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*としてのキイトルーダ®点滴静注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.42参照）

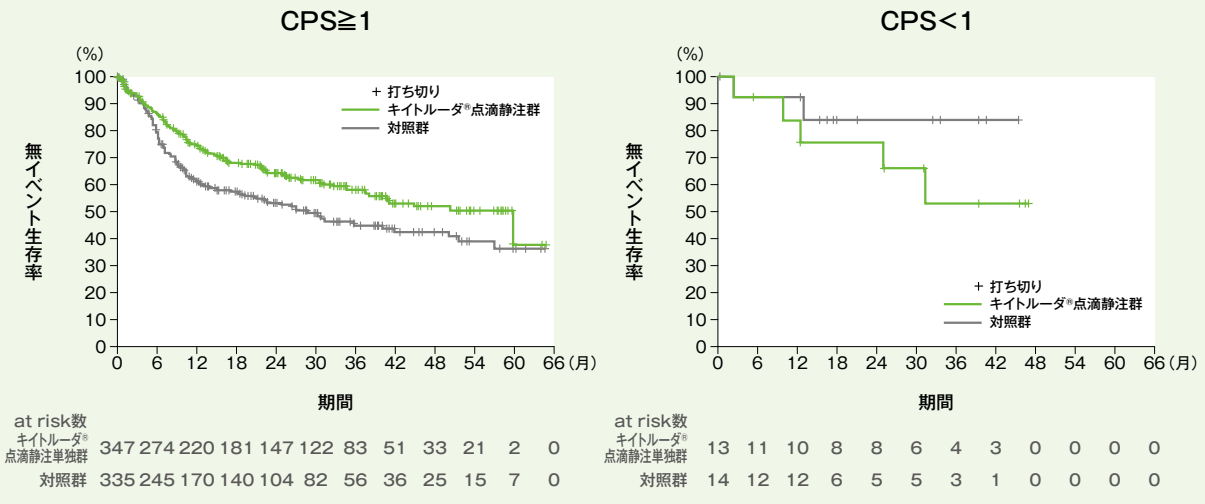
*術前補助療法としてキイトルーダ®点滴静注を単独投与し、術後補助療法としてキイトルーダ®点滴静注と放射線療法±シスプラチンを併用後にキイトルーダ®点滴静注単独投与

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	キイトルーダ®点滴静注群*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	キイトルーダ®点滴静注群	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	キイトルーダ®点滴静注群	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	キイトルーダ®点滴静注群	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	キイトルーダ®点滴静注群	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キイトルーダ®点滴静注を単独投与し、術後補助療法としてキイトルーダ®点滴静注と放射線療法±シスプラチンを併用後にキイトルーダ®点滴静注単独投与
*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

キイトルーダ®点滴静注群のPD-L1発現状況別EFSのKaplan-Meier曲線



キイトルーダ®点滴静注群のPD-L1発現状況別OS

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	キイトルーダ®点滴静注群*4	363	113（31.1）	NE［61.9, NE］	0.76［0.59, 0.98］*6	—
	対照群*5	351	131（37.3）	61.8［50.1, NE］		
CPS≧1*2	キイトルーダ®点滴静注群	347	106（30.5）	NE［NE, NE］	0.72［0.56, 0.94］*6	—
	対照群	335	128（38.2）	61.8［49.2, NE］		
CPS＜1	キイトルーダ®点滴静注群	13	4（30.8）	NE［24.9, NE］	1.73［0.32, 9.54］*7	0.5194
	対照群	14	2（14.3）	NE［NE, NE］		
1≦CPS＜10	キイトルーダ®点滴静注群	113	33（29.3）	NE［48.6, NE］	0.70［0.44, 1.11］*7	
	対照群	104	39（37.5）	53.8［41.9, NE］		
CPS≧10*2	キイトルーダ®点滴静注群	234	73（31.2）	NE［NE, NE］	0.73［0.54, 1.00］*7	
	対照群	231	89（38.5）	61.8［49.2, NE］		

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キイトルーダ®点滴静注を単独投与し、術後補助療法としてキイトルーダ®点滴静注と放射線療法±シスプラチンを併用後にキイトルーダ®点滴静注単独投与
*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

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キイトルーダ®点滴静注単独療法又はキイトルーダ®点滴静注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）。

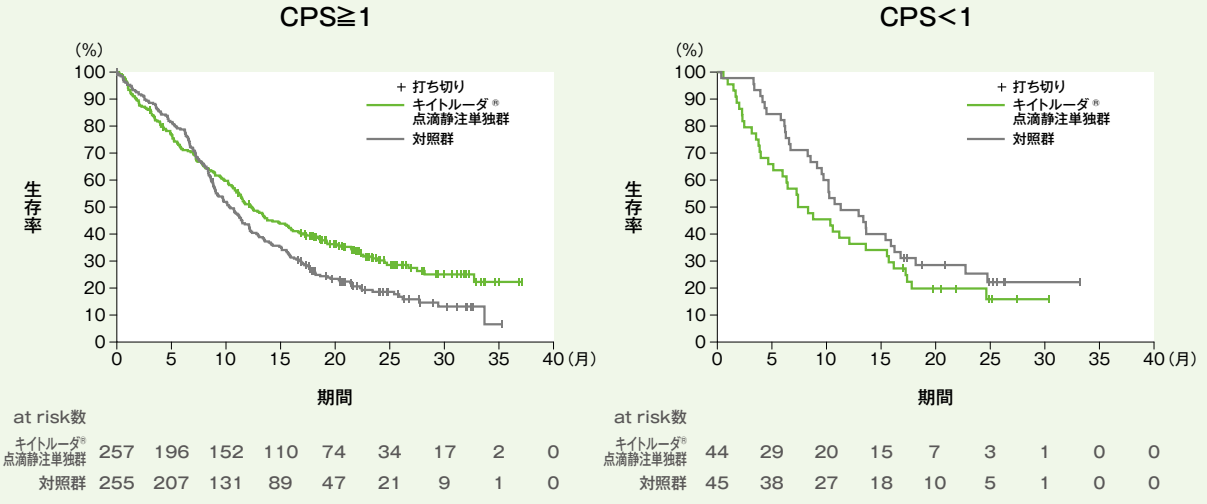
▶Q&A 4（P.42参照）

キイトルーダ®点滴静注単独群の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	キイトルーダ®点滴静注単独群	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	キイトルーダ®点滴静注単独群	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	キイトルーダ®点滴静注単独群	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	キイトルーダ®点滴静注単独群	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）

キイトルーダ®点滴静注単独群のPD-L1発現状況別OSのKaplan-Meier曲線

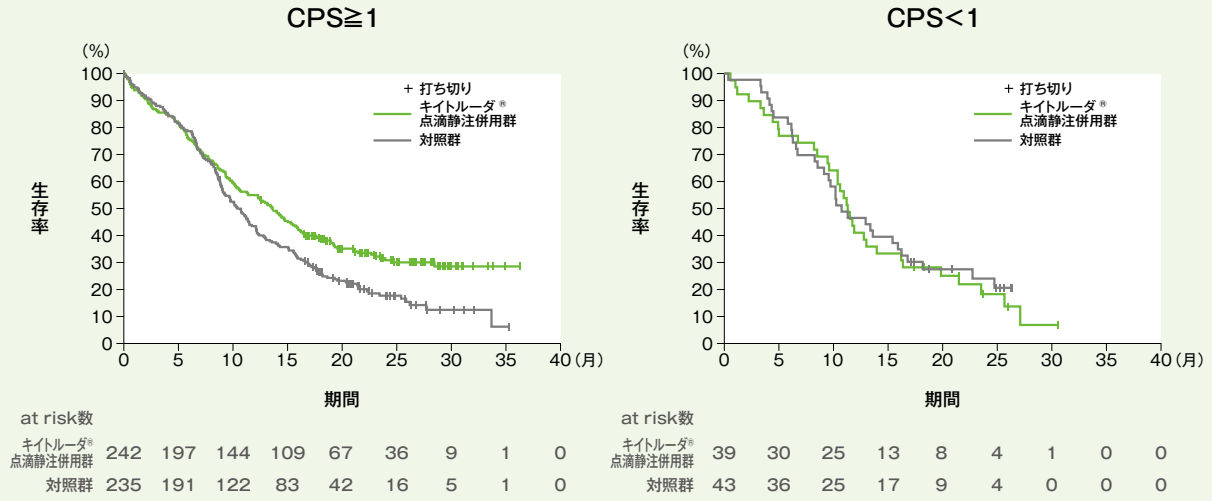


キイトルーダ®点滴静注併用群のPD-L1発現状況別OS

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	キイトルーダ®点滴静注併用群*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	キイトルーダ®点滴静注併用群	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	キイトルーダ®点滴静注併用群	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	キイトルーダ®点滴静注併用群	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：キイトルーダ®点滴静注、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）

キイトルーダ®点滴静注併用群のPD-L1発現状況別OSのKaplan-Meier曲線



子宮体癌

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775試験）では、キイトルーダ®点滴静注＋レンバチニブ群又は化学療法群への無作為化前に、治験担当医師は患者が化学療法群に割付けられた場合の薬剤［ドキソルビシン塩酸塩（DXR）又はパクリタキセル（PTX）］を選択する試験デザインでした。無作為化前に選択された薬剤別の部分集団解析を事後的に実施した結果、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）は下表の通りでした。
プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌においてキイトルーダ®点滴静注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	キイトルーダ®点滴静注＋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	キイトルーダ®点滴静注＋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	キイトルーダ®点滴静注＋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	キイトルーダ®点滴静注＋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	キイトルーダ®点滴静注＋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	キイトルーダ®点滴静注＋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	キイトルーダ®点滴静注＋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	キイトルーダ®点滴静注＋レンバチニブ群	113	54（47.8）	17.5［11.6, －］	1.40［0.93, 2.12］
			化学療法群	109	43（39.4）	21.3［13.0, －］	

－:推定不能
*1:無作為化前に治験医師が選択した化学療法群の薬剤
*2:層別Cox比例ハザードモデル［MMRステータス（pMMR:ミスマッチ修復機構保有、dMMR:ミスマッチ修復機構欠損）、ECOG PS（0、1）、地域（ヨーロッパ/アメリカ/カナダ/オーストラリア/ニュージーランド/イスラエル、その他）及び骨盤照射による放射線治療歴（あり、なし）を層別因子とする］
*3:ミスマッチ修復機構保有
*4:無作為化されたすべての患者

局所進行子宮頸癌

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18試験）では、FIGO 2014進行期分類のIB2～ⅡB期（病巣が4cmを超えるもの、又は臨床的に明らかな病巣が子宮頸部を超えて広がっているが骨盤壁又は腟壁下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（腟壁浸潤が腟壁下にあるが骨盤側壁にまでは達していないもの、骨盤側壁にまで達しているもの若しくは水腎症や無機能腎を認めるもの、又は隣接する骨盤内臓器に浸潤があるもの）（リンパ節転移陽性又は陰性）の患者が組み入れられました。
なお、本試験ではFIGO 2018進行期分類による組み入れは行われていませんが、本試験の対象患者をFIGO 2018進行期分類へ読み替えると、Ⅲ～ⅣA期に該当します（下表参照）。

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

胃癌

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キイトルーダ®点滴静注と化学療法（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.43参照）

FP：シスプラチン+5-FU、CAPOX：オキサリプラチン+カペシタビン

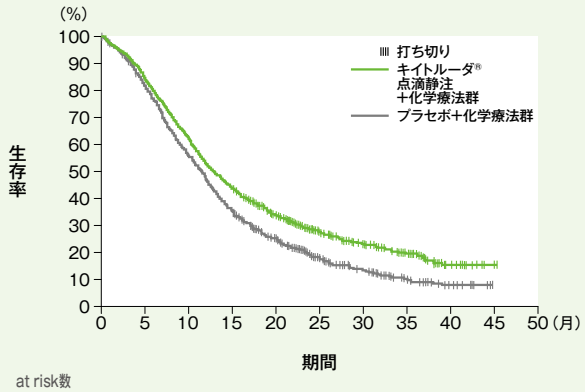
PD-L1発現状況別のOS

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	キイトルーダ®点滴静注+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≧1*2	キイトルーダ®点滴静注+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	キイトルーダ®点滴静注+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≦CPS＜10	キイトルーダ®点滴静注+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≧10*2	キイトルーダ®点滴静注+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、≧1）、化学療法レジメン（CAPOX、FP）を層別因子とする］
*4：層別Cox比例ハザードモデル［地域（ヨーロッパ/イスラエル/北アメリカ/オーストラリア、アジア、その他）、化学療法レジメン（CAPOX、FP）を層別因子とする］
*5：探索的な解析
*6：Cox比例ハザードモデルにおける交互作用パラメータに対するWald検定

PD-L1発現状況別OSのKaplan-Meier曲線

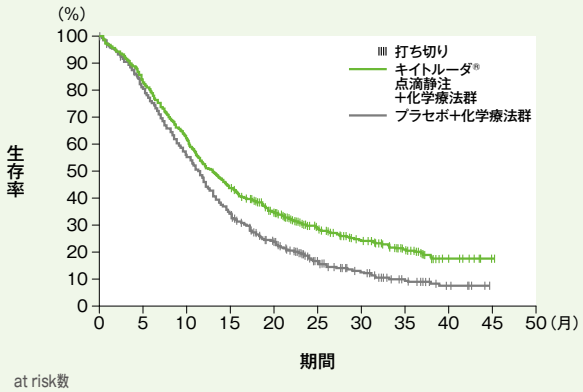
ITT集団



at risk数

キイトルーダ®点滴静注+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

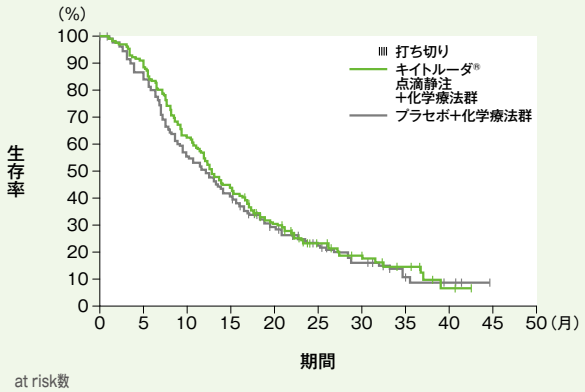
CPS≧1



at risk数

キイトルーダ®点滴静注+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

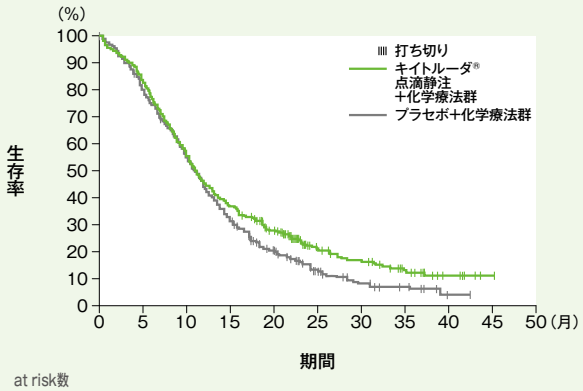
CPS<1



at risk数

キイトルーダ®点滴静注+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

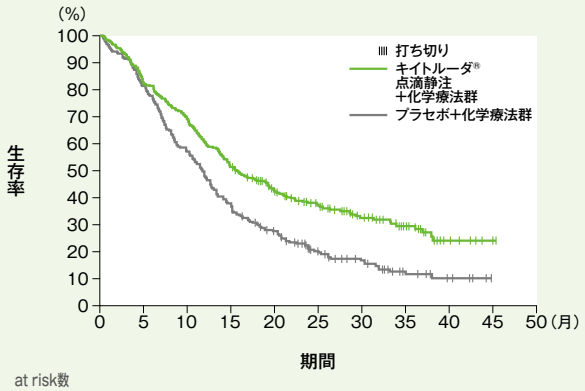
1≦CPS<10



at risk数

キイトルーダ®点滴静注+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≧10



at risk数

キイトルーダ®点滴静注+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キイトルーダ®点滴静注とトラスツズマブ＋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.43参照）

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]‖
OS†	CPS≧1	キイトルーダ®点滴静注＋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	キイトルーダ®点滴静注＋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≧1	キイトルーダ®点滴静注＋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	キイトルーダ®点滴静注＋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）
‖：非層別Cox比例ハザードモデル（探索的解析）

悪性胸膜中皮腫

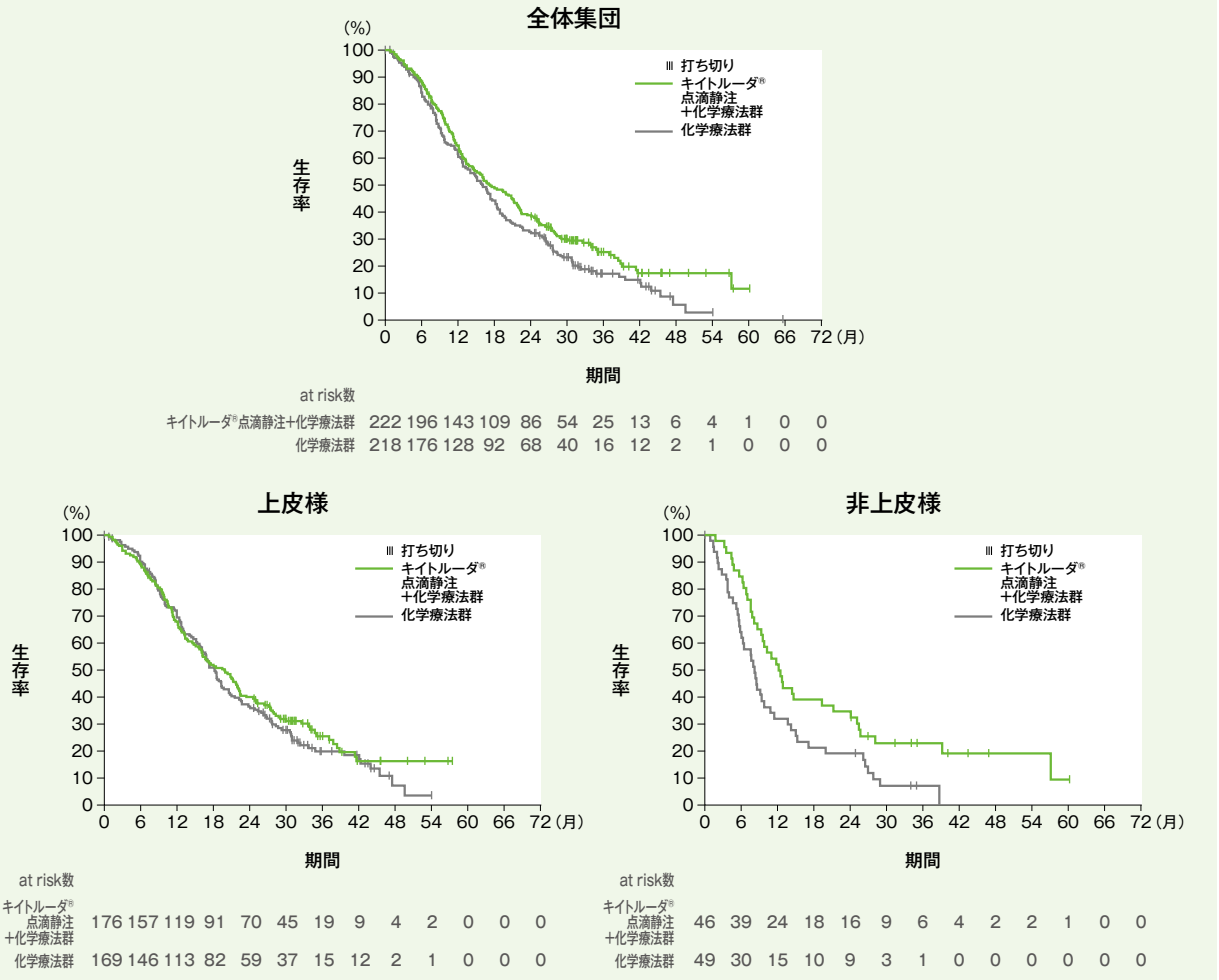
海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-483試験）では、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象にキイトルーダ®点滴静注と化学療法との併用療法の有効性及び安全性が検討されました。全生存期間（OS）に関する組織型別の部分集団解析結果は以下の通りでした（データカットオフ日：2022年9月16日）。

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	キイトルーダ®点滴静注＋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	キイトルーダ®点滴静注＋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	キイトルーダ®点滴静注＋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）及びペメ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α=0.0204

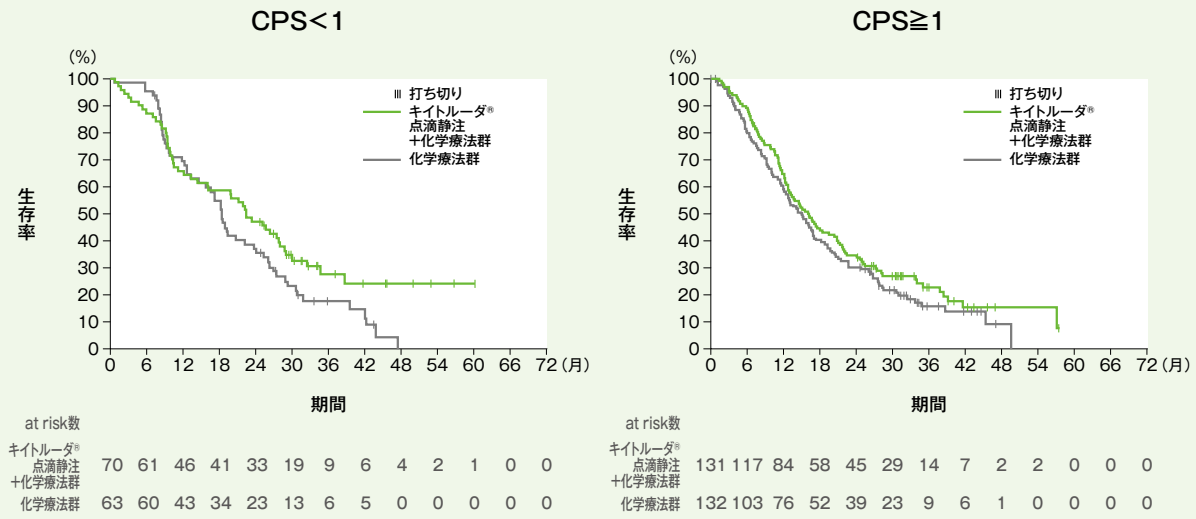
KEYNOTE-483試験における全生存期間（OS）に関するPD-L1発現状況（CPS）別の部分集団解析結果は以下の通りでした（データカットオフ日：2022年9月16日）。キイトルーダ®点滴静注の有効性はCPSにより異なる傾向は示されず、PD-L1の発現状況にかかわらずキイトルーダ®点滴静注の投与は可能です。

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	キイトルーダ®点滴静注＋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	キイトルーダ®点滴静注＋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）及びペメトレキセド併用療法

*3：投与群を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデルに基づく

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

2. アキシチニブ併用時の有害事象に対する因果関係評価及び対処法（腎細胞癌）

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

キイトルーダ®点滴静注との関連が疑われる場合は、「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」の対処法の項を参考に検討してください。キイトルーダ®点滴静注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®点滴静注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®点滴静注及びアキシチニブ、並びに他に関連が疑われる併用薬を休薬する。

2. 副腎皮質ホルモン剤による治療開始を検討する。特に以下の場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与する。
   ・臨床的に重要な肝機能障害※1がある場合
   ・AST/ALT増加が持続している又はさらに増加している場合

3. AST/ALT増加が基準値上限の2倍以下又はベースライン値に回復するまで肝機能検査を頻回に実施する※2。

4. キイトルーダ®点滴静注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®点滴静注及びアキシチニブの休薬・中止並びに再開規定」を参考にいずれか一剤の再開又は両剤の順次再開を検討する。

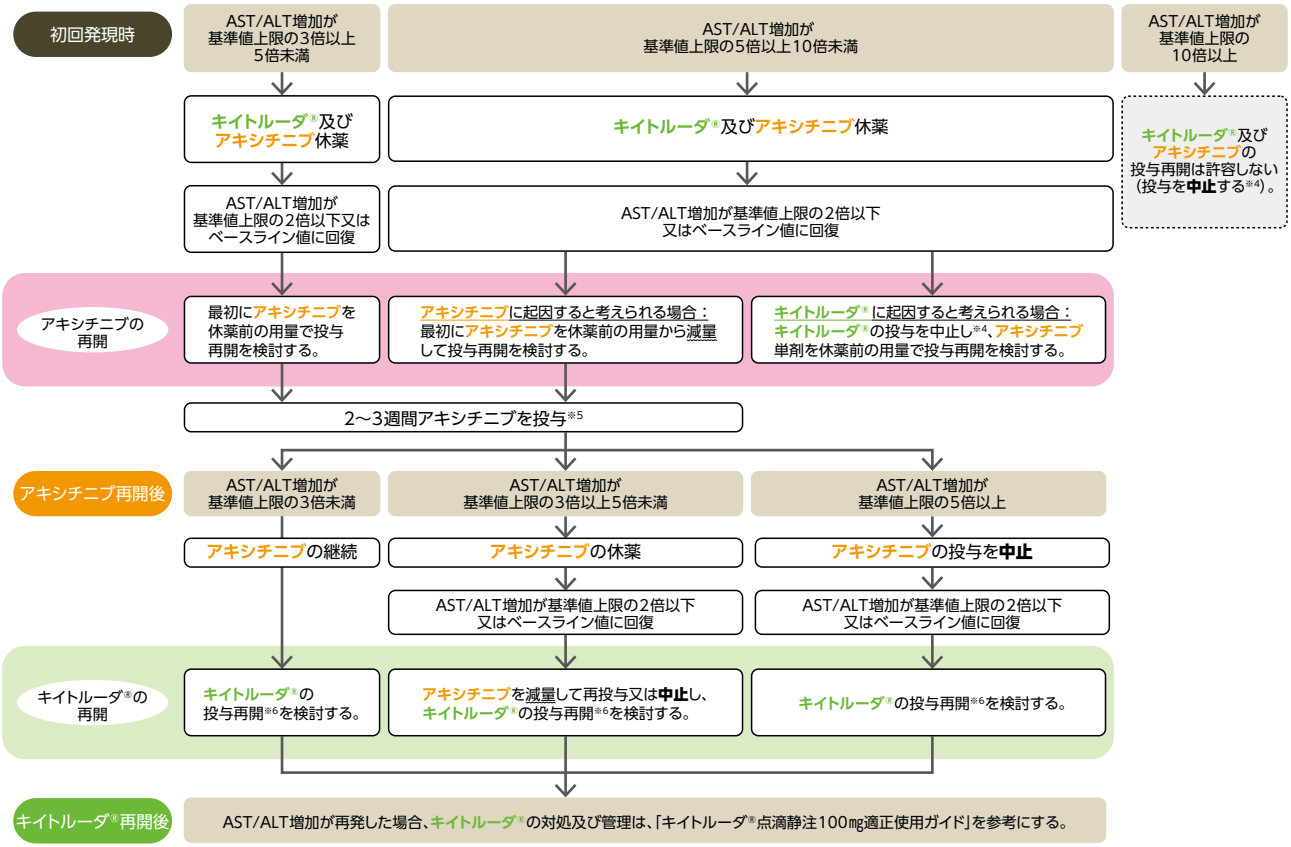
※1：AST/ALT増加が基準値上限の3倍を超え、同時に総ビリルビンが基準値上限の2倍以上（胆道閉塞を除く）又はPT/INRが基準値上限の1.5倍以上。
※2：24～72時間以内に再検査を行い、前回検査時から10%を超えて減少するまでは週2回、10%を超えて減少した後は基準値上限の2倍以下又はベースライン値に回復するまで週1回の検査の実施を検討する。

キイトルーダ®点滴静注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®点滴静注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®点滴静注による免疫関連の副作用の対処及び管理は、「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」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®点滴静注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。

3. レンバチニブ併用時の有害事象に対する因果関係評価及び対処法（腎細胞癌、子宮体癌）

キイトルーダ®点滴静注との関連が疑われる場合は、「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」の対処法の項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®点滴静注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®点滴静注による免疫関連の副作用であることが考えられます。

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

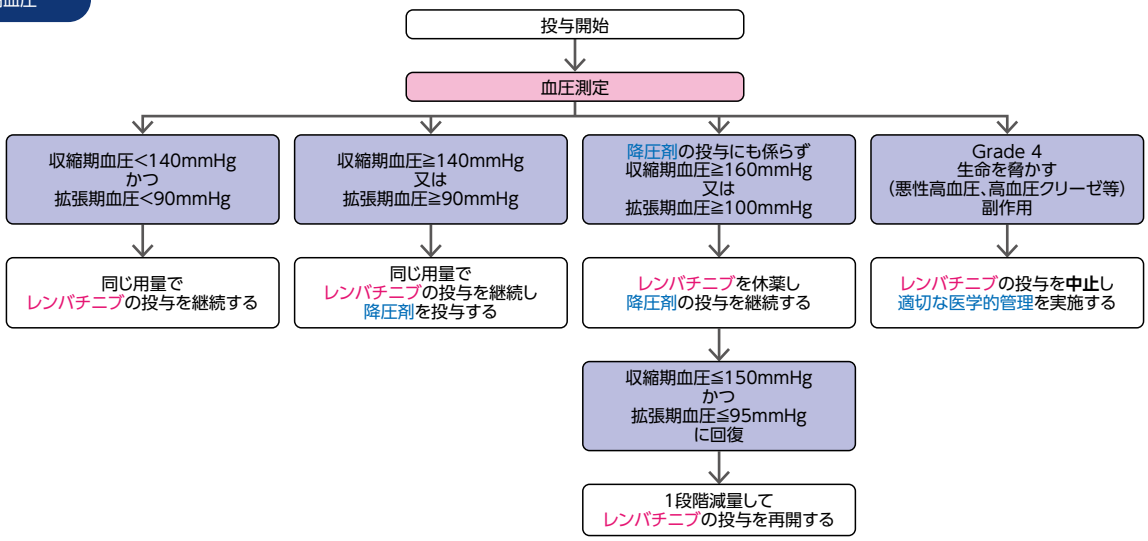
以下のいずれかに該当する場合、キイトルーダ®点滴静注及びレンバチニブの投与を中止する（各薬剤の中止規定に該当しない場合も中止する）。

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

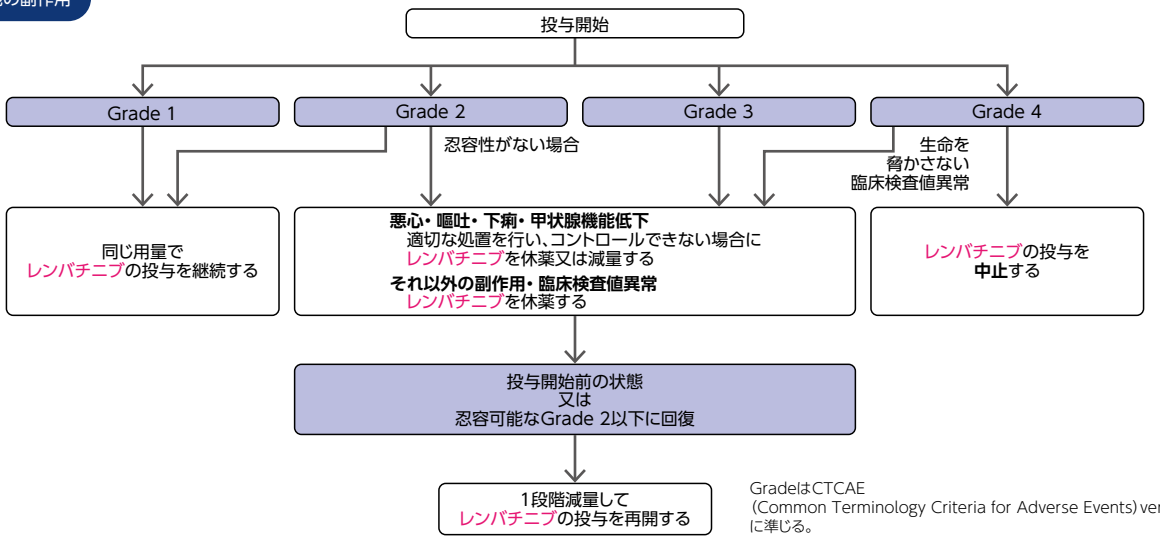
<参考：レンバチニブの減量、休薬及び中止基準>

詳細はレンバチニブの電子添文、適正使用ガイドをご確認ください。
副作用があらわれた場合は、「減量、休薬及び中止基準」を考慮して、レンバチニブを減量、休薬又は中止してください。
また、適宜、各専門医と連携し適切な処置を行ってください。

高血圧



その他の副作用



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

■レンバチニブの減量段階基準

レンバチニブの減量は以下の減量段階基準に従い行ってください。

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

4. 注目すべき肝臓関連事象（HECI）の管理に関するガイダンス（胆道癌）

胆道癌患者では、肝機能検査値異常を引き起こす可能性のある様々な合併症のリスクが考えられます。胆道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-966試験）では患者を慎重にモニタリングするために、HECIの定義（図1）が設定されていました。
HECIに該当する事象が認められた場合には、薬剤（キイトルーダ®点滴静注、ゲムシタビン、シスプラチン）の休薬及び原因に対する評価（図1）を実施し、原因別の管理ガイダンス（表1：免疫関連肝炎、図2：ウイルス性肝炎の再燃など、表2：その他の原因）に従って対処することが規定されていました。

■図1：KEYNOTE-966試験におけるHECIの定義及び評価方法

HECIの定義※

※疾患進行によるものではないと判断した以下の事象

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

総ビリルビン
- 総ビリルビンが3.0mg/dL超

臨床検査値にかかわらず、臨床的に肝代償不全と診断された事象
- 新規に発症した臨床的に検出可能な腹水で、3日を超える治療を必要とした場合
- 肝性脳症
- 門脈圧亢進症を示唆する消化管出血（例：食道静脈瘤又は胃静脈瘤）

→ **休薬**

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

→ **1-2日以内に改善しない/悪化**

原因別の管理ガイダンスに従い対処する

免疫関連肝炎
➡ 表1（P.87）参照

ウイルス性肝炎の再燃など
➡ 図2（P.87）参照

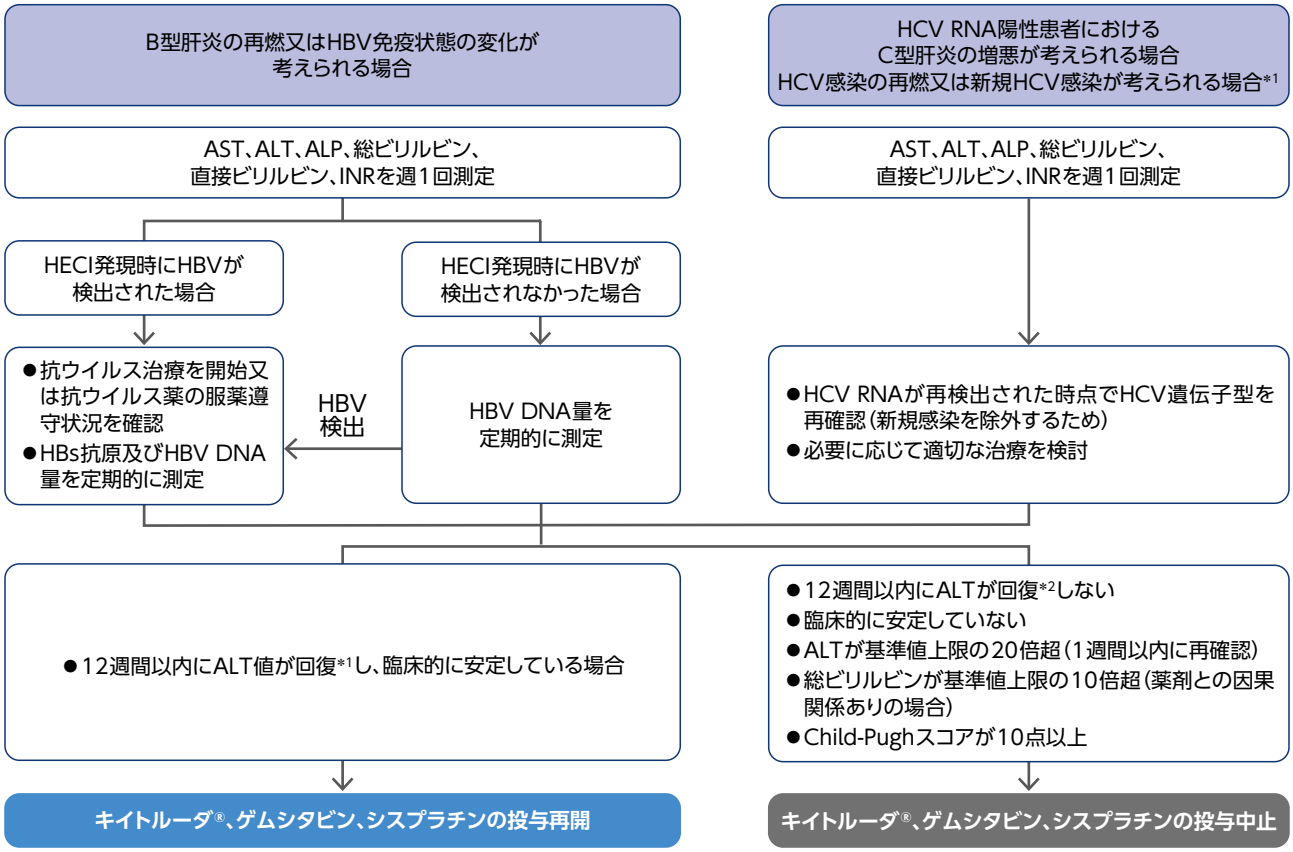
その他の原因
➡ 表2（P.87）参照

以下のいずれかに該当した場合には、速やかに中止する。
- ○ ALTが基準値上限の20倍超（1週間以内に再確認）
- ○ 総ビリルビンが基準値上限の10倍超（薬剤との因果関係ありの場合）
- ○ Child-Pughスコアが10点以上

■表1：KEYNOTE-966試験における対処法（一部改変）　免疫関連肝炎

対処方法	薬剤（キイトルーダ®点滴静注）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 ●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
	●副腎皮質ホルモン剤による治療開始後、臨床検査値が3週間以内に回復しない ●ALTが基準値上限の20倍超（1週間以内に再確認） ●総ビリルビンが基準値上限の10倍超（薬剤との因果関係ありの場合） ●Child-Pughスコアが10点以上	投与中止

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



*1：HCV RNAが、ベースライン時には未検出、HECI発現時には検出（1週間間隔で採取した2検体で確認）
*2：ベースライン時に正常値の場合：ALTが12週間以内に正常値又はGrade 1に回復
　　ベースライン時にGrade 2の場合：ベースライン時のGradeまで回復

■表2：KEYNOTE-966試験における対処法（一部改変）　その他の原因*1が疑われる場合

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

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

5. 臨床試験における検査スケジュール

①悪性黒色腫

悪性黒色腫における術後補助療法

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

観察項目	治療開始前	治療サイクル			治療終了
		1	2	3	中止時来院
			サイクル4以降、サイクル2-3の繰り返し		
バイタルサイン、体重	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○				
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○
妊娠検査（尿又は血清hCG）	○		○	○	○
凝固系検査（PT/INR、aPTT）	○				
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○		○
尿検査	○		○		
甲状腺検査（T_3/FT_3、FT_4、TSH）	○		○		
腫瘍画像評価	○	○（6ヵ月毎）			○

バイタルサイン：脈拍、血圧、呼吸数、体温
妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、投与前72時間以内に実施
血液学的検査：血小板数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数及び分画（好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数）
血液生化学的検査：BUN、アルブミン、クレアチニン、グルコース、K、HCO_3^-、Na、Ca、AST（GOT）、Cl、ALT（SGPT）、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン（総ビリルビンが基準値上限を超えた場合）、P、Mg、LDH（再発時のみ）
尿検査：比重、pH、糖、蛋白、潜血、ケトン体、鏡検法（尿潜血又は尿蛋白が異常の場合）

KEYNOTE-054試験*2における検査スケジュール（KEYNOTE-716試験と異なる点を記載）
バイタルサイン/ECOG Performance Status：2サイクル（6週）毎。バイタルサインに呼吸数なし
妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施
血液生化学的検査：上記に総蛋白、CRP、LDH（定期検査）を追加。検査項目として、Cl、P、Mg 、HCO_3^-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FT_3及びFT_4を追加。中止時来院でも実施
腫瘍画像評価：4サイクル（12週）毎

*1 完全切除後のステージⅡB期又はⅡC期（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［ⅢA期（リンパ節転移1mm超）、ⅢB期及びⅢC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®点滴静注10mg/kgを3週間間隔投与したKEYNOTE-006試験における検査スケジュール（最大24ヵ月間投与）

観察項目	治療開始前	治療サイクル													治療終了
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14以降	中止時来院
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、FT_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：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施
血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数
血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、血糖値、LDH、HCO_3^-
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®点滴静注400mgを6週間間隔投与したKEYNOTE-555試験における検査スケジュール（最大18回投与）

観察項目	治療開始前	治療サイクル						治療終了
		1		2		3		中止時来院
				サイクル4以降、サイクル2-3の繰り返し				
		1日目	22日目	1日目	22日目	1日目	22日目	
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査（尿中又は血清β-hCG）	○	○						
血液学的検査/血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○
甲状腺検査（T_3/FT_3、T_4/FT_4、TSH）	○			○				○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧
妊娠検査：妊娠の可能性が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）、HCO_3^-、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、ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、白血球エステラーゼ、顕微鏡検査（潜血、蛋白を認めた場合）

②非小細胞肺癌

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

キイトルーダ®点滴静注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®点滴静注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	中止時来院
		治療サイクル1		治療サイクル2-4			治療サイクル1-13	
		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		✓		✓				
ペメトレキセドの投与（非扁平上皮非小細胞癌患者にのみ投与）		✓		✓				
ゲムシタビンの投与（扁平上皮非小細胞癌患者にのみ投与）		✓	✓	✓	✓			
バイタルサイン、体重、SpO_2*1	○	○	○	○	○		○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○		○	○
妊娠検査（尿中又は血清β-hCG）	○	○		○			○	
凝固系検査（PT/INR、aPTT/PTT）	○	（臨床的に必要な場合に実施）					（臨床的に必要な場合に実施）	
血液学的検査	○	○	○	○	○		○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○		○	○
CRP*1、KL-6*1、SP-D*1	○	○		○			○	
尿検査	○			○（サイクル4）*2			○（9週毎）	○
甲状腺検査（TSH、T_3/FT_3及びT_4/FT_4）	○				○*3		○（6週毎）	○
腫瘍画像評価	○			○*4			○*5	○

*1 日本特有の検査項目（肺臓炎/間質性肺疾患の早期診断補助のため）
*2 2サイクル目以降、外科切除前の最終来院前72時間以内に実施することができた
*3 2サイクル目以降、外科切除まで6週毎
*4 施行したサイクル数により、以下のように規定されていた
4サイクル施行時：初回投与から7週間後、及び13週間後
3サイクル施行時：初回投与から7週間後、及び10週間後
2サイクル施行時：初回投与から7週間後
1サイクル施行時：初回投与から4週間後
*5 術後補助療法開始前4週間以内及び術前補助療法開始日を起点に16週毎の評価が規定されていた

バイタルサイン：体温、脈拍数、呼吸数、血圧
妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、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、HCO_3^-（標準手順に入っている場合）、Na、Ca、AST/SGOT、Cl、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン（総ビリルビンが基準値上限を超えた場合、直接ビリルビン）、P、総蛋白
尿検査：比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、鏡検法（尿潜血又は尿蛋白が異常の場合）

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

観察項目	治療開始前	治療サイクル													治療終了
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13以降	中止時来院
バイタルサイン、体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○														
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査（尿中又は血清β-hCG）	○														
凝固系検査（PT/INR、aPTT/PTT）	○														
血液学的検査/血液生化学的検査①	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○
尿検査②	○					○				○				○	○
甲状腺検査（T_3/FT_3、FT_4、TSH）③	○		○		○		○		○		○		○	○	○
腫瘍画像評価④	○			○			○			○			○	○	○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、血圧
妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施
血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数
血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、血糖値
尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査（異常値の場合）
①：サイクル10までサイクル毎、以降2サイクル毎　②：サイクル13以降4サイクル毎　③：サイクル13以降2サイクル毎　④：9週毎

KEYNOTE-189試験における検査スケジュール（KEYNOTE-024試験と異なる点を記載）
血液生化学的検査：上記にLDH、HCO_3^-を追加
①：サイクル毎　②：6サイクル毎　④：6週時、12週時、及びその後は9週毎、48週以降は12週毎

KEYNOTE-407試験における検査スケジュール（KEYNOTE-024試験と異なる点を記載）
バイタルサイン／血液学的検査：nab-パクリタキセルの投与を受ける患者は4サイクルまでの1日目、8日目、15日目に実施
血液生化学的検査：上記にLDH、HCO_3^-を追加
①：サイクル毎　②：6サイクル毎　④：6週時、12週時、18週時、及びその後は9週毎、45週以降は12週毎

nab-パクリタキセル：パクリタキセル（アルブミン懸濁型）

③古典的ホジキンリンパ腫

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

観察項目	治療開始前	治療サイクル									治療終了
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	中止時来院
							サイクル10以降、サイクル6–9の繰り返し				
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○										
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査（尿中又は血清β-hCG）	○										
凝固系検査（PT/INR、aPTT）	○										
血液学的検査/血液生化学的検査①	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○
LDH②	○					○				○	○
尿検査③	○		○		○		○		○		○
甲状腺検査（T_3/FT_3、FT_4、TSH）③	○		○		○		○		○		○
画像評価（頚部、胸部、腹部、骨盤部のPET/CT）④	○					○				○	○
B症状評価④	○					○				○	○
骨髄検査	○										

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧
妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施
血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数
血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP、HCO_3^-、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で頚部に浸潤が認められなければ、スクリーニング以降のCTでは頚部を対象としなくてよい。PETは、CR又はPDの判定のため12週目、24週目及び臨床的に必要な場合に実施する。
骨髄検査：骨髄に浸潤が認められる患者に限り、CRの判定のため、及び臨床的に必要な場合に実施する。
①：サイクル8以降6週毎　②：12週毎　③：サイクル8以降6週毎　④：12週毎

KEYNOTE-204試験における検査スケジュール（KEYNOTE-087試験と異なる点を記載）
血液生化学的検査：検査項目としてMg、尿酸はなし

④尿路上皮癌

キイトルーダ®点滴静注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®点滴静注は最大35回投与）

観察項目	治療開始前	治療サイクル												治療終了
		1			2			3			4以降			
		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	中止時来院
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、HCO_3^-、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®点滴静注200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-045試験における検査スケジュール（最大24ヵ月投与）

観察項目	治療開始前	治療サイクル						治療終了
		1	2	3	4	5	6	
						サイクル7以降、サイクル5-6の繰り返し		中止時来院
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査（尿中又は血清β-hCG）	○							
凝固系検査（PT/INR、aPTT）	○							
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○		○		○	
甲状腺検査（T_3/FT_3 、FT_4、TSH）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：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施
血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数
血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP、HCO_3^-、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

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

MSI-High固形癌

キイトルーダ®点滴静注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
		1	2	3	4	5	6	7	8以降	中止時来院
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○									
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査（尿中又は血清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：妊娠の可能性がある女性の場合に、投与前72時間以内に実施
血液学的検査：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）、HCO_3^-、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）：妊娠の可能性がある女性の場合に、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）：妊娠の可能性がある女性の場合に、投与前72時間以内に実施
尿検査：2サイクル毎

⑥腎細胞癌

腎細胞癌における術後補助療法

キイトルーダ®点滴静注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	
									サイクル10以降、サイクル8-9の繰り返し		中止時来院
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○										
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査（尿中又は血清β-hCG）	○										
凝固系検査（PT/INR、aPTT）	○										
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○		○		○		○		○
甲状腺検査（T_3/FT_3、FT_4、TSH）	○		○		○		○		○		○
腫瘍画像評価	○	○（12週毎）									○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、安静時血圧
妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、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、HCO_3^-
尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査（尿潜血又は尿蛋白が異常の場合）
腫瘍画像評価：治療期は無作為割付けから12週毎、治療終了後のフォローアップ期1年目は12週毎、2～4年目は16週毎、5年目以降は24週毎

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

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

キイトルーダ®点滴静注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®点滴静注は最大35回投与）

観察項目	治療開始前	治療サイクル												治療終了
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	中止時来院
										サイクル13以降、サイクル9-12の繰り返し				
バイタルサイン（安静時血圧など）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○					○				○				
Karnofsky Performance Status	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査（尿中又は血清β-hCG）	○													
凝固系検査（PT/INR）	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
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：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施
血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、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、HCO_3^-
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®点滴静注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®点滴静注は最大35回投与）

観察項目	治療開始前	治療サイクル						治療終了
		1		2		3以降		中止時来院
		1日目	15日目	1日目	15日目	1日目	15日目	
バイタルサイン（安静時血圧など）	○	○	○	○	○	○	○	○
NYHA	○							
12誘導心電図	○	○		○		○		○
MUGA又は心エコー	○							○
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○		○
尿検査	○		○	○	○	○	○	○
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：HCO_3^-、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：妊娠の可能性がある女性の場合に、投与前72時間以内に実施

⑦頭頸部癌

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®点滴静注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®点滴静注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 キイトルーダ® 3週間間隔		手術*1	術後補助療法期 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				治療終了
		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	中止時来院
		1日目	1日目		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	
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週目頃、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）
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、HCO_3^-（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®点滴静注200mgを3週間間隔投与したKEYNOTE-048試験における検査スケジュール（最大24ヵ月間投与）

観察項目	治療開始前	治療サイクル（1サイクル21日間）						治療終了
		1	2	3	4	5	6	中止時来院
						サイクル6以降、サイクル5-6の繰り返し		
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査（尿中又は血清β-hCG）	○							
凝固系検査（PT/INR、aPTT）	○							
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○		○		○	
甲状腺検査（T_3/FT_3、FT_4、TSH）	○		○		○		○	
腫瘍画像評価①	○				○		○	○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧
妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施
血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数
血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT、AST、ALP、HCO_3^-、総ビリルビン、直接ビリルビン（総ビリルビンが基準値上限を超えた場合）、BUN/尿素、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、Mg、P、血糖値
尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査（異常値の場合）
①：9週以降6週毎、12ヵ月経過後は9週毎

⑧食道癌

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

観察項目	治療開始前	治療サイクル								治療終了
		1	2	3	4	5	6	7	8以降	中止時来院
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○									
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査（尿中又は血清）	○									
凝固系検査（PT/INR、aPTT）	○									
血液学的検査/血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○		○		○		○		○	○
甲状腺検査（T_3/FT_3、FT_4、TSH）	○		○		○		○		○	○
腫瘍画像評価	○	○（9週毎）								○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧
妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施
血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、白血球数、白血球分画、好中球絶対数、リンパ球絶対数
血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン（総ビリルビンが基準値上限を超えた場合）、HCO_3^-、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、血糖値
尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、顕微鏡検査（異常値の場合）

KEYNOTE-181試験における検査スケジュール（KEYNOTE-590試験と異なる点を記載）
妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に実施。各治療サイクルの検査は投与前72時間以内に実施
血液生化学的検査：上記にLDHを追加。Pは測定せず

⑨トリプルネガティブ乳癌

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

キイトルーダ®点滴静注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®点滴静注は術前薬物療法期は8回、術後薬物療法期は9回投与）

観察項目	治療開始前	術前薬物療法期*1								根治手術*1	術後薬物療法期*1	早期中止時来院
		治療1				治療2						
		サイクル1		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		サイクル1-9	
		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		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
*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：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施
血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数
血液生化学的検査：アルブミン、ALP、ALT、AST、HCO_3^-、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®点滴静注200mgを3週間間隔及びゲムシタビン+カルボプラチンを表中のスケジュールで投与したKEYNOTE-355試験における検査スケジュール（キイトルーダ®点滴静注は最大35回投与）

観察項目	治療開始前	治療サイクル									治療終了
		1		2		3		4		サイクル5以降、サイクル1-4の繰り返し	中止時来院
		1日目	8日目	1日目	8日目	1日目	8日目	1日目	8日目	1/8日目	
キイトルーダ®の投与（3週間サイクル）		✓		✓		✓		✓		✓	
ゲムシタビン+カルボプラチンの投与（3週間サイクル）		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
バイタルサイン及び体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○										
ECOG Performance Status	○	○		○		○		○		○	○
妊娠検査（血清又は尿β-hCG）	○										
凝固系検査（PT/INR、aPTT）	○										
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○		○		○		○		○	○
尿検査	○										
甲状腺検査（T_3/FT_3、FT_4、TSH）	○			○				○			○
腫瘍画像評価①	○						○			○	○

キイトルーダ®点滴静注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®点滴静注は最大35回投与）

観察項目	治療開始前	治療サイクル												治療終了
		1			2			3			4			サイクル5以降、サイクル1-4の繰り返し	中止時来院
		1日目	8日目	15日目	1日目	8日目	15日目	1日目	8日目	15日目	1日目	8日目	15日目	1/8/15日目	
キイトルーダ®の投与（3週間サイクル）		✓			✓			✓			✓			✓	
タキサンの投与（4週間サイクル）		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	
バイタルサイン及び体重	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○		○	○
12誘導心電図	○														
ECOG Performance Status	○	○			○			○			○			○	○
妊娠検査（血清又は尿β-hCG）	○														
凝固系検査（PT/INR、aPTT）	○														
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○		○	○
血液生化学的検査	○	○			○			○			○			○	○
尿検査	○														
甲状腺検査（T_3/FT_3、FT_4、TSH）	○				○						○				○
腫瘍画像評価①	○								○					○	○

*nab-パクリタキセル：パクリタキセル（アルブミン懸濁型）

バイタルサイン：体温、脈拍、血圧、呼吸数
妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、治療開始前72時間以内に実施
血液学的検査：ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画、赤血球数、好中球絶対数（%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、HCO_3^-、Ca、Cl、クレアチニン、グルコース、P、K、Na、総ビリルビン、直接ビリルビン（総ビリルビンが基準値上限を超えた場合）、総蛋白、BUN又は尿素、LDH、尿酸
尿検査：潜血、糖、蛋白、比重、鏡検法（異常値の場合）
①：8週後、16週後、24週後、以降最初の1年間は9週間毎、1年以降は12週間毎

⑩子宮体癌

キイトルーダ®点滴静注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®点滴静注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®点滴静注400mgを6週間間隔で14回投与）

観察項目	治療開始前	治療サイクル							
		1	2	3	4	5	6	7	8
		キイトルーダ®3週間間隔＋パクリタキセル＋カルボプラチン*1						サイクル9以降、サイクル7-8の繰り返し 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：妊娠の可能性がある女性の場合に実施。治療サイクル1の検査は投与前72時間以内に実施
血液生化学的検査：Ca、Cl、K、Na、ALT、AST、ALP、総ビリルビン、BUN又は尿素、クレアチニン、アルブミン、グルコース、総蛋白
甲状腺検査：TSH正常の場合はFT_4省略可能

キイトルーダ®点滴静注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-775試験における検査スケジュール（キイトルーダ®点滴静注は最大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	○		○	○	○	○		○
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：治験薬初回投与前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：HCO_3^-、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：妊娠の可能性がある女性の場合に治療開始前72時間以内に実施

⑪子宮頸癌

局所進行子宮頸癌

キイトルーダ®点滴静注+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®点滴静注は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
		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	中止時来院
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、HCO_3^-、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、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®点滴静注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±ベバシズマブを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®点滴静注は最大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
		1	2	3	4	5	6以降	中止時来院
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（ベバシズマブを投与しない患者）①	○		○		○		○	○
尿検査（ベ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、HCO_3^-、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

⑫原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

キイトルーダ®点滴静注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（頚部、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：妊娠の可能性がある女性の場合に投与前72時間以内に実施
血液学的検査：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、HCO_3^-、CEA、Cl、クレアチニン、グルコース、P、K、Na、総ビリルビン、直接ビリルビン（総ビリルビンが基準値上限を超えた場合）、総蛋白、BUN/尿素、尿酸
尿検査：尿潜血、尿糖、尿蛋白、比重、鏡検法（異常値の場合）
画像評価：PDが臨床的に疑われる場合は、追加で画像検査を実施する。スクリーニング時のPET又はCTで頚部に浸潤が認められなければ、スクリーニング以降のCTでは頚部を対象としなくてよい。PETは、CR又はPDの判定のため12週目、24週目及び臨床的に必要な場合に実施する。
骨髄検査：治療開始前は必須。以降は骨髄に浸潤が認められる患者に限り、CRの判定のため、及び臨床的に必要な場合に実施する。

KEYNOTE-A33試験における検査スケジュール（KEYNOTE-170試験と異なる点を記載）
妊娠検査（尿又は血清β-hCG）：妊娠の可能性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（T_3/FT_3、FT_4、TSH）：治療開始前及び3サイクル以降1サイクルおきに実施

⑬胃癌

HER2陰性胃癌

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

観察項目	治療開始前	治療サイクル						治療終了
		1	2	3	4	5	6以降	中止時来院
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○
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、HCO_3^-、Na、Ca、AST/SGOT、Cl、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン（総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン）、P、総蛋白、Mg
甲状腺機能検査：サイクル2以降2サイクル毎に実施
尿検査：比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、亜硝酸塩、白血球エステラーゼの尿検査、鏡検法（尿潜血又は尿蛋白が異常値の場合）

HER2陽性胃癌

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

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以降	中止時来院
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○										
心エコー又はMUGAスキャン	○			○		○				○（4サイクル毎）	
ECOG Performance Status	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査（尿又は血清）	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
凝固系検査（PT/INR、aPTT）	○										
血液学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○
甲状腺検査（T_3/FT_3、FT_4、TSH）	○		○（2サイクル毎）								
尿検査	○										
画像評価	○	○（6週毎）									○

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧
妊娠検査：妊娠の可能性が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、HCO_3^-、Na、Ca、AST/SGOT、Cl、ALT/SGPT、ALP、総ビリルビン（総ビリルビンが基準値上限を超えた場合直接ビリルビン）、P、総蛋白、Mg
尿検査：比重、pH、尿糖、尿蛋白、尿潜血、ケトン体、鏡検法（尿潜血又は尿蛋白が異常値の場合）

⑭胆道癌

キイトルーダ®点滴静注200mg及びゲムシタビン+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®点滴静注は最大35回、シスプラチンは最大16回（8サイクル）投与］

観察項目	治療開始前	治療サイクル						治療終了
		1		2		3以降		中止時来院
		1日目	8日目	1日目	8日目	1日目	8日目	
キイトルーダ®の投与		✓		✓		✓		
ゲムシタビンの投与		✓	✓	✓	✓	✓	✓	
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、CO_2/HCO_3^-、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

⑮悪性胸膜中皮腫

キイトルーダ®点滴静注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®点滴静注は最大35回、ペメトレキセド/シスプラチンは最大4~6回投与］

観察項目	治療開始前	治療サイクル						治療終了
		1	2	3	4	5	6以降	中止時来院
バイタルサイン、SpO_2	○	○	○	○	○	○	○	○
12誘導心電図	○							○
ECOG Performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査（尿中又は血清β-hCG）	○	○						○
凝固系検査（PT/INR、aPTT/PTT）	○							
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査	○	○	○				○*1（6サイクル毎）	○
甲状腺検査（T_3/FT_3、FT_4、TSH）	○			○		○	○*2（2サイクル毎）	○
CRP、KL-6、SP-D	○		○	○	○	○	○	○
腫瘍画像評価	○	○*3						○

本試験ではDLT（Dose Limiting Toxicity：用量制限毒性）評価期間のため、サイクル1の1、8、15日目に実施する検査が規定されていた。
*1 サイクル6以降6サイクル毎
*2 サイクル7以降2サイクル毎
*3 24週目まで6週毎。1年まで9週間毎、以降は12週毎

バイタルサイン：体温、脈拍、呼吸数、体重、血圧
妊娠検査：妊娠の可能性がある女性の場合に、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）

⑯卵巣癌

キイトルーダ®点滴静注及びパクリタキセル±ベバシズマブを投与したKEYNOTE-B96試験における検査スケジュール（キイトルーダ®点滴静注は400mg 6週間間隔最大18回、パクリタキセルは1週間間隔、ベバシズマブは2週間間隔）

観察項目	治療開始前	治療サイクル（6週間間隔）						治療終了
		1		2		3		中止時来院
				サイクル4以降、サイクル2-3の繰り返し				
		1日目	22日目	1日目	22日目	1日目	22日目	
バイタルサイン、体重	○	○	○	○	○	○	○	○
血圧（ベバシズマブを投与する患者への追加検査）		○（2週間毎*）						
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（ベバシズマブを投与しない患者）	○			○				○
尿検査（ベバシズマブを投与する患者）	○	○（2週間毎*）						○
腫瘍画像評価	○	○（54週時まで9週毎、以降12週毎）						○

*ベバシズマブ投与前

バイタルサイン：体温、血圧、呼吸数、脈拍数
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/随時）、K、HCO_3^-、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、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、鏡検法（尿潜血又は尿蛋白が異常値の場合）

6. 他の抗悪性腫瘍剤との併用時の投与スケジュール（非小細胞肺癌、尿路上皮癌、頭頸部癌、食道癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、胃癌、胆道癌、悪性胸膜中皮腫、卵巣癌）

「キイトルーダ®点滴静注100mg」（キイトルーダ®）の各適応症の臨床試験では、治験実施医療機関の標準手順書及び電子添文に従い、下記のように投与することと規定されていました。
「キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg」（本剤）とは投与量・投与経路・投与時間が異なる点にご注意ください。
本剤の投与にあたっては、本剤の電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

非小細胞肺癌

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-671試験）

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

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

術前補助療法期 1日目の投与スケジュール例（1 ～ 4サイクル）

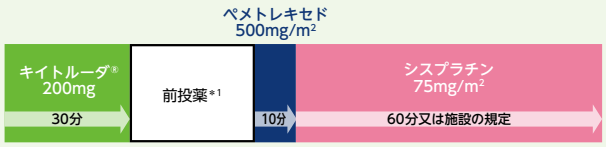
扁平上皮癌

キイトルーダ®＋ゲムシタビン＋シスプラチン



非扁平上皮癌

キイトルーダ®＋ペメトレキセド＋シスプラチン



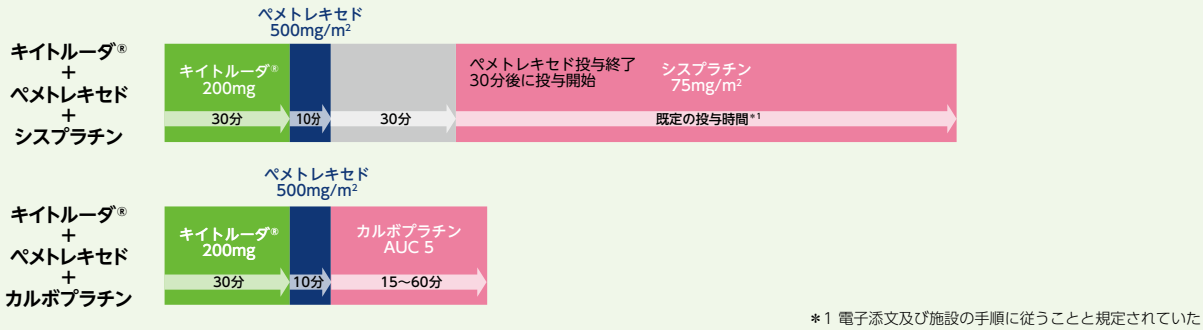
＊1 標準的な手順に従い、前投薬を実施することが規定されていた

「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」からの転載

「キイトルーダ®点滴静注100mg」（キイトルーダ®）の各適応症の臨床試験では、治験実施医療機関の標準手順書及び電子添文に従い、下記のように投与することと規定されていました。
「キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg」（本剤）とは投与量・投与経路・投与時間が異なる点にご注意ください。
本剤の投与にあたっては、本剤の電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

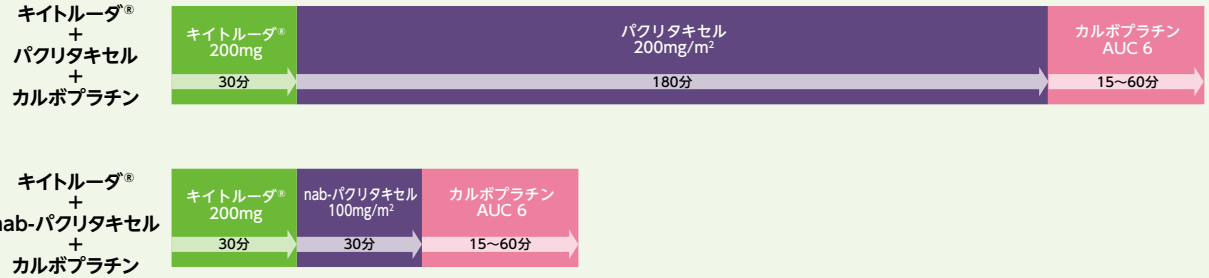
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189及び407試験）
1日目の投与スケジュール例（1～4サイクル）

非扁平上皮癌



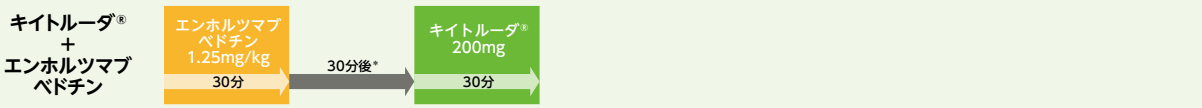
＊1 電子添文及び施設の手順に従うことと規定されていた
ペメトレキセド：ペメトレキセドナトリウム水和物

扁平上皮癌



nab-パクリタキセル：パクリタキセル（アルブミン懸濁型）

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



＊前回投与の忍容性が良好の場合、投与完了15分後でも可能であった

「キイトルーダ®点滴静注100mg」（キイトルーダ®）の各適応症の臨床試験では、治験実施医療機関の標準手順書及び電子添文に従い、下記のように投与することと規定されていました。
「キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg」（本剤）とは投与量・投与経路・投与時間が異なる点にご注意ください。
本剤の投与にあたっては、本剤の電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

頭頸部癌

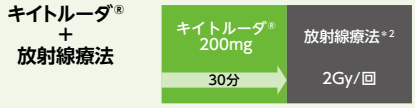
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-689試験）

術前補助療法期		術後補助療法期（15サイクル）	
単独投与（2サイクル）		併用投与（3サイクル）	単独投与（12サイクル）
キイトルーダ®*	手術	キイトルーダ®＋放射線療法 ± シスプラチン（下図参照） ・放射線療法の開始が遅れる場合、キイトルーダ®単独投与を先行して4回まで受けることができる	キイトルーダ®

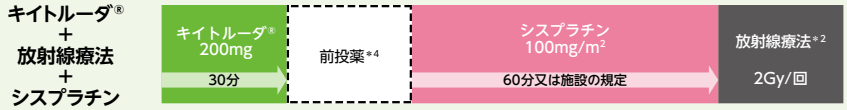
*キイトルーダ®は、術前・術後補助療法期を通じて計17サイクル投与することが規定されていた

術後補助療法期 併用投与時：1日目の投与スケジュール例

低リスク患者*1

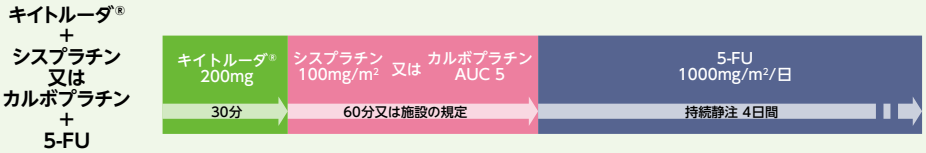


高リスク患者*3又は肉眼的残存病変を有する患者



＊1 外科的切除検体の断端陽性（1mm未満）が認められない及びリンパ節外浸潤が認められない患者
＊2 放射線療法は、IMRT（強度変調放射線療法）又はVMAT（強度変調回転放射線療法）による実施が規定されていた。総線量は以下のとおりであった
　低リスク患者：60Gy/30回
　高リスク患者：66Gy/33回
　肉眼的残存病変を有する患者：70Gy/35回
＊3 外科的切除検体の断端陽性又はリンパ節外浸潤陽性の患者
＊4 施設の手順及びガイドラインに従うことと規定されていた

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048試験）
投与スケジュール例（1～6サイクル）



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

「キイトルーダ®点滴静注100mg」（キイトルーダ®）の各適応症の臨床試験では、治験実施医療機関の標準手順書及び電子添文に従い、下記のように投与することと規定されていました。
「キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg」（本剤）とは投与量・投与経路・投与時間が異なる点にご注意ください。
本剤の投与にあたっては、本剤の電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

食道癌

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590試験）

投与スケジュール例（1～6サイクル）

キイトルーダ®＋シスプラチン＋5-FU



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

トリプルネガティブ乳癌

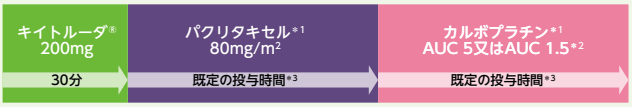
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-522試験）

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

*根治手術後に放射線治療を必要とする場合、「キイトルーダ®点滴静注100mg」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

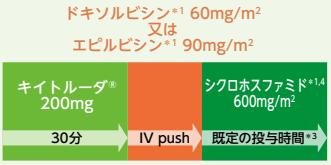
術前薬物療法期［治療1］：1日目の投与スケジュール例（1 ～ 4サイクル目）

キイトルーダ®＋パクリタキセル＋カルボプラチン



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）

キイトルーダ®＋ドキソルビシン又はエピルビシン＋シクロホスファミド



*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：ドキソルビシン塩酸塩、エピルビシン：エピルビシン塩酸塩

「キイトルーダ®点滴静注100mg」（キイトルーダ®）の各適応症の臨床試験では、治験実施医療機関の標準手順書及び電子添文に従い、下記のように投与することと規定されていました。
「キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg」（本剤）とは投与量・投与経路・投与時間が異なる点にご注意ください。
本剤の投与にあたっては、本剤の電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

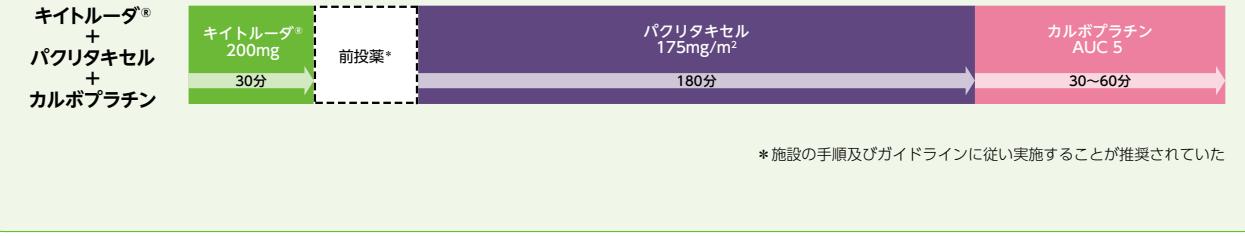
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-355試験）
キイトルーダ®と併用化学療法が同日投与の場合の投与スケジュール例



＊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、ゲムシタビ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）

子宮体癌
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-868試験）
化学療法併用時の1日目の投与スケジュール例



＊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

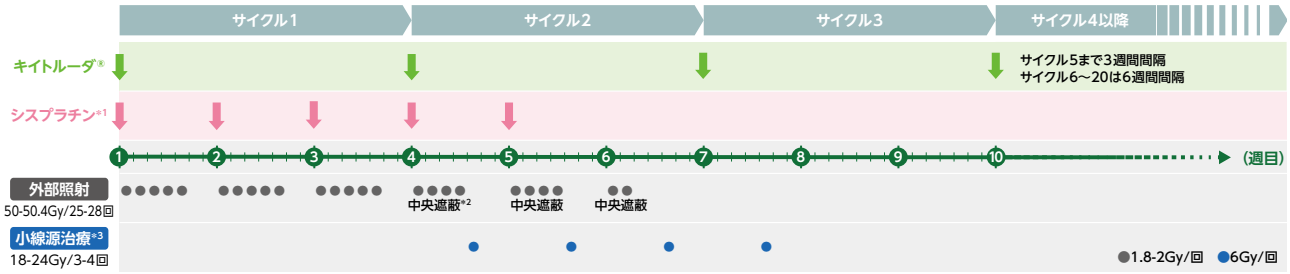
「キイトルーダ®点滴静注100mg適正使用ガイド」からの転載

「キイトルーダ®点滴静注100mg」（キイトルーダ®）の各適応症の臨床試験では、治験実施医療機関の標準手順書及び電子添文に従い、下記のように投与することと規定されていました。
「キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg」（本剤）とは投与量・投与経路・投与時間が異なる点にご注意ください。
本剤の投与にあたっては、本剤の電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

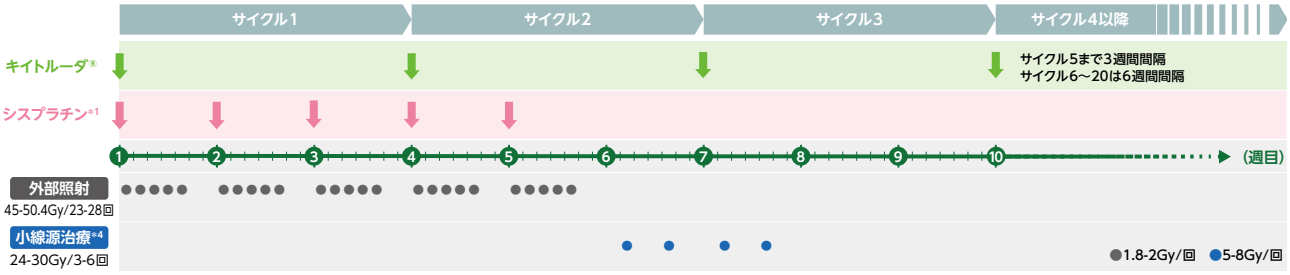
子宮頸癌

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18試験）

外部照射（3D-CRT）に中央遮蔽を用いた場合のスケジュール例



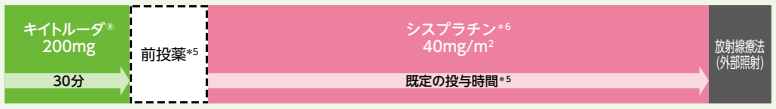
外部照射（3D-CRT又はIMRT/VMAT）に中央遮蔽を用いない場合のスケジュール例



＊1 標準的な手順に従い6回目の投与も許容された
＊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）

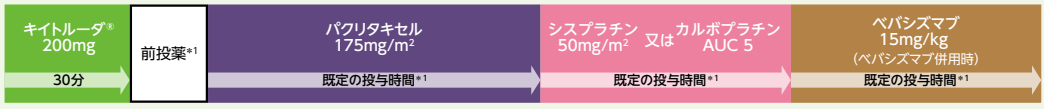
キイトルーダ®＋シスプラチン＋放射線療法（外部照射）



＊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 ± ベバシズマブ



＊1 施設の手順に従うことと規定されていた

「キイトルーダ®点滴静注100mg」（キイトルーダ®）の各適応症の臨床試験では、治験実施医療機関の標準手順書及び電子添文に従い、下記のように投与することと規定されていました。
「キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg」（本剤）とは投与量・投与経路・投与時間が異なる点にご注意ください。
本剤の投与にあたっては、本剤の電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

胃癌

HER2陰性胃癌

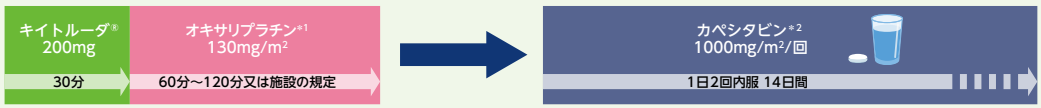
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-859試験）

投与スケジュール例（1～35サイクル）

キイトルーダ®＋シスプラチン＋5-FU



キイトルーダ®＋オキサリプラチン＋カペシタビン

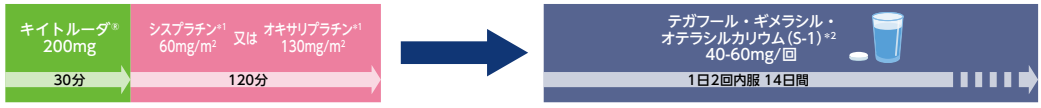


＊1 シスプラチン又はオキサリプラチンの投与期間は、地域のガイドラインに従い6サイクルまでとすることも可能であった
＊2 各サイクルの1日目はオキサリプラチン投与後に服薬する。1日目の1回目の服薬が夕方の場合には、最終服薬を15日目の朝とする

＜参考：KEYNOTE-859試験以外の臨床試験（評価資料）＞

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

キイトルーダ®＋シスプラチン又はオキサリプラチン＋S-1

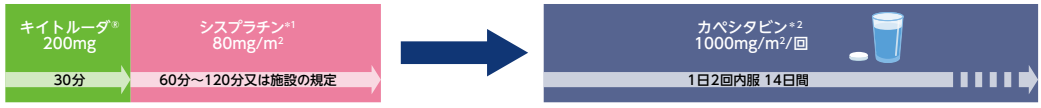


＊1 シスプラチン又はオキサリプラチンは、担当医の判断で休薬、減量することも可能であった
＊2 各サイクルの1日目はシスプラチン/オキサリプラチン投与後に服薬する。1日目の1回目の服薬が夕方の場合には、最終服薬を15日目の朝とする

SP：S-1＋シスプラチン、SOX：S-1＋オキサリプラチン

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

キイトルーダ®＋シスプラチン＋カペシタビン



＊1 シスプラチンの投与期間は、地域のガイドラインに従い6サイクルまでとすることも可能であった
＊2 各サイクルの1日目はシスプラチン投与後に服薬する。1日目の1回目の服薬が夕方の場合には、最終服薬を15日目の朝とする

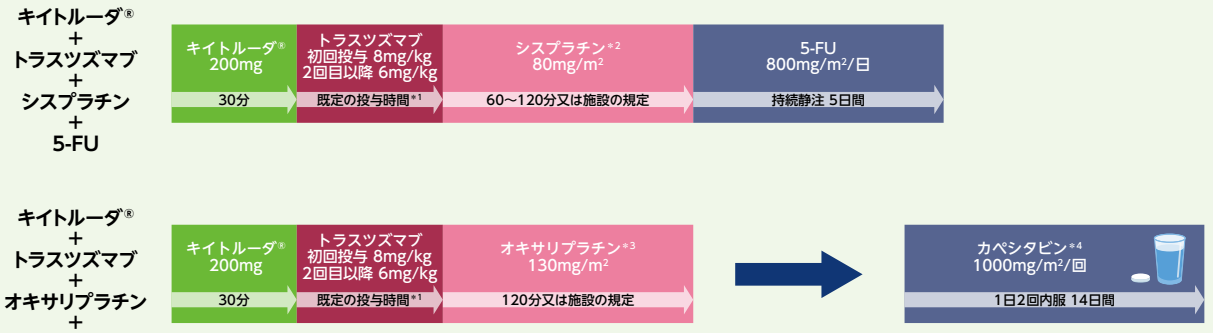
XP：カペシタビン+シスプラチン

「キイトルーダ®点滴静注100mg」（キイトルーダ®）の各適応症の臨床試験では、治験実施医療機関の標準手順書及び電子添文に従い、下記のように投与することと規定されていました。
「キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg」（本剤）とは投与量・投与経路・投与時間が異なる点にご注意ください。
本剤の投与にあたっては、本剤の電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

HER2陽性胃癌

国際共同第III相試験（KEYNOTE-811試験）

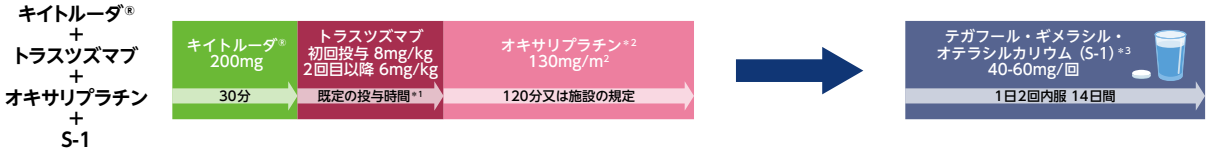
投与スケジュール例（1～35サイクル）



＊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）



＊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

「キイトルーダ®点滴静注100mg」（キイトルーダ®）の各適応症の臨床試験では、治験実施医療機関の標準手順書及び電子添文に従い、下記のように投与することと規定されていました。
「キイジェクト®配合皮下注395mg・同790mg」（本剤）とは投与量・投与経路・投与時間が異なる点にご注意ください。
本剤の投与にあたっては、本剤の電子添文を熟読の上、投与を行ってください。

胆道癌

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-966試験）

1日目の投与スケジュール例（1～8サイクル）

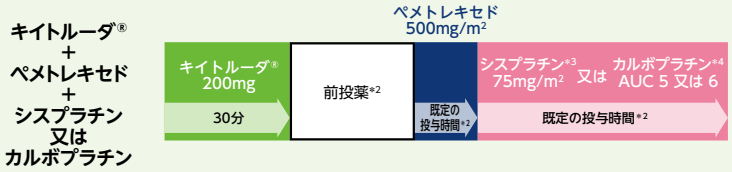


＊1 投与順序に関して、ゲムシタビン及びシスプラチンは、キイトルーダ®の後に投与することのみ規定されていた
＊2 各国のガイドライン及び手順に従うことと規定されていた

悪性胸膜中皮腫

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-483試験）、国内第Ib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）



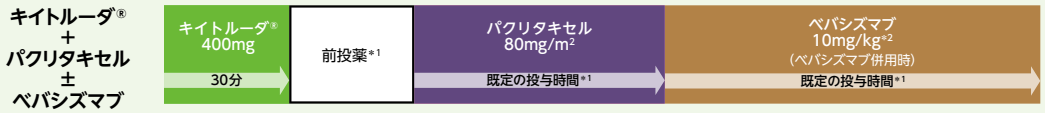
＊1 KEYNOTE-A17試験では化学療法との併用は最大4～6サイクルと規定されていた
＊2 施設の標準的な手順に従うことと規定されていた。なお、キイトルーダ®電子添文の「用法及び用量に関連する注意」の項において、併用するペメトレキセドナトリウムは10分間かけて点滴静注し、カルボプラチンは30分以上かけて点滴静注することとされている
＊3 KEYNOTE-A17試験ではシスプラチンのみ投与可能であった
＊4 KEYNOTE-483試験では、シスプラチンが禁忌の場合、CCTGのレビュー及び承認後にカルボプラチンの投与も可能であった。シスプラチンに忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチンに変更可能であった

ペメトレキセド：ペメトレキセドナトリウム
CCTG：Canadian Cancer Trials Group。KEYNOTE-483試験を実施した医師主導試験グループ

卵巣癌

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-B96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 標準治療に従うことと規定されていた。なお、キイトルーダ®電子添文の「用法及び用量に関連する注意」の項において、併用するパクリタキセルは1時間かけて点滴静注することとされている
＊2 10mg/kg（2週間間隔投与）に加え、日本では15mg/kg（3週間間隔投与）も許容されていた

投与順序に関して、必要に応じて施設の規定に従って投与することが許容されていた

7.「キイトルーダ®点滴静注100mg」臨床試験一覧

単独投与時

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

併用投与時

適応	試験名	評価対象	治療薬
非小細胞肺癌	KEYNOTE-671	術前・術後補助療法	術前補助療法期：キイトルーダ®＋化学療法（扁平上皮非小細胞肺癌：ゲムシタビン＋シスプラチン、非扁平上皮非小細胞肺癌：ペメトレキセドナトリウム水和物＋シスプラチン） 術後補助療法期：キイトルーダ®単独
	KEYNOTE-189	化学療法未治療 非扁平上皮癌	キイトルーダ®＋ペメトレキセドナトリウム水和物＋シスプラチン キイトルーダ®＋ペメトレキセドナトリウム水和物＋カルボプラチン
	KEYNOTE-407	化学療法未治療 扁平上皮癌	キイトルーダ®＋カルボプラチン＋パクリタキセル キイトルーダ®＋カルボプラチン＋nab-パクリタキセル
尿路上皮癌	KEYNOTE-A39 （EV-302）	化学療法未治療	キイトルーダ®＋エンホルツマブ ベドチン
腎細胞癌	KEYNOTE-426	化学療法未治療	キイトルーダ®＋アキシチニブ
	KEYNOTE-581 （E7080-307、CLEAR）	化学療法未治療	キイトルーダ®＋レンバチニブ
頭頸部癌	KEYNOTE-689	術前・術後補助療法	術前補助療法期：キイトルーダ®単独 術後補助療法期：キイトルーダ®＋放射線療法±シスプラチン
	KEYNOTE-048	化学療法未治療	キイトルーダ®＋5-FU＋シスプラチン キイトルーダ®＋5-FU＋カルボプラチン
食道癌	KEYNOTE-590	化学療法未治療	キイトルーダ®＋シスプラチン＋5-FU
トリプルネガティブ乳癌	KEYNOTE-522	術前・術後薬物療法	術前薬物療法期：キイトルーダ®＋パクリタキセル＋カルボプラチン、キイトルーダ®＋AC又はEC 術後薬物療法期：キイトルーダ®単独
	KEYNOTE-355	化学療法未治療 CPS≧10集団	キイトルーダ®＋ゲムシタビン＋カルボプラチン キイトルーダ®＋パクリタキセル キイトルーダ®＋nab-パクリタキセル
子宮体癌	KEYNOTE-868 （NRG-GY018）	化学療法未治療	キイトルーダ®＋パクリタキセル＋カルボプラチン
	KEYNOTE-775 （E7080-309）	化学療法既治療	キイトルーダ®＋レンバチニブ
子宮頸癌	KEYNOTE-A18	未治療	キイトルーダ®＋シスプラチン＋放射線療法（外部照射とその後の小線源治療）
	KEYNOTE-826	化学療法未治療	キイトルーダ®＋パクリタキセル＋シスプラチン±ベバシズマブ キイトルーダ®＋パクリタキセル＋カルボプラチン±ベバシズマブ
胃癌	KEYNOTE-859	化学療法未治療 HER2陰性	キイトルーダ®＋シスプラチン＋5-FU キイトルーダ®＋オキサリプラチン＋カペシタビン
	KEYNOTE-811	化学療法未治療 HER2陽性	キイトルーダ®＋トラスツズマブ＋シスプラチン＋5-FU キイトルーダ®＋トラスツズマブ＋オキサリプラチン＋カペシタビン
胆道癌	KEYNOTE-966	化学療法未治療	キイトルーダ®＋ゲムシタビン＋シスプラチン
悪性胸膜中皮腫	KEYNOTE-483	化学療法未治療	キイトルーダ®＋ペメトレキセドナトリウム＋シスプラチン キイトルーダ®＋ペメトレキセドナトリウム＋カルボプラチン
	KEYNOTE-A17	化学療法未治療	キイトルーダ®＋ペメトレキセドナトリウム＋シスプラチン
卵巣癌	KEYNOTE-B96	白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性	キイトルーダ®＋パクリタキセル±ベバシズマブ

nab-パクリタキセル：パクリタキセル（アルブミン懸濁型）、AC：ドキソルビシン塩酸塩＋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

キイトルーダ®点滴静注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。

● **最新の電子添文は以下よりご覧いただけます。**

■ 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

■ キイジェクト®製品基本資料ダウンロード
https://www.msdconnect.jp/products/keyject/download/

● **専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧することができます。**

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることで、
最新の電子添文等を閲覧できます。

キイジェクト®配合皮下注 395mg
(01)04987185502375

キイジェクト®配合皮下注 790mg
(01)04987185502382

● **MSD製品に関するお問い合わせ・資料請求**

MSDカスタマーサポートセンター
フリーダイヤル 0120-024-961
9:00 ～ 17:30（土日祝日・当社休日を除く）

製造販売元
MSD株式会社
〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
https://www.msd.co.jp/

2026年11月作成
X26IYAK017