

最適使用推進ガイドライン対象品目

適正使用ガイド補足資料

抗悪性腫瘍剤

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

薬価基準収載

キイトルーダ[®] 点滴静注 100mg

ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)製剤

KEYTRUDA[®]

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

はじめに

キイトルーダ[®]（本剤）は、PD-1 に対し親和性を示すヒト化モノクローナル抗体です。

T細胞の制御を解除する本剤の作用機序により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態が現れることがあります。

これらの免疫関連の副作用（irAE）は、これまでの抗がん薬治療とは異なる副作用対策が必要となる可能性があります。本剤の臨床試験で報告されたirAEの多くは、本剤の休薬、副腎皮質ホルモン剤投与及び支持療法等により対処可能でしたが、中には重篤又は死亡に至る例も報告されています。そのため、irAEには、早期発見と発現した事象ごとに専門医と連携して適切な治療を行うことが重要です。

本適正使用ガイド補足資料は、医師の判断において適切な対処を行っていただく際の参考情報として、本剤によるirAEの経過を紹介する資料です。

本剤の使用に際しては、最新の添付文書、最適使用推進ガイドライン及び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。なお、症例の対処法の一部に、国内で承認された範囲外の医薬品使用情報が含まれます。使用に際しては当該製品の最新の添付文書をご参照ください。

目次

| | |
|-------------------------------|----|
| 投与に際しての注意事項 | 4 |
| Q&A | 5 |
| 注意を要する有害事象の発現状況 | 6 |
| 症例①：間質性肺疾患 | 8 |
| 症例②：大腸炎 | 10 |
| 症例③：小腸炎 | 11 |
| 症例④：硬化性胆管炎 | 12 |
| 症例⑤：内分泌障害（下垂体炎） | 13 |
| 症例⑥：1型糖尿病 | 14 |
| 症例⑦：腎機能障害 | 15 |
| 症例⑧：心筋炎 | 17 |
| 症例⑨：重篤な血液障害（免疫性血小板減少症） | 18 |
| 症例⑩：重篤な血液障害（溶血性貧血・赤芽球癆） | 19 |
| 症例⑪：血球貪食症候群 | 20 |
| 症例⑫：ぶどう膜炎 | 21 |
| 症例⑬：サルコイドーシス | 22 |

投与に際しての注意事項

キイトルーダ®の使用に際しては、添付文書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
- 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
 - 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
 - *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。
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
- がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)
 - 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。
 - 添付文書の「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
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
 - 添付文書の「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
- がん化学療法後に増悪した PD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌
 - 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

② 投与禁忌の患者

| | | | |
|----------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------|
| 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | <input type="checkbox"/> いいえ | <input type="checkbox"/> はい | 禁忌に該当します。 |
|----------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------|

③ 留意すべき患者

| | | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--|
| 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 | <input type="checkbox"/> いいえ | <input type="checkbox"/> はい | 免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがあります。 |
| 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 | <input type="checkbox"/> いいえ | <input type="checkbox"/> はい | 間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。 |
| 間質性肺疾患のリスク因子を有する | <input type="checkbox"/> いいえ | <input type="checkbox"/> はい | 投与前の肺の状態について精査の上、本剤の投与の可否を検討してください。 |
| 一般的な薬剤性肺障害のリスク因子として、年齢60歳以上、既存の肺病変 (特に間質性肺炎)、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺への放射線照射、腎障害の存在があげられています ¹⁾ 。 | | | |
| 臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者 | <input type="checkbox"/> いいえ | <input type="checkbox"/> はい | 移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがあります。 |
| 結核の感染又は既往を有する患者 | <input type="checkbox"/> いいえ | <input type="checkbox"/> はい | 結核を発症するおそれがあります。 |
| 妊娠する可能性のある女性 | <input type="checkbox"/> いいえ | <input type="checkbox"/> はい | 投与中及び投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導してください。 ▶ Q&A 6 |
| 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 | <input type="checkbox"/> いいえ | <input type="checkbox"/> はい | 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。 ▶ Q&A 7 |
| 授乳中の女性 | <input type="checkbox"/> いいえ | <input type="checkbox"/> はい | 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。 ▶ Q&A 8 |
| 小児等 | <input type="checkbox"/> いいえ | <input type="checkbox"/> はい | 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していません。 |
| 高齢者 | <input type="checkbox"/> いいえ | <input type="checkbox"/> はい | 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。 |
| 全身状態 <悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、MSI-High固形癌、頭頸部癌、食道扁平上皮癌> ECOG Performance Status (PS) | <input type="checkbox"/> 0~1 | <input type="checkbox"/> 2以上 | 試験時患者登録基準はPS0~1 ^{*2} であったため、PS2以上の患者に対する有効性、安全性は検討されておりません。 ^{*2} がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌の試験の登録基準はPS0~2でしたが、患者数は限られており、PS2の患者に対する有効性、安全性は十分に検討されておりません。 |
| <腎細胞癌> Karnofsky Performance Status (KPS) | <input type="checkbox"/> 70%以上 | <input type="checkbox"/> 70%未満 | 試験時患者登録基準はKPS70%以上であったため、KPS70%未満の患者に対する有効性、安全性は検討されておりません。 |

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チロシナーゼ阻害剤、ALKチロシナーゼ阻害剤をご使用いただくようお願いいたします。化学療法既治療の場合、国際共同第II/III相試験 (KEYNOTE-010試験) では、EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性患者はプラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれの分子標的薬による治療歴を有する患者を対象としていました。

Q3 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・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水合物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していません。
結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していません。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合には、これらの治療を優先してください。

Q4 頭頸部癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか？

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

Q5 食道扁平上皮癌患者でPD-L1検査の結果がCPS<10の場合、投与してもよいですか？

A がん化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者に投与する場合、CPS^{*2} < 10の患者に対する有効性は確立していません。CPSについてはKEYNOTE-181試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q6 妊娠する可能性のある女性への投与に際して注意事項はありますか？

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

Q7 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。
本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていません。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性があります。

Q8 授乳中の女性に投与してもよいですか？

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

Q9 400mgを6週間間隔で投与する際に参考となる検査スケジュールはありますか？

A 海外第I相試験 (KEYNOTE-555試験) 時に規定されていた検査スケジュール及び各適応症の臨床試験時に規定されていた検査スケジュールを参考に、適切なモニタリングを行ってください。
各臨床試験時に規定されていた検査スケジュールについては、適正使用ガイドをご参照ください。

*1 TPS (Tumor Proportion Score) 腫瘍細胞のうちPD-L1発現陽性細胞の割合

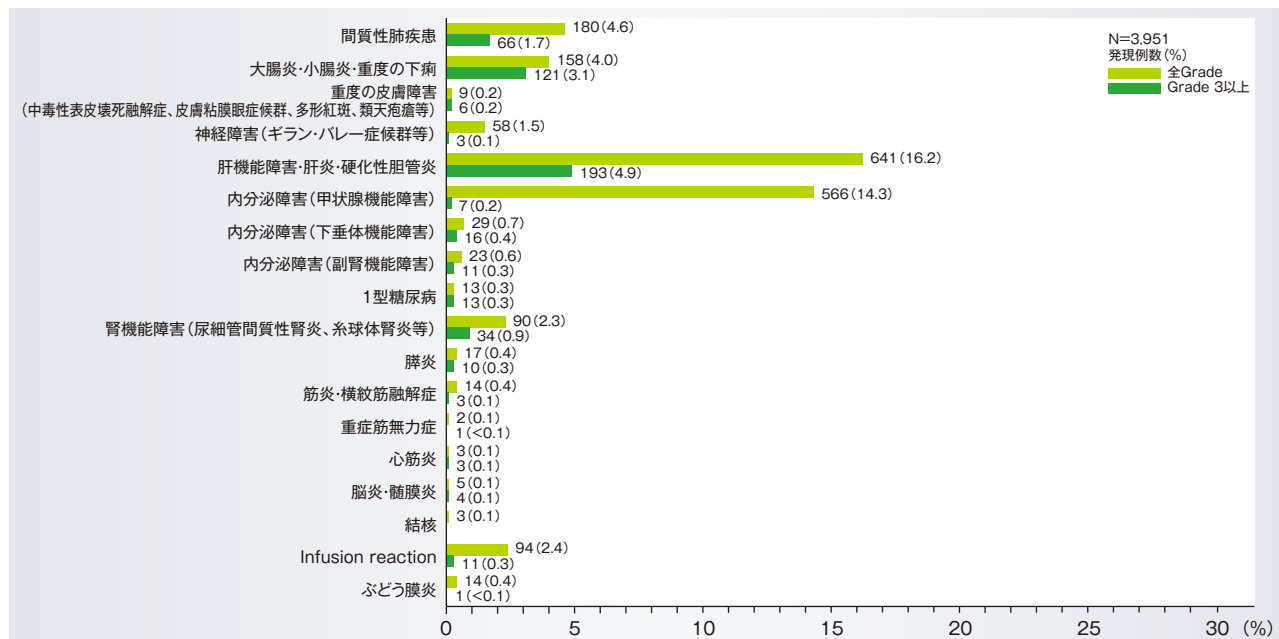
*2 CPS = Combined Positive Score

注意を要する有害事象の発現状況

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

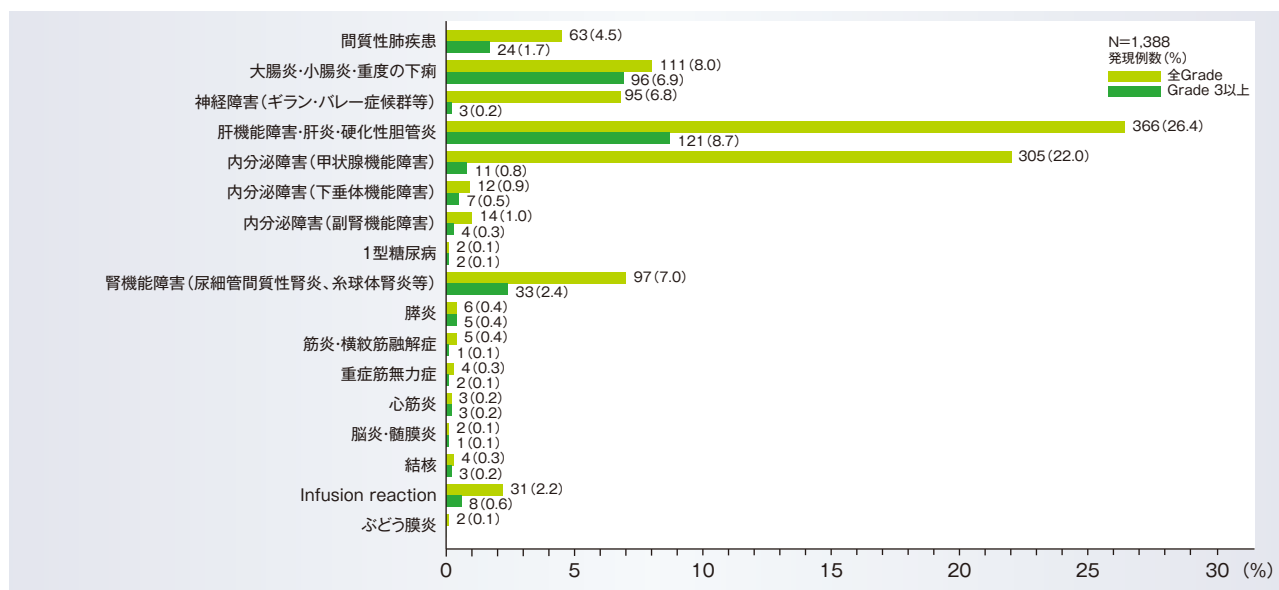
発現例数(発現割合)*

単独投与時



*データは、悪性黒色腫患者、非小細胞肺癌患者、古典的ホジキンリンパ腫患者、尿路上皮癌患者、MSI-High固形癌患者、頭頸部癌患者及び食道扁平上皮癌患者を対象として、本剤2mg/kg若しくは200mgを3週間間隔又は10mg/kgを2週間若しくは3週間間隔で投与した国内臨床試験(KEYNOTE-041試験)、海外臨床試験(KEYNOTE-002及び006試験)又は国際共同臨床試験(KEYNOTE-010、024、042、045、048、054、087、158、164及び181試験)の併合解析に基づく。

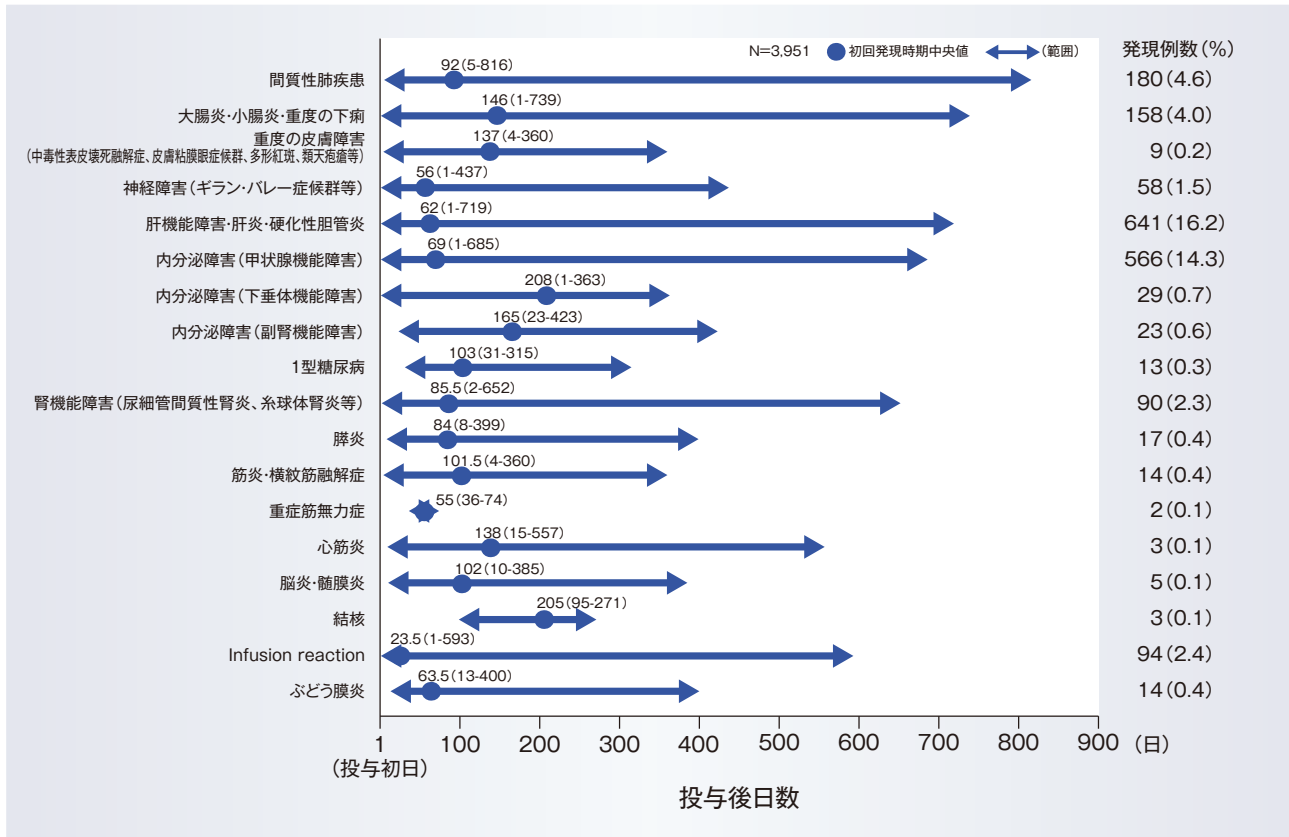
併用投与時



*データは、非小細胞肺癌患者、腎細胞癌患者及び頭頸部癌患者を対象に3週間間隔で投与した本剤200mgと、ペトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンとの併用療法(KEYNOTE-189試験)、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル(アルブミン懸濁型)との併用療法(KEYNOTE-407試験)、アキシチニブとの併用療法(KEYNOTE-426試験)並びにシスプラチン又はカルボプラチン及び5-FUとの併用療法(KEYNOTE-048試験)の国際共同臨床試験の併合解析に基づく。

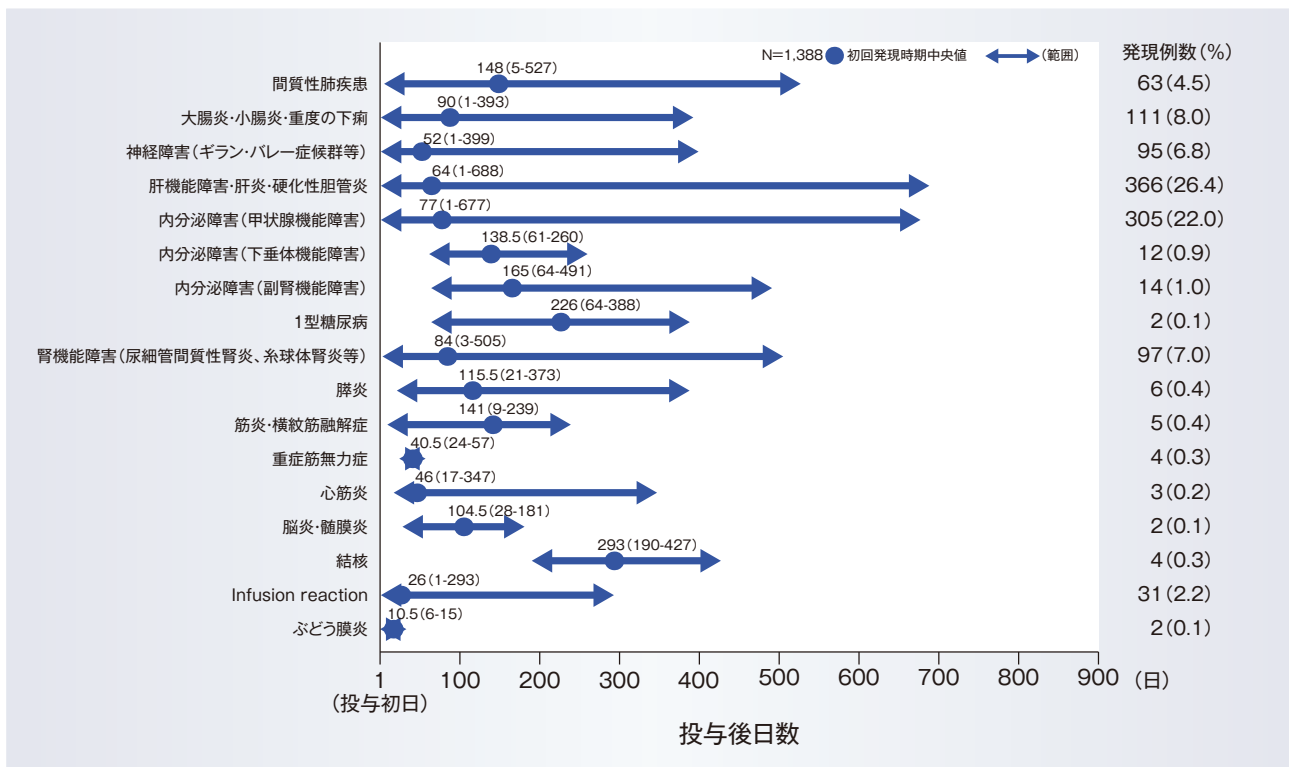
発現時期の目安*

単独投与時



*データは、悪性黒色腫患者、非小細胞肺癌患者、古典的ホジキンリンパ腫患者、尿路上皮癌患者、MSI-High固形癌患者、頭頸部癌患者及び食道扁平上皮癌患者を対象として、本剤2mg/kg若しくは200mgを3週間間隔又は10mg/kgを2週間若しくは3週間間隔で投与した国内臨床試験 (KEYNOTE-041試験)、海外臨床試験 (KEYNOTE-002及び006試験) 又は国際共同臨床試験 (KEYNOTE-010、024、042、045、048、054、087、158、164及び181試験) の併合解析に基づく。

併用投与時



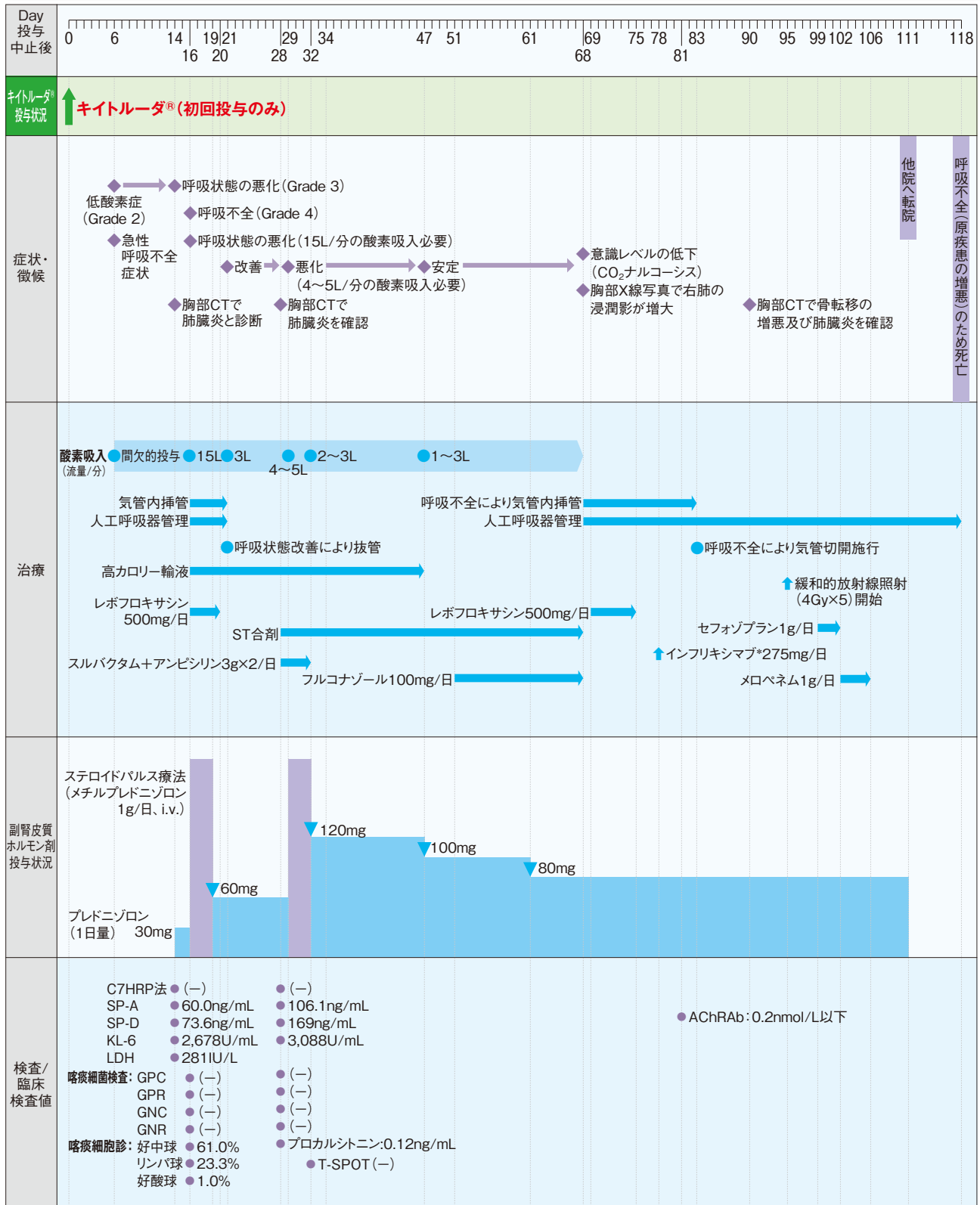
*データは、非小細胞肺癌患者、腎細胞癌患者及び頭頸部癌患者を対象に3週間間隔で投与した本剤200mgと、ペトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンとの併用療法 (KEYNOTE-189試験)、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル (アルブミン懸濁型) との併用療法 (KEYNOTE-407試験)、アキシチニブとの併用療法 (KEYNOTE-426試験) 並びにシスプラチン又はカルボプラチン及び5-FUとの併用療法 (KEYNOTE-048試験) の国際共同臨床試験の併合解析に基づく。

症例①：間質性肺疾患

国内臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない肺臓炎を発現した症例の経過¹⁾をご紹介します。

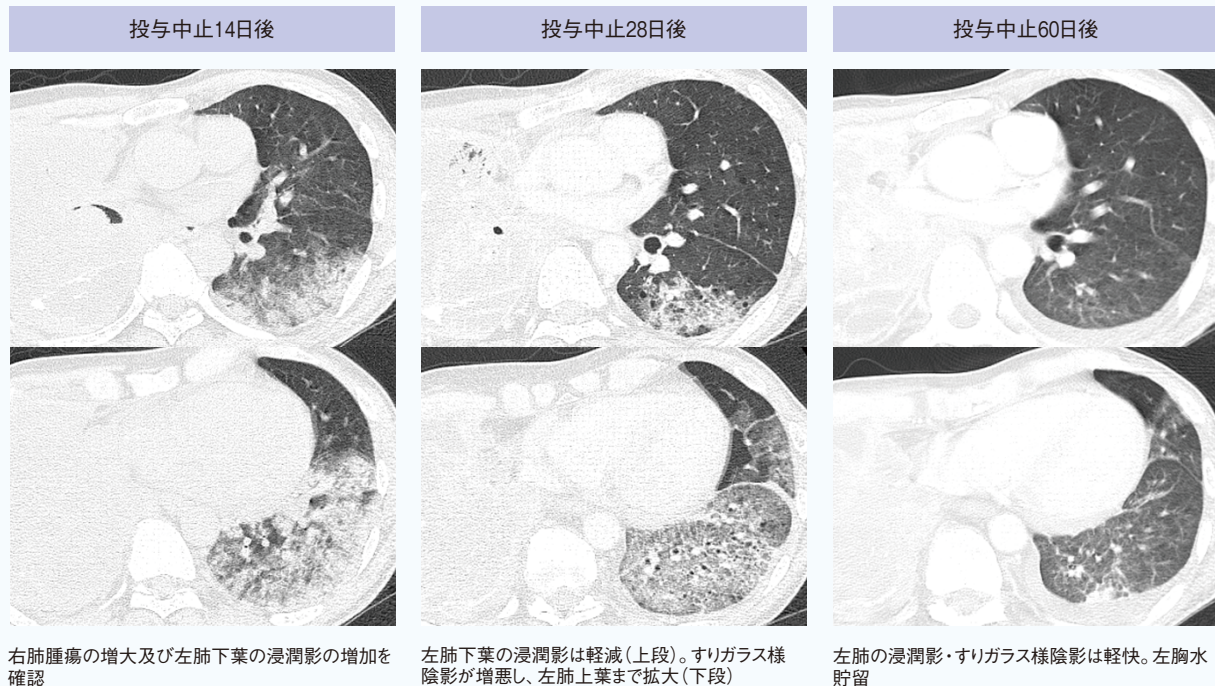
本剤による間質性肺疾患が発現した際には、適正使用ガイドの「間質性肺疾患」の項に掲載の「臨床症状・検査所見」及び「対処法」をご参照ください。

| | | | | | |
|-------|---------------|-----|-------------|-----|------------------------------|
| 副作用名 | 肺臓炎 (Grade 4) | 原疾患 | 非小細胞肺癌 (腺癌) | 合併症 | 低アルブミン血症、心電図QT延長、咳嗽、便秘及び癌性疼痛 |
| 年齢・性別 | 50歳代・男性 | 用量 | 200mg | | |



● 掲載薬剤の詳細については各添付文書をご参照ください。

胸部CT



*インフリキシマブは、キイトルダ®投与後に発現した間質性肺疾患の対処法として国内外ガイドライン^{2,3)}に記載されていますが、有効性は確立されておらず、保険未収載です。

参考文献

- 1) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-024試験)
- 2) 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第2版, 金原出版(2019)
- 3) Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018

*インフリキシマブの主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患:

関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病、川崎病の急性期
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り):
中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限り)

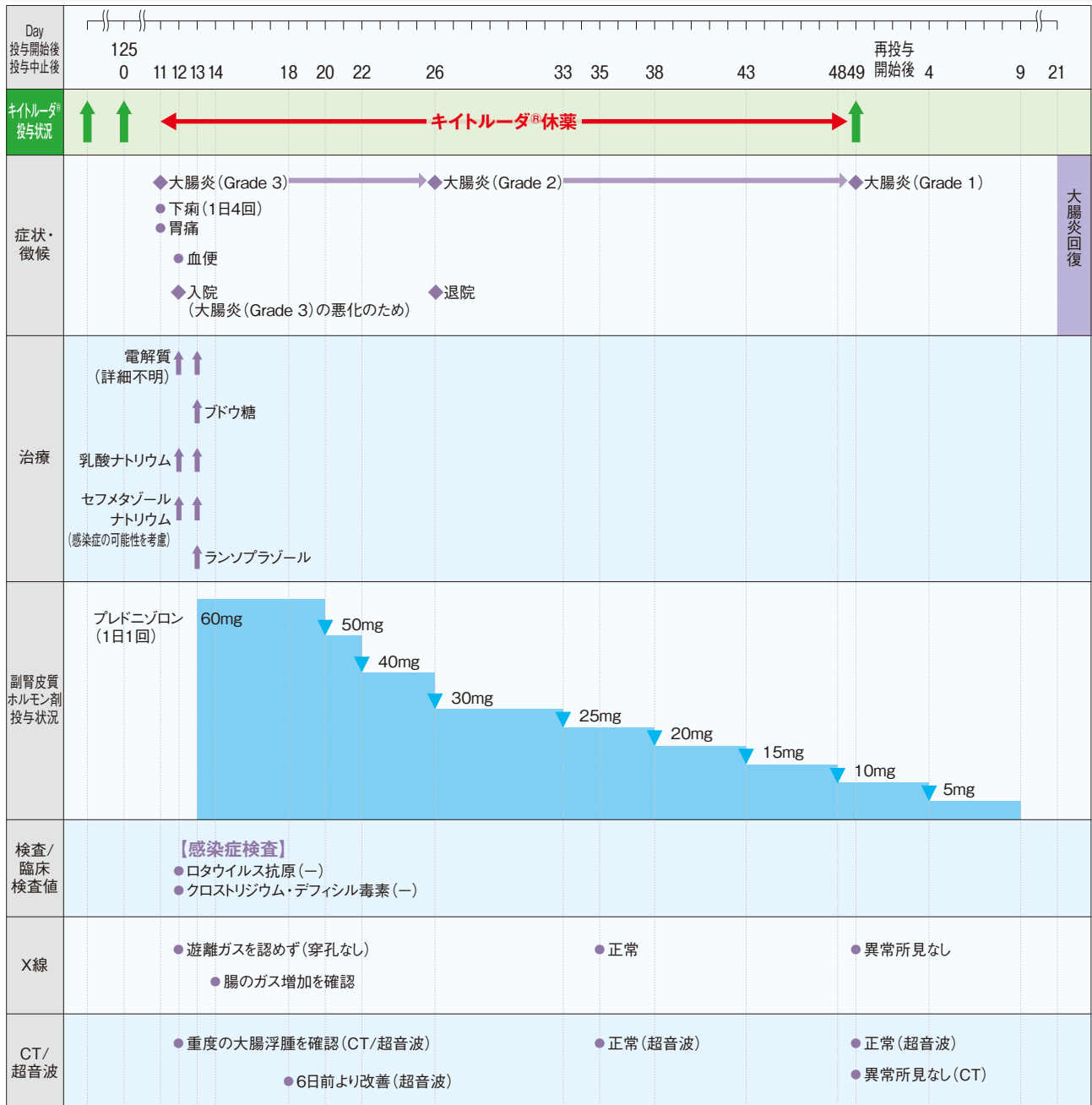
症例②：大腸炎

国内臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない大腸炎を発現した症例の経過¹⁾をご紹介します。

本剤による大腸炎・小腸炎・重度の下痢が発現した際には、適正使用ガイドの「大腸炎・小腸炎・重度の下痢」の項に掲載の「臨床症状・検査所見」及び「対処法」をご参照ください。

本症例におけるキイトルーダ[®]の用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

| | | | |
|-------|--------------|-------|-----------------|
| 副作用名 | 大腸炎(Grade 3) | 原疾患 | 悪性黒色腫 |
| 年齢・性別 | 60歳代・男性 | 用法・用量 | 2mg/kg(3週間間隔投与) |
| 合併症 | なし | | |



● 掲載薬剤の詳細については各添付文書をご参照ください。

参考文献

1) 社内資料:国内第I相試験(KEYNOTE-041試験)

6. 用法及び用量(抜粋)

<悪性黒色腫>

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

症例③：小腸炎

国内市販後において、本剤との因果関係が否定できない小腸炎などを発現した症例の経過¹⁾をご紹介します。

本剤による大腸炎・小腸炎・重度の下痢が発現した際には、適正使用ガイドの「大腸炎・小腸炎・重度の下痢」の項に掲載の「臨床症状・検査所見」及び「対処法」をご参照ください。

| | | | |
|-------|--------------------------|-------|----------------|
| 副作用名 | 小腸炎、食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎 | 原疾患 | 非小細胞肺癌(肺扁平上皮癌) |
| 年齢・性別 | 60歳代・男性 | 用法・用量 | 200mg(3週間間隔投与) |

| 経過及び処置・転帰 | |
|------------------|---|
| 投与開始日 | キイトルーダ® 1コース目投与。 |
| 投与開始134日後(投与中止日) | キイトルーダ® 7コース目投与(最終投与)。 |
| 投与中止14日後(発現日) | 食思不振と微熱あり。 |
| 投与中止16日後 | 腹痛発現。 |
| 投与中止20日後 | 腹痛悪化し、救急要請されたが、明らかな所見なく、経過観察。 |
| 投与中止21日後 | 腹痛悪化にて入院。胸部腹部造影CTにて食道から胃、十二指腸、空腸にかけて広範囲に壁肥厚及び浮腫の所見を認めた。 注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(80mg×1回/日)で治療開始。絶食補液にて加療。 身体所見として、体温上昇(37.7度)及び臍部周囲の圧痛が認められた。下痢はなかった。血液検査により白血球数増加(好中球優位)及びCRP増加が認められた。 |
| 投与中止24日後 | 待機的に上部消化管内視鏡検査をしたところ、食道潰瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の所見を認めた。胃の上部にびらん及び、幽門輪付近に斑状発赤が認められた。十二指腸全体に小さな潰瘍及び発赤が散在していた。また、食道の生検で、上皮のびらん及び上皮下のリンパ球浸潤が認められた。胃及び十二指腸の生検で、粘膜固有層にリンパ球優位の浸潤が認められ、異型上皮はわずかであった。胃の生検で好酸球浸潤、ヘリコバクター・ピロリ感染、及びサイトメガロウイルス感染を示す組織学的所見は認められなかった。いずれも内視鏡所見では非特異的な所見であり、生検の病理所見では炎症細胞の浸潤を伴う潰瘍病変として了解可能な病変を認めた。 |
| 投与中止27日後 | 注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(60mg×1回/日)に減量。 |
| 投与中止32日後 | 上部消化管内視鏡検査を再検。改善を確認。 |
| 投与中止35日後 | CTを再検。改善を確認。注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(40mg×1回/日)に減量。 |
| 投与中止39日後 | 注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(20mg×1回/日)に減量。 |
| 投与中止42日後 | 退院。 |
| 投与中止43日後 | プレドニゾロン10mg内服に変更。 |
| 投与中止49日後 | 再診。再診時の採血データでCRP:5.36mg/dLと上昇あり、レボフロキサシン水和物内服を追加。 |
| 投与中止53日後 | 再診。採血実施。自覚症状は改善したため、食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、小腸炎は軽快と判断。CT検査は未実施。 レボフロキサシン水和物、プレドニゾロン内服ともに投与終了。 |

● 掲載薬剤の詳細については各添付文書をご参照ください。

参考文献

1) 使用上の注意改訂のお知らせ

症例④：硬化性胆管炎

国内市販後において、本剤との因果関係が否定できない硬化性胆管炎を発現した症例の経過¹⁾をご紹介します。

本剤による肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎が発現した際には、適正使用ガイドの「肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎」の項に掲載の「臨床症状・検査所見」及び「対処法」をご参照ください。

| | | | |
|-------|-----------------------------------|-------|----------------|
| 副作用名 | 硬化性胆管炎(Grade 4) (報告された副作用:胆管炎) | 原疾患 | 非小細胞肺癌(肺扁平上皮癌) |
| 年齢・性別 | 80歳代・女性 | 用法・用量 | 200mg(3週間間隔投与) |
| 合併症 | 慢性腎障害 | | |

| 経過及び処置・転帰 | |
|-------------------|---|
| 投与開始日 | 前化学療法歴なし。キイトルーダ [®] 200mg 投与開始。 |
| 投与中止日 | キイトルーダ [®] 3サイクル目投与(最終投与)。 |
| 投与中止14日後 (発現日) | 定期受診時に背部痛の訴えあり。血液検査でALP、 γ -GTP高値あり、消化器科にコンサルトとした。腹部エコーで肝内胆管拡張を認め、レボフロキサシン水和物が処方され帰宅した。 |
| 投与中止17日後 | 炎症反応上昇、AST、ALT、ALP、 γ -GTP増悪あり、消化器科に入院。禁食、補液、セフォゾプラン塩酸塩を投与開始した。 |
| 投与中止19日後 | 上部消化管内視鏡、内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography)を施行した。胆・膵管拡張あるもsmooth、腫瘍なし。 |
| 投与中止20日後 | 炎症反応改善傾向あり、経口摂取を開始した。 |
| 投与中止24日後 | 肝胆道系酵素の上昇あり。ウルソデオキシコール酸の内服を開始した。 |
| 投与中止26日後 | ALP、 γ -GTP上昇あり、ERCP施行し、びまん性の狭窄・硬化像を認め、硬化性胆管炎に矛盾しない所見であった。胆汁の細胞診ではClassII、肝転移なし。胆石なし。胆管壁の生検は未実施。右肝管に内視鏡的経鼻胆管ドレナージ(ENBD: endoscopic nasobiliary drainage)留置とした。その後は緩やかに肝胆道系酵素の改善を認めた。 |
| 投与中止31日後 | 抗核抗体、IgE、IgG4陰性。炎症反応改善傾向。 |
| 投与中止35日後 | 免疫関連有害事象と考え、メチルプレドニゾロン500mg/日を開始した。 |
| 投与中止36日後 | 朝から呼吸状態増悪あり、動脈血ガス分析で呼吸性アシドーシス、CO ₂ ナルコーシスによる意識障害あり。非侵襲的換気療法(NPPV: noninvasive positive pressure ventilation)で対処困難、バッグバルブマスクで対処を行ったが改善得られず、死亡した。COPD急性増悪による呼吸不全の診断。死亡時、胆管炎は未回復。 |

● 掲載薬剤の詳細については各添付文書をご参照ください。

検査値

臨床検査値

| 検査項目名 (単位) | 投与前 | 投与中止 14日後 | 投与中止 17日後 | 投与中止 20日後 | 投与中止 24日後 | 投与中止 26日後 | 投与中止 31日後 | 投与中止 35日後 |
|--------------------|-----|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| ALP(U/L) | — | 1,693 | 2,545 | 1,640 | 3,712 | 3,880 | 4,716 | 3,619 |
| γ -GTP(U/L) | — | 603 | 934 | 672 | — | 1,370 | 1,378 | 1,099 |
| AST(U/L) | 17 | 201 | 405 | 53 | — | 313 | 112 | 149 |
| ALT(U/L) | 6 | 230 | 374 | 121 | — | 241 | 130 | 89 |
| T-Bil(mg/dL) | — | 0.6 | 1.2 | 0.4 | 1.4 | 1.2 | 2.2 | 0.9 |
| D-Bil(mg/dL) | — | — | 0.6 | — | 0.9 | 0.7 | 1.4 | 0.5 |
| WBC(/ μ L) | — | 11,200 | 11,200 | 6,500 | — | 11,000 | 7,600 | 6,900 |
| CRP(mg/dL) | — | 11.43 | 19.74 | 7.92 | 8.77 | 7.97 | 7.90 | 3.32 |

自己免疫関連検査(投与中止31日後)

| IgG4 (TIA) | IgE (RIST) | 抗核抗体 (ANA) | PR-3 ANCA | MPO-ANCA | 抗ミトコンドリア M2抗体 |
|---------------|---------------|---------------|-------------|------------|------------------|
| 36.8 mg/dL | 22 IU/mL | 40倍未満 | 1.0 U/mL 未満 | 1.0 U/mL未満 | 1.5未満 |

参考文献

1) 使用上の注意改訂のお知らせ

症例⑤：内分泌障害（下垂体炎）

国内臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない下垂体炎及び続発性副腎機能不全を発現した症例の経過¹⁾をご紹介します。

本剤による内分泌障害が発現した際には、適正使用ガイドの「内分泌障害」の項に掲載の「臨床症状・検査所見」及び「対処法」をご参照ください。

本症例におけるキイトルーダ[®]の用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

| | | | |
|-------|----------------------|-------|-----------------|
| 副作用名 | 下垂体炎(Grade 3) | 原疾患 | 悪性黒色腫 |
| 年齢・性別 | 50歳代・男性 | 用法・用量 | 2mg/kg(3週間間隔投与) |
| 合併症 | うつ病、肺塞栓症、口内炎、高血圧及び痔核 | | |

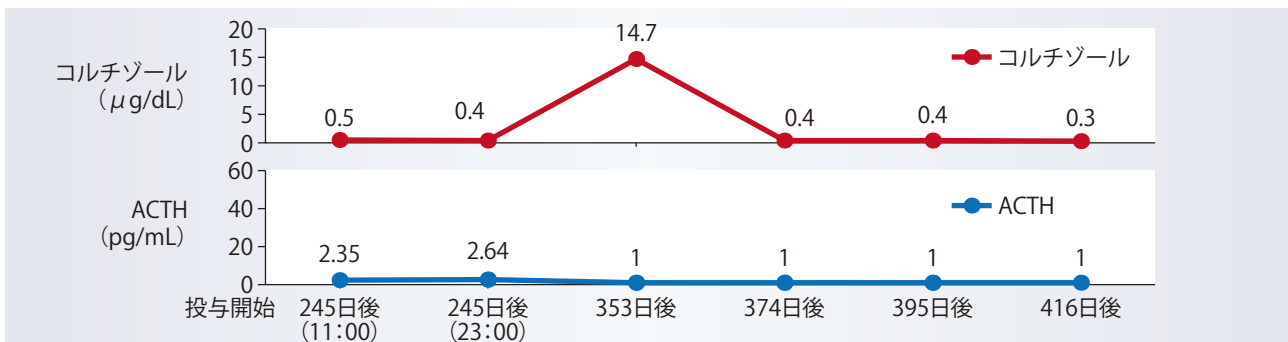
| 経過及び処置・転帰 | | | |
|----------------|---|-----------|---|
| 投与開始日 | キイトルーダ [®] 2mg/kg(3週間間隔)投与開始。 | | |
| 投与開始224日後(発現日) | 下垂体炎(Grade 3)が発現。同日、食欲不振と疲労も発現。 | 投与開始248日後 | 下垂体MRIは正常。ACTH負荷試験の結果から、原発性副腎機能不全は除外。同日以降、下垂体炎(Grade 3)の治療としてヒドロコルチゾン10mg/日及びプレドニゾン40mg/日の投与開始。 |
| 投与開始225日後 | 上部消化管内視鏡検査を実施したが、所見なし。 | 投与開始253日後 | 下垂体炎のGradeは1に改善。 |
| 投与開始233日後 | 食欲不振と疲労が継続。 | 投与開始256日後 | プレドニゾンを30mg/日に減量。 |
| 投与開始234日後 | 病院を受診も所見なし。 | 投与開始263日後 | プレドニゾンを20mg/日に減量。 |
| 投与開始238日後 | 食欲不振と疲労が継続。 | 投与開始267日後 | 下垂体炎(Grade 3)は回復しつつあり。退院。 |
| 投与開始241日後 | 下垂体炎が悪化し入院。 | 投与開始269日後 | プレドニゾンを10mg/日に減量。 |
| 投与開始242日後 | 下部消化管内視鏡検査を実施したが所見なし。 | 投与開始300日後 | プレドニゾンを5mg/日に減量。 |
| 投与開始245日後 | 臨床検査結果から副腎機能不全と下垂体炎が疑われた。 コルチゾール：0.5µg/dL、 ACTH：2.35pg/mL(11:00) コルチゾール：0.4µg/dL、 ACTH：2.64pg/mL(23:00) | 投与開始308日後 | プレドニゾンの投与を中止。 |
| 投与開始247日後 | ACTH：1.74pg/mL。 | 投与開始353日後 | コルチゾール：14.7µg/dL、 ACTH：1pg/mL。 |
| | | 投与開始374日後 | コルチゾール：0.4µg/dL、 ACTH：1pg/mL。 |
| | | 投与開始465日後 | 下垂体炎(Grade 3)の転帰は未回復。 |

ACTH：副腎皮質刺激ホルモン

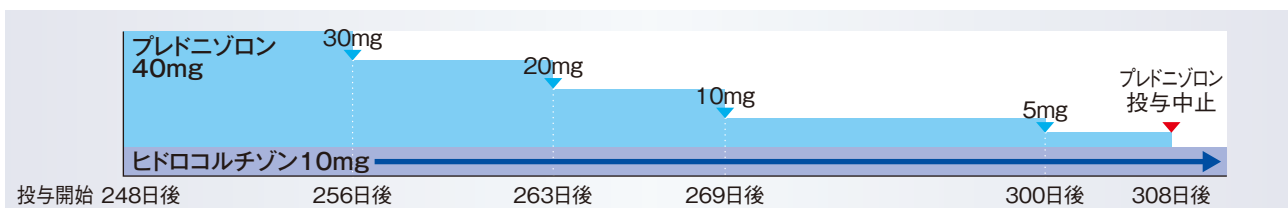
● 掲載薬剤の詳細については各添付文書をご参照ください。

検査値

コルチゾール及びACTHの推移(コルチゾール基準値：4.0～19.3µg/dL[午前8～10時]
ACTH基準値：7.2～63.3pg/mL[早朝安静時])



副腎皮質ホルモン剤投与状況



参考文献

1) 社内資料:国内第I相試験(KEYNOTE-041試験)

6. 用法及び用量(抜粋)

<悪性黒色腫>

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

症例⑥：1型糖尿病

国内臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない1型糖尿病を発現した症例の経過¹⁾をご紹介します。

本剤による1型糖尿病が発現した際には、適正使用ガイドの「1型糖尿病」の項に掲載の「臨床症状・検査所見」及び「対処法」をご参照ください。

本症例におけるキイトルーダ[®]の用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

| | | | |
|-------|-----------------|-------|------------------|
| 副作用名 | 1型糖尿病 (Grade 4) | 原疾患 | 悪性黒色腫 |
| 年齢・性別 | 40歳代・男性 | 用法・用量 | 2mg/kg (3週間間隔投与) |
| 合併症 | なし | | |

| 経過及び処置・転帰 | |
|-------------------|--|
| 投与開始日 | キイトルーダ [®] 2mg/kg (3週間間隔) 投与開始。 |
| 投与開始399日後 (投与中止日) | キイトルーダ [®] の最終投与。 |
| 投与中止6日後 (発現日) | 1型糖尿病 (Grade 4) を発現。同日、被験者は意識障害を呈し、近医に救急搬送。血糖値は1,063mg/dL。糖尿病ケトアシドーシスと診断され、インスリン投与を開始した。 |
| 投与中止20日後 | インスリンの定期投与により血糖値の推移が安定したため、近医を退院。 |
| 日付不明 | 近医での検査において、GAD抗体は陰性。 |

● 掲載薬剤の詳細については各添付文書をご参照ください。

検査値

血糖値等の推移

| 検査項目名 | 単位 | 投与開始日 | 投与開始 399日後 (投与中止日) | 投与中止 6日後 (発現日) | 投与中止 28日後 | 投与中止 42日後 |
|-------|-------|-------|--------------------------|----------------------|--------------|--------------|
| 血糖値 | mg/dL | 89 | 244 | 1,063 | 146 | 66 |
| HbA1c | % | — | — | 7.5 | 8.2 | — |
| Na | mEq/L | 140 | 135 | 121 | 139 | 142 |
| K | mEq/L | 4.2 | 4.3 | 7.4 | 4.7 | 4.1 |
| Cl | mEq/L | 104 | 101 | 90 | 102 | 107 |

その他の検査値 (投与中止28日後)

| 血中Cペプチド | グリコアルブミン | ZnT8抗体 | インスリン抗体 | ICA抗体 | IA-2抗体 |
|----------|----------|--------|---------|-------|--------|
| 0.1ng/mL | 23.8% | 10.0未満 | 0.4未満 | 陰性 | 0.4未満 |

参考文献

1) 社内資料:国内第I相試験 (KEYNOTE-041試験)

6. 用法及び用量 (抜粋)

<悪性黒色腫>

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

症例⑦：腎機能障害

国内市販後において、本剤との因果関係が否定できない腎機能障害を発現した症例の経過¹⁾をご紹介します。

本剤による腎機能障害が発現した際には、適正使用ガイドの「腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）」の項に掲載の「臨床症状・検査所見」及び「対処法」をご参照ください。

| | | | |
|-------|---------------------------------|-------|-----------------------|
| 副作用名 | 半月体形成を伴うメサンギウム増殖性糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎 | 原疾患 | 非小細胞肺癌（腺癌、リンパ節転移、骨転移） |
| 年齢・性別 | 50歳代・男性 | 用法・用量 | 200mg（3週間間隔投与） |
| 前治療歴 | 化学療法（カルボプラチン、パクリタキセル）、右肺下葉切除 | | |
| 併用薬 | ゾレドロン酸水和物 | | |

| 経過及び処置・転帰 | |
|--------------------|---|
| 投与開始日 | 2次治療としてキイトルーダ® 1コース目投与開始。 同時期にゾレドロン酸水和物開始。 |
| 投与中止日 | キイトルーダ® 8コース目投与（最終投与）。 |
| 投与中止10日後 | 甲状腺機能低下症発現のため、以降本剤投与中止。 同時期より尿蛋白、尿潜血と尿所見の増悪を認めた。 |
| 投与中止114日後 | ゾレドロン酸水和物を投与中止。 |
| 投与中止126日後 | 血清クレアチニンが2.31mg/dLまで上昇し、尿蛋白、血尿もあり、腎炎を疑う所見が出ていたため腎臓・膠原病内科に紹介受診。 |
| 投与中止135日後 （発現日） | 腎生検施行し、半月体形成を伴うメサンギウム増殖性糸球体腎炎と尿細管間質性腎炎と診断。 <腎生検光顕診断> #1. IgA glomerulonephritis, H-grade I(A/C), Oxford M1E1S0T1-C1 #2. Chronic tubulointerstitial nephritis #3. Arteriosclerosis, mild |
| 投与中止168日後 | 肺癌の脳転移、脳浮腫が見つかり、腎炎と脳転移・脳浮腫に対してデキサメタゾン（点滴静注）6.6mg/日（プレドニゾン44mg相当）を開始。 |
| 投与中止170日後 | デキサメタゾン（点滴静注）13.2mg/日（プレドニゾン88mg相当）へ増量。 |
| 投与中止176日後 | デキサメタゾン（点滴静注）6.6mg/日（プレドニゾン44mg相当）へ減量。 |
| 投与中止190日後 | プレドニゾン（内服）30mgを開始。 |
| 投与中止204日後 | プレドニゾン（内服）25mgに減量。アルファカルシドール0.25μg（内服）投与開始。 |
| 投与中止218日後 | プレドニゾン（内服）20mgに減量。 |
| 投与中止246日後 | プレドニゾン（内服）17.5mgに減量。 |
| 投与中止288日後 | プレドニゾン（内服）15mgから12.5mgに減量。 |
| 投与中止309日後 | プレドニゾン（内服）10mgに減量。 |
| 投与中止323日後 | 尿素窒素、尿蛋白の改善、血清クレアチニンは1.65mg/dLと軽度の改善はみられるものの、腎機能障害は残存していた。 |
| 投与中止484日後 | 半月体形成を伴うメサンギウム増殖性糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎は軽快。 |

● 掲載薬剤の詳細については各添付文書をご参照ください。

病理組織所見

メサンギウム増殖性腎炎の像で、IgAおよびC3に有意のメサンギウム沈着を伴っていることからIgA腎症と診断。一部に半月体の形成を伴っており、組織活動性は高い。また、尿細管間質性腎炎の像を示しており、本剤の関与として矛盾しない。炎症性細胞浸潤もみられるが、尿細管萎縮や間質線維化も目立ち、慢性化している。

| | |
|----------------|--|
| 光学顕微鏡所見 | <p>検体は針生検標本3本で、皮質：髄質=9：1</p> <p><糸球体> 糸球体は38個採取され、全節性硬化はみられない。 糸球体のうち4個に虚脱がみられる。13個に軽度から中等度のメサンギウム細胞増殖と基質増加を認め、うち3個に管内増殖を伴っている。4個に半月体(細胞性2個、線維細胞性1個、線維性1個)の形成を認める。フィブリノイド壊死は明らかでない。1個に癒着が見られるが、分節性硬化はみられない。1個にparamesangial depositを認める。基底膜に篆刻やスパイクは明らかでない。</p> <p><尿細管間質> 尿細管間質障害は全体の30%程度でびまん性の分布である。同部位にはリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤と萎縮尿細管、間質線維化がみられる。軽度の尿細管炎を伴っている。肉芽腫やCa沈着は明らかでない。Tamm-Horsfall蛋白の間質への漏出を一部に認める。</p> <p><血管> 小葉間動脈では軽度の線維性内膜肥厚がみられる。細動脈は概ね保たれている。血管炎は明らかでない。</p> |
| 免疫染色所見 (蛍光) | <p>糸球体は5個採取されている</p> <p>IgG±; IgA 1+, mesangial; IgM 1+, mesangial C3 2+, mesangial; C1q-; Fib 1+, mesangial</p> |

検査値

| | 投与前 | 投与中止 10日後 | 投与中止 42日後 | 投与中止 66日後 | 投与中止 87日後 | 投与中止 126日後 | 投与中止 135日後 (発現日) | 投与中止 150日後 | 投与中止 218日後 | 投与中止 323日後 |
|-------------------------|------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|------------------------|---------------|---------------|---------------|
| 血清 クレアチニン (mg/dL) | 0.63 | 0.7 | 0.91 | 1.10 | 1.92 | 2.31 | 2.32 | 2.52 (最高値) | 1.58 | 1.65 |
| 尿素窒素 (mg/dL) | 14.3 | — | 9.9 | 9.0 | 18.9 | 29.1 | 21.8 | 20.7 | 39.2 | 16.3 |
| 尿蛋白 | — | (2+)-(3+) | — | — | — | 1.26g/gCr | 0.5g/gCr | — | — | 0.08g/gCr |
| 尿潜血 | — | (2+)-(3+) | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 尿中beta2- MG(μg/L) | — | — | — | — | — | 1520 | 869 | — | — | — |

参考文献

1) 使用上の注意改訂のお知らせ

症例⑧：心筋炎

海外において、本剤との因果関係が否定できない心筋炎を発現した症例の経過¹⁾をご紹介します。

本剤による心筋炎が発現した際には、適正使用ガイドの「心筋炎」の項に掲載の「臨床症状・検査所見」及び「対処法」をご参照ください。

本症例におけるキイトルーダ®の用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

| | | | |
|-------|--|-------|-----------------|
| 副作用名 | 心筋炎(Grade 3) | 原疾患 | 悪性黒色腫 |
| 年齢・性別 | 70歳代・女性 | 用法・用量 | 2mg/kg(3週間間隔投与) |
| 既往歴 | 心疾患の既往なし | | |
| 対処法 | プレドニゾン 2mg/kg(国内未承認)、カンデサルタン、ビソプロロール、スピロラクソン、トラセミド | | |

| 経過 | 臨床症状 | 血液生化学検査 | 心電図・心エコー図 | その他 |
|-------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| 診断時 (5サイクル投与後) | 呼吸困難(NYHA IV) 頸静脈怒張、ラ音、 下肢浮腫 | BNP 928 ng/L 高感度トロポニンT 0.63µg/L | 二段脈 左室駆出率30% | ウイルス感染(-) CD8陽性T細胞の浸潤(+) |
| 対処開始から 2週間後 | NYHA II | BNP 154 ng/L 高感度トロポニンT 0.075µg/L | 心電図所見正常 左室駆出率52% | |

NYHA:New York Heart Association Stage, BNP:脳性ナトリウム利尿ペプチド

●掲載薬剤の詳細については各添付文書をご参照ください。

参考文献

1) Laubli H. et al.: *J Immunother Cancer*. 3: 11, 2015

6. 用法及び用量(抜粋)

<悪性黒色腫>

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

症例⑨：重篤な血液障害(免疫性血小板減少症)

海外において、本剤との因果関係が否定できない免疫性血小板減少症を発現した症例の経過¹⁾をご紹介します。

本剤による重篤な血液障害が発現した際には、適正使用ガイドの「重篤な血液障害」の項に掲載の「臨床症状・検査所見」及び「対処法」をご参照ください。

本症例におけるキイトルーダ[®]の用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

| | | | |
|-------|--|-----|--------|
| 副作用名 | 免疫性血小板減少症 | 原疾患 | 悪性黒色腫 |
| 年齢・性別 | 30歳代・男性 | 用量 | 2mg/kg |
| 対処法 | 血小板輸血：無効 メチルプレドニゾン(静注)、免疫グロブリン* (静注, 2g/kg) | | |

| 経過 | 臨床症状 | 末梢血液検査 | 骨髄検査 | その他 |
|-----------------------|---|--|----------------------------|--|
| 診断時 (初回投与 3週間後) | 肉眼的血尿 口腔内出血性嚢胞 四肢の紫斑 | ヘモグロビン：ベースライン時から2g/dL 低下 血小板：100/mm ³ 破碎赤血球(－) プロトロンビン時間及びフィブリノーゲン： 正常 | 巨核球数増加 異形成(－) 骨転移(－) | ウイルス感染は否定 以下の検査項目は陰性 ・抗核抗体 ・抗リン脂質抗体 ・HIV抗体 ・HCV抗体 |
| 対処後 | <ul style="list-style-type: none"> 血小板輸血は無効。 メチルプレドニゾン(静注)3回及び免疫グロブリン*(静注, 2g/kg)2回の投与により、血小板数及び出血症状は改善。 経口ステロイドによる維持療法(1mg/kg/日)を4週間継続した後、漸減し8週後に退院。 血小板数は正常化し、再発なし。 | | | |

●掲載薬剤の詳細については各添付文書をご参照ください。

*免疫グロブリンは、キイトルーダ[®]投与後に発現した血液障害の対処法として海外ガイドライン²⁾に記載されていますが、有効性は確立されておらず、保険未収載です。

参考文献

1) Le Roy A. et al.: *Eur J Cancer*. 54: 172, 2016

2) Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol*. 36: 1714, 2018

*主な免疫グロブリン(静注)製剤[献血ヴェノグロブリンIH5%・10%静注、献血グロベニン-I静注用]の効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

低並びに無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用、特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)、川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)、多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)、全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)、天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)、血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り)、水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)、ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症(ステロイド剤の効果不十分な場合)

6. 用法及び用量(抜粋)

<悪性黒色腫>

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

症例⑩：重篤な血液障害(溶血性貧血・赤芽球癆)

海外において、本剤との因果関係が否定できない溶血性貧血及び赤芽球癆を発現した症例の経過¹⁾をご紹介します。

本剤による重篤な血液障害が発現した際には、適正使用ガイドの「重篤な血液障害」の項に掲載の「臨床症状・検査所見」及び「対処法」をご参照ください。

| | | | |
|-------|---|-------|-------|
| 副作用名 | 溶血性貧血、赤芽球癆 | 原疾患 | 悪性黒色腫 |
| 年齢・性別 | 50歳代・女性 | 用法・用量 | 不明 |
| 既往歴 | 自己免疫性肝炎(抗CTLA-4抗体治療時) | | |
| 対処法 | プレドニゾン(国内未承認)、免疫グロブリン [*] (静注) | | |

| 経過 | | | |
|-------------------------|---|---|---|
| キイトルーダ [®] 投与後 | <ul style="list-style-type: none"> ・3サイクル投与後、急性貧血が発現。自己免疫性溶血性貧血と診断し、プレドニゾンの投与を開始。 ・網赤血球数の減少及び骨髓生検の結果から赤芽球癆の合併と診断。 ・自己免疫性溶血性貧血と赤芽球癆に対しプレドニゾンが奏効し、漸減開始。 ・6週を超えてプレドニゾンを20mg/日まで減量した時点で、赤芽球癆が再燃。 ・免疫グロブリン[*]の静注を実施。 ・治療開始から8週時点でヘモグロビン値及び網赤血球数が施設基準値に回復。 ・疾患進行(肝転移の発現)。 | | |
| 診断時 (3サイクル投与後) | 末梢血液検査 検査値[施設基準値] | 抗体検査 | 骨髓生検 |
| | ヘモグロビン(g/dL):6.3 [11.5-14.5] ベースライン時のヘモグロビン値:12.5g/dL 間接ビリルビン(mg/dL):1.8 [0.2-0.7] ハプトグロビン(mg/dL):<8 [34-200] LDH(U/L):1,266 [100-250] 網赤血球(%):0.1 [0.8-2.5] 赤血球の大小不同あり、多染性なし 白血球数及び血小板数:正常範囲内 | 直接クームス試験:温式抗体陽性(IgG及び抗ヒトグロブリンは検出したが、抗C3bは検出されず) パルボウイルスB19 IgG及びIgM:陰性 | 成熟障害を伴う顕著な赤血球形成不全 CD71染色:erythroid islandの低形成 CD3染色:陽性細胞多数 CD20染色:陽性細胞ごく少数 |

● 掲載薬剤の詳細については各添付文書をご参照ください。

*免疫グロブリンは、キイトルーダ[®]投与後に発現した血液障害の対処法として海外ガイドライン²⁾に記載されていますが、有効性は確立されておらず、保険未収載です。

参考文献

1) Nair R. et al.: *N Engl J Med.* 374: 1096, 2016

2) Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Brahmer JR. et al.: *J Clin Oncol.* 36: 1714, 2018

*主な免疫グロブリン(静注)製剤[献血ヴェノグロブリンIH5%・10%静注、献血グロベニン-I静注用]の効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

低並びに無ガンマグロブリン血症、重症感染症における抗生物質との併用、特発性血小板減少性紫斑病(他剤が無効で、著明な出血傾向があり、外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合)、川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)、多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限り)、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)、全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限り)、天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)、血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制(ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず、発症を繰り返す場合に限り)、水疱性類天疱瘡(ステロイド剤の効果不十分な場合)、ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作、スティープンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症(ステロイド剤の効果不十分な場合)

6. 用法及び用量(抜粋)

<悪性黒色腫>

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

症例⑪：血球貪食症候群

国内市販後において、本剤との因果関係が否定できない血球貪食症候群が発現した症例の経過¹⁾をご紹介します。

本剤による血球貪食症候群が発現した際には、適正使用ガイドの「血球貪食症候群」の項に掲載の「臨床症状・検査所見」及び「対処法」をご参照ください。

| | | | |
|-------|-------------------------|-------|----------------|
| 副作用名 | 血球貪食症候群 | 原疾患 | 非小細胞肺癌 |
| 年齢・性別 | 70歳代・男性 | 用法・用量 | 200mg(3週間間隔投与) |
| 合併症 | 縦隔リンパ節転移、高血圧、自己免疫性溶血性貧血 | | |
| 併用薬 | スルファメトキサゾール・トリメプリーム | | |

| 経過及び処置・転帰 | |
|-------------------|---|
| 本剤投与前 | ベースとして自己免疫性溶血性貧血があったと考えられる。 |
| 投与開始日 (投与中止日) | 前化学療法歴なし。キイトルーダ [®] 投与開始(最終投与) |
| 投与中止9日後 | 急激な貧血の進行とビリルビン上昇を認め、直接クームス試験、寒冷凝集素反応陽性であったことから、自己免疫性溶血性貧血と診断。 |
| 投与中止23日後 (発現日) | 高熱、黄疸、倦怠感で搬送。炎症反応上昇。凝固亢進、褐色尿(+)、敗血症として入院し、セフェピム塩酸塩水和物、ミノサイクリン塩酸塩開始。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(ステロイドパルス療法)1g/day静脈点滴投与(3日間) LDH: 1,533U/L、フェリチン: 35,400ng/mL |
| 投与中止27日後 | プレドニゾロン50mg/dayに減量 |
| 投与中止29日後 | 骨髄検査では血球を貪食した組織球の浸潤を認めた。LDHとフェリチンが高値であり、骨髄検査結果から、血球貪食症候群と診断。 |
| 投与中止30日後 | DICと判断し、膵酵素も上昇していたため、ガベキサートメシル酸塩を投与。 |
| 投与中止31日後 | ガベキサートメシル酸塩、抗生剤を中止。 |
| 投与中止33日後 | 血液検査で全ての項目のピークアウトを認める。 |
| 投与中止45日後 | プレドニゾロン40mg/dayに減量。 |
| 投与中止52日後 | プレドニゾロン30mg/dayに減量。 |
| 投与中止59日後 | プレドニゾロン20mg/dayに減量。 |
| 投与中止97日後 | 血球貪食症候群は軽快し、退院。 |

●掲載薬剤の詳細については各添付文書をご参照ください。

検査値

| 検査項目名(単位) | 投与前 | 投与中止 9日後 | 投与中止 23日後 | 投与中止 30日後 | 投与中止 52日後 | 投与中止 65日後 |
|----------------------------------|-----|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| ビリルビン(mg/dL) | — | 4以上 | 3.8 | 1.3 | 0.5 | 0.4 |
| ヘモグロビン(g/dL) | — | 7以下 | 8.2 | 8.5 | 8.4 | 8.5 |
| 白血球($\times 10^3/\mu\text{L}$) | — | — | 15.2 | 24.3 | 8.0 | 6.0 |
| 血小板($\times 10^3/\mu\text{L}$) | — | — | 254 | 329 | 204 | 173 |
| LDH(U/L) | — | — | 1,533 | 7,685 | 255 | 204 |
| フェリチン(ng/mL) | — | — | 35,400 | — | — | 183 |
| IL-2R(U/mL) | — | — | 4,325 | — | — | 1,217 |
| FDP($\mu\text{g/mL}$) | — | — | 59.3 | >120 | 2.5 | — |
| D-dimer(ng/mL) | — | — | 5.28 | >100 | 0.9 | — |
| TG(mg/dL) | — | — | 93 | — | — | — |
| 抗核抗体 | — | 40倍 | 40倍 | — | — | — |

参考文献

1) 使用上の注意改訂のお知らせ

症例⑫：ぶどう膜炎

国内臨床試験において、本剤との因果関係が否定できないぶどう膜炎を発現した症例の経過¹⁾をご紹介します。

本剤によるぶどう膜炎が発現した際には、適正使用ガイドの「ぶどう膜炎」の項に掲載の「臨床症状」及び「対処法」をご参照ください。

本症例におけるキイトルーダ®の用法及び用量は、現在承認されている用法及び用量と異なります。

| | | | |
|-------|--|-------|------------------|
| 副作用名 | ぶどう膜炎：両眼(Grade 2) | 原疾患 | 非小細胞肺癌 |
| 年齢・性別 | 60歳代・男性 | 用法・用量 | 10mg/kg(3週間間隔投与) |
| 合併症 | 関節痛、皮膚乾燥、脂肪肝、腰痛、倦怠感、爪囲炎、歯周病、胆嚢ポリープ、 ざ瘡様皮疹及び食道裂孔ヘルニア | | |

| 経過及び処置・転帰 | |
|----------------------|--|
| 投与開始日 | キイトルーダ®(10mg/kg、3週間間隔)投与開始。 |
| 投与開始42日後 (発現日) | 霧視、視力低下を訴え、ぶどう膜炎が発現(事後評価：Grade 1)。 |
| 投与開始65日後 | ぶどう膜炎(Grade 2)と診断。フェニレフリン塩酸塩・トロピカミド点眼剤及びベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・ネオマイシン硫酸塩点眼剤を投与開始。キイトルーダ®は継続。眼科医を定期受診し、症状は改善。 |
| 投与開始148日後 (投与中止日) | キイトルーダ®の最終投与。 |
| 投与中止22日後 | ぶどう膜炎(Grade 2)は未回復。 |
| 投与中止26日後 | 眼底検査、眼圧検査及び視力検査を実施。眼科検査では異常所見は認めず。 |
| 投与中止36日後 | フェニレフリン塩酸塩・トロピカミド点眼剤による治療終了。 |
| 投与中止55日後 | ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・ネオマイシン硫酸塩点眼剤による治療終了。ぶどう膜炎(Grade 2)は回復。 |
| 日付不明 | ステロイド剤使用による感染症予防としてスルファメトキサゾールナトリウムを投与。 |

●掲載薬剤の詳細については各添付文書をご参照ください。

参考文献

1)社内資料:国内第I相試験(KEYNOTE-025試験)

6. 用法及び用量(抜粋)

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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

症例⑬：サルコイドーシス

海外において、本剤との因果関係が否定できないサルコイドーシスを発現した症例のPET-CT検査の画像所見¹⁾をご紹介します。

本剤によるサルコイドーシスが発現した際には、適正使用ガイドの「サルコイドーシス」の項に掲載の「臨床症状・検査所見」をご参照ください。

| | | | |
|-------|-----------|-------|--|
| 副作用名 | 肺サルコイドーシス | 原疾患 | 非小細胞肺癌(腺癌) [術前補助療法] |
| 年齢・性別 | 70歳代・男性 | 用法・用量 | 本剤+カルボプラチン+ペメトレキセドナトリウム水和物(4サイクル) 本剤(2サイクル) |
| 合併症 | 高血圧 | | |

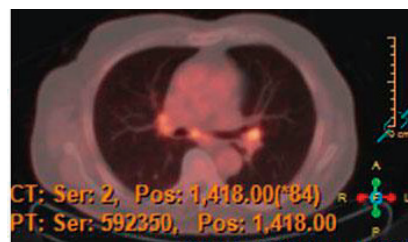
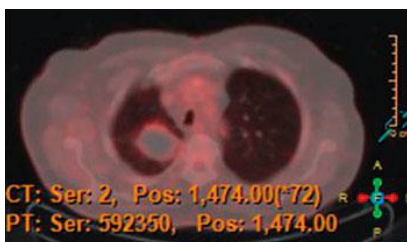
● 掲載薬剤の詳細については各添付文書をご参照ください。

本剤投与前



右肺尖部に壊死部を伴ったFDG集積陽性の腫瘍像を認める。遠隔転移なし。

本剤投与後



(左) 右肺尖部の腫瘍縮小とFDG集積の顕著な減少を認め、広範な壊死が示唆される。
(右) FDG集積陽性の縦隔リンパ節・両側肺門部リンパ節の腫大を認める。遠隔転移なし。
リンパ節生検の結果、腫瘍細胞が陰性の非乾酪性肉芽腫を確認。

参考文献

1) Fakhri G. et al.: *Case Rep Oncol.* 10: 1070, 2017

4. 効能又は効果(抜粋)

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

6. 用法及び用量(抜粋)

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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

キイトルーダ® 点滴静注 100mg

ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)製剤

KEYTRUDA®

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 (注意一医師等の処方箋により使用すること)

最適使用推進ガイドライン対象品目

| | |
|------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | 874291 |
| 承認年月 | 2016年9月 |
| 承認番号 | 22800AMX00696000 |
| 薬価収載 | 2017年2月 |
| 販売開始 | 2017年2月 |
| 国際誕生 | 2014年9月 |
| 効能追加 | 2020年8月 |

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

注1)本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。
注2)本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は106.25mg/4.25mLである。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
- がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- * ○ がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉

5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
* 5.3 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(TPS)について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

5.4 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

5.6 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
5.8 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)〉

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

5.10 結腸・直腸癌の場合、フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.11 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.13 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.14 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5.15 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
* 5.16 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
5.17 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

* 〈がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉

* 5.18 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
* 5.19 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
* 5.20 PD-L1発現率(CPS)について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

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

* 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉

* 通常、成人には、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

* アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

7.2 本剤の用法及び用量は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。

* 〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉

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

〈効能共通〉

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

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

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.3 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を定期的に行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7-11.1.9参照]

- 8.4 肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的(特にアキシチニブとの併用投与時は頻回)に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
- 8.5 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.10参照]
- 8.6 腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11参照]
- 8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.13参照]
- 8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.14参照]
- 8.9 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.15参照]
- 8.10 ぶどう膜炎(虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む)等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.1.3 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。[11.1.19参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患(4.1%)

[1.2、8.2、9.1.2参照]

* 11.1.2 大腸炎(1.8%)、小腸炎(0.1%)、重度の下痢(1.8%)

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

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

11.1.4 類天疱瘡(0.1%未満)

水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

* 11.1.5 神経障害

末梢性ニューロパシー(1.8%)、ギラン・バレー症候群(0.1%)等の神経障害があらわれることがある。

11.1.6 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

AST、ALT、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(11.1%)、肝炎(1.0%)、硬化性胆管炎(0.1%未満)があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.7 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(11.0%)、甲状腺機能亢進症(5.2%)、甲状腺炎(1.0%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.8 下垂体機能障害

下垂体炎(0.5%)、下垂体機能低下症(0.2%)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

* 11.1.9 副腎機能障害

副腎機能不全(0.5%)等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

* 11.1.10 1型糖尿病

1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.3%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5参照]

** 11.1.11 腎障害

腎不全(1.4%)、尿管間質性腎炎(0.2%)、糸球体腎炎(0.1%未満)等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.12 瘰癧(0.3%)

11.1.13 筋炎(0.2%)、横紋筋融解症(頻度不明)

[8.7参照]

11.1.14 重症筋無力症(0.1%)

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

11.1.15 心筋炎(0.1%)

[8.9参照]

11.1.16 脳炎(0.1%未満)、髄膜炎(0.1%)

11.1.17 重篤な血液障害

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

11.1.18 血球貪食症候群(頻度不明)

11.1.19 結核(頻度不明)

[9.1.4参照]

11.1.20 Infusion reaction(1.4%)

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

11.2 その他の副作用

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

注) [8.10参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。

14.1.2 バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。[20. 参照]

14.1.3 投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 必要量(4mL以内)をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1~10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2.2 希釈液は凍結させないこと。

14.2.3 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は2~8℃で合計24時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤は、インラインフィルター(0.2~5µm)を使用すること。

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.2 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。[14.1.2参照]

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

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

21.3 がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌患者を対象に実施中の2つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。

21.4 MSI-Highを有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

22. 包装

1バイアル(4mL)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

● 詳細は製品添付文書をご参照ください。● 「警告・禁忌」を含む製品添付文書の改訂には十分ご留意ください。

** 2021年1月改訂(第4版)
* 2020年8月改訂(第3版、効能変更、用量変更、用法変更)



製造販売元

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

■監修(五十音順)

キイトルーダ[®] 適正使用委員会

慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室

青木 大輔 先生

国立がん研究センター 中央病院 総合内科

大橋 健 先生

慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室

大家 基嗣 先生

神奈川県立がんセンター 呼吸器内科

加藤 晃史 先生

北海道大学大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 血液内科学教室

豊嶋 崇徳 先生

国立がん研究センター 東病院 頭頸部内科

田原 信 先生

筑波大学医学医療系 臨床医学域 腎泌尿器外科学

西山 博之 先生

愛知県がんセンター 薬物療法部 / 外来化学療法センター

室 圭 先生

国立がん研究センター 中央病院 皮膚腫瘍科

山崎 直也 先生

和歌山県立医科大学 内科学第三講座(呼吸器内科・腫瘍内科)

山本 信之 先生



製造販売元

MSD株式会社

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

2021年1月作成
KEY21PH3001