

－抗悪性腫瘍剤－

ヒト化抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体

キイトルーダ[®] 点滴静注 20mg

キイトルーダ[®] 点滴静注 100mg

KEYTRUDA[®] Injection 20mg, 100mg

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

使用成績調査
（結腸・直腸癌以外の MSI-High 固形癌）
安全性情報中間報告書

MSD株式会社

先生 各位

MSD 株式会社
製造販売後調査等管理責任者
前川 慎一郎

謹啓

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

このたび、「キイトルーダ[®]点滴静注20mg[†]/100mg [一般名:ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)]の結腸・直腸癌以外の MSI-High 固形癌に対する製造販売後調査(以下「本調査」)の調査開始日である2018年12月21日から2020年9月3日までに収集された調査結果に基づく安全性情報の中間報告書を作成いたしましたので、ご報告申し上げます。

なお、本調査は現在も実施中であり、本報告書に記載している副作用情報には、2020年9月3日時点で追加情報のご提供をお願いしている症例も含まれます。それによっては結果が変わる可能性があることをお含みおきくださいますようお願い申し上げます。

また、本調査での有効性の情報については、現時点で収集症例数に限りがあることから報告の対象外としておりますが、最終報告では有効性情報についてもご報告をさせていただきたいと考えております。最終結果につきましては、調査終了(2022年6月調査終了予定)次第、可能な限り早期にご報告させていただく予定にしております。

今回の結果に基づく添付文書の変更等の新たな安全対策の実施は予定しておりません。今後とも本剤の使用に際しましては、添付文書、適正使用ガイド等をご参照の上、適正にご使用いただきますようお願い申し上げます。

[†] 調査開始時点で販売していた規格であり、現在は販売されていません

謹白

目次

1	使用成績調査の概要.....	1
2	症例構成.....	2
3	登録状況.....	3
4	全症例の患者背景及び安全性情報.....	4
4.1	全体の患者背景.....	4
4.2	投与期間.....	5
4.3	投与状況.....	5
4.4	安全性検討事項の副作用発現状況（全体）.....	5
4.5	重篤な副作用の発現状況.....	7
4.6	参考.....	7
5	主要癌腫（子宮内膜癌）の患者背景及び安全性情報.....	9
5.1	子宮内膜癌の患者背景.....	9
5.2	投与期間.....	9
5.3	投与状況.....	10
5.4	安全性検討事項の副作用発現状況（子宮内膜癌）.....	11
6	まとめ.....	12

本報告書をご参照いただく際の留意事項

- 1) 本報告書に記載されている結果は公表に関する許諾を得られた施設の症例を対象としております。
- 2) 解析対象症例には、追加情報のご提供をお願いしている調査中の症例も含まれます。今後の追加情報により、副作用名や重篤性を含めて、解析結果が変わる可能性があります。
- 3) 同一症例で複数の副作用を発現している症例もありますが、同一症例で異なる複数の副作用を発現している症例ではそれぞれの副作用で1件としてカウント、同一症例で同一の副作用が複数発現している症例は1件としてカウントしております。
- 4) 報告書中の副作用名は、ご報告いただいた副作用名を ICH 国際医薬用語集（MedDRA/J version 23.0）の基本語（PT）に読み替えて集計しております。
- 5) 実臨床での治療情報を収集したものであるため、対象患者毎に治療経過が異なります。

1 使用成績調査の概要

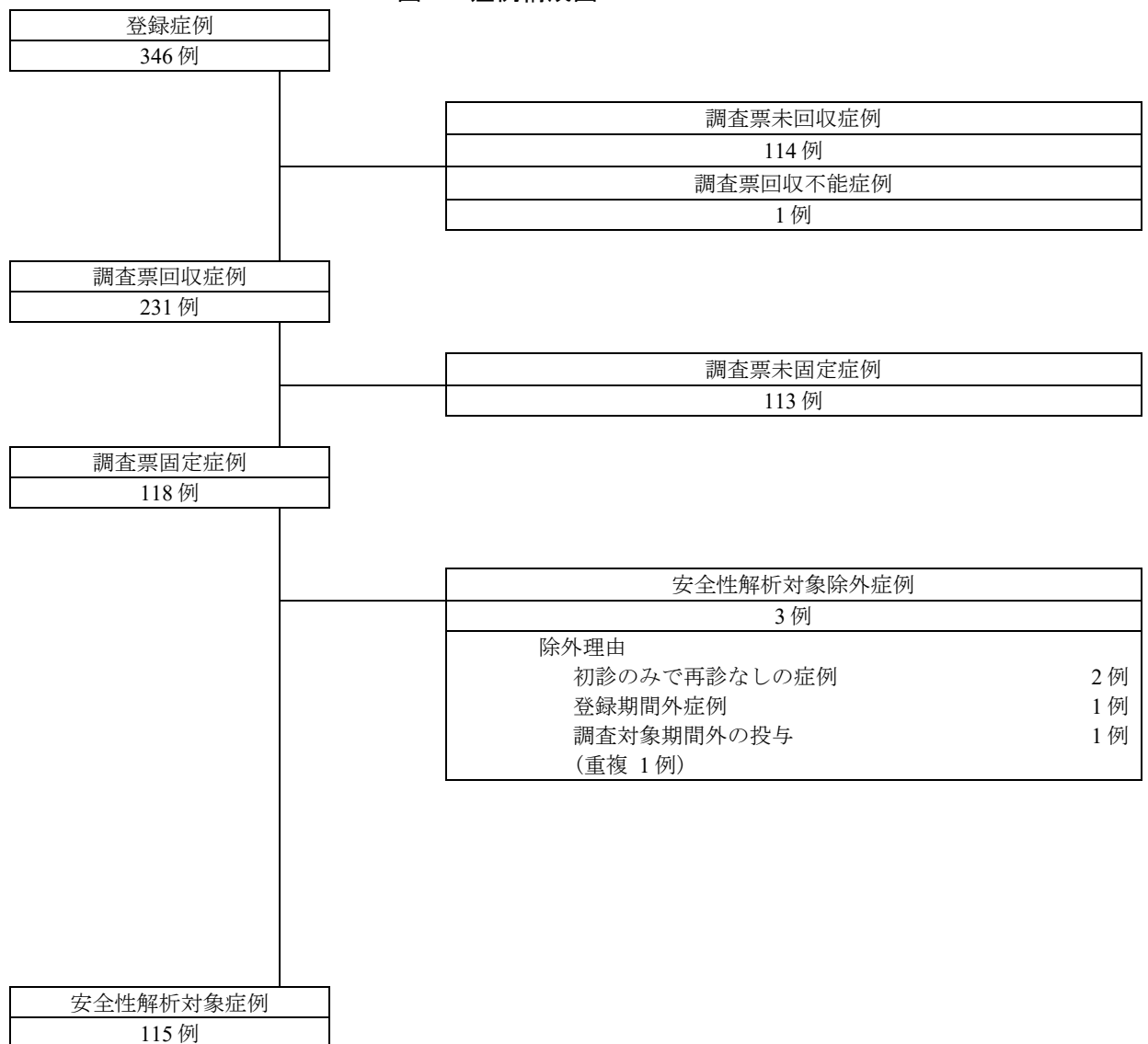
調査の名称：キイトルーダ®点滴静注使用成績調査（結腸・直腸癌以外の MSI-High 固形癌 [‡] ）	
目的	MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌について、臨床試験に組み入れられた癌腫は限られていることから、結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する有効性を検討する。また、当該患者における安全性検討事項に設定した安全性情報を収集する。
安全性検討事項	間質性肺疾患、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、肝機能障害・硬化性胆管炎、ぶどう膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、筋炎・横紋筋融解症、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、膵炎、心筋炎、脳炎・髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、溶血性貧血、赤芽球癆、 Infusion reaction
調査方法	症例登録は中央登録方式により行う。なお、2019年12月31日までに本剤が投与された MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌の本剤使用例については、可能な限り全て症例登録を行う。
対象患者	2019年12月31日までに本剤が投与されたがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者
実施期間	調査期間：2018年12月21日～2022年6月20日 登録期間：2018年12月21日～2021年12月20日
目標症例数	登録期間内に本剤が投与された MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者として30例以上（有効性解析対象症例20例以上）。なお、2019年12月31日までに本剤が投与された MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者については、可能な限り全症例を収集する。
観察期間	本剤投与開始から12ヵ月とする。6ヵ月及び12ヵ月を経過した最初の診察日を各分冊における最終観察日として調査票を収集する。また、中止となった症例は、中止日までを観察期間とする。なお、本調査の安全性検討事項に該当する有害事象発現時には本剤最終投与日後30日までを観察期間とする。
本報告書の対象	2018年12月21日～2020年9月3日（データカットオフ日）までに登録された症例及び調査票が固定された症例

‡ 本剤の適応症は「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）」です。

2 症例構成

本調査は2018年12月21日より開始し、2020年9月3日までに237施設（309診療科）と契約した。登録した症例数は346例であり、231例の調査票を収集した。231例中、再調査中のため調査票が未固定の症例（113例）及び図1に示した理由による解析対象除外症例（3例）を除いた115例を安全性解析対象症例とした。

図 1 症例構成図



3 登録状況

本調査で登録された346例の癌腫別の登録状況を表1に示す。登録された癌腫は31癌腫であり、最も多く登録された癌腫は子宮内膜癌の150例であった。

表1 患者登録状況

癌腫	症例数 (%)	癌腫	症例数 (%)
子宮内膜癌	150 (43.4)	神経膠腫	2 (0.6)
胃癌	49 (14.2)	肉腫	2 (0.6)
胆管癌	25 (7.2)	パジェット病	1 (0.3)
膀胱癌	24 (6.9)	褐色細胞腫	1 (0.3)
卵巣癌	15 (4.3)	奇形腫	1 (0.3)
小腸癌	14 (4.0)	胸腺腫	1 (0.3)
子宮頸癌	9 (2.6)	性腺外原発性胚細胞腫瘍	1 (0.3)
前立腺癌	9 (2.6)	胆管肉腫	1 (0.3)
原発不明癌	7 (2.0)	虫垂癌	1 (0.3)
子宮肉腫	7 (2.0)	頭頸部癌	1 (0.3)
胆嚢癌	6 (1.7)	軟部組織肉腫	1 (0.3)
乳癌	6 (1.7)	脳腫瘍	1 (0.3)
神経内分泌腫瘍	4 (1.2)	腹膜癌	1 (0.3)
食道癌	3 (0.9)	平滑筋肉腫	1 (0.3)
肝癌	2 (0.6)	絨毛癌	1 (0.3)
小細胞肺癌	2 (0.6)		
総計 (例)			346

4 全症例の患者背景及び安全性情報

4.1 全体の患者背景

安全性解析対象となった全症例115例の患者背景を表2に示す。

表2 患者背景（全体）

項目	区分	症例数	構成比(%)
安全性解析対象症例		115	100.0
性別	男	29	25.2
	女	86	74.8
年齢区分	65歳未満	74	64.3
	65歳以上	40	34.8
	不明・未記載	1	0.9
ECOG パフォーマンスステータス (PS) (本剤投与前)	0	52	45.2
	1	43	37.4
	2	11	9.6
	3	8	7.0
	4	1	0.9
癌腫 (マルチカウント)	子宮内膜癌	56	48.7
	胃癌	12	10.4
	胆道癌	12	10.4
	胆管癌	11	9.6
	胆嚢癌	1	0.9
	膵癌	7	6.1
	小腸癌	6	5.2
	卵巣癌	4	3.5
	子宮頸癌	3	2.6
	前立腺癌	3	2.6
	乳癌	2	1.7
	食道癌	1	0.9
	その他	9	7.8

項目	区分	症例数	構成比(%)
進行・再発に対する 既治療レジメンの 実施状況 (前治療歴)	1次治療	30	26.1
	2次治療	53	46.1
	3次治療	13	11.3
	4次治療以上	16	13.9
	未治療 [§]	3	2.6

§ 本剤の適応症は「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）」です。

4.2 投与期間

安全性解析対象症例115例において投与期間の中央値は19.7週（0.1週～52.3週）であった。なお、対象となった症例は1サイクルで中止になったものから1年間投与され観察期間が完遂したものまで含まれている。本調査結果はまだ調査継続中の症例を含むため、投与期間はあくまでもデータカットオフ時点での結果である。

4.3 投与状況

安全性解析対象症例115例のうち、データカットオフ時点で治療が継続されていた症例は51例（44.3%）であった。中止・脱落となった64症例の中止・脱落の理由について表3に示す。なお、「その他」に該当する主な理由は病勢進行であった。

表3 投与の継続・中止状況（全体）

最終観察時の本剤投与状況（中止・脱落の理由）	症例数（%）
継続	51 (44.3)
中止・脱落	64 (55.7)
死亡	25 (21.7)
有害事象の発現	8 (7.0)
転院	5 (4.3)
その他	30 (26.1)
病勢進行	25 (21.7)

4.4 安全性検討事項の副作用発現状況（全体）

本調査の安全性検討事項に該当する副作用の集計結果を表4に、Grade3以上の副作用発現状況を表5に示す。本集計において Grade5（副作用による死亡）は認められなかった。なお、同一安全性検討事項に分類される副作用が複数発現している症例は、Grade の最悪判定をカウントしている。

表 4 安全性検討事項の副作用発現状況（全体）

安全性解析対象症例数	115
副作用等の発現症例数	25
副作用等の発現割合	21.7%
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例数(%)
内分泌障害	17 (14.8%)
甲状腺障害	12 (10.4%)
副腎機能不全	2 (1.7%)
下垂体炎	2 (1.7%)
甲状腺機能低下症	1 (0.9%)
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.9%)
甲状腺炎	1 (0.9%)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.9%)
免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.9%)
大腸炎・重度の下痢	3 (2.6%)
下痢	2 (1.7%)
大腸炎	1 (0.9%)
免疫性腸炎	1 (0.9%)
間質性肺疾患	2 (1.7%)
間質性肺疾患	2 (1.7%)
腎機能障害	2 (1.7%)
腎不全	1 (0.9%)
尿細管間質性腎炎	1 (0.9%)
肝機能障害・硬化性胆管炎	1 (0.9%)
肝機能異常	1 (0.9%)
膵炎	1 (0.9%)
膵炎	1 (0.9%)
赤芽球癆	1 (0.9%)
赤芽球癆	1 (0.9%)

表 5 安全性検討事項の Grade 別副作用発現状況（全体）

安全性検討事項	115 例 症例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上
安全性検討事項 全体	25 (21.7)	6 (5.2)
内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）	17 (14.8)	1 (0.9)
大腸炎・重度の下痢	3 (2.6)	1 (0.9)
間質性肺疾患	2 (1.7)	1 (0.9)
腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）	2 (1.7)	2 (1.7)
肝機能障害・硬化性胆管炎	1 (0.9)	0 (0.0)
膵炎	1 (0.9)	1 (0.9)
赤芽球癆	1 (0.9)	0 (0.0)

4.5 Grade3以上の副作用の発現状況

表6 Grade3以上の副作用一覧（全体）

番号	癌腫	性別	年代	事象名	投与開始から発現までの日数	Grade	転帰	処置
1	胆管癌	男	70代	間質性肺疾患	102	4	軽快	投与中止
2	胆管癌	女	70代	甲状腺障害	170	3	軽快	投与中止
3	胆管癌	男	60代	尿細管間質性腎炎	49	3	軽快	不明
4	子宮頸癌	女	40代	下痢	76	3	未回復	投与中止
				免疫性腸炎	76	3	未回復	投与中止
5	前立腺癌	男	60代	腎不全	63	3	回復	休薬
6	子宮内膜癌	女	60代	睇炎	107	3	未回復	投与中止

4.6 参考

本調査では癌腫の情報と合わせて組織型の情報も収集している。参考情報として表7に現時点での収集情報を示す。

表7 癌腫別 組織型例数（全体）

癌腫	組織型	症例数 (%)	
食道癌	扁平上皮癌	1 (0.9)	
胃癌	管状腺癌	6 (5.2)	
	腺癌	3 (2.6)	
	低分化腺癌	2 (1.7)	
	粘液癌	1 (0.9)	
胆道癌	管状腺癌	1 (0.9)	
	腺癌	9 (7.8)	
	腺扁平上皮癌	1 (0.9)	
	低分化腺癌	1 (0.9)	
	胆嚢癌	管状腺癌	1 (0.9)
	胆管癌	腺癌	9 (7.8)
		腺扁平上皮癌	1 (0.9)
		低分化腺癌	1 (0.9)
膵癌	管状腺癌	1 (0.9)	
	浸潤性膵管癌	1 (0.9)	
	腺癌	3 (2.6)	
	低分化腺癌	2 (1.7)	
小腸癌	管状腺癌	2 (1.7)	
	高分化管状腺癌	1 (0.9)	
	腺癌	1 (0.9)	
	粘液腺癌	1 (0.9)	
	不明	1 (0.9)	

癌腫		組織型	症例数 (%)
乳癌		浸潤性乳管癌	2 (1.7)
子宮内膜癌		癌肉腫	1 (0.9)
		混合癌	1 (0.9)
		脱分化癌	1 (0.9)
		肉腫	1 (0.9)
		平滑筋肉腫及び類内膜癌	1 (0.9)
		類内膜癌	47 (40.9)
		漿液性癌	1 (0.9)
		漿液性腺癌+類内膜腺癌 混合型	1 (0.9)
		不明	2 (1.7)
子宮頸癌		扁平上皮癌	3 (2.6)
卵巣癌		粘液腺癌	1 (0.9)
		明細胞癌	1 (0.9)
		明細胞腺癌	1 (0.9)
		類内膜癌	1 (0.9)
前立腺癌		腺癌	3 (2.6)
その他	パジェット病	腺癌	1 (0.9)
	肝内胆管癌	神経内分泌癌	1 (0.9)
	奇形腫	扁平上皮癌	1 (0.9)
	原発不明癌	低分化腺癌	1 (0.9)
	子宮癌肉腫	癌肉腫	1 (0.9)
	性腺外原発性胚細胞 腫瘍	Yolk sac tumor	1 (0.9)
	肺癌	小細胞がん	1 (0.9)
	膠芽腫	膠芽腫	1 (0.9)
	嗅神経内分泌腫瘍	高分化型	1 (0.9)

5 主要癌腫（子宮内膜癌）の患者背景及び安全性情報

5.1 子宮内膜癌の患者背景

全症例のうち、収集症例数の最も多かった子宮内膜癌56例の患者背景を表8に示す。

表8 患者背景（子宮内膜癌）

項目	区分	症例数	構成比(%)
安全性解析対象症例		56	100.0
年齢区分	65歳未満	47	83.9
	65歳以上	8	14.3
	不明・未記載	1	1.8
ECOG パフォーマンスステータス (PS) (本剤投与前)	0	30	53.6
	1	15	26.8
	2	6	10.7
	3	5	8.9
進行・再発に対する既治療レジメンの 実施状況 (前治療歴)	1次治療	16	28.6
	2次治療	26	46.4
	3次治療	9	16.1
	4次治療以上	3	5.4
	未治療 [§]	2	3.6

§ 本剤の適応症は「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）」です。

5.2 投与期間

安全性解析対象症例56例において投与期間の中央値は23.3週（0.1週～52.3週）であった。なお、対象となった症例は1サイクルで中止になったものから1年間投与され観察期間が完遂したものまで含まれている。本調査結果はまだ調査継続中の症例を含むため、投与期間はあくまでもデータカットオフ時点での結果である。

5.3 投与状況

安全性解析対象症例56例のうち、データカットオフ時点で治療が継続されていた症例は29例(51.8%)であった。中止・脱落となった27症例の中止・脱落の理由について表9に示す。なお、「その他」に該当する主な理由は病勢進行であった。

表 9 投与の継続・中止状況（子宮内膜癌）

最終観察時の本剤投与状況（中止・脱落の理由）	症例数（%）
継続	29 (51.8)
中止・脱落	27 (48.2)
死亡	8 (14.3)
有害事象の発現	3 (5.4)
転院	1 (1.8)
その他	16 (28.6)
病勢進行	13 (23.2)

5.4 安全性検討事項の副作用発現状況（子宮内膜癌）

収集症例数の最も多かった子宮内膜癌56例における本調査の安全性検討事項に該当する副作用の集計結果を表10に、Grade3以上の副作用発現状況を表11に示す。なお、同一安全性検討事項に分類される副作用が複数発現している症例は、Gradeの最悪判定をカウントしている。

表 10 安全性検討事項の副作用発現状況（子宮内膜癌）

安全性解析対象症例数	56
副作用等の発現症例数	13
副作用等の発現割合	23.2%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (%)
内分泌障害	9 (16.1%)
甲状腺障害	7 (12.5%)
免疫性甲状腺機能低下症	1 (1.8%)
下垂体炎	1 (1.8%)
続発性副腎皮質機能不全	1 (1.8%)
甲状腺炎	1 (1.8%)
大腸炎・重度の下痢	1 (1.8%)
大腸炎	1 (1.8%)
肝機能障害・硬化性胆管炎	1 (1.8%)
肝機能異常	1 (1.8%)
膵炎	1 (1.8%)
膵炎	1 (1.8%)
赤芽球癆	1 (1.8%)
赤芽球癆	1 (1.8%)

表 11 安全性検討事項の Grade 別副作用発現状況（子宮内膜癌）

安全性検討事項	56例 症例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上
安全性検討事項 全体	13 (23.2)	1 (1.8)
内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）	9 (16.1)	0 (0.0)
肝機能障害・硬化性胆管炎	1 (1.8)	0 (0.0)
大腸炎・重度の下痢	1 (1.8)	0 (0.0)
膵炎	1 (1.8)	1 (1.8)
赤芽球癆	1 (1.8)	0 (0.0)

6 まとめ

本中間報告では、ペムブロリズマブを投与した結腸・直腸癌以外の MSI-High 固形癌の症例における患者背景と安全性について検討を行った。[データカットオフ日：2020年9月3日]

■ 登録患者

- 本調査では346例が登録され、登録された癌腫は31癌腫であった。最も多く登録された癌腫は子宮内膜癌の150例であり、10例以上登録された癌腫は子宮内膜癌（150例）、胃癌（49例）、胆管癌（25例）、膵癌（24例）、卵巣癌（15例）、小腸癌（14例）であった。

■ 安全性

- 安全性解析対象症例115例における安全性検討事項に該当する副作用発現割合は21.7%（25/115例）であり、Grade3以上の副作用は6例（5.2%）で認められた。そのうち間質性肺疾患、甲状腺障害、下痢及び免疫性腸炎、膵炎の各1例が投与中止となり、その他腎不全、尿細管間質性腎炎が各1例発現した。
- 安全性検討事項に該当する副作用のうち、5%以上に認められた事象は甲状腺障害（安全性検討事項：内分泌障害）の12例（10.4%）であった。
- 癌腫別の情報として提示した子宮内膜癌の安全性解析対象症例56例における安全性検討事項に該当する副作用発現割合は23.2%（13/56例）であり、Grade3以上の副作用は1例（1.8%）で膵炎が認められ、投与中止となった。子宮内膜癌においても安全性検討事項に該当する副作用のうち、5%以上に認められた事象は甲状腺障害（安全性検討事項：内分泌障害）の7例（12.5%）であった。
- 本剤で取得している既存適応の安全性検討事項に該当する副作用収集状況と比較し、MSI-High 固形癌の症例に特徴的な副作用の傾向等はみられなかった。

現時点では実診療下における本剤投与された結腸・直腸癌以外の MSI-High 固形癌において本剤特有の新たな安全性の懸念事項は認められなかった。本結果は中間報告であり収集症例数に限りがあることから、安全性のみの情報提供を目的としており、本調査の目的である有効性の情報については引き続き収集中である。今後も計画に従い情報の収集に努めるとともに、最終結果では有効性及び安全性の結果について解析及び詳細な検討を行う予定である。

2021年3月作成
X21EPPV007