

KAGOSHIMA

乳癌に対する 免疫チェックポイント阻害剤の使用と 有害事象対策

～周術期のトリプルネガティブ乳癌診療を中心に～

社会医療法人 博愛会 相良病院

取材日：2023年3月13日・14日



看護部
小峰 歩美 看護師

乳腺・甲状腺外科医長
藤木 義敬 医師

相良病院 院長
相良 安昭 医師

腫瘍内科部長
太良 哲彦 医師

薬剤部部長
柿本 智広 薬剤師

Contents	相良病院の乳癌診療の特色とチーム医療の体制	p.2
	治療意思決定支援とフォロー体制	p.4
	KN522レジメンの実運用～irAE早期発見のための院内連携～	p.7
	KN522レジメンの実運用～irAE発現時の初期対応と院外連携～	p.11

※当該記事における肩書き・内容等の記載は、取材時点の情報です

相良病院の乳癌診療の特色とチーム医療の体制

1 取り組みの鍵 KEY

- 乳癌診療に精通したお互いの顔が見える多職種チームがさまざまな場面で情報を共有し、周術期治療を支えている
- 治療フェーズ別（術前／術後／再発）に3つのカンファレンスを実施して多職種チームのコンセンサスを得たうえで治療方針を決定する

乳癌の集学的治療の提供と地域連携を推進

鹿児島県鹿児島市にある社会医療法人 博愛会 相良病院（以下、相良病院）は、1946年に外科病院として開業し、1973年に乳房X線装置（マンモグラフィ）を九州で最初に導入して以降、乳腺専門病院として診療を開始。女性医療分野を中心に予防から検診・治療・緩和医療と一貫した体制を整備し、「女性のためのトータル診療ケア」を展開している。

乳癌診療では全国でも有数の実績を誇り、2021年の実績は、初発乳癌手術件数は727件（温存率は約59%）、化学療法実施件数は外来4,229件、入院904件だった。近年使用が広がる乳癌に対する免疫チェックポイント阻害剤（Immune-Checkpoint Inhibitor：ICI）治療も積極的に導入。手術不能または再発TNBC^{※1}に対するキイトルーダ[®]と化学療法の併用（KEYNOTE-355^{※2}レジメン、以下KN355レジメン）、高リスク早期TNBCに対する術前のキイトルーダ[®]と化学療法の併用および術後のキイトルーダ[®]単独療法（KEYNOTE-522^{※3}レジメン、以下KN522レジメン）を運用している。

2014年には全国で初めて、乳癌領域において「特定領域がん診療連携拠点病院」に認定され、乳癌の集学的治療の提供に加え、乳癌診療の地域連携にも力を注いでいる。同じく2014年に鹿児島県から「へき地医療拠点病院」に指定され、県内の離島・へき地など5つの病院に乳腺外科医を派遣して「乳腺科特別診療外来」を実施している。

※1 TNBC (Triple Negative Breast Cancer)：トリプルネガティブ乳癌

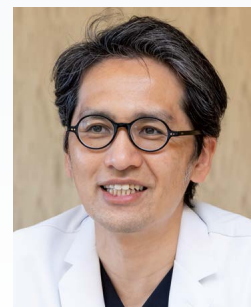
※2 効能又は効果：PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

※3 効能又は効果：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

多職種チームが専門性を活かして患者さんをサポート

相良 安昭院長は「乳癌の医療提供にはチーム医療が非常に重要」と強調する。

相良病院の診療体制の特徴の一つは、完全主治医制ではなく担当医制を敷いていることだ。すなわち、一人の患者さんに対して診断と手術、術後薬物療法を担う医師は基本的に異なっている。担当医制を採用している理由について、相良院長は「複数の医師やメディカルスタッフの目を通してチーム全体で一人の患者さんを診ることで、治療の客観性を担保し、独善に陥らない医療を心がけています」と話す。



相良 安昭院長

一方、外来の看護師は診断後、治療開始前より面談（看護相談）を継続的に担当している。看護相談では、治療の意思決定に伴う患者さん・ご家族の不安や気がかりな点を中心に話をし、今後の治療に対する準備を整えられるよう務めている。その後、治療方針の話し合いの場に同席して患者さんの理解や認識について確認し、必要時情報を補足し、患者さん・ご家族が納得して治療に臨めるように支援する。今後の支援の必要性をアセスメントして、部署を超えた看護チーム全体の情報を共有し、患者さんを多面的にサポートする。

また、薬物療法の実施においては薬剤師の役割も大きい。相良病院は院内調剤であり、薬剤を渡す際などに患者さんとのコミュニケーションをしっかりと図るなかで患者さんが問題を抱えていないかをチェックして、その情報を医師に提供し、対応を協議する。

3つの多職種カンファレンスで 治療方針を決定

相良病院のチーム医療実践の場として有効に機能しているのが、3つのカンファレンスだ。「術前」「術後」「再発」と治療フェーズ別に分かれ、乳腺外科医、形成外科医、腫瘍内科医、麻酔医、病理医、放射線治療医・診断医、婦人科医、看護師、薬剤師、検査技師、ソーシャルワーカー、医療事務などが参加する。

カンファレンスでICIに関して議論になるのは、ICIの適格基準から微妙に外れるケースへの対応や患者さんが遠隔地に住んでいる場合の地元施設との連携などが多い。

カンファレンスに臨む看護師の大切な役割の一つは、事前のアセスメントだ。患者さんが自分の病気をどう捉えている

のか、治療するうえで気がかりに思っていることは何か、また倫理的な課題やサポート体制を確認するなど情報を共有して臨んでいる。

一方、薬剤師は併用薬に問題はないかをチェックしたり、術前検査で来院した患者さんから情報を収集し、カンファレンス前に医師へ情報提供を行うといった役割を担う。

相良院長は「多職種チームのコンセンサスを得たうえで治療方針を決定し、それぞれの役割を確認し合う意味でカンファレンスは非常に重要だと考えています」と話す。

スタッフ同士が意見を出し合い、お互いの顔が見える垣根のないチーム医療が実践できており、一人ひとりの患者さんに集中して質の高い医療が提供できる。それが相良病院の大きな強みだ。



カンファレンスの様子

治療意思決定支援とフォロー体制

2 取り組みの鍵 KEY

・ 診断・告知後は「チェックシート」や「看護相談」などを通じて治療の目的や利点、リスクを繰り返し説明し、治療への理解を促していく

・ KN522レジメンにおけるインフォームド・コンセント (IC) の際は、患者さんが最も気がかりに思っていることを聞き出して治療法への理解を深めていく

「チェックシート」「看護相談」で治療への理解を促す

「とくにICI治療においては、治療選択の意思決定に際しても多職種によるチームアプローチを重視し、患者さんにとって

ベストな治療を選択することを心がけています」

相良院長はこう述べ、治療意思決定支援においてもチーム医療が鍵を握ることを強調する。

治療意思決定支援の流れとしては、まず乳腺外科において、乳癌の診断・告知の最初の段階で個々の患者さんの病状や乳癌のタイプ (サブタイプ等)、今後の検査、治療の流れなどを記した「チェックシート」を手渡して説明する (図1)。

乳腺・甲状腺外科医長の藤木 義敬医師は次のように述べる。



藤木 義敬医師

「手術を先行するの薬物療法を先行するの

のかなど、患者さんの病態や背景によっていくつかの治療選択肢がありますから、そのおおまかな流れをチェックシート

で説明します。その場で理解することは難しいので、チェックシートを持ち帰って確認してもらいます。あわせて外来後には医師からの話をフィードバックする形で看護師による説明が入り、二重の形で患者さんの理解を促すようにしています」

診断・告知、治療意思決定の場には看護師も立ち会い、その場で患者さんの疑問を把握し、表情などを確認したうえで、別室で立ち会った看護師と患者さんの面談である「看護相談」に移る。「患者さんの雰囲気や理解度などを確認するために、診断・告知、治療意思決定の場に看護師も同席することが大事」と相良院長は言う。

図1 個々の患者さんに渡すチェックシート (見本)

社会医療法人 博愛会 相良病院
2019年11月 作成

ID: 患者氏名: 年齢: 性別: 生年月日:

乳腺科検査結果説明書
説明日: 西暦 年 月 日
説明医師: 同席看護師:

診断名: 右・左
診断の方法: 細胞診・組織診

病状
腫瘍の大きさ: cm

乳がんのタイプ
 組織型: 非浸潤がん・浸潤がん
 ホルモン受容体: 陽性・陰性
 HER2陽性の必要性: あり・なし
 がんの勢い: 低・中・高

今後の検査
 CT: 転移検索、乳がんの広がり確認
 MR-PET: 全身MRI、転移検索
 乳腺造影MRI: 乳房内の乳がんの広がり確認
 骨シンチ: 骨転移の有無を確認
 心機能検査
 採血・肺機能検査

乳がん治療の流れ
 術前治療: 抗がん剤, 抗HER2療法, ホルモン剤
 手術: 乳房温存術, 乳房全摘+乳房再建, センチネルリンパ節生検, 腋窩リンパ節郭清
 術後治療: ホルモン剤, 抗がん剤, 抗HER2療法, 放射線治療

社会医療法人 博愛会 理事長 殿
私は今回病状について説明を受けました。
説明を受けた年月日: 西暦 年 月 日
患者様本人: 代読者: (関係:)

提供: 相良病院

外来化学療法室を担当する小峰 歩美看護師は、化学療法室の看護師による患者さんへの最初のアプローチについてこう話す。

「告知を受けた直後に薬物療法や手術について説明を受けて、大きな衝撃を受けている方も少なくありません。とくに、看護相談では患者さんの衝撃への対処の状況を理解し本音を引き出すことを大切にしています。患者さんによって、動揺して診断を受け止められていない方、手術や薬物療法のことが気になっている方、ご家族や仕事への影響を心配される方などさまざまです。まず患者さんが不安や気がかりに思っていることを確認するように心がけています。さらに、病状や治療への理解度などとともに患者さんの性格などの情報も担当看護師をはじめ外来スタッフ間で共有するようにしています」



小峰 歩美看護師

看護師は担当制であるが、部署のカンファレンスや看護サマリー等を活用しながら看護チーム全体で情報共有することを重要視しているという。

このように、診断後のICに向けて、医師と看護師が重ねて確認を取りながら患者さんの治療意思決定をサポートするのが相良病院のスタイルだ。

相良院長は「医師にはなかなか言えないことでも、看護師には生活のことも含めて比較的気軽に質問しやすいという面があります。また、診察にはメディカルクラークが同席して電子カルテへの情報入力を担っているの、医師は患者さんの話に集中することができます」とチーム医療のメリットに言及する。藤木医師も「患者さんは医師の前では仮面をかぶることがあります。本音を話してもらうには、多職種によるアプローチが不可欠」と指摘する。

患者さんが最も気がかりな点を聞き出して説明を重ねる

術前薬物療法など周術期の薬物療法は、基本的に乳腺外科医が担当する。

KN522レジメンの場合は、患者さんには導入に際するスク

リーニング検査の来院時に腫瘍内科も受診してもらい、免疫関連有害事象 (immune-related Adverse Events : irAE) などを含め、KN522レジメンについて腫瘍内科医からも説明がなされる。患者さんの話をよく聞き、丁寧に説明することで治療への理解をサポートしている。

術前薬物療法やKN522レジメンが適用される患者さんへのICについて、藤木医師は次のように話す。

「TNBCに対しては、よほど病変が小さくないかぎり、術前薬物療法を行うのが基本です。しかし、そのメリットがわからなければ患者さんはなかなか治療に前向きになれません。術前薬物療法やKN522レジメンが適用される患者さんには、スクリーニングの段階で薬物療法を最初に施行してから手術する理由を集中的に説明しておくことで、治療方針の受け入れが良くなります」

さらに、「最も重要なポイントは、治療内容について患者さんがきちんと理解し、医師とお互いに意見の擦り合わせができたうえで、共通したゴールに向かっていくことです」と藤木医師。実際の質問にあたっては、患者さんが自由に答えられるオープンクエスションと、YESかNOかというように答えを選択するクローズドクエスションを使い分けて患者さんの理解度を確認しながら、本音を引き出すようにしているという。

一方、腫瘍内科部長の太良 哲彦医師は、ICのコツは患者さんが最も気がかりな点を聞き出すことだと明かす。

「治療内容については乳腺外科や看護相談で先に説明をしますが、そこでは時間的な問題もあって治療に使用する薬剤については詳しく説明できません。そこで、少し日をおいて腫瘍内科に来ていただき、まずはその患者さんにとっての一番の心配事を確認して、その点について重点的にお話しし、治療への理解を深めていただきます。そのうえで、患者さんと治療方針を決定するようにしています。当院では病院全体でアドバンス・ケア・プランニング (ACP) への取り組みも進めており、医師との信頼関係のもと、納得したうえで患者さんご自身に治療方針を決めてもらうように話し合いを重ねていくことを重視しています」(太良医師)



太良 哲彦医師

乳癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の使用と有害事象対策

～周術期のトリプルネガティブ乳癌診療を中心に～

KN522レジメン適用患者さん向けに 薬剤師がオリジナル資料を作成

このように、相良病院では乳癌薬物療法の利点を多職種チームがしっかり説明することで、推奨する治療法に対する患者さんの意思決定を支援している。薬剤師もKN522レジメン適用患者さんの理解を助けるために、治療スケジュールや薬剤の投与順、有害事象、支持療法などを記載したオリジナル資料を作成(図2)。自らの専門性に基づいて患者さんへのICをサポートする。

薬剤部部長の柿本 智広薬剤師は、「サブタイプによって治療方針が多様である乳癌では、患者さんごとに治療内容が大きく変わってくることもあります。選択される薬物療法の目的やメリット、リスクをきちんと伝えることで、患者さんの

迷いを払拭するように心がけています」と言う。

とくに、個々の患者さんに対しては病期なども考慮し、その薬物療法を行う目的を明確に伝えることが大切になる。

柿本薬剤師は次のようにも言う。「周術期の薬物療法は、治すことが目的です。術前・術後薬物療法はICIや化学療法の投与期間が決まっていることが再発時の薬物療法とは異なる点です。また、有害事象の可能性を理解いただけるよう患者さんと会話を重ねて納得していただくことも必要です」



柿本 智広薬剤師

図2 KN522レジメン適用患者さん向け薬剤師オリジナル資料

様
指導日

キイトルーダ®+パクリタキセル+カルボプラチン併用療法

＜投与スケジュール＞ …… 3週間1コース 1コース目

＜薬品名＞ ＜投与方法・時間＞	＜薬の作用＞	点滴当日(1日目)	8日目	15日目	22日目
生食50mL ＜点滴 5分＞	お薬を流すための準備をします	●	●	●	●
生食100mL キイトルーダ®注 ＜点滴 30分＞	分子標的薬	●	●	●	●
生食50mL ＜点滴 15分＞	管に残ったお薬を流し入れます	●	●	●	●
生食50mL デキサメタゾン注 アレルギー予防 クロルフェニラミン注 ＜点滴 15分＞	吐き気止め アレルギー予防	●	●	●	●
生食250mL パクリタキセル注 ＜点滴 60分＞	化学療法剤	●	●	●	●
生食500mL カルボプラチン注 ＜点滴 90分＞	化学療法剤	●	●	●	●
生食50mL ＜点滴 5～10分＞	管に残ったお薬を流し入れます	●	●	●	●

★ 薬剤投与前または当日に血液検査を行い、治療ができるかを確認します。
 <薬剤投与日の注意>
 ★ 薬液が血管外へ漏れると点滴部位が腫れたり、壊死することがあります。点滴部位が痛くなったり、腫れたりした場合や点滴が落ちなくなった場合はすぐに申し出て下さい。
 ★ 投与前後、アレルギー症状が現れることがあります。顔面の紅潮・ほてり・動悸・息苦しさや血圧低下等、気分が悪くなった場合は直ぐに申し出て下さい。
 ★ パクリタキセル100mgのアルコール摂取は、ビール180mLに相当します。点滴当日は車や自転車等の運転ができません。ご注意ください。
 <薬剤投与の予定>
 ★ 薬剤の投与は、血液検査やその他の必要な検査を行いながら進めていきます。副作用の発現・合併症の有無によって治療の途中でも、薬剤の減量・変更や中止されることがあります。その都度説明に伺いますので、わからない事・心配な事があれば、いつでもお尋ね下さい。

キイトルーダ®+PTX+CBDCA療法

1サイクル ↓
2サイクル ↓

スケジュール
副作用 1 2 3 …… 8 …… 15 …… 22 …… 28 …… 35 …… 日

副作用
キイトルーダ®
パクリタキセル
カルボプラチン

副作用
アナフィラキシー
好中球減少
筋肉痛・関節痛
脱毛
末梢神経障害

＜副作用とその症状・対策＞

副作用と症状	発現時期	対策
アレルギー症状 顔がほてる 息(胸)苦しい 発疹	開始直後 ～数日	あらかじめ予防薬を使いますが、症状があればすぐに申し出て下さい。症状によってはお薬を使います。
吐き気・嘔吐	投与中～	吐き気がある時は申し出て下さい。吐き気止めの薬があります。
感染症 発熱 風邪様症状	1～2週間	うがいや手洗い・休養を心がけて下さい。採血の結果によっては、白血球を増やす薬を使います。症状に応じて抗生物質を使うこともあります。
出血傾向	2週間～	けがや打ち身・歯ぐきからの出血、鼻血などに気を付けて下さい。止血剤を使ったり、輸血をすることもあります。
貧血 倦怠感 息苦れ	10日 ～2週間	採血結果によっては、造血剤を使うことがあります。
しびれ 手足のしびれ びりびり感	3～5日	手指の運動、温浴・冷水浴を行って下さい。またビタミン剤や漢方薬などを使うこともあります。
関節痛・筋肉痛	2～5日	鎮痛剤や湿布などを使います。
脱毛	2週間～	治療が終了すれば徐々に回復します。気になる方は帽子やスカーフ・ウィッグなどをお使い下さい。

★ここに記載されている項目は、主に患者さまの自覚症状を中心に書かれています。また必ずしもこれらの症状が現れるとは限りません。これらのほかにも、ご自身で気が付かれた事があれば、医師・看護師・薬剤師にお知らせ下さい。

提供：相良病院

KN522レジメンの実運用 ～ irAE早期発見のための院内連携～

3 取り組みの鍵 KEY

• 共通のセルフケアシートをツールに
irAEの早期発見に努める

• irAE発現時は「コンサルトタイミング早見表」に沿って
スムーズにコンサルトする

ICI投与中は医療チームが 役割分担して継続フォロー

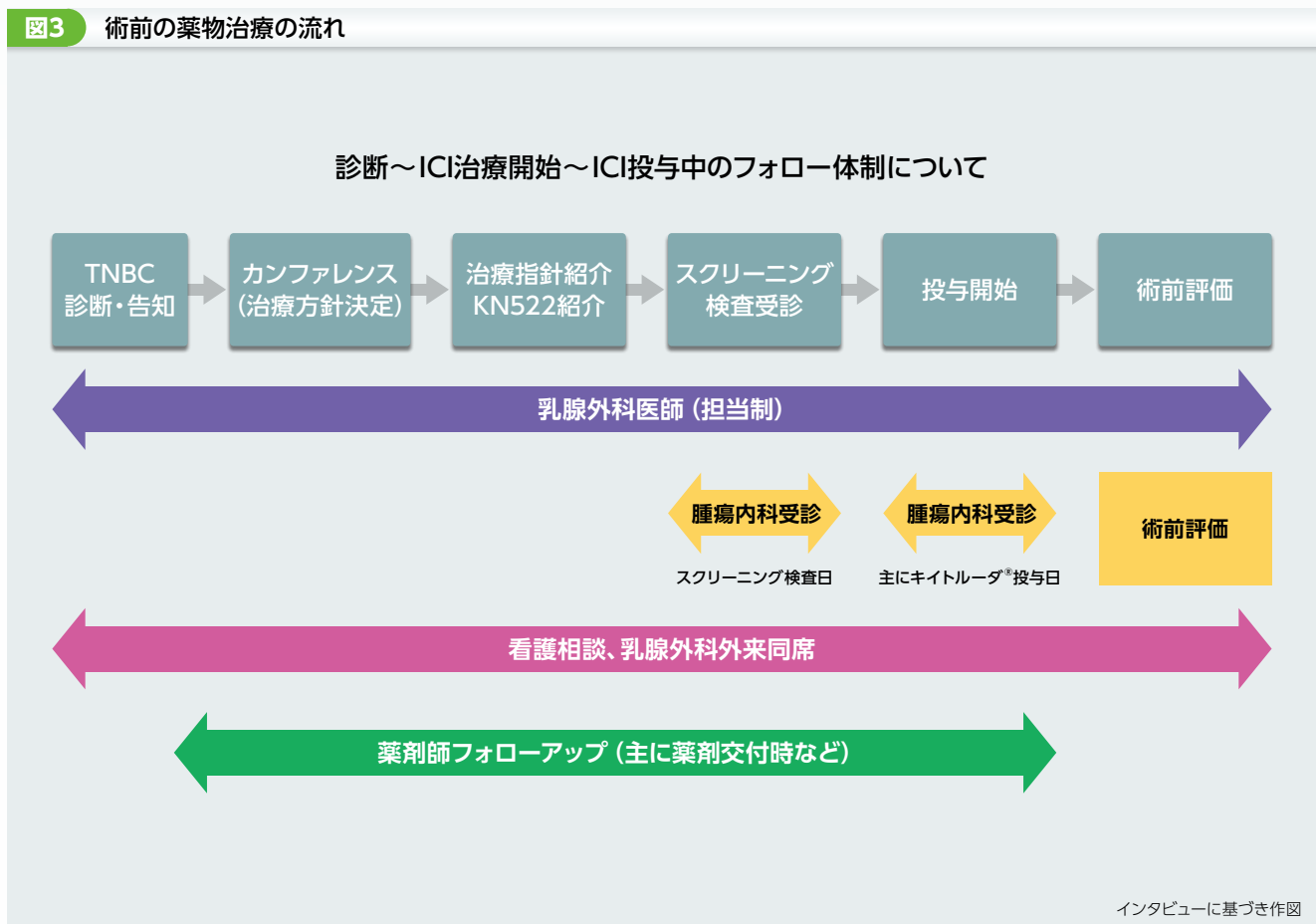
図3に示したのはKN522レジメンを想定した術前の薬物治療の流れだ。

患者さんが腫瘍内科を受診するのはまずスクリーニング検査受診日で、投与開始後は主にキイトルーダ®を投与する日のタイミングで腫瘍内科を受診する。

その後、術前評価へと進む。乳腺外科外来受診日は医師の診察に看護師も同席する。さらに、薬剤交付時などに薬剤師のフォローが入り、有害事象についての説明などが繰り返し行われる。

KN522レジメン適用の患者さんにおいては乳腺外科医はもちろん、腫瘍内科医や看護師、薬剤師による医療チームが役割を分担して、定期的にフォローアップしていく体制になっている。

図3 術前の薬物治療の流れ



乳癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の使用と有害事象対策

～周術期のトリプルネガティブ乳癌診療を中心に～

共通の「セルフケアシート」を irAE早期発見に活用

相良病院ではICI導入時に医師、看護師、薬剤師が協力してスクリーニング検査項目(図4)を標準化し、経験値を高めることでirAEマネジメントの体制を整備してきた。さらに従来より使用している「セルフケアシート」(図5)をツールとして活用しirAEの早期発見に努めている。

セルフケアシートは患者さん自身が日々記録し、外来で薬物療法を受けるタイミングで、看護師をはじめ他の職種も確認し、それぞれの専門性を活かし、副作用の程度やirAEの兆候がないかどうかを注意深く探っていく。

さらに、柿本薬剤師は「セルフケアシートに患者さんが記載した自覚症状以外の問題はないかどうかをチェックすることも重要」と言う。

「セルフケアシートはあくまでも問診票であり、記載されているのは患者さんの自覚症状です。薬剤師の視点で腎機能や肝機能などを含めたフォローアップ検査の値を確認し、情報としてチームにフィードバックする体制を整えることに力を入れています。多職種が専門的な視点で一人の患者さんを診る場合、道筋はそれぞれ違いますが、全員が同じ方向を向いていることで多くの情報を共有できるのだと思います」(柿本薬剤師)

図5 セルフケアシート

提供：相良病院

図4 スクリーニング検査項目

ICI投与時の血液・尿検査・画像検査

有害事象	検査項目	投与開始時	定期検査		症状出現時 or 疑い時
			毎回	月1回*	
副作用一般	CBC	○	○	○	○
	TP, A1b, AST, ALT, LDH, γGT, ALP	○	○	○	○
	T-Bil, CK, BUN, Cr, Na, K, Cl, Ca, CRP	○	○	○	○
間質性肺疾患	CT画像	○		○	○
	KL-6	○		○	○
	SP-D	○		○	○
甲状腺機能異常	TSH, FT ₄	○		○	○
	FT ₃	○		○	○
	抗Tg抗体、抗TPO抗体	○		○	○
	抗TSH受容体抗体	○		○	○
下垂体・副腎皮質機能低下	ACTH, コルチゾール	○		○	○
	GH, IGF-1, プロラクチン, LH, FSH				
	テストステロン, エストラジオール				○
	血漿アルドステロン, 血漿レニン活性				
1型糖尿病	尿中コルチゾール				
	血糖, 尿糖, 尿ケトン体	○	○	○	○
	HbA1c	○		○	○
	血液ガス, 血中ケトン体				○
	血中Cペプチド, 抗GAD抗体				○

* 検査の保険適用に関する最新の情報は、各都道府県の基金・国保へのご確認をお願いします。

提供：相良病院

看護師は「患者さんの様子」に着目して irAEの兆候をキャッチ

患者さんが来院する日は看護師が患者さんの様子を注意深く観察することができる。看護師は主に「患者さんの様子」に着目してirAEの兆候をキャッチする。小峰看護師は言う。「まず、患者さんが診察を終えられて化学療法センターに入ってくる様子や動きを観察します。少し歩き方が不安定な場合は、末梢神経障害が出ていることも疑われます。また、服装など外見の変化に気づくことも大切です。たとえば、ボタンのある服をよく着ていた方が、ボタンなしで被るだけの服を着るようになったら、やはり末梢神経障害で指先が動きにくくなっている可能性があります」

また、治療中は会話のなかで、日常生活に変化がないかをよく確認する。最近では寝ていることが多いという話から倦怠感が強くなっているのではないかと推察したり、治療中に眠っていることが多くなった方には「最近よく治療中にお休みになってますけど、体がきついんじゃないですか」というように、いつもと様子が違うと感じたら声をかけて注意深く聞いていく。

薬物療法による脱毛などの悩みにも丁寧な対応を心がける。周囲からどう見えるか気にしている患者さんにはこまめに声かけを行い、不安の解消に努めるようにしている。

装いや外見の変化から、患者さんの精神的な問題を感じとる場合もある。とくに、診断・告知による動揺から適応障害に陥る人もいる。小峰看護師は「必要に応じて、緩和ケア



キャンサーケアリングセンター (カドルハウス)

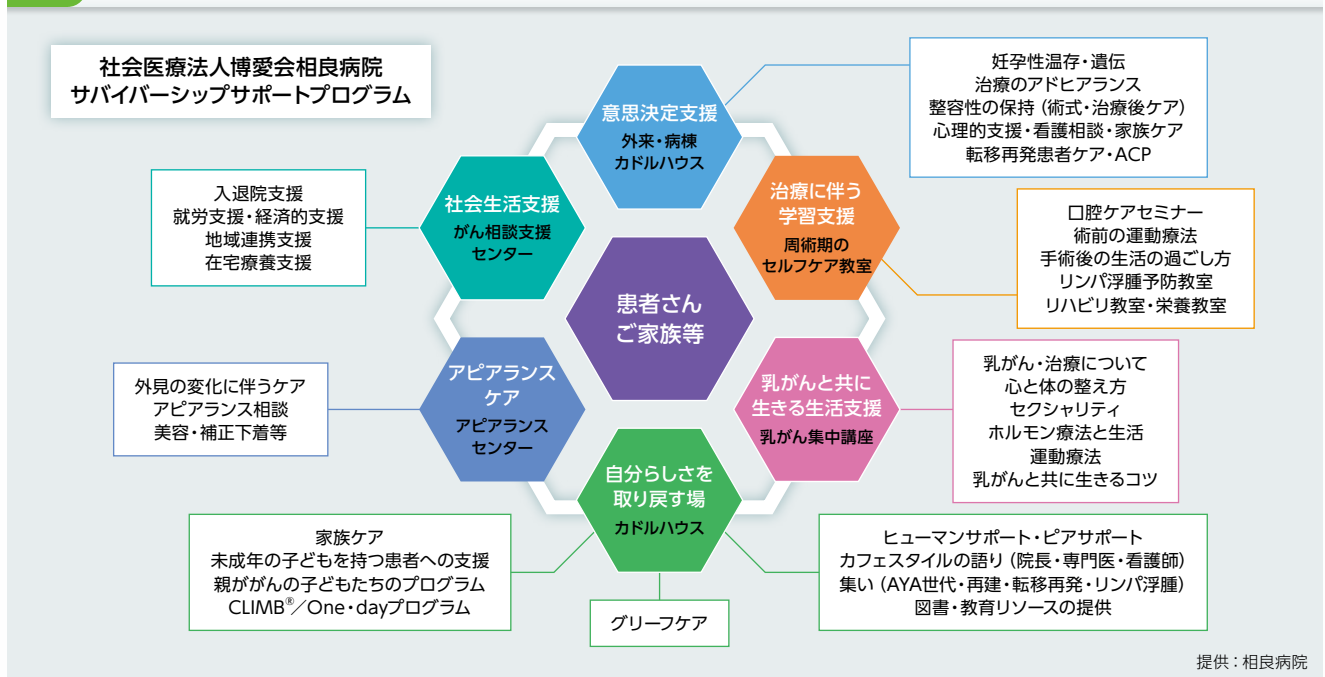
チームや臨床心理士等のサポートも得ながら、とにかく患者さんを一人にしないように、孤独を感じさせないようにと心がけ、病院全体でサポートする体制をとるようにしています」と言う(図6)。

また、相良病院の11階には患者さんがいつでも訪れることのできる患者さんのためのスペース「カドルハウス」がある(写真)。そこでは、経験を積んだ看護師が対応しており、治療や生活の気がかりな点を相談したり、患者さん同士で語り合うこともできる。カドルハウスは、とくに告知から治療開始時期の不安や期待との間で揺れる気持ちや、治療中の葛藤などゆっくりと語り、病と向き合う力を高める場として重宝されている。

患者さんへのチームアプローチの利点について、小峰看護師は次のように指摘する。

「職種や場が違っていると患者さんの見え方も違います。さまざまな方向から患者さんを見て、変化に気づくことはとても大切だと思います」

図6 サポートプログラム



乳癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の使用と有害事象対策

～周術期のトリプルネガティブ乳癌診療を中心に～

irAE発現時は、腫瘍内科や糖尿病・内分泌内科にコンサルト

ICI治療中に重要なのはirAE発現時の対応のスピードだ。相良病院では、irAEが発現時ときは「コンサルトタイミング早見表」(図7)に沿って院内の腫瘍内科や糖尿病・内分泌内科に速やかにコンサルトする体制が整っている。

太良医師は次のように言う。「コンサルトを受ける側からすると基準がないと困るので、コンサルトタイミング早見表を活用しています」

ICI治療開始前のスクリーニングで甲状腺抗体が陽性である場合などは、治療開始時から糖尿病・内分泌内科が早めに介入するケースもある。さらに、KN522レジメンでは、治療前の定期的な検査に加えて、手術の直前にも副腎機能検査(ACTH、コルチゾールなど)を追加し、より丁寧にフォローしている。

また、ICIと化学療法の併用例では、発現した有害事象がどちらの薬剤によるものかの判断がつかねることもある。そうした場合、太良医師は「基本的にirAEが発現していると考えて、早めのステロイド使用等を考慮する」と言う。

「ICIは投与が終了してからもirAEが現れる可能性がありますし、レジメンが変わってからの薬剤が原因なのか、それまで使っていたICIが原因なのかが不明な場合があります。とくに、だるさなどはどちらの薬剤でも起こり得ますし、症状だけで原因薬剤が特定できないことも少なくありません。当院は総合病院ではなく、乳癌に特化しているので、できるだけ重篤化させないために、ICIを使っているケースでは通常の化学療法だけの治療の場合よりも少し早めにステロイドを使って症状を抑えることを意識しています。結果としてirAEではなかったとしても、早期にステロイドを減量していけば問題はないと考えています」(太良医師)

図7 コンサルトタイミング早見表

キイトルーダ®投与における免疫関連の有害事象(irAE)別コンサルトタイミング 早見表			医療関係者用
有害事象名	コンサルトする診療科	コンサルトを開始する目安のGrade*	ポイントとなる検査項目
間質性肺疾患	呼吸器内科	Grade 1 症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	●画像検査(CT、胸部X線) ●臨床検査(炎症反応(CRP、赤血球沈降速度(ESR))、好酸球数、血清KL-6、SP-A、SP-D値など) ●呼吸機能検査
大腸炎・小腸炎・重度的下痢	消化器内科	Grade 2 腸炎；腹痛；粘液または血液が便に混じる、下痢；ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	●画像検査(CT、下部内視鏡) ●病理組織検査
重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)	皮膚科	Grade 3 皮膚粘膜眼症候群：体表面積の<10%を占める表皮壊死による症状(例：紅斑、紫斑、粘膜剥離)、多形紅斑：虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う、皮膚および皮下組織障害、その他：重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限	●臨床検査を目安とし、重症度に応じて、確定診断のための生検実施や臨床皮膚写真の撮影を検討する
神経障害(ギラン・バレー症候群等)	神経内科	Grade 2 中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	●神経伝導検査(H波・F波、遠位潜時、複合筋活動電位[CMAP]振幅など) ●脳液検査 ●肺機能検査 ※他の原因(圧迫性病変など)の鑑別のため、MRIなどの検査も重要
劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	消化器内科	Grade 2 ASTまたはALTが基準値上限の3倍を超え5倍以下、あるいは総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍を超え3倍以下	●臨床検査(AST、ALT、ALP、γ-GTP、T.Bilなど) ●画像検査(硬化性胆管炎の場合、CT、DIC-CT、MRCP、ERCP、腹部エコーなど) ※他の原因(ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、肝転移など)の鑑別のための検査(血清ウイルスマーカー、自己抗体(抗核抗体、抗平滑筋抗体など)も重要
内分泌障害(甲状腺機能障害)	内分泌代謝内科	Grade 2 甲状腺中毒症：症状がある；甲状腺抑制治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限、甲状腺機能低下症：症状がある；甲状腺ホルモンの補充療法を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	●臨床検査(TSH、FT ₄ など)
内分泌障害(下垂体機能障害)	内分泌代謝内科	Grade 2 中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	●臨床検査(ACTH、コルチゾール、Na、好酸球数、血糖値など) ●画像検査(脳MRI)
1型糖尿病	内分泌代謝内科	疑い時・発現時 ^{※2} 糖尿病の既往がなく血糖値の異常(空腹時126mg/dL以上又は随時200mg/dL以上)や高血糖症状を認めた場合、あるいは2型糖尿病治療中で血糖コントロールが悪化した場合 ^{※2}	●臨床検査(血糖、HbA1c、膵島関連自己抗体、血中Cペプチド、動脈血液ガス、血中総ケトン体、尿中Cペプチド、尿中ケトン体) ●動脈血液ガス及び血中総ケトン体、尿中ケトン体は糖尿病ケトアシドーシスの場合
腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)	腎臓内科	Grade 2 クレアチニンが>1.5-3.0×ベースライン；>1.5-3.0×基準値上限	●臨床検査(血清Cr、BUN、電解質異常、代謝性アシドーシス、蛋白尿、血尿など) ●画像検査(腹部エコー、腹部CT) ●病理組織検査
筋炎・横紋筋融解症	神経内科	Grade 2 筋力低下を伴う中等度の疼痛；身の回り以外の日常生活動作の制限	●臨床検査(CK、アルドラーゼ、ミオグロビン、AST、LDH、赤沈、CRPなど) ●画像検査(MRI) ●筋電図検査 ※横紋筋融解症では腎機能検査も検討
心筋炎	循環器内科	Grade 1 症状はないが、検査値(例：BNP[脳性ナトリウム利尿ペプチド])や心臓の画像検査にて異常がある	●臨床検査(CRP、AST、LDH、心筋トロポニン、CK-MB、BNP) ●画像検査(胸部X線、心エコー) ●心電図検査 ※他の原因(急性心筋梗塞など)の鑑別のための検査(心臓MRI、心臓カテーテル検査(心筋生検)など)も重要

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



※1 GradeはCTCAE 4.0に準拠する
※2 1型糖尿病についてはキイトルーダ®適正使用ガイド 別添付(一般的な注意及び免疫チェックポイント阻害剤併用患者における1型糖尿病の対応方法)より
適正使用ガイド 2022年10月作成版
参考：各務 博 監修、チームで取り組む免疫チェックポイント阻害剤治療、中外医学社、2019

KN522レジメンの実運用 ～ irAE発現時の初期対応と院外連携～

4 取り組みの鍵 KEY

・「逆引きマニュアル」「コンサルトタイミング早見表」を活用して当直医による緊急時の初期対応をサポート

・遠隔地に住む患者さんをフォローするため、地元医療機関に血液検査やirAE発現時の緊急対応を依頼している

■ irAE疑い例へのスムーズな初期対応

化学療法の有害事象やICIによるirAE発現時、あるいはそれらが疑われる兆候があった場合の初期対応は、治療の成否の鍵を握る大きなポイントになる。そこでまず重要になるのは、患者さんが自宅などで症状が現れた際に躊躇なく医療機関に電話連絡をするようにあらかじめ念を押しておくことだ。

小峰看護師は「こんなことで電話していいのか、と話される患者さんも少なくありませんが、どんな些細なことでもいいので気兼ねせず電話をしてくださいと強調して伝えます」と言う。

患者さんからのファーストコールは外来看護師が受けることになっており、担当医、腫瘍内科医、化学療法室の看護師と情報共有し、受診か自宅にある支持療法薬で対処してもいいのかなどを相談のうえ初期対応を決める。ICI治療中であることは電子カルテ上で即座に確認できるようになっており、ICI治療中の患者さんの場合は必ず医師にコンサルトする取り決めになっている。

さらに、ICI治療中に体調不良で緊急受診になった場合は、関連部署との連携、患者さんの受診後は採血と血管確保する対応が取り決められているという。

また、夜間・休日などの緊急時は、「逆引きマニュアル」や「コンサルトタイミング早見表」(p.10 図7)をもとに、自施設で対応するか院外の医療機関にコンサルトするかを当直医が判断している。

これらのツールは電子カルテ上から閲覧でき、また紙媒体のツールも当直室に常備している。

■ ePROを活用した有害事象モニタリング

ICIや化学療法を受けている患者さんの有害事象対策のた

めの取り組みの一つが、太良医師が2020年に導入した電子的報告アウトカム (ePRO) の活用だ。背景には、離島・へき地など遠隔地に住む患者さんは、地理的事情から有害事象発現時の対応が遅れがちになるという現実があった。現在、スマートフォン対応のePROアプリと紙媒体のセルフケアシート (p.8 図5参照) との2本立てで化学療法の有害事象とICIによるirAEの早期発見に役立てている。

症状の変化など患者さん自身によって入力された情報は、外来化学療法室の看護師を中心に定期的 (平日午前・午後) にモニタリングされており、必要時電話で体調確認を行っている。Grade 2以上の有害事象が発現した場合、それぞれGradeが上がるに従い青→黄→赤と視覚的に確認しやすいアラートが出る仕組みになっている。皮膚症状など目に見える症状がある場合は、患者さん自身にスマートフォンで写真を撮って送ってもらうことで即座に状態を判断することもできる。

医療者側からのePROの活用のメリットは、前もって患者さんの症状がわかるので、診察がスムーズに進み、時間短縮にもつながることである。

一方、患者さんにとってのePROのメリットについて、太良医師は次のように指摘する。

「とくに遠方の患者さんにとっては、“病院とつながっている”という安心感を得られるという点です。また、きつい症状があったときに当院から連絡があって症状緩和につながったという声も聞きます。もちろん、いつもと違う症状があった場合は当院からの応答を待たずにすぐに連絡するよう患者さんには伝えていきます。ePROは全く症状のない方にとっては入力作業が煩雑だという面もあるようですが、こういったアプリを使って自分の状態を振り返ることで患者さんのセルフケアマネジメントの意識が向上し、それが有害事象対策につながっていると感じています」

現在、アプリの利用者は月に十数人ずつ増えているという。



遠方の患者さんには地元医療機関との 細やかな連携で対応

遠隔地に住む患者さんへの対応については、デジタルの活用や電話対応以外にも細密に対策を講じている(図8)。

まず、遠方の患者さんがICI治療を受ける際は、irAEの発現などの緊急時対応のために患者さんの地元の医療機関にあらかじめ連携を依頼している。その場合は、治療導入の初回入院時に地域連携室のソーシャルワーカーが調整し、緊急時のフォロー体制などについて地元医療機関との取り決めを行う。

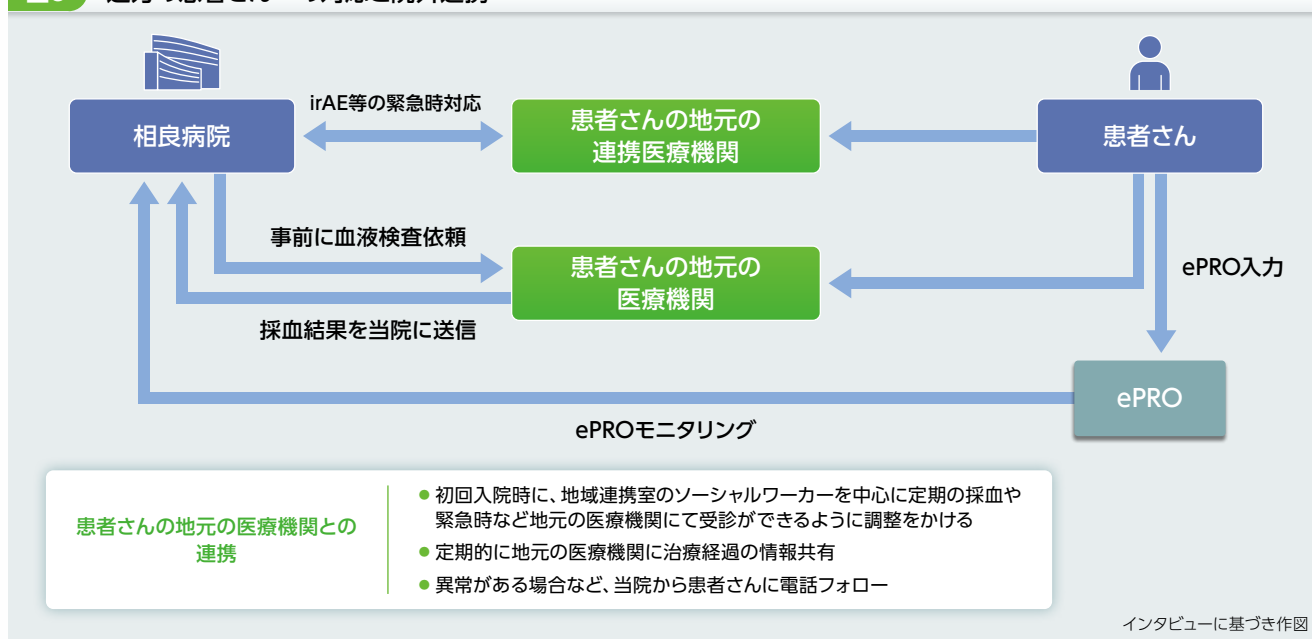
また、患者さんのかかりつけ医など地元医療機関には事前に血液検査を依頼している。患者さんが外来化学療法室を受診する日から逆算し、あらかじめ地元医療機関で血液検査を実施。検査データをFAX等で送ってもらい、予定どおりICI治療を行えるかどうかを判断する。こうした連携が患者さん

に与えるメリットについて、藤木医師は次のように述べる。「遠方からわざわざ時間をかけて治療を受けるために受診したにもかかわらず、血液検査の結果、異常があって治療が受けられないというのは患者さんにとって本当につらいことです。ですから、事前の血液検査をお願いしています。血液検査の結果は患者さんが当院を受診する2日前か1日前には当院に届きます。その結果を見て、ICIや化学療法が可能かどうかを医師が判断します。数値に異常がある場合は前もって直接患者さんに電話で知らせるようにしています」

このように、患者さんの利便性も考慮しながら、事前の血液検査と個別の電話対応によってICI治療や化学療法の安全性を担保している。

さらに現在、irAEが発現した際に鹿児島県内の拠点病院や大学病院など、複数の施設にすぐにコンサルトできる体制を整備中だという。

図8 遠方の患者さんへの対応と院外連携



化学療法委員会や地域との勉強会で 診療レベル向上を図る

今後のICI治療のさらなる普及を視野に、太良医師は「常に新しい情報を医療チーム全体で共有できる流れを継続することが必要」と述べる。藤木医師も「irAEが早期発見できた症例などについての経験の共有が大切。一人で抱えこんでしまっていてはチーム全体の経験値は上がりません」と指摘する。

相良病院における情報の共有と知識向上の場が毎月1回行われる「化学療法委員会」である。そこでは、化学療法による有害事象やICI治療によるirAEの発現状況を腫瘍内科と

乳腺外科、メディカルスタッフで共有。そこで俎上に載せられた情報をそれぞれの部署にフィードバックし、診療レベルの向上に努めている。

地域における研鑽も進む。相良病院では、鹿児島大学病院乳腺外科の医師との勉強会や、月1回のWebミーティングによる症例検討会などを通して地域の乳癌診療レベルの向上を図っている。

相良院長は「お互いの顔が見える連携や勉強会などを通して、地域全体で患者さんにとってベストな治療を提供するとともに、これからの乳癌医療を担う人材を教育していく体制を確立することも、当院の大きな責務だと考えています」と今後の抱負を述べる。



抗悪性腫瘍剤

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

薬価基準収載

キイトルーダ® 点滴静注 100mg

ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)製剤

KEYTRUDA®

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

(一部)条件付き早期承認品目

最適使用推進ガイドライン対象品目

貯法: 2~8℃保存

有効期間: 24箇月

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
- がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)^{注)}
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 腎細胞癌における術後補助療法
- 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- 治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌
- PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
- ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
- がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌
- がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量(TMB-High)を有する進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)
- 進行又は再発の子宮頸癌
- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

注)条件付き早期承認対象

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉

5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4、17.1.5参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合(TPS)について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html> [17.1.8-17.1.10参照]

5.4 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6、17.1.8-17.1.10参照]

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.11、17.1.12参照]

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

5.6 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.13参照]

5.8 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

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

5.9 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等によるMSI検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

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

5.11 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.12 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.14、17.1.15参照]

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

5.13 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.18参照]

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5.14 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.15 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.19参照]

5.16 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.19参照]

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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

5.18 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉

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

5.20 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉

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

〈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〉

5.22 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.24参照]

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉

5.23 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.24 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.25 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.25参照]

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

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

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

5.28 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.29 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.26参照]

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

5.30 本剤の有効性は、PD-L1発現率(CPS)により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27参照]

5.31 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉

5.32 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28、17.1.29参照]

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

通常、成人には、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、治療不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫)〉

通常、成人には、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、PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌、進行又は再発の子宮頸癌)〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、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。

〈腎細胞癌における術後補助療法)〉

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。投与期間は12ヵ月間までとする。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌)〉

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、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。がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもある。

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

通常、成人には、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。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前薬物療法は8回まで、術後薬物療法は9回まで、6週間間隔投与の場合、術前薬物療法は4回まで、術後薬物療法は5回までとする。

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌)〉

レニバチニブメシル酸塩との併用において、通常、成人には、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。[17.1.6、17.1.7参照]

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌)〉

7.2 本剤の用法及び用量は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。[17.1.19参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)〉

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

〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌)〉

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

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

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

〈進行又は再発の子宮頸癌)〉

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

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

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

〈効能共通)〉

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

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

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.3 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を定期的に行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7-11.1.9参照]
- 8.4 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的(特にアキシチニブとの併用投与時は頻回)に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
- 8.5 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、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 ぶどう膜炎等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.19参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.1.3 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者

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

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。[11.1.21参照]

9.4 生殖能を有する患者

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

9.5 妊婦

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

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患(3.6%)

[1.2、8.2、9.1.2参照]

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

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

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

11.1.4 類天疱瘡(0.1%未満)

水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.5 神経障害

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

11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

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

11.1.7 甲状腺機能障害

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

11.1.8 下垂体機能障害

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

11.1.9 副腎機能障害

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

11.1.10 1型糖尿病

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

11.1.11 腎障害

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

11.1.12 膵炎(0.4%)

11.1.13 筋炎(0.3%)、横紋筋融解症(0.1%未満)

[8.7参照]

11.1.14 重症筋無力症(0.1%)

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

11.1.15 心筋炎(0.2%)

[8.9参照]

**11.1.16 脳炎(0.1%)、髄膜炎(0.1%)、脊髄炎(0.1%未満)

11.1.17 重篤な血液障害

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

11.1.18 重度の胃炎(0.1%)

免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.19 ぶどう膜炎(0.2%)

[8.10参照]

11.1.20 血球貪食症候群(頻度不明)

11.1.21 結核(0.1%未満)

[9.1.4参照]

11.1.22 Infusion reaction(3.0%)

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

**11.2 その他の副作用

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

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

14.2 薬剤調製時の注意

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

14.3 薬剤投与時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

20. 取扱い上の注意

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

21. 承認条件

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

22. 包装

1バイアル(4mL)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

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

** 2024年1月改訂(第17版)
* 2023年11月改訂(第16版)



製造販売元

MSD株式会社

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

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。



(01)14987185809730

医療関係者向け情報サイト MSD Connect のご案内



MSD Connectは
MSDが運営する医療関係者向けWebサイトです。
製品基本情報、臨床成績、患者さん説明用資料、副作用
対策など先生方・メディカルスタッフの方が実臨床に
お役立ていただける情報を提供しています。



MSD Connect キイトルーダ® 製品サイト
<https://www.msconnect.jp/products/keytruda/>

 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/>