



irAE対策における 横断的・専門的チームの 医療連携

鳥取大学医学部附属病院 がんセンター

取材日：2023年4月10・11日



		鳥取大学医学部附属病院		
特任助教	センター長	院長	看護部 看護師長	薬剤部 副薬剤部長
矢内 正晶 医師	小谷 昌広 医師	武中 篤 医師	上田 恵巳 看護師	秦 英司 薬剤師

Contents

- がんセンターの機能とチーム医療の重要性
～ irAEマネジメントにおける診療科横断的なチーム医療～
(武中 篤医師) p.2
- ICI治療におけるirAE対策の実際
～ 「irAE対策マニュアル」「推奨検査項目」活用の工夫～
(小谷 昌広医師/矢内 正晶医師) p.4
- 多職種連携によるirAEマネジメント
～ 薬剤師、看護師によるirAE早期発見に向けた介入～
(矢内 正晶医師/秦 英司薬剤師/上田 恵巳看護師) p.8

※当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。また製品の使用、有害事象の対応にあたっては、各製品の電子添文、適正使用ガイド等をご参照ください





武中 篤医師（鳥取大学医学部附属病院院長）に聞く

がんセンターの機能とチーム医療の重要性

～ irAEマネジメントにおける診療科横断的なチーム医療～

1

取り組みの鍵
KEY

- 部門、診療科横断的なチーム医療を活かし、オールインワンサービスを提供できるがんセンターを目指す
- 「irAE対策マニュアル」の作成をはじめ、ICI治療におけるチーム医療で患者の治療に貢献する

がんセンター6部門が協働し オールインワンサービスを目指す

近年のがん薬物療法の発展に伴い、免疫チェックポイント阻害剤（Immune-Checkpoint Inhibitor：ICI）のニーズの高まりとともに、治療法もより専門性を増している。特にICI治療の免疫関連有害事象（immune-related Adverse Events：irAE）のマネジメントにおいては、横断的かつ専門的チームの必要性が高まっている。

鳥取大学医学部附属病院（以下、同院）では、複雑化するがん薬物治療に対応するべく、2021年にがんセンターを改組

した。現在、同センターは緩和ケア部門、化学療法部門、がん登録部門、がん教育部門、がん診療連携部門、がん相談支援部門の6部門から構成される。同センターの改組を指揮し、2023年4月からは同院院長を務める武中 篤医師は言う。「2人に1人ががんになる時代、患者さんが治療を受けながらどのように社会の中で生活していくかを考えなければなりません。がんセンターに来れば患者さんは望む治療を受けられるのはもちろん、制度などについての情報を得られるなどあらゆるサービスが受けられ、精神的にも安らぐことができる。そんなオールインワンサービスが提供できるがんセンターを目指しています」

コラム

がん患者サロン「さくらサロン」

患者さんやご家族が「不安や悩みを話す」「役立つ情報を収集する」そして「リラックスする」場として開設された。毎月1回がん患者の交流会がある。



さくらサロン

がん診療連携拠点病院として 地域のがん医療の均てん化を図る

がんセンターでは毎月700名以上の患者に外来でのがん薬物治療を行っており、各職種のスペシャリストが協力し、患者に安全で質の高い治療を提供できるような体制を整えている。また、同院は「都道府県がん診療連携拠点病院」に指定されていることから、県内各施設とのネットワークを構築し、知識や技術の共有を図ることにより地域のがん医療の均てん化を目指す。東西に長い鳥取県の地域的特徴を踏まえ、同院では他病院とのオンライン合同カンファレンスシステムを試みている。武中医師は「以前からウェブによるがんの講習会やセミナーは行っていましたが、2022年からは県内他病院の診療科が日常レベルでつながり、症例検討などのカンファレンスを気軽に合同でできるようになりました。今後、県内の基幹病院とオンラインでカンファレンスできるシステムを構築していく予定です」と意気込む。

irAE対策ワーキンググループによる 独自の「irAE対策マニュアル」を作成

同院におけるICIの使用件数は年々増加しており、2022年には153例のICI新規導入があった。武中医師はICI治療について以下のように述べる。

「ICI治療では有効性が期待される一方、irAEのような従来の抗がん薬とは異なる有害事象の発現には注意が必要です。患者さんとも正しい情報を共有して、有害事象を適切にコントロールしていくことで、ICIの治療効果を最大限に発揮させることができます」と。

irAE発現時、かつては各診療科や主治医が個別に対応していたこともあり、対応のばらつきがあったという。ICI治療例数が増加する中、診療科横断的なirAEマネジメント対策の必要性が高まり、2020年7月に医師（ICIを使用する診療科、irAEの治療を行う診療科など計17診療科）、看護師、薬剤師の多職種で構成される「irAE対策ワーキンググループ」が設置された。ワーキンググループによる一つの大きな成果が、独自に作成した「irAE対策マニュアル」（図1）である。その意義について武中医師は次のように語る。

「ICIのような新しい治療薬が登場した際、われわれの経験の蓄積によって見本やルールを作り、それを全県に、あるいは全山陰に広げてノウハウを共有していこうというマインドをみんなが持っています。それがマニュアル作成の原動力になったのだと思います」

「irAE対策マニュアル」は県内の医療機関にも公開されているほか、同院のirAE対策ワーキンググループにより改訂作業も継続的に行われている。

診療科横断的なチームの重要性

現在、irAE対策における課題や新たに必要な取り組みなどについては、2か月に1回開かれるirAE対策ワーキンググループのミーティングで話し合われる。同院では、かつてロボット支援手術を導入した際に、低侵襲外科センターという横断的・専門的チームを設置した経験がきっかけとなり、チーム医療の文化が根付いていった。

がんセンターの改組を経た今、同院のチーム医療について武中医師は言う。

「がん診療においても医師、看護師、薬剤師などによるチーム医療が非常にうまくいっていると考えます。当院の最大の強みは、自発的に生まれるさまざまな医療チームの活動であり、がんセンターにおけるirAE対策においても横断的・専門的チームによる職種間連携が力を発揮しています」

図1 irAE対策マニュアル





小谷 昌広医師（鳥取大学医学部附属病院 がんセンターセンター長）
矢内 正晶医師（鳥取大学医学部附属病院 がんセンター特任助教）に聞く



ICI治療におけるirAE対策の実際

～「irAE対策マニュアル」「推奨検査項目」活用の工夫～

2 取り組みの鍵 KEY

・「irAE対応フローチャート」により
各医療者の迅速なirAE対応が可能に

・「推奨検査項目」を活用し、irAE早期発見へつなげる
フォローアップ時の検査セット使用率は40%から86%に増加

irAEの早期発見・対応に向けて 「irAE対策チーム」を立ち上げる

irAE対策ワーキンググループが活動を開始した約4ヵ月後の2020年11月、新たな取り組みとしてグループ内に「irAE対策チーム」が立ち上げられた。チームは医師、薬剤師、看護師、医事課スタッフなどの多職種で構成される。irAEについての相談窓口としてチーム専用PHSを用意して随時相談を受けるほか、定期的にカンファレンスを行ってICI投与症例を検討し、主治医に検査や治療を提案するなどの取り組みを行っている。

矢内 正晶医師はirAEについて次のように述べる。
「ICIを使用する診療科の増加に伴い、対応に慣れていない診療科も増えてきています。重篤なirAE発現があった場合に迅速に対応できるよう、病院全体でのirAE対策が重要と考えます。また無症状であっても検査で見つかる症例も少なくなく、irAEを早期発見するには幅広い検査も重要だということに改めて気づかされました」

「irAE対応フローチャート」が irAE対策の要に

irAEは全身のあらゆる臓器において症状を認める可能性があり、なかには生命予後に影響するものもあることから、診療科の垣根を越えた迅速な対応が求められる。

irAE対策チームでは、irAE治療の標準化に向けた対策に力を入れている。その中でも同院のirAE対策の要になっているのが「irAE対応フローチャート」であり、現在19のirAEについてフローチャートが作成されている（表1、図2）。

表1 irAE対応フローチャートが作成されているirAEの一覧

- | | |
|-------------|---------------------|
| ① 皮膚障害 | ⑪ 心血管障害 |
| ② 下痢・大腸炎 | ⑫ 重症筋無力症 |
| ③ 肝胆道系障害 | ⑬ 末梢神経障害 |
| ④ 膵障害 | ⑭ 中枢神経障害 |
| ⑤ 副腎皮質機能低下症 | ⑮ 腎障害 |
| ⑥ 甲状腺機能異常症 | ⑯ 血液毒性 |
| ⑦ 1型糖尿病 | ⑰ 眼障害 |
| ⑧ 間質性肺疾患 | ⑱ Infusion reaction |
| ⑨ 関節炎 | ⑲ サイトカイン放出症候群 |
| ⑩ 筋炎 | |

鳥取大学医学部附属病院ご提供資料より一部改変

図2 irAE対応フローチャート（一例）



鳥取大学医学部附属病院ご提供資料より一部改変
各irAEの対応にあたっては、各製品の電子添文、適正使用ガイド等をご参照ください。

irAE疑い時の対応や、紹介基準と紹介先診療科の連絡先などが1ページにまとめられており、ICI治療に慣れている医師、慣れていない医師どちらにとっても、わかりやすい内容を心掛けている。

各irAE治療のエキスパートにより コンサルトタイミングを明確化

「irAE対応フローチャート」の作成におけるポイントとして、紹介するタイミングはコンサルトを受ける診療科の医師に決めてもらったという点が挙げられる。「このケースではこの検査をしてほしい」「重篤化を防ぐためにはこのタイミングで紹介してほしい」といったことを率直にディスカッションし、同院の状況に最も適した形で明確化した。これにより、紹介元の医師が判断に迷うケースを減らしている。

小谷 昌広医師は以下のように述べる。
「最も重要なのは、有害事象によって患者さんを失ってはいけないということです。irAEの症状は多彩で、ある程度症状が進んでも問題のないものもあれば、すぐに対処しないと生命にかかわるものもあります。単純にGradeだけで区切

ると、受け手側の許容範囲を超えてすべて診られないケースも出てきます。そのあたりの濃淡をはっきりさせ、速やかに介入が必要な場合について強調して記載してあるのが当院のマニュアルの大きな特徴だと思います」

irAE治療における ステロイド投与時の副作用についても マニュアル内で注意喚起

irAEの治療ではステロイドによる治療を要することがあるが、ステロイド投与時にはステロイド離脱症候群や副作用に注意が必要である。irAE対策マニュアルでは、irAE治療における「ステロイド投与時の注意点」として、ステロイドの長期内服時の注意点や想定される副作用に対する対策について、網羅的にわかりやすくまとめている。矢内医師は、「irAEの治療において、ステロイドを使用する際の注意点や副作用対策は重要なポイントであり、今回のマニュアル改訂時に新たに記載を追加しました。具体的な処方例を記載するなど、わかりやすく実用的なマニュアルにすることで、院内への周知を図っています」と述べる。

保険適応外の薬剤を含めた 緊急対応のための対策

irAEの治療では、緊急で保険適応外の薬剤の使用を要することがある。同院ではirAEに関する各ガイドライン等に掲載されている保険適応外の薬剤を中心に、irAE対策チームより院内の委員会へ事前に一括申請を行い、承認を得ている。これにより、irAE治療時に保険適応外の薬剤の使用が必要になった場合、主治医は患者から同意書を取得するのみとなっている。また、該当のケースがあった場合、薬剤使用に問題がなかったかなど、医事課の担当者も含めた検証を必ず行っている(図3)。

このように、緊急の場合にも迅速に使用できるような仕組みによって、医師の労力の削減や安心感につながっている。

図3 irAE対策マニュアル
「irAEに対する適応外薬剤使用について」

irAEに対する適応外薬剤使用について

irAEの治療では保険適応外の免疫抑制治療を要することがあります。本来、保険適応外の薬剤を使用する場合は、未承認薬新規医薬品・医療機器評価委員会で審査を受けていただき、承認をえる必要があります。しかし、irAEの治療においては緊急での使用を要するため、迅速に使用できるようフローチャートに出てくる保険適応外の薬剤を事前に一括申請を行い、承認をえました。

保険適応外薬剤使用の流れ(主治医の先生に行ってください)

① irAE対策チームに連絡(PHS:)
未承認薬・新規医療機器評価委員会からの承認条件として、irAE対策チームで使用例を全例把握する必要があるため、必ずチームにご連絡ください

② 「がん免疫療法による免疫関連有害事象に対する薬物治療」の同意書を取得

「がん免疫療法による免疫関連有害事象に対する薬物治療」の同意書について

① _____で「irAE」を
検索
② 使用する適応外薬剤の
「irAE説明同意書」
を選択

【説明同意書の医療費について】
医療費納入関係(内線 / 外来係(内線 / 外来係)へ確認して、該当する箇所(保険診療あるいは自費)に印してください。
緊急時は両方に印して、医事課へ連絡が出来次第、改めて修正し、記録に添すようにしてください。その旨を患者説明時に必ず伝えてください。

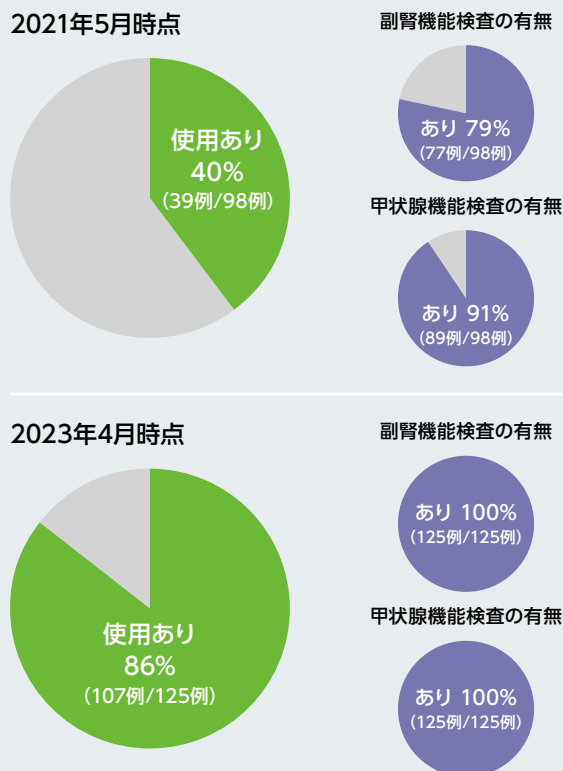
③ irAE対策チームと相談の上、「免疫関連有害事象に関する症状別適応外薬剤一覧」(次ページ)に記載されている用法用量で治療を開始

➢ irAE対策チームがカンファレンスで使用状況を確認して、未承認薬新規医薬品・医療機器評価委員会に使用報告書を提出(主治医からの提出は不要)

ICI導入時及び フォローアップ検査セットの使用が irAE早期発見の要

フローチャートとともに、irAEの早期発見・対応に大きく寄与しているのが、ICI投与時に推奨される検査セットである(図4)。ICI投与時に測定しておくべき検査項目を院内で統一し、電子カルテのオーダー画面で一括選択できるようにした。その結果、医師の入力の負担が大幅に減少し検査の漏れも減ったという。検査セット導入後、ICI治療開始時の検査セット使用率は96%(2022年10月~2023年3月)と高かったものの、ICI治療フォローアップ時の検査セット使用率は、導入の半年経過後も低く、内分泌系の検査漏れなどの課題があった。そこで、irAE対策チームでは、ICI治療フォローアップ時の検査実施状況を共有するとともに、検査セット使用の重要性を改めて周知し、検査セットの使用を再度呼びかけた。これにより、フォローアップ時の検査セット使用率についても40%から86%に改善し、内分泌系検査ももれなく実施されるようになった(図5)。

図5 フォローアップ検査セットの使用状況



鳥取大学医学部附属病院ご提供資料より一部改変

図4 同院における推奨検査項目

推奨検査項目

ICI導入前の検査

<血液検査/尿検査>
血液一般、白血球分類、PT、APTT、D-dimer、血糖値、HbA1c
Na、K、Cl、Ca、P、AMY、リパーゼ、T-Chol、LDL-C、TG、UA、
T-Bil、D-Bil、AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP、BUN、Cr、CRP、
TP、Alb、ChE、CK、CK-MB、BNP、トロポニンI
TSH、FT4、ACTH、コルチゾール、抗Tg抗体、抗TPO抗体
HBs抗原(精密)、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体
HBV-DNA定量(HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体のいずれかが陽性の場合)
IgG、(RF、抗核抗体)、KL-6、SP-D
尿一般、尿中 β_2 -MG、尿中NAG

<画像検査>
胸部Xp、胸部CT

<生理検査>
心電図、心エコー、呼吸機能検査(可能であれば)

ICI投与中の検査

投与ごとの検査

<血液検査/尿検査>
血液一般、白血球分類、血糖値、Na、K、Cl、Ca、T-Bil、AST、ALT、
 γ -GTP、LDH、ALP、BUN、Cr、CK、AMY、CRP、TP、Alb、尿一般

4-6週ごとの検査

<血液検査/尿検査>
HbA1c(糖尿病がある場合)、TSH、FT4、ACTH、コルチゾール、
D-dimer(導入時のD-dimer高値あるいは血栓症がある場合)
尿中 β_2 -MG、尿中NAG

<画像検査>
胸部Xp

8-12週ごとの検査

<血液検査/尿検査>
KL-6、HBV-DNA定量(モニタリング対象症例)

6ヶ月ごとの検査

<生理検査>
心電図

効果判定時の検査

<画像検査>
効果判定でCT検査を行う場合は、胸部も併せて撮影してください

ICI投与終了後の検査

投与終了4週ごとの検査

<血液検査/尿検査>
血液一般、白血球分類、血糖値、HbA1c(糖尿病がある場合)、Na、K、Cl、
T-Bil、AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP、BUN、Cr、CK、AMY、CRP
尿一般

投与終了12週ごとの検査

<血液検査/尿検査>
TSH、FT4、ACTH、コルチゾール、HBV-DNA定量(モニタリング対象症例)

* ICI投与終了から6ヶ月後を目途にフォローアップの検査を推奨

検査セットのオーダー方法について

電子カルテの検体検査のオーダー画面で
①「診療科別」
②「がん」
を選んでいただくと、それぞれの検査セットが選択できますので、ご活用ください。

ハイリスク症例では4コース目まで投与ごとの心電図を考慮

- CTLA-4阻害薬の併用
- 心毒性のある薬剤の併用
- がん治療関連心機能障害の既往
- 心血管疾患の既往

鳥取大学医学部附属病院ご提供資料より一部改変
各irAEの対応にあたっては、各製品の電子添文、適正使用ガイド等をご参照ください。
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。

検査セットを使用する重要性について、矢内医師は次のように語る。

「検査セットを使用することで、内分泌系などのirAEを早期発見できるケースが増えました。症状として患者さんが気づきにくい内分泌系や糖尿病、肝障害などでは特に検査値に注意を払うことが必要です。例えば、肝障害ではGrade4になっても症状が現れない例もあるので、検査データをしっかり見て、Grade1、2の間に対応しなければならないということマニュアルでも強調しています。また、内分泌系の検査項目も含めたフォローアップ時の検査セットを用いることにより、継続的に患者さんの状態を確認できる体制を整えておくことが大切です」

さらに、致死率の高い心筋炎の早期発見・対応につなげるべく、2020年から循環器内科医の協力のもと心エコー枠（化学療法関連）を設定した。これにより、循環器内科しかオーダーできなかった心エコーを、ICI治療を行う主治医が直接オーダーできる運用体制が整えられた。同院におけるICI導入時の心エコー検査の実施割合は、心エコー枠設置前が17%だったのに対し、心エコー枠設置後では75%と大幅に増えた（2020年11月～2021年10月のICI投与症例）。

一方、もともと心不全や心筋梗塞の既往のある例などでは、最初から循環器内科へ紹介する基準が設けられている。そうしたリスクのある患者の場合は電子カルテ上でアラートが出て、「抗がん薬投与開始前における循環器内科紹介の基準」が表示されるようになっているなど、メリハリのある運用を実施している。

■ 各診療科と連携した検査の実施を

近年殺細胞性抗がん薬や分子標的薬とICIの併用も進んでおり、有害事象が発生した場合、起因薬の鑑別に迷う場合もある。その際には、各診療科と連携しより専門的な検査を行

うことで、ある程度鑑別が可能になる場合があるという。矢内医師は言う。

「下痢や腸炎に関しては、消化器内科医による内視鏡所見でirAEかそうでないのかがある程度推測可能なこともあるため、鑑別のための検査を積極的に行うことも大切です」

小谷医師は「irAEによる肝機能障害では、組織所見でCD8陽性の細胞傷害性T細胞の増加が確認される傾向があります¹⁾。複合免疫療法の場合、肝機能の検査値が上がってれば、消化器内科にお願いして肝生検を積極的に行ってもらいます」と話す。

■ irAE対応の経験値を上げて適切なICI使用を推進

irAE対策チームでは、ICI投与症例をデータベース化し、2週間に1回のペースでカルテスクリーニングを行い、対策チーム内で共有している。irAEの発現状況を明らかにし、多職種のチームで検討することで、irAEマネジメントのレベルアップにつなげている。

同院における「irAE対策マニュアル」をツールとした多診療科・多職種連携の成果について、小谷医師は次のように強調した。

「マニュアルや病院全体のバックアップ体制があることで、ICI治療の経験の少ない主治医でも安心して必要な治療に取り組むことができるようになりました。各診療科が集まり取り組むことでirAE対策により目が向くと同時に、PHSなどで垣根なく相談できる体制ができ、各科のコミュニケーションが促進されました。こうした取り組みを通して全員が一つの目標に向かって進んでいくことが、病院全体の力の底上げにもつながっていると思います」

1) 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」班：自己免疫性肝炎（AIH）診療ガイドライン（2021年）p24.



矢内 正品医師（鳥取大学医学部附属病院 がんセンター特任助教）
秦 英司薬剤師（鳥取大学医学部附属病院 薬剤部 副薬剤部長）
上田 恵巳看護師（鳥取大学医学部附属病院 看護部 看護師長）に聞く

多職種連携による irAEマネジメント

～薬剤師、看護師によるirAE早期発見に向けた介入～

3 取り組みの鍵 KEY

- 薬剤師による検査オーダー確認や「薬剤師外来」による介入で医師へ積極的にフィードバック
- 看護師は「共通問診票」や「症状チェックシート」を活用
- 「irAE対策チーム」の定期カンファレンスでirAE症例、対応の協議

薬剤師外来や検査漏れチェックで irAEの早期発見をサポート

ICI投与時のirAEマネジメントにおいては薬剤師と看護師の役割もきわめて大きい。同院では、化学療法やICI治療を受ける患者については、全例薬剤師が介入し、検査オーダーの内容及びオーダー漏れがないか確認している。検査オーダー漏れや疑義照会等は薬剤師から主治医へメールにて情報提供を行う。この取り組みがirAEの早期発見を後押ししている。現在、次のステップとして薬剤師が仮オーダーまで行う試みを考えているという。

また、分子標的薬やICIを主に使用する泌尿器科や乳腺外

科、消化器内科などでは、薬剤師が患者から有害事象などを聞き取る「薬剤師外来」を実施し、医師の外来診療をサポートしている。有害事象などの状況を確認し、対応の提案なども含めてカルテに記載して情報を医師に還元していく。これにより、多忙な医師の外来診療をアシストするとともに、薬剤師の目を通すことでセーフティネットとしての役割も担っている。

秦 英司薬剤師は薬剤師外来の役割について次のように話す。

「最も重要なのは有害事象のチェックであり、疑いがあれば、どのような症状がいつごろから出てきたかを詳細に確認します。薬剤師が有害事象をチェックすることで、その対応について医師に提案することができます」



共通問診票や症状チェックシートで irAE 早期発見に努める

外来化学療法室において、有害事象の早期発見を中心となつて担うのは看護師だ。その際に活用しているのが、化学療法及びICI治療を受ける患者への「院内共通問診票」である(図6)。この問診票の表面は患者自身が自覚症状などを記載し、裏面は看護師が患者から聞き取った内容をもとに外来化学療法室でカルテに記載する。その際、それぞれの症状のチェック項目の有無や、チェックがある場合はテンプレートを使ってそのGradeを入力する。

問診票で症状を確認する際には、日常生活にどのくらい支障をきたしているかを確認することを重視しているという。その上で、日常生活におけるセルフケアを提案し、患者の治療継続を支援する。上田恵巳看護師は次のように説明する。「問診票を患者さんに書いてきていただきますが、書かれたことだけを確認するのではなく、それを深掘りすることが大切です。たとえば、『下痢があった』という症状にチェックが入っていた場合、一日に何回くらいあるのか、どのくらい症状が続いたか、など細かく聞き取ります。看護師が症状を確認する機会があることで、患者さん自身では気づいていなかった症状や、医師に話せなかった症状なども、じっくりと話をしていくことができます」

また、ICI導入時には「ICI投与患者さんへの症状チェックシート」(図7)を渡してirAEについて説明し、疑わしい症状があったときの対応を、その後も折に触れて繰り返しアドバイ

スする。症状が出た時の連絡先も記載し、自宅で冷蔵庫などの目につきやすい場所に貼ってもらうよう勧める。上田看護師は「irAEの症状は幅広く、患者さんがすべてを一度に把握するのは難しいので、事あるごとにタイミングを見計らって繰り返して指導することが必要です」と話す。

図7 ICI投与患者さんへの症状チェックシート(一部抜粋)

ICI投与患者さんへの症状チェックシート

ICI投与患者さんには、irAEを疑う症状を認めた場合にすぐに相談できるように連絡先も記載した自宅用の症状チェックシートを配布。

免疫チェックポイント阻害薬による治療を受ける患者さんへ

あなたの治療は()療法です。

治療中・治療後に起こる可能性のある副作用

37.5℃を超える熱が出た

だるさや疲れが強くなった

強い痛みが出てきた

むくみや腫れがある

眠気が強い

めまいがする

頭が痛い

いつもと見え方が違う

ものが二重に見える

まぶたが下がってくる

胸がドキドキする

動悸がある

せきが出る・増えた

息切れがある

息苦しい

しびれがある

手や足に力が入らない、動かしにくい

手や足の感覚がおかしい

関節痛や筋肉痛がある

ひふの症状がある

水ぶくれが出た

広い範囲で赤みが出た

発疹(ぶつぶつ)が出た

強いかゆみが出た

ひどい口内炎が出た

食事が食べられない

吐き気がある・吐いた

喉がひどく痛くなった

4級以上の下痢がある

便秘が続いている

血便や黒い便が出る

イチゴジャムのような便が出た

すぐお腹が痛い

尿がいつもより多い、または少ない

血尿が出る

※副作用の発現時期・症状は人によって異なります。また、どの程度の副作用が発見するかもそれぞれです。

連絡先：鳥取大学医学部附属病院
 ◎平日(月～金) 9:00～17:00
 ◎夜間・休日 外来
 電話番号：() 内線 () 外線
 電話番号：() 内線 () 外線

冷蔵庫などの目につきやすい場所に貼ってください

鳥取大学医学部附属病院ご提供資料より一部改変

図6 化学療法時の院内共通問診票

化学療法時の院内共通問診票

irAEを含めた有害事象を早期発見するために化学療法を受けられる患者さんへの院内統一書式の問診票を作成。

表面

化学療法を受けている方の問診票

名前: _____ 様

★記入してください

【 月 日 】 体温: _____℃ 脈拍: _____回/分 酸素飽和度: _____%

【 月 日 】 体重: _____kg 血圧: (_____/_____)mmHg

★今ある症状、前回の受診日から今日までにあった症状について☑をしてください。

37.5℃を超える熱が出た

だるさや疲れが強くなった

痛いところがある

むくみや腫れがある

眠気が強い

めまいがする

頭が痛い

いつもと見え方が違う

ものが二重に見える

まぶたが下がってくる

胸がドキドキする

動悸がある

せきが出る・増えた

息切れがある

息苦しい

尿がいつもより多い、または少ない

血尿が出る

ひふの症状がある

水ぶくれ

赤み

発疹(ぶつぶつが出た)

かゆみ

口内炎が出た

食欲が落ちた

吐き気がある・吐いた

喉がひどく痛くなった

下痢があった

便秘が続いている

血便や黒い便が出る

すぐお腹が痛い

しびれがある

手や足に力が入らない、動かしにくい

手や足の感覚がおかしい

関節痛や筋肉痛がある

鳥取大学医学部附属病院がんセンター作成

裏面

・バイタルサイン
 ・患者さんの自覚症状
 ⇒ 患者さんが記載

・有害事象のGrade評価
 ⇒ 医師者が記載
 (外来化学療法室で内容をカルテに記録)

☑があった項目について詳細してください

氏名 _____

〒 _____ 市 _____ 区 _____ 丁目 _____ 番 _____ 号

Grade1	Grade2	Grade3
<input type="checkbox"/> だるさや疲れが強くなった	<input type="checkbox"/> 寝たあがり・起きても動けなくなる	<input type="checkbox"/> 寝たあがり・起きても動けなくなる
<input type="checkbox"/> 痛み(関節痛、筋肉痛を含む)	<input type="checkbox"/> 痛み(関節痛、筋肉痛を含む)	<input type="checkbox"/> 痛み(関節痛、筋肉痛を含む)
<input type="checkbox"/> むくみや腫れがある	<input type="checkbox"/> むくみや腫れがある	<input type="checkbox"/> むくみや腫れがある
<input type="checkbox"/> 眠気が強い	<input type="checkbox"/> 眠気が強い	<input type="checkbox"/> 眠気が強い
<input type="checkbox"/> めまいがする	<input type="checkbox"/> めまいがする	<input type="checkbox"/> めまいがする
<input type="checkbox"/> 頭が痛い	<input type="checkbox"/> 頭が痛い	<input type="checkbox"/> 頭が痛い
<input type="checkbox"/> いつもと見え方が違う	<input type="checkbox"/> いつもと見え方が違う	<input type="checkbox"/> いつもと見え方が違う
<input type="checkbox"/> ものが二重に見える	<input type="checkbox"/> ものが二重に見える	<input type="checkbox"/> ものが二重に見える
<input type="checkbox"/> まぶたが下がってくる	<input type="checkbox"/> まぶたが下がってくる	<input type="checkbox"/> まぶたが下がってくる
<input type="checkbox"/> 胸がドキドキする	<input type="checkbox"/> 胸がドキドキする	<input type="checkbox"/> 胸がドキドキする
<input type="checkbox"/> 動悸がある	<input type="checkbox"/> 動悸がある	<input type="checkbox"/> 動悸がある
<input type="checkbox"/> せきが出る・増えた	<input type="checkbox"/> せきが出る・増えた	<input type="checkbox"/> せきが出る・増えた
<input type="checkbox"/> 息切れがある	<input type="checkbox"/> 息切れがある	<input type="checkbox"/> 息切れがある
<input type="checkbox"/> 息苦しい	<input type="checkbox"/> 息苦しい	<input type="checkbox"/> 息苦しい
<input type="checkbox"/> 尿がいつもより多い、または少ない	<input type="checkbox"/> 尿がいつもより多い、または少ない	<input type="checkbox"/> 尿がいつもより多い、または少ない
<input type="checkbox"/> 血尿が出る	<input type="checkbox"/> 血尿が出る	<input type="checkbox"/> 血尿が出る
<input type="checkbox"/> ひふの症状がある	<input type="checkbox"/> ひふの症状がある	<input type="checkbox"/> ひふの症状がある
<input type="checkbox"/> 水ぶくれ	<input type="checkbox"/> 水ぶくれ	<input type="checkbox"/> 水ぶくれ
<input type="checkbox"/> 赤み	<input type="checkbox"/> 赤み	<input type="checkbox"/> 赤み
<input type="checkbox"/> 発疹(ぶつぶつが出た)	<input type="checkbox"/> 発疹(ぶつぶつが出た)	<input type="checkbox"/> 発疹(ぶつぶつが出た)
<input type="checkbox"/> かゆみ	<input type="checkbox"/> かゆみ	<input type="checkbox"/> かゆみ
<input type="checkbox"/> 口内炎が出た	<input type="checkbox"/> 口内炎が出た	<input type="checkbox"/> 口内炎が出た
<input type="checkbox"/> 食欲が落ちた	<input type="checkbox"/> 食欲が落ちた	<input type="checkbox"/> 食欲が落ちた
<input type="checkbox"/> 吐き気がある・吐いた	<input type="checkbox"/> 吐き気がある・吐いた	<input type="checkbox"/> 吐き気がある・吐いた
<input type="checkbox"/> 喉がひどく痛くなった	<input type="checkbox"/> 喉がひどく痛くなった	<input type="checkbox"/> 喉がひどく痛くなった
<input type="checkbox"/> 下痢があった	<input type="checkbox"/> 下痢があった	<input type="checkbox"/> 下痢があった
<input type="checkbox"/> 便秘が続いている	<input type="checkbox"/> 便秘が続いている	<input type="checkbox"/> 便秘が続いている
<input type="checkbox"/> 血便や黒い便が出る	<input type="checkbox"/> 血便や黒い便が出る	<input type="checkbox"/> 血便や黒い便が出る
<input type="checkbox"/> すぐお腹が痛い	<input type="checkbox"/> すぐお腹が痛い	<input type="checkbox"/> すぐお腹が痛い
<input type="checkbox"/> しびれがある	<input type="checkbox"/> しびれがある	<input type="checkbox"/> しびれがある
<input type="checkbox"/> 手や足に力が入らない、動かしにくい	<input type="checkbox"/> 手や足に力が入らない、動かしにくい	<input type="checkbox"/> 手や足に力が入らない、動かしにくい
<input type="checkbox"/> 手や足の感覚がおかしい	<input type="checkbox"/> 手や足の感覚がおかしい	<input type="checkbox"/> 手や足の感覚がおかしい
<input type="checkbox"/> 関節痛や筋肉痛がある	<input type="checkbox"/> 関節痛や筋肉痛がある	<input type="checkbox"/> 関節痛や筋肉痛がある

鳥取大学医学部附属病院ご提供資料より一部改変

「院内共通問診票」で丁寧に聞き取られた情報は、薬剤師にも引き継がれ、その後の薬剤師外来でダブルチェックが行われることになる。矢内医師はカルテチェックをするとき、この看護師によるカルテの記載を参考にすることが多いという。医師の立場から、矢内医師は次のように補足する。「患者さんが診察室にいる時間はせいぜい10分ですが、外来化学療法室で点滴を受ける時間は1時間、場合によっては2、3時間になります。患者さんと接する時間は圧倒的に看護師さんの方が長いです。診察室をすり抜けてしまった有害事象がそこで見つかることもあります。また、有害事象だと疑われる症状を明かすと治療が中止になるのではないかと危惧から、症状が出て隠す患者さんもいます。治療継続のためにも有害事象への早期介入は重要ですから、外来化学療法室での看護師さんのかかわりは非常に大事です」

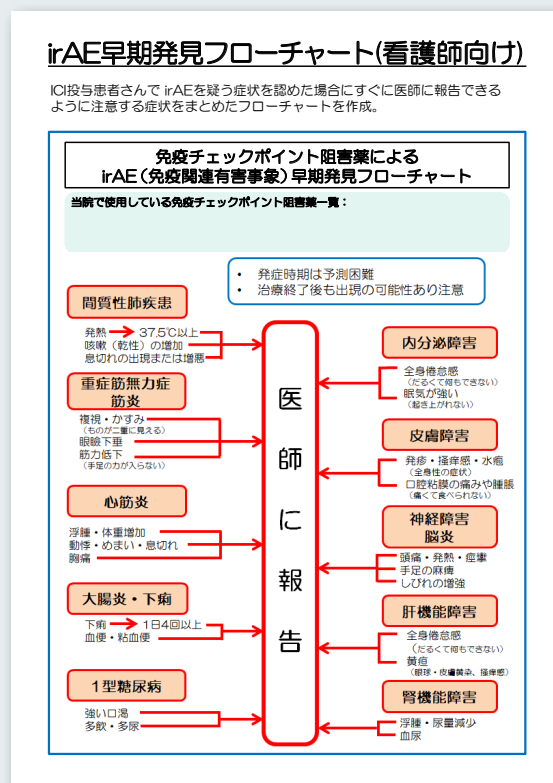
患者の症状に気づいたときに irAEについて相談できる窓口を設置

主治医あるいはメディカルスタッフがirAEの症状に気づいた場合や、irAEかどうかの判断が難しい症例、必要な検査など、irAEに関する相談がある場合には、専用のPHSを利用して相談できる窓口が設置されている。窓口となるPHS番号は、「irAE対策マニュアル」の表紙に大きく記載されている。最初に電話を受ける看護師長が内容を確認し、irAE対策チームの医師に報告する。その後、必要と考えられる診療科の医師などへ対策チームの医師から連絡し、対応を協議するという流れだ。とくに、Grade2以上のirAEを疑う場合は、必ずirAE対策チームへ連絡する取り決めになっている。

irAE早期発見フローチャートに従い看護師はirAEを医師へ報告

「irAE対策マニュアル」にも掲載されている有用なツールの1つとして「irAE早期発見フローチャート（看護師向け）」（図8）がある。これを院内の外来や病棟へ配置し、ICI治療中の患者と接する看護師が、症状に気づいた場合すぐに医師へ報告できるよう促している。実際に、このチャートに従って医師に報告し、irAEに気づくことのできた例も数例あるという。

図8 irAE早期発見フローチャート(看護師向け) (一部抜粋)



鳥取大学医学部附属病院ご提供資料より一部改変
各irAEの対応にあたっては、各製品の電子添文、適正使用ガイド等をご参照ください。

院内・地域における メディカルスタッフ連携の試み

ICIの普及に伴い、ICIやirAEについての教育研修も行われている。これまでeラーニングを活用した研修を実施したほか、有害事象マネジメントにおける薬剤師、看護師それぞれの地域における啓発活動も進む。

[薬剤師間の連携]

ICI治療においては、患者によって来院間隔が1ヵ月以上空くこともあるため、地域薬局と連携した薬薬連携は欠かせない。また、遠隔地に住む患者など、病院からのフォローアップが必要だと考えられる患者については、同院から直接薬剤師が電話によるフォローアップを行うこともある。加えて県内でICIを使用している主要な病院の薬剤師とは月1回のミーティングを行い、irAE症例の対応等をアドバイスするなど、地域全体でのirAE対策の底上げを図っている。

[看護師間の連携]

院内における看護師の啓発活動の一つに、ICI使用患者に対する観察項目をセットにして電子カルテ上で周知するという試みがある。また、irAEの重篤症例が出た場合などは看護師たちとのミーティングで報告するなど、情報発信の機会を設けている。

院外においても、ICIを使用している病院の看護師同士によるirAE対策の情報交換が始まっている。それぞれの病院

がirAE対策を模索する中、同院の試みを紹介することで、地域全体のirAEマネジメントのレベル向上が期待されている。

irAE対策チームカンファレンスの活用

irAE対策チームでは、医師、薬剤師、看護師、医事課スタッフらコアメンバーによるカンファレンスを2週間に1回行っており、症例検討や治療の提案などが行われる。

チームカンファレンスにおける最大の目的は、ICI投与症例のカルテスクリーニングでチェックしたirAEの発現状況を共有し、多職種の間から対応を協議することだ。とくに、直近に起きた中等症以上のirAE新規症例については、各診療科やメディカルスタッフが率直な意見を交わして対応を検討することになっている。矢内医師は言う。

「症例をカルテチェックして何か問題があればカンファレンスで検討し、主治医にフィードバックするようにしています。これによって、気づかれないままにirAEが重篤化するという事態を防ぐことができていると思います」

上田看護師は、「カルテスクリーニング以外にも、外来化学療法室で困った事項を直接多職種のスタッフに相談できる機会として活用できることが、チームカンファレンスの魅力です」と述べる。また、実際の症例だけでなく、irAEに関する注意喚起を行いたい場合なども、カンファレンスやirAE対策ワーキンググループで協議した上で病院全体に周知徹底を図る。このように、多職種を巻き込んだチームのコミュニケーションがirAE早期発見にプラスに働いている。

irAE対策チームカンファレンスの様子



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

- 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、ベムプロリスマブ(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、根治切除不能な進行・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、ベムプロリスマブ(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、ベムプロリスマブ(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、ベムプロリスマブ(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、ベムプロリスマブ(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でもできる。

〈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、ベムプロリスマブ(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、ベムプロリスマブ(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、根治切除不能な進行・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、口渇、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、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(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/>

 **MSD** 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.msconnect.jp/>