

医薬品リスク管理計画対象製品

最適使用推進ガイドライン対象品目

皮膚障害編

Expert Eyes

on irAE

皮膚障害編

監修

がん研究会有明病院
皮膚腫瘍科 部長

吉野 公二 先生



抗癌性腫瘍剤

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



Expert Eyes

on **irAE**

皮膚障害 編

● 監修医からのコメント

皮膚障害は免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) による免疫関連有害事象 (irAE) のうち、発現頻度が高く、比較的軽度であることが特徴です。しかしながら、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群 : SJS) や中毒性表皮壊死融解症 (Toxic epidermal necrolysis : TEN) などの発症も報告されており、治療が遅れると死に至る可能性があるため注意が必要です。さらに、併用薬による薬疹との鑑別は容易ではないため、ICI治療時に副作用が発現した場合は、最初からirAEを疑い、速やかに専門医へコンサルトすることが肝心です。

また、皮膚障害は早期から発現するirAEであるため、他臓器にirAEが生じていないか全身評価をするきっかけにしてください。

本冊子では、irAEの早期発見や、専門医にコンサルトする際のポイントについて解説しています。

✓ 押さえておきたい、irAE皮膚障害

- 皮膚障害は早期に、多彩に発現する
- 粘膜に発現した水疱、びらん、粘膜疹はすぐに皮膚科専門医へ
- 粘膜症状と全身症状があるときはすぐに皮膚科専門医へ
- 重症化する皮疹を、適切に見極める

特徴



特徴

皮膚障害は、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) によって誘発される免疫関連有害事象 (irAE) の中で高頻度に、かつ早期に生じ¹⁾、既存の皮膚疾患の再活性化や悪化、あるいは新たな皮膚疾患の発症などにより様々な皮膚反応が起こります²⁾。通常軽度で、治療もほとんど必要ないか、ステロイド外用薬などで改善する 경우가多く、適切に管理・対処することでCTCAE Grade 2でもICI治療を継続できます¹⁾。重篤な病態に至ることはまれですが、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群 : SJS) や中毒性表皮壊死融解症 (Toxic epidermal necrolysis : TEN) などの生命を脅かす皮膚障害もあります¹⁾。さらに、ICI単剤の場合だけでなく、他剤との併用療法や逐次治療において重篤な皮膚障害の報告があり、より厳重で長期的な注意が必要です¹⁾。

ICI関連皮膚障害または皮膚毒性、皮膚反応に関する具体的な事象としては、皮疹、発疹、皮膚炎、そう痒症、紅斑、丘疹、白斑、脱毛症、乾燥肌、斑状丘疹状皮疹など様々な種類があります¹⁾。

発現時期

ICI投与中および投与中止後を含めどの時期においても起こり得ますが、ICIによる皮膚障害の発現時期は、1、2回投与後の比較的早期に発現することが多く、抗PD-1抗体療法では、平均5週であるとされています¹⁾。

病態

ICIが誘発する皮膚障害の病態には、主に腫瘍細胞と正常組織に共通した抗原に対するT細胞の活性化、特定の組織や臓器における免疫関連作用に関連する炎症性サイトカインや抗体の放出増加が関与すると考えられています³⁾。

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

2) Apalla Z et al. *Dermatol Pract Concept* 2021; 11(1): e2021155

3) Watanabe T et al. *Front Immunol* 2023; 14: 1071983



監修医からのコメント

ICIによるirAE皮膚障害は、ステロイド外用薬や抗ヒスタミン薬により改善が期待できる紅斑、丘疹、白斑、そう痒など軽度のものが多いですが、SJSやTENなどを含むGrade 3～5の皮膚障害が発現することもあります (皮膚障害全体の3%以下)¹⁾。

irAEの中でも皮膚障害は早期に発現する傾向がありますが、好発時期は発疹の種類により異なります。SJS、TENなどは晩期発症の可能性もあるため、常に注意が必要です。

また、患者さんに対して、皮膚障害の発現時期は治療中に限らず治療後にも発現することや、皮膚の異常に気がいたら①病院に連絡すること、②写真を撮り記録することを予め伝え、早期に対応できる体制をつくることも重要です。

1) 倉田宝保 他 編, 免疫チェックポイント阻害薬 実践ガイドブック, メジカルビュー社, 2020.

症状・臨床所見

irAE皮膚障害として報告のある多形紅斑型薬疹 (EM)、Stevens-Johnson症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死融解症 (TEN) について解説します。

EMは、しばしば重症化し、SJSおよびTENに発展し得る疾患であり、薬疹の病型は重症度から次の3段階 (Class 1-3) に分けられます¹⁾。

薬疹の病型と重症度のClass分類との関係¹⁾

			皮膚	粘膜 (眼球、口唇、口腔内)	自覚症状	全身状態
EM	minor	Class 1	発疹がからだの一部から全身に多発 水ぶくれや皮膚の剥脱を認めない	眼球結膜の斑点くらいで特に異常なし	皮膚のかゆみを伴うことがある	なし
	major	Class 2	発疹が一部から全身に多発 水ぶくれや皮膚の剥脱が、ごく一部見られることがある	一部に斑点などを認めるが軽度	粘膜症状 (違和感・摂食障害) を伴うことがある	発熱を伴うことがある
SJS	軽症					
	重症	Class 3	発疹が一部から全身に多発 水ぶくれや皮膚の剥脱が、からだの一部から全身に見られる	粘膜症状が強く、出血を伴う	視力障害、食事ができない	発熱を伴うことが多い
TEN						

i. より重症のClassへの移行は急激 (数時間から1日) にみられることがあり、頻回の観察が必要である。

ii. 皮膚症状を第一の目安としてClass分類を考えるが、その他の粘膜症状、自覚症状、全身症状を鑑み、より重症のClassの症状を伴う場合は、高い方のClassに分類する。

EM: 多形紅斑, Erythema Multiforme

SJS: Stevens-Johnson症候群

TEN: 中毒性表皮壊死症, Toxic Epidermal Necrolysis

多形紅斑型薬疹 (Erythema Multiforme ; EM)

ICIによっても起こり得る多形紅斑型薬疹 (EM) は、しばしば重症化し、SJSやTENに進展することで、失明や生命予後にかかわる疾患です¹⁾。二重丸、三重丸にみえるターゲット状病変を示す場合があります (右図)、原因には薬剤性 (抗がん薬、抗菌薬、抗てんかん薬、消炎鎮痛薬など) と、感染症 (コクサッキーウイルス、単純ヘルペスウイルス、溶連菌、マイコプラズマなど) が考えられます²⁾。検査所見としては、白血球増加あるいは減少、好酸球増加、CRP上昇、肝機能障害、腎機能障害、尿蛋白、尿潜血などがあげられます¹⁾。

なお、粘膜病変を伴うものを多形紅斑重症型 (EM major) と呼び、伴わないものをEM minorと呼びます²⁾。EM majorとSJSは別疾患であり、発熱、粘膜症状を伴う多形紅斑では両者の鑑別が必要です³⁾。EM majorの場合、皮疹は四肢優位に分布し、全身症状としてしばしば発熱を伴いますが重症感は乏しいとされます。SJSの紅斑は四肢より顔面、頸部、体幹優位に全身性に分布し、隆起せず、中央が暗紅色のflat atypical targetsを示します³⁾。



二重丸、三重丸にみえるターゲット状病変

吉野公二先生ご提供

1) 川島 眞 執筆. 多形紅斑型薬疹 (EM) の皮疹の見方と重症度判定、および免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 使用に関連したEMと重症薬疹での診療手引き. 特定非営利活動法人JASMIN, 2019.

2) 宇原 久 編. がん患者の皮膚障害アトラス. 医学書院, 2024.

3) 堀原哲夫 他. 日皮会誌 2016; 126 (9): 1637-1685



SJS/TEN

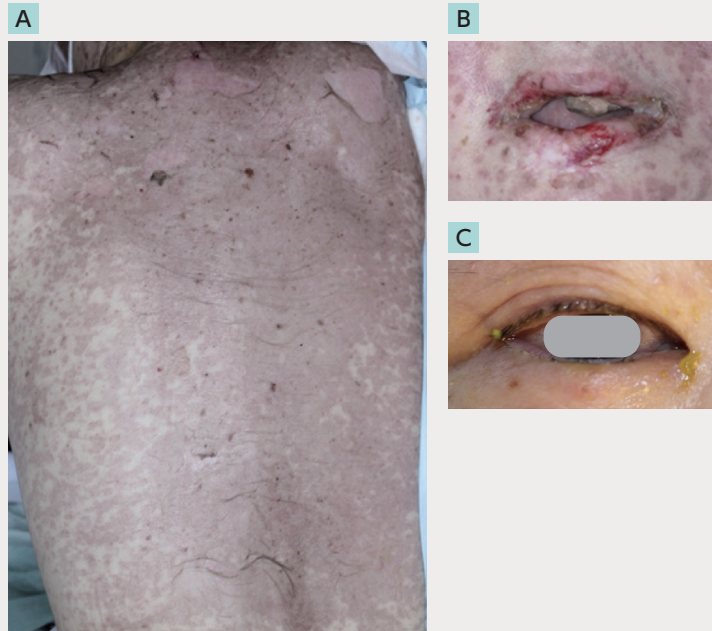
高熱や全身倦怠などの全身症状や、口唇、口腔、眼、外陰部などの粘膜部・粘膜移行部のびらんを伴いつつ皮膚全身の紅斑、水疱、びらんをみます¹⁾。SJS、TENは同一スペクトラム上の疾患で、水疱、びらんなどの表皮剥離体表面積が10%未満をSJS、10%以上がTENとされます¹⁻³⁾。死亡率はSJSで3～5%、TENで20～30%とされているため²⁾、これらの兆候を確認した場合は早急な治療開始が求められます。

図1 SJSと診断された患者の口唇部および頭頸部(A)、腹部から側腹部(B)、手掌(C)



吉野公二先生ご提供

図2 TENと診断された患者の体幹部(A)、口唇(B)、眼周辺の眼脂(C)⁴⁾



Reprinted from European Journal of Cancer, 131, Yuko Watanabe, Yuki Yamaguchi, Naoko Takamura, Yukitoshi Takahashi, Michiko Aihara, Toxic epidermal necrolysis accompanied by several immune-related adverse events developed after discontinuation of nivolumab, 1-4., Copyright (2020), with permission from Elsevier.

本症例には、抗PD-1抗体薬が対象薬に含まれます。

SJSおよびTENの初期症状(急性期)

- 発熱、眼の刺痛、嚥下時の不快感など(皮膚症状の数日前に現れる)
- 皮膚症状の初期部位は、体幹の胸骨前領域と顔面であるが、手掌や足底にも現れる(一部の症例では、呼吸器や消化管も侵される)
- 頬、性器、眼の粘膜病変(紅斑やびらん)は、患者の90%以上で起こる
- 眼症状は、発現頻度が高い
急性結膜炎、眼瞼浮腫、紅斑、痂皮(かさぶた)、眼分泌物、結膜炎や偽膜形成や角膜びらん(重症例では、癬痕性病変、瞼球癒着、眼窩短縮、角膜潰瘍)

5)より作表

1) 松本光史 他 編. ひと目でわかる!免疫チェックポイント阻害薬. 中外医学社, p189, 2024.
2) 医療情報科学研究所 編. 病気がみえるvol.14 皮膚科. メディックメディア, p113-114, 2020.
3) 塩原哲夫 他. 日皮会誌 2016; 126 (9): 1637-1685
4) Watanabe Y et al. *Eur J Cancer* 2020; 131: 1-4
5) Harr T et al. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 39

● ICI治療に伴い多形紅斑からSJSを発症した同一患者の背部の経時的変化

経時的変化

多形紅斑
初期
(発症2日目入院治療開始)



多形紅斑
初期から中期
(発症4日目)



多形紅斑から
SJS



ステロイドパルス療法による回復後 (10日目)



※ 症状の進行および経過は、個々の患者さんにより異なります。

吉野公二先生ご提供



Class 1

診断 ● 多形紅斑：EM minor

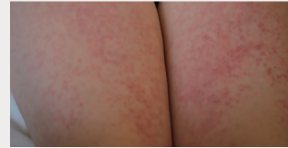
赤いぶつぶつと円形から輪っかの赤い斑点が体、手足の一部に限ってみられる場合から、ほぼ全身に拡大して多発している場合まであります。皮膚や眼球結膜、口腔内・口唇、外陰部に水ぶくれや浅いはがれは認められませんが、眼球結膜にわずかに赤い斑点がみられることがあります。かゆみを伴うことが多く、摂食時痛、排尿時痛、眼の違和感、発熱などはありません。

初期



背部は、[体表面積 (BSA) 9の法則*] によると、BSAの18%を占めます。
*詳細は、p10を参照

中期 (大腿前面部および腹部)



後期



胸腹部は、BSAの18%、腕は9% (両腕で18%) を占めます。
詳細は、p10を参照

吉野公二先生ご提供

Class 2

診断 ● 多形紅斑：EM majorから軽症 (初期) のSJS

赤いぶつぶつと円形から輪っかの赤い斑点が体、ほぼ全身に広がってみられます。赤い斑点がややむくんでわずかに盛り上がっており、水ぶくれになりかかっています。皮膚の浅いはがれはみられないか、ごく一部にとどまります。眼球結膜には明らかな充血がみられ、眼の違和感を伴うことがあります。口唇・口腔粘膜に赤い斑点が認められ、違和感や摂食時痛を軽度伴います。排尿時痛は軽度で排尿困難はなく、発熱を伴うこともありますが、全身的に重篤感は強くありません。

背部



肩峰部



前腕屈側部

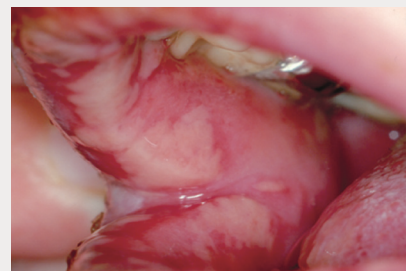
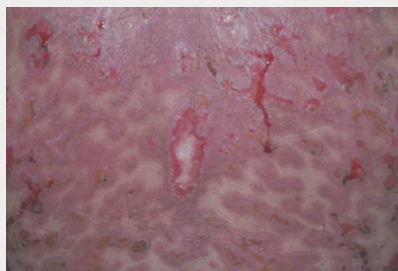
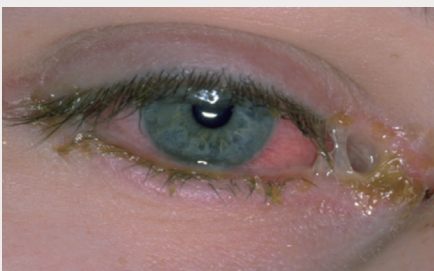


吉野公二先生ご提供

Class 3

診断 ● 中等症から重症のSJSないしTEN

円形から輪っかの赤い斑点がほぼ全身に広がってみられます。水ぶくれが一部にとどまらず全身にみられ、皮膚の浅いはがれも一部からほぼ全身にみられます。眼球結膜の充血が著しく、角膜に白色の偽膜形成がみられ、結膜上皮が欠損し、癒着が起こりかかっていることがあり、視力障害を伴います。口唇・口腔粘膜や外陰部では、浅いはがれから深いはがれが生じ、出血を伴い、経口摂取は不可能、排尿は困難となります。発熱を伴い全身の消耗が激しい状態です。



© Diepgen TL, Yihune G et al. Dermatology Online Atlas (www.dermis.net). Reprinted with permission

EM : 多形紅斑, Erythema Multiforme

SJS : Stevens-Johnson症候群

TEN : 中毒性表皮壊死症, Toxic Epidermal Necrolysis

川島 眞 執筆, 多形紅斑型薬疹 (EM) の皮疹の見方と重症度判定, および免疫チェックポイント阻害薬 (IC) 使用に関連したEMと重症薬疹での診療手引き, 特定非営利活動法人JASMIN, 2019.

その他のirAE皮膚障害について解説します。

薬剤性過敏症症候群

(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ; DRESS) / (drug-induced hypersensitivity syndrome ; DIHS)

DRESS/DIHSは、皮膚やリンパ節腫脹、肝機能障害など内臓にも障害を引き起こす致死的な薬剤性全身性過敏症症候群で^{1,2)}、発現頻度はまれですが、ICI関連皮膚障害としての報告もあります³⁾。ICI投与後にBRAF阻害薬を使用した場合での発現が報告されています⁴⁾。

- 1) Hsu YO et al. *Front Immunol* 2021; 12: 597761
- 2) Shiohara T et al. *Allergol Int* 2019; 68(3): 301-308.
- 3) Apalla Z et al. *Dermatol Pract Concept* 2021; 11(1): e2021155
- 4) Rana J et al. *JAAD Case Rep* 2021; 13: 147-151

乾癬型皮疹

尋常性乾癬に類似する、白色調、雲母状～魚鱗状の角化性鱗屑をつけた境界明瞭な鮮紅色紅斑が体軀、四肢に分布します¹⁾。ICIによる乾癬の新規発現及び増悪例が報告されています^{2,3)}。

- 1) 松本光史 他 編. ひと目でわかる! 免疫チェックポイント阻害薬. 中外医学社. p188-189. 2024.
- 2) Wan Z et al. *An Bras Dermatol* 2024; 99(3): 425-432.
- 3) Kawsar A et al. *Br J Dermatol* 2023; 189: i3-i10.

白斑¹⁾

白斑は発現頻度が高いirAE皮膚障害の1つで、特にメラノーマ患者で報告されています。病変は通常、両側性に分布し、全身に広がる傾向がありますが、局所的な色素脱失もみられます。まつ毛、眉毛、毛髪が白くなることがあります。白斑は患者の心理状態に影響を与えることがありますが、日焼け防止以外には特別な治療は必要ありません。重要なのは、白斑と他のirAE皮膚障害が同時に現れることが珍しくないという点です。

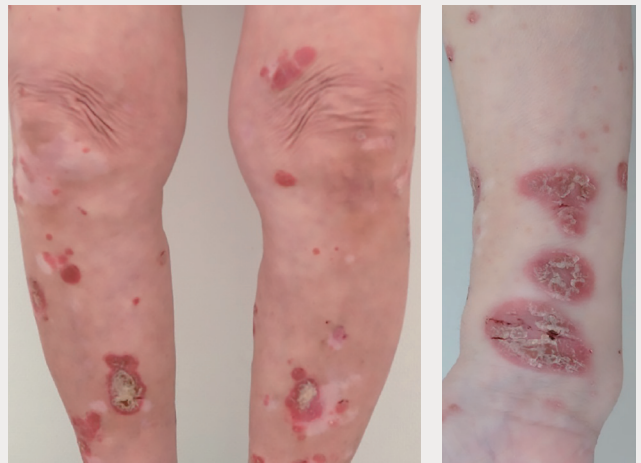
- 1) Apalla Z et al. *Dermatol Pract Concept* 2021; 11(1): e2021155

図1 ICI投与後の分子標的療法により生じたDRESS/DIHSの症例



吉野公二先生ご提供

図2 ICI治療に伴い生じた乾癬型皮疹



吉野公二先生ご提供

図3 ICI治療に伴い生じた白斑の症例



吉野公二先生ご提供



皮膚筋炎

ICI療法中に皮膚筋炎を含むまれな自己免疫疾患が散発的に報告されています¹⁾。この場合には、臨床検査（血清中の筋損傷マーカーや筋電図検査など²⁾）を実施し、全身性の病変を除外する必要があります¹⁾。

- 1) Apalla Z et al. *Dermatol Pract Concept* 2021; 11(1): e2021155
 2) Solimando AG et al. *Int J Mol Sci* 2020; 21(9): 3054.

図4 ICI治療に伴い生じた皮膚筋炎



吉野公二先生ご提供

水疱性皮疹¹⁾

水疱性皮疹は、irAE皮膚疾患の中でも発現頻度はまれです。症状には、そう痒、体幹および四肢の小水疱/水疱（緊満性水疱）、口腔びらん、蕁麻疹様病変が含まれます。発疹は治療開始後早期に現れることもあれば、数カ月後に現れることもあります。

- 1) Apalla Z et al. *Dermatol Pract Concept* 2021; 11(1): e2021155

図5 ICI治療に伴い生じた水疱症



吉野公二先生ご提供



監修医からのコメント

ICIの投与中に、紅斑や水疱・びらんなどの皮膚症状や粘膜症状が認められた場合は、薬剤による皮膚障害の発現を疑いましょう。特に、灼熱感や疼痛を伴う紅斑、全身のびまん性紅斑、水疱・びらんなどの皮膚病変や、皮膚粘膜移行部に疼痛、充血、出血、びらんなどが認められ、38℃以上の発熱を伴う場合には、SJSやTENを疑い、すぐに皮膚科専門医に相談し、必要に応じて皮膚生検をご検討ください。

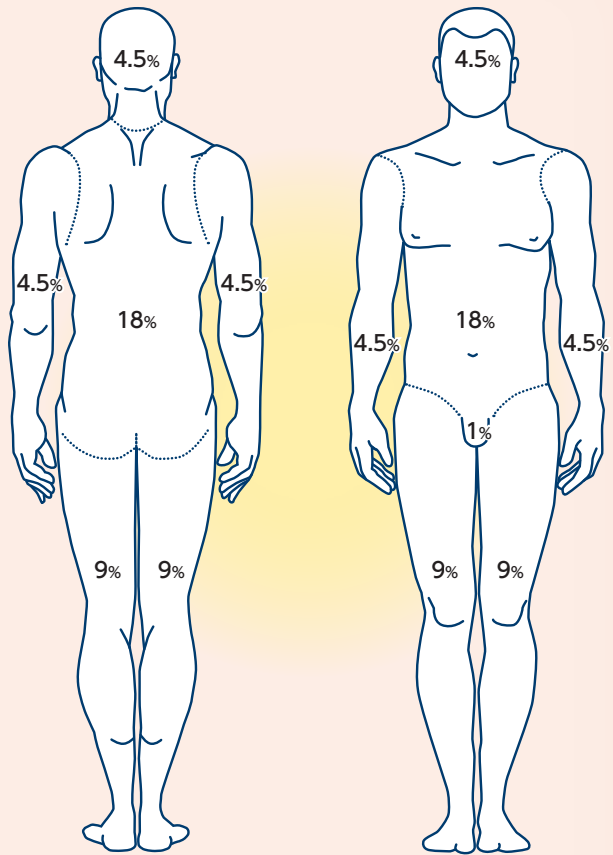


参考

体表面積 (BSA) 9の法則¹⁾

SJSとTENの診断は、主に体表面積 (BSA) に対する表皮の水疱・びらんなどの表皮剥離面積に基づいて行われます。表皮剥離面積は、熱傷面積の推定にも用いられる9の法則^{1,2)}に基づいて推定し、本邦の基準であれば、10%未満でSJS、10%以上でTENと診断しますが、国際基準では10%未満でSJS、10%以上～30%未満でSJS/TENオーバーラップ、30%以上でTENと診断します³⁾。

1) Haanen JBAG et al. *Ann Oncol* 2017; 28: iv119-iv142.
 2) 吉野雄一郎 他. *日皮会誌* 2011; 121(14): 3279-3306.
 3) 塩原哲夫 他. *日皮会誌*; 126 (9): 1637-1685, 2016©日本皮膚科学会



主な皮膚および皮下組織障害のGrade (CTCAE v4.0)¹⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
中毒性表皮壊死融解症	—	—	—	体表面積の $\geq 30\%$ を覆う表皮壊死による症状 (例: 紅斑、紫斑、表皮の剥離)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	—	—	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)	体表面積の $10-30\%$ 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 $< 10\%$ を占め、皮膚の圧痛を伴わない	虹彩様皮疹が体表面積の $10-30\%$ を占め、皮膚の圧痛を伴う	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	虹彩様皮疹が体表面積の $> 30\%$ を占め、水分バランスの異常または電解質異常を伴う; ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する
皮膚および皮下組織障害、その他	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	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	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	生命を脅かす; 緊急の処置を要する

1) 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版より引用

鑑別



irAEによる皮膚障害には様々ありますが、これらの中には致死性のあるSJSと鑑別を要するものがあります¹⁾。ここでは、コンサルトのための参考情報として、多形紅斑重症型 (EM major)、多発性固定薬疹、腫瘍性随伴性天疱瘡の3つについて取り上げます (表1)^{1,2)}。

表1 SJSと鑑別すべき皮膚疾患

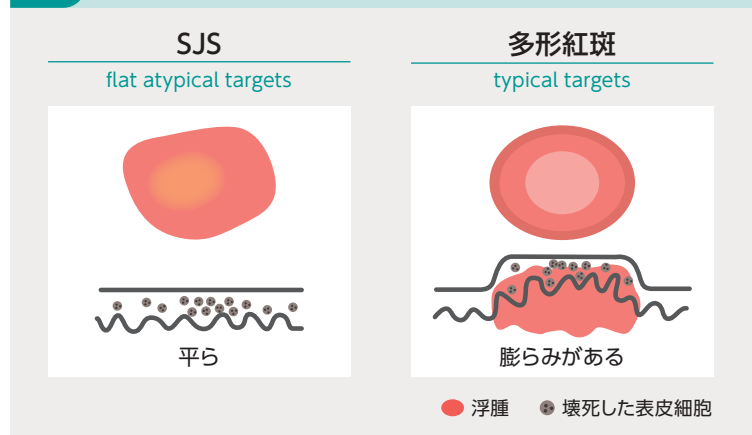
- 多形紅斑重症型 (EM major)
- 多発性固定薬疹
- 腫瘍性随伴性天疱瘡

1) および2) より作成

SJSと多形紅斑重症型 (EM major) の鑑別²⁾

SJSは、EM majorに比べて眼症状が強く、重症化しやすいという特徴があります。SJSは形が不整で、平らな紅斑が多い (flat atypical targets) 一方、多形紅斑は二重～三重の正円で、病変に浮腫を伴うため、触診時に膨らみを感じます (図1)。

図1 SJSと多形紅斑の違い(イメージ)



SJSと多発性固定薬疹の鑑別²⁾

固定薬疹は、個疹のサイズがSJSと比較して不均一で、非対称性の分布を示します。薬剤を服薬するたびに同じ場所に繰り返し皮疹ができるため、円形の色素沈着が残っている場合があります。

SJSと腫瘍性随伴性天疱瘡の鑑別²⁾

発熱を必ずしも伴わず、SJSと比較すると「以前から難治性口内炎があった」というように経過が緩やかな例が多いです。

1) 塩原哲夫 他. 日皮会誌 2016; 126 (9): 1637-1685.

2) 宇原 久 編. がん患者の皮膚障害アトラス. 医学書院, 2024.



監修医からのコメント

SJSと多形紅斑重症型との鑑別については、初診時に症状が軽い場合は皮膚科医であっても両者を分けて予測することは困難であるため、鑑別に悩む必要はなく、直ちに皮膚科医に連絡することが優先されます。

他剤との併用療法や逐次治療 (BRAF阻害剤やMEK阻害剤) において、重篤な皮膚障害が報告されています。また、SJSなどの重度の皮膚障害は、解熱消炎鎮痛薬や抗菌薬、抗てんかん薬などの一般薬に加え、代謝拮抗薬、分子標的薬 (EGFR阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬など) によっても生じる可能性があります。ICIの投与によりがん免疫環境の変化が誘発されると考えられることから、併用療法や逐次治療を行う場合、患者の既往歴やサプリメントを含む内服状況を把握し、重症薬疹の発現を常に念頭に置く必要があるといえます。

皮膚障害のコンサルト

キイトルーダ®の臨床試験時に規定されていた対処法（一部改変）では、Grade 3時点で皮膚科専門医への相談を検討します。なお、SJS/TENは、発症した時点で、皮疹の面積に関わらずGrade 3以上となります¹⁾。

専門医へのコンサルトが必要となるのがどのようなタイミングなのか、またその際にどのような確認事項が必要となるのか、あらかじめ理解しておくことは重要です。コンサルトが円滑かつ適切に行われることで、その後の診療へとスムーズに移行することができます。

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

参照 キイトルーダ®の臨床試験時に規定されていた対処法（一部改変）

	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1～Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> 休薬なし。 	<ul style="list-style-type: none"> 経口抗ヒスタミン剤と併せて外用剤（局所副腎皮質ホルモン剤など）での対症療法を行う。また、副腎皮質ホルモン剤の経口投与を検討する。 	<ul style="list-style-type: none"> 症状の推移を注意深く観察する。
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> 休薬^{※1}又は本剤の投与を中止する（SJSの場合は中止する）。 再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。 	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚科専門医への相談を検討する。 副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：プレドニゾロン換算1～2mg/kg^{※2}）。 	<ul style="list-style-type: none"> 症状の推移を注意深く観察する。 Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。必要に応じて日和見感染予防を行う。
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する。 		

※1：副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾロン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する。

※2：重篤又は副腎皮質ホルモン剤によって管理ができなかった場合は、IVIg (intravenous injection of immunoglobulin; 免疫グロブリン静注) 又は血漿交換など他の治療を検討する [Schneider BJ, et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021, 日本臨床腫瘍学会, がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版 (2023)]。[キイトルーダ®投与後に発現した重度の皮膚障害に対する免疫グロブリン製剤の有効性は確立されていません。承認されている効能又は効果は各製品によって異なるため、各電子添文をご参照ください。]

対処法については、最新の適正使用ガイドを以下よりご確認ください。

キイトルーダ®適正使用ガイド

<https://www.msdcconnect.jp/products/keytruda/properuse/properuse-guide/>



監修医からのコメント

Grade 3以上では、皮膚科専門医へのコンサルトが必要です。また、Grade 1であっても粘膜症状がみられる場合は、緊急性を要するため速やかに皮膚科専門医と連携してください。重症化する可能性のある発疹型は、出血、水疱、膿疱、潰瘍であり、これらは、皮疹の面積に関わらず専門医と協議することが望ましいです。皮膚障害に対する基本的な対応はステロイド外用薬であり、治療初期に十分な強さのクラスを選択することが重要です。乾癬様皮疹に対しては、生物学的製剤の使用を検討するケースもあります。



CHECK LIST

チェックリスト

ICI治療開始前・投与前

- 既存の皮膚疾患および自己免疫疾患¹⁾の確認（ある場合は、その診断・治療内容を問診）
- 服薬状況の確認（他院処方、OTC薬品、健康食品、サプリメントを含む）

POINT

尋常性乾癬や皮脂欠乏性湿疹など、比較的罹患率の高い皮膚疾患のベースの有無について事前に把握

ICI治療中

- 皮膚症状の有無を毎回確認
- 新規で開始された薬剤（他院処方、一時的なものを含む）の把握

POINT

背中や大腿後面など、自覚しにくい部位に皮疹が発症することも！初期のそう痒の程度と重篤性は必ずしも比例しないため、患者からの訴えがなくても、積極的に問診、視診

コンサルトのタイミング

- 粘膜症状（眼、口腔、口唇、外陰部）の確認。必要に応じて、眼科、耳鼻科などにコンサルト
- 重症型の皮疹の兆候^{*}があれば、速やかに皮膚科専門医にコンサルト。皮膚生検を積極的に依頼する

POINT

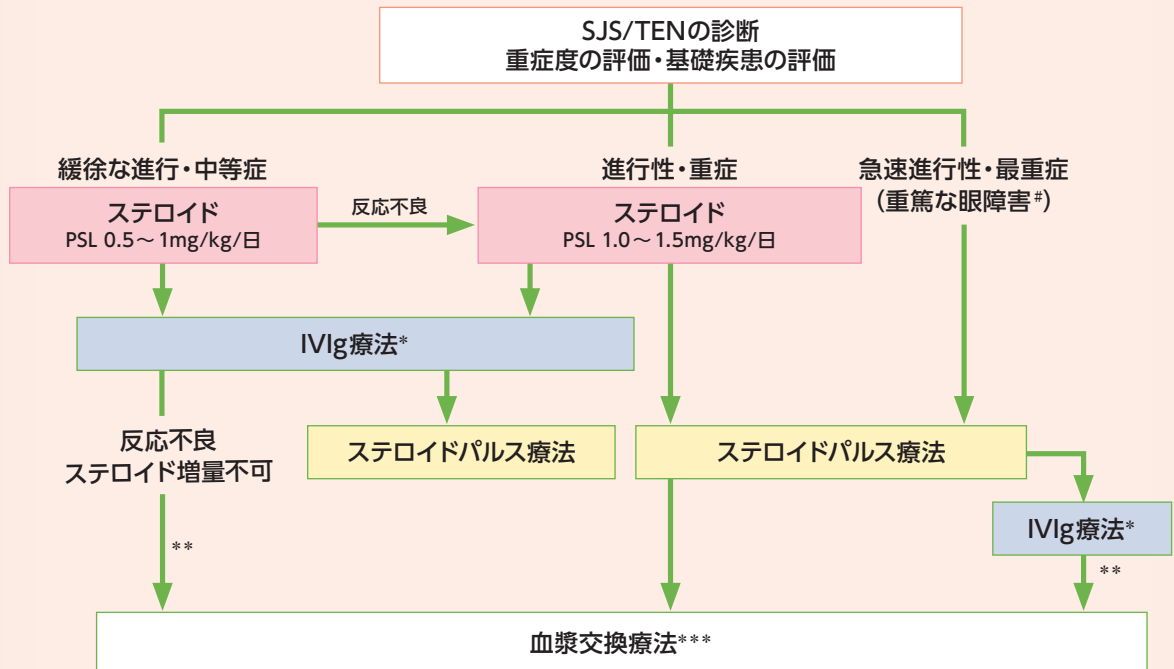
^{*}重症型を示唆する兆候：熱や倦怠感などの全身症状、臓器障害、びらん・水疱形成、粘膜疹など

松本光史 他 編. ひと目でわかる！免疫チェックポイント阻害薬. 中外医学社, p190, 2024より改変作成
1) Sumimoto H et al. *PLoS One* 2024; 19(7): e0306995.



参考

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) への対処法



備考：* IViGは原則としてステロイド薬に追加して用いる。
 ** IViG療法の直後に血漿交換療法は施行しない。
 *** 血漿交換療法を施行する場合は、中等量以上のステロイド薬を併用する。
 #眼障害とは重症度分類 眼病変スコア2以上を指し、眼後遺症回避のために迅速なステロイドパルス療法が推奨される。

塩原哲夫 他：日皮会誌：126 (9), 1637-1685, 2016 ©日本皮膚科学会

コンサルトタイミングについての推奨 (海外)

▶ SITCワーキンググループによる推奨¹⁾

非緊急コンサルト	緊急コンサルト
<ul style="list-style-type: none"> ● 診断が不明確な発疹 ● 悪化しているGrade 2 の皮疹 ● 多形紅斑 ● 水疱 ● 局所治療に反応しない乾癬、苔癬様皮膚炎 	<ul style="list-style-type: none"> ● Grade 3 以上 ● 水疱が体表面積 (BSA) の1% 以上 ● 粘膜症状を有する皮疹 ● 皮疹が体表面積 (BSA) の30% 以上 ● 水疱の有無を問わず、疼痛を伴う皮疹 (带状疱疹は除く)

▶ ESMOガイドラインにおける推奨²⁾

Grade 3の皮膚障害が認められた場合、ICIの投与を中断し、皮膚科専門医の下で高力価の外用副腎皮質ホルモン剤による治療を開始する。そう痒症がある場合は抗ヒスタミン剤を経口投与する。

▶ ASCOガイドラインにおける推奨³⁾

- Grade 2の皮膚障害が認められた場合、多くはICIの投与を中断し、経過を観察する。改善が認められず、4週間後に皮膚障害が改善しない場合は、Grade 3に再分類する。
- Grade 3の皮膚障害が認められた場合、ICIの投与を中止し、再開の妥当性を皮膚科と相談する。
- Grade 4の皮膚障害が認められた場合、すぐにICIの投与を中止する。患者を直ちに入院させ、腫瘍科の診察と皮膚科の緊急コンサルトを行うことができる。

1) Puzanov I et al. *J Immunother Cancer* 2017; 5(1): 95 より作成
 2) Haanen J et al. *Ann Oncol* 2022; 33(12): 1217-1238
 3) Schneider BJ et al. *J Clin Oncol* 2021; 39(36): 4073-4126

抗悪性腫瘍剤

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

薬価基準記載

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)

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ヶ月

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
 - 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
 - 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
 - 根治切除不能な尿路上皮癌
 - 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
 - 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
 - 治療切除不能な進行・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
- * 進行・再発の子宮頸癌
- 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
 - 局所進行子宮頸癌

- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
- 治療切除不能な進行・再発の胃癌
- 治療切除不能な胆道癌

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。[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]

5.3 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]

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

5.4 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。[17.1.11参照]

〈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。[17.1.12、17.1.13参照]

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

5.6 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。
5.7 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応とならない化学療法未治療患者への本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

〈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)〉

5.8 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>

5.9 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。

5.10 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。

5.11 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。[17.1.17、17.1.18参照]

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

5.12 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。[17.1.21参照]

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5.13 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。
5.14 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。[17.1.22参照]

5.15 「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。[17.1.22参照]

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.16 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>
[17.1.24参照]

5.17 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。

〈治療切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉

5.18 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>

〈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〉

5.20 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>
[17.1.26参照]

〈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〉

5.21 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。[17.1.27参照]

＊〈進行・再発の子宮体癌〉

- 5.22 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。
- *5.23 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。[17.1.28、17.1.29参照]
- 〈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）〉
- 5.24 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>
- 5.25 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。
- 5.26 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。
- 5.27 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。[17.1.30参照]
- 〈進行又は再発の子宮頸癌〉
- 5.28 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。[17.1.31参照]
- 5.29 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。
- 〈局所進行子宮頸癌〉
- 5.30 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。[17.1.32参照]
- 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。[17.1.33、17.1.34参照]
- 〈治療不能な進行・再発の胃癌〉
- 5.33 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。
- 5.34 HER2陰性の患者に投与すること。
- 5.35 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。[17.1.35参照]
- 〈治療不能な胆道癌〉
- 5.36 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。

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、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。

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

術前補助療法では、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。その後、術後補助療法では、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、術前補助療法は4回まで、術後補助療法は13回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は2回まで、術後補助療法は7回までとする。

- * 〈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・再発の子宮体癌、進行又は再発の子宮頸癌、治療不能な進行・再発の胃癌〉

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、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。

〈局所進行子宮頸癌〉

シスプラチンを用いた同時化学放射線療法との併用において、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。投与期間は24ヵ月間までとする。

〈治療不能な胆道癌〉

ゲムシタピン塩酸塩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。

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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.6、17.1.7参照]
- 〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉
- 7.2 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.11参照]
- 〈根治切除不能な尿路上皮癌〉
- 7.3 エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）以外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。
- 7.4 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の適応となる化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の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〉
- 7.5 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。また、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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.22参照]
- 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
- 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.19、17.1.20参照]
- 〈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〉
- 7.7 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.26参照]
- 〈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〉
- 7.8 本剤の用法は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。また、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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.27参照]

＊〈進行・再発の子宮体癌〉

- *7.9 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。[17.1.28、17.1.29参照]
- *7.10 本剤とレンパチニブとの併用について、一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 〈進行又は再発の子宮頸癌〉
- 7.11 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。[17.1.31参照]
- 〈治療不能な進行・再発の胃癌〉
- 7.12 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、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.35参照]
- 〈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〉
- 7.13 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〉
- 7.14 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	<ul style="list-style-type: none"> 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。

副作用	程度	処置
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> 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、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2以上の下垂体炎 症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く) Grade 3以上の甲状腺機能障害 Grade 3以上の高血糖 1型糖尿病 	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
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	<ul style="list-style-type: none"> 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週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合 	以下の場合を除き、本剤を中止する。再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

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 間質性肺炎患者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 間質性肺炎患者のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺炎患者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 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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 間質性肺炎患者(3.7%)

[1.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.2 大腸炎(2.2%)、小腸炎(0.1%)、重度の下痢(2.5%)

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(0.2%)

11.1.4 類天疱瘡(0.1%)

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(5.5%)、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、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(17.5%)、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(14.5%)、甲状腺機能亢進症(5.7%)、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(0.5%)、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(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)(0.3%)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(1.7%)、尿細管間質性腎炎(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 肺炎(0.4%)、腺外分泌機能不全(0.1%未満)

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ラ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、髄膜炎、脊髄炎

脳炎(0.1%)、髄膜炎(0.1%)、脊髄炎(0.1%未満)があらわれることがある。また、多発性硬化症の増悪(頻度不明)、視神経脊髄炎スペクトラム障害(頻度不明)も報告されている。

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)、赤芽球病(0.1%未満)、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、ヘモグロビン減少
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、流涙増加	霧視、フォークト小柳・原田病
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐	便秘、口内炎、腹痛、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	腹部膨満、胃炎、口腔内痛、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		尿路感染、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、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、脱水、低カルシウム血症、リパーゼ増加、低リン酸血症、アミラーゼ増加	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、高コレステロール血症
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	関節炎、骨痛、筋骨格痛、筋骨格硬直
精神・神経障害		末梢性感覚ニューロパチー、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、不眠症、感覚鈍麻	嗜眠、神経毒性、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー、視神経炎
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	排尿困難、血中尿酸増加、血尿、腎機能障害
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、肺塞栓症、鼻漏、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	斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、尋常性白斑、湿疹、皮膚炎	皮膚色素過剰、斑状皮疹、そう痒性皮疹、じん麻疹、丘疹性皮疹、爪変色、乾癬、皮膚剥脱、皮膚病変、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色
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、血中CK増加、体重増加、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回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

*〔悪性黒色腫、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)、局所進行子宮頸癌、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〕
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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。

** 2025年1月改訂(第23版)
* 2024年12月改訂(第22版、効能変更、用法及び用量変更)



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/





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/>

2025年3月作成
KEY24PH0156