

最適使用推進ガイドライン対象品目

キイトルーダ[®] irAE実例集

抗悪性腫瘍剤
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

薬価基準収載

キイトルーダ[®] 点滴静注 100mg

ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)製剤

KEYTRUDA[®]

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

はじめに

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、副作用に対する治療薬の治療効果に関してすべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

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

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

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

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

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

目次

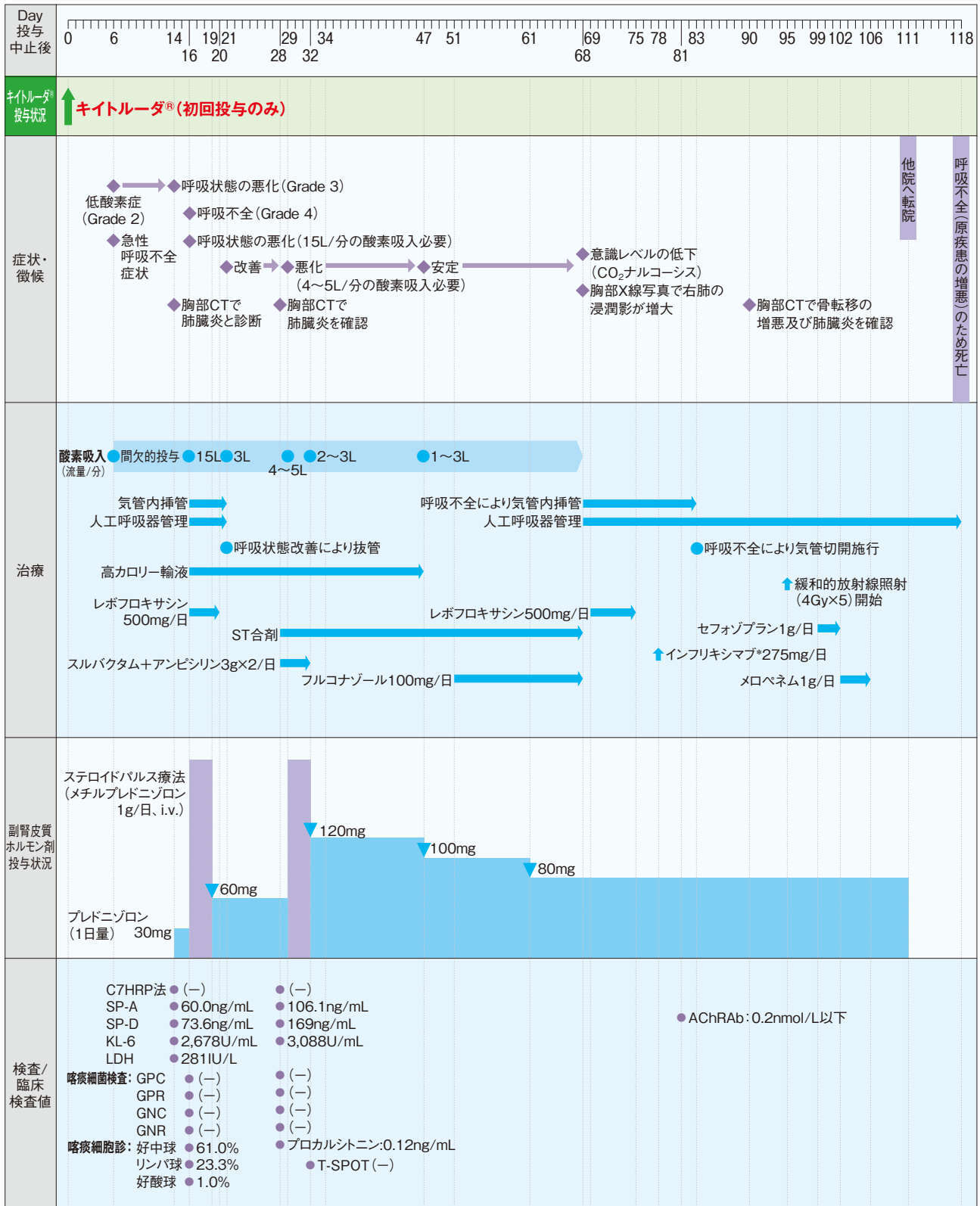
症例①：間質性肺疾患	4
症例②：大腸炎	6
症例③：小腸炎	7
症例④：硬化性胆管炎	8
症例⑤：内分泌障害(下垂体炎)	9
症例⑥：1型糖尿病	10
症例⑦：腎機能障害.....	11
症例⑧：心筋炎	13
症例⑨：脊髄炎	14
症例⑩：重篤な血液障害(免疫性血小板減少症)	16
症例⑪：重篤な血液障害(溶血性貧血・赤芽球癆)	17
症例⑫：重度の胃炎.....	18
症例⑬：血球貪食症候群	20
症例⑭：ぶどう膜炎	21
症例⑮：サルコイドーシス.....	22

症例①：間質性肺疾患

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

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

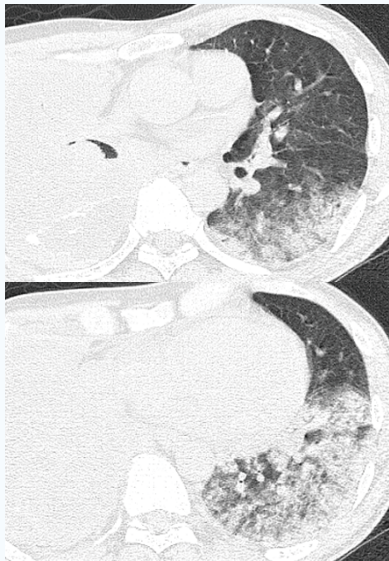
副作用名	肺臓炎(Grade 4)	原疾患	非小細胞肺癌(腺癌)	合併症	低アルブミン血症、心電図QT延長、咳嗽、便秘及び癌性疼痛
年齢・性別	50歳代・男性	用量	200mg		



● 掲載薬剤の詳細については各電子添文をご参照ください。

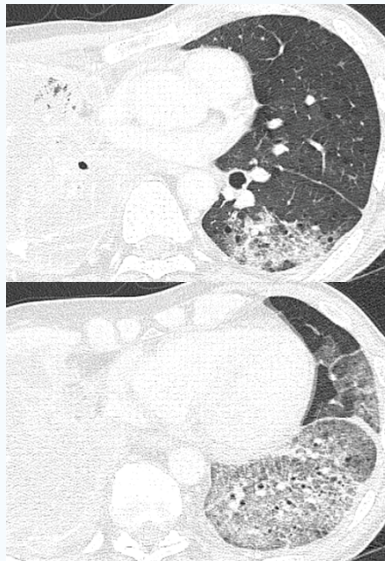
胸部CT

投与中止14日後



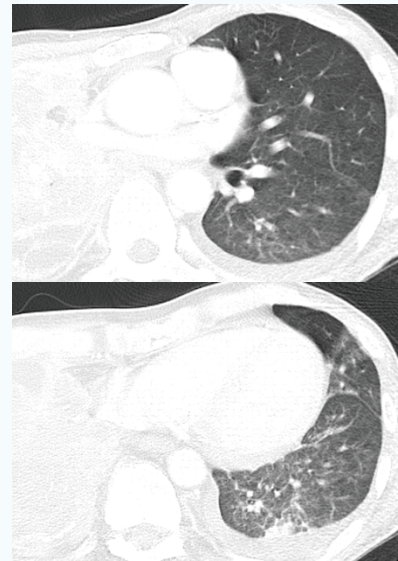
右肺腫瘍の増大及び左肺下葉の浸潤影の増加を確認

投与中止28日後



左肺下葉の浸潤影は軽減(上段)。すりガラス様陰影が増悪し、左肺上葉まで拡大(下段)

投与中止60日後



左肺の浸潤影・すりガラス様陰影は軽快。左胸水貯留

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

参考文献

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

*インフリキシマブの主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患:

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

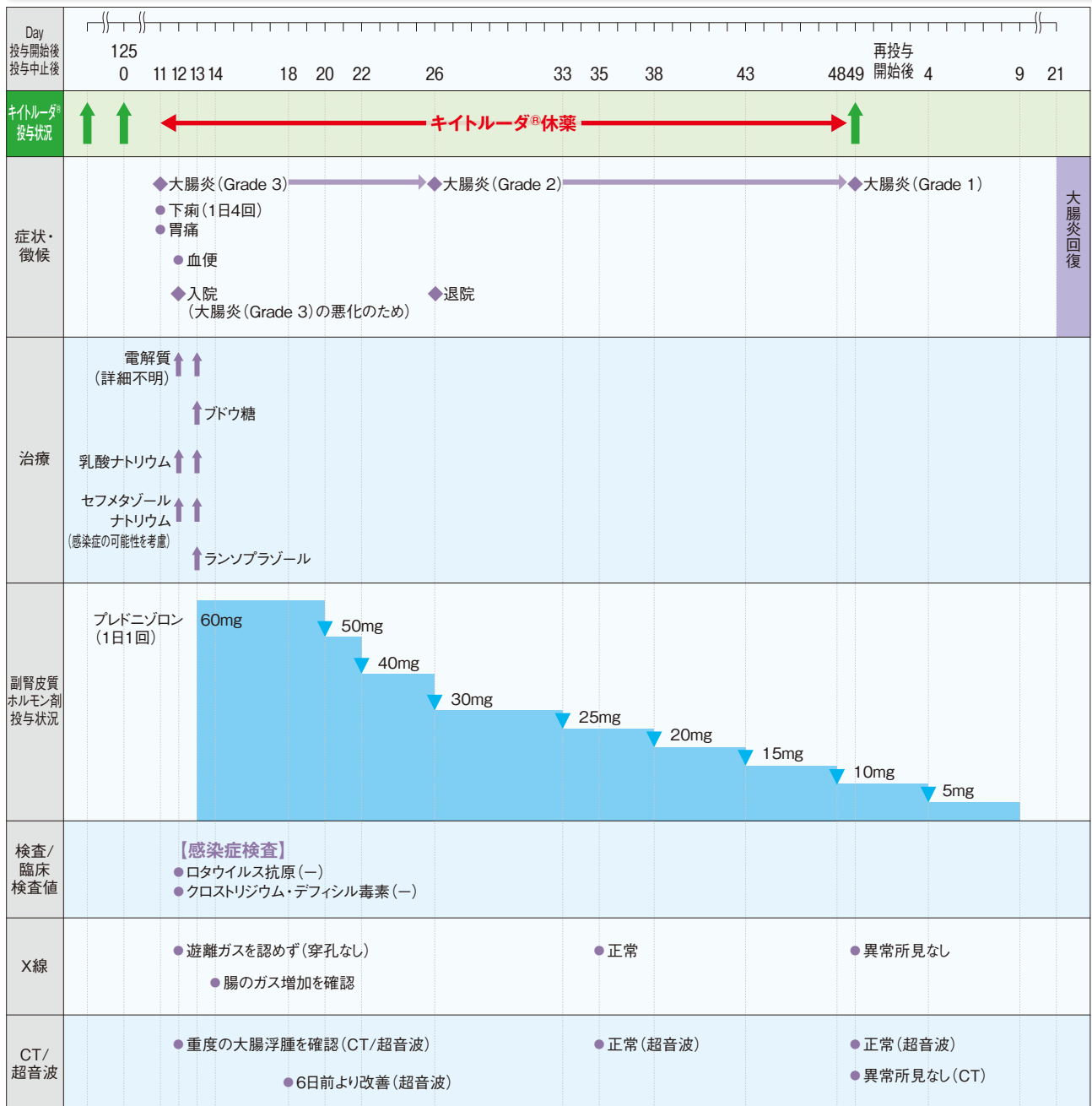
症例②：大腸炎

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

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

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

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



●掲載薬剤の詳細については各電子添文をご参照ください。

参考文献

1) 社内資料:国内第I相試験(KEYNOTE-041試験)

6. 用法及び用量(抜粋)

<悪性黒色腫>

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

症例③：小腸炎

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

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

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

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

● 掲載薬剤の詳細については各電子添文をご参照ください。

参考文献

1) 使用上の注意改訂のお知らせ

症例④：硬化性胆管炎

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

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

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

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

● 掲載薬剤の詳細については各電子添文をご参照ください。

検査値

臨床検査値

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

自己免疫関連検査(投与中止31日後)

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

参考文献

1) 使用上の注意改訂のお知らせ

症例⑤：内分泌障害（下垂体炎）

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

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

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

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

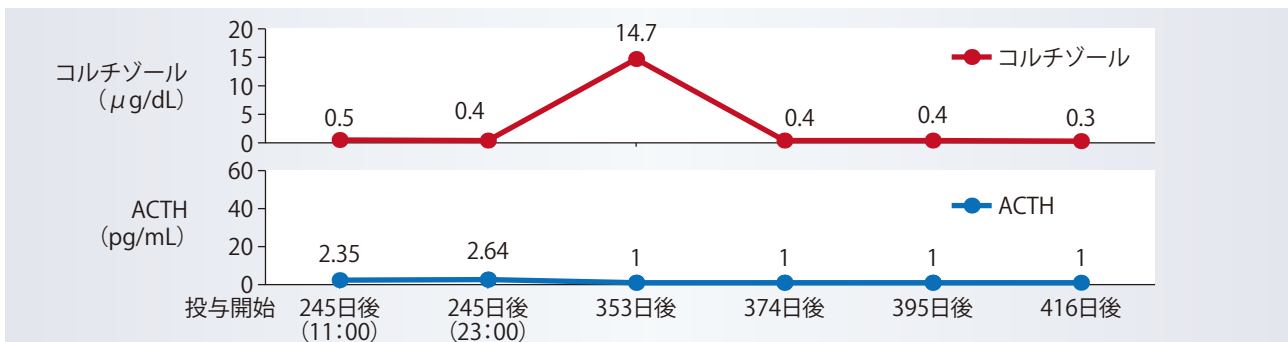
経過及び処置・転帰			
投与開始日	キイトルーダ [®] 2mg/kg (3週間間隔) 投与開始。		
投与開始224日後 (発現日)	下垂体炎 (Grade 3) が発現。同日、食欲不振と疲労も発現。	投与開始248日後	下垂体MRIは正常。ACTH負荷試験の結果から、原発性副腎機能不全は除外。同日以降、下垂体炎 (Grade 3) の治療としてヒドロコルチゾン10mg/日及びプレドニゾン40mg/日の投与開始。
投与開始225日後	上部消化管内視鏡検査を実施したが、所見なし。	投与開始253日後	下垂体炎のGradeは1に改善。
投与開始233日後	食欲不振と疲労が継続。	投与開始256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

ACTH：副腎皮質刺激ホルモン

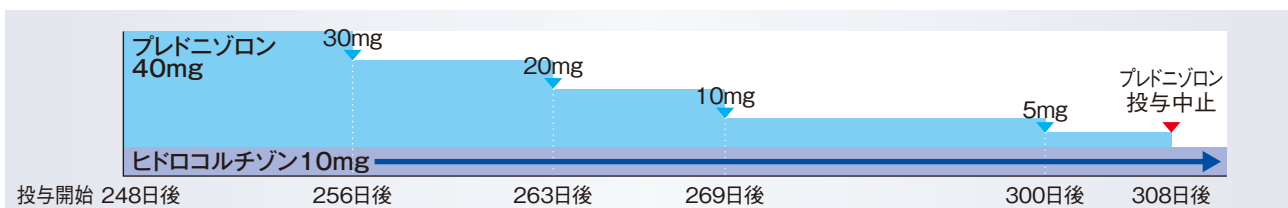
● 掲載薬剤の詳細については各電子添文をご参照ください。

検査値

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



副腎皮質ホルモン剤投与状況



参考文献

1) 社内資料:国内第I相試験 (KEYNOTE-041 試験)

6. 用法及び用量 (抜粋)

<悪性黒色腫>

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

症例⑥：1型糖尿病

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

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

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

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

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

● 掲載薬剤の詳細については各電子添文をご参照ください。

検査値

血糖値等の推移

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

その他の検査値 (投与中止28日後)

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

参考文献

1) 社内資料:国内第I相試験 (KEYNOTE-041試験)

6. 用法及び用量 (抜粋)

<悪性黒色腫>

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

症例⑦：腎機能障害

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

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

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

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

● 掲載薬剤の詳細については各電子添文をご参照ください。

病理組織所見

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

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

検査値

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

参考文献

1) 使用上の注意改訂のお知らせ

症例⑧：心筋炎

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

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

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

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

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

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

●掲載薬剤の詳細については各電子添文をご参照ください。

参考文献

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

6. 用法及び用量(抜粋)

<悪性黒色腫>

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

症例⑨：脊髄炎

国内市販後において、本剤との因果関係が否定できない脊髄炎が発現した症例の経過¹⁾をご紹介します。

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

副作用名	脊髄炎(Grade 3)	原疾患	非小細胞肺癌(肺扁平上皮癌、転移性脳腫瘍、多発転移)
年齢・性別	40歳代・女性	用法・用量	200mg(3週間間隔投与)
合併症	バセドウ病		
併用薬	酸化マグネシウム、ナルデメジントシル酸塩、沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム、オランザピン、デノスマブ(遺伝子組換え)、プレガバリン、レベチラセタム、オキシコドン塩酸塩水和物、ランソプラゾール及びロキソプロフェンナトリウム水和物		
前治療歴	仙骨転移による殿部～大腿部痛、膀胱直腸障害に対して緩和的放射線照射療法を施行(総線量:40Gy、部位:仙骨)		

経過及び処置・転帰	
投与開始日	多発転移に対し、キイトルーダ [®] 開始。
投与42日後(投与終了日)	キイトルーダ [®] 3コース目投与。
投与終了3日後(発現日)	両上肢と前胸部以下すべての異常感覚が出現。 投与開始前からの両下肢しびれ感、脱力感の増悪に、両手しびれ感と前胸部の異常感覚(冷感)も自覚、動かしくさが新たに出現した。 予定外受診、下位頸髄領域以下全体の表在感覚鈍麻と深部感覚失調性運動障害が見られた。 発現日以降、キイトルーダ [®] 休薬とした。 ※4週間以内の感染症(ポリオウイルス、水痘ウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス等)、ワクチン接種はなかった。
投与終了8日後	脳神経内科受診。 左手指ごく軽度筋力低下と上肢腱反射亢進、左優位の四肢遠位に強い自覚的なしびれ感(感覚鈍麻はなし)。 <u>MRI検査</u> ・頸椎MRI：C2-3レベル頸髄の中心部主体の広範な異常信号、造影効果を伴う頸胸髄の後索主体病変を認めた ・胸椎MRI：Th3-4レベル胸髄にも頸髄同様の小病変 ・頭部MRI：左頭頂葉の転移性腫瘍摘出後の変化のみ、造影も含め、新規病変は認めなかった <u>末梢神経伝導検査</u> ：右正中、脛骨・腓腹神経は、ほぼ正常範囲内 髄液、血液検査(表1)で特異的異常を認めず、薬剤性の自己免疫性脊髄炎と判断した。 本人希望で一旦帰宅。
投与終了10日後	嘔気と四肢しびれ感増悪で入院。
投与終了11日後	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム500mg×1回/日を3日間静脈内点滴投与。
投与終了17日後	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム500mg×1回/日を再度3日間静脈内点滴投与し症状が徐々に改善、病変も消退した。 以後再燃なし。免疫グロブリン製剤/血漿交換の実施、抗生剤/抗ウイルス剤の使用はなかった。
投与終了20日後	四肢しびれ感、脱力感は徐々に軽快。
投与終了21日後	頸椎MRI上の異常信号の強度低下、範囲縮小。
投与終了38日後	脊髄炎は軽快。
投与終了65日後頃(再投与開始日)	患者希望によりキイトルーダ [®] 再投与開始。
再投与594日後	キイトルーダ [®] は継続、脊髄炎の再発やそのほか目立った副作用はなかった。

● 掲載薬剤の詳細については各電子添文をご参照ください。

表1

髄液検査				血液検査	
初圧、終圧	13cmH ₂ O, 8cmH ₂ O	IgA/IgG/IgM	0.5/9/1 (未満) mg/dL	抗アクアポリン4抗体 (1.5未満)	陰性
細胞数	6/μL (多核球:単球1:16)	色調	無色、混濁無	抗MOG抗体*	陰性
髄液培養	陰性	グルコース	56mg/dL	IgA (血清)	142mg/dL
細胞診	陰性	総蛋白	35mg/dL	IgG (血清)	2,197mg/dL
クリプトコッカス・ ネオフォルマンズ抗原	陰性	LDH	13U/L	IgM (血清)	134mg/dL
ミエリン塩基性 タンパク	陰性	Na	145mmol/L		
オリゴクローナル バンド	陰性	K	3.0mmol/L		
アデノシンデアミナーゼ	2.0U/L未満	Cl	121mmol/L		
アルブミン	88mg/L				

*抗MOG抗体:抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白抗体

参考文献

1) 電子添文改訂のお知らせ 2024年1月

症例⑩：重篤な血液障害(免疫性血小板減少症)

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

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

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

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

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

●掲載薬剤の詳細については各電子添文をご参照ください。

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

参考文献

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

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

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

効能又は効果

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

6. 用法及び用量(抜粋)

<悪性黒色腫>

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

症例⑪：重篤な血液障害(溶血性貧血・赤芽球癆)

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

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

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

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

● 掲載薬剤の詳細については各電子添文をご参照ください。

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

参考文献

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

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

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

効能又は効果

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

6. 用法及び用量(抜粋)

<悪性黒色腫>

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

症例⑫：重度の胃炎

国内市販後において、本剤との因果関係が否定できない重度の胃炎が発現した症例の経過^{1,2)}をご紹介します。

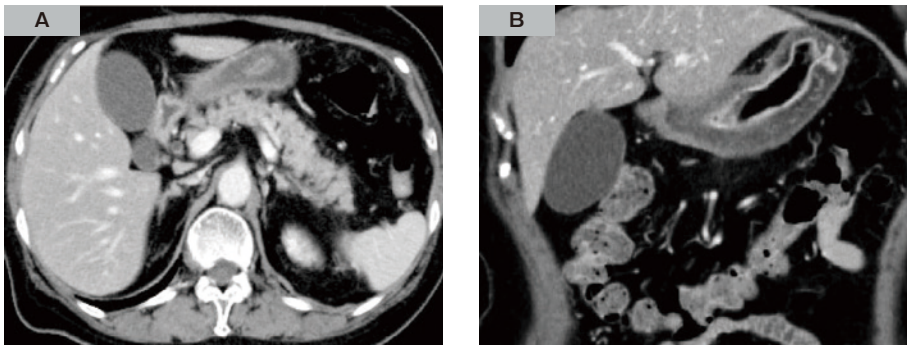
本剤による重度の胃炎が発現した際には、適正使用ガイドの「重度の胃炎」の項に掲載の「臨床症状・検査所見」及び「対処法」をご参照ください。

副作用名	重度の胃炎 (Grade 3)	原疾患	非小細胞肺癌 (腺癌、胸椎転移)
年齢・性別	60歳代・女性	用法・用量	200mg (3週間間隔投与)
既往歴	ヘリコバクター・ピロリ感染及び消化器疾患なし		
合併症	高血圧、脂質異常症		
併用薬	アトルバスタチンカルシウム水和物、ランソプラゾール		
前治療歴	化学療法 (シスプラチン、ペメトレキセドナトリウム水和物、ペバシズマブ)、放射線治療 [照射部位: 胸椎 (TH) 3、総線量 (Gy): 37.5] 原疾患に対する手術歴及び非ステロイド性消炎鎮痛薬による治療歴なし		

経過及び処置・転帰	
投与開始日	2次治療としてキイトルーダ [®] 1コース目投与開始。本剤投与開始前のPerformance Statusは0。
投与中止日 (最終投与日)	キイトルーダ [®] 25コース目投与 (最終投与)。
投与中止12日後頃	食思不振が出現。
投与中止19日後	定期外来を受診し悪液質を疑い、ベタメタゾン (内服) 2mg/日で1週間外来にて加療したが改善を認めず。
投与中止33日後 (発現日)	嘔気、嘔吐が出現して食事摂取困難となり、精査加療目的で入院。 嘔気の原因精査のため行った頭部造影MRI検査では脳転移を示唆する所見を認めず、わずかなCRP上昇を除いて、甲状腺、ACTHを含めた血液・生化学検査では異常を認めなかった。 以下の検査所見より、薬剤性胃炎が示唆され、キイトルーダ [®] が被疑薬として強く推測された。 <腹部検査所見> 腹部造影CT検査: 胃壁に全周性の浮腫状の肥厚を認めた (図1A、B)。 上部消化管内視鏡検査: 胃全体に白色粘液と著明な発赤を認め、炎症性腸疾患に類似した肉眼所見を認めた (図2)。 胃粘膜生検: びらんと多発性潰瘍、好中球、形質細胞、リンパ球の浸潤が認められ、胃底腺内に微小膿瘍を認めた (図3)。ヘリコバクター・ピロリ感染及びサイトメガロウイルス感染を示唆する所見は認められなかった。 下部消化管内視鏡検査: 大腸炎の所見を認めなかった。
投与中止42日後	本剤の投与を中止とし、注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (静注) 40mgを開始 (2週間)。 悪心及び食欲喪失等の自覚症状は速やかに改善した。
投与中止56日後	注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (静注) 35mgに減量 (2週間)。
投与中止59日後	上部消化管内視鏡検査の再検で、再生上皮がまだらにみられ、びらんに改善傾向を認めた。
投与中止70日後	プレドニゾロン (内服) 30mgに変更 (19日間)。
投与中止72日後	退院。
投与中止89日後	プレドニゾロン (内服) 25mgに減量 (2週間)。
投与中止103日後	プレドニゾロン (内服) 20mgに減量 (2週間)。
投与中止117日後	プレドニゾロン (内服) 15mgに減量 (2週間)。
投与中止131日後	プレドニゾロン (内服) 10mgに減量 (2週間)。
投与中止145日後	プレドニゾロン (内服) 5mgに減量 (2週間。その後ステロイド治療終了)。症状は改善し、以降、胃炎の再発を認めていない。

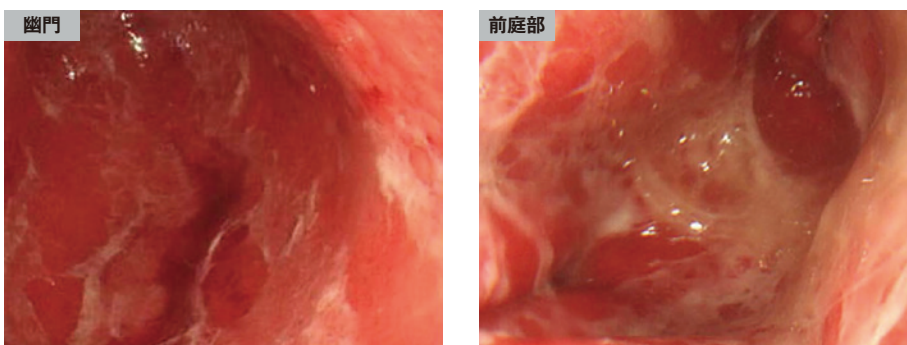
● 掲載薬剤の詳細については各電子添文をご参照ください。

図1 腹部造影CT



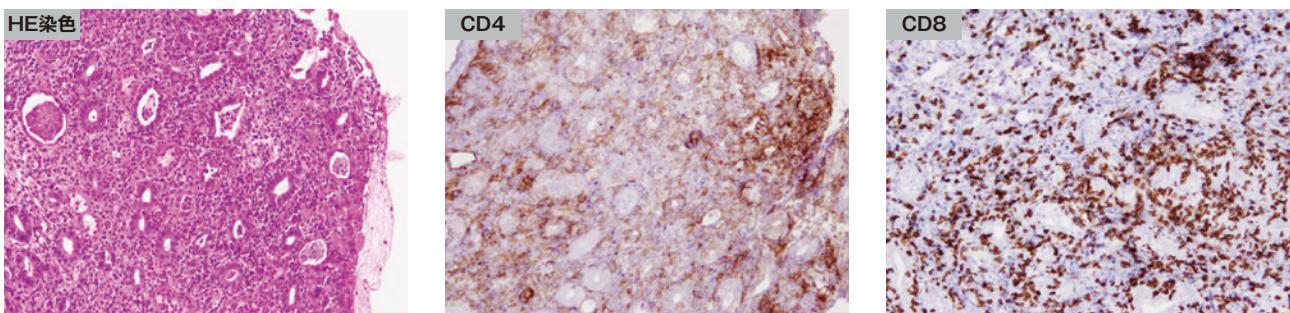
胃壁に全周性の浮腫状の肥厚

図2 上部消化管内視鏡検査



胃全体に白色粘液と著明な発赤

図3 胃粘膜生検病理検査



HE染色では、びらん及び多発性潰瘍、好中球、形質細胞、リンパ球の浸潤を認める。CD4、CD8は陽性。

参考：本症例報告論文²⁾

Severe gastritis due to pembrolizumab treatment in a lung cancer patient

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are known to induce gastrointestinal adverse events. Colitis occurs most frequently, and gastritis is less common. A few case reports of gastritis induced by ICIs have indicated that colitis induced by cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) resembles inflammatory bowel disease (IBD) and that programmed death-1/programmed death ligand-1 (PD-1/PD-L1) inhibitor can also induce the same type of colitis. We herein encountered a case of gastritis arising after 25 cycles of pembrolizumab administration in which the pathological and endoscopic findings resembled those of IBD. ICIs may induce gastritis in a manner similar to the pathogenesis of IBD.

参考文献

1) 電子添文改訂のお知らせ 2022年6-7月

2) Hayama N. et al.: *Respirology Case Rep.* 8: e00636, 2020

症例⑬：血球貪食症候群

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

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

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

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

●掲載薬剤の詳細については各電子添文をご参照ください。

検査値

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

参考文献

1) 使用上の注意改訂のお知らせ

症例⑭：ぶどう膜炎

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

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

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

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

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

● 掲載薬剤の詳細については各電子添文をご参照ください。

参考文献

1) 社内資料:国内第I相試験(KEYNOTE-025試験)

6. 用法及び用量(抜粋)

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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

症例⑮：サルコイドーシス

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

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

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

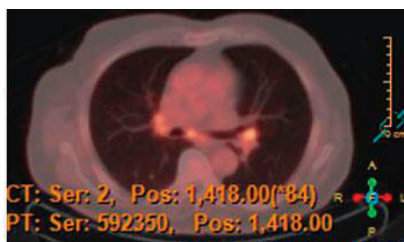
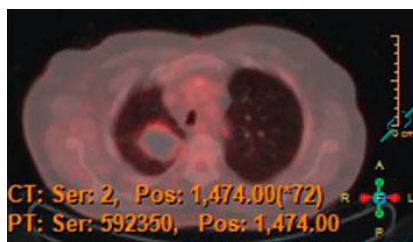
● 掲載薬剤の詳細については各電子添文をご参照ください。

本剤投与前



右肺尖部に壊死部を伴ったFDG集積陽性の腫瘍像を認める。遠隔転移なし。

本剤投与後



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

参考文献

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

4. 効能又は効果(抜粋)

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

6. 用法及び用量(抜粋)

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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

■監修(五十音順)

キイトルーダ[®] 適正使用委員会

国際医療福祉大学大学院 / 赤坂山王メディカルセンター 婦人科	青木 大輔 先生
国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科	池田 公史 先生
国立がん研究センター 中央病院 総合内科	大橋 健 先生
慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室	大家 基嗣 先生
神奈川県立がんセンター 呼吸器内科	加藤 晃史 先生
福島県立医科大学 腫瘍内科学講座	佐治 重衡 先生
北海道大学大学院医学研究院 内科系部門 内科学分野 血液内科学教室	豊嶋 崇徳 先生
国立がん研究センター 東病院 頭頸部内科	田原 信 先生
筑波大学医学医療系 臨床医学域 腎泌尿器外科学	西山 博之 先生
愛知県がんセンター 薬物療法部 / 外来化学療法センター	室 圭 先生
国立がん研究センター 中央病院 皮膚腫瘍科	山崎 直也 先生
和歌山県立医科大学 内科学第三講座(呼吸器内科・腫瘍内科)	山本 信之 先生

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)

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~微黄色で澄明~乳白色の液

4. 効能又は効果

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

**○ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

**○ 治癒切除不能な胆道癌

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]

** 〈治療切除不能な進行・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。[17.1.30参照]

** 〈治療切除不能な胆道癌〉

** 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か月間までとする。

〈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、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、治療切除不能な進行・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か月間までとする。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

フルオロウラル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。

〈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〉

レン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。

** 〈治療切除不能な胆道癌〉

** 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]

〈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。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。[17.1.19参照]

〈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、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。[17.1.16、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、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。[17.1.23参照]

〈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。[17.1.24参照]

〈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]

** 〈治療切除不能な進行・再発の胃癌〉

** 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。[17.1.30参照]

〈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)〉

7.8 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〉

7.9 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。

副作用	程度	処置
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 間質性肺炎のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺炎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(3.6%)

[1.2、8.2、9.1.2参照]

**11.1.1.2 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。

11.1.1.3 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%)

11.1.1.4 類天疱瘡(0.1%未満)

水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

**11.1.5 神経障害

末梢性ニューロパシー(5.4%)、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、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(16.6%)、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(14.8%)、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(0.3%)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 脾炎(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(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(3.1%)

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、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	口腔内痛、腹部膨満、胃炎、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、上気道感染、結膜炎、口腔カンジダ症

	10%以上	1~10%未満	1%未満
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、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、低カルシウム血症、低リン酸血症	高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、高コレステロール血症、血中コレステロール増加
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋痙攣	筋力低下、関節炎、骨痛、筋骨格痛、筋骨格硬直
** ** 精神・神経障害		味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、不眠症	感覚鈍麻、嗜眠、神経毒性、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	
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	発疹、そう痒症、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、び爛様皮膚炎	湿疹、皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚色素過剰、爪変色、じん麻疹、斑状皮疹、乾癬、皮膚病変、丘疹性皮疹、多汗症、皮膚色素減少、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、本剤による治療後と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、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)、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。

** 2024年5月改訂(第18版、効能変更、用法及び用量変更、再審査結果)
* 2024年1月改訂(第17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.msd.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ご覧できます。





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/>

2024年8月作成
KEY24PH3002