免疫チェックポイント阻害剤適正使用　取り組みの鍵

院内のirAE対策と院外連携

高知大学医学部附属病院
日本赤十字社 高知赤十字病院
高知県・高知市病院企業団立 高知医療センター

取材日：2024年7月22日

高知医療センター 山﨑 愛子 看護師
高知赤十字病院 上池 和子 薬剤師
高知大学医学部附属病院 佐竹 悠良 医師　野村 政孝 薬剤師　薦田 史 看護師

Contents

高知大学医学部附属病院のirAE対策
チームの取り組み…… p.2
看護師による取り組みの実際…… p.4
薬剤師による取り組みの実際…… p.6
高知赤十字病院のirAE対策…… p.8
高知医療センターのirAE対策…… p.10
Discussion irAEマネジメントの現在地とこれから…… p.12

※当該記事における肩書き・内容等の記載は、取材時点の情報です
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

MSD

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は16-19ページをご参照ください。

佐竹 悠良医師（腫瘍内科 教授/外来化学療法センター長）に聞く

高知大学医学部附属病院のirAE対策 チームの取り組み

1 取り組みの鍵 KEY

- 検査部と医事課もirAE対策チームに参画し、ICI検査セットの内容をともに検討
- 各irAEの関連診療科の連絡先医師は、不在時を考慮して2名まで決めている
- ICI最終投与半年後まで電子カルテ上のポップアップで注意喚起

検査部と医事課を含むチームにより整備されたirAE対策

高知大学医学部附属病院では佐竹悠良医師を中心に免疫関連有害事象（immune-related adverse events：irAE）対策の院内体制整備が進んできた。同院のirAE対策チームには、免疫チェックポイント阻害剤（immune-checkpoint inhibitor：ICI）治療実施診療科・irAE専門診療科・薬剤部・看護部のみならず、検査部と医事課のスタッフも参加していることが特徴だ。それにより保険算定を考慮したICI検査セットを組むことができ、irAE対策のスムーズな運用につながっているという（p.6参照）。

irAEへの対応については、コンサルトに関する整備、症状逆引きフロー、電話対応マニュアルもチームにより作成され、院内ウェブで共有されている（表1）。チーム会議は新入職者への院内体制の共有を兼ねて年度ごとに開催している。佐竹医師は次のように話す。

「今後はチーム会議で各診療科からのirAEの症例共有等も行いたいと考えています。また、irAE発現状況の管理として、今後は電子カルテ上である程度自動的に集約できるシステムを導入する予定です」

表1 irAE対策チームによる院内体制整備

- ICI使用時の検査セット作成（投与前、投与中）
- コンサルトのタイミングと連絡先の明確化
- 電子カルテ上でのICI投与歴表示（最終投与半年後までのアラート）
- 症状逆引きフロー作成
- 電話対応マニュアル（聞き方の流れ）作成

取材を元に作成

なお、同院ではICI適正使用の医療者教育として、「ICI治療やirAEに精通している他施設のエキスパートを講演会に招いたり、若い医師が自ら勉強して向上していくために、各診療科での困ったケースを各自プレゼンテーションしてもらう機会を作っています」と佐竹医師は述べた。

コンサルトのタイミングと連絡先を明確にする

irAEに迅速に対応するためには、コンサルトのタイミングや連絡先などの整備が重要となる。irAEが疑われた場合、同院ではirAE対策チームが作成したシートに沿って該当診療科に速やかにコンサルトする体制が整っている（表2）。

「ICI治療を行わない診療科の先生方に、忙しい日常診療の中で相談を受けていただくことになるので、ある程度線引きを明確にしておいたほうがよいと考えて作成しました。コンサルトの具体的なタイミングは各診療科に設定していただきました」と佐竹医師は話す。

このシートに記されている異常を認め、担当医が必要と判断したときにコンサルトする。コンサルト先となる診療科医師は各2名設定しており、1stコールの医師が不在時には2ndコールの医師が対応するという体制である。

カルテ表記の工夫でICI投与終了後も含めてフォローアップ

irAEは投与終了後にも発現する可能性があり、ICI投与中の患者に対しては常にirAEの可能性を念頭に置き続ける必要がある。

同院では電子カルテ上にICI投与患者マークを表示し、投与歴をポップアップ表示させることで、救急外来など他の診療科を受診した際に医療者がすぐに把握できるようにしている。これをICI最終投与半年後までカルテを開く度に表示させることで、投与終了後に受診した際の遅発性irAEへの注意喚起にもなっている。

表2 irAE別コンサルトタイミングと関連診療科

有害事象	主な自覚症状	コンサルトのタイミング	1st担当科/担当医/連絡先	2nd担当科/担当医/連絡先
間質性肺炎	乾性咳嗽、息切れ、呼吸困難	症状：乾性咳嗽、息切れ 検査項目の異常 (SpO_2低下、胸部X線異常、KL-6上昇、胸部CT異常) ※症状および検査項目の異常を認め、主治医が必要と判断した時にコンサルト ※コンサルト時に胸部X線（正面）、胸部CT（単純）を撮影しておいてください	呼吸器・アレルギー内科 A先生 (PHS番号)	外来担当医 内科外来に問い合わせ 内科外来受付 (内線番号) 外来看護師 (PHS番号)
甲状腺機能障害	**＜甲状腺機能低下症＞** 身体がだるい、むくみ、寒がりになる、動作やしゃべり方が遅い **＜甲状腺機能亢進症＞** 汗をかきやすい、体重が減る、眼球突出、甲状腺の腫れ、胸がドキドキする、手の震え、不眠	＜甲状腺機能低下症＞ TSH>10μIU/mLかつFT_3もしくはFT_4基準値以下 ＜甲状腺機能亢進症＞ TSH基準値以下かつFT_3もしくはFT_4基準値以上	第二内科 時間内救急担当 時間内救急担当表 参照	第二内科 時間内救急担当 時間内救急担当表 参照 ↓ 医局（内線番号）で 担当医確認
副腎障害 下垂体異常	身体がだるい、意識が薄れる、考えがまとまらない、嘔吐、ムカムカする、食欲不振、低血圧、判断力低下	低ナトリウム血症（Na<130 mmol/L）を認めた際には、ACTHおよびコルチゾール測定の上で相談		
1型糖尿病	**＜糖尿病＞** 身体がだるい、体重減少、のどの渇き、水を多く飲む、尿の量が増える **＜糖尿病性ケトアシドーシス＞** 意識低下、考えがまとまらない、深く大きい呼吸、手足のふるえ、判断力低下	血糖値が急激に上昇した場合（随時血糖>200mg/dl） ※既知の糖尿病を除く		
腎障害	**＜薬剤性腎障害＞** 浮腫、尿量減少、体重増加 **＜ネフローゼ症候群＞** 浮腫、尿量減少、体重増加、だるい、息苦しさ	薬剤投与後の急激なeGFR低下（前値より50%以上低下）もしくはCre（基準値の2倍以上）上昇、浮腫による3kg以上の体重増加などの場合にコンサルト		
大腸炎	下痢、軟便もしくは通常より頻回の便、腹痛、血便、粘液便を伴うことがある	Grade2以上の下痢、便回数の増加が認められた場合（ベースラインと比べ4～6回/日以上の排便回数増加）	消化器内科 B先生 (PHS番号)	消化器内科 C先生 (PHS番号)
肝障害	多くは無症候性、検査値異常	ALT/ASTが施設基準上限値の3倍（AST90U/L、ALT70U/L）以上となった場合(Grade2以上の肝障害)		
重症筋無力症・筋炎	まぶたが下がる、物が二重に見える、飲み込みにくい、しゃべりにくい、息苦しい、手足に力が入りにくい、首が下がる	左記の症状のいずれかが新規に出現した時 ※紹介前にCKとCK-MB、BNPの測定と心電図を実施（心筋炎の合併がありうるため）	脳神経内科 D先生 (PHS番号)	脳神経内科 日勤： 時間内救急担当 休日・夜間： オンコール担当
中枢神経障害	受け答えがおかしい、呼びかけても起きない、記憶力が落ちた、痙攣、発熱を伴う頭痛	左記の症状のいずれかが出現した時 ※可能であれば頭部MRIを事前に撮影(アレルギーや腎機能障害がない限り、造影剤を使用)		
末梢神経障害	手足に力が入りにくい、 手足の感覚が鈍い/ジンジンする	①両手もしくは両足の筋力低下を認めた時 ②手足の感覚低下やジンジン感単独の時は、痺れの範囲が数日の経過で拡大、もしくは筋力低下を伴った時		
心筋炎	胸痛、息切れ・呼吸困難、浮腫、失神	**血液検査異常** （トロポニンやCK-MB、NT-proBNP/BNPの上昇）、胸部X線の異常（心拡大や肺うっ血）、 **新規の心電図異常** （ST-T異常、房室ブロック、脚ブロック出現など） ※紹介時に心電図は必須。胸部X線、血液検査（トロポニン、CK、CK-MB、NT-proBNP/BNPなど）も施行。可能であれば心エコー検査もお願いします。 ※但し、緊急時は検査結果判定を待たなくて構いません。	老年病科・循環器内科 E先生 (PHS番号)	老年病科・循環器内科 F先生 (PHS番号)
眼障害	かすみがかかったように見える、虫が飛んでいるように見える、まぶしく感じる、見えにくい	眼障害が疑われた時	眼科 G先生 (PHS番号)	眼科 H先生 (PHS番号)
皮膚障害	発疹（紅斑、水疱、かゆみ、落屑、白斑）、目や口の粘膜疹（SJSやTENのリスクあり）	Grade 2以上の皮膚症状を認めた場合	皮膚科時間内救急担当 時間内救急担当表 参照 ↓ 外来受付(内線番号) 外来看護師 (PHS番号)	皮膚科 I先生 (PHS番号)
血液関連	鼻血、皮下出血、息切れ、倦怠感、黄疸、発熱	重篤な血液疾患が疑われた時	血液内科 J先生 (PHS番号)	血液内科コンサル当番： 日替わり 内科外来に問い合わせ 内科外来受付 (内線番号) 外来看護師 (PHS番号)

高知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。

薦田 史看護師（外来化学療法センター/がん薬物療法看護認定看護師）に聞く

高知大学医学部附属病院のirAE対策
看護師による取り組みの実際

1 取り組みの鍵 KEY

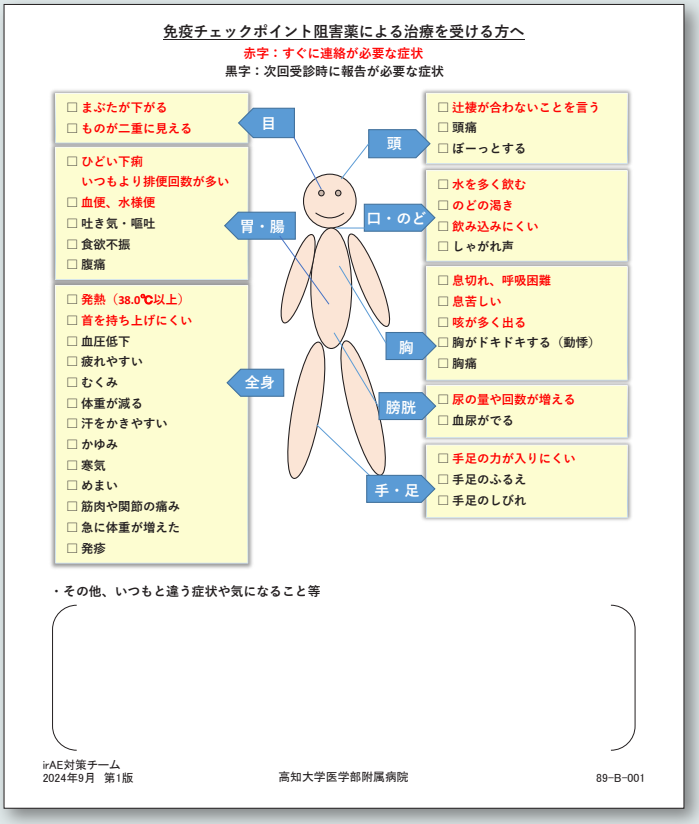
- **外来化学療法センターでは、担当医に報告すべきかどうかの基準がルール化されている問診票を活用**
- **リンクナース会や外来化学療法センターでのカンファレンス等でirAE対応を共有**

外来化学療法センターの看護師が有害事象を再確認・Grade評価

高知大学医学部附属病院におけるICI導入は入院・外来のいずれでも行われている。ICIの使用頻度の低い一部の診療科や特に注意が必要と思われる患者に対して入院導入を行った場合は、通院治療に移行する前に外来化学療法センターの看護師がオリエンテーションを実施するケースもある。最近では外来導入が増えつつあり、それに伴って外来化学療法センター看護師が投与前のベースラインチェックを担うケースが増えてきたという。

ICI通院治療時には、まず各診療科外来にてirAEのスクリーニング及び診察を行い、その後、外来化学療法センターの看護師が図1の問診票を用いて投与前の再確認を行う

図1 外来化学療法センターで使用している問診票（ICI治療患者用）



高知大学医学部附属病院ご提供資料

体制をとっている。この問診票の中の赤字で記した症状が複数該当した場合は担当医に必ず報告するというルールだ（図2）。報告について薦田史看護師は次のように話す。

「緊急度が伝わるように電話することも重要なので、具体的な報告方法をスタッフ間で共有しています。比較的緊急性が低い症状がみられる場合は、同センターの看護師が症状の有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）形式のGrade評価と検査値の確認を行い、担当医へ至急報告すべき状態かどうかを判断しています」

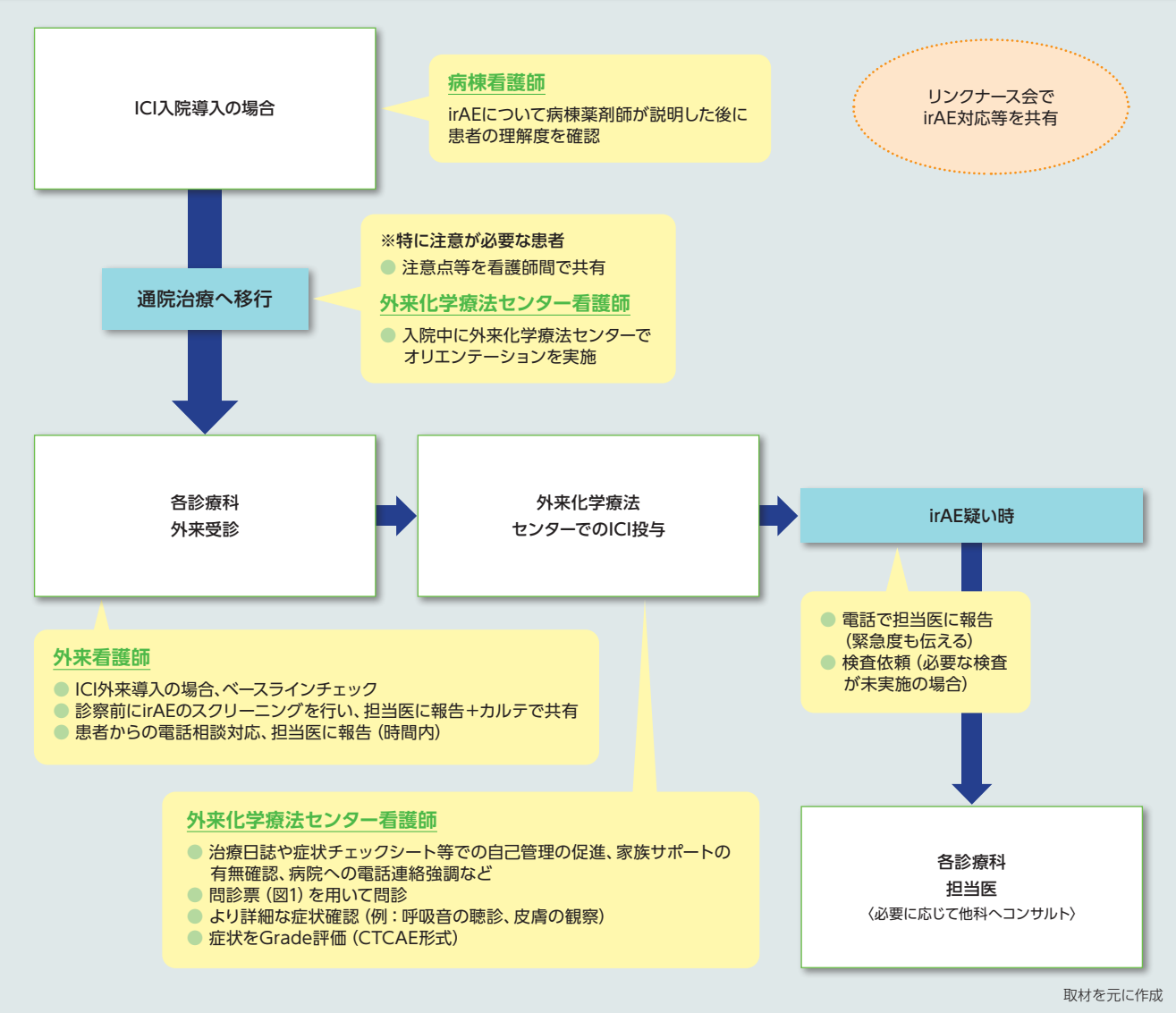
看護師間の情報共有とスタッフ教育に取り組む

がん薬物療法に関する院内での情報共有方法の一つとして、同院では各部署の代表者から成るリンクナース会が2024年4月から稼働し始めた。「irAEを含む有害事象マネジメントについては実践している部署がその方法を共有し、それを各部署で活用していこうとしている状況です。今後は外来の症例を病棟看護師とも共有して、院内全体でirAEマネジメントの意識を高めていきたいです」と薦田看護師は言う。

また、外来化学療法センターの看護師は朝のカンファレンスでの症例検討に力を入れており、個々の患者対応の困りごと・状況確認・フィードバック等を行っている。

「外来ではいろんな症状を持ちながら治療に来る患者さんがたくさんいます。私たち看護師は慣例的な指導を行うのではなく、個々の患者さんの生活スタイルを考慮して、その人が困らずに治療継続できそうな指導となるように柔軟な対応を心がけています。このカンファレンスを行うことでスタッフのやる気にもつなげたいと思っています」と薦田看護師は述べた。

図2　看護師による主なirAEマネジメントと各部門間の情報共有



取材を元に作成

野村 政孝薬剤師（外来薬剤業務室 室長）に聞く

高知大学医学部附属病院のirAE対策
薬剤師による取り組みの実際

1 取り組みの鍵 KEY

- 薬剤師によるICI検査項目チェックを病棟・外来で徹底
- irAE別に症状を評価するICI専用トレーシングレポートを活用。化学療法の有害事象はGrade評価ができる形式に

事前カルテチェックを薬剤部全体で徹底

高知大学医学部附属病院におけるirAE対策として、薬剤師は事前カルテチェックを行い、検査漏れを担当医にフィードバックする“irAEパトロール”という重要な役割を担っている。野村政孝薬剤師は次のように話す。

「irAE対策チーム が検査セット（表3）の運用を開始した当初は、設定した検査項目が測定されていない事例が多々あり、特に甲状腺の検査漏れが目立っていました。その後、検査

表3 ICI治療開始前・投与中の検査セット

有害事象	検査項目	投与開始前	投与開始～3ヵ月	投与開始3～6ヵ月	投与開始6ヵ月以降
有害事象一般	血液検査一般、生化学	○	○	○	○
	凝固系（DD、PT-INR）	○	-	-	-
間質性肺炎	KL-6	○	○	○	○
	胸部X線	○	-	-	-
	SPO_2	○	○	○	○
副腎障害 下垂体異常	血中コルチゾール	○	○	○	-
	ACTH（30分の安静必要）	○	○	○	-
甲状腺機能障害	TSH、FT_3、FT_4	○	○	○	○
	抗Tg抗体	○	-	-	-
	抗TPO抗体	○	-	-	-
1型糖尿病	血糖	○	○	○	○
	HbA1c	○	-	-	-
	尿定性（ケトン含む）	○	○	○	○
大腸炎	CRP	○	○	○	○
心筋障害	NT-proBNP	○	-	-	-
	高感度トロポニンT（hs-TNT）	○	○	-	-
重症筋無力症、筋炎	CK	○	○	○	○
腎障害	尿定性	○	○	○	○
その他　自己抗体	抗核抗体（ANA）	○	-	-	-
	RF（リウマトイド因子）	○	-	-	-

高知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。

セットを用いる診療科が増えたことで徐々に検査漏れが減ってきました」

ICI治療開始前の検査については、心電図と胸部CTも実施されたかチェックしているという。「ICI導入時は入院・外来のいずれも、薬剤部全体で同じように検査項目のチェックができるように周知徹底しています。ICI治療実施件数が多くない病棟の薬剤師もチェックの抜けがないように、月に1回行っている病棟グループのミーティングで繰り返し説明しています」と野村薬剤師は述べた。

トレーシングレポートの様式を工夫して有害事象の早期発見につなげる

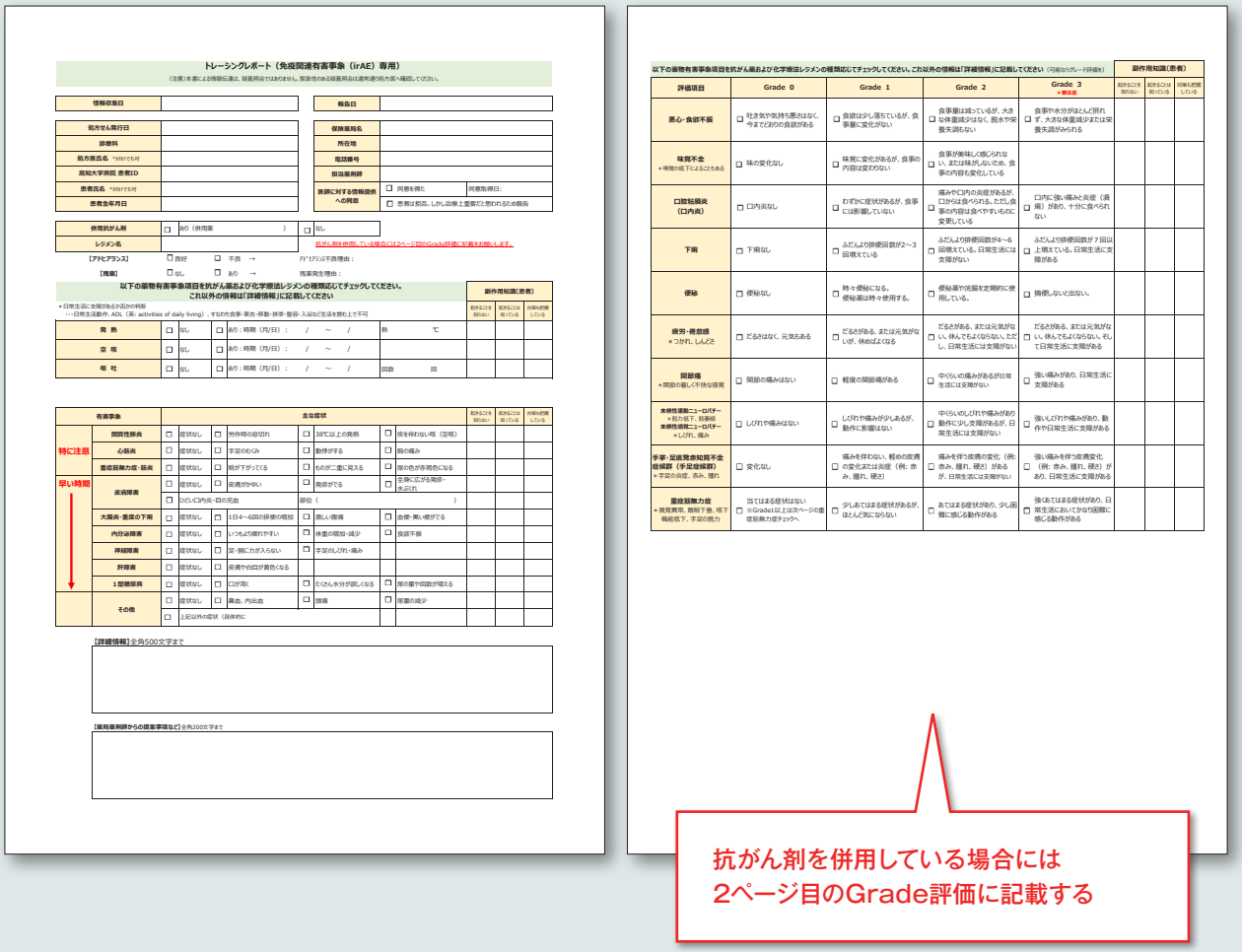
同院におけるがん治療の薬薬連携として、トレーシングレポートは化学療法用とICI専用の2種類を使用している。ICI専用の様式は2022年に作成された。

「ICIの使用数が増えてきたことからICI専用シートを新たに作成しました。また、これまでの様式は副作用に関して自由記載だったため、薬局薬剤師の経験年数などで評価に差があったことから、特に注意が必要なirAEをあらかじめ記載する形式にしました。また、CTCAE形式のGrade評価も取り入れることで評価の統一化を図りました（図3）。これらは薬局薬剤師の意見も聞きながら作成しました。一部の薬局とはWebシステムでのトレーシングレポートで連携しており、それによりカルテへの手入力負担も減りました」と野村薬剤師は話す。

実際に、トレーシングレポートを活用した保険薬局からの情報提供がirAEの早期発見につながった事例があるという。「免疫療法開始5ヵ月後に薬局から眼瞼下垂があるという情報提供があり、当院の薬剤師が担当医へ連絡しました。抗体検査を実施した結果、重症筋無力症と診断されました」と野村薬剤師は述べた。

薬薬連携として同院ではこのほかにも、連携ツールの説明や、薬局側が希望するテーマで「がん化学療法 薬薬連携研修会」を行うなど、年に2～3回連携強化に関する会を実施している。

図3 トレーシングレポート（ICI専用）



高知大学医学部附属病院ご提供資料

上池 和子薬剤師（高知赤十字病院 薬剤部/がん薬物療法認定薬剤師）に聞く

高知赤十字病院のirAE対策

2 取り組みの鍵 KEY

- 薬剤師が中心となってirAE対策に関する院内体制を整備
- 神経障害のirAE対応は高知大学医学部附属病院と連携

薬剤師を中心にirAE対策が進む

高知赤十字病院は薬剤師が中心となってirAE対策の院内体制整備が進んだケースである。上池和子薬剤師は次のように話す。

「当院は職種にかかわらず話しやすい関係性があり、病棟も外来も、医師からのirAEに関する質問を薬剤師が受けることが多かったのです。そのような中で、irAEを疑う場合の担当連絡先を整備する必要性を感じ、私がコンサルトについてまとめたシートを作成することになりました（表4）。この

表4 irAEに関したコンサルトのタイミングと担当連絡先（一例）

有害事象		主な自覚症状	コンサルトのタイミング		担当科・連携施設
筋骨格系および結合組織障害	関節炎	からだに力が入らない、発熱、関節の痛み、運動障害	関節の腫脹や圧痛を伴った多発する関節痛を認めた場合		糖尿病・腎臓内科 A医師　B医師
	筋炎	からだに力が入らない、発熱、飲み込みにくい、息苦しい、発疹、筋肉の痛み	新たな精神、神経、筋症状が出現した場合		高知大学医学部附属病院 脳神経内科 C医師 【連絡先】 ①看護部 D師長 ②（D師長不在時） 脳神経内科医局 （電話番号）
神経障害	脳炎	錯乱、行動異常、頭痛、けいれん、短期記憶障害、意識レベル低下、局所の麻痺、現行障害			
	末梢神経障害	運動麻痺、感覚麻痺、手足のしびれ、手足の痛み			
	ギラン・バレー症候群	腹痛、下半身が動かない、手足のしびれ、尖足時の感覚がなくなる、歩行困難、下痢			
	重症筋無力症	上まぶたが下がる、物がだぶって見える、飲み込みにくい、しゃべりにくい、呼吸困難感			
胃腸障害	大腸炎	下痢、排便回数の増加、腹痛、粘液便、血便もしくは黒くタール状で粘着質の便、腹痛、圧痛	Grade 2*以上の下痢、左記症状を認める場合、便培養検査、CDトキシン検査にて感染症を否定しておくこと *ベースラインと比べて4～6回/日以上の排便回数の増加	コンサルト時 造影CTオーダーしておくこと	消化器内科 月：E医師/F医師 火：G医師/H医師 水：I医師/F医師 木：J医師/F医師 金：K医師/H医師
肝機能障害	肝機能障害 劇症肝炎・肝不全、肝炎・硬化性胆管炎	全身倦怠感、黄疸、倦怠感、浮腫、悪心・嘔吐、食欲不振、皮膚そう痒感	Grade 2以上の肝障害 肝炎に関する症状（黄疸、倦怠感、浮腫、悪心等）の異常を認める場合	コンサルト時 セットオーダー irAE肝障害検査* オーダーしておくこと *オーダー①→セット入力→オーダー→病院→irAE肝障害検査	

上記のほかに表にまとめているirAE：間質性肺炎、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎皮質機能低下症、下垂体機能低下症、1型糖尿病、糖尿病ケトアシドーシス、薬剤性腎障害、ネフローゼ症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、中毒性表皮壊死症（TEN）、皮膚障害、免疫性血小板減少性紫斑病、赤芽球癆、静脈血栓塞栓症、心筋炎、ぶどう膜炎

高知赤十字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。

シートの作成に着手する頃に、高知大学の佐竹先生が当院に来てくださるようになったので、最初の下書き段階でアドバイスをいただきました」

同院ではこのほかにも、ICI検査項目セット化（導入前、導入後月1回目、2回目）、カルテ上でのICI治療歴表示、トレーシングレポートに「irAE等の有無について可能な限り確認してください」と記載するなど、irAE対策に取り組んでいる。

院外連携を含むコンサルト体制づくり

irAEを速やかにコンサルトできる体制を構築するにあたって、コンサルト先の担当医師は各診療科に決めてもらったという。結果、その日の外来担当医が連絡先になったり、別の診療科では曜日ごとに異なる担当医師が連絡先となった。一方で、神経障害のirAEは院外と連携するなど、体制が整っている（表4）。

「当院はirAE神経障害を専門に診療できる常勤医師がいないため、高知大学からの非常勤医師に相談したところ、神経障害のirAEは高知大学医学部附属病院をコンサルト先として設定いただきました」と上池薬剤師は話す。

なお、同院ではirAEを疑う症状や検査値異常を認めてコンサルトする際に、胃腸障害の場合は造影CTを、肝機能障害の場合は「irAE肝障害検査」セットをオーダーしておくこととしている。

薬剤師によるirAE対策の実際

同院におけるirAE対策として、薬剤師は主にレジメン監査、検査項目チェック、看護師による問診でirAEが疑われた場合のカルテ上での問診票の見直し、患者指導などを担っている。その中で検査項目チェックについて上池薬剤師は次のように述べた。

「外注検査の結果は数日後に届くため、医師の確認が漏れることもあり、薬剤師がよくチェックしてフィードバックしています。実際にそのフィードバックを行ったところ、検査した数日後に患者さんに再度来院していただき、入院になったケースもあります」

また、外来治療をされている患者に対しては、病院に電話すべき症状をまとめた「ご自宅でのチェックシート」を渡して、自宅に掲示してもらうよう指導している（図4）。

図4　自宅でのチェックシート（ICI治療患者用）

高知赤十字病院ご提供資料

山﨑 愛子看護師（高知医療センター 看護局/がん化学療法看護認定看護師）に聞く

高知医療センターのirAE対策

3 取り組みの鍵 KEY

- 医療安全管理センターを介して「ICI治療中の全患者で必ず来院ごとに血糖測定」を発信
- セルフケアが困難な患者の支援方法の検討、訪問看護師への勉強会など、副作用管理支援に取り組む

院内のirAE対策の現状：各診療科が独立してirAEに対応

高知医療センターではirAE対策チームは立ち上げていないものの、各診療科が独立してirAEに対応している状況だ。また、ICI治療開始前の検査セットを組んでいるほか、カルテ上でのICI治療歴表示を準備中だという。

外来でがん薬物療法を受ける患者への指導では、副作用症状のセルフマネジメントができるように同院独自のがん薬物療法パンフレットや自己管理日誌を渡しており、ICI治療患者にはこれにirAEの項目を追加した上で指導している（図5）。症状発現時の緊急連絡方法をしっかりと説明するほか、救急外来にも自己管理日誌を配置し、院内24時間体制で対応できるようにしている。

図5 高知医療センター独自の自己管理日誌（irAE項目追加）

氏名　　様

高知県・高知市病院企業団立高知医療センター
（改定第７版）

免疫チェックポイント阻害剤の治療を受けられる方へ

今回使うお薬の名前は
（　　）です。

今回使用する薬剤は免疫機能を活性化させるため、免疫が働きすぎることにより副作用が現れる可能性があります。症状には個人差があり、通常の抗がん剤の副作用や病気そのものの症状と似たような症状もあるため、判断に迷う場合もあるかと思います。

初期症状を見逃さないことが重要です。次の**症状がひとつでもあてはまり、症状が続く**場合は次回受診時にお知らせください。

【症状があてはまったらいつからか記載しておいてください】
（いつから：　　）

間質性肺炎
- □ 息切れがする
- □ 37.5℃以上の発熱
- □ 息苦しさ（治療前はなかった）
- □ 痰が出ない咳がでる（空咳）

大腸炎・下痢
- □ 下痢（1日4回以上）
- □ 便に血が混じる
- □ 便が黒い
- □ 便に粘り気がある

内分泌・副腎障害
- □ 疲れやすい
- □ 体重の増加または減少が激しい
- □ 寒がりになった
- □ 手足が痛い
- □ 体がいじょうにだるい

26

高知医療センターご提供資料

腫瘍内科での取り組み：診察前問診、多職種カンファレンスでの支援方法の検討

同院におけるirAE対策の一つとして、現在のところ全診療科ではなく腫瘍内科のみの実施であるが、外来ケアルームの看護師が診察前問診を行っている。「診察前問診では、症状の有無や自己管理日誌にチェックが入っていないかを確認して、疑わしい症状がある場合は診察前に担当医に報告しています」と山﨑愛子看護師は話す。まずは診療科を限定してスモールスタートした、現実に即した取り組みだ。

また、腫瘍内科ではセルフケアや家族のサポートに問題がある患者の支援方法に特化した多職種カンファレンスを週2回実施しているという。

医療安全管理センターを介した取り組み：ICI治療中患者の来院ごとの血糖測定を徹底

同院ではirAEの一つである1型糖尿病の早期発見のために、ICI治療中の全患者における来院ごとの血糖測定を徹底しており、随時血糖値が200mg/dL以上の場合は糖尿病・内分泌内科への対診を検討することとしている。この背景を山﨑看護師は次のように述べた。

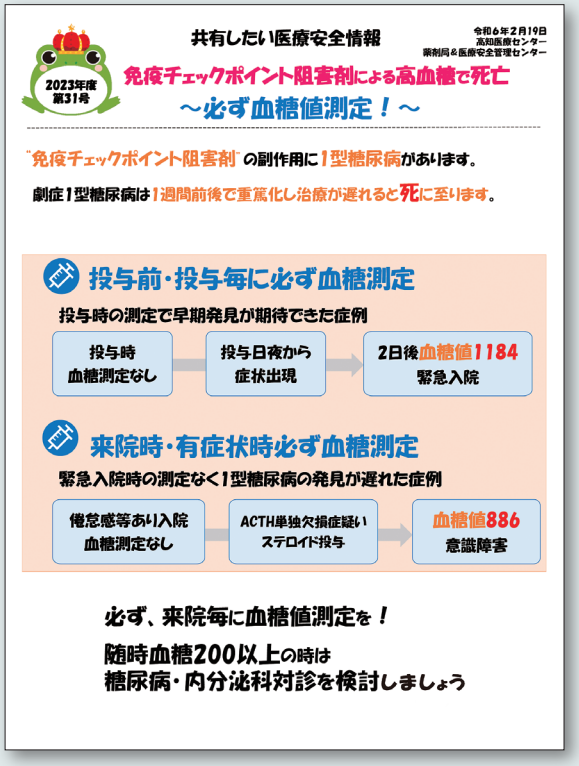
「当院では実際に、irAEの高血糖に気付くのが遅くて重篤な状態に至ったケースがあり、その注意喚起の一番効果的な方法として、医療安全管理センターが毎月発信している医療安全情報で血糖測定を呼びかけることになりました（図6）。院内全体で実施率100%を目指して取り組んでいます」

今後の取り組み：スタッフ教育と院内体制整備

外来でがん薬物療法を受けている患者の中には、訪問看護を利用しながら通院している人もいる。同院ではそのような患者のケアの質向上のために、がん化学療法看護認定看護師が訪問看護師と連携して同行訪問し、その際に患者をみるだけでなく、訪問看護師等に向けて副作用や症状マネジメントに関する勉強会を実施する取り組みを始めた（p.13参照）。

山﨑看護師は「今後もこの勉強会を続けていきます。また、院内のirAEマネジメントは医療者の個人差があると思いますので、その差を埋めるためにも、体制整備やスタッフ教育が必要と考えています。irAE対策の地域連携も強化していきたいです」と述べた。

図6　血糖測定徹底の呼びかけ（医療安全情報）



高知医療センターご提供資料より一部改変

irAEマネジメントの現在地とこれから

患者さんにどの程度、irAEに関する説明・指導を行うか

野村薬剤師：ICI導入時の説明では、患者さんは一度に多くは理解できない可能性があるので、私は10～15分程度で緊急性の高いirAEを重点的に説明しています（心筋炎、間質性肺疾患、1型糖尿病など）。化学療法の治療歴の有無によっても副作用の受け止め方に違いがあると思います。

上池薬剤師：当院は入院導入なので、導入前に外来で1回指導して、その後にもう1回必ず病棟薬剤師が指導しています。

まず、患者さんが特に心配していることを聞き、その説明から始めるようにしています。その後に他の大事な点も伝えて、パンフレットは後で見ていただきます。特に化学療法既治療患者さんの場合、似たような副作用は理解されている方も多いので、ICI特有の副作用を中心に説明します。これまでの副作用エピソードを聞きながら説明するので、この場合はどうしても30分程度かかります。

私は「繰り返しの指導」も大事にしています。また、外来治療に移行したら、病院に電話するハードルが高くならないように指導することも重要だと思います。

薦田看護師：最初は症状を我慢してしまう患者さんがいるので、当院の外来化学療法センターではirAEの事例を具体的に伝えて（例：患者さんは脱水や風邪だと思っていたが、重症なirAEだった人もいたなど）、患者さんには「とにかく電話するように」と強調しています。

外来で看護師・薬剤師がirAEを疑ったときの相談・報告の実際

薦田看護師：看護師では判断が難しい症状が多く、特にICIと化学療法の併用の場合はどちらに起因するものか、一人では判断が困難です。外来化学療法センターでは、看護師とがん薬物療法看護認定看護師である私がその場で相談しながら、客観的評価（Grade評価）を行った上で担当医に伝えるかどうかを判断しています。

上池薬剤師：外来化学療法室のスタッフと一緒に患者さんの症状を聞き取ったり、検査値の異常はないけれどもirAEを疑う場合は看護師と一緒に考えたりした上で、担当医にフィードバックしています。

高齢患者さんのフォロー体制の課題

佐竹医師：高知県は単身高齢者など、家族サポートが十分でない患者さんが多い印象です。そのような患者さんに、体調が悪いときにきちんと連絡してもらえるような教育がとても大事ですし、地域のかかりつけ医や薬局と連携体制を構築することが非常に重要だと日々感じています。この現状に上手に対処していく体制が作れたら、ゆくゆくは日本全国の安全な医療提供体制にフィードバックできることがあるかもしれません。

山﨑看護師：当院も同様に地域連携の必要性を感じています。また、高齢者施設から通院してがん治療を受けている患者さんも結構いて、今後もそのような患者さんが増えていくと思うので、訪問看護師や施設のスタッフが副作用等を早期発見できるような体制も必要だと考えています。

当院では、私たちがん化学療法看護認定看護師が訪問看護師とともに高齢者施設にいる患者さんの元へ同行訪問した際に、訪問看護師や施設のスタッフの方々に向けた勉強会を実施しました。がん治療の副作用や症状を知っていただき、早期発見につなげたいと思っています。

irAE対策に関する院内体制整備にあたって

山﨑看護師：高知医療センターでは各科が独立してirAEに対応していますが、医療者の対応や認識に個人差があると思います。他科にコンサルトしにくいケースもありました。そのため、irAEマネジメントに関する体制整備が必要と感じていますが、最低限どのような整備をするとよいでしょうか。

佐竹医師：私見ですが、検査セットは診療科横断的に院内で統一したほうがよいと思います。診療科ごとに漏れている検査項目があると、患者さんの不利益になってしまう可能性があるからです。

また、irAEが疑われるときにすぐに相談できる環境であればよいのですが、それが難しい場合は、「どのタイミングでコンサルトしたらよいか」という線引きをある程度明確にしておいたほうがよいと思います。

加えて、困ったことがあればいつでも相談できるように、地域医療機関の先生と日頃からコミュニケーションを取れる関係構築ができているとよいと思います。

irAEマネジメントの現在地とこれから

常勤医師不在の診療科でのirAE対応の課題

山﨑看護師：高知医療センターにはirAE神経障害を専門に診療できる常勤医師がいません。また、irAEを疑ったときの対応やコンサルト先が院内で整備されていないこともあって、irAEが疑われる髄膜炎で速やかな対応が困難だったケースがありました。

上池薬剤師：高知赤十字病院にもirAE神経障害を専門に診療できる常勤医師がいません。脳神経内科は近隣施設や隣の市までを含めると5施設くらいありますが、紹介先を複数にすると施設ごとに紹介のタイミングが異なってしまう可能性があり、院内のコンサルテーションシートは作成しにくいと感じました。現時点では紹介先を高知大学医学部附属病院のみにしており現状、困ったことはありませんが、紹介するタイミングなどを県内で統一できたら、常勤医師がいない施設は紹介しやすくなりますし、受ける側の医師も受けやすくなるのではないでしょうか。

memo

抗悪性腫瘍剤　　薬価基準収載

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

キイトルーダ® 点滴静注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(注意ー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
- ○ 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
- ○ 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
- ○ 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
- ○ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌
- ○ 治癒切除不能な胆道癌
- **○ 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

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。

〈治癒切除不能な進行・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

5.19 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〉

5.20 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]

〈治癒切除不能な進行・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 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。

**5.34.1 HER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤を投与する場合には、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]

**5.34.2 HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤を投与する場合には、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
[17.1.36参照]

〈治癒切除不能な胆道癌〉

5.35 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。

** 〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

**5.36 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。

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、治癒切除不能な進行・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。

〈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、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

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。

〈治癒切除不能な胆道癌〉

ゲムシタビ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 本剤とレンバ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]

〈治癒切除不能な進行・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、17.1.36参照]

**〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

**7.13 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。[17.1.38、17.1.39参照]

**7.14 カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムと併用する場合、通常、成人には、3週間間隔で、カルボプラチンは1回AUC 5～6mg·min/mL相当量を30分以上かけて点滴静注し、ペメトレキセドナトリウムは1回500mg/m²を10分間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。

〈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、治癒切除不能な進行・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〉

7.15 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〉

7.16 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、本剤を休薬又は中止すること。

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以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。

副作用	程度	処置
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 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。
	•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	•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	•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ロン換算で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 間質性肺疾患**(3.8%)
[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**(2.6%)
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(5.7%)、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(17.6%)、肝炎(1.1%)、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(14.2%)、甲状腺機能亢進症(5.6%)、甲状腺炎(1.1%)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 膵炎**(0.4%)、**膵外分泌機能不全**(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、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）、赤芽球癆（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（3.4%）
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、鼓腸、口腔内潰瘍形成
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、筋痙縮、筋力低下	関節炎、骨痛、筋骨格硬直、筋骨格痛
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、血中尿素増加、腎機能障害、血尿
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	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、皮膚色素減少、皮膚病変、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ため無菌的に調製すること。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12時間以内又は2～8℃で7日以内とすること。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留意ください。

** 2025年5月改訂（第24版、効能変更、用法及び用量変更）
* 2025年1月改訂（第23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.msdconnect.jp/products/keytruda/

製造販売元
MSD株式会社
〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
http://www.msd.co.jp/

2025年7月作成
KEY24PH0134A