

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

Expert Eyes

on irAE

腸障害（腸炎・下痢）編

監修

東京科学大学大学院（旧東京医科歯科大学）
臨床腫瘍学分野 主任教授

浜本 康夫 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

腸障害（腸炎・下痢）編

● 監修医からのコメント

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による腸障害（腸炎・下痢）は比較的頻度が高く、穿孔など重症化して致命的な経過をたどる可能性もあるため、特に注意が必要な免疫関連有害事象（irAE）のひとつです。

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、消化器症状は比較的早期に発現するirAEとして知られていますので、他臓器にirAEが発現していないか全身評価をするきっかけにしてください。診断や重症度評価には内視鏡検査や病理組織学的検査が必要になることもあるため、消化器専門医との連携が重要です。

本冊子では、irAEの早期発見や、消化器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。診療科横断的に腸障害（腸炎・下痢）に対応いただく際の一助となれば幸いです。

✓ 押さえておきたい、irAE腸障害（腸炎・下痢）

- 止痢剤は下痢症状をマスクし、irAEの把握を困難にする。irAEの重症化の見逃しにつながる可能性があるため、投与には注意が必要である
- 感染性腸炎との鑑別が最も重要である
- 腸炎の重症度がCTCAE Grade 1と判定された場合でも、内視鏡検査にて潰瘍が認められることがある

特徴



特徴

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) による治療を受けた患者において、全Gradeの下痢及び大腸炎の発現頻度は、抗CTLA-4抗体ではそれぞれ35%と10%、抗PD-1抗体では10%と1%、併用療法では32%と15%とする報告があります¹⁾。

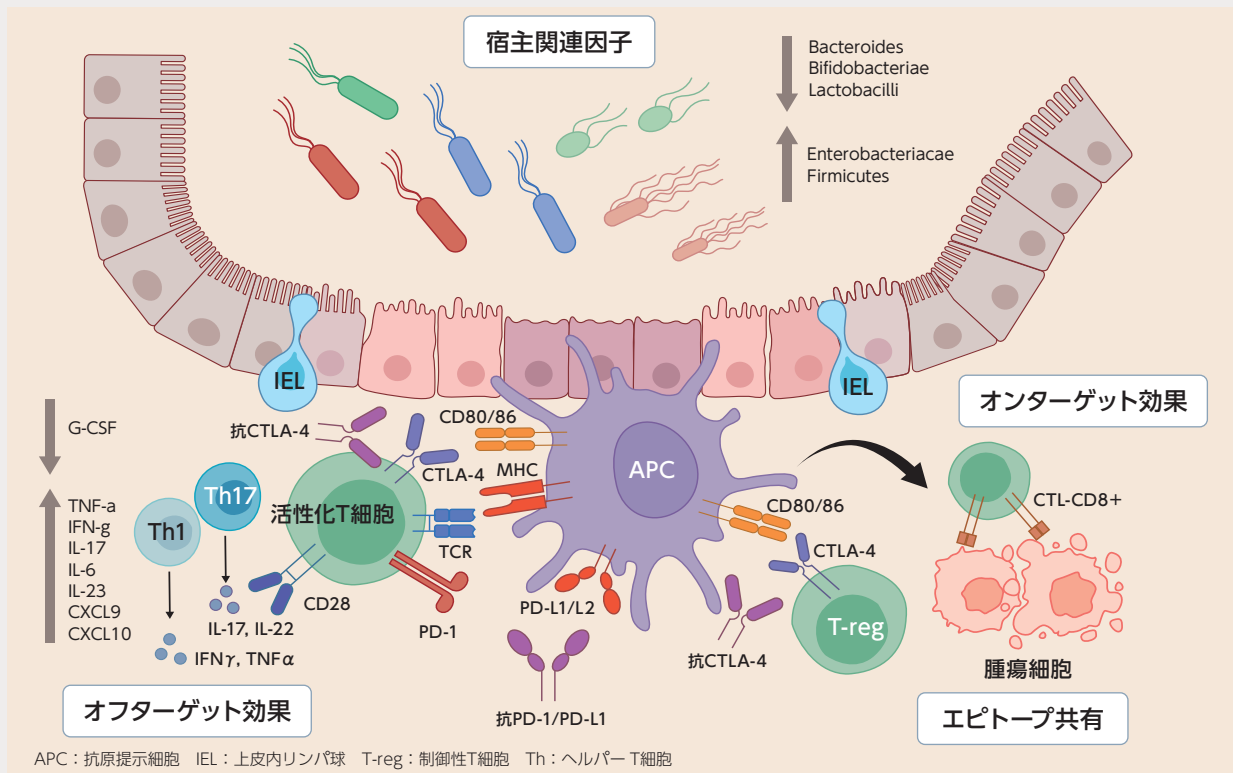
発現時期

irAE胃腸障害については、治療開始から発現までの期間の中央値が4.2ヵ月 (範囲: 0.2-22.1ヵ月) であったとする報告があり²⁾、治療終了後に発現する可能性も十分考えられます。

病態

irAE腸障害の臨床像や治療反応性には、潰瘍性大腸炎 (UC) やクローン病などの炎症性腸疾患に類似した特徴がみられますが、その詳細な発症機序に関しては不明な点が多く存在します³⁾。腸管上皮は管腔内の食餌抗原や腸内細菌など外的要因に常に暴露されており、その中で複雑な免疫寛容状態が維持されていますが、ICI治療によりこれらの免疫寛容状態が破綻することで、腸障害を発現すると考えられています³⁾([図1](#))。

図1 irAE腸障害の発現に関する経路⁴⁾



© 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- 1) Haanen J et al. *Ann Oncol* 2022; 33: 1217-1238
- 2) Collins M et al. *Ann Oncol* 2017; 28: 2860-2865 著者にMSD社より謝礼等を受領している者を含む。
- 3) 浜本康夫. *癌と化学療法* 2020; 47: 214-218
- 4) Terrin M et al. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 11504 著者にMSD社より謝礼等を受領している者を含む。

症状・臨床所見

症状

抗PD-1抗体による腸障害の主な症状として、腹痛、下痢、吐き気が報告されています¹⁾。その他、irAE腸障害の主な症状及び臨床所見としては以下が挙げられ、特異的な症状はありません²⁾。

- 軟便
- 粘液便
- 血便
- 腹部の圧痛
- 黒色便
- 発熱

イレウス発症時

- 悪心
- 嘔吐
- 腹部膨満

消化管穿孔時

- 腹膜刺激症状
- 高度の腹痛

臨床所見

下痢はそのメカニズムによって浸透圧性下痢、分泌性下痢、蠕動運動性下痢、滲出性下痢の4つに分類することができます^{3,4)}(表1)。ICIによる下痢は、滲出性下痢に分類され^{3,5)}、最も頻度の高い臨床症状は頻回の水様性です⁶⁾。

表1 下痢の便性状による分類³⁻⁷⁾

分類	便性状	原因
浸透圧性下痢	水様性	食べ過ぎ、飲み過ぎ、アルコール、塩類下剤（ソルビトール、ラクツロース、マグネシウム塩など）の摂取、乳糖不耐症など
分泌性下痢	水様性	食中毒、感染症、細菌感染、ゾリンジャー・エリクソン症候群、WDHA症候群など
蠕動運動性下痢	水様性	過敏性腸症候群、甲状腺関連疾患（バセドウ病）など
滲出性下痢	脂肪性	抗がん薬、NSAIDs、食中毒、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、放射線性腸炎、腸結核、虚血性腸炎、ウイルス性腸炎、細菌による腸炎（赤痢、サルモネラ、ブドウ球菌）など
	水様性	ICI



CTや下部消化管内視鏡検査は、腸障害の診断に加え、炎症の範囲や重症度を評価することができます。CTは内視鏡と比べ簡便で、患者の状態に関係なく実施可能なため、病変の範囲や穿孔のリスク評価、膿瘍などの合併の鑑別などに有用です⁸⁾。

CT画像検査⁶⁾

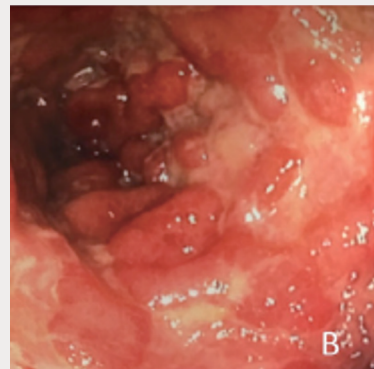
抗PD-1抗体による腸障害で高頻度に認められたCT所見はびまん性腸炎であり、びまん性腸管壁肥厚、造影剤にて腸管壁の増強効果、腸間膜脂肪織の濃度上昇（混濁）、腸間膜血管のうっ血などを呈したとする報告があります。

下部消化管内視鏡検査

抗PD-1抗体に関連する内視鏡的病変は、発赤、消化管出血、びらん、潰瘍を呈し（**図1**）、病変範囲は斑状が75%と報告されています¹⁾。

下部消化管内視鏡検査や生検は腸穿孔のリスクがあるため、その適応について消化器専門医と協議してください。がん免疫療法ガイドライン⁹⁾では、「内視鏡検査は、腸粘膜の生検組織診断による他の炎症性腸疾患との鑑別のために、3日より長く持続するGrade 2の下痢、粘液便・血液便を伴う下痢の場合に考慮する。内視鏡検査は腸穿孔のリスクがあるため全例には推奨されず、その適応については消化器専門医と協議する必要があります。」とされています。

図1 抗PD-1抗体による腸炎の内視鏡検査所見（左結腸の深部潰瘍）¹⁾



Reproduced from Gut, Soularue E et al., 67, 2056-2067, copyright 2018 with permission from BMJ Publishing Group Ltd.

- 1) Soularue E et al. *Gut* 2018; 67: 2056-2067
- 2) 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, p223, 2024
- 3) 岡田忍 著. 看護のための症状Q&Aガイドブック 第2版, サイオ出版, p203-206, 2024
- 4) 一般社団法人 日本臨床内科医会 学術部 編. わかりやすい病気のはなしシリーズ42 下痢の正しい対処法 第1版, p8-12, 2010
- 5) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 重度の下痢, p14, 平成22年（令和3年4月改定）
- 6) 峯村信嘉. 免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病科医の視点から, 金芳堂, p133, p151-152, 2021
- 7) 日本消化管学会 編. 便通異常症診療ガイドライン2023 慢性下痢症, p2, p5, 2024
- 8) 浜本康夫. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2022; 64: 1083-1088
- 9) 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, p60, 2023



監修医からのコメント

irAE腸障害は、ICI治療開始後、早期から認める場合もありますが、治療終了後しばらく経った後に発現することもあります。多くは下痢で診断されるため、症状や便性状に関する問診は重要です¹⁾。ただし、ICI治療中は下痢の回数が少なくてもirAE腸障害の可能性もありますので、下痢だけを重視せず、他の症状にも注意してください。

症状が軽度でも、下痢が遷延する場合にはirAE腸障害を疑う必要があります。必要に応じて大腸内視鏡検査を実施することもご検討ください。

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, p223, 2024

病理組織検査¹⁾

内視鏡像では異常所見が認められない一方で、組織学的には認められる場合があるため、生検の実施を積極的に検討すべきとされています。抗PD-1抗体による腸障害の病理学的所見として報告されているパターンは、主に以下の2つです。

- 上皮内や粘膜固有層の好中球浸潤、陰窩膿瘍、陰窩上皮のアポトーシス、陰窩の萎縮・脱落を示す活動性腸炎パターン (active colitis with apoptosis)
- 上皮内リンパ球浸潤、陰窩上皮のアポトーシス、リンパ球浸潤による粘膜固有層の拡大を示すパターン (lymphocytic colitis)

表2 irAE大腸炎の代表的な内視鏡検査・病理学的所見²⁻⁴⁾

内視鏡検査所見	<ul style="list-style-type: none"> ● 血管透見の消失 ● 顆粒状粘膜 ● 発赤 ● 粘液付着 ● 浮腫性粘膜 ● びらん ● 潰瘍
ステロイド抵抗性大腸炎の危険因子	<ul style="list-style-type: none"> ● 広範囲の炎症 ● 深部潰瘍 など
病理学的所見	<ul style="list-style-type: none"> ● 粘膜固有層の拡張 ● 好中球の上皮内浸潤 ● 陰窩の歪み ● 陰窩膿瘍及び顕著なアポトーシス

1) 長島一哲 他. 胃と腸 2019; 54: 1723-1732

2) 梁井俊一 他. 日本大腸肛門病会誌 2021; 74: 599-605

3) Wang Y et al. *Gastrointest Endosc* 2024; 100: 273-282

4) Abu-Sbeih H et al. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 95



監修医からのコメント

CTCAEの重症度分類ではirAE腸障害を適切に評価できない可能性があります。下痢の程度と内視鏡所見の重症度との相関は低いとの報告¹⁾や、抗PD-1抗体による腸障害では内視鏡所見が正常でも組織学的な腸炎（顕微鏡的腸炎）が認められるとの報告²⁾、CTCAE Grade 1と判定されても内視鏡所見では潰瘍が認められることがあるとの報告³⁾がされています。irAE腸障害は致死的な経過をたどりうるため迅速な対応が必要となります。

また、irAE腸障害の診断・治療のポイントは内視鏡検査ですので、迅速に対応できるよう、医療機関で体制を整えておくことも大切です。

1) Geukes Foppen MH et al. *ESMO Open* 2018; 3: e000278

2) Soularue E et al. *Gut* 2018; 67: 2056-2067

3) Wang Y et al. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 1695-1705



参考

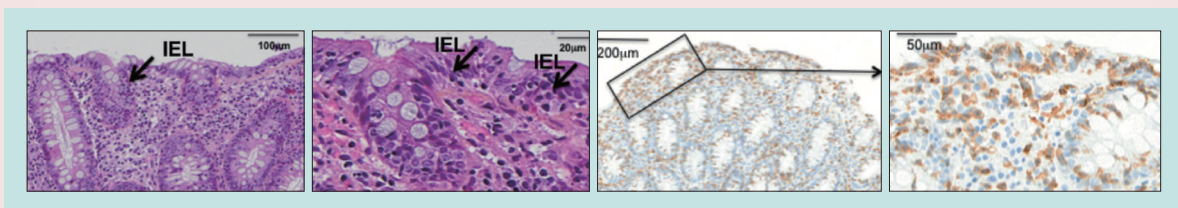
抗PD-1抗体による腸障害の免疫学的特徴（海外データ）

irAE腸障害の発症機序は、製剤により免疫学及び組織学的に異なると考えられていますが、その詳細についてはほとんど解明されていません。

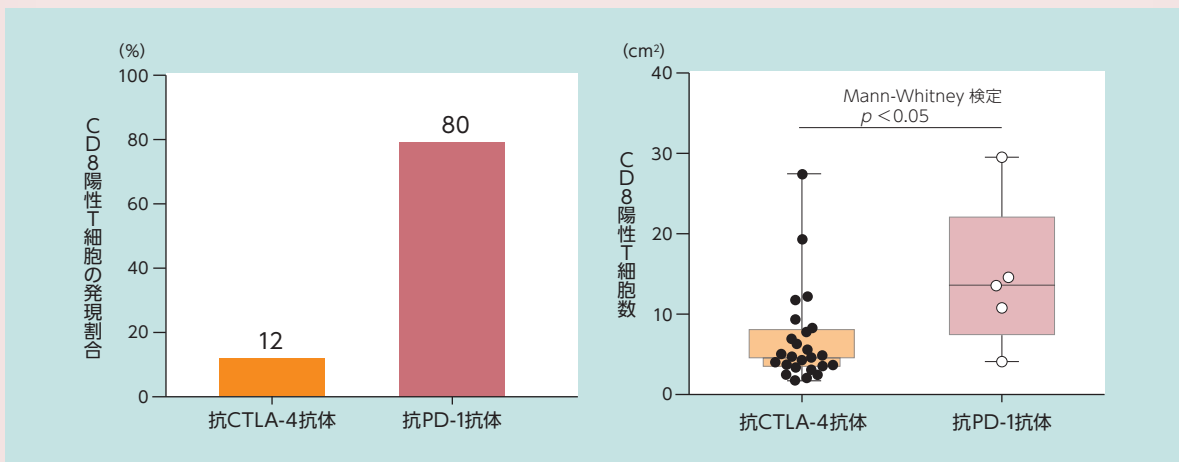
これまでに、irAE腸障害の臨床的及び内視鏡的特徴が炎症性腸疾患（IBD）と類似していたとする報告^{1,2)}や、抗PD-1抗体による治療後、腫瘍微小環境において既存のCD8陽性T細胞が増加し、腫瘍退縮に関連する増殖性の細胞傷害性活性を誘発したとの報告³⁾などがされています。

以下ではirAE腸障害における病態生理及び病理組織を前方視的に検討した研究において、抗PD-1抗体による大腸炎の腸上皮内及び粘膜固有層に、炎症部位と一致して多くのCD8陽性T細胞の浸潤がみられたとする報告について紹介しています⁴⁾。

▶ 抗PD-1抗体による大腸炎の組織学的外観及びIHCによるCD8陽性T細胞の検出⁴⁾



▶ irAE大腸炎におけるCD8陽性T細胞の発現割合⁴⁾



対象・方法

2013年5月から2015年7月の試験期間中、抗CTLA-4抗体又は抗PD-1抗体による治療を受けた37例にirAE腸障害が発現し、診断時に組み入れられた。このうち4例が除外され、33例（抗CTLA-4抗体治療27例：81.8%、抗PD-1抗体治療6例：18.2%）と新規炎症性腸疾患（IBD）患者5例で比較検討した。また、抗CTLA-4抗体及び抗PD-1抗体による腸障害及び、IBDの大腸生検を、免疫組織化学（IHC）及びフローサイトメトリー（FCM）で解析した。粘膜腫瘍壊死因子 α （TNF α ）の集積は生検上清で評価した。

リミテーション

対照群が新規IBD患者であった。抗PD-1抗体による腸障害の患者例数が少なかった。

IEL：腸上皮内リンパ球

- 1) Marthey L et al. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 395-401
- 2) Beck KE et al. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2283-2289
- 3) Tumei PC et al. *Nature* 2014; 515: 568-571
- 4) Coutzac C et al. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1238-1246

鑑別

感染性腸炎との鑑別が重要なポイントとなりますが、ICI以外の抗腫瘍薬などによる消化管粘膜障害、原疾患由来の腹膜や消化管病変に伴う症状なども鑑別が必要です。問診、触診、便培養、CT検査などを迅速に行い、早期に消化器専門医へのコンサルトが求められます¹⁾。

下痢とは

便通異常症診療ガイドライン2023²⁾では、「便形状が軟便あるいは水様便、かつ排便回数が増加する状態」と定義されています。主に全身性、消化管・非感染性、消化管・感染性の3つに分類され、ICI以外の薬剤によっても下痢が発現する可能性があります³⁾。一般的な下痢の原因については、以下の表1をご覧ください。

ICIによる下痢は薬剤性で⁴⁾、irAE腸障害の病態により、自然免疫の活性化による急性のものと、獲得免疫の過剰反応により誘発される慢性のものに大別されます⁵⁾。

表1 下痢の原因³⁾

分類	病態・病型	鑑別診断	経過
全身性	感染性	敗血症・髄膜炎、肺炎・尿路感染症・中耳炎、骨盤内感染症、胆道系感染症、トキシックショック症候群	急性
	免疫性	アレルギー・アナフィラキシー反応、SLE、GVHD	急性
	内分泌性	甲状腺機能亢進症、副腎不全、糖尿病性神経障害	慢性
	薬剤性	下剤乱用、抗生剤、マグネシウムやカルシウム性の制酸剤、ラクツロース、マンニトール、コルヒチン、アルコール、NSAIDs、ACE-I、抗癌剤	慢性
消化管・非感染性	虚血性	虚血性腸炎、腸間膜動脈血栓症、非閉塞性腸間膜虚血 (NOMI)	急性
	炎症性	腸重積・憩室炎・虫垂炎・消化性潰瘍、炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎・クローン病)、放射線腸炎	急性
	腫瘍性	大腸癌、消化管内分泌腫瘍 (カルチノイド腫瘍、甲状腺髄様癌等)	慢性
	食事性 (浸透圧物質性)	乳糖不耐症、難消化性甘味料、経管栄養	慢性
	その他	Collagenous colitis (NSIADs、ランソプラゾール、チクロピジン、カルバマゼピン)、術後迷走神経切断・Hirshspung病、強皮症、短腸症候群、セリアック病	慢性
	不明	IBS	慢性
消化管・感染性	嘔吐下痢症	毒素 (黄色ブドウ球菌、セレウス菌、ボツリヌス菌)	超急性 (原因暴露から4時間以内に発症、48時間以内に軽快)
	小腸型下痢症	ウイルス (ロタウイルス、ノロウイルスなど)	急性 (原因暴露から12時間から2日ほど経って発症し、2週以内に軽快)
	大腸型下痢症	細菌 (コレラ・ビブリオ・毒素原性大腸菌)	急性 (原因暴露から1~3日以上経って発症)
	非定型下痢症	輸入感染症やSTD関連感染症 (アメーバ赤痢、クラミジア、梅毒、淋菌、ヘルペスなど) HIVは急性経過を取り、下痢は一旦自然停止するため注意を要する。	慢性 (1ヵ月以上持続)

急性：時間～日の単位 慢性：週～月の単位 増悪：適切な介入がない場合、悪化し続ける 持続：適切な介入がない場合、改善も悪化もせず続く



また、薬剤性の下痢はその発症機序によっても、表2のとおり4つに分類されます。

表2 薬剤性の下痢 発症機序による分類⁴⁾

発症機序	薬剤
腸蠕動運動亢進	抗がん薬、プロトンポンプ阻害薬
腸管粘膜障害	抗がん薬、免疫抑制薬（血栓性微小血管障害）、コルヒチン（微小管の抑制）、NSAIDs、免疫チェックポイント阻害薬、オルメサルタン、プロトンポンプ阻害薬
ディスバイオーシス	抗菌薬
水分吸収障害	コルヒチン、ミソプロストール

ディスバイオーシス：腸内細菌の構成の破綻

古典的薬剤性腸炎の診断基準では、「細菌性腸炎が否定される」、「薬剤を使用中に腸炎が生じる」、「薬剤の使用中止により改善し、再投与により再発する」という項目があります。しかし、ICIでは治療中止後も記憶細胞が残ると考えられており、薬剤効果を遮断することが困難で、現時点で確立された診断方法はありませぬ。そのため、鑑別疾患を除外し、問診、検査から総合的に診断が行われています⁶⁾。

表3 鑑別すべき疾患と鑑別に必要な検査項目^{1,3,7,8)}

鑑別すべき疾患	必要な検査項目
ICI以外の薬剤性腸炎	下部消化管内視鏡検査、病理組織学的検査
細菌性腸炎	便培養
<i>Clostridioides difficile</i> (CD) 腸炎	CD毒素、下部消化管内視鏡検査
サイトメガロウイルス (CMV) 腸炎	血清CMV IgG抗体、下部消化管内視鏡検査、病理組織学的検査、腸粘膜PCR検査
虚血性腸炎	腹部CT、下部消化管内視鏡検査
寄生虫による感染症	糞便の観察、顕微鏡検査
炎症性：腸重積・憩室炎・虫垂炎・消化性潰瘍、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）、放射線腸炎	便中バイオマーカー（便中カルプロテクチン、定量的免疫学的便潜血検査、ラクトフェリンなど）、腹膜刺激徴候、内服歴や放射線治療歴から必要な検査

子宮頸癌などの婦人科がんでは、放射線治療による早期・晩期障害によって便回数の増加や下痢がみられることがあります⁹⁾。

また、甲状腺中毒症や副腎皮質機能低下症、下垂体機能低下症などの内分泌irAEでも、主な症状として下痢が認められます¹⁾。

- 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、p197, p201-209, p223-224, 2024
- 2) 日本消化管学会 編、便通異常症診療ガイドライン2023 慢性下痢症、p2, 2024
- 3) 佐藤健太、日本プライマリ・ケア連合学会誌 2012; 35: 56-65
- 4) 厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 重度の下痢、p6, p14, 平成22年（令和3年4月改定）
- 5) 梁井俊一 他、日本大腸肛門病学会誌 2021; 74: 599-605
- 6) 長島一哲 他、胃と腸 2019; 54: 1723-1732
- 7) Fakhreddine AY et al. *Gastroenterol Res Pract* 2019; 2019: 6156581
- 8) 武富啓展 他、日本大腸肛門病学会誌 2023; 76: 559-566
- 9) 公益財団法人 がん研究振興財団、知っておきたい放射線治療 改訂版、p45-46, 2022



参考

化学療法による下痢の特徴¹⁾

	早発性下痢 (コリン作動性下痢)	遅発性下痢 (腸管粘膜障害性下痢)
発現機序	抗癌剤による消化管の副交感神経刺激を介した腸管蠕動運動亢進によって起こる	抗癌剤による消化管粘膜への直接障害(粘膜の萎縮、脱落)によって生じる
発現時期	抗癌剤投与後、数時間以内に出現	抗癌剤投与後、数日～10日経ってから出現
対処法	抗コリン薬を用い、脱水、電解質異常に対しては補液を行う	<ul style="list-style-type: none"> ● 4回/日以上の下痢を認める場合はロペラミドの服用が勧められる ● 発熱を伴うものや、1日以上下痢が持続する場合、及び好中球減少症を伴う場合には、感染性腸炎合併を考慮し抗菌薬内服投与を行う ● Grade 3以上の重症な下痢や適切な治療を行ったにもかかわらず症状の増悪を認めたものに対しては、入院のうえ、オクトレオチドの皮下注や点滴投与、抗菌薬の経静脈投与を行う

irAE腸障害(腸炎・下痢)が疑われる場合の内視鏡所見²⁾

リスクレベル	内視鏡所見の特徴
低リスク	<ul style="list-style-type: none"> ● 正常な結腸外観及び正常な組織学的所見
中リスク	<ul style="list-style-type: none"> ● 正常な結腸外観だが、病理学的には炎症が認められる ● 局所的な発赤、脆弱性、又は血管透見像の消失 ● 1cm未満の小さな潰瘍、2mm未満の浅い潰瘍及び/又は潰瘍数が3個未満
高リスク	<ul style="list-style-type: none"> ● 1cm以上の大きな潰瘍、2mm以上の深い潰瘍及び/又は潰瘍数が3個以上 ● 左結腸を超える広範な炎症

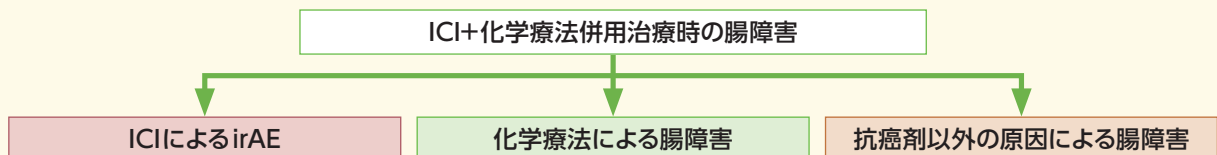
1) 岡本のみ子 他 編. がん化学療法副作用対策ハンドブック 第3版. 羊土社, p94-95, 2019

2) The University of Texas MD Anderson Cancer Center: Evaluation and Management of Suspected Immune-Mediated Colitis/Diarrhea. 2021. より作成
<https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/for-physicians/algorithms/clinical-management/clin-management-immune-mediated-colitis-web-algorithm.pdf>

監修医からのコメント

ICIと化学療法併用時に下痢が認められる場合、ICIによるirAE、化学療法の副作用、それ以外の原因との鑑別を行います。ICIによるirAEは従来の化学療法による下痢とは対処法が異なるため、鑑別には特に注意が必要です。止痢薬であるロペラミドは、irAEの症状をマスクすることで重症化に至る恐れがあるため、漫然と投与することは避けてください。化学療法による下痢は発現時期が1～2週間と、irAE腸障害に比較すると早い時期に発症します。また、対症療法(ロペラミドを除く)で症状が徐々に緩和されることなどが、irAE腸障害との鑑別のポイントになります。半減期が短いチロシンキナーゼ阻害薬などの薬剤に関しては、休薬で速やかに症状が改善することにより鑑別が可能です¹⁾。

さらに、irAEと感染症が合併するケースや原疾患の悪化(腹膜播種による下痢)などもあり、鑑別は容易ではありません。消化器専門医と協議の上、適切な鑑別と対処を行いましょう。



1) 浜本康夫. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2022; 64: 1083-1088

腸障害(腸炎・下痢)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以下の大腸炎/下痢の対処法では、Grade 2時点で消化器専門医への相談を検討することが明記されています。

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。

一般的注意：

経口のまたは経静脈的に、十分量の水分と電解質を補充してください。

参照 キイトルーダ®の臨床試験時に規定されていた大腸炎/下痢の対処法 (一部改変)

腸炎又は下痢の Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 腸炎：症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない 下痢：ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	● 休業なし。	-	● 症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 腸炎：腹痛；粘液または血液が便に混じる 下痢：ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	● 休業する*1。	● 消化器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。	● 腸炎の徴候や症状(下痢、腹痛、便中の血液又は粘液、発熱を伴うか否かなど)及び腸穿孔の徴候や症状(腹膜炎の徴候及び腸閉塞)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 3 腸炎：高度で持続的な腹痛；発熱；腸閉塞；腹膜刺激症状 下痢：ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加；身の回りの日常生活動作の制限	● 休業する*1。 ● 再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。		
Grade 4 腸炎/下痢：生命を脅かす；緊急処置を要する	● 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：副腎皮質ホルモン剤によって管理ができなかった場合には、他の免疫抑制療法を検討する。副腎皮質ホルモン剤の開始により、72時間以内に改善が認められない場合、免疫抑制剤の投与を検討する(インフリキシマブ*1、ベドリズマブ*2など) [Schneider BJ, et al.: J Clin Oncol. 39: 4073, 2021]。[キイトルーダ®投与後に発現した大腸炎・小腸炎・重度の下痢に対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、保険適外です。]

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/>



緊急の対応を要する症状¹⁾

▶ 胃腸機能の急激な変化、食欲減退 ▶ 腹部膨満感、吐き気 ▶ 便の回数増加、緩便から粘液便へ変化 ▶ 持続的な腹痛 ▶ 発熱

*1 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)、パーチケット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎

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り)：

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り)

*2 ベドリズ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

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)、中等症から重症の活動期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り)



CHECK LIST

腸障害 (腸炎・下痢) に関するチェックリスト

ICI治療開始前、投与前、治療中、治療後

- 下痢、排便回数の増加、腹痛、粘液便、血便などの確認
- 腹膜、消化管病変について画像の確認
- 下剤などの排便状況に影響を及ぼす薬剤の内服確認
- 血液検査による炎症反応の確認

POINT

消化器癌の多くは腹部症状などの便通異常を有しているため、経過中の症状変化に注意。

腸障害 (腸炎・下痢) 発現時

Grade 2以上の場合、消化器専門医にコンサルト

- 圧痛、反跳痛、筋性防御などの腹部理学的所見の確認
- 血液検査による炎症反応の確認
- 感染症の除外
- CT検査による腸管壁肥厚の確認
- レントゲン、CT検査によるイレウス、穿孔の除外
- 下部消化管内視鏡検査、病理組織学的検査による診断

POINT

- CT検査は、病変の範囲や重症度の判断に有用。発現時における原病の病勢を評価する上でも施行すべき。
- 罹患部位の多くは遠位大腸。炎症の程度によっては前処置なしで下部消化管内視鏡検査を行い、可能な範囲での観察が望ましい。
- 病理組織学的には、陰窩炎や陰窩膿瘍を含む非特異的炎症細胞浸潤を認めることが多い。抗PD-1抗体による腸障害ではCD8陽性T細胞浸潤が優位であるとする報告あり¹⁾。

※ご施設の基準、ガイドラインや各薬剤の適正使用ガイド等に従い、適宜患者さんの状態に合わせて必要な検査を実施くださいますようお願いいたします。

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, p223-224, 2024より改変作成

1) 浜本康夫. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2022; 64: 1083-1088



監修医からのコメント

Grade 2のirAE腸障害が疑われる場合はICIの治療を休止し、速やかに消化器専門医に相談してください。irAE腸障害の44～78%はステロイド治療が有効であるという報告がありますので^{1,2)}、臨床判断に基づき適切な用量で早期にステロイド治療を開始することが非常に重要です。一方で、ステロイド抵抗性の症例も存在します。その場合はインフリキシマブ[※]の追加投与が検討されます。

※保険適応外

1) Ibraheim H et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 1432-1452 著者にMSD社より謝礼等を受領している者を含む。

2) Jain A et al. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2023-2028 著者にMSD社より謝礼等を受領している者を含む。

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)

最適用推進ガイドライン対象品目

貯法: 2~8℃保存 有効期間: 24箇月

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

- 悪性黒色腫
- 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- 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
- 治療切除不能な進行・再発の胃癌
- 治療切除不能な胆道癌
- * ○ 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へ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>

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 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陰性の治療不能な進行・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陽性の治療不能な進行・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]

〈治療不能な胆道癌〉

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、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、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈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、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前補助療法は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、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、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈腎細胞癌における術後補助療法〉

通常、成人には、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与期間は12ヵ月間までとする。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。

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

通常、成人には、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前薬物療法は8回まで、術後薬物療法は9回まで、6週間間隔投与の場合、術前薬物療法は4回まで、術後薬物療法は5回までとする。

〈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、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与期間は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、ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、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、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)〉

7.15 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。

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。
	<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、かつベアスラインから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	<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、本剤を休業する。 12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	<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週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合 	以下の場合を除き、本剤を中止する。再発又は難治性の古典的ポジキリンバ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休業する。

GradeはNCICTCAE(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。[11.1.22参照]

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(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

末梢性ニューロパシー(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%)、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 ふどう膜炎(0.2%)

[8.10参照]

**11.1.20 血管炎(0.2%)

大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎[抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎、IgA血管炎を含む]があらわれることがある。

11.1.21 血球貪食症候群(頻度不明)

11.1.22 結核(0.1%未満)

[9.1.4参照]

*11.1.23 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、筋痙攣、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

	10%以上	1~10%未満	1%未満
血管障害		高血圧、ほてり	低血圧、潮紅
その他		体重減少	血中LDH増加、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。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り)、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7月改訂(第25版)
* 2025年5月改訂(第24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/

2025年8月作成
KEY24PH0154