

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

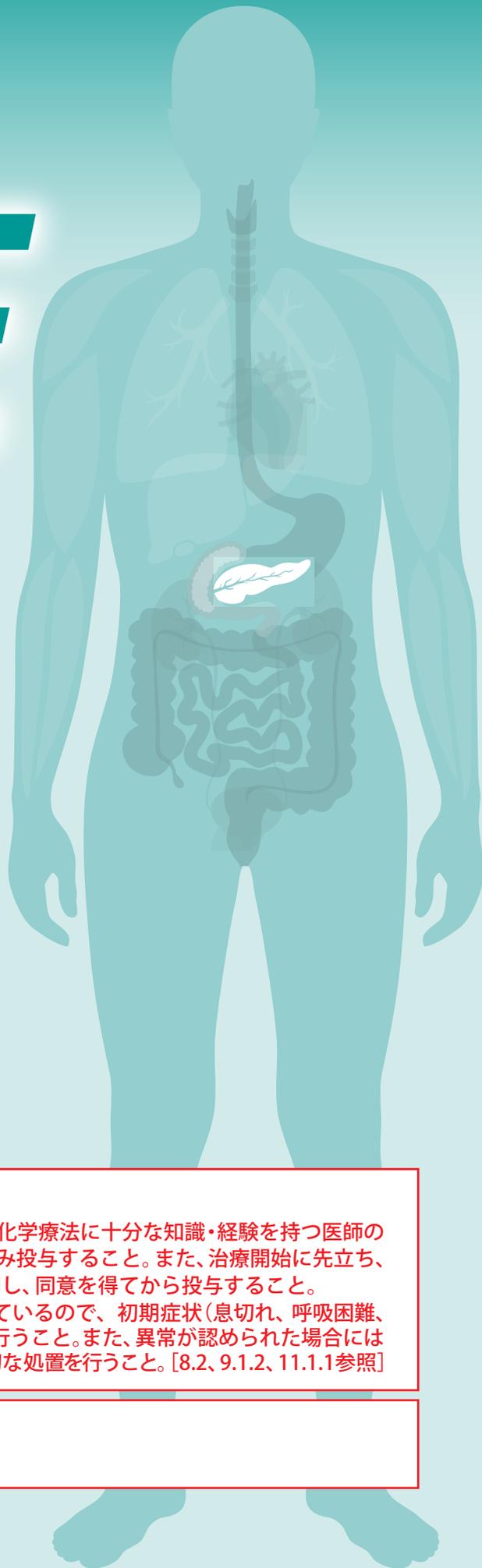
on irAE

1型糖尿病 編

監修

大阪医科薬科大学 内科学I
教授

今川 彰久 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

1型糖尿病 編

● 監修医からのコメント

1型糖尿病は免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) での治療による免疫関連有害事象 (irAE) のひとつです。なかでも劇症1型糖尿病は、症状が出現してから約1週間程度で急激に重篤化する恐れがあります。適切な治療を行わなければ生命予後に影響することから、早期発見・早期診断・早期治療が肝心です。

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、検査値異常を認めた場合には、高血糖症状がみられなくても速やかに糖尿病専門医や内分泌代謝科専門医と連携することが重要ですので、日頃から連携体制を整えておきましょう。

本冊子では、irAEの早期発見や、糖尿病専門医や内分泌代謝科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。1型糖尿病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、irAE1型糖尿病

- ステロイドの投与は血糖値を急激に上昇させる危険がある
- 高血糖時でも症状が出現しないことも多い
- 糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) の可能性も念頭に早期に糖尿病専門医や内分泌代謝科専門医へコンサルトすることが重要である

特徴



特徴

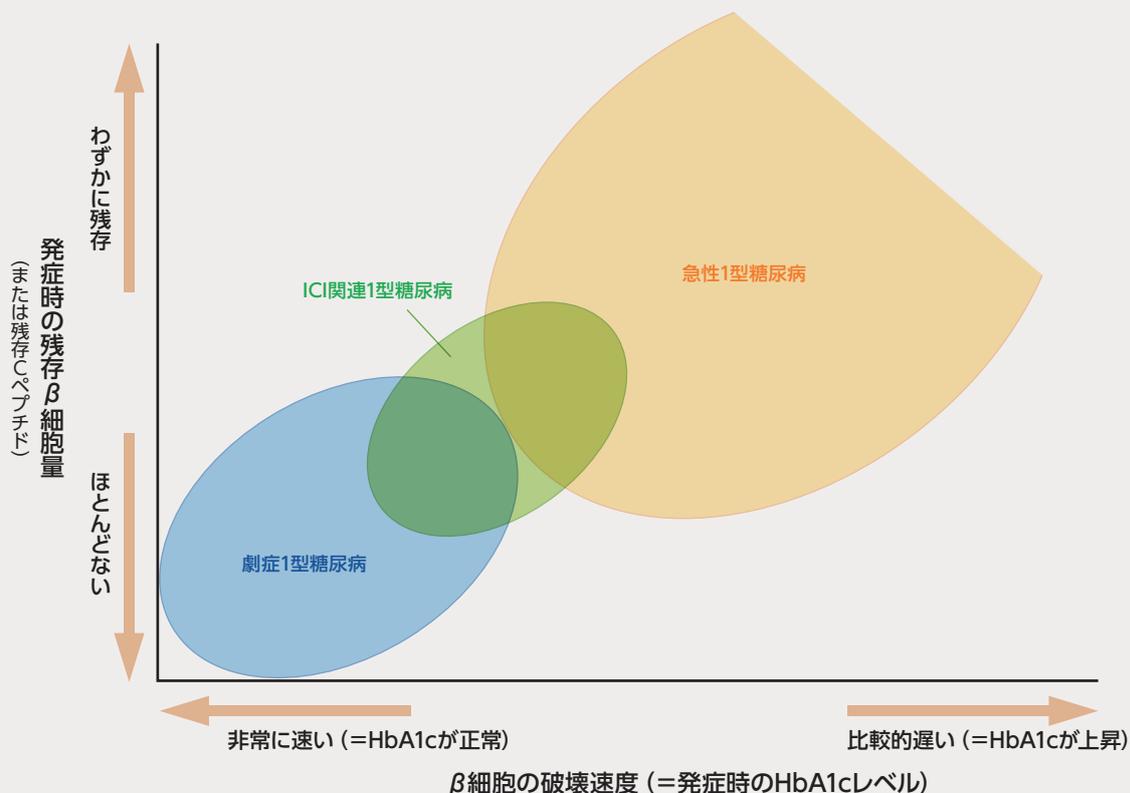
糖尿病は、インスリンの不足により高血糖を呈する慢性の代謝性疾患であり、1型と2型の2種類に分類されます。1型糖尿病は、自己免疫性と特発性があり、自己免疫性の場合は膵ランゲルハンス島β細胞（膵β細胞）が破壊され、インスリンの分泌が不足することで発症し、2型糖尿病はインスリン抵抗性及びインスリン分泌不全により発症します¹⁾。

ペムブロリズマブによるirAE1型糖尿病は、JADER (Japanese Adverse Drug Event Report database)を用いた検討では、3499例中79例に発症がみられたと報告されています²⁾。しかし、日本人の免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) に関連する1型糖尿病の発症様式は半数が劇症1型糖尿病との報告があり³⁾、早期発見による適切な対処が必要です。irAE1型糖尿病の発症は、抗CTLA-4抗体よりも抗PD-1抗体で多いといわれています⁴⁾。

また、2型糖尿病の患者さんにICIによる治療をした場合、病態が変化して1型糖尿病を発症 (合併) したり⁵⁾、1型糖尿病以外のirAE糖尿病病態として、自己免疫性膵炎や2型糖尿病様の病態を引き起こすこともあります⁶⁾。

irAE1型糖尿病では、β細胞の破壊速度が従来の劇症1型糖尿病より遅く、急性1型糖尿病より速いとされています⁷⁾ (図1)。しかし、高血糖症状の出現から数日で糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) まで進行する恐れもあります⁶⁾。また、irAE1型糖尿病では、ステロイドの使用により血糖値が著しく上昇する危険があるので、使用は推奨されていません⁸⁾。

図1 1型糖尿病の進行速度と発症時の残存β細胞量⁷⁾



Two types of fulminant type 1 diabetes mellitus: Immune checkpoint inhibitor-related and conventional, Imagawa A. Copyright ©2021 J Diabetes Investig. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc.

- 1) Quandt Z et al. *Clin Exp Immunol* 2020; 200: 131-140
- 2) Takada S et al. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020; 21: 1697-1699
- 3) 馬殿恵 他. *糖尿病* 2019; 62: 37-46
- 4) 日本内分泌学会 作成. *日本内分泌学会雑誌* 94巻. p1-11, 2018
- 5) 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, p76, 2023
- 6) 峯村信嘉 著. *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, p202, p204, 2022
- 7) Imagawa A. *J Diabetes Investig* 2021; 12: 917-919
- 8) 日本糖尿病学会. *免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関するRecommendation* (2016年5月18日)



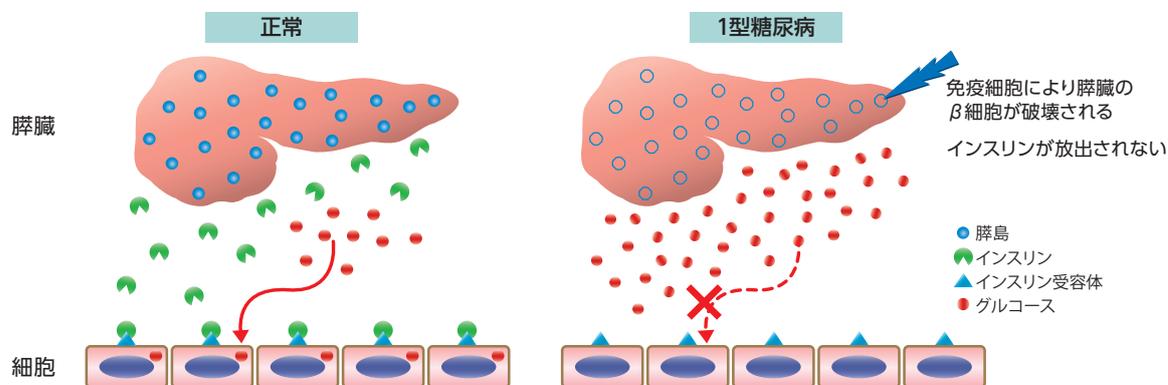
発現時期

irAE1型糖尿病については、治療開始から発症までの期間の中央値が20週（範囲：1-228週）であったとする報告があり¹⁾、早期から晩期まで長期的な注意が求められます。

病態

irAE1型糖尿病の発症機序は明確ではありませんが、ICI治療により過剰な免疫反応が起こり、膵β細胞が破壊され1型糖尿病が発症する可能性があります²⁾([図2](#))。

図2 一般的な1型糖尿病の発症機序³⁾



- 1) Stamatouli AM et al. *Diabetes* 2018; 67: 1471-1480
 2) Quandt Z et al. *Clin Exp Immunol* 2020; 200: 131-140
 3) Kumar SA et al. *World J Stem Cells* 2019; 11: 13-32 より作成



監修医からのコメント

1型糖尿病のなかでも特に劇症1型糖尿病は進行が早く、治療が遅れると死に至る可能性があるため、早期発見・早期対応が非常に重要です。患者さんには、劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病の発症時期は治療中に限らず治療後にも発症することや、注意すべき症状についてあらかじめ十分に説明し、倦怠感、集中力の欠如、口渇、多飲、多尿、夜間尿の出現、体重減少などの高血糖症状がみられたら、予定来院日でなくても受診又は直ちに担当医に連絡するよう指導しましょう。また、患者さんから連絡があった際や検査値異常がみられた場合は、迅速に糖尿病専門医や内分泌代謝科専門医と連携できる体制を構築しておくことが不可欠です。

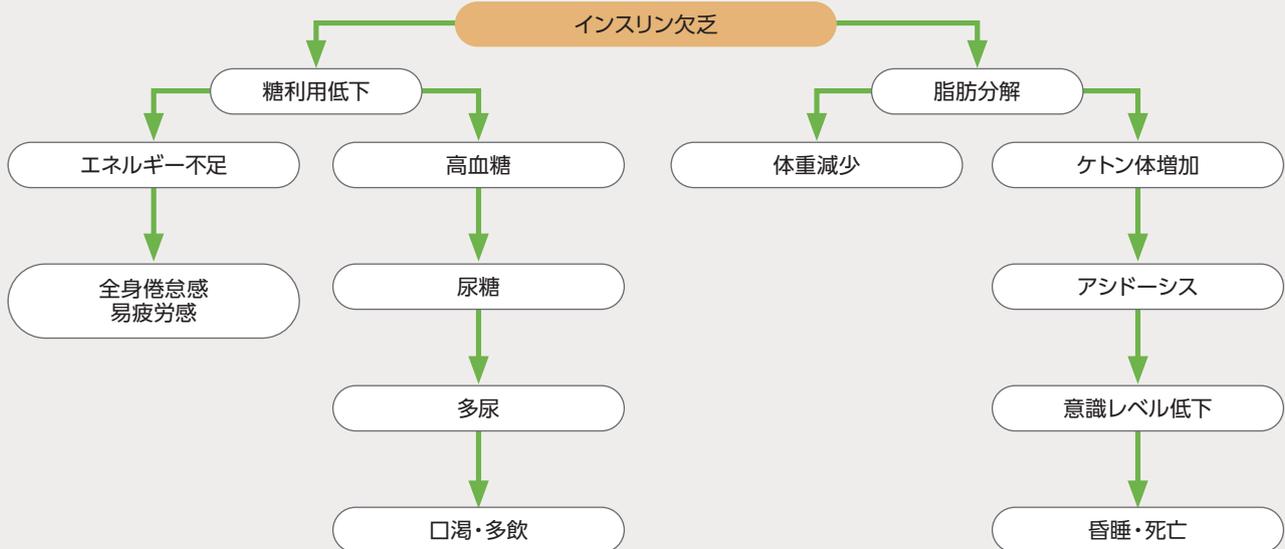
症状・臨床所見



症状

1型糖尿病の主な症状として、口渇、多飲、多尿などがあります¹⁾([図1](#))。

図1 1型糖尿病の病態¹⁾



矢崎義雄 監, 新臨床内科学 第10版, 医学書院, p726, 2020

1型糖尿病は、成因別に自己免疫性と特発性に分類され、さらに発症様式別に劇症、急性発症、緩徐進行の3つに分類されます^{2,3)}。

劇症1型糖尿病^{2,3)}

高血糖症状の出現から約1週間以内にケトosisやケトアシドーシスに陥ります。著しい高血糖と対照的にHbA1cは正常～軽度上昇に留まることが特徴です。診断時には既に内因性インスリン分泌は完全枯渇していることが多いです。多くは自己免疫の関与が不明であり、特発性に分類されます。

急性発症1型糖尿病^{2,3)}

最も典型的な1型糖尿病です。高血糖症状の出現後、約3ヵ月以内にケトosisあるいはケトアシドーシスに陥り、インスリン治療が必要になります。何らかの膵島関連自己抗体が陽性であることが多く、大半が自己免疫性に分類されます。

緩徐進行1型糖尿病^{2,3)}

発症時にはケトosisやケトアシドーシスはみられず、直ちにはインスリン治療を必要としません。経過とともに徐々にインスリン分泌能が低下し、診断後3ヵ月(典型例は6ヵ月以上)を過ぎてからインスリン治療が必要になります。定義上、膵島関連自己抗体の陽性が前提であるため、自己免疫性に分類されます。

1) 矢崎義雄 監, 新臨床内科学 第10版, 医学書院, p726, 2020

2) 白石泰夫 編, 医学のあゆみ, 医歯薬出版, p786-787, 2021

3) 日本糖尿病学会 編, 糖尿病診療ガイドライン2024, 南江堂, p15, 2024

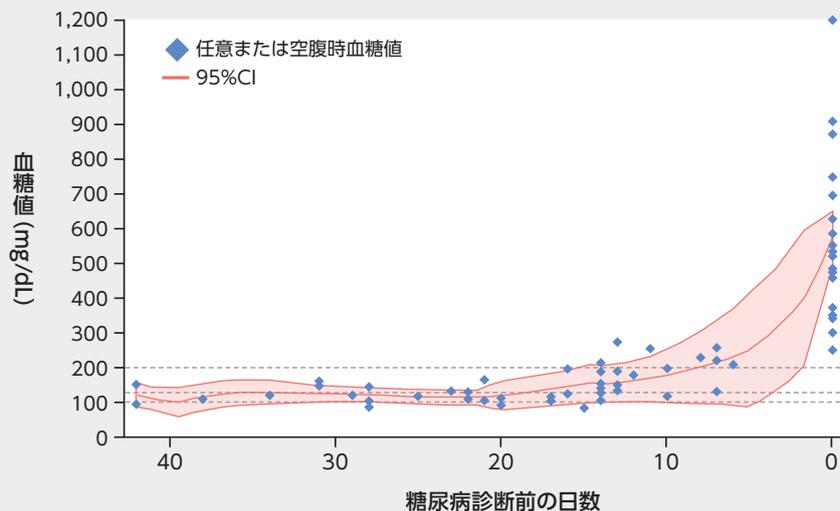


irAE糖尿病では、血糖値の顕著な上昇がみられるケースが報告されています (図2)。

図2 irAE糖尿病の臨床経過 (海外データ)¹⁾

ICIにより糖尿病を発症した21人の被験者における、irAE糖尿病と診断される前の2回の任意又は空腹時血糖値及びirAE糖尿病と診断された時の血糖値を、両者間の予想値を結んだ曲線にて示した。

※以下のグラフはirAE糖尿病における血糖値の急激な上昇パターンを示すものです。irAE糖尿病の病態は症例ごとに異なり、一定の経過を辿るわけではありません。



Modified with permission from the Annual Review of Medicine, Volume 72 © 2021 by Annual Reviews, <http://www.annualreviews.org>

1) Quandt Z et al. *Annu Rev Med* 2021; 72: 313-330 MSD社より謝礼等を受領している者を含む。

参考

特に注意すべき急性合併 DKA

DKAでは、ケト酸の蓄積により、アニオンギャップ開大の代謝性アシドーシスを呈します¹⁾。ケトアシドーシスの重症度は、代謝性アシドーシス (pH、重炭酸塩、ケトン体など) の程度と意識レベルの変化に基づいて行います^{1,2)}。SGLT-2阻害薬内服中、大量飲酒、食事が低下した患者さんでは、正常血糖値を呈する場合があります³⁾。

1) Kitabchi AE et al. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335-1343

2) Kitabchi AE et al. *Diabetes Care* 2001; 24: 131-153

3) 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, p216, 2024

臨床所見

高血糖が出現した直後は、症状が出ることはむしろ稀であり、早期発見には血糖値の測定が必須です¹⁾ (表1)。空腹時血糖値126mg/dL、随時血糖値200mg/dL、HbA1cが6.5%を超えると高血糖、あるいはそれに準じた状態であるといえます^{1,2)}。

HbA1c値は平均血糖値の指標であり、高血糖の出現直後には正常範囲内に留まることがあるので、血糖値測定の併用が必要です (表1)。また、貧血・肝硬変等を伴う症例ではHbA1c値は実際より低値を示すことがあります¹⁾。

ケトン体は、絶食時に脂肪酸化が亢進し上昇する可能性があります³⁾。日常検査で行う尿ケトン体の測定では、DKAで主に増加するβ-ヒドロキシ酪酸は測定されないことから、偽陰性となる可能性があります^{3,4)}。判断に迷う場合には血中ケトン体分画の測定を行います (表1)。

また、感染症やその他の内分泌irAE(甲状腺機能異常、副腎不全)を伴う症例がある可能性にも配慮が求められます。

表1 1型糖尿病が疑われた時の検査項目^{1,2,5)}

検査項目
血糖
HbA1c
Cペプチド
尿糖
ケトン体
膵島関連自己抗体* (GAD抗体、IA-2抗体、IAA、ZnT8抗体)

参考

DKAの検査所見⁵⁾

検査項目	検査値
血糖	>250mg/dL
ケトーシス	β-ヒドロキシ酪酸の増加
アシドーシス	動脈血pH ≤ 7.30
	HCO ₃ ⁻ ≤ 18mEq/L

- * 保険診療で測定可能：GAD抗体、IA-2抗体 (GAD抗体が陰性であった場合のみ)、IAA
 1) 厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 高血糖、p8-9、2009 (令和5年12月改定)
 2) 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、p76、2023
 3) 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、p215、2024
 4) Laffel L. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 412-426
 5) 日本糖尿病学会 編、糖尿病診療ガイドライン2024、南江堂、p5、p11、p16、p447、2024



監修医からのコメント

空腹時血糖値は正常範囲でも、食後血糖値のみ著しく上昇する場合がありますので、血糖値の測定は可能であれば食後2時間目の測定が望ましいです¹⁾。また、ICIによる治療中の患者さんが体調不良で受診した際、DKAの症状である全身倦怠感や悪心・嘔吐、腹痛などが前面に出ることで、がんに伴う全身状態の悪化や急性胃腸炎と誤診されることがありますので注意が必要です²⁾。患者さんが上記のような症状を訴えた場合にも、1型糖尿病の可能性を念頭に置くようにしましょう。

- 1) 厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 高血糖、p8-9、2009 (令和5年12月改定)
 2) 白石泰夫 編、医学のあゆみ、医歯薬出版、p786-787、2021

1型糖尿病のコンサルト

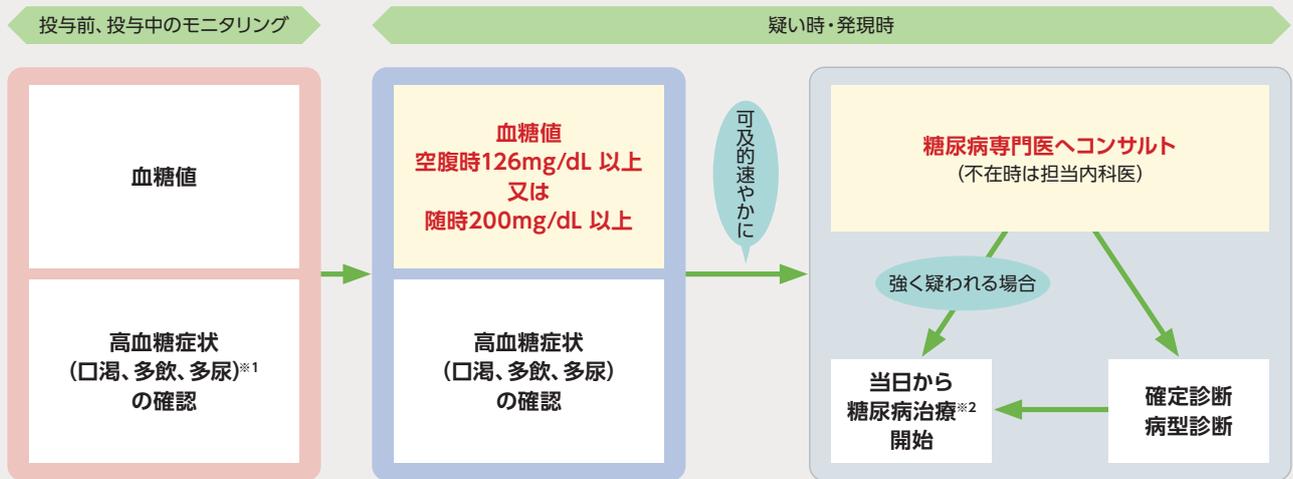
高血糖症状又は検査に異常値（空腹時126mg/dL以上、あるいは随時200mg/dL以上）を認めた場合には、速やかに糖尿病専門医（不在の場合は担当内科医）にコンサルトすることが、日本糖尿病学会が発行する「免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関するRecommendation」¹⁾において推奨されています（図1）。

一般的注意：

糖尿病の既往がなく血糖値の異常（空腹時126mg/dL以上又は随時200mg/dL以上）や高血糖症状を認めた場合、あるいは2型糖尿病治療中で血糖コントロールが悪化した場合*は、1型糖尿病の発症を疑い、直ちに糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医に相談の上、入院下でインスリン治療を開始するなど、適切な処置を行ってください。

*：2型糖尿病として治療中に免疫チェックポイント阻害薬を投与した場合、病態が変化し、1型糖尿病を発症（合併）することがあります²⁾。

図1 免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の対処方法¹⁾



※1：患者には、高血糖症状を自覚したら予定来院日でなくても受診又は直ちに担当医に連絡するよう指導しておく。

※2：1型糖尿病と診断されるか、強く疑われれば、当日から糖尿病治療を開始する。免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連の有害事象に対して使用される副腎皮質ホルモン剤は、血糖値を著しく上昇させる危険があるため、1型糖尿病の重症化予防に対して推奨されない。他の副作用抑制のために副腎皮質ホルモン剤を投与する場合は最大限の注意を払う。

参照 キイトルーダ[®]の臨床試験時に規定されていた対処法（一部改変）

1型糖尿病	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
1型糖尿病(新規発症)	● 休業する ^{*1}	● 糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医へ相談する。 ● インスリン補充療法を検討する。	● 血糖値の推移や症状の発現を注意深く観察する。

※1：インスリン補充療法により臨床的に安定していれば、投与の再開が可能（臨床試験時の規定）。

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.msconnect.jp/products/keytruda/properuse/properuse-guide/>



1) 日本糖尿病学会. 免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関するRecommendation（2016年5月18日）

2) 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, p76, 2023



監修医からのコメント

irAE発現時には迅速な対応が必要となるため、専門医へのコンサルトが必要なタイミング、またコンサルトの際に確認すべき事項を事前に理解しておくことは非常に大切です。

irAE1型糖尿病の典型的な発症様式は、急峻で著明な血糖の上昇です¹⁾。血糖値の上昇が明らかな場合には、1型糖尿病の可能性を考慮する必要があります。迅速なインスリン導入によってDKAへの進展が予防できる可能性がありますので¹⁾、高血糖症状や検査値異常を認めた場合には、Gradeを問わず速やかに糖尿病専門医や内分泌代謝科専門医にコンサルトしてください。

1) 峯村信嘉 著. 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, p200, p202, 2022



CHECK LIST

1型糖尿病に関するチェックリスト

ICI治療開始前・投与前

- 高血糖症状（口渇、多飲、多尿など）の有無
- 血糖値、電解質、HbA1c、尿定性（尿糖、ケトン体）の検査

POINT

- 患者さんに1型糖尿病発症の可能性や、注意すべき症状（p5「症状・臨床所見」参照）について事前に説明し、高血糖症状を自覚した際には受診又は治療担当医に連絡するよう指導

ICI治療中

- 高血糖症状（口渇、多飲、多尿など）の有無
- 血糖値、電解質、尿定性（尿糖、ケトン体）の検査

POINT

- 高血糖症状や検査値異常を認めた場合は、速やかに糖尿病専門医や内分泌代謝科専門医にコンサルト
- ICI治療開始時及び開始後の来院日毎に高血糖症状の有無を確認し、血糖値を測定

1型糖尿病の発症時

- 高血糖症状（口渇、多飲、多尿など）の有無
- 意識レベル、バイタルサインの確認
- アシデミアの評価：血液ガス分析（pH、CO₂、HCO₃⁻）
- 糖尿病緊急症の評価：血中ケトン体、尿検査（尿糖、ケトン体）、血漿浸透圧
- 病態の評価：血糖値、血中Cペプチド、HbA1c、GAD抗体
- 腎機能、尿量、電解質（Na、K、Cl）の確認

POINT

- 血漿浸透圧の上昇を伴わない意識レベルの低下を認めた場合には、頭部CTなどを検討
- 甲状腺機能異常や下垂体機能低下症の合併に注意

※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、p215-216、2024より改変作成

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
- 根治切除不能な進行・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ベ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、ベ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、かつベラスラインから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ボジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休業する。

Gradeは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は母乳中へ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/

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。





製造販売元

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
<http://www.msdd.co.jp/>

2025年8月作成
KEY24PH0157