

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

心筋炎編

# Expert Eyes

# on *ir*AE

## 心筋炎 編

監修

国立がん研究センター東病院  
循環器科 科長

田尻 和子 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

## 心筋炎 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) での治療による免疫関連有害事象 (irAE) のひとつである心筋炎は、無症候性のものから死に至るものまで、非常に多彩な病態を示します。特に重篤な症例の致死率は高く、急速に状態が変化するため、緊急処置が必要となります。ICI治療時に副作用が発現した場合は、最初からirAEを疑い、速やかに循環器専門医へコンサルトすることが肝心です。また、心筋炎や心血管障害が疑われた段階で専門医とスムーズに連携が取れるよう、あらかじめirAEマネジメントの体制を整備しておきましょう。

本冊子では、irAEの早期発見や、循環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。心筋炎に対応いただく際のご参考になれば幸いです。

### ✓ 押さえておきたい、irAE心筋炎

- 急速に進行して致死的な経過をたどることがある
- 症状の多くが併用する抗がん剤の副作用やがんによる症状と似ているため、発見が遅れる可能性がある
- irAE心筋炎の発現を疑った際には、確定診断前であっても直ちにICIによる治療を休止し、迅速に循環器専門医へコンサルトする

# 特徴



## 特徴

心筋炎は、心筋を主座とした炎症性疾患です<sup>1)</sup>。免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) によるirAE心筋炎の発現割合は0.09～1.14%程度です<sup>2,3)</sup>。また、致死率は50%であると報告されています<sup>4)</sup>。irAE心筋炎の臨床像は、無症候性から心筋障害に基づく心室性不整脈や伝導障害、心臓のポンプ失調による心不全まで様々な形で現れ、その病態は多彩です<sup>5)</sup>。

## 発現時期

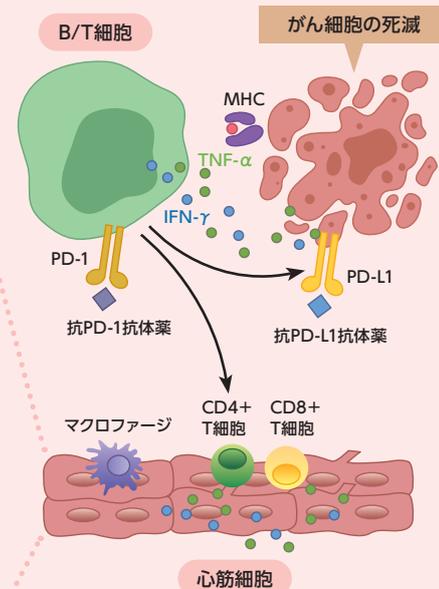
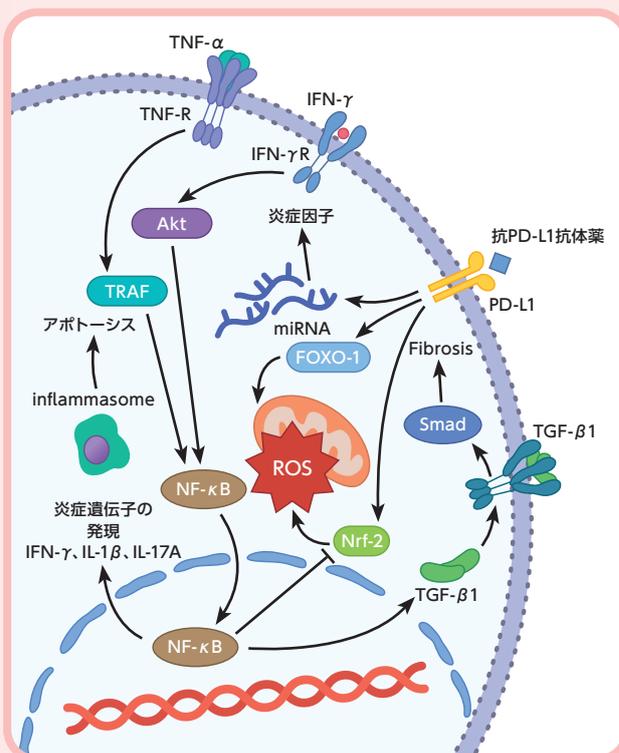
irAE心筋炎の好発時期はICI治療の開始から約1ヵ月後で、多くの症例は3ヵ月以内に発現しますが、治療開始5ヵ月以降に生じる遅発性の症例も散見されます<sup>3,6)</sup>。

## 病態

irAE心筋炎の詳細な発現メカニズムは明らかになっていませんが、ICI治療によって心臓に関する免疫寛容機構が破綻することが原因であると考えられています<sup>7)</sup>。また、その発現機序は重症筋無力症や筋炎と似た部分があり、ときにオーバーラップして発現します (図1)<sup>8)</sup>。

## 参考

### 抗PD-1/PD-L1抗体薬による心毒性の分子メカニズム<sup>1)</sup>

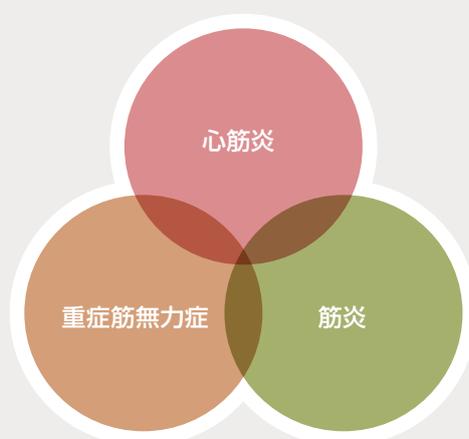


© 2023 Wu, Xu and Xu. This is an openaccess article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

1) Wu Y et al. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1161243



図1 心筋炎、重症筋無力症、筋炎のオーバーラップ (イメージ図)<sup>1)</sup>



© 2022 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) Deharo F et al. *J Clin Med* 2022; 11: 5611

- 1) 日本循環器学会, 2023年改訂版 心筋炎の診断・治療に関するガイドライン, 2023年
- 2) Johnson DB et al. *N Engl J Med* 2016; 375: 1749-1755 著者にMSD社より謝礼等を受領している者を含む。
- 3) Mahmood SS et al. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1755-1764 著者にMSD社より謝礼等を受領している者を含む。
- 4) Salem JE et al. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1579-1589 著者にMSD社より謝礼等を受領している者を含む。
- 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, p101, 2023
- 6) Mostehi JJ et al. *Lancet* 2018; 391: 933 著者にMSD社より謝礼等を受領している者を含む。
- 7) 田尻和子 他. 循環器専門医 2019; 28: 3-9
- 8) 関 守信. 神経治療 2020; 37: 146-151



### 監修医からのコメント

irAE心筋炎は、発現割合は0.09～1.14%程度ではありますが<sup>1,2)</sup>、その致死率の高さは看過できません。ICI治療を導入する際には、患者さんの背景を十分に評価してください。胸腺異常、重症筋無力症、その他自己免疫性疾患の既往、心疾患の既往や心毒性のある薬剤を併用中など、心血管系毒性のリスクが高い患者さんにおいては、特にirAE心筋炎の発現に注意が必要です<sup>3,4)</sup>、事前の循環器専門医との協議や心機能検査の実施など、慎重な管理体制を整えることが推奨されます。

また、ICIの併用療法ではirAE心筋炎の発現割合が高まるとの報告や<sup>1,2)</sup>、ICI治療を受けた症例の中では、75歳以上の高齢者や女性で心筋炎を発現する割合が高くなるという報告<sup>5)</sup>もあります。

ICI治療の開始から数ヵ月後に発現する遅発例は存在するものの、irAE心筋炎の典型的な好発時期はICI治療の開始から約1ヵ月後とされています<sup>1)</sup>。まずは好発時期を安全に乗り切るため、ICI治療開始前には必ず、またその後も定期的に心電図検査と心筋トロポニン値を測定するなどして、irAE心筋炎を少しでも早く拾い上げるための備えを徹底しましょう<sup>6)</sup>。

また、筋炎や重症筋無力症といったirAEを併発することもあり、筋肉痛、複視、眼瞼下垂、筋力低下なども見逃してはいけない所見といえます<sup>3)</sup>。必要時に神経内科専門医へコンサルトできる体制を事前に準備しておくことも有用でしょう。

- 1) Mahmood SS et al. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1755-1764
- 2) Johnson DB et al. *N Engl J Med* 2016; 375: 1749-1755
- 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, p235-239, 2024
- 4) Salem JE et al. *Eur Heart J* 2025; 00: 1-17
- 5) Zamami Y et al. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1635-1637
- 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, p323-324, 2021

# 症状・臨床所見



irAE心筋炎の症状はその重症度によって異なります。身体所見に特異的なものはなく、無症候性の場合もあれば、一般的な心不全症状などを認めることもあります<sup>1,2)</sup>。

## 症状

- |                                |                               |
|--------------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 起坐呼吸  | <input type="checkbox"/> 倦怠感  |
| <input type="checkbox"/> 息切れ   | <input type="checkbox"/> 食欲低下 |
| <input type="checkbox"/> 胸痛    | <input type="checkbox"/> 下腿浮腫 |
| <input type="checkbox"/> 胸部圧迫感 | <input type="checkbox"/> 動悸   |
| <input type="checkbox"/> 呼吸困難感 | <input type="checkbox"/> ふらつき |

### 劇症型

- 徐脈
- 心室性不整脈
- 失神
- 心停止

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, p235, 2024

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, p102, 2023



### 監修医からのコメント

irAE心筋炎は無症候性から重篤な心不全・致死性不整脈まで多彩な臨床像を示しますので、ICI治療中はわずかな症状の変化や検査結果の異常にも注意を払うことが重要です。

患者さんには、心筋炎の発現時期は治療中に限らず治療後にも発現することや、注意すべき症状についてあらかじめ十分に説明し、動悸や息切れ、胸痛などの症状がみられたら、直ちに受診又は担当医に連絡するよう指導しましょう。また、医療機関側は、患者さんから連絡があった際や心筋炎疑いの場合に循環器専門医とスムーズに連携が取れるよう、日ごろからirAEマネジメント体制を構築しておくことが大切です。

## 臨床所見

### 生理検査所見

irAE心筋炎に特異的な心電図所見はありませんが、初回的心電図変化は軽微でも時間の経過とともに異常所見が明瞭になる場合があるため、irAE心筋炎が疑われる患者では経過を追った繰り返しの心電図検査が有用です<sup>1)</sup>。心エコー図検査では、炎症部位に一致した一過性の壁肥厚と壁運動低下が特徴的です<sup>1)</sup>。

#### 心電図所見

- ST-T変化
  - 鏡像を伴わないST上昇
  - PQ間隔の延長（房室伝導障害）
  - QRS幅の延長（心室内伝導障害）
  - 心房性/心室性不整脈
- 等

#### 心エコー所見

- 全周性求心性壁肥厚
  - びまん性壁運動低下
  - 心腔の狭小化
- 等

1) 日本臨床腫瘍学会 編, がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版, p102-103, 2023

## 参考

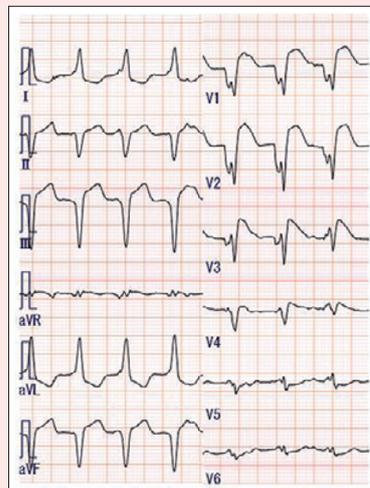
### キイトルーダ®投与により心筋炎に陥った症例<sup>1)</sup>

進行性上部尿路上皮癌に対する二次治療としてキイトルーダ®を2回投与した後、重度の倦怠感及び異常歩行を主訴に入院加療となりました。2回目投与日に筋痛及びわずかなCK上昇がみられました。入院時の身体所見に筋反射の減弱と近位筋力低下、心電図所見でwide QRSを認めました。

CK、ミオグロビン、心筋トロポニンなどの心筋酵素が著しく上昇し、心筋生検では、炎症性細胞浸潤及び部分的な心筋障害を認めました。

irAEとしての心筋炎が疑われ、ステロイドパルス療法及び血漿交換を開始しましたが、入院3日目に心停止となりました。体外式膜型人工肺と大動脈内バルーンポンピング、及びステロイドパルス療法を行いました。改善の兆候を示さず、入院17日目に死亡しました。

免疫関連の心筋炎は、致命的となる可能性があるirAEです。本例は、筋炎が心筋炎に先行した症例の一例であり、筋炎が疑われる場合には心筋炎の発現にも注意する必要があることを示唆しています。irAE心筋炎を早期に発見するためには、CK及び心筋トロポニンといった心筋酵素や、心電図の定期的なフォローアップを実施することが大切です。



1) Matsui H et al. *Int Heart J* 2020; 61: 1070-1074



## 血液検査所見

心筋トロポニン<sup>1)</sup>は、irAE心筋炎の発現時に94%の症例で異常を呈したと報告がなされており<sup>1)</sup>、早期マーカーとして有用です。CK及びCK-MBも心筋傷害を反映して上昇しますが、感度・特異度は心筋トロポニンに劣ります<sup>2)</sup>。

BNPは心不全の重症度に応じて血中濃度が増加し、治療に応じて低下するため、病状の把握や心不全治療効果判定に有用です<sup>2)</sup>。ただし、心筋炎の発現時に異常を呈する症例は心筋トロポニンと比較すると少なく<sup>1)</sup>、早期マーカーとしては適さない可能性があります<sup>2)</sup>。

### 心筋バイオマーカー

- 心筋トロポニン
- CK
- CK-MB

等

### 心不全マーカー

- BNP

等

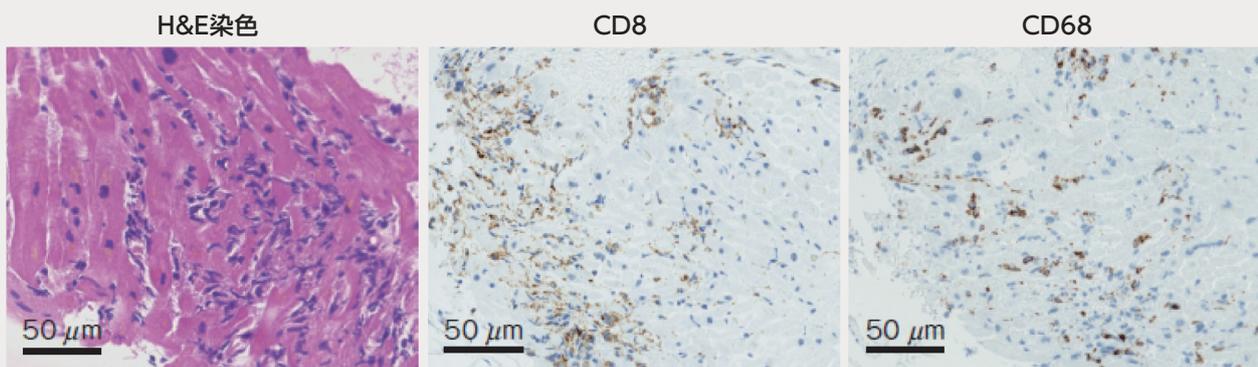
1) Mahmood SS et al. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1755-1764

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, p102, 2023

## 病理画像所見<sup>1)</sup>

irAE心筋炎の病理画像所見では、CD8陽性細胞傷害性T細胞及びマクロファージの心筋組織内への浸潤が特徴となっています。

図1 抗PD-1/PD-L1抗体による心筋炎の右室中隔心筋生検組織病理所見



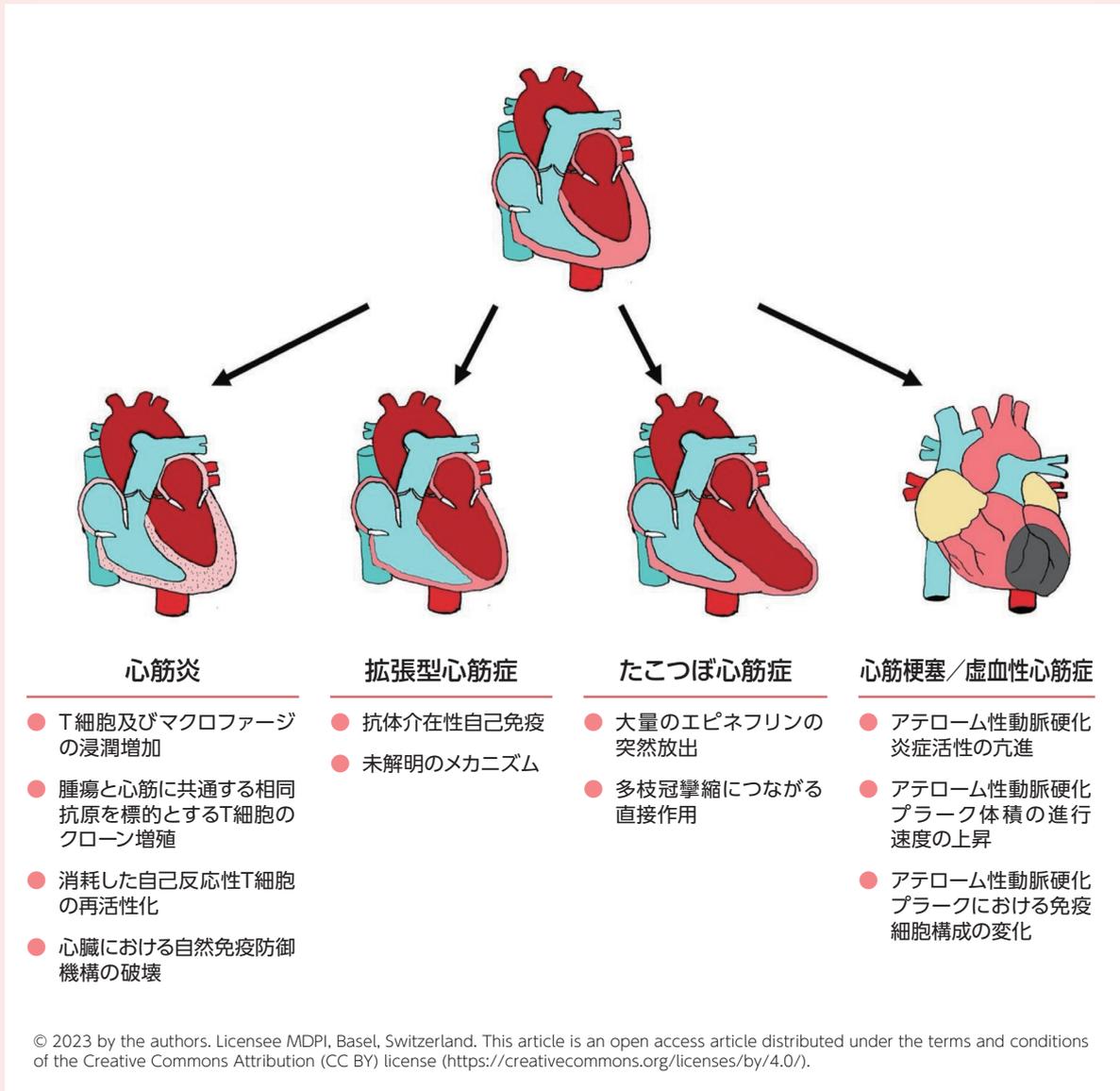
H&E染色では単核球の浸潤を認め、近接する心筋細胞の傷害もみられます。また、CD8陽性細胞傷害性T細胞やCD68陽性マクロファージが多数浸潤しています。

1) 田尻和子 他. *循環器専門医* 2019; 28: 3-9

参考

ICI関連心障害とその発現機序

ICIによる心血管系毒性は心臓を構成する様々な要素において認められており<sup>1)</sup>、心筋炎を筆頭に、心膜炎、心筋症（たこつぼ心筋症を含む）、不整脈（心室性、上室性）、伝導障害、心不全、狭心症（冠攣縮性、器質性）、急性心筋梗塞、血管炎、静脈血栓症など多岐にわたります<sup>2)</sup>。

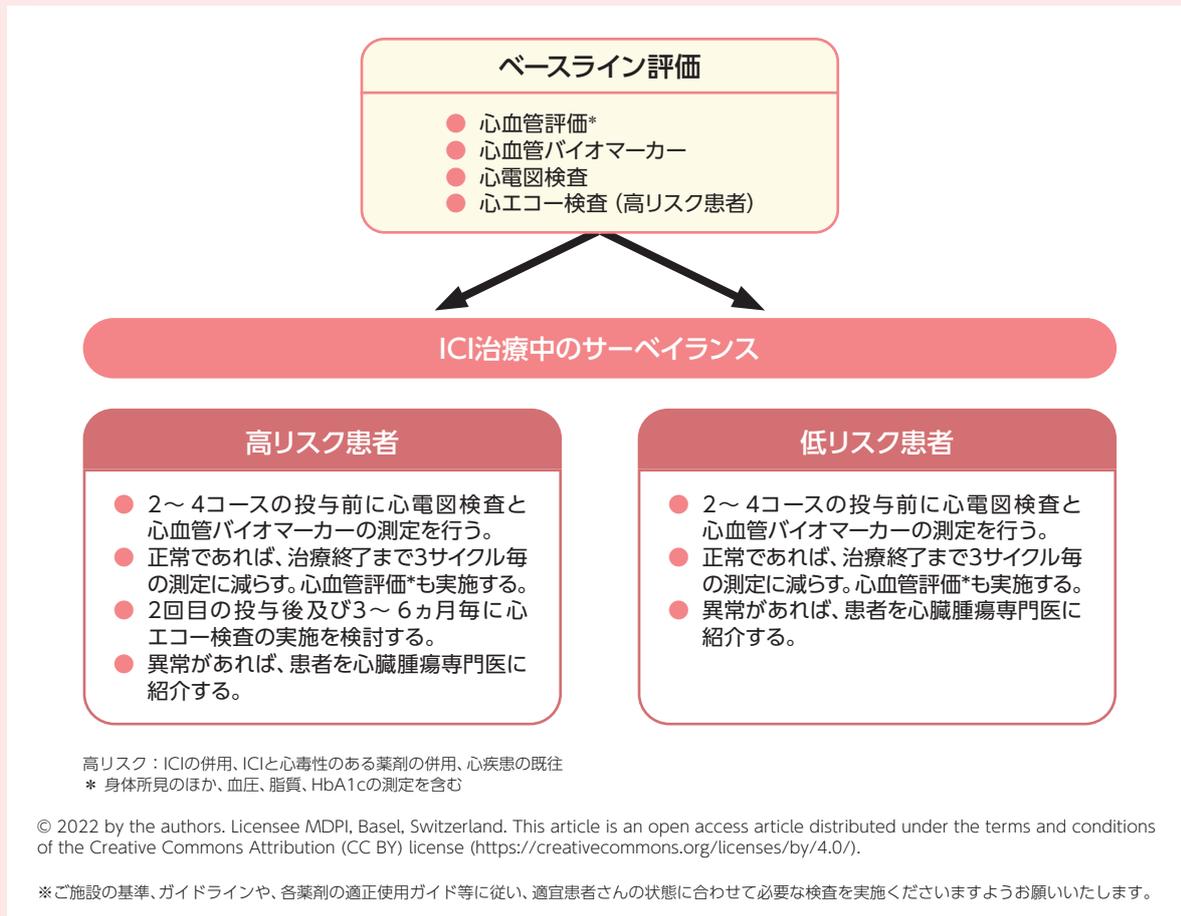


1) Wang D et al. *Biology (Basel)* 2023; 12: 472

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, p101, 2023



## 参考

ICI治療中のサーベイランスプロトコール<sup>1)</sup>

1) Zito C et al. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 5403



## 監修医からのコメント

irAE心筋炎の発現が疑われる場合は、直ちにICIによる治療を休止し、心筋炎の可能性が低いと判断されるまで再開は控えましょう。心電図や心筋トロポニン検査で異常が認められた場合には、心筋炎の可能性があると考えられます<sup>1)</sup>。irAE心筋炎が疑われる場合は速やかに循環器専門医にコンサルトし、適切なタイミングと用量でのステロイド投与を開始してください。診断のための精査は治療と同時並行で行いましょう<sup>2)</sup>。

1) 日本臨床腫瘍学会 編. がん免疫療法ガイドライン第3版. 金原出版, p102-103, 2023  
2) 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, p311, 2021

# 鑑別



心筋炎の診断は、虚血性心疾患や他の原因による心筋炎を除外し、診断基準案を参考に行います(表1)<sup>1)</sup>。irAE心筋炎において、治療開始の遅れは予後不良につながる可能性があります<sup>2)</sup>。

表1 irAE心筋炎の診断基準案<sup>1)</sup>

病理学的確定診断	光学顕微鏡下の炎症性細胞浸潤と心筋細胞の脱落
臨床的診断	心筋トロポニン上昇に加え、心臓MRI検査で改訂版Lake Louise criteria <sup>3)</sup> を満たす
	心筋トロポニン上昇に加え、下記①～⑤のうち2項目以上該当する ① 心筋炎を示唆する症状・症候 ② 心室性不整脈、心停止、新規の伝導障害の出現 ③ 新規に出現した局所や全体の壁運動低下 ④ 特に筋炎や重症筋無力症の合併 ⑤ 心臓MRIで改訂版Lake Louise criteriaを全部は満たさないが心筋炎を示唆する所見

irAE心筋炎との鑑別を要する病態として、以下が挙げられます<sup>4)</sup>。

- 急性冠症候群
- irAE肺臓炎
- ウイルス性心筋炎
- ICI治療に関連した心筋症および心不全
- ICI以外の治療による心毒性
- 内分泌障害
- 心サルコイドーシス

1) 日本臨床腫瘍学会 編. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版, p103, 2023

2) Zhang L et al. *Circulation* 2020; 141: 2031-2034

3) Luetkens JA et al. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2019; 1: e190010

4) Ganatra S et al. *Oncologist* 2018; 23: 879-886



## 監修医からのコメント

irAE心筋炎の診断に際しては、急性冠症候群やウイルス性心筋炎、薬剤性心毒性など、さまざまな疾患との鑑別が重要です。また、心不全症状の多くは、がんによる症状や併用する抗腫瘍薬の副作用、副腎不全などの他のirAEの症状と似ています。新規又は増悪する症状の原因が原疾患由来や偶発的な合併症であるように思っても、irAEの可能性を排除しないようにしましょう<sup>1)</sup>。

irAE心筋炎は、数時間の経過で致死的な不整脈が出現する危険がありながら、初発症状は非特異的であり得る点に十分な注意が必要です。例えば、「最近特に疲れやすい」といった主訴からirAE心筋炎であることが判明することもありますので<sup>1)</sup>、ICI治療中の患者さんの体調の変化に対しては「irAEの可能性もある」と常に疑う視点が非常に重要です。

1) 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, p304, 323, 2021

# 心筋炎のコンサルト



キイトルーダ®の臨床試験時に規定されていた以下の対処法では、Grade 1時点で循環器専門医への相談を検討することが明記されています。

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。

## 参照 キイトルーダ®の臨床試験時に規定されていた心筋炎の対処法（一部改変）

心筋炎の Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
<b>Grade 1</b> 症状はないが、検査値（例：BNP [脳性ナトリウム利尿ペプチド]）や心臓の画像検査にて異常がある <b>Grade 2</b> 軽度から中等度の活動や労作で症状がある	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 休薬する*1。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 循環器専門医への相談を検討する。</li> <li>● 重症度により副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：プレドニゾン換算1～2mg/kg）*2。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 検査値及び症状の推移を注意深く観察する。</li> <li>● 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。</li> </ul>
<b>Grade 3</b> 安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症；治療を要する <b>Grade 4</b> 生命を脅かす；緊急処置を要する（例：持続的静注療法や機械的な循環動態の補助）	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 本剤の投与を中止する。</li> </ul>		

\*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：プレドニゾン換算1～2mg/kgによって管理ができなかった場合には、早期に静注メチルプレドニゾン500～1,000mgを3～5日間連日投与するステロイドパルス療法を実施することも検討する。ステロイドパルス療法で改善が認められない場合には、他の免疫抑制療法を検討する [Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021、日本臨床腫瘍学会 がん免疫療法ガイドライン第3版、金原出版（2023）]。なお、インフリキシマブはうっ血性心不全の患者に対し禁忌とされている。[キイトルーダ®投与後に発現した心筋炎に対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、いずれも保険適応外です。]

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



## 監修医からのコメント

irAE心筋炎は致死率が高く、診断に時間をかける余裕はありません。対処の遅れは予後の悪化につながりますので、診断を確定させることよりも、早期の治療開始が大切です<sup>1)</sup>。

症候を伴わず心筋トロポニンの上昇や心電図の軽微な異常を認めるのみで、p10の表1の診断基準案を満たさない場合には、循環器専門医を含む多職種での協議の上、ICIの再開を慎重に検討してください。また、再開後は心筋トロポニン測定や心電図検査を適宜行い、注意深く経過観察しましょう<sup>2)</sup>。

1) 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, p309, 2021  
 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, p104, 2023

# CHECK LIST

## 心筋炎に関するチェックリスト

### ICI治療開始前・投与前

- ICI治療による心毒性のリスク評価
  - 既往歴（特に胸腺異常や自己免疫疾患、心疾患）の確認<sup>1)</sup>、過去のがん治療関連心筋障害（CTRCD）の既往の確認
  - 薬剤使用歴の確認（特にアントラサイクリン系、抗VEGF阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬など）
  - 生活歴の確認（喫煙歴、飲酒歴、ADLなど）
- 12誘導心電図検査、心筋トロポニン、BNP/NT-proBNPの測定
- 心エコー図（高リスク症例では強く推奨）

#### POINT

- 心筋炎の初期は軽微な検査所見の異常のみであることがあるため、ICI治療開始前の検査所見との比較が必要<sup>2)</sup>
- 心毒性のある薬剤（アントラサイクリン系、抗VEGF阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬など）を併用、又は連続して投与する場合は一層の心血管イベント発生への注意が必要

### ICI治療中

- 2、3、4コース目とその後3コース毎に心電図検査を実施
- 4コース目までは適宜、その後3コース毎に心筋トロポニンを測定
- 12ヵ月以上投与する場合、6～12ヵ月毎に心電図検査とBNP/NT-proBNPを測定
- 他臓器へのirAEを発現した場合にも心電図検査、心筋トロポニンを測定。  
特に筋炎や重症筋無力症などは心筋炎と合併することがある

#### POINT

- 心筋トロポニンはICI治療開始前のベースラインと比較
- 心筋トロポニンが上昇している場合はCK/CK-MBも要確認。CK/CK-MBが上昇する症例は重症又は劇症型心筋炎を発現する可能性あり
- 心電図では、新規の房室ブロックや脚ブロック（wide QRS）、QT延長、心室性不整脈（心室期外収縮の多発や心室頻拍、心室細動）、洞不全症候群、心房細動の出現の有無を確認



### 心筋炎発現時

- 心筋トロポニンが上昇するその他の病態（特に急性冠症候群など）を除外
- ウイルス性やワクチン関連心筋炎などとの鑑別
- 臨床的又は病理学的診断基準を用いてirAE心筋炎を診断：  
各種検査（心臓MRI、心筋生検など）、問診、身体診察など
- 重症度判定（劇症型か非劇症型かを含む）：  
バイタルサイン、心電図、心エコーなど
- 心筋炎が疑わしければ診断と並行してステロイド治療の開始を検討。特に劇症型であれば、循環器内科や集中治療医によるICU/CCU管理を行いながら、速やかに治療を開始

#### POINT

- 心筋炎の発現時には循環器専門医へ速やかにコンサルト

※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。

1) Salem JE et al. *Eur Heart J* 2025; 00: 1-17

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, p101, 2023

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, p235-237, 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) <sup>注1)</sup>
分量/容量 <sup>注2)</sup> (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と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、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]

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治療不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪したTMB-Highを有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉

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

#### 〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前補助療法は4回まで、術後補助療法は13回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は2回まで、術後補助療法は7回までとする。

\* 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌、進行・再発の子宮体癌、進行又は再発の子宮頸癌、治療不能な進行・再発の胃癌、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。

#### 〈治療不能な胆道癌〉

ゲムシタピン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

#### 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.6、17.1.7参照]

#### 〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

7.2 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。[17.1.11参照]

#### 〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

7.3 エンホルツマブ ペドチン（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/m<sup>2</sup>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
間質性肺炎疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。 12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。

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"> <li>•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</li> <li>•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</li> </ul>	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"> <li>•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</li> <li>•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</li> <li>•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</li> </ul>	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"> <li>•Grade 2以上の下垂体炎</li> <li>•症候性の内分泌障害(甲状腺機能低下症を除く)</li> <li>•Grade 3以上の甲状腺機能障害</li> <li>•Grade 3以上の高血糖</li> <li>•1型糖尿病</li> </ul>	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"> <li>•Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用</li> <li>•Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群</li> <li>•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</li> <li>•12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合</li> </ul>	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%)、腺外分泌能不全(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  
https://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  
<https://www.msd.co.jp/>

2025年11月作成  
KEY24PH0158