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

肺障害 編

監修 神戸大学大学院医学研究科 内科学講座
呼吸器内科学分野 准教授
立原 素子 先生

抗悪性腫瘍剤
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
薬価基準収載
キイトルーダ® 点滴静注 100mg
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤
KEYTRUDA®
生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品（注意ー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

MSD

Expert Eyes on irAE

肺障害 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）による肺障害は、時に重篤な呼吸不全を引き起こし致死的となるため、特に注意が必要な免疫関連有害事象（irAE）のひとつです。早期発見・早期治療が重症化を防ぐポイントですので、irAEが起こる可能性を念頭に置き、画像検査所見等により肺障害が疑われた場合やICI治療時に副作用が発現した場合は、定期的にモニタリングすると同時に、最初からirAEを疑い、速やかに呼吸器専門医へコンサルトすることが肝心です。

本冊子では、irAEの早期発見や、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。診療科横断的に協力して肺障害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肺障害

- 初回投与から3ヵ月以内に発現することが多いが、治療期間中及び治療終了後のどのタイミングでも起こり得る
- ICI治療開始前の評価で背景肺に間質性肺炎を認めた場合は、一次治療としてのICIの治療は慎重に検討する必要がある
- Grade 1で早期発見するために、ICI治療開始前のベースラインの把握と症状・聴診・CT・血液検査を合わせた評価が重要である
- 肺障害は急速な増悪を示すことや、感染症や原疾患の悪化との鑑別を要することから、Grade 1の発現早期から呼吸器専門医と連携することが重要である

特徴

特徴

irAE肺障害は、生命を脅かす可能性があり、緊急の治療を必要とする場合が多いです[1,2]。irAE肺障害に含まれる間質性肺炎の発現割合は、他のがん種よりも肺がんに対する使用時に高いとされます[3]。また、抗PD-1抗体による治療を受けた非小細胞肺癌患者におけるirAE間質性肺炎の発現率は約4%[4]、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による治療を受けた非小細胞肺癌患者の本邦の前向き調査では14.5%であったとの報告もあります[5]。

発現時期

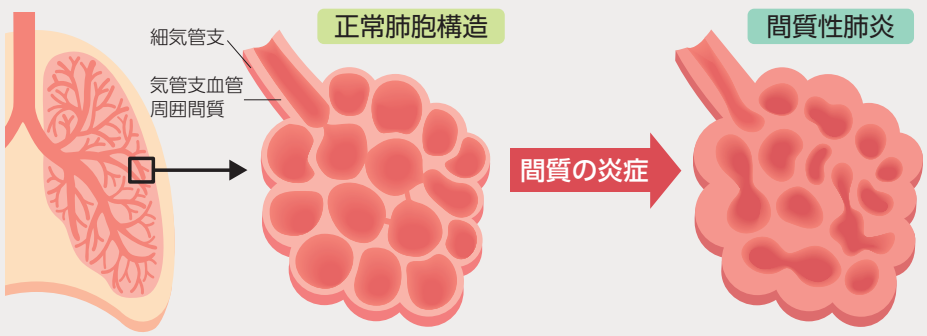
irAE間質性肺炎の発現時期は、初回投与の1週間以内～1年以上と範囲が広く、治療期間のどのタイミングでも起こり得ます[3]。治療開始からirAE発現までの期間中央値は2.8ヵ月（範囲：9日～19.2ヵ月）であったとする報告もあります[6]。また、併用療法と単剤療法では併用療法の方が発現が早い傾向があったこと[6]、悪性黒色腫（5.2ヵ月）と比較すると、非小細胞肺癌ではirAE発現までの期間が短い（2.1ヵ月）傾向があったことが報告されています[7]。

病態

間質性肺疾患は、二酸化炭素と酸素を交換する（ガス交換）場である肺胞と毛細血管を取り囲む肺胞壁（間質）に炎症や線維化をきたす病気の総称です。間質の炎症により、間質の肥厚や線維化が起こります。それにより肺が硬くなって膨らみにくくなることで、ガス交換がうまくできなくなってしまいます（**図1**）。線維化が進み、肺が硬くなって肺容量が低下すると、呼吸がしにくくなり、命にかかわることもあります[8,9]。

irAE肺障害の発生機序としては、主に細胞傷害性T細胞、ヘルパーT細胞の過剰な活性化と増幅、制御性T細胞のダウンレギュレーション、IFN-γ、TNF-α、IL-17Aなどの炎症性サイトカインの過剰分泌が関与すると考えられます[10]。

図1 一般的な間質性肺疾患の発症メカニズム[8,9]



1) Kim S et al. *J Thorac Dis* 2022; 14: 1684-1695
2) Vaddepally R et al. *Biomedicines* 2022; 10: 790
3) 倉田宝保 他 編. 免疫チェックポイント阻害薬 実践ガイドブック. メジカルビュー社, p59, 2020
4) Pillai RN et al. *Cancer* 2018; 124: 271-277
5) Suzuki Y et al. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 1317-1327
6) Naidoo J et al. *J Clin Oncol* 2017; 35: 709-717　著者にMSD社より謝礼等を受領している者を含む。
7) Delaunay M et al. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700050
8) 浅野嘉延 他 編. 看護のための臨床病態学 改訂5版. 南山堂, p49-50, 2023
9) 道又元裕 監. 関連図と検査で理解する 疾患 病態 生理パーフェクトガイド. 総合医学社, p55-58, 2017
10) Hu X et al. *Int J Oncol* 2023; 63: 122

症状・臨床所見

症状[1-3]

肺障害の初期症状は、発熱、乾性咳嗽、呼吸困難など非特異的なものが多いです。

- ☐ 呼吸困難
- ☐ 発熱
- ☐ 咳嗽
- ☐ SpO_2低下
- ☐ 胸痛
- ☐ 捻髪音の聴取

1) 倉田宝保 他 編. 免疫チェックポイント阻害薬 実践ガイドブック. メジカルビュー社, p62, 2020
2) 各務博 監. チームで取り組む免疫チェックポイント阻害薬治療. 中外医学社, p191, 2019
3) Naidoo J et al. *J Clin Oncol* 2017; 35: 709-717

参考

肺障害における重要な所見：捻髪音[1]

聴診器を用いて聴取できるラ音や胸膜摩擦音などの異常呼吸音は、様々な呼吸器疾患の診断に役立ちます。ラ音は、連続性ラ音と断続性ラ音に分かれ、さらに連続性ラ音は高音性と低音性に、断続性ラ音は水泡音と捻髪音に分けられます。

密な断続性ラ音である捻髪音は、虚脱した肺胞が吸気時に再解放されるときに聴取される音であり、深呼吸時に聴かれやすく、肺障害の診断において重要な所見の一つです。

1) 浅野嘉延 他 編. 看護のための臨床病態学 改訂5版. 南山堂, p14-15, 2023

irAE肺障害のリスク因子[1-2]

- ☐ ECOG PS2以上
- ☐ 喫煙歴（50パック年以上※）又は現在喫煙者
- ☐ 自己免疫疾患又は慢性閉塞性肺疾患（COPD）
- ☐ 喘息等の呼吸器疾患の既往
- ☐ 肺線維症
- ☐ 抗PD-1抗体
- ☐ ICIと化学療法の併用

※パック年（パックイヤー）：一日のたばこの箱数×年数[3]

1) Chennamadhavuni A et al. *Front Immunol* 2022; 13: 779691
2) Kim S et al. *J Thorac Dis* 2022; 14: 1684-1695
3) 国立がん研究センター がん対策研究所 予防関連プロジェクト https://epi.ncc.go.jp/can_prev/evaluation/8044.html（2025年6月閲覧）

臨床所見

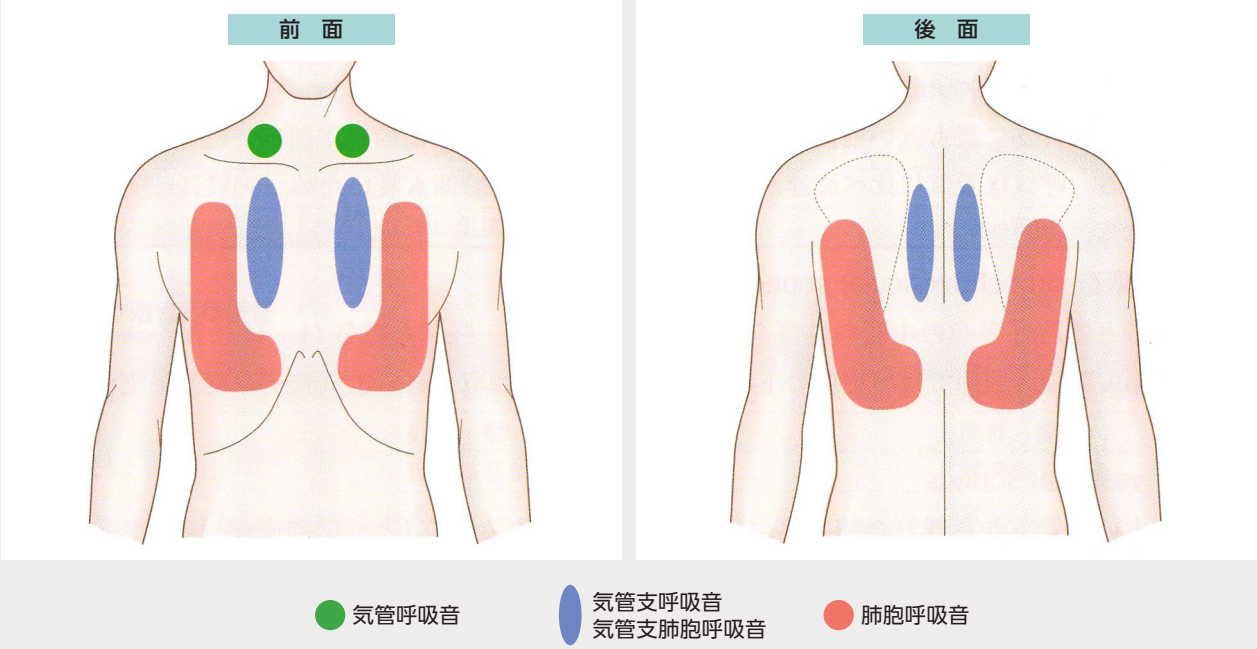
胸部聴診所見

胸部聴診では、肺音の聴診部位[1]を把握し、診察時に毎回聴診する位置を決めておくことが大切です。前胸部では聴こえづらい部位（背側など）もあり、背部からも聴診する必要があります（**図1**）。

肺音の聴診の際は聴診器をしっかり持ち、皮膚に密着させて聴きます。患者さんには、大きく息を吸ってしっかりと息を吐きだすよう指示します[2]。肺音を聴き洩らさないよう、呼吸の途中で次の部位に移らず、必ず最初から最後まで聴くことが重要です。吸気時の後半にバリバリ、パチパチといった断続性の細かい高音が聞こえたら、Fine Crackles（捻髪音）の特徴であり、間質性肺疾患などによる肺胞の炎症や線維化が原因です[2]。

1) 岡 三喜男. 読む肺音 視る肺音 第2版 病態がわかる肺聴診学. 金原出版, p16, 2020
2) 長坂行雄. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌 2021; 30: 24-29

図1 肺音が聴取される部位[1]



1) 岡 三喜男. 読む肺音 視る肺音 第2版 病態がわかる肺聴診学. 金原出版, p16, 2020

監修医からのコメント

ICIによる治療を始める前には、ベースラインとなるSpO_2の測定、胸部聴診、CT検査（可能であればHRCTで1mmスライス）、KL-6やSP-D値の確認をし、記録しておくようにしましょう。治療中には、ベースライン評価をした項目について定期的に測定を行い、呼吸機能の状態や変化を把握しておくことも早期発見につながります[1]。SpO_2は、患者さんが診察室に入ってきた後に毎回すぐ測定するようにします。胸部聴診では異常な呼吸音、特にバリバリ、パチパチといったFine Cracklesに注意してください。

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, p219-220, 2024

血液検査所見[1)]

irAE肺障害を含む薬剤性肺障害の診断に直結する結果が得られる血液検査はなく、軽度の炎症反応亢進、好酸球増加、血清KL-6（肺胞Ⅱ型細胞由来のムチン蛋白）、SP-D（肺サーファクタントプロテインD）、LDH（乳酸脱水素酵素）値の上昇などが認められますが、症状、身体所見、画像・病理所見などの情報を総合して確定診断を行う必要があります。間質性肺疾患のマーカーであるSP-A（肺サーファクタントプロテインA）などが測定される場合もありますが、一般的には以下の**表1**に示した検査を参考にします。

1) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第3版作成委員会 編. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第3版. メディカルレビュー社, p15, 2025

表1 主な血液検査所見[1,2)]

検査項目	基準値	検査値の変化	
CRP	0.3mg/dL未満	↑	非特異的な炎症反応
好酸球	1～5%	↑	アレルギー反応
KL-6	500U/mL未満	↑	肺障害のマーカー
SP-D	110ng/mL未満	↑	肺障害のマーカー

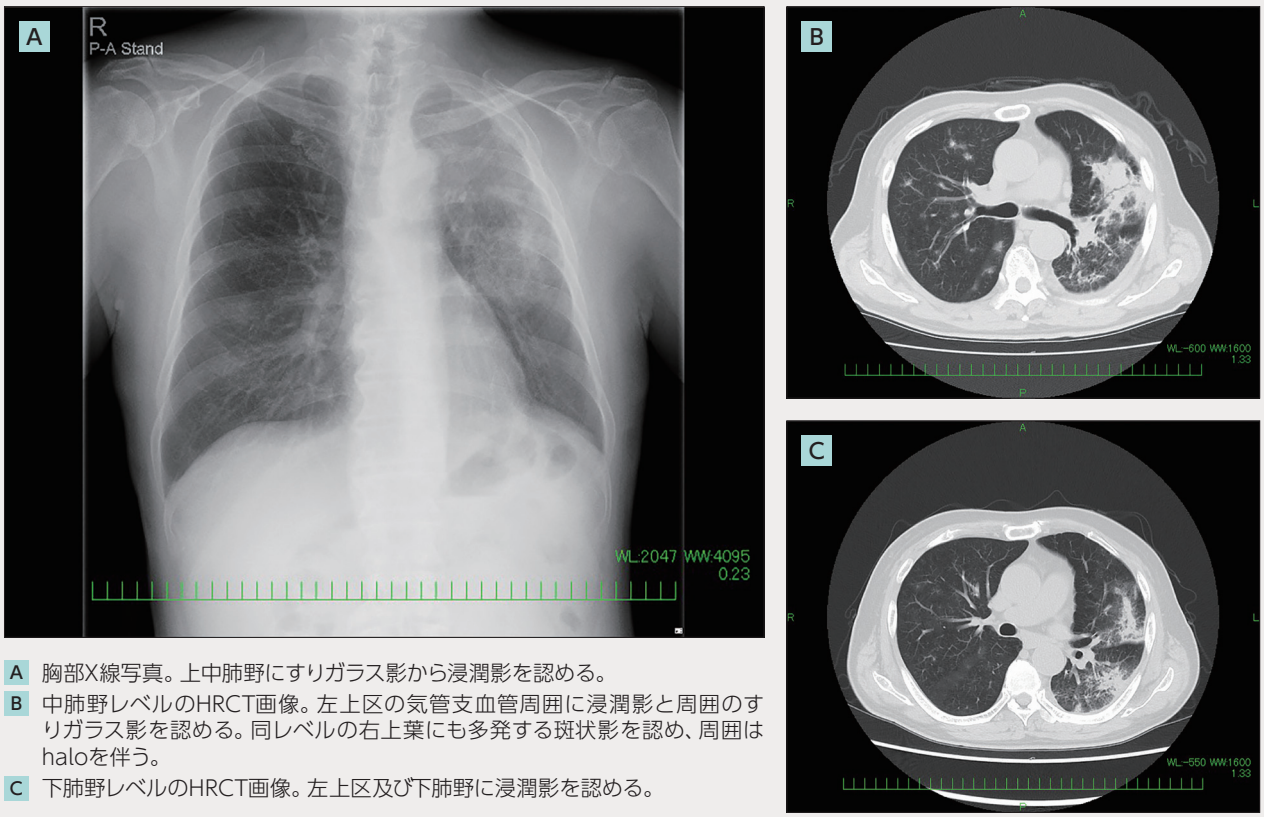
1) 高木 康 編. 新訂版 看護に生かす検査マニュアル 第2版. サイオ出版, 2016
2) 道又元裕 監. 関連図と検査で理解する 疾患 病態 生理パーフェクトガイド. 総合医学社, 2017

画像検査所見[1)]

irAE肺障害を含む薬剤性肺障害の画像所見は、基本的には両側性のびまん性ないし広範な浸潤影ないしすりガラス様陰影を示しますが、その画像所見に特徴的なものはなく、さまざまなパターンを呈します（**図2**）。

したがって、薬剤性肺障害の鑑別は、画像所見だけでなく臨床所見や検査所見などを総合して判断することが必須です。

図2 両側性のすりガラス様陰影：特発性器質化肺炎における画像所見



A 胸部X線写真。上中肺野にすりガラス影から浸潤影を認める。
B 中肺野レベルのHRCT画像。左上区の気管支血管周囲に浸潤影と周囲のすりガラス影を認める。同レベルの右上葉にも多発する斑状影を認め、周囲はhaloを伴う。
C 下肺野レベルのHRCT画像。左上区及び下肺野に浸潤影を認める。

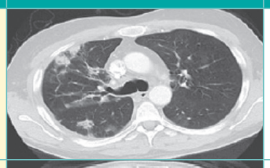
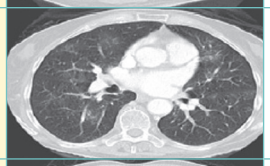
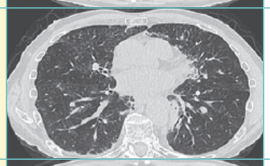
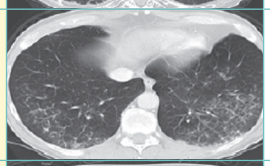
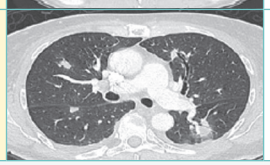
立原先生ご提供資料

1) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第3版作成委員会 編. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第3版. メディカルレビュー社, p18, 2025

参考

irAE肺障害の様々な画像パターン（海外データ）[1)]

抗PD-1/PD-L1抗体治療により肺臓炎を発現した43例のうち、Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）において認められた27例の画像パターン。

肺臓炎の画像パターン型	典型的画像所見	説明
特発性器質化肺炎様 （5例、19%）		● 気管支鏡像の有無にかかわらず、散在性の斑状又は融合したコンソリデーションがみられる ● 大部分は末梢又は胸膜下に分布
すりガラス影 （10例、37%）		● 吸収値が増加した病巣が散在する ● 気管支血管影が認知できる
間質性 （6例、22%）		● 間質影の増大、小葉間隔壁の肥厚 ● 気管支血管周囲の浸潤影、胸膜下の網状影 ● 重症例では蜂巣パターン影
過敏性 （2例、7%）		● 小葉中心性結節 ● 細気管支炎様所見 ● 樹花状微小結節形成
上記パターンに該当しない肺臓炎 （4例、15%）		● 結節と他の画像パターンが混在 ● 他の画像パターン分類に明確には当てはまらない

Reprinted with permission. ©2017 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved. Naidoo J et al: *J Clin Oncol* 35. (7), 2017: 709-717.

【対象・方法】
MSKCC及びMelanoma Institute of Australia（MIA）において、抗PD-1/PD-L1抗体単剤及び抗CTLA-4抗体との併用療法を受けた患者（MSKCC：2009-2014年／固形がん、MIA：2013-2015年／悪性黒色腫）915例における肺臓炎の発現状況及びその病態をレトロスペクティブに解析した。

1) Naidoo J et al. *J Clin Oncol* 2017; 35: 709-717

監修医からのコメント

irAE肺障害では、息切れ、呼吸困難、咳嗽（特に乾性）、発熱、胸痛などの症状を呈することが多いですが、症状がごく軽症な場合や、無症状の場合もあります。したがって、irAE肺障害をGrade 1の早期で発見するためには、定期的な画像評価を行うことが重要です[1)]。また、KL-6やSP-Dは間質性肺疾患のマーカーとして定期的に測定することが有用ですので、保険償還等も考慮して適切なタイミングで検査を実施してください[2)]。経験上、irAE肺障害が発症した直後はSP-Dが先に上昇することがあるので、早期のirAE肺障害を拾い上げるにはSP-Dの測定が有用であると考えます。一方で、個々の患者さんの間質性肺疾患を経時的に評価する場合はKL-6の測定が適切です。

さらに、irAE肺障害が疑われた際は、胸部単純X線撮影のみでなくCT（可能であればHRCTで1mmスライス）による画像診断を行ってください。CT所見では多彩な画像パターンを呈することが報告されています。irAE肺障害が疑われた場合は、必ず呼吸器専門医に相談してください[1,3)]。

1) 釼持広知. 肺癌 2023; 63: 814-817
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, p219-220, 2024
3) 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, p48, 2023

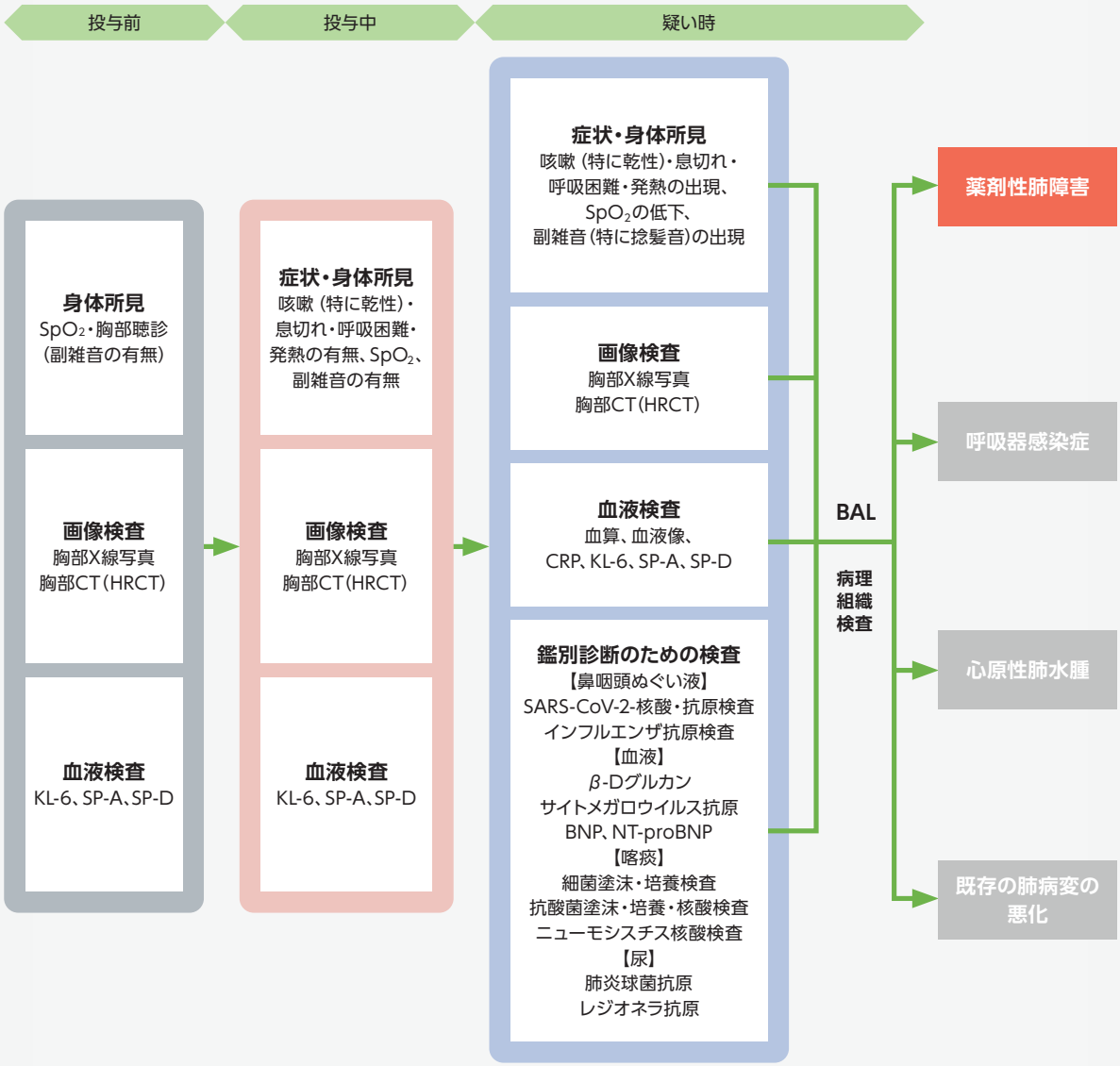
鑑別

肺障害が疑われる場合は、ICIの治療に関連した肺障害と、原疾患の増悪や感染症を鑑別することが重要です。画像検査や血液検査では、単に状態像や数値を評価するだけでなく、ICI治療前との比較を行うことがポイントです。併用薬剤、特に肺障害を生じやすい薬剤使用の有無も確認します。気管支鏡検査（気管支肺胞洗浄; BALや経気管支肺生検）は鑑別に有意義ですが、症状が急速に進行している場合や呼吸不全が強い場合などではさらに悪化する可能性があるため、どこまで診断に寄与するか、施行の是非を十分検討する必要があります[1)]。

1) 倉田宝保 他 編. 免疫チェックポイント阻害薬 実践ガイドブック. メジカルビュー社, p66-67, 2020

参考

薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート[1)]



BAL (bronchoalveolar lavage)：気管支肺胞洗浄

1) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第3版作成委員会 編. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第3版. メディカルレビュー社, p14, 2025

irAE肺障害との鑑別を要する病態として、以下が挙げられます（**表1**）。irAE肺障害が疑われた場合には、**表2**に示す検査を実施し、鑑別診断を行います。

表1 irAE肺障害と鑑別するべき病態

- 感染症：一般細菌、結核を含む抗酸菌、真菌、ニューモシスチス・イロベチ、サイトメガロウイルスなど
- 心不全・心原性肺水腫
- がん性リンパ管症
- 既存の肺病変の悪化

1)より改変

表2 irAE肺障害が疑われた時の検査[1)]

胸部CT	できる限りHRCTで評価する	
動脈血液ガス分析		
採血	間質性肺疾患のマーカー	KL-6
		SP-D
		LDH
	感染症の除外	β-Dグルカン
		サイトメガロウイルス抗原
	心不全の除外	BNP
喀痰	一般細菌培養	
	抗酸菌塗抹・培養	
	結核菌PCR	
	真菌培養	
生理検査	心エコー	
	心電図	
気管支鏡検査（可能であれば）	気管支肺胞洗浄	細胞分画
		CD4/CD8比
	気管支洗浄液	一般細菌・抗酸菌・真菌培養
		ニューモシスチス・イロベチPCR

1) 池田 慧. 免疫チェックポイント阻害薬 実践ガイドブック. メジカルビュー社, p62-63, 2020

監修医からのコメント

irAE肺障害は、日本人で特に発症が多く、命にかかわることもあるため、irAEの中でも特に注意する必要があります。

非小細胞肺癌においては、ICIと化学療法の併用治療が可能ですが、化学療法によっても肺障害が発現する可能性があることから、併用することにより相加的に発現が増加することも懸念されます。

ICIの治療開始後に肺障害を予防することは困難であるため、肺障害を発現するリスクが高い患者さんを避けて治療する必要があります。年齢や既存の肺病変などのリスク因子を十分に確認し、個々の患者さんの治療ベネフィットとリスクを勘案した上で、ICI治療の可否を検討することが重要です。

CT検査により肺に既存の陰影が確認された場合は、特に注意が必要ですので、必ず治療開始前に呼吸器専門医へ相談してください。

肺障害のコンサルト

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時点で呼吸器専門医へ相談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：
間質性肺疾患が疑われる場合は、呼吸器専門医に相談し、本剤の投与に関連した間質性肺疾患であることが否定されるまで、以下を参考に適切な管理を行うことが重要です。
原疾患の増悪や感染症といった他の原因の除外診断を行うことや、感染症合併の場合には、その治療を並行して行うことを検討してください。抗菌薬投与のために、副腎皮質ホルモン剤による間質性肺疾患の治療開始が遅延しないよう留意してください。

参照 キイトルーダ®の臨床試験時に規定されていた間質性肺疾患の対処法（一部改変）

肺臓炎の Grade（CTCAE v4.0）	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 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	● 必要に応じて休薬を検討する。	● 呼吸器専門医に相談する。	● 症状の発現及び画像の変化を注意深く観察する。
Grade 2 症状がある； 内科的治療を要する； 身の回り以外の日常生活動作の制限	● 休薬する※1。 ● 再発性のGrade 2の場合には本剤の投与を中止する。	● 呼吸器専門医に相談する。 ● 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）。	● 徴候及び症状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※3。日和見感染予防を行う。
Grade 3 高度の症状がある； 身の回りの日常生活動作の制限； 酸素を要する	● 本剤の投与を中止する。	● 入院治療を行う。 ● 呼吸器専門医に相談する。 ● 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）。重度又は生命を脅かす場合、副腎皮質ホルモン剤の静脈内投与を開始し、その後ステロイドを経口投与する※2。	
Grade 4 生命を脅かす； 緊急処置を要する（例：気管切開/挿管）			

※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：重症例の場合には、静注メチルプレドニゾロン500～1,000mgを3日間連日投与するステロイドパルス療法を検討し、ステロイドパルス療法後は、プレドニゾロン換算0.5～1mg/kgで継続し、反応をみながら漸減する［日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版（2018）］。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48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*など）［Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021］。［キイトルーダ®投与後に発現した間質性肺疾患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。］
※3：急速な副腎皮質ホルモン剤の減量による間質性肺疾患の増悪が報告されているため、漸減及び治療終了のタイミングは慎重に検討すること。

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.msdconnect.jp/products/keytruda/properuse/properuse-guide/

緊急の対応を要する症状[1,2]
呼吸不全、呼吸が速い、喀血（肺出血）

なお、肺障害を伴う全身性irAEとして、全身性血管炎、炎症性ミオパチー、サルコイドーシスなどが挙げられます[2]。これらのirAE徴候がみられたら、肺障害の発現に十分留意して対応します。

＊インフリキシマブの主な効能又は効果は以下のとおりです。
効能又は効果
既存治療で効果不十分な下記疾患：
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、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る）：
中等度から重度の活動期にある患者、外瘻を有する患者
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

1) 倉田宝保 他 編. 免疫チェックポイント阻害薬 実践ガイドブック. メジカルビュー社, p65, 2020
2) Ramos-Casals M et al. *Ann Intern Med* 2024; 177: ITC17-ITC32

CHECK LIST 肺障害に関するチェックリスト

ICI治療開始前・投与前

- ☐ SpO_2と肺聴診所見の確認
- ☐ KL-6、SP-D値の確認
- ☐ 胸部レントゲン（治療中の比較用）
- ☐ 胸部CT評価（必要に応じてHRCT）

POINT 治療前評価に問題があれば、呼吸器専門医にコンサルト

ICI治療中

- ☐ 体温とSpO_2の測定
- ☐ 発熱や咳嗽、呼吸困難感などの症状の有無の確認
- ☐ 肺聴診
- ☐ 胸部レントゲン（1～2ヵ月毎）
- ☐ KL-6、SP-D値の確認（2ヵ月毎）

POINT
- ここまでで問題があれば、胸部CTを実施
- 呼吸器専門医にコンサルト

肺障害発現時

- ☐ 細菌性肺炎やウイルス性肺炎（流行期であればCOVID-19も含む）の除外
- ☐ ニューモシスチス肺炎などの日和見感染症リスクの除外
- ☐ 心原性肺水腫の除外
- ☐ 腫瘍増大、癌性リンパ管症の除外

POINT 呼吸器専門医にコンサルト

※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。

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, p219-220, 2024より改変作成

監修医からのコメント

irAE肺障害では、他要因の肺疾患との鑑別も要するため、Grade 1の時点でICIの治療を休止し、呼吸器及び感染症専門医に相談してください。呼吸器症状が認められる場合は速やかにICIの治療を中止し、呼吸器及び感染症専門医と連携して副腎皮質ステロイドを開始しましょう。irAE肺障害は治療初期に多く発現するとされますが、治療中や治療終了後にも注意が必要です。

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/m^{2}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、AlP、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/

2025年6月作成
KEY24PH0152