

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**

肝障害 編

監修

名古屋大学医学部附属病院
消化器内科 助教

伊藤 隆徳 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—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

肝障害 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) による肝障害は、重篤な肝不全に至る可能性があるため、特に注意が必要な免疫関連有害事象 (irAE) のひとつです。自覚症状が認められないことも多いため、早期発見のためには定期的な肝胆道系酵素のモニタリングが重要です。さらに、鑑別すべき病態は多岐にわたり、肝生検を必要とする場合もあるため、早期診断には消化器専門医との連携が不可欠です。

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。

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肝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、ICIによる肝障害

- ICI単剤療法より、抗PD-1/PD-L1抗体＋抗CTLA-4抗体の併用療法でICIによる肝障害の発現頻度が高くなる
- 自覚症状を認めないことが多い
- 多くの場合、特徴的な所見はなく、肝機能や肝炎ウイルス量を定期的にモニタリングし、異常値がみられたら他の原因を除外する必要がある
- 胆道系酵素優位な肝障害ではICIによる胆管炎も考慮する

特徴



特徴

肝障害の発生頻度は、抗PD-1/PD-L1抗体薬の単剤療法では1～10%、抗CTLA-4抗体薬の単剤療法では1～15%、抗PD-1/PD-L1抗体薬と抗CTLA-4抗体薬の併用療法では、3～30%まで増加することが報告されています¹⁾。CTCAE Grade 3以上の重篤なものは、単剤療法で0～7%、併用療法で2～19%に認められます¹⁾。肝毒性は、“肝細胞酵素の上昇”として現れ、臨床的に重要な肝細胞酵素（ALT、AST、ビリルビン）上昇のうち14～28%を占めます²⁾。がん自体の進行が肝細胞酵素の上昇の最も一般的な原因ですが、他の薬物/毒素による損傷、胆道疾患及び敗血症等との鑑別が不可欠となります²⁾。

一方、ICIによる胆管炎は0.05～0.73%に認められたとの報告がなされています³⁾。トランスアミナーゼよりもγ-GTPとALPの上昇が顕著であり、病理学的所見には、門脈炎、胆管損傷、胆汁うっ滞、小葉損傷等が認められます⁴⁾。

発現時期

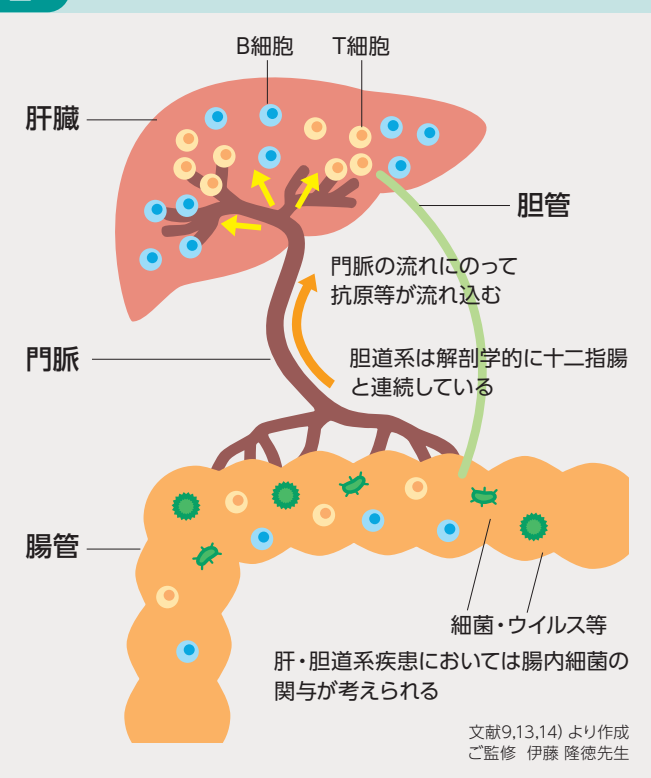
ICIによる肝障害の発現は、開始後6～14週に発現することが多いですが²⁾、その発現時期には大きなばらつきがあり、ICI投与開始後93週で発現したという報告もあります²⁾。本邦の肺がんを48.2%含む進行性の悪性腫瘍患者においては、ICI治療開始後、中央値52日（8週目；範囲1～273日）であったと報告されています⁵⁾。

また、フランスのデータベースから抽出した胆管炎の報告では、ICIによる胆管炎の発現までの期間中央値は5.7ヵ月⁶⁾、PD-1阻害薬による硬化性胆管炎のレビューでは、ICI治療のサイクル数の中央値は5.5サイクルであったと報告されています⁷⁾。

病態

肝臓は解剖学的構造上、血液供給の2/3は腸管を経由した門脈によって賄われています。腸管は、栄養の消化吸収を行っていると同時に、常に多くの細菌やウイルス等の外来異物に暴露されており、T細胞やB細胞等の免疫細胞、抗体等が多く存在しています⁸⁾。これらが、門脈の流れによって肝臓に流入することで、肝臓の免疫応答が活性化し、自己免疫性肝疾患の発現に繋がると考えられます⁹⁾。irAEの発現機序は未だ解明されていませんが、ICIにより活性化したCD8陽性T細胞や炎症性マクロファージの肝内浸潤に加え、遺伝的要因の関与も示唆されています¹⁰⁻¹²⁾。しかしながら、典型的な自己免疫性肝炎とは異なり、CD4陽性T細胞及びCD20陽性B細胞の浸潤は少ないことが報告されています¹²⁾。

図1 肝臓における解剖学的構造に起因する免疫環境（イメージ図）



文献9,13,14)より作成
ご監修 伊藤 隆徳先生

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, p52, 2023
2) Cunningham M et al. *Hepatology* 2024; 79: 198-212
3) Okamoto K et al. *Jpn J Clin Oncol* 2024; 54: 887-894
4) Haanen J et al. *Ann Oncol* 2022; 33: 1217-1238
5) Mizuno K et al. *J Gastroenterol* 2020; 55: 653-661
6) Meunier L et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22: 1542-1545
7) Onoyama T et al. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 353-365
8) 大島 茂 他. 日内会誌 2015; 104: 81-85
9) 石橋大海 他. 日本内科学会雑誌. 95巻4号, p756-762, 2006

10) 伊藤隆徳 他. 肝臓 65巻6号, p268-276, 2024
11) Peeraphatdit TB et al. *Hepatology* 2020; 72: 315-329
12) Zen Y et al. *Mod Pathol* 2018; 31: 965-973
13) 各務 博 監修. 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, p22-30, 2019
14) 水腰英四郎. 癌と化学療法 47巻2号, p228-231, 2020.

症状・臨床所見

症状

倦怠感、発熱等の全身症状や、腹痛、悪心、食欲不振等の消化器症状を認めることがありますが、自覚症状がないこともあります。そのため、後述する血液生化学検査で肝酵素の上昇を認めた際には肝障害を疑う必要があります。

☐ 腹痛 ☐ 倦怠感 ☐ 発熱 ☐ 悪心、嘔吐 ☐ 食欲不振 ☐ 黄疸 ☐ 皮膚の掻痒感

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, p226, 2024

臨床所見

血液検査^{1,2)}

- 肝実質障害ではAST、ALTの上昇
- 胆道系障害ではALPや γ -GTPの上昇
- ビリルビンの上昇を伴う肝障害の頻度は高くない
- 自己免疫性肝炎で陽性となる抗核抗体 (ANA) は陰性であることが多く、血清IgG値は正常であることが多い

画像検査¹⁻³⁾

- 肝実質障害では造影CT検査における軽度の肝腫大、肝実質の造影効果の減弱、門脈周囲の浮腫及び門脈周囲リンパ節腫脹、超音波検査での胆嚢壁肥厚等を認めることがある
- 胆道系障害では腹部超音波検査、CT・MRI・磁気共鳴膽管造影 (MRCP) 検査で胆嚢壁や胆管壁の肥厚、狭窄起点のない肝外胆管拡張あるいは肝内胆管の多発狭窄、びまん性の肝外胆管壁肥厚などを認める

組織病理検査^{1,2)}

- 肝実質障害において自己免疫性肝炎との共通点、相違点に着目すると、共通点として、肝実質へのCD8陽性T細胞の浸潤、軽度の門脈域の炎症を伴う小葉肝炎や広範な小葉中心性壊死といった所見が認められる。相違点としては、ICIによる肝障害ではCD4陽性T細胞に比べてCD8陽性T細胞が増加していること、肝実質への形質細胞の浸潤といった所見が少ないことがあげられる
- 胆道系障害では、肝障害と同様に、浸潤細胞は主にリンパ球であり、形質細胞の浸潤はそれほど目立たない。免疫染色では、CD4陽性T細胞に比較し、CD8陽性T細胞が優位であるが、肝実質障害に比較し、CD4陽性T細胞の比率はわずかに高い

参考

ICIによる硬化性胆管炎の症状と臨床所見

ICIによる硬化性胆管炎は、胆道系酵素 (ALPや γ -GTP等) の上昇、びまん性胆管壁肥厚及び胆管拡張を特徴とし、原発性胆汁性胆管炎に類似したリンパ球性胆管炎を示すことがあります²⁾。自覚症状としては、腹痛又は腹部不快感の症状が多かったと報告されています⁴⁾。また、病理学的所見として、門脈炎、胆管損傷、胆汁うっ滞、小葉損傷等が知られています⁵⁾。



肝障害の表現型

ICIによる肝障害では、AST、ALTが上昇する肝細胞障害型、 γ -GTP、ALP等の胆道系酵素が上昇する胆汁うっ滞型、両者の特徴がみられる混合型等、様々なタイプの肝障害がみられます⁶⁾。肝障害は表現型により症状や検査所見に異なる特徴がみられ⁷⁾、これらの表現型は、臨床検査値から算出するR値を用いて表1のように分類されます⁸⁾。

$$R値 = (ALT/ULN) \div (ALP/ULN) \quad (ULN: 施設基準値上限)$$

表1 肝障害の各表現型の特徴⁷⁻¹⁰⁾

R値	胆汁うっ滞型 R \leq 2	混合型 2<R<5	肝細胞障害型 R \geq 5
特徴	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤性肝障害症例における頻度：20% ビリルビンやALP、γ-GTP等胆道系酵素が上昇する表現型 眼球黄染等の黄疸症状及び皮膚そう痒感が特徴的 画像検査所見には、以下のようなものがみられる <ul style="list-style-type: none"> i. 軽度の場合には画像所見なし ii. 肝表面の凹凸、辺縁の鈍化、脾腫（胆汁うっ滞性肝硬変の場合） 	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤性肝障害症例における頻度：20% 「肝細胞障害型」、「胆汁うっ滞型」の両者の特徴を持つ表現型 眼球黄染等の黄疸症状及び皮膚そう痒感が特徴的 画像検査所見には、以下のようなものがみられる <ul style="list-style-type: none"> i. 軽度の場合には画像所見なし ii. 肝細胞障害型、胆汁うっ滞型同様の画像所見（重症度、経過による） 	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤性肝障害症例における頻度：59% 肝細胞障害が主体で、AST、ALTの上昇が特徴的な表現型 特徴的な症状はなく、肝障害が高度の場合にのみ黄疸を伴う 画像検査所見には、以下のようなものがみられる <ul style="list-style-type: none"> i. 軽度の場合には画像所見なし ii. 肝腫大、肝辺縁の鈍化（急性肝炎様病態） iii. 肝実質の低エコー、末梢門脈が目立つ（腹部超音波検査） iv. 胆嚢萎縮、胆嚢壁の層状肥厚 v. 門脈域に沿った低吸収域（肝炎の程度が強い場合）
副腎皮質ホルモン剤の治療反応性 ^{*1)}	<ul style="list-style-type: none"> 7例中2例の患者が改善（ウルソデオキシコール酸の投与のみで改善した例も認められた） 	<ul style="list-style-type: none"> 9例中5例の患者が改善 3例は治療に抵抗性を示し、ミコフェノール酸モフェチル^{*2)}投与に移行した。なお、いずれも副腎皮質ホルモン剤投与によりいったん症状が改善し、副腎皮質ホルモン剤漸減中に悪化する経過をたどった 	<ul style="list-style-type: none"> 14例中13例の患者が改善

※1 2014年8月から2021年5月の間に肝細胞癌を除く進行悪性腫瘍に対してICIを用いて治療した患者1214例における免疫関連肝障害の特徴と臨床経過を評価した。追跡期間中、免疫関連肝障害が認められた患者は58例、肝障害の表現型は肝細胞障害型26例（44.8%）、胆汁うっ滞型21例（36.2%）、混合型11例（19.0%）であった。このうち、30例（51.7%）に副腎皮質ホルモン剤による治療が行われた。

【リミテーション】

① 本研究は後ろ向きに行われたため、免疫関連肝障害の治療が同一ではなかった。治療はガイドラインに従って行われたが、主治医の判断に依存した。

② Grade1/2の患者の特徴と転帰を評価できなかった。

③ Grade3以上の免疫関連肝障害の発生率が低いため、サブグループ別に解析するには対象患者数が比較的小なかった。

※2 ICI投与後に発現した肝機能障害等に対して免疫抑制剤の有効性は確立されておらず、保険適応外である（ミコフェノール酸モフェチルの主な効能又は効果はp9）。

- 水腰英四郎, 癌と化学療法. 47巻2号, p228-231, 2020
- Zen Y et al. *Semin Diagn Pathol* 2019; 36: 434-440
- 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, p55, 2023
- Onoyama T et al. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 353-365
- Haanen J et al. *Ann Oncol* 2022; 33: 1217-1238

- 厚生労働省. 免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象対策マニュアル 令和4年2月
- 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 平成20年4月(令和元年9月改定)
- 伊藤隆徳 他. 肝臓 66巻9号, p375-387, 2025
- Ito T et al. *Hepatol Int* 2021; 15: 1278-1287
- 滝川 一. 日内会誌 2015; 104: 991-997



監修医からのコメント

ICIによる肝障害は、自覚症状が少なく、多くは肝胆道系酵素の上昇として発見されることが多い点が特徴的です。肝障害の表現型によって症状や治療反応性が異なる点にも留意する必要があります。

また、ICIによる硬化性胆管炎を認めた際には、早期の対応が求められます。発現が疑われる際には、MRIの撮像も考慮し、異常があれば消化器内科へのコンサルトを行ってください。

患者さんには、自覚症状を説明するとともに、症状がない場合もあること、そのために定期的な肝機能検査が必要であること等を伝え、早期に対応できる体制を作ることが重要です。



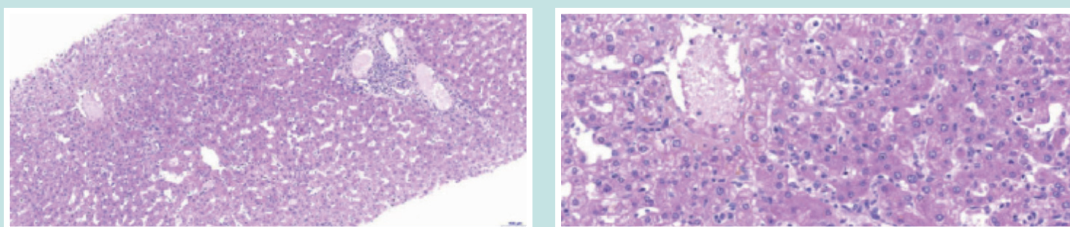
参考

ICIによる肝炎における病理組織像（海外データ）

ICIによる肝炎では、小葉肝炎の発現やフィブリンの沈着、肉芽腫の形成等の病理組織像も認められている。

2015-2017年において、ICI治療をうけた536例中19例（3.5%）にGrade 3以上の肝炎が認められた。19例中16例が免疫介在性肝炎であり、これらの患者のうち、9人は抗PD-1/PD-L1抗体治療をうけ、7人は抗CTLA-4抗体単剤もしくは抗PD-1抗体との併用治療をうけた患者であった。

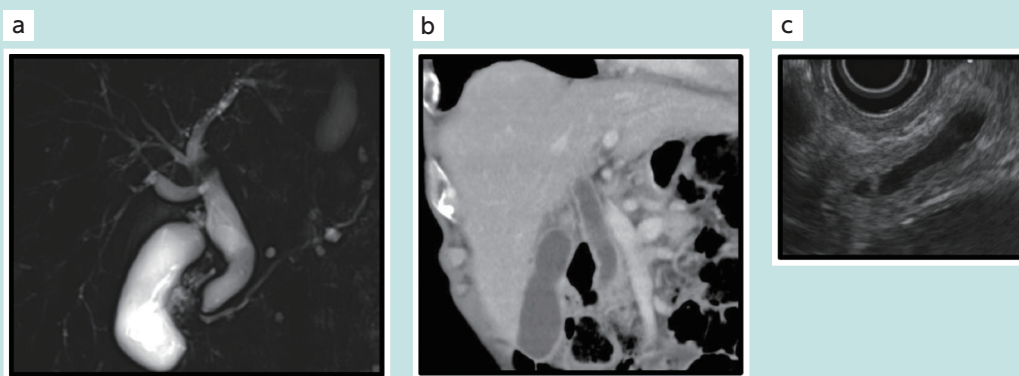
▶ 抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体治療をうけた患者の病理組織像



（左）軽度の門脈域及び中程度の小葉の炎症・壊死を伴う活動性肝炎（HES 100）。
（右）形質細胞のない小葉リンパ球及び組織球（HES 300）。

De Martin E et al. *J Hepatol* 2018; 68: 1181-1190

ICIによる胆管炎の典型的な画像所見



（a）ICIによる胆管炎の典型的なMRI画像所見。
（b）造影CT
（c）超音波内視鏡

90歳代、男性の症例。膀胱癌に対し、抗PD-1抗体薬治療をうけ、初回投与442日後にCTCAE Grade 3の胆汁うっ滞性の肝障害が認められた。

肝外胆管の拡張と胆管壁のびまん性肥厚を認めたが、閉塞の原因はなかった。

Diagnostic guide for immune checkpoint inhibitor-induced liver injury, Ito T et al. Copyright © 2024 Hepatol Res. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc.

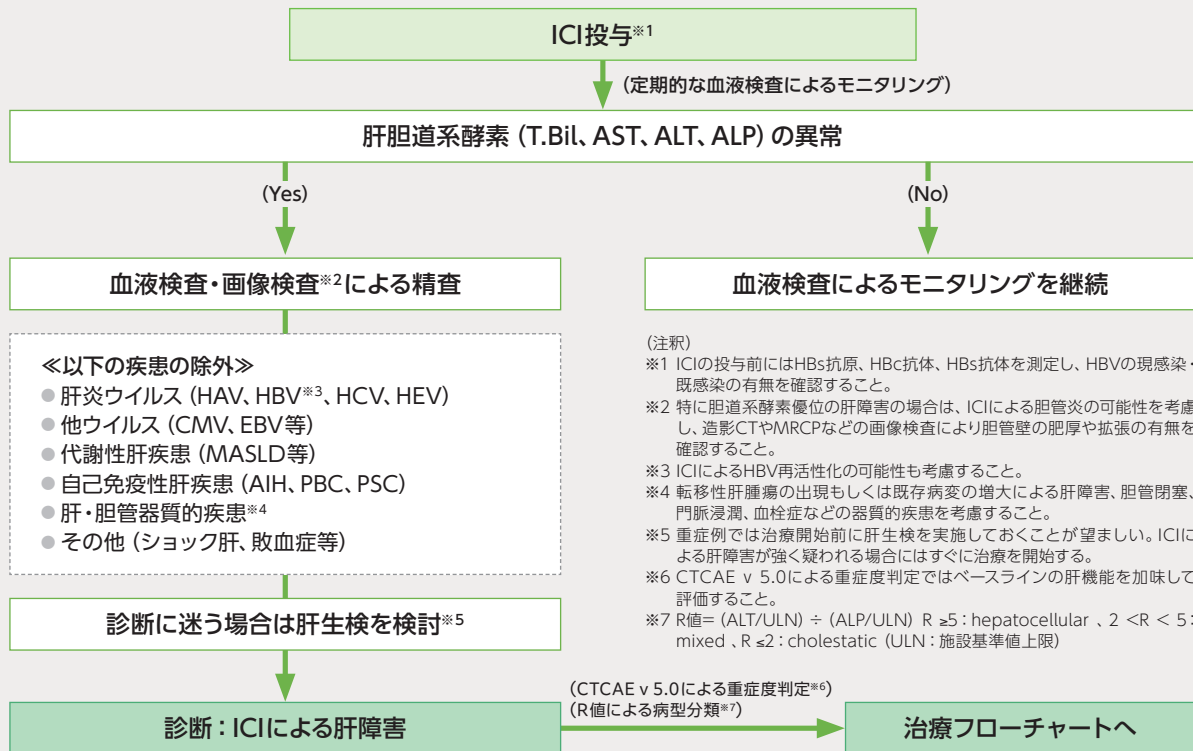
Ito T et al. *Hepatol Res* 2024; 54: 719-726

鑑別



重症例では副腎皮質ステロイド剤等の投与が必要となるため、臨床経過や血液・画像検査、必要に応じて肝生検による病理学的検査を含めた総合的な評価が重要です。

図1 ICIによる肝障害の診断手順¹⁾



ICI: immune checkpoint inhibitor, T.Bil: total bilirubin, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, CT: computed tomography, MRCP: magnetic resonance cholangiopancreatography, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HAV: hepatitis A virus, HBV: hepatitis B virus, HCV: hepatitis C virus, HEV: hepatitis E virus, EBV: Epstein-Barr virus, CMV: cytomegalovirus, MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, AIH: autoimmune hepatitis, PBC: primary biliary cholangitis, PSC: primary sclerosing cholangitis

伊藤隆徳 他; 日本肝臓学会, 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の診断・治療指針2025, 2025, 肝臓 66巻9号 p375-387
伊藤隆徳 他. 肝臓 66巻9号, p375-387, 2025

表1 ICIによる肝障害時の肝組織病理像と血液検査所見の特徴 ―自己免疫性肝炎との比較―¹⁻³⁾

	ICIによる肝障害	自己免疫性肝炎
共通点	多数のCD8陽性T細胞の浸潤 軽度の門脈域の炎症を伴う小葉肝炎 広範な小葉中心性壊死	
相違点	CD4陽性T細胞の浸潤は少ない 形質細胞の浸潤 (B細胞浸潤) は少ない 自己抗体陰性 血清IgG 上昇なし	多数のCD4陽性T細胞の浸潤 形質細胞の浸潤 (B細胞浸潤) 自己抗体陽性 血清IgG 上昇あり

※自己免疫性肝炎は様々な所見を認める場合があり、表中の記載はすべてを網羅したものではないことをご留意ください。

肝障害は、ウイルス性肝炎や飲酒、併用している薬剤による肝障害のほか、原発性胆汁性胆管炎や自己免疫性肝炎、さらに肝転移巣の増悪等、多岐にわたる鑑別が必要です。

表2 鑑別すべき疾患と鑑別に必要な問診ならびに検査項目

鑑別すべき疾患	必要な問診・検査項目
薬剤性肝障害	服薬歴、肝生検
自己免疫性肝炎	血清IgG、抗核抗体、抗平滑筋抗体、肝生検
ウイルス性肝炎	HBs抗原、HBV-DNA、HCV抗体、HCV-RNA 必要に応じてその他のウイルスマーカー
代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (MASLD)	腹部超音波検査、肝生検
アルコール性肝障害	飲酒歴
がん細胞の肝組織浸潤、胆道系疾患 (硬化性胆管炎・細菌感染による胆管炎・胆石・総胆管結石・その他の胆道閉塞)	血清CRP、白血球数 腹部超音波検査、腹部CT、腹部MRI、内視鏡的逆行性膵胆管造影 (ERCP)、肝生検

4-8) より作成

1) 水腰英四郎. 癌と化学療法. 47巻2号, p228-231, 2020

2) Zen Y et al. *Mod Pathol* 2018; 31: 965-973 より改変

3) De Martin E et al. *J Hepatol* 2018; 68: 1181-1190 より改変

4) Gan C et al. *Signal Transduct Target Ther* 2025; 10: 33

5) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害. 平成20年4月改定

6) 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, p128, 2020

7) Wyatt SH et al. *Clin Imaging* 1997; 21: 27-34

8) Padilla RM et al. *Cureus* 2018; 10: e3577



監修医からのコメント

鑑別診断の過程で肝生検を行う場合があります。重症例や全身状態不良例では、経過からICIによる肝障害が強く疑われる場合、鑑別診断を進めると同時に早期に副腎皮質ステロイド治療の開始を検討することが望ましいため、上記のような疾患との鑑別が必要になったタイミングで消化器専門医との連携を検討してください。

また、胆道系優位の肝障害の場合には、ICIによる胆管炎の可能性を考慮する必要があります。胆管炎では腹痛を伴うことが多く、CTやMRI等の画像検査によりびまん性胆管壁肥厚及び胆管拡張がみられます。判断に迷う場合には肝生検を行います。重症例でICIによる肝障害が強く疑われる場合には、生検結果を待たずに治療を開始する必要があります。

肝障害のコンサルト



キイトルーダ®の臨床試験時に規定されていた肝機能障害の対処法では、肝機能検査値のGrade 2時点で消化器専門医又は肝臓専門医への相談を検討します。

ICI治療開始前に肝炎ウイルスの感染が疑われる場合や、ICI治療開始後、肝機能検査の結果をみて判断に迷う場合又は肝障害が遷延し増悪する場合は、消化器専門医にコンサルトしてください¹⁾。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肝機能障害の対処法（一部改変）

肝機能検査値のGrade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 ASTまたはALTが基準値上限を超えその3倍以下、あるいは総ビリルビン値が基準値上限を超えその1.5倍以下	● 休業なし。	● 対症療法を実施する。	● 肝機能の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 ASTまたはALTが基準値上限の3倍を超え5倍以下、あるいは総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍を超え3倍以下	● 休業する ^{*1,2} 。 ● レンパチニブ併用時には、中止に該当する場合がある ^{*3} 。	● 消化器専門医又は肝臓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0.5～1mg/kg）。	● ベースライン値に回復するまで、肝機能検査を頻回に実施する。 ● 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～Grade 4 ASTまたはALTが基準値上限の5倍を超える、あるいは総ビリルビン値が基準値上限の3倍を超える	● 本剤の投与を中止する。	● 消化器専門医又は肝臓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） ^{*4} 。	

※1：肝転移がある患者では、AST (GOT) 又はALT (GPT) 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、本剤の投与を中止する。
 ※2：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。
 ※3：AST/ALTが基準値上限の3倍超に増加し、かつ総ビリルビン値が基準値上限の2倍超に増加する又はINRが1.5を超える場合は、キイトルーダ®及びレンパチニブの投与を中止する（レンパチニブ併用時の子宮体癌臨床試験時の規定：キイトルーダ®適正使用ガイド「レンパチニブ併用時の有害事象に対する因果関係評価及び対処法」参照）。
 ※4：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に難治又は72時間以内に改善が認められない場合、ミコフェノール酸モフェチル^{*1}又はアザチオプリン^{*2}の投与を検討する[Schneider BJ. et al.: *J Clin Oncol.* 39: 4073, 2021]。インフリキシマブは肝毒性を引き起こす可能性があるため、推奨しない。[キイトルーダ®投与後に発現した肝障害など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.msdconnect.jp/products/keytruda/properuse/properuse-guide/>



*1 ミコフェノール酸モフェチルの主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

腎移植後の難治性拒絶反応の治療（既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合）

下記の臓器移植における拒絶反応の抑制：

腎移植、心移植、肝移植、肺移植、脾移植

ループス腎炎

*2 アザチオプリンの主な効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

下記臓器移植における拒絶反応の抑制：

腎移植、肝移植、心移植、肺移植

ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持

治療抵抗性の下記リウマチ性疾患：

全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、

強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患

自己免疫性肝炎

緊急の対応を要する症状^{2,3)}

重度の腹痛、腹水、傾眠、黄疸、吐血、精神状態の変化、錯乱(急性肝不全)

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, p226-227, 2024

2) Care Step Pathway Tools for Immune-Related Adverse Event Assessment and Management. *J Adv Pract Oncol* 2019;10 (Suppl 1): 74

3) Ramos-Casals M et al. *Ann Intern Med* 2024; 177: ITC17-ITC32



監修医からのコメント

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。

Grade 2ではICI治療を中止し、肝機能のモニタリングを行ってください。肝障害が5～7日を超えても持続する場合や悪化した場合は、他の原因を除外した上でステロイド投与を開始します。急速に増悪する可能性も踏まえて、消化器専門医との連携を考慮してください。Grade 3以上では、速やかなコンサルトが必要です。

服薬歴や飲酒歴、基礎疾患としての肝障害の有無、抗PD-1抗体治療開始前の各種検査結果等、コンサルトの際に必要な項目について、あらかじめ消化器専門医とコンセンサスを取っておくことも大切です。



CHECK LIST

肝障害に関するチェックリスト

ICI治療開始前・投与前

- ☐ ベースライン時の肝機能検査を実施※
肝機能検査 (AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTP、ビリルビン、Alb、PT)、炎症 (CRP、WBC)、
肝炎ウイルス (HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体)
※保険診療については各都道府県で異なるため、施設での実情に合わせて行う
- ☐ 慢性肝炎・肝硬変の有無の確認
- ☐ 肝転移有無の確認
- ☐ 併用薬剤の確認
- ☐ 肝炎ウイルスの感染の有無の確認

POINT 肝炎ウイルスの感染が疑われる場合は、消化器専門医にコンサルト

ICI治療中

- ☐ 体温や身体所見の確認 (毎回必ず)
(黄疸、皮膚の掻痒感、浮腫、倦怠感、悪心、嘔吐、食欲不振、発熱、腹痛等)
- ☐ 投与毎の定期検査 (AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTP、ビリルビン、Alb) を
行い、異常があれば診断のための肝機能検査を実施
- ☐ CT検査等で定期的に転移巣及び病勢を把握
(肝転移がある症例では肝内胆管拡張の有無も確認)
- ☐ 肝障害が軽度であっても、遷延する場合は休薬も考慮

POINT 定期検査で判断に迷った場合や、肝障害が増悪する場合は早めに消化器専門医にコンサルトを検討



CHECK LIST 肝障害に関するチェックリスト

肝障害疑い時

- ☐ 肝障害に対する鑑別のための各種検査を施行
- ☐ 肝転移の増悪、うっ血肝の除外
- ☐ ウイルス性肝炎再活性化の除外
- ☐ ICI以外の薬剤性肝障害の除外
- ☐ 各種画像検査（腹部エコー、腹部造影MRI検査、MRCP）等を実施し、肝萎縮や胆管拡張の有無、発現時のベースラインを確認
- ☐ 急性肝炎では肝腫大、胆嚢虚脱、胆嚢壁浮腫に加えて門脈周囲の浮腫を認めることがある
- ☐ 過去にICI治療歴があれば遅発性のICIによる肝障害の可能性も考慮

POINT

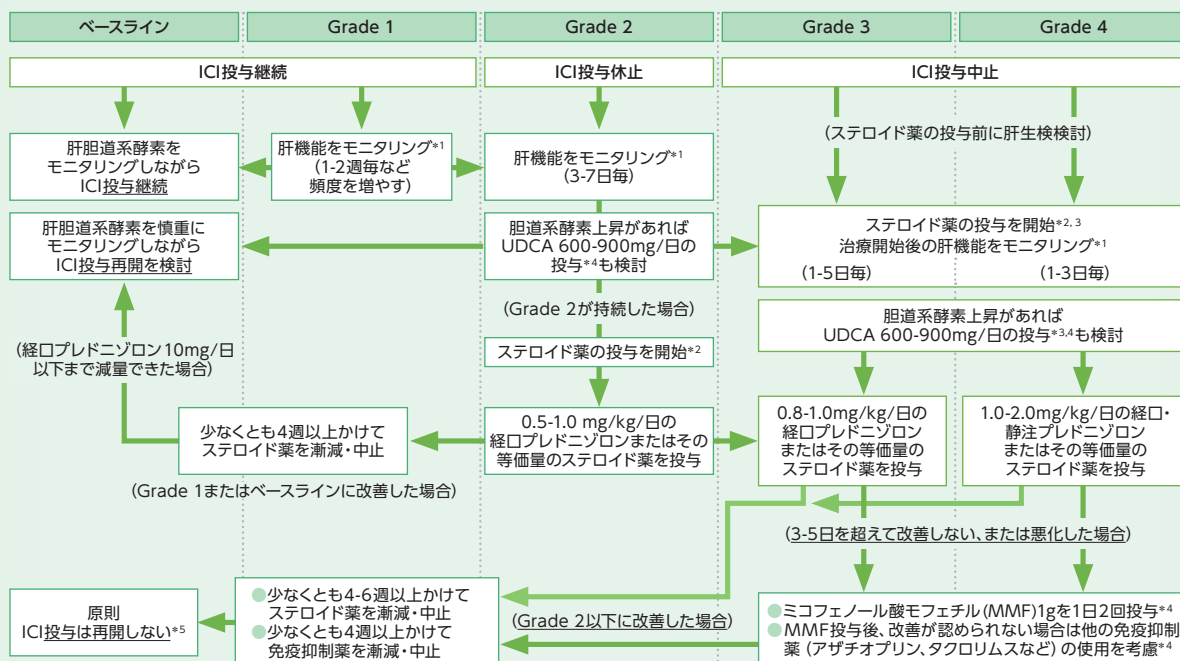
鑑別の過程でICIによる肝障害が疑わしい場合は、消化器専門医と連携し治療の開始を検討

※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、p226-227、2024より作成

参考

ICIによる肝障害の治療指針



(注釈)

*1 定期的にPT-INRの測定も実施すること。

*2 ステロイド薬や免疫抑制薬開始時には消化器内科専門医と協議する。また、日和見感染症に対しての抗菌薬の予防投与を検討すること。ただしST合剤による肝障害発症のリスクも念頭に置いて投与開始時期を決定する。結核やHBV既感染の有無を確認しておく必要がある。

肝細胞癌は多くの場合、慢性肝炎や肝硬変から発生するため、重度の肝障害が発症した際には、肝細胞癌以外の悪性腫瘍と比較して、非代償性イベントのリスクが上昇する。そのため、肝障害の発症時にはステロイド治療のタイミングを遅らせないように注意する必要がある。

*3 全身状態が良好で肝不全兆候がなく、ICIによる胆管炎が否定される場合はGrade 3でも3-5日毎を目途に経過観察も可。

*4 保険適用外。

*5 Grade 3で、ASTまたはALTが正常上限の8倍以下、かつT-Bilが正常上限の5倍以下である場合は、ICI投与休止後、肝機能がベースラインの数値に改善し、かつ代替療法がなければICI投与再開を検討可。

ただし、Grade 4やGrade 2, 3でも肝不全兆候を認めた場合、もしくは治療を要するICIによる胆管炎ではICI投与再開不可とする。

ICI : immune checkpoint inhibitor, T.Bil : total bilirubin, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, UDCA : ursodeoxycholic acid, MMF : mycophenolate mofetil

伊藤隆徳 他、日本肝臓学会、免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の診断・治療指針2025、2025、肝臓 66巻9号 p375-387

伊藤隆徳 他、肝臓 66巻9号、p375-387、2025

※ ミコフェノール酸モフェチルの主な効能又は効果はp9をご参照ください。

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)

貯法: 2～8℃保存

有効期間: 24箇月

最適使用推進ガイドライン対象品目

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>
[17.1.26参照]
- 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陰性の治療切除不能な進行・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陽性の治療切除不能な進行・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]
- 〈治療切除不能な胆道癌〉
- 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、ベムプロリズマブ(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、ベムプロリズマブ(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、ベムプロリズマブ(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、ベムプロリズマブ(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、ベムプロリズマブ(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、ベムプロリズマブ(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、ベムプロリズマブ(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、ベムプロリズマブ(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、ベムプロリズマブ(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、ベムプロリズマブ(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ベメトレキシ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、ベメトレキシドナトリウムは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、かつペーサインから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 間質性肺炎患のある患者又はその既往歴のある患者**
間質性肺炎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。[11.1.22参照]
- 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 肺炎**(0.4%)、**腄外分泌機能不全**(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思わ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、本剤による治療後と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/>

2025年11月作成
KEY24PH0155