

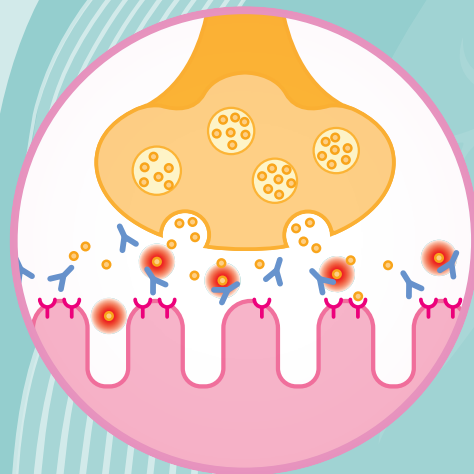
医薬品リスク管理計画対象製品

最適使用推進ガイドライン対象品目

筋障害編

Expert Eyes

on irAE



筋障害 (重症筋無力症・筋炎・ 横紋筋融解症) 編

監修

東京都立神経病院
脳神経内科 副院長

鈴木 重明 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

筋障害（重症筋無力症・筋炎・横紋筋融解症）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) により、筋障害（重症筋無力症・筋炎・横紋筋融解症）が発現する可能性があります。中でも重症筋無力症は急速に重篤化したり、筋炎や心筋炎と併発する場合も多く、特に注意が必要な免疫関連有害事象 (irAE) のひとつです。

ICIによって誘発された筋障害では、従来の筋障害とは症状や対処法に異なる点があります。ICI治療時に筋障害を疑う症状が発現した場合は、irAE発現の可能性を念頭に、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筋障害（重症筋無力症・筋炎・横紋筋融解症）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筋障害（重症筋無力症・筋炎・横紋筋融解症）

- irAE筋障害を含む神経系のirAEは、永続的な後遺症を残す、又は致死経過を辿る場合がある
- irAE重症筋無力症では、従来の重症筋無力症と比べ重症かつ進行が急速である
- irAEでは、重症筋無力症と筋炎、心筋炎*の合併例も認められる
- irAE筋炎では、従来の炎症性筋疾患と異なり、眼筋症状や顔面筋の筋力低下等の重症筋無力症に似た特徴を認める
- 筋炎、重症筋無力症の鑑別が困難な場合が多く、鑑別よりも迅速な対応が求められる

特徴



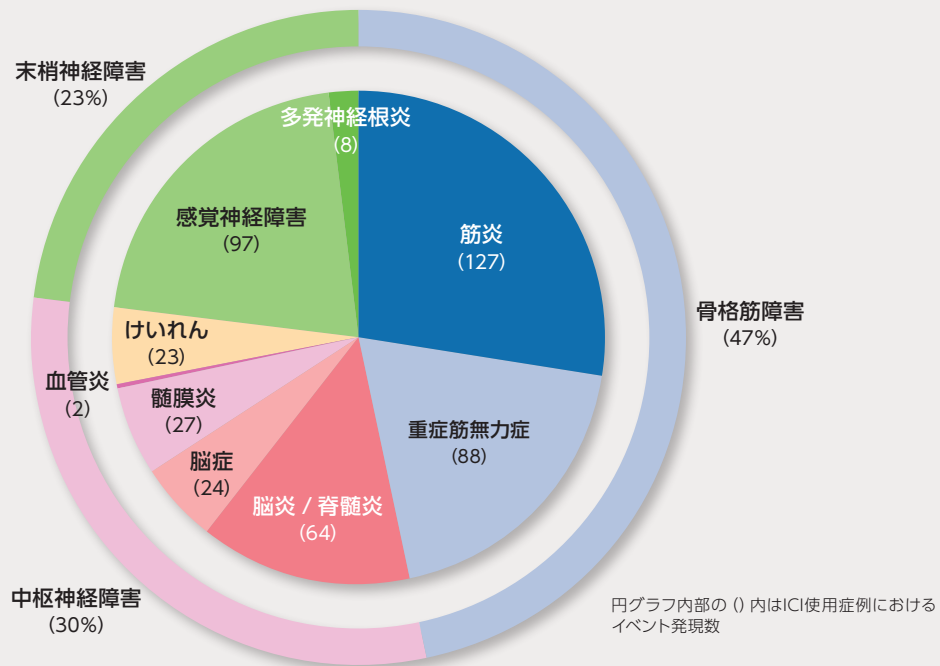
特徴

国内外における報告では、irAE筋障害（重症筋無力症、筋炎、筋痛、無症候性の血清クレアチンキナーゼ（CK）上昇、横紋筋融解症等を含む）の発現頻度は1～3%程度であり¹⁾、2014年4月～2019年3月の日本国内における発現頻度は重症筋無力症が1.16%、筋炎が1.67%であったことが報告されています¹⁾。

irAE筋障害は、日常的に経験する臨床像とは異なり、急速に症状が進行し、重篤化する可能性があります²⁾。特に重症筋無力症では呼吸不全のリスクが高く³⁾、筋炎では横紋筋融解症に移行するリスクがあるため³⁾、迅速な対応が求められます。また、重症筋無力症や筋炎には心筋炎が同時に発現する場合があります¹⁾。

なお、従来の神経疾患が増悪と軽快を繰り返しながら長期にわたって経過するのに対し、筋障害を含む神経系のirAEでは通常、炎症性のphaseは一過性であり、ICIの中止にて軽快する、といった従来の自己免疫疾患分類基準とは合致しない特徴があります^{4,5)}。

図1 ICIによる神経・筋疾患の割合



【目的】

自己報告型システムであるPMDAの医薬品副作用データベース（JADER）を解析し、日本から報告された神経学的有害事象の特徴と、詳細なICIサブタイプ及びその基礎となる悪性腫瘍との関連性を明らかにする。

【方法】

2004年4月から2019年3月までに記録された566,698例の患者症例を含むJADERデータベースを用いて不均衡分析を行い、報告オッズ比（ROR）を計算することにより、ICI治療と関連する神経学的及び関連するAEシグナルを検出した。

【リミテーション】

①過剰報告や過少報告を含む様々な報告バイアスが避けられなかった。②神経毒性を引き起こすことがよく知られている化学療法歴を含む臨床情報が得られなかった。③本研究での共変量の調整が必ずしも十分ではない可能性があり、ニボルマブとイピリムマブの併用療法の相乗効果の重要性も算出できなかった。④2014年以降のICIの適応拡大に伴う各AEの報告の経時的変化については考慮していない。⑤同一患者におけるJADER報告の重複を除外する方法が確立されていないため、重複の可能性を排除する試みが必ずしも十分ではない可能性がある。

鈴木重明. 日内会誌 2022; 111: 1926-1930
Sato K et al. J Neurooncol 2019; 145: 1-9より引用

発現時期

irAE筋障害は、ICI開始早期に発現することが特徴であり²⁾、irAE重症筋無力症の多くは2回目の投与までに⁶⁾、筋炎の多くは投与開始から平均30日前後で発現したことが報告されています¹⁾。また、海外の報告では、横紋筋融解症の発現までの時間の中央値は、ICI投与例では30日未満であったとされています⁷⁾。

病態

重症筋無力症は、神経筋接合部のシナプス後膜上にあるいくつかの標的抗原に対する自己抗体の作用により、神経筋接合部の刺激伝達が障害されて生じる自己免疫疾患です⁶⁾。2022年時点で、重症筋無力症の病因としてその病原性が認められている自己抗体は、アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体*と筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体の2つが知られています⁶⁾。一方、irAE重症筋無力症では、AChR抗体が陰性の場合もあり、MuSK抗体陽性例は報告されていません⁶⁾。また、横紋筋抗体が陽性になることが多いとされていますが、病態については不明な点が多いのが現状です⁶⁾。

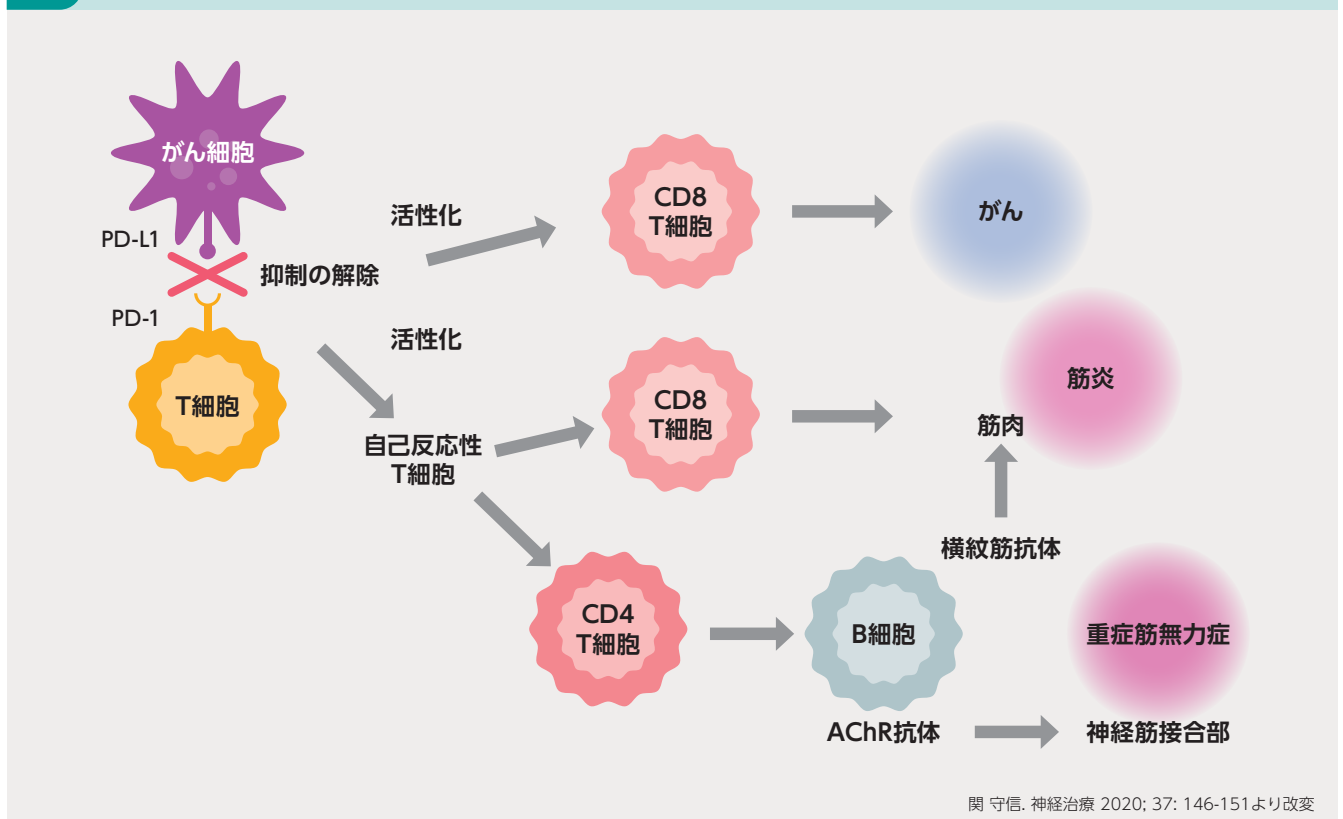
irAE筋炎の発現にはICIによるT細胞活性化が関与するとされており、骨格筋生検にてCD4陽性T細胞及びCD8陽性T細胞、マクロファージの浸潤が認められます⁸⁾。

irAE重症筋無力症と筋炎は合併する場合があります。重症筋無力症とも筋炎とも言い難い症例が多いことから、これらをまとめた概念が提唱されています (以降、irAE重症筋無力症/筋炎)⁹⁾。irAE重症筋無力症/筋炎の正確な病態機序はいまだ不明ですが、ICIにより筋肉自己抗原に対する自己反応性T細胞が活性化し、細胞傷害性のCD8陽性T細胞が筋炎を起こすとともに、AChRに対する自己反応性T細胞も活性化することで、神経筋接合部の障害が引き起こされ重症筋無力症様の症状を呈すると推定されています¹⁰⁾。

irAE重症筋無力症や筋炎には心筋炎が同時に発現する場合があります。心筋炎の病態には横紋筋に対する自己抗体の関与が推測されています¹⁾。

* 本冊子では、抗体の表記を統一しており、「AChR抗体」の表記は「抗AChR抗体」と同義で使用しております。その他抗体も同様に統一していることをご留意ください。

図2 irAE重症筋無力症/筋炎の病態



関 守信, 神経治療 2020; 37: 146-151より改変

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, p71, 2023
 2) 鈴木重明. 日本臨床 2020; 78: 1963-1968
 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, p72-73, 2020
 4) 峯村信嘉 著. 免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病科医の視点から, 金芳堂, p38, p255, 2022
 5) Calabrese L et al. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 309-311

6) 日本神経学会 監修. 重症筋無力症/ランパート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022, 南江堂, p2, p114, 2022
 7) Liu H et al. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1199031
 8) Sundarajan C et al. *Clin Exp Rheumatol* 2023; 41: 379-385
 9) 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, p242, 2024
 10) 関 守信, 神経治療 2020; 37: 146-151



参考

自己免疫疾患の既往歴を確認した場合のICI治療導入指針の一例

ICI治療を考慮する場合の例	ICI治療前の評価から治療中の慎重なモニタリング及び自己免疫疾患専門医と緊密な診療連携が可能
	自己免疫疾患の既往を有する患者と、免疫療法のリスク・ベネフィットについて慎重に話し合うことが可能
	自己免疫疾患の活動性が低い；活動性制御のために要する免疫抑制治療が最小限（例：プレドニゾロン<10mg/日）
ICI治療を回避する場合の例	自己免疫性神経・神経筋疾患（重症筋無力症、ギラン・バレー症候群等）の既往
	再燃した場合に生命を脅かしかねない自己免疫疾患（例：膠原病性間質性肺炎、全身性血管炎）
	自己免疫疾患の活動性が制御できていない；活動性制御のために強力な免疫抑制治療を必要としている

Lopez-Olivo MA et al. *Eur J Cancer* 2024; 207: 1141-48
 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, p249, 2024
 Kennedy LC et al. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17: 750-757より作成
 ご監修 鈴木 重明先生



監修医からのコメント

irAE筋障害は、診断や治療等の対応に難渋することが多いirAEのひとつです¹⁾。筋障害を含む神経系のirAEには炎症性のphaseが一過性である²⁾等の特徴がありますが、これは軽症であることと同一ではなく、永続的な後遺症を残したり、致命的経過を辿る可能性もあるため、早期発見・早期介入が求められます。irAE筋障害は投与開始後早期に発現することが多いため、ICIの投与2回目までは特に注意しましょう。

早期発見には自覚症状のモニタリングも重要です。患者さんには、日常生活に支障が出る可能性とともに、洗髪時やドライヤー使用時に腕がだるくなりやすい、階段を続けてのぼれない、午後に眼瞼が下がってくる³⁾等、具体的な症状を説明しておきましょう。また、症状がみられた際には速やかに医師や看護師、薬剤師に報告するよう指導を徹底しましょう。なお、呼吸困難や喀痰を排出できない症状は最も重篤なクリーゼの徴候であるため⁴⁾、これらの症状には特に注意する必要があります。

1) 鈴木重明. *神経治療* 2022; 39: 658-661

2) Calabrese L et al. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 309-311

3) 一般社団法人 全国筋無力症友の会 重症筋無力症について. <https://www.mgnihon.org/重症筋無力症について/> (2025年9月閲覧)

4) 岡元るみ子 編. *がん化学療法副作用対策ハンドブック* 第4版, 羊土社, p321, 2025

症状・臨床所見

症状

筋障害を含む神経系のirAEの症状はしばしば非典型的であり、不正確又は不完全な診断につながる場合があります¹⁾。主な症状として、眼球運動障害、呼吸器症状、嚥下障害等の球麻痺症状、近位筋優位の筋力低下、筋痛等があり¹⁾、急速に増悪する可能性があります²⁾。

また、重症筋無力症や筋炎では共通した臨床症状や検査所見を呈することが知られています³⁾(**図1**)。

図1 重症筋無力症と筋炎の症状重複の概要

ICI投与中には、複数の神経疾患が重複することがあり、重症筋無力症と筋炎は重複することが多いとされています。臨床症状、検査所見も混在することがあり、重症筋無力症、筋炎を各々診断することが困難になる場合があります。



※ 陰性の場合もある
ChE-I: コリンエステラーゼ阻害薬

Morinobu Seki et al, Neurological disorders associated with immune checkpoint inhibitors: an association with autoantibodies, *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 71, 769-775, 2022, Springer Nature
Seki M et al. *Cancer Immunol Immunother* 2022; 71: 769-775
日本神経学会 監修. 重症筋無力症/ランパート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022, 南江堂, p114, 2022より作成



重症筋無力症

irAE重症筋無力症は、多くは全身倦怠感、易疲労感、食欲低下等の非特異的な症状に始まり、その後数日で急速に進行します⁴⁾。従来の重症筋無力症と比べ、構音障害、嚥下障害、顔面筋筋力低下、呼吸困難が高頻度で認められることが報告されており⁵⁾、日内変動を認めません⁶⁾。

ICIによる重症筋無力症の臨床症状^{3,7,8)} ※ 下線は筋炎との共通項です

- 眼瞼下垂 複視 筋力低下（顔面、四肢近位部） 球症状（嚥下障害、構音障害）
 呼吸困難 疲労 食欲不振 頸下がり（又は頸部の筋力低下） 等

筋炎

irAE筋炎では、眼瞼下垂、眼球運動障害（複視等）といった眼症状を認める症例が多く、一見すると重症筋無力症に類似した臨床症状を呈します⁶⁾。

ICIによる筋炎の臨床症状^{1,3,7,9)} ※ 下線は重症筋無力症との共通項です

- 眼瞼下垂 複視 筋力低下（四肢近位筋を中心とする） 球症状（嚥下障害、構音障害）
 呼吸困難 疲労 食欲不振 頸下がり 発熱 筋痛 等

横紋筋融解症^{*}

横紋筋融解症は、発現時には、筋痛・しびれ・腫脹が生じ、筋壊死の結果として脱力・赤褐色尿（ミオグロビン尿）が生じ、腎不全症状が加わると無尿・乏尿・浮腫が生じます¹⁰⁾。

薬剤性横紋筋融解症の臨床症状¹⁰⁾

- 筋力低下（近位筋が主体、全身や呼吸筋・嚥下筋の場合も） 疲労感
 筋痛（圧痛、把握痛） ミオグロビン尿（赤褐色尿） 等

^{*} 本項における横紋筋融解症は、薬剤性の横紋筋融解症をさし、原因薬剤はICIに限定したものではありません。

臨床所見

irAE筋障害の診断に際しては、血液検査、尿検査、画像検査、生理学的検査を行います。

血液検査^{2,6)}

irAE重症筋無力症では、大半がCK上昇を伴い、AChR抗体は陰性/陽性いずれの場合もあります。また、irAE筋炎では、筋炎特異的自己抗体が検出されないのが特徴的です。

重症筋無力症	検査項目	所見
	血清CK	上昇
	AChR抗体	陰性/陽性いずれの場合もある
	MuSK抗体	陰性
筋炎	検査項目	所見
	血清CK	著明な上昇
	自己抗体	筋炎特異的自己抗体は陰性

尿検査

irAE筋障害では複数の疾患を併発する可能性があるため、他のirAE筋障害発現時には横紋筋融解症の可能性を考慮し、ミオグロビン尿の有無を確認します²⁾。また、急性発現の横紋筋融解症の場合には、ミオグロビン尿は血清CK上昇に先立つ場合があります¹⁰⁾。

重症筋無力症のスクリーニング検査

重症筋無力症を疑った場合のスクリーニング検査としては、易疲労性試験、アイスパック試験、エドロホニウム（テンシロン）試験等があります¹¹⁾。重症筋無力症である場合は、眼瞼の易疲労性試験陽性、アイスパック試験陽性、エドロホニウム（テンシロン）試験陽性（陰性の場合もある）、反復刺激試験陽性、単線維筋電図検査でジッターの増大等の所見が認められますが、頻度は高くありません^{4,5)}。

画像検査・生理学的検査

irAE筋炎に対しては、筋電図や筋MRI、筋生検を考慮します²⁾。筋炎である場合は、MRIで炎症部位の高信号や浮腫、筋電図検査でミオパチー所見が認められます⁷⁾。

1) Johansen A et al. *Neurology* 2019; 92: 663-674
 2) 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, p71, p74, 2020
 3) Seki M et al. *Cancer Immunol Immunother* 2022; 71: 769-775
 4) 日本神経学会 監修. 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022, 南江堂, p21, p114, 2022
 5) Suzuki S et al. *Neurology* 2017; 89: 1127-1134
 6) 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, p71, 2023
 7) Schneider BJ et al. *J Clin Oncol* 2021; 39: 4073-4126
 8) 峯村信嘉 著. 免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病科医の視点から, 金芳堂, p267, 2022
 9) 関 守信. *神経治療* 2020; 37: 146-151
 10) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル【横紋筋融解症】: 平成18年11月
 11) 医療情報科学研究所 編. 病気がみえる vol.7 脳・神経 第2版, メディックメディア, p391-392, 2017



参考

ICIによる神経・筋疾患と自己抗体

自己抗体	神経免疫疾患	ICIによる神経・筋疾患
神経細胞膜分子に対する抗体	自己免疫性脳炎	陰性、まれに N-methyl-D-aspartate receptor 抗体、contactin-associated protein-like 2 抗体が陽性
神経細胞内分子に対する抗体	傍腫瘍神経症候群	40%、Ma2 抗体 > Hu 抗体
ガングリオシド抗体	ギラン・バレー症候群	陰性、まれに GM1 抗体、GM2 抗体、GalNAc-GD1a 抗体が陽性
神経・筋接合部蛋白に対する抗体	重症筋無力症	50%、アセチルコリン受容体抗体；筋特異的チロシンキナーゼ抗体は陰性
筋炎特異的自己抗体	炎症性筋疾患	陰性、まれに signal recognition particle 抗体、aminoacyl transfer RNA synthetase 抗体、transcriptional intermediary factor 1 γ 抗体が陽性
横紋筋抗体	胸腺腫関連重症筋無力症	75%、titin 抗体と Kv1.4 抗体（重症筋無力症 / 筋炎）

鈴木重明, 日内会誌 2022; 111: 1926-1930



監修医からのコメント

irAE筋障害では、数日の経過で重症化する例もあること（重症筋無力症の場合、クリーゼに陥る）、検査結果の確定に時間がかかったり、検査の施行自体が難しい場合もあること等を踏まえ、検査結果が出る前に治療開始を協議しなければならない状況が想定されます¹⁾。また、典型的な筋障害とirAE筋障害では、症状が異なることがあります。一例として、irAE重症筋無力症では、眼症状のみの発現に比べて全身型で発現する割合が高いこと²⁾、irAE筋炎では眼瞼下垂や複視といった眼症状及び顔面筋の筋力低下を高頻度に認め、重症筋無力症に症状が似通っている³⁾点等が挙げられます。

疲労や倦怠感等の症状に続いて急速な筋力低下が進行する場合があります³⁾、非特異的な症状であってもirAE筋障害を疑い、ICI投与開始後は、症状や臨床所見のモニタリングを徹底して早期発見につなげるようにしましょう。治療開始前には、自己免疫疾患の既往歴・併存の有無を確認し、必要に応じて神経内科専門医にコンサルトを行った上で、ICI投与の可否は慎重に検討してください。

1) 鈴木重明, 日内会誌 2022; 111: 1926-1930

2) 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, p71, p74-76, 2020

3) 峯村信嘉 著, 免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病科医の視点から, 金芳堂, p263, p267, 2022

鑑別

irAE筋障害の診断においては、感染、ビタミン欠乏、がんの転移・浸潤、傍腫瘍神経症候群等を除外する必要があります¹⁾。自己免疫疾患の既往がある場合は神経系irAEの発現リスクが上がる可能性があるため¹⁾、irAE筋障害を疑った場合は確認する必要があります。irAE筋障害における重症筋無力症と筋炎の鑑別は困難な場合が多く、鑑別よりもirAE重症筋無力症/筋炎として対応を急ぐ必要があります²⁾。

irAE筋障害と他の疾患との鑑別

鑑別として全身倦怠感、関節リウマチ、線維筋痛症、リウマチ性多発筋痛症等が挙げられますが、いずれもCK上昇を伴わない点が鑑別に有用です²⁾。

新規出現炎症所見（例；高熱+CRP高値）に際しては、irAE関節炎以上に対応を急ぐ病型（膠原病性irAEの範疇では筋炎、非膠原病性irAEでは心筋炎やサイトカイン放出症候群等、非irAE病態では感染症等）を鑑別の上位にあげる必要があります³⁾。

irAE筋障害の診断において除外すべき疾患等^{1,2)}

- 感染
- がんの転移・浸潤
- 全身倦怠感
- 代謝
- 他のがん治療の副作用
- 関節リウマチ
- 内分泌
- 傍腫瘍神経症候群
- 線維筋痛症
- ビタミン欠乏
- 他臓器 irAE
- リウマチ性多発筋痛症

重症筋無力症と筋炎の鑑別

irAE筋障害は重症筋無力症と筋炎の両者の臨床特徴を有することもあり、鑑別が難しい場合が多いため、irAE重症筋無力症/筋炎として対応するのが現実的です^{2,4)}。神経内科医あるいはリウマチ・膠原病内科医と協議の上、迅速な対応が必要です⁴⁾。



irAE重症筋無力症/筋炎[※]と他の炎症性筋疾患の鑑別

irAE重症筋無力症/筋炎では、シグナル認識粒子 (SRP) 抗体陽性筋炎 (SRP+ミオパチー)、アミノアシルtRNA合成酵素 (ARS) 抗体陽性筋炎 (ARS+ミオパチー) と比較し、眼症状 (複視、眼瞼下垂)、顔面筋・心臓・呼吸器病変が高率で認められる⁵⁾ことから、これらの症状がirAE重症筋無力症/筋炎と従来の炎症性筋疾患の鑑別に有用と考えられます。

※ 詳細はp4をご参照ください。

irAE重症筋無力症/筋炎と他の炎症性筋疾患との臨床像の比較^{5,6)}

筋症状	irAE重症筋無力症/筋炎 (n=19) n (%)	SRP+ミオパチー (n=68) n (%)	ARS+ミオパチー (n=51) n (%)	p値 irAE重症筋無力症/筋炎 vs. SRP+	p値 irAE重症筋無力症/筋炎 vs. ARS+
複視	13 (68)	0 (0)	0 (0)	<0.0001	<0.0001
眼瞼下垂	15 (79)	0 (0)	0 (0)	<0.0001	<0.0001
顔面筋	8 (42)	3 (4)	2 (4)	<0.0001	0.0002
球症状	10 (53)	46 (68)	15 (29)	0.2	0.07
四肢筋の筋力低下	13 (68)	68 (100)	51 (100)	<0.0001	<0.0001
重度の四肢筋力低下	7 (37)	43 (63)	14 (27)	0.04	0.6
頸筋の筋力低下	14 (74)	48 (71)	17 (33)	0.8	0.003
心臓病変	4 (21)	1 (1)	1 (2)	0.007	0.03
呼吸器病変	6 (32)	8 (12)	6 (12)	0.04	0.05
筋萎縮	2 (11)	46 (68)	15 (29)	<0.0001	0.0003
深部腱反射の減弱	5 (26)	31 (46)	8 (16)	0.3	0.3
筋痛	16 (84)	27 (40)	15 (29)	0.002	0.0001

【目的】

炎症性ミオパチーの統合診断プロジェクトにおいて、臨床的及び組織学的特徴とRNA免疫沈降法により検出された自己抗体との相関を明らかにする。

【方法】

2010年10月から2013年3月の間に、348例の患者が炎症性ミオパチーの統合診断プロジェクトに紹介された。参加基準は以下の通りである。

- (i) 16歳以上で炎症性ミオパチーを発現した
- (ii) 筋生検及び完全な臨床情報を伴う血清の提供が可能であった
- (iii) 筋電図及び/又は筋MRIによって客観的に認められた四肢筋力低下を示した
- (iv) 包括的な組織学的検査によって特異性炎症性ミオパチーと診断された

うち、筋ジストロフィー (肢帯・顔面肩甲上腕・デュシェンヌ型保有者)、デイスファールノパチー、GNEミオパチー、神経原性筋萎縮症、臨床的筋無症候性皮膚筋炎、頸下がり症候群、糖尿病、ミトコンドリアミオパチー、感染性筋炎、筋サルコイドーシス、横紋筋融解症、薬剤性ミオパチーを除外した特異性炎症性ミオパチー患者207例を対象とした。

RNA免疫沈降法で検出された自己抗体の有無によりSRP抗体、ARS抗体等のサブグループに分け、臨床的、組織学的所見を検討した。2群間の相対頻度の比較は、2×2表のカイ二乗検定又はFisherの両側正確確率検定を用いて有意性を検定した。連続変数はMann-WhitneyのU検定を用いて比較し、 $p < 0.05$ の値を有意とみなした。

【リミテーション】

①筋生検部位は各医師が筋MRIと針筋電図を用いて慎重に選択したが、サンプリングバイアスの可能性がある。②初回検査のみで臨床情報を収集した。③厳密な組織学的基準を用いたため、非特異的筋炎が最も頻度が高かった。

- 1) 岡元るみ子 編. がん化学療法副作用対策ハンドブック 第4版, 羊土社, p318, 2025
- 2) 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, p70-72, p76-78, 2020
- 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, p248-250, 2024
- 4) 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, p71-72, 2023
- 5) 峯村信嘉 著. 免疫関連有害事象irAEMAマネジメント 膠原病科医の視点から, 金芳堂, p262-263, 2022
- 6) Suzuki S et al. *J Neuroimmunol* 2014; 274: 202-208



参考

神経学的irAE発見・管理のためのポイント

ICI治療に関連して生じる神経学的irAEは、筋炎及び重症筋無力症から、炎症性脱髄性多発神経障害、CNSの肉芽腫性炎症、多巣性CNS脱髄、髄膜炎、脊髄炎及び脳症まで様々です¹⁾。

症状は？	<ul style="list-style-type: none"> ● 四肢筋力低下 ● 歩行障害 ● 痛み（他の理由では説明できない痛み） ● 視力障害（及び特記事項のない眼科検査） ● 発熱 ● 疲労 	等
部位は？	<ul style="list-style-type: none"> ● 肩、腕、手 ● 下肢近位筋 ● 筋肉（筋肉痛を示す箇所） ● 四肢 ● 腰 ● 前頭部（頭痛を示す箇所） 	等
臨床検査の検討	<ul style="list-style-type: none"> ● 血清CK ● 画像検査（頭部、脊髄、筋MRI、造影MRI等） ● 自己抗体 ● 髄液 ● 筋電図、脳波 	等

Bolz S et al. *eNeurologicalSci* 2021; 22: 100324

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, p241, 2024 より作成



監修医からのコメント

irAE筋障害の診断においては、自己免疫疾患の既往やCK値を確認し、他の疾患を除外する必要があります^{1,2)}。重症筋無力症と筋炎の鑑別は必須ではなく、irAE重症筋無力症/筋炎[※]として迅速に対応することが重要です¹⁾。irAE重症筋無力症/筋炎の早期発見には、従来の炎症性筋疾患よりも高率で認められる眼症状、顔面筋・心臓・呼吸器病変の確認が有用です³⁾。

irAEにおける神経筋疾患では、筋肉を冒すという点以外は本来異なる病態である重症筋無力症 (myasthenia gravis)、筋炎 (myositis)、心筋炎 (myocarditis) の3つの病態の頭文字をとって“3M”と呼ばれ、同時に出現するケースも存在します³⁾。3M病態の1つでも認められた際には、3病態すべてを想定した検索を行うことが求められます³⁾。

※ 詳細はp4をご参照ください。

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, p74, 2020

2) 岡元るみ子 編. がん化学療法副作用対策ハンドブック 第4版, 羊土社, p318, 2025

3) 峯村信嘉 著. 免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病科医の視点から, 金芳堂, p262-263, p270, 2022

筋障害のコンサルト



キイトルーダ®の臨床試験時に規定されていた対処法として、重症筋無力症では末梢性運動ニューロパチーのGrade 2時点で、筋炎では筋炎のGrade 2時点で、神経内科専門医への相談を検討します。ICIによる筋障害は診断に難渋することも多く、神経内科医との協力体制を整えておくことで¹⁾、コンサルトが円滑かつ適切に行われ、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 重症筋無力症への対処法

末梢性運動ニューロパチーの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	● 休業なし。	-	● 検査値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	● 休業する ^{*1} 。	● 神経内科専門医への相談を検討する。 ● 抗コリンエステラーゼ剤の投与を検討する。 ● 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） ^{*2,3} 。	● 症状の推移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療法を開始し、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 高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；補助具を要する	● 本剤の投与を中止する。		
Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する			

※1: 副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する。
 ※2: 副腎皮質ホルモン剤による初期増悪に注意すること。
 ※3: 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。重症度に応じて、IVIG（免疫グロブリン静注）又は血漿交換を検討する[Schneider BJ, et al.: *J Clin Oncol*. 39: 4073, 2021]。[キイトルーダ®投与後に発現した重症筋無力症に対する免疫グロブリン製剤の有効性は確立されていません。承認されている効能又は効果は各製品によって異なるため、各電子添文をご参照ください。]また、呼吸困難がある場合は、必要に応じて挿管を検討する。

参照 筋炎への対処法

筋炎のGrade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 軽度の疼痛	● 休業なし。	● 対症療法を実施する。	● 検査値や症状の推移を注意深く観察する。
Grade 2 筋力低下を伴う中等度の疼痛；身の回り以外の日常生活動作の制限	● 休業する ^{*1} 。	● 神経内科専門医への相談を検討する。 ● 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）。	● 症状の推移を注意深く観察する。 ● Grade 1以下まで回復した場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。必要に応じて日和見感染予防を行う。
Grade 3 高度の筋力低下を伴う疼痛；身の回りの日常生活動作の制限	● 休業する ^{*1} 。 ● 再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。		
Grade 4 -	● 本剤の投与を中止する。		

※1: 副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算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。

対処法については、最新の適正使用ガイドを以下よりご確認ください。

キイトルーダ®適正使用ガイド

<https://www.msdcconnect.jp/products/keytruda/properuse/properuse-guide/>



緊急の対応を要する症状²⁾

ギラン・バレー症候群
重症筋無力症
血管炎症候群に合致する疼痛、しびれ、非対称性筋力低下

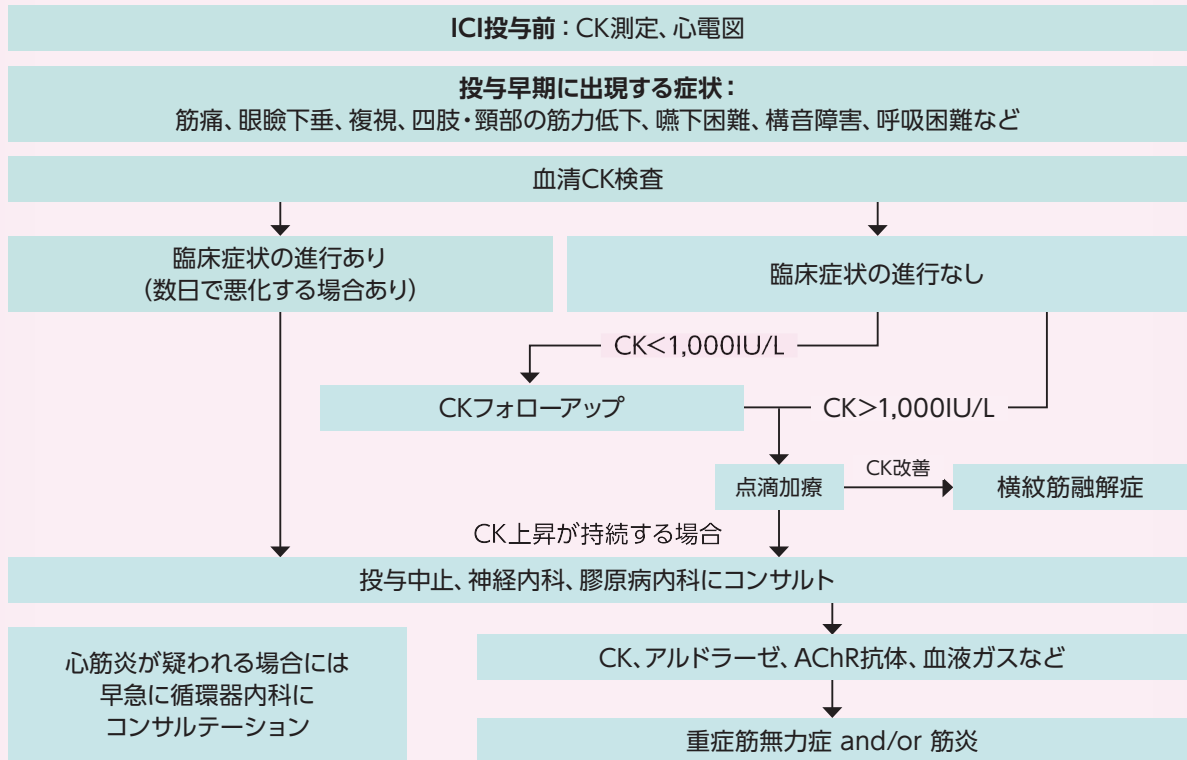
1) 鈴木重明. 日内会誌 2022; 111: 1926-1930

2) Care Step Pathway Tools for Immune-Related Adverse Event Assessment and Management. *J Adv Pract Oncol* 2019; 10 (Suppl 1): 92

参考

CKが高値である場合の鑑別の一例

無症候で血清CK上昇だけが認められる場合には、まず横紋筋融解症を疑い点滴加療^{*}を行います。治療で血清CKの改善が乏しい場合には筋炎の可能性を考慮します¹⁾。



^{*} 横紋筋融解症に対する治療では、利尿の確保・積極的輸液（生理食塩液やリンゲル液の点滴）、尿のアルカリ化（炭酸水素ナトリウムの点滴）等が主体となります²⁾。

- 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, p76-77, 2020より改変
2) 清水敬樹 編, ICU実践ハンドブック改訂版 病態ごとの治療・管理の進め方, 羊土社, p389, 2019



監修医からのコメント

irAE重症筋無力症が発現した際は、Grade 2以上の場合には抗コリンエステラーゼ剤の投与を検討し、副腎皮質ホルモン剤を投与します。irAE筋炎が発現した際は、Grade 1であれば対症療法を行い、Grade 2以上であれば速やかに副腎皮質ホルモン剤を投与します。ICIの投与に関してはGrade 2であれば休薬、Grade 3以上ではirAE重症筋無力症では投与を中止、irAE筋炎では基本的に休薬、再発性の場合には投与を中止します。ICIの適切な使用、irAE筋障害発現時に適切に対応するためには、神経内科専門医との連携が重要です。自己免疫疾患の既往、血清CK高値の患者であれば治療開始前にコンサルトの上で投与の可否を検討し、治療開始後はGrade 2以上の重症筋無力症・筋炎が発現した際は（急速に進行するため、Grade 1でも必要に応じて）早めにコンサルトしましょう。

ICI投与中に血清CKの上昇が認められた場合は、症状の有無に応じて必要な対応を速やかに行いましょう。



CHECK LIST

筋障害（重症筋無力症・筋炎・横紋筋融解症）に関するチェックリスト

ICI治療開始前

- 自己免疫疾患の既往歴・併存の有無の確認
- 全身の神経学的所見の確認
- 呼吸機能検査による肺活量の測定、動脈血液ガスの測定
- 頭部MRIあるいは頭部CTによる転移巣を含めた脳実質病変の確認
- 薬剤投与歴、使用中の薬剤の確認
- ICI治療開始前の血清保存

POINT

- 全身の神経学的所見の確認は、脳神経内科医によることが望ましい
- 呼吸機能や画像所見を確認しておくことで、irAE発現時に比較することが可能
- ICI使用により潜在的に存在していた傍腫瘍症候群が顕在化する場合がある

ICI治療中

症状や血液・尿検査等から筋障害が疑われる場合は追加の検査を実施し、神経内科専門医にコンサルト

- 定期的な意識状態、呼吸状態のモニタリング
- 定期的な神経学的所見の確認

POINT

- 神経学的所見の確認は、患者自身からの訴えがなくても行うことが望ましい
- 呼吸機能低下は生命予後に直結する病態であり、特に留意する



CHECK LIST

筋障害（重症筋無力症・筋炎・横紋筋融解症）に関するチェックリスト

筋障害発現時

Grade 2以上の筋障害が認められた場合は速やかに神経内科専門医にコンサルト

- 神経学的所見を確認、ICI治療開始前と比較
- 神経学的所見の変化から、局在診断
- 画像検査（頭部、脊髄、筋MRI、中枢神経の場合は造影も考慮）
- 血清CKや自己抗体等の血液、髄液、筋電図、脳波等の検査を実施
- 所見、病歴、検査所見を元に、irAE以外の病因がないか慎重に検討する

POINT

- 神経系のirAEはあらゆる部位に発現する可能性があるため、新たに生じた神経学的所見から病変の局在診断を実施する
- 除外診断が基本であり、感染、代謝・内分泌疾患、ビタミン欠乏、がんの転移・浸潤、傍腫瘍症候群等との鑑別を要する

※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, p240-241, p248-250, 2024より改変作成

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 (注意一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
- ** 局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法
 - 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]

5.14 「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。[17.1.23参照]

** (局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法)

** 5.15 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。[17.1.23参照]

** 5.16 臨床試験に組み入れられた患者の病期及び病理組織型等について、「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。[17.1.23参照]

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.17 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> [17.1.25参照]

5.18 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〉

5.19 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>

5.20 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〉

5.21 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>
[17.1.27参照]

〈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〉

5.22 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。[17.1.28参照]

〈進行・再発の子宮体癌〉

5.23 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。
5.24 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。[17.1.29、17.1.30参照]

〈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)〉

5.25 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>
5.26 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。
5.27 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。
5.28 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。[17.1.31参照]

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

5.29 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。[17.1.32参照]

〈局所進行子宮頸癌〉

5.31 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。[17.1.33参照]

5.32 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〉
5.33 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。[17.1.34、17.1.35参照]

〈治療不能な進行・再発の胃癌〉

5.34 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。
5.35 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。
5.35.1 HER2陰性の治療不能な進行・再発の胃癌に対して本剤を投与する場合には、CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.36参照]

5.35.2 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>
[17.1.37参照]

〈治療不能な胆道癌〉

5.36 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〉

5.37 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。

**〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉

** 術前補助療法では、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、放射線療法又はシスプラチンを用いた化学放射線療法との併用において、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2回まで、術後補助療法は15回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は1回まで、術後補助療法は8回までとする。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

フルオ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]

**〈局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法〉

** 7.6 本剤と併用する放射線療法又は化学放射線療法は、「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。[17.1.23参照]

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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。[17.1.19、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〉

7.8 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]

〈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〉

7.9 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。[17.1.28参照]

〈進行・再発の子宮体癌〉

7.10 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。[17.1.29、17.1.30参照]

7.11 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〉

7.12 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選択すること。[17.1.32参照]

〈治療不能な進行・再発の胃癌〉

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、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。[17.1.36、17.1.37参照]

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

7.14 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。[17.1.39、17.1.40参照]

7.15 カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムと併用する場合、通常、成人には、3週間間隔で、カルボプラチンは1回AUC 5~6mg・min/mL相当量を30分以上かけて点滴静注し、ペメトレキセドナトリウムは1回500mg/m²を10分間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。

〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)、腎細胞癌における術後補助療法、治癒切除不能な進行・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)〉

7.16 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〉

7.17 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。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。 12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> AST若しくはALTが基準値上限の3~5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍に増加した場合 腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合 	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。 12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから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業する。

Gradel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。

- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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 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]
- 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]
- 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か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

末梢性ニューロパチー(5.5%)、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、AI-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(17.4%)、肝炎(1.2%)、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(14.3%)、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%)、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レ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

免疫性血小板減少症(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(3.3%)

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、口内乾燥、腹痛、消化不良、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	嚥下障害、腹部膨満、口腔内痛、胃炎、口腔内潰瘍形成、鼓腸
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	口腔カンジダ症、結膜炎、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

	10%以上	1~10%未満	1%未満
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、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、発声障害、鼻出血、しゃっくり	口腔咽頭痛、肺炎塞症、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、放射線皮膚損傷、ざ瘡様皮膚炎、尋常性白斑、皮膚炎、湿疹	皮膚色素過剰、そう痒性皮疹、斑状皮疹、じん麻疹、丘疹性皮疹、爪変色、乾癬、皮膚剥脱、皮膚病変、多汗症、皮膚色素減少、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注意ください。

** 2026年2月改訂(第26版、効能変更、用法及び用量変更)
* 2025年7月改訂(第25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

https://www.msdd.co.jp/

2026年3月作成
KEY25PH0177