



irAE

メディカルスタッフのための Care Support Book

監修

国立がん研究センター中央病院
呼吸器内科 科長
後藤 悌 先生

日本看護協会 神戸研修センター
がん薬物療法看護認定看護師教育課程 主任教員
菅野 かおり 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

はじめに

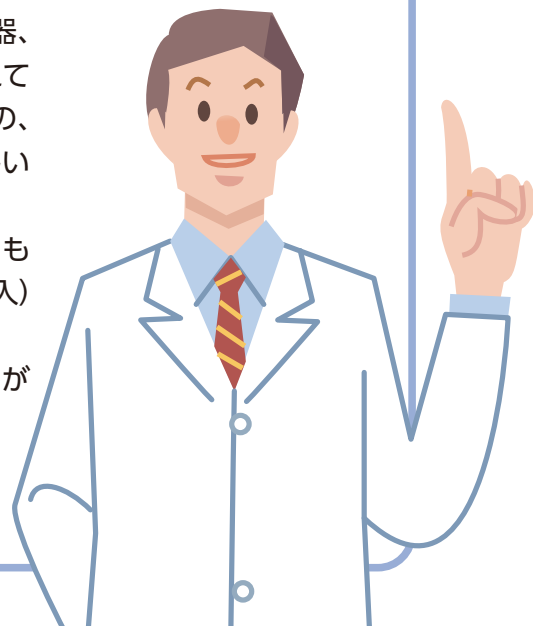
キイトルーダ®(ペムブロリズマブ)は、免疫チェックポイント阻害薬に分類される薬剤の一つです。この種の薬剤は、がんに対する免疫応答を高める一方で、免疫の調整機構が正常に機能しなくなることにより、自己免疫疾患や炎症性疾患に類似した多様な副作用を引き起こすことがあります。これらの免疫に関連した副作用は「免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE)」と呼ばれます。irAEは皮膚、消化器、肝臓、肺、内分泌系など、全身の多様な臓器に発現しうることが知られています。通常は投与開始から1ヵ月以内に発症することが多いものの、長期間経過した後に突然出現することもあり、発症時期の予測が難しい点が課題です。

さらに、irAEが重篤化した場合には、致命的な転帰をたどることも報告されています。そのため、irAEの早期発見と迅速な対応(治療介入)は、患者さんの安全確保の観点から極めて重要です。

そのためには、看護師や薬剤師などメディカルスタッフのサポートが不可欠であり、この冊子が一助になれば幸いです。

監修：国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 科長

後藤 悌 先生



キイトルーダ®は、単剤療法だけでなく、他の抗がん薬と組み合わせた併用療法においても使用されています。副作用は多岐にわたり、重篤化したり致死的になるirAEも発現する可能性があります。そのため、患者さん自身が病気や治療を理解し、セルフモニタリングやセルフケアを実施いただくことが不可欠となり、看護師による指導や介入がますます重要となっています。

看護師は、患者さんの身体的・心理的苦痛を少しでも軽減し、希望する治療が継続できるよう支援することが大切です。また、電話相談や外来で対応にあたることが多い看護師は、irAEの早期発見に大きな役割を担っているといえるでしょう。irAEは、発見が遅れることで重篤化したり死に至るケースもあるため、irAEに関する知識を持つとともに、患者さんやご家族へ症状の説明を行ったり、患者さんの体調や症状の変化を注意深く観察することが大切です。本資料を通して確認や観察のポイントを理解し、看護計画の立案や患者支援など、臨床での看護に生かしていきましょう。

監修：日本看護協会 神戸研修センター

がん薬物療法看護認定看護師教育課程 主任教員

菅野 かおり 先生



目次

免疫チェックポイント阻害薬とは	4
がんが免疫機能にブレーキをかける仕組みとキイトルーダ®の作用機序	5
キイトルーダ®のレジメナー覧	6
キイトルーダ®の適応がん種一覧	10
投与方法、投与スケジュール	11
irAEとは	13
致死的なirAEとその発現状況(海外データ)	14
irAEに対する管理について	15
CTCAEについて	16
irAEについて	18
皮膚障害	18
肺障害	22
肝・胆・膵障害	26
胃腸障害(下痢、大腸炎)	30
腎障害	33
神経・筋・関節障害	36
1型糖尿病	40
下垂体機能低下症・副腎皮質機能低下症・甲状腺機能異常症	44
眼障害	51
サイトカイン放出症候群	54
インフュージョンリアクション	56
心筋炎を含む心血管障害	59

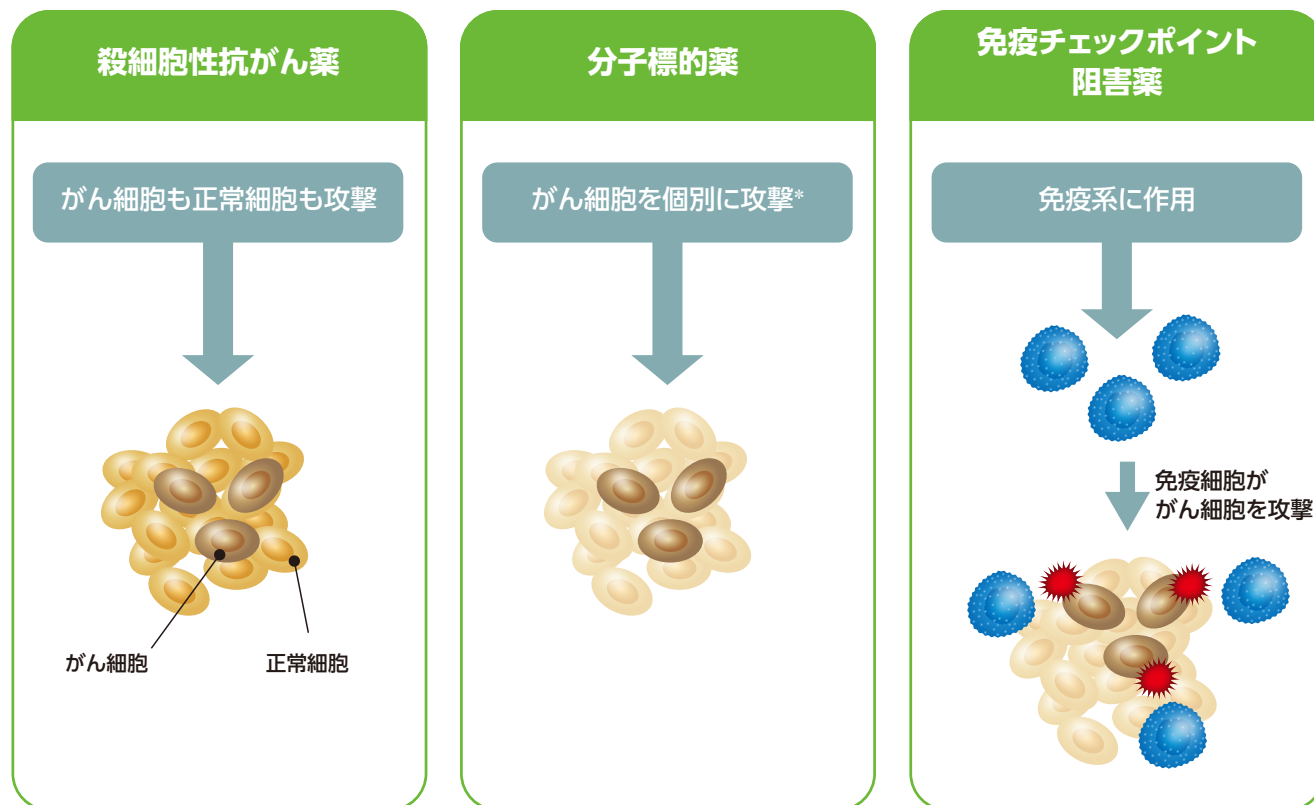
免疫チェックポイント阻害薬とは

がんの主な薬物療法には化学療法、分子標的療法があり、その他の薬物療法として免疫療法が研究されてきました¹⁾。そのような中で開発されたのが免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) です。

免疫チェックポイント阻害薬は、免疫細胞を活性化し、がん細胞を攻撃させる治療薬です²⁾。

■ 殺細胞性抗がん薬、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬の違い

(イメージ)



*分子標的薬は、がんの発生にかかわる異常な分子やがんに特異的に発現している表面抗原を標的とする治療薬

2,3)より作図

1)がん情報サービス. 診断と治療
免疫療法 (https://ganjoho.jp/public/dia_tre/treatment/immunotherapy/index.html) (2022年11月時点)

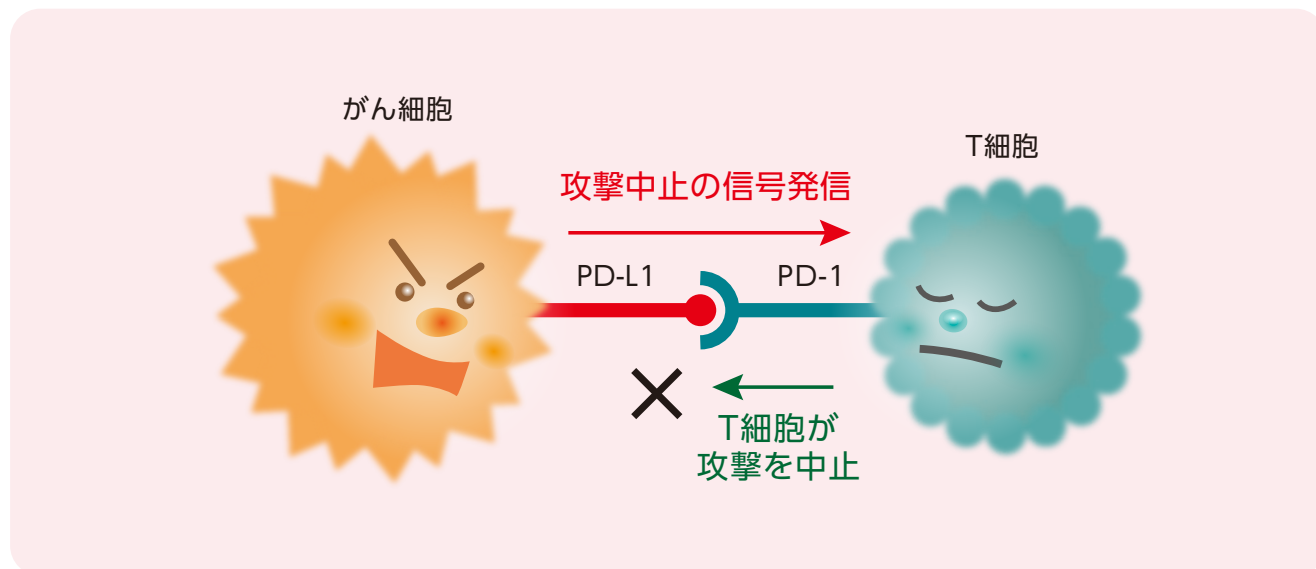
2)Pardoll DM. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-264

3)小林一彦 他. 日本呼吸器学会雑誌 2004; 42: 371-377

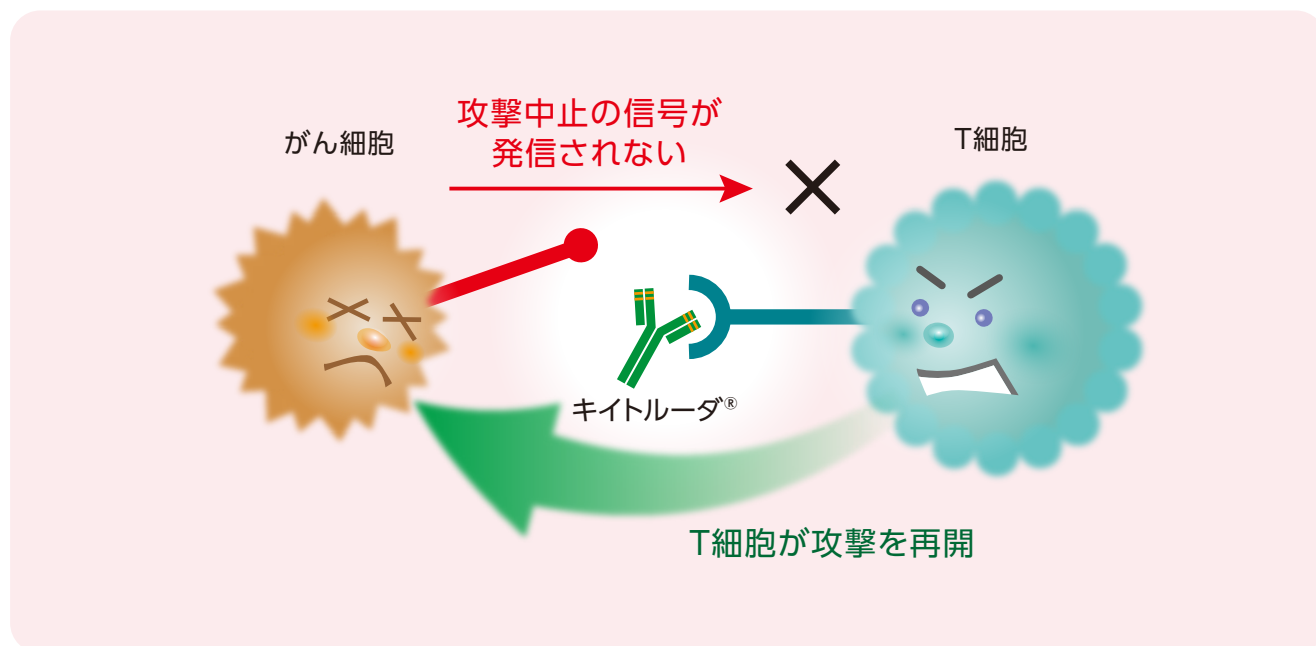
がんが免疫機能にブレーキをかける仕組みとキイトルーダ®の作用機序

ウイルスや細菌などの異物に対する防御反応である免疫は、がん細胞に対してもはたらきかけます。最近、がん細胞は自身が増殖するために、免疫の一員であるT細胞に攻撃のブレーキをかける信号を送ることがわかってきました。つまり、がん細胞は免疫の機能にブレーキをかける仕組みを使って、T細胞の攻撃から逃れているのです。

ブレーキをかける信号は、がん細胞表面にあるPD-L1というたんぱく質がT細胞表面のPD-1というたんぱく質と結合することにより発信されます。



キイトルーダ®は「抗PD-1抗体」とよばれる免疫チェックポイント阻害薬で、T細胞のPD-1に結合することにより、がん細胞からT細胞に送られているブレーキをかける信号を遮断します。その結果、T細胞が活性化され、抗がん作用が発揮されと考えられています。



キイトルーダ®のレジメナー覧

適応	方法	対象
 悪性黒色腫	単剤	術後補助療法
	単剤	根治切除不能
 頭頸部癌^a	単剤	化学療法未治療
	併用	化学療法未治療
 非小細胞肺癌^b	単剤	化学療法未治療／PD-L1高発現(TPS ^{※1} ≥50%)
		化学療法未治療／PD-L1陽性(TPS≥1%)
		化学療法既治療／PD-L1陽性(TPS≥1%)
	併用	術前・術後補助療法
		化学療法未治療／非扁平上皮癌
 悪性胸膜中皮腫^c	併用	化学療法未治療
		化学療法未治療／扁平上皮癌
 トリプルネガティブ乳癌^d	併用	術前・術後薬物療法
		化学療法未治療 CPS≥10集団
 食道癌^e	単剤	化学療法既治療 CPS ^{※2} ≥10かつ扁平上皮癌集団
	併用	化学療法未治療
 MSI-High結腸・直腸癌^f	単剤	化学療法未治療
 胃癌^g	併用	化学療法未治療 HER2陰性
		化学療法未治療 HER2陽性

※1 TPS: Tumor Proportion Score ※2 CPS: Combined Positive Score

a 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、b 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、および、非小細胞肺癌における術前・術後補助療法、c 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、d 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、および、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、e 根治切除不能な進行・再発の食道癌、f 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、g 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

レジメン

キイトルーダ® 単独で投与 (投与期間は12ヵ月間まで)

キイトルーダ®

キイトルーダ®

- ・キイトルーダ®+5-FU+シスプラチン
- ・キイトルーダ®+5-FU+カルボプラチン

キイトルーダ®

キイトルーダ®

キイトルーダ®

- ・術前補助療法：キイトルーダ®と化学療法を併用 (3週間間隔投与の場合4サイクルまで、6週間間隔投与の場合2サイクルまで)
 扁平上皮非小細胞肺癌：キイトルーダ®+ゲムシタビン+シスプラチン
 非扁平上皮非小細胞肺癌：キイトルーダ®+ペメトレキセドナトリウム水和物+シスプラチン
- ・術後補助療法：キイトルーダ® 単独で投与 (3週間間隔投与の場合13サイクルまで、6週間間隔投与の場合7サイクルまで)
- ・キイトルーダ®+ペメトレキセドナトリウム水和物+シスプラチン
- ・キイトルーダ®+ペメトレキセドナトリウム水和物+カルボプラチン
- ・キイトルーダ®+カルボプラチン+パクリタキセル
- ・キイトルーダ®+カルボプラチン+nab-パクリタキセル

- ・キイトルーダ®+ペメトレキセドナトリウム+シスプラチン
- ・キイトルーダ®+ペメトレキセドナトリウム+カルボプラチン

- ・術前薬物療法：キイトルーダ®と化学療法を併用 (3週間間隔投与の場合8サイクルまで、6週間間隔投与の場合4サイクルまで)
- ・術後薬物療法：キイトルーダ® 単独で投与 (3週間間隔投与の場合9サイクルまで、6週間間隔投与の場合5サイクルまで)
- ・キイトルーダ®+ゲムシタビン+カルボプラチン
- ・キイトルーダ®+パクリタキセル
- ・キイトルーダ®+nab-パクリタキセル

キイトルーダ®

キイトルーダ®+シスプラチン+5-FU

キイトルーダ®

- ・キイトルーダ®+シスプラチン+5-FU
- ・キイトルーダ®+オキサリプラチン+カペシタビン
- ・キイトルーダ®+トラスツズマブ+シスプラチン+5-FU
- ・キイトルーダ®+トラスツズマブ+オキサリプラチン+カペシタビン

キイトルーダ®のレジメニー覧(つづき)

適応	方法	対象
 胆道癌 ^h	併用	化学療法未治療
 尿路上皮癌 ⁱ	単剤	化学療法未治療(プラチナ製剤を含む化学療法に不適格な患者)
		化学療法既治療
 腎細胞癌 ^j	併用	化学療法未治療
	単剤	術後補助療法
		化学療法未治療
 子宮体癌 ^k	併用	化学療法未治療
		化学療法既治療
 子宮頸癌 ^l	併用	未治療
		化学療法未治療
 古典的ホジキンリンパ腫 ^m	単剤	再発/難治
 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 ⁿ	単剤	再発/難治
 MSI-High固形癌 ^o	単剤	化学療法既治療(結腸・直腸癌以外)
 TMB-High固形癌 ^p	単剤	化学療法既治療

h 治療切除不能な胆道癌、i 根治切除不能な尿路上皮癌、j 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、および、腎細胞癌における術後補助療法、k 進行・再発の子宮体癌、l 進行又は再発の子宮頸癌、および、局所進行子宮頸癌、m 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、n 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、o 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)、p 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)

レジメン

キイトルーダ[®]+ゲムシタビン+シスプラチン

キイトルーダ[®]

キイトルーダ[®]

キイトルーダ[®]+エンホルツマブ ベドチン

キイトルーダ[®]単独で投与(3週間間隔投与又は6週間間隔投与で、投与期間は12ヵ月間まで)

キイトルーダ[®]+アキシチニブ

キイトルーダ[®]+レンバチニブ

キイトルーダ[®]+パクリタキセル+カルボプラチン

キイトルーダ[®]+レンバチニブ

キイトルーダ[®]+シスプラチン+放射線療法

- キイトルーダ[®]+パクリタキセル+シスプラチン±ベバシズマブ
- キイトルーダ[®]+パクリタキセル+カルボプラチン±ベバシズマブ



キイトルーダ[®]

キイトルーダ[®]

キイトルーダ[®]

キイトルーダ[®]

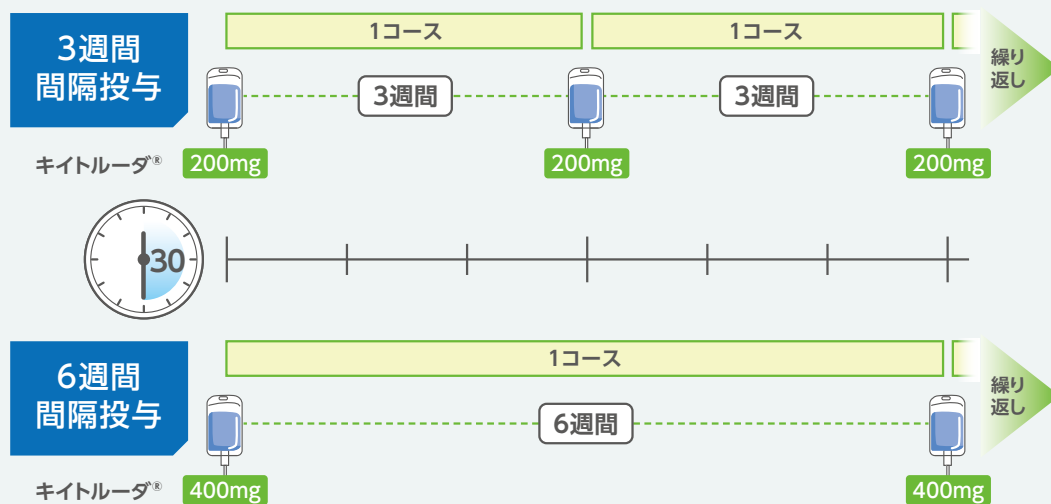
キイトルーダ®の適応がん種一覧

2016 2016.9 承認		2016.9 悪性黒色腫*1		2016.12 非小細胞肺癌*2
2017 2017.2 発売		2017.11 古典的ホジキンリンパ腫*3		2017.12 尿路上皮癌*4 (二次治療)
2018		2018.12 悪性黒色腫 (完全切除後のⅢ期の術後補助療法への適応拡大) 用法 及び用量が1回2mg/kg (体重) から1回200mgに変更		2018.12 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (化学療法との併用療法への適応拡大)
2019		2018.12 MSI-High固形癌*5		2019.12 腎細胞癌*6 (他剤との併用療法)
2020		2019.12 頭頸部癌*7 (単剤又は化学療法との併用療法)		2020.8 食道扁平上皮癌*8
2021		2020.8 単剤/併用にかかわらずすべての 適応症に対して400mg6週間間隔投与		2021.8 MSI-High結腸・直腸癌*9
		2021.8 トリプルネガティブ乳癌*10 (化学療法との併用療法)		2021.11 食道癌*11 (化学療法との併用療法への適応拡大)
2022		2021.12 子宮体癌*12 (レンビマ®との併用療法 化学療法既治療)		2022.2 腎細胞癌*14 (レンビマ®との併用療法への適応拡大)
		2022.2 TMB-High固形癌*13		2022.9 トリプルネガティブ乳癌に おける術前・術後薬物療法*15 (化学療法との併用療法/単剤療法)
		2022.8 腎細胞癌における 術後補助療法		2023.6 原発性縦隔大細胞型B細胞 リンパ腫*17
		2022.9 子宮頸癌*16 (他剤との併用療法)		2024.5 胆道癌*19 (化学療法との併用療法)
2023				
2024		2024.5 HER2陰性胃癌*18 (化学療法との併用療法)		
		2024.8 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法 (化学療法との併用療法/単剤療法)		
		2024.9 尿路上皮癌*20 (一次治療への適応拡大 他剤との併用療法/単剤療法*) ※プラチナ製剤を含む化学療法に不適格な患者		
		2024.11 子宮頸癌*21 (同時化学放射線療法との併用)		
		2024.12 子宮体癌*22 (化学療法との併用療法 化学療法未治療)		
2025		2025.5 HER2陽性胃癌*18, † (化学療法との併用療法) † PD-L1陽性 (CPS≥1) の場合		2025.5 悪性胸膜中皮腫*23 (化学療法との併用療法)

- *1 根治切除不能な悪性黒色腫
- *2 PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
- *3 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
- *4 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
- *5 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)
- *6 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- *7 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
- *8 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
- *9 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
- *10 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
- *11 根治切除不能な進行・再発の食道癌
- *12 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌
- *13 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)
- *14 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- *15 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
- *16 進行又は再発の子宮頸癌
- *17 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
- *18 治療切除不能な進行・再発の胃癌
- *19 治療切除不能な胆道癌
- *20 根治切除不能な尿路上皮癌
- *21 局所進行子宮頸癌
- *22 進行・再発の子宮体癌
- *23 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

投与方法、投与スケジュール

キイトルーダ®の投与方法には、200mg 3週間間隔または400mg 6週間間隔という選択肢があります。患者さんの病状や生活に応じて、投与回数、受診・通院頻度を調整することが可能です。



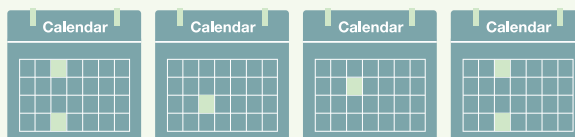
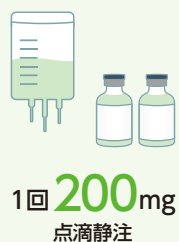
※400mg 6週間間隔から200mg 3週間間隔への切り替えも可能です。

投与に関する注意

- 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2~5 μ m)を使用してください。
- 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を同時に投与しないでください。

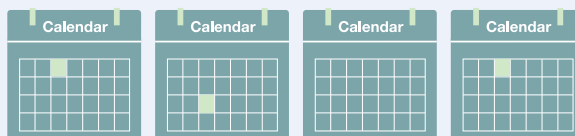
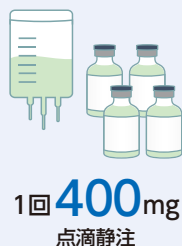
400mg 6週間間隔投与では200mg 3週間間隔投与と比べ、点滴回数は半分となり、キイトルーダ®の投与がない月が生じます。

200mg 3週間間隔投与



年間投与回数 約**16~18**回/年

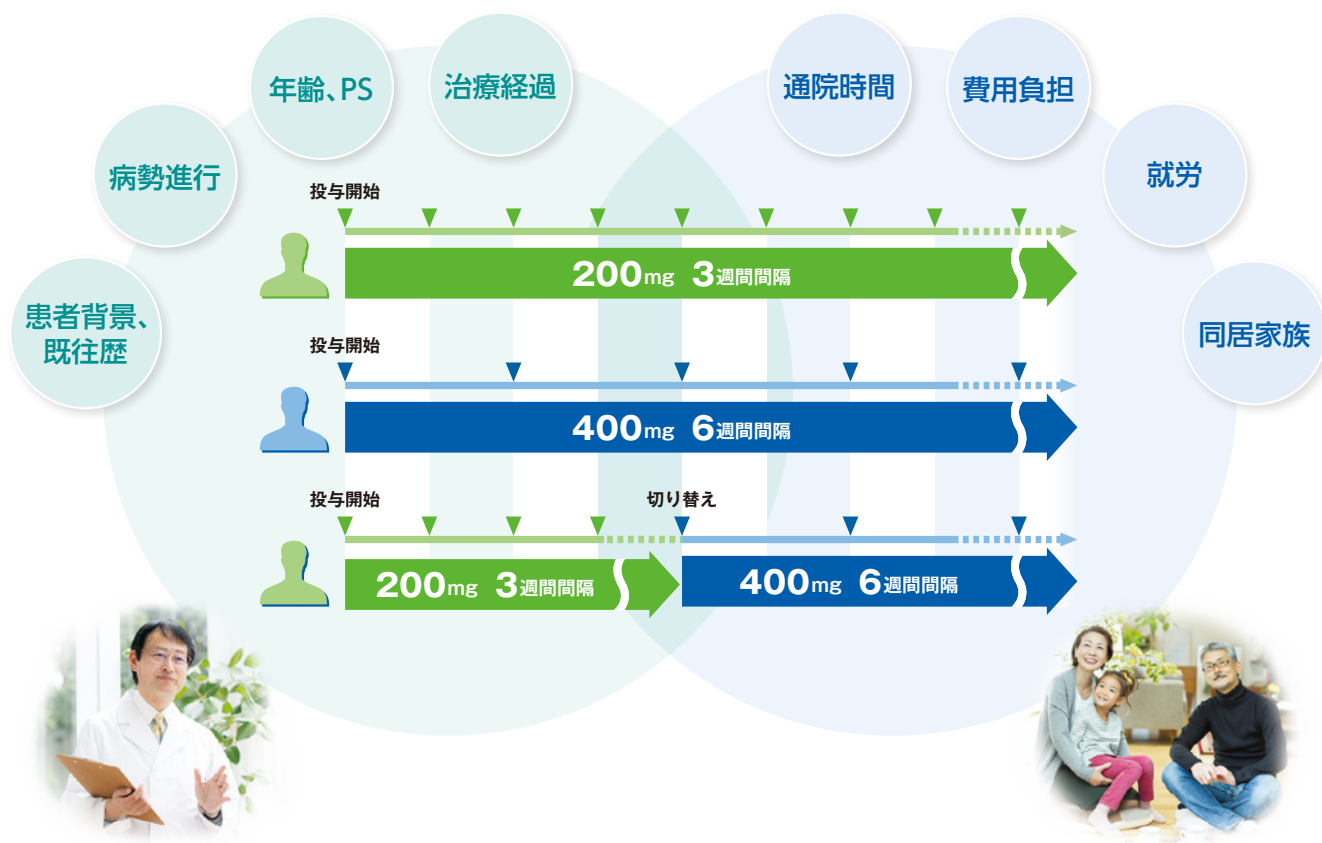
400mg 6週間間隔投与



年間投与回数 約**8~9**回/年

※3週間、または6週間間隔にて1年間程度投与継続した場合のおよその回数

キイトルーダ®は、患者さんの病状や生活に合わせて治療間隔を選択できます。



※400mg 6週間間隔から200mg 3週間間隔への切り替えも可能です。

投与間隔によって薬の有効性や副作用の頻度・程度に差が生じるのではないかとという点は、関心を集めるところです。キイトルーダ®の400mg 6週間間隔投与は、「モデリング&シミュレーション」という手法を用いて有効性と安全性の検討が行われ、これに基づき承認されました。モデリング&シミュレーションとは、臨床データをもとに薬物動態モデルを構築し、シミュレーションによって至適用量(安全性と有効性のバランスを踏まえて最大限の治療効果が期待できる用量)を検討する手法です。この解析により、有効性および副作用の発現状況について、従来の200mgを3週間間隔で投与する方法と比較して明確な差は認められないと予測されました。

高額な医療費による負担を軽くするため、医療機関や薬局の窓口でご自身が支払う医療費が定められた上限額(自己負担限度額)を超えた場合、その超えた分の支給を受けられる高額療養費制度が設けられています。キイトルーダ®による治療を受けている患者さん向けに、「高額療養費制度」について、できるだけわかりやすく解説している冊子を用意しております。ぜひご利用ください。

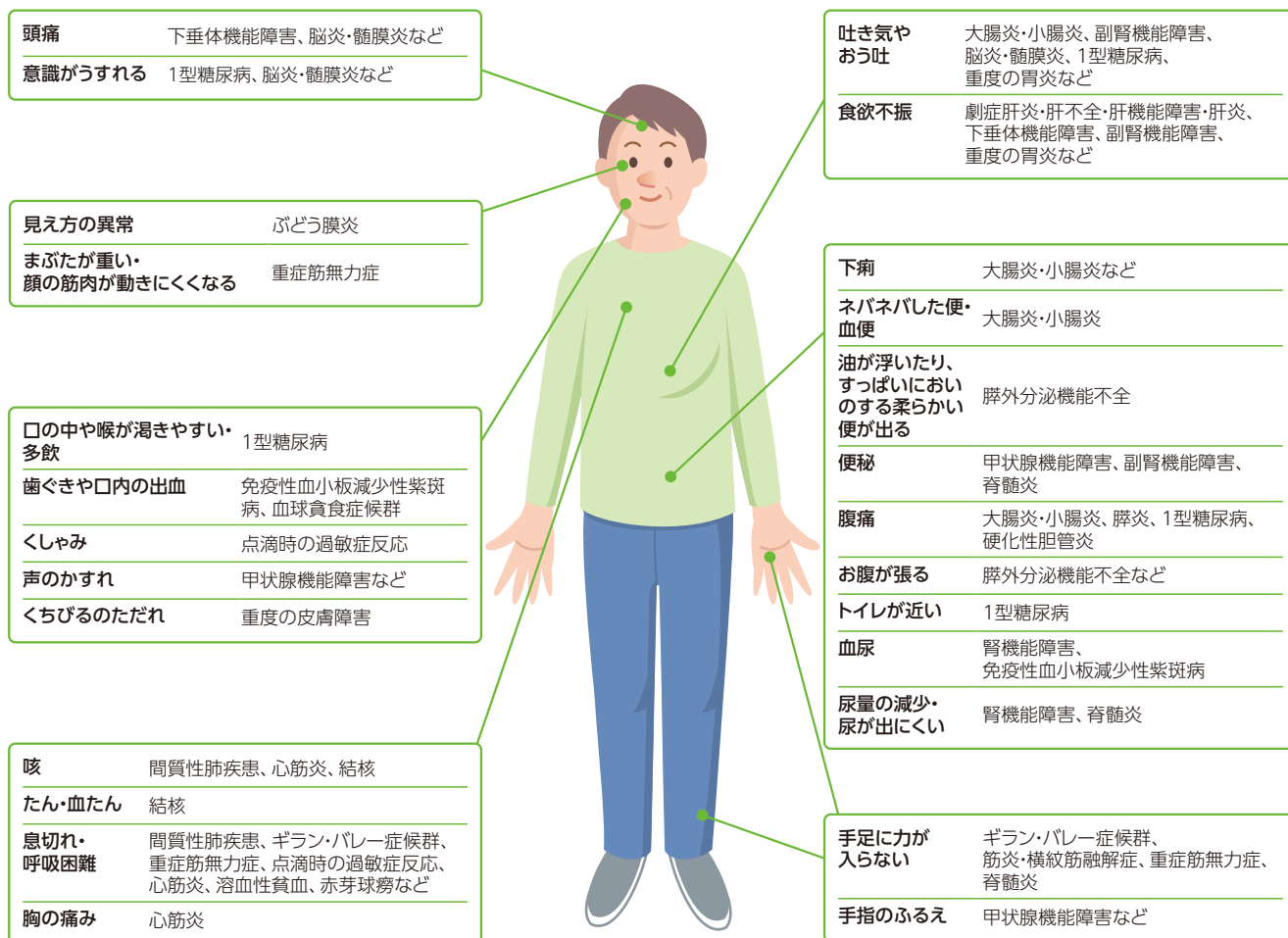


irAEとは

免疫チェックポイント阻害薬では、従来の抗癌薬や分子標的薬とは異なる有害事象 (AE) が発現する場合があります¹⁾。

irAEは自己免疫を介した炎症が主な原因であることから、全身のどの臓器においても発症する可能性があります²⁾。

■ キイトルーダ[®]の副作用として予測される症状



全 身

発熱	間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎、腎機能障害、重度の皮膚障害、心筋炎、脳炎・髄膜炎、無顆粒球症、血球貪食症候群、結核など
疲れやすい・だるい	大腸炎・小腸炎、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎、甲状腺機能障害、副腎機能障害、結核など
黄疸	劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、膵炎、溶血性貧血
発疹などの皮膚症状	点滴時の過敏症反応、重度の皮膚障害、免疫性血小板減少性紫斑病、硬化性胆管炎、血球貪食症候群など
体重の減少	副腎機能障害、1型糖尿病、結核など
体重の増加	甲状腺機能障害、腎機能障害
むくみ	甲状腺機能障害、腎機能障害、心筋炎
けいれん	脳炎・髄膜炎、血球貪食症候群
しびれ	ギラン・バレー症候群

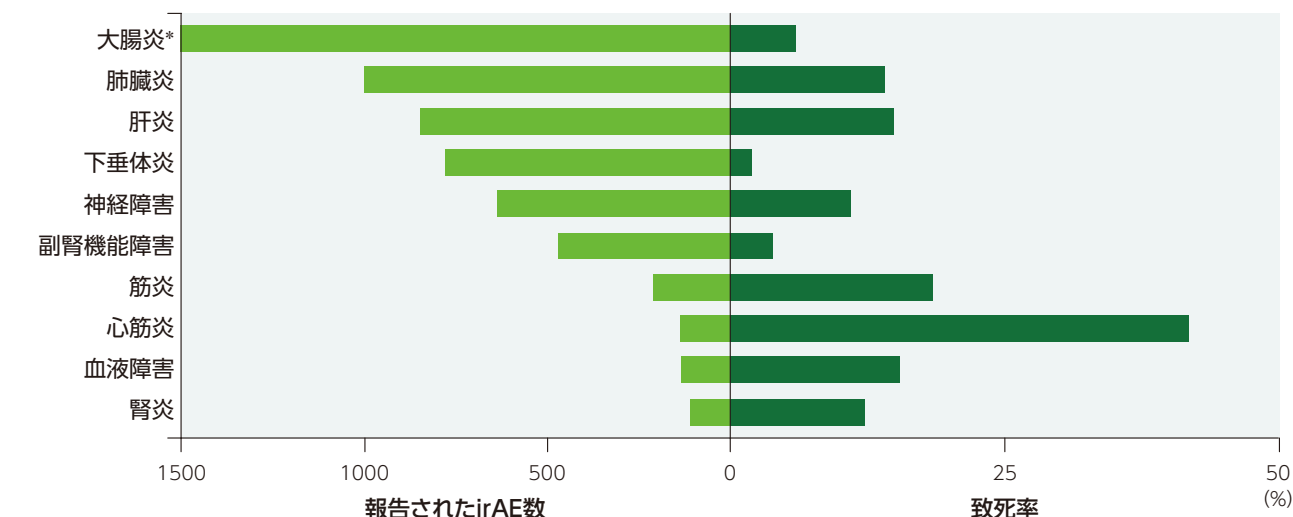
1) 北野滋久. 医学のあゆみ. 281: 554-560, 2022

2) 西川 博嘉 編著. これからのがん免疫治療—腫瘍免疫学を理解して、正しくつかう. 日本医事新報社, p39, 2024

致死的なirAEとその発現状況(海外データ)¹⁾

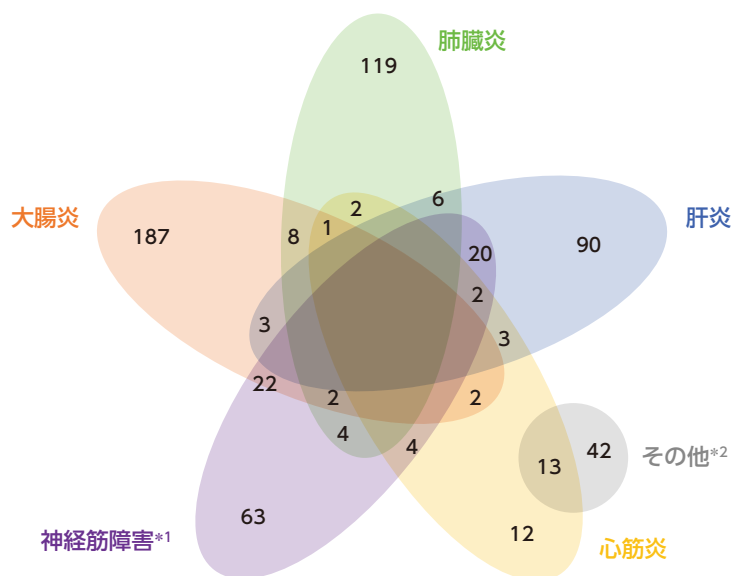
免疫チェックポイント阻害薬投与患者31,059例の報告のうち、致死的なirAEがみられた613例を対象に、事象別の致死率を評価したところ、報告数によらず多くの事象の致死率は10-17%であった一方、心筋炎の致死率は最も高く約40%でした。

irAEの報告数と致死率(海外データ)



致死的なirAEは重複して発現する場合があったことが示されました。

致死的なirAEの発現状況(海外データ)



*1 重症筋無力症、筋炎、ギラン・バレー症候群を含む。それ以外はその他に含まれる

*2 その他のグループには、それぞれ以下のような患者が含まれています：2種類のその他のirAEを持つ14例、カテゴリーに分類された1種類のirAEと2種類のその他のirAEを持つ11例、3種類のその他のirAEを持つ3例、2種類のカテゴリーに分類されたirAEと2種類のその他のirAEを持つ2例、1種類のカテゴリーに分類されたirAEと4種類のその他のirAEを持つ1例。

対象・方法

WHOのデータベースであるVigilyze-Vigibase (<http://www.vigiaccess.org/>)に2018年1月30日にアクセスし、ipilimumab、tremelimumab、nivolumab、pembrolizumab、atezolizumab、avelumabおよびdurvalumabについて照会した。がん関連死の捕捉を避けるため、既知のirAEが発生した報告のみを含めた。有害事象が消失した患者、転帰が不明な患者、既知/推定のがん関連死は除外し、薬剤の有害事象に起因する致死的事象の報告のみを含めた。致死率は、致死的な有害事象の数を各有害事象の総数で除して評価を行った。

本研究の限界

Vigilyze解析の限界は、明確な因果関係がなく詳細な臨床データがないことである。転移のあるがん患者の致死的な要因の究明が困難であり、また事象の報告は任意であるため重篤な有害事象が過剰に報告されている可能性もある。

1) JAMA Oncol, 2018, 4, 1721-1728, Copyright©(2018) American Medical Association. All rights reserved.
Wang DY et al. JAMA Oncol 2018; 4: 1721-1728 (著者にMSD社よりアドバイザリー料等を受領している者が含まれる)

irAE に対する管理について¹⁾

- irAE に対する管理は、従来の細胞障害性抗がん薬による副作用とはまったく異なる管理が必要であること、また、多彩な形で出現し、ときに適切な対応や対処の遅れが致命的となることがあります。
- irAE の発症臓器や免疫チェックポイント阻害薬の種類によって発症時期が異なることが知られており、注意すべき時期の目安となります。
- 免疫チェックポイント阻害薬の投与によって引き起こされる irAE の対処として、過剰に活性化した免疫を抑制することが必要です。
- 第一選択はステロイドであり、その他にさまざまな免疫抑制薬が用いられます。
- 例外として、内分泌障害には補充療法が必要となることが多いです。
- 重症度に応じて速やかに、適切な治療を行うことで多くの irAE をコントロールすることが可能ですが、治療の中断を余儀なくされる例も少なくなく、重症例や死亡例も報告されているため、注意深いモニタリングが必要です。
- また、自己免疫性疾患の合併症や既往歴のある患者、また間質性肺疾患や重度の肝機能障害がもともとある患者については、これらの疾患が増悪する懸念があり、慎重投与を要します。
- 一方で、既往歴がまったくないにもかかわらず、重篤な irAE が発生することもあるため、治療前に患者への十分なインフォームドコンセントを行うことも重要です。

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, p38-42, 2023

CTCAEについて

CTCAE(有害事象共通用語規準: Common Terminology Criteria for Adverse Events): 有害事象の評価や報告に用いることができる用語集

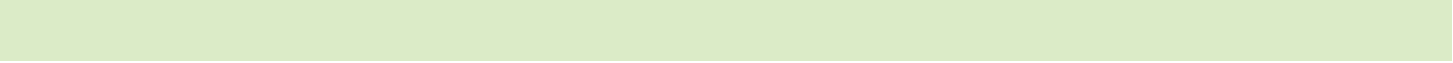
- GradeはAEの重症度を意味します。
- CTCAEではGrade 1-5を以下の原則に従って定義しており、各AEの重症度の説明を個別に記載しています。

Grade	重症度とその説明
Grade 1	軽症; 症状がない, または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限*
Grade 3	重症または医学的に重大であるが, ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 身の回りの日常生活動作の制限**
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	AEによる死亡

Grade説明文中のセミコロン(:)は「または」を意味する。ダッシュ(-)は該当するGradeが定義されていないことを意味する。すべてのAEがすべてのGradeを含むわけではないので、一部のAEではGradeの選択肢が5種類未満となっている。一部のAEにはGrade 5(死亡)が該当しないため選択肢に含めていない。

- * 身の回り以外の日常生活動作(instrumental ADL)とは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。
** 身の回りの日常生活動作(self care ADL)とは、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。

CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)は、有害事象の重症度を評価するための重要な基準です。これを活用することによって、医療者間で齟齬なく明確に情報共有することが可能となり、irAEの早期発見と適切な対処へとつながることが期待できます。看護師の観察は、医師が迅速かつ正確な判断を行うための大切な情報源となるので、看護師がCTCAEを理解し、的確に評価・報告することは非常に重要です。医療チーム全体が協力し、患者さんに質の高い治療とケアを提供していくことが求められます。



皮膚障害

免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害は、高頻度で早期に報告されているirAEであり、免疫チェックポイント阻害薬治療が行われた患者の30%以上で認められます^{1,2)}。軽症であることが多いですが、まれにStevens-Johnson症候群(SJS)や中毒性表皮壊死融解症(TEN)、多形紅斑などといった重度の皮膚障害を発症する可能性があります³⁾。

症状^{1,3)}

- 皮疹
- 皮膚炎
- 紅斑
- 白斑
- 乾燥肌
- 発疹
- 掻痒症
- 丘疹
- 脱毛症
- 班状丘疹状皮疹

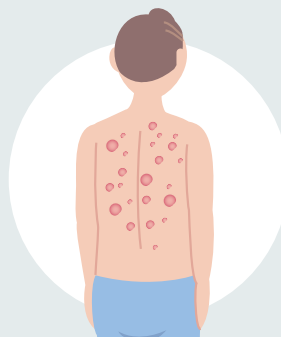
出血、水疱、膿疱、潰瘍は重症化する可能性あり



多形紅斑⁴⁾



類天疱瘡⁵⁾



重度の皮膚障害の管理⁶⁾

臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。なお、SJSやTENは皮疹の面積に関わらずGrade 3以上となることに注意します³⁾。

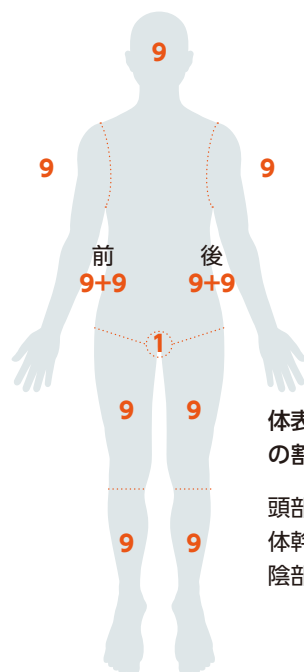
	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1~Grade 2	●休薬なし。	●経口抗ヒスタミン剤と併せて外用剤(局所副腎皮質ホルモン剤など)での対症療法を行う。また、副腎皮質ホルモン剤の経口投与を検討する。	●症状の推移を注意深く観察する。
Grade 3	●休薬 ^{*1} 又は本剤の投与を中止する(SJSの場合は中止する)。 ●再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。	●皮膚科専門医への相談を検討する。 ●副腎皮質ホルモン剤を投与する(初回用量:プレドニゾロン換算1~2mg/kg) ^{*2} 。	●症状の推移を注意深く観察する。 ●Grade 1以下まで回復した場合、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 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: 重篤又は副腎皮質ホルモン剤によって管理ができなかった場合は、IVIg(intravenous injection of immunoglobulin; 免疫グロブリン静注)又は血漿交換など他の治療を検討する[Schneider BJ. et al.: J Clin Oncol. 39: 4073, 2021, 日本臨床腫瘍学会. がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)]. [キイトルーダ®投与後に発現した重度の皮膚障害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。]

〈参考〉BSA(体表面積)の算出方法の紹介⁷⁾

9の法則(成人例のみ)

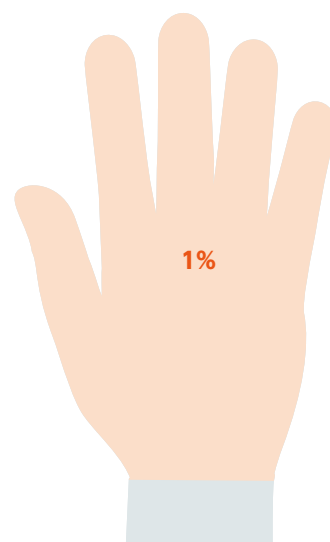


体表面積の9%を基本として、部位別の割合から面積を算出する方法

頭部、左右上肢……………9%
体幹前面・後面、左右下肢……………18%
陰部……………1%

9の法則のイメージ図(文献7より改変)

手掌法(範囲が狭い場合)



患者本人の掌の面積を1%として算出する方法

手掌法のイメージ図(文献7より改変)

▶ 詳細は適正使用ガイドをご参照ください。

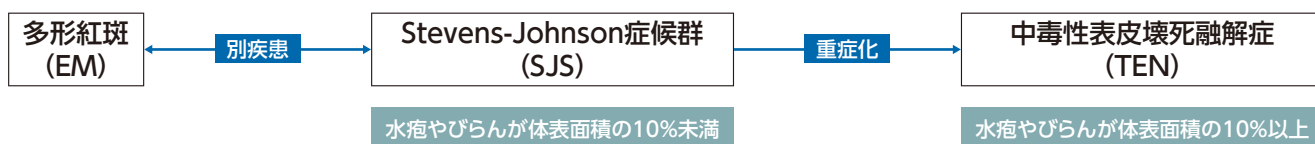
irAEナビへは、右記の二次元コードからアクセスすることができます。

<https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/irae-support/irae-navi/ae-skin/>



SJSとTENの関連⁸⁾

- Stevens-Johnson症候群 (SJS) と中毒性表皮壊死融解症 (TEN) は同じ病因、病態であり、SJS が悪化するとTENになります。本邦では、水疱やびらんの面積が体表面積の10%未満をSJS、10%以上をTENとしています。
- SJSやTENとの鑑別が重要となる多形紅斑 (EM) は異なる疾患であり、感染症に伴って発症することが多く、重症化しません。



■ 多形紅斑 (背部)

多形紅斑は標的状または虹彩状病変を特徴とし、中心部が紫色を帯び、淡色のリングで隔てられたピンク色の紅暈を伴う環状病変として現れます。



■ TEN (口唇)⁹⁾

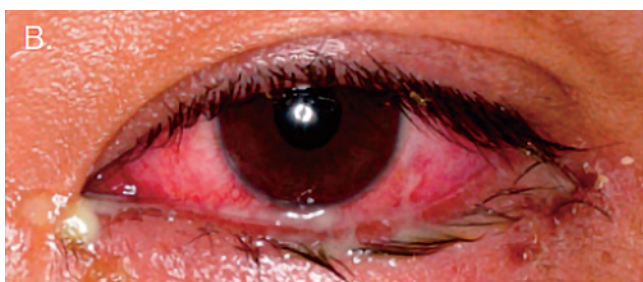
SJSと同一スペクトラム上の疾患であるTENは、SJSが重症化した状態として、体幹部、口唇、眼周囲の眼脂などに病変が現れます。



本症例には、抗PD-1抗体薬が対象薬に含まれる。

皮膚障害は患者自身が自覚しやすい副作用の一つですが、早期発見や早期治療のために看護師が皮膚の状態や、重症化する可能性のある症状 (発熱、眼・口腔などの粘膜症状など) を確認する必要があります¹⁾。

■ SJS患者の重度の結膜炎¹⁰⁾



眼は、治癒後も視力障害や失明などの後遺症を残す危険性が高く、結膜充血を認めたら早期から眼科と連携し、悪化の予防に努めることが重要です^{8,10)}。

看護のポイント^{1,9,11,12)}

問診・観察項目



ベースライン時の皮膚状態の把握
皮膚科の既往歴(皮膚炎、乾癬、湿疹、創傷、放射線照射歴など)
ほかの病因(好酸球や肝機能の異常など)と一致する臨床検査値異常
発疹(体表面積、進行の速さ)
皮膚の掻痒感

皮膚の変化(乾燥、色)
粘膜の発疹(鼻、口、眼、性器)
上肢の浮腫、膿疱、水疱、びらん
かゆみや発疹
症状の日常生活への影響(睡眠など)
発熱、倦怠感、筋肉痛、関節痛などの全身症状

アセスメントのポイント



必要に応じて写真などの記録に残し、時系列で比較する
重度な皮膚障害への移行は急激(数時間～1日)に見られることがあることを理解する

患者指導



皮膚のセルフモニタリングができるように、観察のポイントをあらかじめ伝えておく(適宜ご家族の協力を得る)
外見の変化や掻痒感に対する精神的なケア
経過の観察のために、ご自宅でも写真を撮っていただく
スキンケアの頻度や使用する剤型を工夫する



皮膚障害対応のキーポイント

重篤な皮膚障害は、生命に関わることもあるため早期発見・早期対応が重要となります。発熱や口や眼などの粘膜に症状を認めた場合は、速やかに専門医にコンサルトすることが必要となります。重症度を判断するにあたり、視診による観察が非常に重要です。皮膚病変は非常にデリケートであり、融合や掻きすぎによって二次的に性状が変化することを念頭に視診・触診を行ってください。同時に、患者さんへの問診も皮膚障害を鑑別する上で大切です。主訴、現病歴、キイトルーダ[®]の治療経過も含め確認しておきましょう。



皮膚障害の看護で大切なこと

SJSやTENは、重症薬疹の中でも全身の皮膚および眼、口腔、外陰部などの粘膜障害が強く出る特徴があります。眼の病変(眼球・眼瞼結膜の炎症など)は、視力障害や失明などの後遺症を残す危険性が高いため、早期に眼科と連携して予防に努めることが大切です。口腔や外陰部の粘膜障害でも、重度のびらんによる癒着が開口障害などの後遺症として残る場合があります。早期発見のために患者さんに症状モニタリングと、気になる症状がある場合の医療者への連絡方法などを指導するとともに、看護師も観察や確認を行うことが大切です。

また、皮膚障害と診断され、処方された薬剤を正しく使用できているか、剤型が患者さんの生活に合っているかを確認しましょう。

1) 島貫裕美子. がん看護. 27: 156-159, 2022
2) 峯村 信嘉. 免疫関連有害事象irAEマネジメント 膠原病医の視点から. 金芳堂, p88, 2021
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, p42-47, 2023
4) 重症多形渗出性紅斑ガイドライン作成委員会. 日皮会誌. 126: 1637-1685, 2016
5) © Diepgen TL, Yihune G et al.: Dermatology Online Atlas (www.dermis.net). Reprinted with permission.
6) キイトルーダ[®] 適正使用ガイド

7) 梶西 ミチコ 編. 看護の現場ですぐに役立つ 皮膚疾患看護の基本. 秀和システム, p113, 114, 2022
8) 医療情報科学研究所 編. 病気がみえる vol.14 皮膚科 第1版. MEDIC MEDIA, p113-116, 2023
9) Watanabe Y et al. Eur J Cancer. 131: 1-4, 2020
10) 斎藤 勇輝 他. アレルギー 70(4): 282-288, 2021
11) AIM WITH IMMUNOTHERAPY FOUNDATION: IOE-CSP1-skintoxicity_final.pdf (aimwithimmunotherapy.org)
12) 菅野 かおり 監. 重症度別の症状・かかわりがイラストでみえる がん化学療法の副作用50 患者アセスメント&ケアノート. YORI-SOU がんナースング2021年春季増刊, p118-121, 2021

肺障害

肺障害は、時に重篤な呼吸不全を引き起こし致死になる可能性があります¹⁾。肺障害が生じた場合、各検査を行った上で感染症、薬剤性、原疾患の悪化との鑑別に注意が必要です²⁾。

症状¹⁾

- 発熱
- 咳
- 呼吸困難
- 酸素飽和度の低下

- ・ COVID-19やインフルエンザなどの流行感染症の濃厚接触歴がある場合：流行感染症の感染を疑う
- ・ 湿性咳嗽(膿性痰)を伴う場合：細菌性肺炎を疑う
- ・ 胸痛、下肢浮腫がある場合：心疾患を疑う



検査¹⁾

胸部CT	できる限り高分解能CTで評価を行う		
動脈血分析			
採血 	間質性肺炎のマーカー	KL-6、Sp-D、LDH	
	感染症関連	β -Dグルカン、サイトメガロウイルス	
	心不全	BNP	
喀痰検査	一般細菌培養、結核菌PCR、真菌培養など		
生理検査	心エコー、心電図		
気管支鏡検査	気管支肺胞洗浄（細胞分画など）、 気管支洗浄液（一般細菌、抗酸菌、真菌培養など）		

〈参考〉

■ SpO₂測定時のチェックポイント²⁾

測定値に影響を与える要因はさまざまです。正しく測定するために以下のチェックを行いましょう。

- ☐ センサーは適切に装着されているか(装着部の圧迫、位置のずれはないか)
- ☐ センサー部に外からの光が入っていないか
- ☐ 体動
- ☐ マニキュア塗布、爪の変形、傷の有無
- ☐ 末梢循環不全
- ☐ 貧血
- ☐ 喫煙直後、一酸化中毒の状態

■ 息切れの評価方法[修正MRC (mMRC) 質問票]^{3,4)}

日常生活に対する呼吸困難(息切れ)の程度を評価する質問票です。

グレード 分類	あてはまるものにチェックしてください(1つだけ)	
0	激しい運動をした時だけ息切れがある	<input type="checkbox"/>
1	平坦な道を早足で歩く、あるいは緩やかな上り坂を歩くときに息切れがある	<input type="checkbox"/>
2	息切れがあるので、同年代の人よりも平坦な道を歩くのが遅い、あるいは平坦な道を自分のペースで歩いている時、息継ぎのために立ち止まることがある	<input type="checkbox"/>
3	平坦な道を100m、あるいは数分歩くと息継ぎのために立ち止まる	<input type="checkbox"/>
4	息切れがひどく家から出られない、あるいは衣服の着替えをする時にも息切れがある	<input type="checkbox"/>

間質性肺疾患の管理⁵⁾

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。**

臨床試験時に規定されていた以下の対処法（一部改変）を参考にしてください。

肺炎の 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 Grade 4 ● 生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開/挿管）	● 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} 。	

※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。

*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）、ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、腸管型ペーチェット病、神経型ペーチェット病、血管型ペーチェット病、川崎病の急性期

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り）：

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り）

▶ 詳細は適正使用ガイドをご参照ください。

irAEナビへは、右記の二次元コードからアクセスすることができます。

<https://www.msconnect.jp/products/keytruda/irae-support/irae-navi/ae-ild/>



看護のポイント^{6,7)}

問診・観察項目



酸素飽和度低下の程度(ベースライン時との比較、歩行時に下がるか)
 先天的な肺の自己免疫疾患
 肺転移の有無
 肺への放射線照射歴
 COVID-19への感染歴
 呼吸機能障害の既往歴(喘息、COPD、うつ血性心不全など)

歩行困難
 息切れ
 頻呼吸
 顔色が悪い
 咳の有無(ある場合は湿性か乾性か)
 症状の増悪の有無
 ADL 低下の有無
 疲労や喘鳴など他の症状の有無

アセスメントのポイント



診察時にはSpO₂の測定、胸部X線の撮影を定期的実施する必要があることを念頭に、検査のオーダーについても確認しておく

患者指導



間質性肺疾患の初期症状「乾性咳嗽」「息切れ」「発熱」の理解と速やかな受診の重要性を説明しておく
 日誌を活用し、症状のセルフモニタリングの実施を依頼する



肺障害対応のキーポイント

肺障害の中でも間質性肺疾患は、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。化学療法との併用療法においては、ICIによるirAEなのか、化学療法に起因するものなのか、その鑑別は容易ではありませんが、いずれにしても、重要となるのは早期発見です。患者さんの観察を行うとともに、間質性肺疾患を疑うべき症状や検査所見が認められた場合は、専門医に相談の上、迅速で適切な対応が必要となります。



肺障害の看護で大切なこと

肺障害(肺臓炎)は、急性発症の可能性や、治療が遅れた場合に重篤化する危険性があります。肺臓炎のリスクは、多剤併用免疫療法レジメンで治療を受けている患者さんに多いことを念頭に、患者さんやご家族に症状のモニタリングの指導を行っていきましょう。また息切れなどの症状は、投与前(ベースライン)と比べたときに、悪化しているのかどうか確認することが大切です。投与前の状態を把握するとともに、患者さんやご家族に日誌を活用していただき、日々症状のセルフモニタリングができているか、変化がないかを確認していきましょう。

1) 松本 光史 他 編著. 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, 2024
 2) 道又 元裕 監. これならわかる!呼吸器の看護ケア. ナツメ社, 2024
 3) 医療情報科学研究所 編. 病気がみえる vol.4 呼吸器 第3版. MEDIC MEDIA, p42, 2023

4) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第6版作成委員会 編. COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン2022 第6版. 2022(www.jrs.or.jp)
 5) キイトルーダ®適正使用ガイド
 6) AIM WITH IMMUNOTHERAPY FOUNDATION: IOE-CSP8-pneumonitis_final.pdf (aimwithimmunotherapy.org)
 7) 袴田 潤. がん看護. 27: 160-165, 2022

肝・胆・膵障害


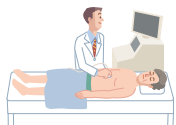

免疫チェックポイント阻害薬で生じる肝・胆・膵障害として最も多いのは、自己免疫性の肝障害です¹⁾。発熱を伴うこともありますが、多くは臨床症状を伴わないため、肝機能を定期的にモニタリングする必要があります¹⁾。膵障害は、アミラーゼやリパーゼの上昇が認められることがあります¹⁾。免疫チェックポイント阻害薬による有害事象として、硬化性胆管炎の報告が散見されていますが、まとまった報告は少ないため十分なエビデンスは得られていません¹⁾。

症状²⁾

- 発熱
- 黄疸
- 倦怠感
- 浮腫
- 悪心



検査^{2,3)}

血液検査	AST、ALT、 γ -GTP、T-bil、ALP、CRP、WBC など	
肝炎ウイルス検査	HBs 抗原、HBs 抗体、HCV 抗体	
肝予備機能検査	PT 活性	
自己抗体検査	抗核抗体 (ANA)、抗平滑筋抗体 (ASMA)、抗ミトコンドリア抗体	
併用薬剤の調査	DLST	
画像診断	腹部エコー、腹部CT	
病理組織学的検査	肝生検	

劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎の管理⁴⁾

臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

なお、アキシチニブ又はレンパチニブ併用時には、適正使用ガイドも参考にしてください。

胆道癌患者を対象としたKEYNOTE-966試験では、肝臓関連事象の管理ガイダンスが別途規定されていました。

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。	● 対象療法を実施する。	● 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ります ^{*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: 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^{}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機能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。]

硬化性胆管炎では、一般的にウルソデオキシコール酸がALP及びγ-GTP低下のために使用されている。ALP・γ-GTPの値が十分低下しない場合、ベザフィブラート^{*3}が使用されることもあるが、これらの薬剤が硬化性胆管炎自体の進行を抑え、長期予後を改善しているかどうかについては十分なデータが得られていない。また、胆管狭窄に対しては、内視鏡による胆管拡張治療が行われることもある^{a,b}。

参考文献

a 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 原発性硬化性胆管炎(PSC)

b 難病情報センター「原発性硬化性胆管炎」

*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、膵移植

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

*3 ベザフィブラートの効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

高脂血症(家族性含む)

▶ 詳細は適正使用ガイドをご参照ください。

irAEナビへは、右記の二次元コードからアクセスすることができます。

<https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/irae-support/irae-navi/ae-liver/>



膵炎・膵外分泌機能不全の管理⁴⁾

臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

膵炎の Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 —	—	—	—
Grade 2 ● 酵素の上昇または画像所見のみ	● 休薬する ^{*1} 。	● 消化器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: プレドニゾロン換算1~2mg/kg)。	● 検査値の推移や症状の発現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 ● 高度の疼痛; 嘔吐; 内科的治療(例: 除痛や栄養の支持)を要する	● 休薬する ^{*1} 。 ● 再発性の Grade 3 の場合には本剤の投与を中止する。		
Grade 4 ● 生命を脅かす; 緊急処置を要する	● 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。

▶ 詳細は適正使用ガイドをご参照ください。

irAEナビへは、右記の二次元コードからアクセスすることができます。

<https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/irae-support/irae-navi/ae-pancreatitis/>



看護のポイント^{3,5)}

問診・観察項目



肝機能検査値
肝障害のパターンの把握
・肝細胞：無症候性のAST、ALT上昇
・胆汁うっ滞：ALT、T-bil上昇
・混合パターン
消化管機能の変化
A型/B型/C型肝炎、CMV、EBV、HSV、肝疾患、腫瘍、慢性肝疾患の既往歴
薬剤、アルコールの摂取
黄疸・眼球黄染
あざ、出血しやすい

発疹やかゆみ
発熱
発汗
精神状態の変化
疲労感
食欲不振
皮膚の色の变化
尿や便の色の变化
腹痛
吐き気や嘔吐

アセスメントのポイント



食生活の変化や、サプリメントの使用を確認する

患者指導



日誌を活用し、症状のセルフモニタリングの実施を依頼する
症状が悪化した場合は、速やかに病院に連絡することを伝える



肝・胆・膵障害対応のキーポイント

ICIによる肝機能障害の特徴として、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点が挙げられます。自己免疫性肝疾患や他の薬剤に起因する薬剤性肝障害との鑑別も、治療方針を決定する上で重要なポイントになります。また、特徴的な臨床症状を伴わず、血液検査の異常として発見されることもあるため、早期発見のためには血液検査が重要となります。患者さんの観察とともに、検査のオーダーが入っているか、結果の確認も忘れずに行っていきましょう。



肝・胆・膵障害の看護で大切なこと

肝機能障害は、無症状で現れることが多いです。ウイルス性肝炎や飲酒、併用している薬剤やサプリメントの摂取、日常生活や食生活の変化などでも肝機能の検査値が異常と出るため、患者さんやご家族から生活状況を聴取し、他の原因を除外することが大切です。

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, p52-57, 2023
2) 松本 光史 他 編著. 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

3) 山上 睦実. がん看護, 27: 175-177, 2022

4) キイトルーダ® 適正使用ガイド

5) AIM WITH IMMUNOTHERAPY FOUNDATION: IOE-CSP4-hepatotoxicity_final.pdf (aimwithimmunotherapy.org)

胃腸障害(下痢、大腸炎)

免疫チェックポイント阻害薬による下痢、大腸炎などの胃腸障害は30~40%にみられます¹⁾。また、イレウスや消化管穿孔による死亡例も報告されており、適切な診断・治療がもとめられます¹⁾。従来の細胞障害性抗がん薬でみられる下痢とは対処法が異なるため注意が必要です¹⁾。

また、発症時期もさまざまであり、終了、中止から長期間経過したのちに発症することが知られています²⁾。



症状²⁾

- 下痢
- 軟便
- 血便
- 黒色便
- 粘液便
- 腹痛
- 腹部の圧痛
- 発熱

- ・ イレウス：悪心、嘔吐、腹部膨満、腹痛など
- ・ 消化管穿孔：腹膜刺激症状、高度の腹痛など



検査^{2,3)}

触診	圧痛、反跳痛、筋性防御などの腹部理学的所見	
血液検査	感染症、Alb、Hb、CRP など	
レントゲン、CT 検査	イレウスや穿孔の除外、腸管壁肥厚の確認	
大腸内視鏡検査		

大腸炎・小腸炎・重度の下痢の管理⁴⁾

一般的注意：

経口的または経静脈的に、十分量の水分と電解質を補充してください。

臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

腸炎又は下痢のGrade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 ● 腸炎：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 ● 下痢：ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	● 休薬なし。	—	● 症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 ● 腸炎：腹痛；粘液または血液が便に混じる ● 下痢：ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	● 休薬する ^{*1} 。	● 消化器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) ^{*2} 。	● 腸炎の徴候や症状(下痢、腹痛、便中の血液又は粘液、発熱を伴うか否かなど)及び腸穿孔の徴候や症状(腹膜炎の徴候及び腸閉塞)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 ● 腸炎：高度で持続的な腹痛；発熱；腸閉塞；腹膜炎刺激症状 ● 下痢：ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加；身の回りの日常生活動作の制限	● 休薬する ^{*1} 。 ● 再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。		
Grade 4 ● 腸炎/下痢：生命を脅かす；緊急処置を要する	● 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：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、72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、ベドリスマブ^{*}など：インフリキシマブの効能又は効果は適正使用ガイドを参照)[Schneider BJ. et al.: J Clin Oncol. 39: 4073, 2021]。[キイトルーダ[®]投与後に発現した大腸炎・小腸炎・重度の下痢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。]

*ベドリス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

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)、中等症から重症の活動期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り)

▶ 詳細は適正使用ガイドをご参照ください。

irAEナビへは、右記の二次元コードからアクセスすることができます。

<https://www.msconnect.jp/products/keytruda/irae-support/irae-navi/ae-colitis-diarrhea/>



看護のポイント^{3,5)}

問診・観察項目



炎症性腸疾患の既往歴
血液検査の異常(血算・生化学など)
腸穿孔の腹膜徴候(疼痛、圧痛、腹部膨満など)
下痢の原因となる薬剤の内服歴
(抗菌薬やNSAIDs、酸化マグネシウムなど)
ベースライン時と比較した便の量と回数の変化
体重減少

脱水症状
便の性状、色
腹痛
倦怠感
悪心、嘔吐
食欲低下

アセスメントの ポイント



止痢薬や整腸剤の使用の有無を確認する
下痢の回数や排便パターンの変化は治療前と比べて変化しているかを確認する

患者指導



日誌を活用し、症状のセルフモニタリングの実施を依頼する
症状が悪化した場合は速やかに病院に連絡することを伝える



胃腸障害対応のキーポイント

ICIによる大腸炎・小腸炎・重度の下痢は、悪化すると穿孔や死亡に至る場合があることから、早期の発見が重要となります。

大腸炎・小腸炎の臨床症状が認められる場合、便の性状や併発症状などについて詳細に問診し、画像所見や病理所見などの検査所見に基づいて総合的に判断し、腸炎やクローン病、潰瘍性大腸炎などが、ICIをはじめとするその他の要因によるかについて鑑別診断を行う必要があります。腸炎などが疑われる場合には、速やかに消化器病専門医に相談してください。



胃腸障害の看護で大切なこと

ICIによる下痢・大腸炎は比較的出現頻度の高い症状です。下痢の治療として、まず思い浮かぶのは止痢薬かと思います。しかし止痢薬を使用することで、正確な下痢の回数や量が把握できなくなり、irAEの下痢として適切な治療が遅れることで、重症化してしまう可能性もあります。患者さんにもそのことを伝え、治療前から下痢の回数が増えたり、排便パターンに変化があった際には、ご自宅で整腸剤や下痢止めを内服せず、病院に連絡するように指導しましょう。

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, p58-62, 2023
2) 松本 光史 他 編著. 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, p223, 2024
3) 小林 一男. がん看護. 27: 166-170, 2022

4) キイトルーダ®適正使用ガイド

5) AIM WITH IMMUNOTHERAPY FOUNDATION: Care Step Pathways - AIM with Immunotherapy - Immuno-Oncology Essentials (aimwithimmunotherapy.org)

腎障害



免疫チェックポイント阻害薬による腎障害は、2～5%の割合で起こるとわれていますが、血中クレアチニン値などの定期的な腎機能検査を行うことが大切です¹⁾。また、殺細胞性抗がん薬や血管新生阻害薬など、腎障害を起こす可能性のある薬剤との併用療法も行われるようになっているため、鑑別診断がより難しくなっています¹⁾。

症状²⁾

- 尿量の減少
- 尿の色が濃くなる
- 脱水
- 悪心・嘔吐
- 食欲低下
- 浮腫の有無
- 体重の変化
- 倦怠感
- 息切れなどの胸部症状
- 意識レベルの変化
- 脱力
- 血中CrやBUN、Kの上昇
- 白血球尿
- 血尿
- 好酸球増多
- 高血圧悪化



検査²⁾

尿検査	比重、pH、血尿・タンパク尿	
血液検査	BUN、Cr、CCr、eGFR、電解質バランス	

腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)の管理³⁾

臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

クレアチニン増加の Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 ● >1-1.5×ベースライン; >基準値上限-1.5×基準 値上限	● 休薬なし。	● 十分な補液を含む対症療 法を実施する。	● 腎機能の推移や症状の発 現を注意深く観察する。
Grade 2 ● >1.5-3.0×ベースライン; >1.5-3.0×基準値上限	● 休薬する ^{※1} 。	● 腎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)。	● 腎機能の推移を注意深く 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 ● >3.0×ベースライン; >3.0-6.0×基準値上限 Grade 4 ● >6.0×基準値上限	● 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。




▶ 詳細は適正使用ガイドをご参照ください。

irAEナビへは、右記の二次元コードからアクセスすることができます。

<https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/irae-support/irae-navi/ae-renal/>



看護のポイント^{2,4)}

問診・観察項目 	腎毒性のある併用薬の確認 尿量 排尿回数 尿の性状(色、比重、pH、血尿、蛋白尿) 血液データ(BUN、Cr、CCr、eGFR、電解質バランス)	水分出納のバランス 体重の変化 浮腫の有無 バイタルサイン 自覚症状の有無
アセスメントのポイント 	ベースラインからの腎機能の変化を確認する 腎障害の初期は無症状のこともあるため、定期的な検査結果を確認する	
患者指導 	日誌を活用し、症状のセルフモニタリングの実施を依頼する 水分摂取量や排尿回数が、治療前と比べて変化しているかを確認する 症状が悪化した場合は速やかに病院に連絡することを伝える (12時間以上排尿がない、尿の色が異常に濃い、尿量が非常に少ない場合など)	



腎障害対応のキーポイント

ICIによる腎障害は、症状に乏しいことがあり、定期的な採血や尿検査を行うことが重要です。また、併用しているプラチナ製剤や血管新生阻害薬など腎機能障害を引き起こす可能性がある薬剤を投与している場合は、投与前の詳細な腎機能の評価も重要となります。重症化すると生涯にわたる透析が必要になることもあるため、モニタリングによる早期発見・治療が大切です。



腎障害の看護で大切なこと

ICIによる腎障害のほかに、多剤併用療法で使用する併用薬によって腎障害が出現することもあるため、尿量や体重、水分摂取などを観察する必要があります。最近は外来で治療を行う場合が一般的なので、患者さんやご家族によるセルフモニタリング(水分摂取量、1回の尿量、排尿回数、体重、浮腫、他の副作用など)、異常と感じた際の医療者への報告、相談が大切であることを伝えていきましょう。

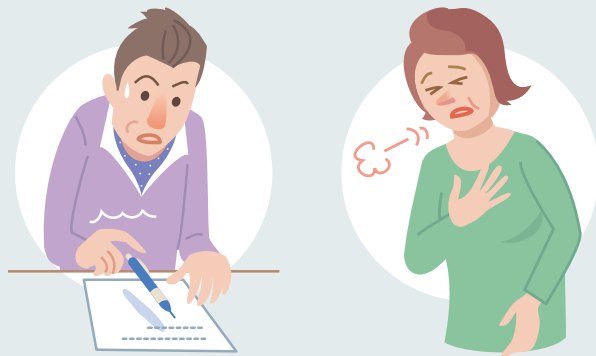
1) 日本臨床腫瘍学会 編. がん免疫療法ガイドライン 第3版. 金原出版, p63-67, 2023
 2) 医療情報科学研究所 編. 病気がみえる vol.8 腎・泌尿器 第8版. MEDIC MEDIA, p206-211, 2023
 3) キイトルーダ® 適正使用ガイド
 4) 濱口 恵子 他編. がん化学療法ケアガイド 第3版. 中山書店, 2020

神経・筋・関節障害

免疫チェックポイント阻害薬による神経・筋・関節障害は、さまざまな疾患があり、代表的な疾患としては、自己免疫性脳炎、無菌性髄膜炎、多発神経根炎、重症筋無力症、筋炎、末梢神経障害やギラン・バレー症候群※などが挙げられます¹⁾。神経・筋・関節障害の可能性がある場合は、脳神経内科医やリウマチ、膠原病内科医への早期のコンサルトが必要です¹⁾。

症状^{1,2)}

- 頭痛
- めまい
- 味覚障害
- 発熱
- 意識レベルの変化
- 失見当識
- 傾眠
- 歩行失調
- 振戦
- けいれん
- 幻覚
- 嘔気
- しびれ
- 筋痛
- 眼瞼下垂
- 複視
- CK上昇



検査^{1,2)}

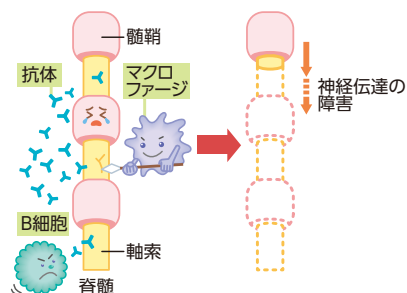
血液検査	CK値、電解質異常の有無、自己抗体	
生理検査	心電図、筋電図、脳波	
画像検査	頭部、脊髄、筋MRI	

※ギラン・バレー症候群とは^{3,4)}

ギラン・バレー症候群は、末梢神経の異常による運動・感覚・自律神経障害の総称である、ニューロパチー（末梢神経障害）の一つで、自己免疫反応により末梢神経が障害される病気です。

その原因は明らかではありませんが、ウイルスや細菌などの感染が引き金となり、抗体の産生が盛んになり、免疫が活性化されて末梢神経に対する自己免疫が生じた結果、神経伝達障害が引き起こされると考えられています。

自己免疫反応により末梢神経が攻撃され、神経伝達が障害されます



脳炎・髄膜炎・脊髄炎の管理⁵⁾

臨床試験時に規定されていた以下の対処法（一部改変）を参考にしてください。

有害事象の Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 ●軽症；症状がない、または軽度の症状がある；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 ●中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の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 ●重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限	●休業 ^{※1} 又は本剤の投与を中止する（脳炎の場合は中止する）。 ●再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。		
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急の処置を要する	●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。

神経障害（ギラン・バレー症候群等）の管理⁵⁾

臨床試験時に規定されていた以下の対処法（一部改変）を参考にしてください。

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。	—	●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。 ●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} 。	●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	●休業 ^{※1} 又は本剤の投与を中止する（ギラン・バレー症候群の場合は中止する）。 ●再発性のGrade 3の場合には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	●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。

※2: 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®投与後に発現した神経障害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。

重症筋無力症の管理⁵⁾

臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

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	● 休薬なし。	—	● 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	● 休薬する ^{*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。	● 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。	● 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} 。	
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。

筋炎・横紋筋融解症の管理⁵⁾

臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

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	● 休薬なし。	● 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	● 休薬する ^{*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 ● 高度の筋力低下を伴う疼痛; 身の回りの日常生活動作の制限	● 休薬 ^{*1} する。 ● 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。

▶ 詳細は適正使用ガイドをご参照ください。

irAEナビへは、右記の二次元コードからアクセスすることができます。

<https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/irae-support/irae-navi/ae-mg/>



看護のポイント^{1,2)}

問診・観察項目



併用薬の確認
電解質異常や横紋筋融解症の有無
中枢神経系への転移
血管障害の有無
神経学的所見の有無

症状（眼瞼下垂、複視、脱力感など）
意識レベル
呼吸状態
血液検査でのCK値の推移
心電図異常の有無

アセスメントのポイント



感染症などをきっかけに急激に悪化したり、初発症状から重症化するまでの期間が従来の重症筋無力症より短いともいわれていることを念頭に観察を行う

患者指導



日誌を活用し、症状のセルフモニタリングの実施を依頼する
患者や家族に従来の治療との有害事象の違いを説明し、症状が悪化した場合は、速やかに病院に連絡することを伝える



神経・筋・関節障害対応のキーポイント

ICIの投与初期は筋痛や筋力低下、胸痛などの症状に注意が必要となります。筋骨格系のirAEが疑われた場合には、呼吸不全や横紋筋融解症の有無も同時に検索し、重症度に応じて脳神経内科医やリウマチ・膠原病内科医へのコンサルトを行います。横紋筋融解症の場合、急性腎不全を合併する可能性を念頭に置いておくことも大切です。



神経・筋・関節障害の看護で大切なこと

神経・筋・関節障害のirAEは、中枢神経系の脳・脊髄炎から末梢神経障害（運動神経障害、感覚神経障害）、筋炎まで多岐にわたっています。いずれの症状も患者さんのADLやQOLに影響を与えるため、早期発見と対応が重要です。中でも運動神経障害や脳神経障害などの運動麻痺や呼吸器機能低下などは、人工呼吸管理など生命予後に直結する場合があります。患者さんやご家族に症状のモニタリングの方法や日常生活への影響などがあった場合の医療者への速やかな連絡について指導しましょう。

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, p68-74, 2023
2) 松本 光史 他 編著. 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, 2024

3) 浅野嘉延 他 編. 看護のための臨床病態学 第3版. 南山堂, p468-469, 2017
4) 田中良哉 編. 病態と治療戦略がみえる 免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド. 羊土社, p227-231, 2013
5) キイトルーダ® 適正使用ガイド

1型糖尿病

免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病は、自己免疫により膵島β細胞が破壊され、インスリン分泌低下を起こすことで発症します¹⁾。治療開始が遅れると1週間ほどで急激に進行し、ケトアシドーシスを伴う状態を劇症型1型糖尿病とよびます^{1,2)}。免疫チェックポイント阻害薬による膵島β細胞の破壊は不可逆的であるため、早期に発見し対処を行うことが大切です²⁾。



症状^{1,2)}

- 口渇
- 多飲・多尿
- 体重減少
- 易疲労感

- 全身倦怠感
- 意識障害
- 昏睡



検査^{1,2)}

血液検査	血糖値、HbA1c、血中Cペプチド、静脈血ケトン体、動脈血液ガス	
尿検査	尿糖、尿ケトン体	

▶ 詳細は適正使用ガイドをご参照ください。

irAEナビへは、右記の二次元コードからアクセスすることができます。

<https://www.msconnect.jp/products/keytruda/irae-support/irae-navi/ae-dm/>

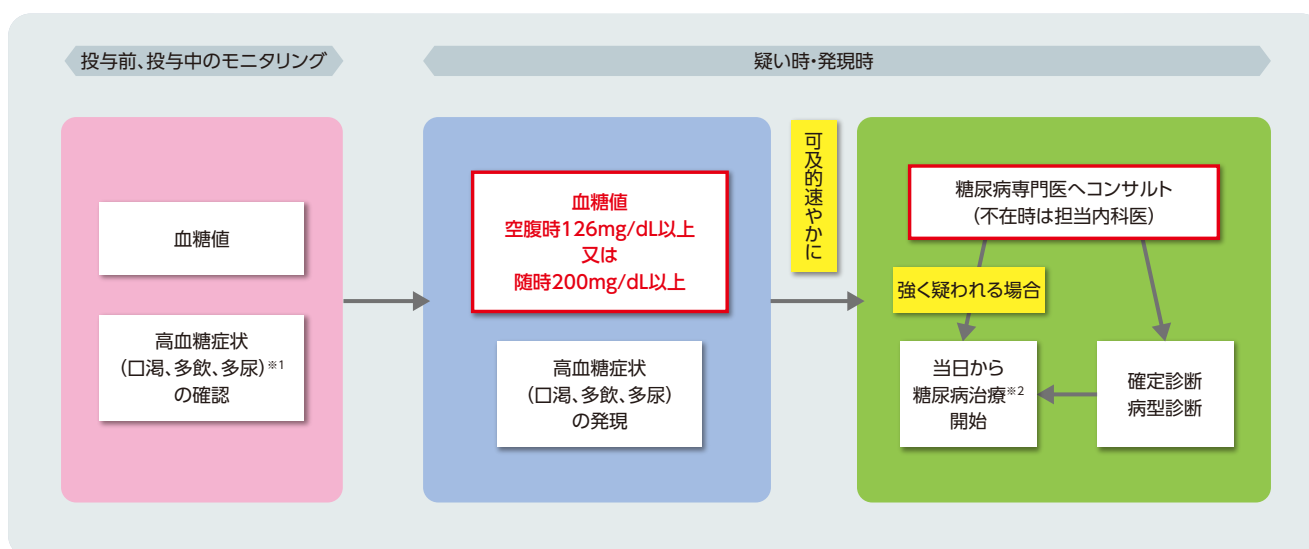


1型糖尿病の管理³⁾

一般的注意：

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

^{*}：2型糖尿病として治療中に免疫チェックポイント阻害薬を投与した場合、病態が変化し、1型糖尿病を発症(合併)することがあります³⁾。

●免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の対応方法^{b)}

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

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

臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

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

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

1型糖尿病(インスリン依存状態)の治療については「糖尿病治療ガイド」^cも参考にしてください。糖尿病ケトアシドーシスが疑われる場合には、糖尿病専門医又は内分泌代謝科専門医に相談の上、以下の初期治療を行ってください。

糖尿病ケトアシドーシスの初期治療^c

初期治療は十分な輸液と電解質の補正及びインスリンの適切な投与である。

- ① 体重の変化から脱水の程度を大まかに推定し、直ちに生理食塩水点滴静注(500～1,000mL/時)を開始する。最初の数時間は水分欠乏量により250～500mL/時で輸液し、尿量を見ながら調節する。
- ② 血清カリウムが5.0mEq/L以下のときは輸液によりカリウムを補充し、適切に濃度を維持する。重炭酸塩(HCO₃⁻)によるアシドーシス補正は、pH7.0以上では原則として行わない。
- ③ インスリンは少量持続静注法が原則である。速効型インスリンを0.1単位/kg体重/時の速度でポンプを用いて静脈内持続注入する。

参考文献

a 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, 2023

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

c 日本糖尿病学会 編著. 糖尿病治療ガイド2022-2023, 文光堂, 2022

看護のポイント^{1,2)}

問診・観察項目



併用薬の確認
既往歴の確認
高血糖症状(多飲・多尿、口渇、体重減少など)
血糖値やHbA1cの確認

アセスメントのポイント



HbA1cが必ずしも高値にならない可能性も念頭に、血糖値や症状の確認を行う

患者指導



日誌を活用し、症状のセルフモニタリングの実施を依頼する
高血糖症状を事前に伝え、症状が発現した際にはすぐに連絡するよう説明する
症状が急激に進行し、劇症1型糖尿病に至ると生命にかかわる危険性があることを十分に説明する



1型糖尿病対応のキーポイント

irAEの1型糖尿病は、 β 細胞機能の破壊が不可逆であること、また急激に血糖が上昇し、適切に治療を行わなければ生命予後に影響することから、早期発見・早期診断・早期治療が重要になります。それとは別に、劇症1型糖尿病では、急激に血糖値が上昇するため、HbA1cは正常から軽度高値にとどまります。高血糖症状の発現後、1週間前後以内でケトosis、あるいはケトアシドーシスに陥る可能性があるため、十分に注意しましょう。



1型糖尿病の看護で大切なこと

1型糖尿病は、ICIの投与により、不可逆的に膵島 β 細胞が破壊されることで起きるirAEです。急激に症状が悪化する可能性があることを、患者さんやご家族へ説明することが大切です。
また、血糖値に異常を認めた場合は、Gradeにかかわらず速やかに糖尿病専門医にコンサルトし、糖尿病の確定診断や治療を開始することが大切です。患者さんの自覚症状や検査値を注意深く観察し、早期発見・対処に努めましょう。

1) 菅野 かおり 監. 重症度別の症状・かかわりがイラストでみえる がん化学療法の副作用50 患者アセスメント&ケアノート. YORI-SOU がんナーシング2021年春季増刊, 2021
2) 日本臨床腫瘍学会 編. がん免疫療法ガイドライン 第3版. 金原出版, p75-78, 2023
3) キイトルーダ®適正使用ガイド

下垂体機能低下症


免疫チェックポイント阻害薬による下垂体機能低下症は、正常な組織に対する免疫反応が起こり、下垂体の細胞が傷害されることが原因で起こるとされています¹⁾。特にキイトルーダ®などの抗PD-1/PD-L1抗体薬による下垂体機能異常は、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の分泌低下症の頻度が最も高いとされており、下垂体の細胞が傷害されることにより起こるACTHの欠乏は不可逆的であるため、生涯のステロイド補充が必要となることがあります^{1,2)}。

症状^{1,2)}

- 食欲低下
- 倦怠感
- 易疲労感
- 脱力感
- 体重減少
- 血圧低下
- 発熱
- 低血糖症状
- 頭痛



検査^{1,2)}

血液検査	血算、生化学、ACTHなどの内分泌検査	
	MRI	

障害される下垂体ホルモンに関連する主な症候²⁾

部位	症候	障害されるホルモン
全身	易疲労感 脱力感	ACTH, TSH, LH/FSH, GH
	体重増加	TSH
	体重減少	ACTH
消化器	食欲不振 悪心、嘔吐	ACTH
心血管・代謝	低血圧	ACTH
	高血圧	TSH, GH
筋骨格	筋力低下	ACTH, TSH, LH/FSH, GH

ACTH：副腎皮質刺激ホルモン、TSH：甲状腺刺激ホルモン、LH：黄体ホルモン、FSH：卵胞刺激ホルモン、GH：成長ホルモン

文献2より改変

下垂体機能低下症の管理³⁾

臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

内分泌障害の 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、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	● 休薬なし。		● ホルモン値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 ● 中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	● 休薬する ^{*1} 。	● 内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ● 適切なホルモン補充療法(ヒドロコルチゾンなど)を行う ^{*2} 。 ● 必要に応じて薬理量の副腎皮質ホルモン剤を投与する ^{*3} 。	● 下垂体炎(下垂体機能低下症及び副腎機能低下症を含む)の徴候及び症状を注意深く観察する。
Grade 3 ● 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限			
Grade 4 ● 生命を脅かす; 緊急処置を要する			

※1: 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。[臨床試験時の規定: 下垂体機能障害に対する治療により臨床的に安定していれば、投与の再開が可能]

※2: 副腎機能障害に対してはヒドロコルチゾン、甲状腺機能障害に対してはレボチロキシンなどの投与を検討する。副腎機能障害と甲状腺機能障害が併発している場合、レボチロキシンなどに先行してヒドロコルチゾンを投与する。

※3: 現時点では、薬理量のステロイドの投与は免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体機能低下症の予後改善効果に対するエビデンスがないため推奨されない。ただし、下垂体の腫大が著明で圧迫症状(視力や視野の障害、頭痛)を早期に改善する必要がある場合は、薬理量のステロイド投与を検討する[日本臨床腫瘍学会・がん免疫療法ガイドライン第3版, 金原出版(2023)]。

▶ 詳細は適正使用ガイドをご参照ください。

irAEナビへは、右記の二次元コードからアクセスすることができます。

<https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/irae-support/irae-navi/ae-pituitary/>



副腎皮質機能低下症

免疫チェックポイント阻害薬による副腎皮質機能低下症は、臨床症状や検査所見があった場合には、早朝空腹時の副腎皮質刺激ホルモンの測定を行います。副腎クリーゼが疑われた場合には、緊急入院となり、速やかな内分泌専門医との連携を行い、適切な治療を行うことが大切です¹⁾。

症状^{1,2)}

- 全身倦怠感
- 易疲労感
- 脱力感
- 筋力低下
- 体重減少
- 食欲不振
- 消化器症状
- 精神症状
- 意識障害
- 低血圧



検査^{1,2)}

血液検査	電解質、血糖値、ACTH、コルチゾール	
------	---------------------	---

	原発性副腎皮質機能低下症 (原因：副腎皮質の破壊)	続発性副腎皮質機能低下症 (原因：視床下部・下垂体の障害)
ACTH過剰の臨床症状 (皮膚・粘膜などの色素沈着)	○ (ACTH ↑)	× (ACTH ↓~→)
コルチゾール欠乏症状 (体重減少、低血糖、精神症状、 全身倦怠感、悪心・嘔吐、発熱)	○	○
アルドステロン欠乏症状 (低血圧、血清Na ↓、血清K ↑、脱水)	○	× (ほぼみられない)
アンドロゲン欠乏症状 (男性：性欲低下、 女性：恥毛、腋毛の脱落)	○	○

副腎皮質機能低下症の管理³⁾

臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

内分泌障害の 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、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	● 休薬なし。	—	● ホルモン値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 ● 中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限 Grade 3 ● 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限 Grade 4 ● 生命を脅かす; 緊急処置を要する	● 休薬する ^{*1} 。	● 内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ● 適切なホルモン補充療法(ヒドロコルチゾンなど)を行う ^{*2} 。	● 副腎機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。

※1: 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。[臨床試験時の規定: 副腎機能障害に対する治療により臨床的に安定していれば、投与の再開が可能]

※2: 副腎機能障害と甲状腺機能障害が併発している場合、甲状腺ホルモン補充療法(レボチロキシンなど)に先行してヒドロコルチゾンを投与する。

▶ 詳細は適正使用ガイドをご参照ください。

irAEナビへは、右記の二次元コードからアクセスすることができます。

<https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/irae-support/irae-navi/ae-adrenal/>



甲状腺機能異常症

免疫チェックポイント阻害薬投与に伴う内分泌障害の中では、甲状腺機能異常症は最も頻度が高いです¹⁾。
甲状腺機能異常症は、大きく分けて甲状腺中毒症と甲状腺機能低下症に分類されます^{1,2)}。

症状²⁾

●甲状腺中毒症(主に破壊性甲状腺炎)

- 動悸、頻脈
- 体重減少
- 発汗過多
- 下痢
- 暑がり




●甲状腺機能低下症

- 徐脈
- 体重増加
- 皮膚乾燥
- 便秘
- 寒がり



検査^{2,4)}

血液検査	T ₃ 、T ₄ 、TSH、甲状腺自己抗体	
甲状腺超音波検査		

		甲状腺中毒症 (主に破壊性甲状腺炎)	甲状腺機能低下症
検査項目	T ₄	↑	↓
	T ₃	↑	↓
	TSH	↓	↑
	自己抗体	抗TSH受容体抗体(－) (ときに弱陽性)	抗サイログロブリン抗体(+) 抗TPO抗体(+)

甲状腺機能障害の管理³⁾

臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

●甲状腺中毒症*

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	● 休薬なし。	—	● ホルモン値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 ● 症状がある; 甲状腺抑制治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限 Grade 3 ● 高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 入院を要する Grade 4 ● 生命を脅かす; 緊急処置を要する	● 休薬する ^{*1} 。	● 内分泌代謝科専門医への相談を検討する。 ● 必要に応じてβ遮断薬を投与する。	● 甲状腺機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。

* 本有害事象の重症度は、CTCAE v4.0の甲状腺機能亢進症の定義を用いた。

※1: 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。

●甲状腺機能低下症

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	● 休薬なし。	—	● ホルモン値の推移や症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 ● 症状がある; 甲状腺ホルモンの補充療法を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	● 甲状腺ホルモン補充療法により臨床的に安定していれば投与の継続可能。	● 内分泌代謝科専門医への相談を検討する。	● 甲状腺機能障害の徴候及び症状を注意深く観察する。
Grade 3 ● 高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 入院を要する Grade 4 ● 生命を脅かす; 緊急処置を要する	● 休薬する ^{*1} 。	● 甲状腺ホルモン剤による治療を実施する ^{*2} 。	

※1: 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。[臨床試験時の規定: 甲状腺機能低下症に対する治療により臨床的に安定していれば、投与の再開が可能]

※2: ACTH、コルチゾールを測定し、副腎機能障害の併発がないことを確認の上、甲状腺ホルモン補充療法(レボチロキシンなど)を実施する。なお、副腎機能障害が併発している場合、ヒドロコルチゾンの投与を先行させる。

▶ 詳細は適正使用ガイドをご参照ください。

irAEナビへは、右記の二次元コードからアクセスすることができます。

<https://www.msconnect.jp/products/keytruda/irae-support/irae-navi/ae-thyroid/>



看護のポイント^{4,5)}

問診・観察項目



甲状腺機能障害の既往歴
放射線療法の治療歴
甲状腺クリーゼの徴候(発熱、頻脈、発汗、脱水、心不全、せん妄、精神疾患、肝不全、腹痛、悪心・嘔吐、下痢)
併用薬(β遮断薬など)
気道圧迫の徴候
血液検査の確認(T₃、T₄、TSH、甲状腺自己抗体、ACTH、コルチゾール)
食欲、体重の変化
寒い、暑いなど体感の変化

息切れ
気分、行動の変化
浮腫
動悸
皮膚の変化(乾燥、脂性)
疲労感、倦怠感
頭痛
排便の変化(便秘、下痢)
体重の増減

アセスメントのポイント



irAE ごとの症状や検査所見を把握、理解しておく

患者指導



日誌を活用し、症状のセルフモニタリングの実施を依頼する
甲状腺や副腎機能障害ではクリーゼが発症する可能性があるため、事前に症状を説明するとともに、症状が悪化した場合は速やかに病院に連絡することを伝える
服薬アドヒアランスの促進(ホルモン補充療法の場合、生涯にわたり内服が必要になる場合もある)



内分泌障害対応のキーポイント

ICIの投与中は、内分泌障害の発現に十分に注意しましょう。内分泌障害を理解するには下垂体、甲状腺、副腎の関係を把握しておくことが重要です。内分泌系のirAEを発症すると、不定愁訴による倦怠感などの症状に注意が必要となります。免疫機構によって傷害された細胞は回復しないため、生涯のホルモン補充療法を必要とすることがあります。その際には、患者さんの生活やご家族のサポートを受けられるかどうか、内服を継続するにあたり障害となることがないかなど確認を行い、薬剤師さんと連携して必要なサポートを検討することも大切です。



内分泌障害の看護で大切なこと

内分泌系のirAEは、ホルモン補充療法により改善するケースもありますが、症状が急激に悪化する甲状腺クリーゼや副腎クリーゼには注意が必要であることを患者さんやご家族に説明し、症状が悪化する場合は速やかに連絡してもらうように指導することが大切です。シックデイに備えて、病名や医療機関の連絡先を記載したカードを身に着けることを提案してもよいでしょう。また、高齢者の場合は症状が軽微であると認識しにくい可能性もあるため、ご家族の協力を得たり、看護師が以前と異なる症状の発現がないか確認することも大切です。

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, p79-92, 2023
2) 松本 光史 他 編著. 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, p196, 203, 208, 2024
3) キイトルーダ®適正使用ガイド

4) 宇土 しのぶ. がん看護. 27: 178-182, 2022
5) AIM WITH IMMUNOTHERAPY FOUNDATION: IOE-CSP3-thyroid-dysfunction-formerly-thyroiditis_final.pdf (aimwithimmunotherapy.org)

眼障害

免疫チェックポイント阻害薬による眼障害は、ぶどう膜炎、眼瞼炎、ドライアイなど多岐にわたるといわれており、発症するとQOLの低下につながるため、診断や治療への配慮が必要です。発症が疑われた場合は眼科医との協議、各種検査を実施することが望めます。

症状^{1,2)}

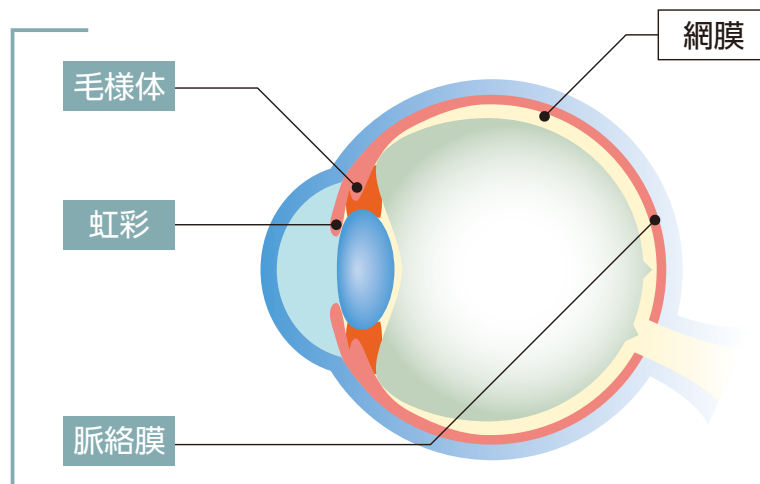
- 霧視
- 飛蚊症
- 色覚変化
- 羞明
- 暗点
- 視覚変化
- 複視
- 眼痛
- 眼瞼腫脹



検査^{1,2)}

眼底検査	眼の奥まで観察する
蛍光眼底造影検査	造影剤を投与し、眼底の写真を撮ることで炎症がどこで起きているかを確認する検査
血液検査	
胸部X線検査	
CT検査	

ぶどう膜



ぶどう膜の構造(文献2より改変)

ぶどう膜とは、毛様体、虹彩、脈絡膜の総称で、網膜をくるむ1枚の被膜のことを指します²⁾。ぶどう膜は血管に富むため、炎症反応が起こりやすい、微生物や腫瘍細胞が到達しやすいという特徴があります²⁾。

ぶどう膜炎の管理³⁾

臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

ぶどう膜炎の 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	● 休薬なし。	● 眼科専門医に相談する。	● 視力の変化を含む眼科的所見の推移を注意深く観察する。
Grade 2 ● 前部ぶどう膜炎; 内科的治療を要する	● 休薬なし。局所副腎皮質ホルモン剤による治療後も症状が持続している場合は、投与を中止する。	● 眼科専門医に相談する。 ● 局所副腎皮質ホルモン剤治療を行う ^{※2} 。	● 視力の変化を含む眼科的所見の推移を注意深く観察する。
Grade 3 ● 後部または全ぶどう膜炎	● 休薬し ^{※1} 、投与の中止を検討する。 ● 再発性の Grade 3 の場合には本剤の投与を中止する。	● 眼科専門医に相談する。 ● 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) ^{※3} 。	● 視力の変化を含む眼科的所見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 4 ● 罹患眼の失明(0.1以下)	● 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。

※2: 副腎皮質ホルモン剤の全身投与も検討する。[Schneider BJ. et al.: J Clin Oncol. 39: 4073, 2021]

※3: 局所副腎皮質ホルモン剤の投与も検討する。[Schneider BJ. et al.: J Clin Oncol. 39: 4073, 2021]

▶ 詳細は適正使用ガイドをご参照ください。

irAEナビへは、右記の二次元コードからアクセスすることができます。

<https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/irae-support/irae-navi/ae-uveitis/>



看護のポイント⁴⁾

問診・観察項目



片眼性、両眼性
主訴である眼症状(充血、眼痛、羞明、飛蚊症、霧視、光視症、視力低下、偏視)
発症・病期(いつ、どのように[急性、緩徐]、初発/再発)
症状の変化(改善・増悪・不変)
全身症状の有無(発熱、感冒症状、頭痛、めまい、耳鳴り、難聴、皮疹、口腔内アフタ、陰部潰瘍、関節症状、腰痛、前屈制限、下痢、下血、腹痛など)
既往歴(眼の外傷、内眼手術歴、結核、带状疱疹、糖尿病、膠原病、血液疾患、悪性腫瘍、アレルギーなど)
投薬(各種免疫抑制薬、免疫チェックポイント阻害薬、MEK阻害薬、リファブチンなど)
生活歴(出身、職業、ペット飼育、動物との接触、生肉食などの嗜好、海外渡航歴)

アセスメントのポイント



症状の確認とともに、患者さんのQOLへの影響や生活する上でのサポート体制を確認する

患者指導



日誌を活用し、症状のセルフモニタリングの実施を依頼する
症状が悪化した場合は速やかに病院に連絡することを伝える



眼障害対応のキーポイント

irAEのぶどう膜炎は、視力に与える影響が大きいため、早期発見や適切な治療介入が必要となります。また、ぶどう膜炎を誘発する薬剤や原因は多岐にわたるため、併用薬の確認や詳細な問診を行うことも大切です。眼科的な症状を認めた場合には、早い段階で眼科専門医へコンサルトを行うことが大切です。



眼障害の看護で大切なこと

ICIによる眼障害が出現した場合、視力低下や光視症、複視など患者さんの生活やQOLに大きく影響を及ぼします。症状が悪化した場合、不可逆的な視力低下や失明などのリスクもあるため、症状への早期対応が重要です。症状の有無や程度、生活上の変化などを患者さんに確認し、できるだけ早期に眼科でみてもらうように医療チームで話し合うことが大切です。症状の出現によって日常生活やQOLに影響するため、今後のサポート体制について家族を含めて相談していきましょう。

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, p93-95, 2023
2) 公益財団法人 日本眼科医会: ぶどう膜炎 なぜ? どうしたらいいの | 目についての健康情報 | 公益社団法人 日本眼科医会 (gankaikai.or.jp)

3) キイトルーダ® 適正使用ガイド
4) 園田 康平 編. ぶどう膜炎の心得—すべての眼科医のために—. 文光堂, 2023

サイトカイン放出症候群

免疫チェックポイント阻害薬によるサイトカイン放出症候群(CRS)はごくまれな有害事象であり、投与初期に、発熱・低血圧やさまざまな神経症状を引き起こします¹⁾。発症時には集中治療室管理下で循環・呼吸状態をモニタリングしながら速やかに治療を開始することが推奨されます²⁾。

症状^{1,2)}

- 発熱
- 呼吸器症状(頻呼吸、低酸素症)
- 循環器症状(頻脈、低血圧)
- 頭痛
- 皮疹
- 神経症状(意識障害、錯乱、せん妄、失語、幻覚、振戦、歩行障害、痙攣など)

初期症状はインフルエンザ様の症状に類似し、多くの症状は敗血症の症状と類似する



免疫関連 CRS の管理¹⁾

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ● 全身症状の有無は問わない発熱	● ベースラインに回復するまで投与を中断する。	● 直ちに投与を中断する。 ● 発熱に対する対症療法を行うとともに、感染の有無を確認する。 ● 対症療法にて速やかに解熱しないときには、抗サイトカイン療法(トシリズマブ [*])を検討する。
Grade 2 ● 輸液に反応する低血圧; <40%の酸素投与に反応する低酸素症	● ベースラインに回復するまで投与を休止する。 ● ベースラインに回復した場合、投与再開を検討する。	● 直ちに投与を中断する。 ● 集中治療室管理を検討する。症状に応じた対症療法(酸素吸入、補液など)と抗サイトカイン療法(トシリズマブ [*])による適切な処置を行う。 ● トシリズマブ [*] および対症療法にて速やかに改善しないときには、ステロイド全身投与(デキサメタゾン10~20mg/日または同等の治療)を検討する。
Grade 3 ● 昇圧剤単剤で管理できる低血圧; ≥40%の酸素投与を要する低酸素症 Grade 4 ● 生命を脅かす; 緊急処置を要する	● 投与を中止する。	● 直ちに投与を中断し、再開しない。 ● 集中治療室管理とし、症状に応じた対症療法(酸素吸入、人工呼吸器管理、昇圧剤、人工透析など)と抗サイトカイン療法(トシリズマブ [*] およびステロイド全身投与(デキサメタゾン10~20mgを6時間ごとに静脈内投与など、効果がない場合はステロイドパルス療法)による適切な処理を行う。

※腫瘍特異的T細胞輸注療法に伴うCRSに対し保険適用を有する。

看護のポイント^{1,2)}

問診・観察項目



前回治療日からの状況（症状発現までの日数、症状の持続日数）
感染症の濃厚接触の有無
感染症のスクリーニング（培養検査）の確認
血液検査の確認（IL-6、IFN- γ などの炎症性サイトカイン濃度、CRP 値）
発熱
循環器症状（頻脈、低血圧）
呼吸器症状（頻呼吸、低酸素症）
頭痛
皮疹
神経症状（意識障害、錯乱、せん妄、失語、幻覚、振戦、歩行障害、痙攣など）

アセスメントのポイント



発熱や循環呼吸動態が正常化した後も、神経症状の動きに注意する

患者指導



起こりうる症状を説明し、体調の異変時はすぐに連絡するように指導する



サイトカイン放出症候群対応のキーポイント

CRSの多くの症状は敗血症に類似するため、感染症のスクリーニング（培養検査）や経験的抗菌薬投与と同時に並行してCRSの治療を行います。ICIによるCRSでは、ステロイド療法で効果不十分の場合、トシリズマブ（保険適用外）などの投与が検討されます。CRSはときにサイトカINSTORMなどの重篤化・多臓器不全に陥る恐れがあり、早期発見および集中治療室と連携した速やかな対応が重要になります。



サイトカイン放出症候群の看護で大切なこと

CRSは集中治療室管理下での治療が推奨されることから、隔離された治療環境や面会時間の制限といった、患者さんやご家族の心理的負担に対しても配慮が必要になります。患者さんやご家族には、CRSで起こりうる症状を説明し、症状のセルフモニタリングや早期発見の重要性、体調に異変を感じたら速やかに病院に連絡することを伝えておきましょう。

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, p96-98, 2023
2) 北野滋久. 医学のあゆみ. 281: 554-560, 2022

インフュージョンリアクション

インフュージョンリアクションは初回投与開始30分以内に生じることが多く、症状に応じて速やかに投与速度の減速や中断、対症療法を行う必要があります¹⁾。発現頻度は免疫チェックポイント阻害薬の種類により異なり、発現時期は2回目以降に初めて発症することもあるため、注意が必要です¹⁾。

症状¹⁾

- 発熱
- 悪寒
- 掻痒感
- 発疹
- 血圧や脈拍の変動
- 血管性浮腫
- 気管支痙攣
- 呼吸困難



インフュージョンリアクションの管理²⁾

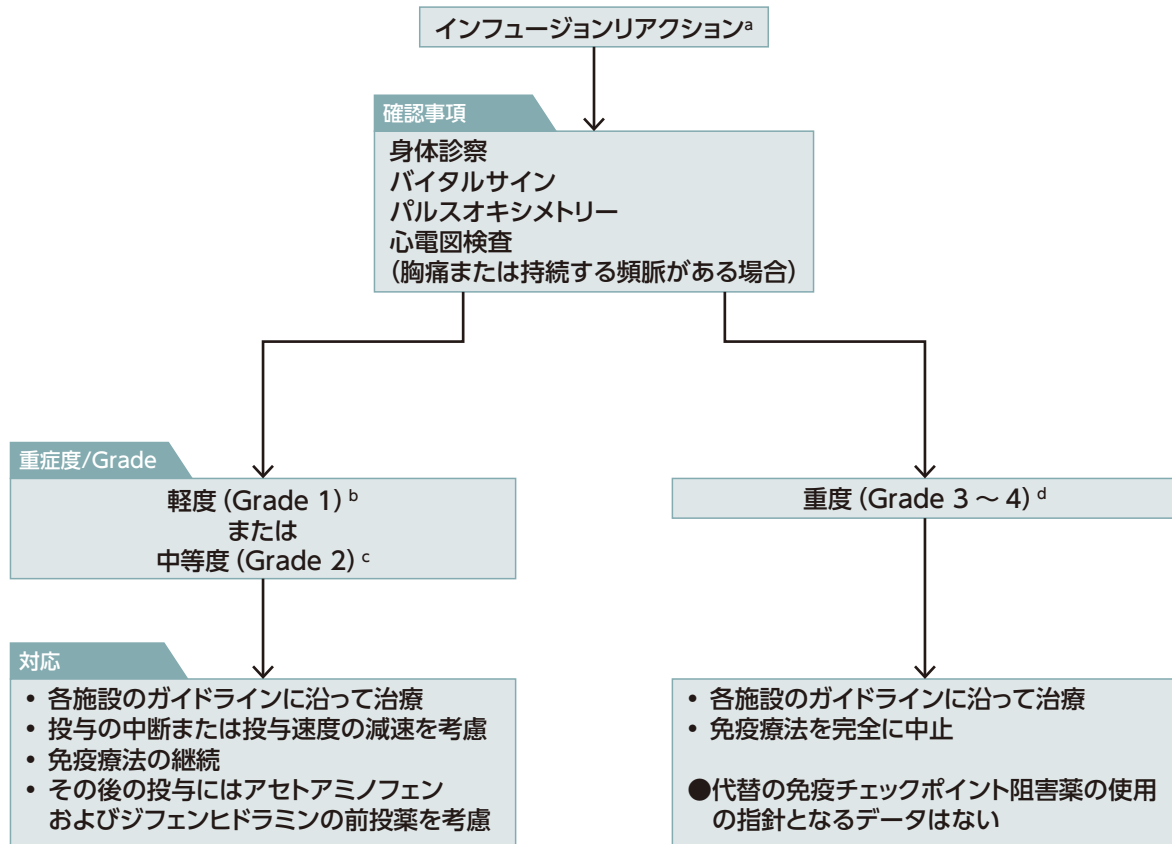
臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

注入に伴う反応の Grade (CTCAE v4.0)	対処方法 (休薬 / 中止を含む)	フォローアップ
Grade 1 ● 軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない	● 本剤の中断なし。	● 症状が安定するまで、バイタルサインのモニタリングの頻度を増やす。
Grade 2 ● 治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療(例：抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液)には速やかに反応する；≤24時間の予防的投薬を要する	● 本剤の投与を中断する。 ● 静脈内輸液、抗ヒスタミン薬、非ステロイド系抗炎症薬、アセトアミノフェン、麻薬性鎮痛薬などで適切に処置する。 ● 中断後の対処 <ul style="list-style-type: none"> ・ 症状が投与中断後1時間以内に回復した場合：最初の50%の注入速度で再開してもよい。 ・ 症状が投与中断後1時間以内に回復しなかった場合：症状が回復するまで休薬する(そのサイクルの投与は再開しない)。次サイクル投与時は、前投薬^{*1}を行う。 ● 適切な前投薬にもかかわらず再発性のGrade 2を発現した場合には本剤の投与を中止する。	● 症状が安定するまで、バイタルサインのモニタリングの頻度を増やす。
Grade 3 ● 遷延(例：症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対し速やかに反応しない)；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する	● 本剤の投与を中止する。 ● エピネフリン ^{*2} 、静脈内輸液、抗ヒスタミン薬、非ステロイド系抗炎症薬、アセトアミノフェン、麻薬性鎮痛薬、酸素吸入、昇圧薬、副腎皮質ホルモン剤などで適切に処置する。 ● 入院治療を行う。	● 症状が安定するまで、バイタルサインのモニタリングの頻度を増やす。
Grade 4 ● 生命を脅かす；緊急処置を要する		

※1：本剤投与前1.5時間(±30分)に以下の薬剤で前投薬を行う。
 ・ ジフェンヒドラミン塩酸塩^{*1} 50mg 経口投与(又は同等の抗ヒスタミン薬)
 ・ アセトアミノフェン^{*2} 500～1,000mg 経口投与(又は同等の解熱剤)

※2：アナフィラキシーの場合は、直ちにエピネフリンを投与する。

〈参考資料〉インフュージョンリアクションの対応³⁾



a 症状には発熱／悪寒／振戦、蕁麻疹／掻痒、血管性浮腫、顔面紅潮／頭痛、高血圧、低血圧、息切れ、咳嗽／喘鳴、低酸素症、めまい／湿疹、発汗、関節痛／筋痛などがある。

Infusion reactionの予防を目的とした前投薬に関する推奨については、各免疫療法薬の添付文書を参照のこと。

b 軽度の一過性の反応；投与中断は適応とならない。介入は適応とならない。

c 治療又は投与中断が適応となるが、対症療法（例えば、抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン、NSAID、麻薬性鎮痛薬、輸液）に速やかに反応する；24時間以下の予防的な投薬が適応となる。

d 長期（例えば、対症的な薬剤投与および／または短期的投与中断に速やかに反応しない）；最初に改善がみられた後の症状再発。入院が適応となる；生命を脅かす結果；緊急介入

*1 ジフェンヒドラミン塩酸塩の効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹、皮膚炎）、枯草熱、アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎、急性鼻炎、春季カタルに伴うそう痒

*2 アセトアミノフェンの効能又は効果は以下のとおりです。

効能又は効果

1. 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、癌による疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛

2. 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）の解熱・鎮痛

3. 小児科領域における解熱・鎮痛




▶ 詳細は適正使用ガイドをご参照ください。

irAEナビへは、右記の二次元コードからアクセスすることができます。

<https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/irae-support/irae-navi/ae-ir/>



看護のポイント⁴⁾

問診・観察項目	 <p>前回の治療日の状況 (治療後の自覚症状の有無、症状の持続日数) 症状出現時の対応、指示の有無を確認しておく 前投薬の有無、投与確認 薬剤の投与速度遵守 呼吸困難 意識障害</p>	<p>眼瞼、口唇、舌の腫脹 発熱、悪寒 嘔吐 咳嗽 モニター上の変化、バイタルサインの変化 皮膚症状</p>
アセスメントのポイント	 <p>ベースライン時のバイタルサインや症状の確認を行い、変化を観察する</p>	
患者指導	 <p>起こりうる症状を説明し、体調の異変時はすぐに連絡するように指導する 投与後時間が経過してから発現する可能性を患者さんに説明する</p>	



インフュージョンリアクション対応のキーポイント

インフュージョンリアクションの重症例では、重度の血圧低下や低酸素症など生命に危険を及ぼす場合があります。そのため注意深くバイタルサインや症状の確認を行うとともに医療スタッフ間での情報共有(リスクの高い薬剤を使用しているか、何回目の投与かなど)を行うことも大切です。また、救急カートやモニターなど、緊急時の処置に必要な物品の準備や確認も忘れずに行いましょう。



インフュージョンリアクションの看護で大切なこと

インフュージョンリアクションは初回投与開始から30分以内に出現することが多く、発熱や悪寒、掻痒感、呼吸困難感、血圧低下などの症状がみられます。呼吸困難や急激な血圧低下などアナフィラキシーショックが出現することもあるため、早期対応ができるように日ごろから緊急時対策マニュアルを確認することを忘れず環境や救急カートの整備を行っておきましょう。また、投与開始前から患者さんに起こりうる症状を説明し、異変が起きた際にはすぐに医療者を呼ぶように説明しておきましょう。

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, p99,100, 2023

2) キイトルーダ®適正使用ガイド

3) NCCN: NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン 免疫療法関連毒性の管理, 2019年第2版—2019年4月8日. 2019(www2.tri-kobe.org/nccn)

4) 片岡 ヤス子. がん看護. 27: 152-155, 2022

心筋炎を含む心血管障害

免疫チェックポイント阻害薬に関連した心血管障害は、心筋炎が代表的であり、他に心膜炎、心筋症、不整脈などが挙げられます。急速に進行して致死的な経過をたどる症例であり、早期発見と循環器医との連携が重要です¹⁾。


症状¹⁾

- 胸痛
- 消化器症状(悪心、嘔吐)
- 尿量の減少
- 心拍出量の低下
- 低血圧

心筋の炎症や壊死により左室収縮不全を起こしている場合があり、左心不全をメインとした心不全症状の有無に注意する



検査^{1,2)}

血液検査	電解質、血糖値、ACTH、コルチゾール	
聴診	Ⅲ音、湿性ラ音	
心電図	ST-T変化、房室ブロック、心室内伝導障害(wide QRS)、異常Q波など	
心エコー	びまん性壁肥厚、壁運動低下、心腔の狭小化、心膜液貯留	
血液検査	心筋トロポニンT ↑、CRP ↑、CK-MB ↑、AST(GOT) ↑、LDH ↑	

心筋炎の管理³⁾

臨床試験時に規定されていた以下の対処法(一部改変)を参考にしてください。

心筋炎の Grade (CTCAE v4.0)	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1 ● 症状はないが、検査値(例: BNP [脳性ナトリウム利尿ペプチド])や心臓の画像検査にて異常がある	● 休薬する ^{※1} 。	● 循環器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) ^{※2} 。	● 検査値及び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 2 ● 軽度から中等度の活動や労作で症状がある			
Grade 3 ● 安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症; 治療を要する	● 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(例: 持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)			

※1: 副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する。

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

▶ 詳細は適正使用ガイドをご参照ください。

irAEナビへは、右記の二次元コードからアクセスすることができます。

<https://www.msdconnect.jp/products/keytruda/irae-support/irae-navi/ae-myocarditis/>



看護のポイント⁴⁾

問診・観察項目



ベースライン時の心臓の状態
ベースライン時のトロポニンT
心血管系の既往歴
風邪症状(発熱、倦怠感など)
消化器症状(悪心、嘔吐など)
胸痛
浮腫
心拍出量の低下

ADLの低下
尿量の減少
筋力の低下
低血圧
心電図
呼吸困難
バイタルサインの変化

アセスメントのポイント



心筋の炎症や壊死により左室収縮不全を起こしている場合があり、左心不全をメインとした心不全症状の有無を確認する

患者指導



起こりうる症状を説明し、体調の異変時はすぐに連絡するように指導する



心筋炎を含む心血管障害対応のキーポイント

心筋炎は、致死率が高く、急速に状態が変化した場合は緊急措置を行う必要があるため、特に早期発見・早期対応が重要です。irAEとしての心筋炎の発現機序は、重症筋無力症や筋炎の機序と似た部分があり、ときにオーバーラップして出現することがあります。ICI投与前には、これらの合併を考慮して心機能評価が行われているか確認しましょう。他の症状を確認するとともに適切な検査を実施し、循環器専門医や神経内科専門医へのコンサルトを行います。



心筋炎を含む心血管障害の看護で大切なこと

心筋炎は、悪化することで致死的な状況となる危険性のあるirAEです。起こりうる症状を患者さんやご家族に説明し、日誌を活用したセルフモニタリングを行っていただくとともに、看護師も外来の際に症状の変化を覚知することが大切です。

速やかに循環器医に連携できるよう、院内での連携方法を確認しておきましょう。

1) 山下 武志 監・公益財団法人 心臓血管研究所付属病院 編著. NEWはじめての循環器看護―“なぜ”からわかる、ずっと使える!メディカ出版, p27,73, 2022

2) 医療情報科学研究所 編. 病気がみえる vol.2 循環器 第5版. MEDIC MEDIA, p257, 2023

3) キイトルーダ® 適正使用ガイド

4) AIM WITH IMMUNOTHERAPY FOUNDATION: IOE-CSP14-myocarditis_final.pdf (aimwithimmunotherapy.org)

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セドナトリウムと併用する場合、通常、成人には、3週間間隔で、カルボプラチンは1回AUC 5～6mg・min/mL相当量を30分以上かけて点滴静注し、ベメトレキセドナトリウムは1回500mg/m²を10分間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。
- 〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)、腎細胞癌における術後補助療法、治療切除不能な進行・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%)、**腓外分泌機能不全**(0.1%未満)
- 11.1.13 筋炎**(0.3%)、**横紋筋融解症**(0.1%未満)
[8.7参照]
- 11.1.14 重症筋無力症**(0.1%)
重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.8参照]
- 11.1.15 心筋炎**(0.2%)
[8.9参照]

- 11.1.16 脳炎、髄膜炎、脊髄炎
脳炎(0.1%)、髄膜炎(0.1%)、脊髄炎(0.1%未満)があらわれることがある。また、多発性硬化症の増悪(頻度不明)、視神経脊髄炎スペクトラム障害(頻度不明)も報告されている。
- 11.1.17 重篤な血液障害
免疫性血小板減少性紫斑病(0.1%)、溶血性貧血(0.1%未満)、赤芽球癆(0.1%未満)、無顆粒球症(頻度不明)等の重篤な血液障害があらわれることがある。
- 11.1.18 重度の胃炎(0.1%)
免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.19 ふどう膜炎(0.2%)
[8.10参照]
- **11.1.20 血管炎(0.2%)
大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎[抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎、IgA血管炎を含む]があらわれることがある。
- 11.1.21 血球貪食症候群(頻度不明)
- 11.1.22 結核(0.1%未満)
[9.1.4参照]
- *11.1.23 Infusion reaction(3.4%)
アナフィラキシーを含むInfusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	好中球減少、貧血、血小板減少、白血球減少	リンパ球減少、発熱性好中球減少症	好酸球増加症、ヘモグロビン減少
耳及び迷路障害		耳鳴	回転性めまい
内分泌障害		血中TSH増加	血中TSH減少
眼障害		眼乾燥、流涙増加	霧視、フォークト小柳・原田病
胃腸障害	悪心、下痢、嘔吐	便秘、口内炎、腹痛、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	腹部膨満、胃炎、口腔内痛、嚥下障害、鼓腸、口腔内潰瘍形成
一般全身障害及び投与部位の状態	疲労、無力症	発熱、粘膜の炎症、倦怠感、末梢性浮腫、悪寒	インフルエンザ様疾患、疼痛、浮腫、胸痛
感染症及び寄生虫症		尿路感染、肺炎	結膜炎、口腔カンジダ症、上気道感染
代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、脱水、低カルシウム血症、リパーゼ増加、低リン酸血症、アミラーゼ増加	高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加、高コレステロール血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋痙攣、筋力低下	関節炎、骨痛、筋骨格硬直、筋骨格痛
精神・神経障害		末梢性感覚ニューロパチー、味覚異常、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、不眠症、感覚鈍麻	嗜眠、神経毒性、末梢性運動ニューロパチー、多発ニューロパチー、視神経炎
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	排尿困難、血中尿素増加、腎機能障害、血尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、発声障害、鼻出血、しゃっくり	口腔咽頭痛、肺塞栓症、鼻漏、労作性呼吸困難、胸水
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、脱毛症	斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥、紅斑、び瘡様皮膚炎、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/>

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等をご覧ください。


(01)14987185809730



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/>