



薬生薬審発 0825 第 5 号
令和 3 年 8 月 25 日

各 { 都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区 } 衛生主管部 (局) 長 殿

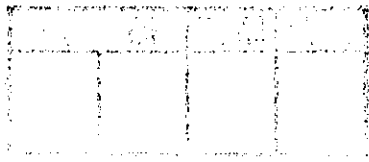
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 製剤の最適使用推進ガイドライン (乳癌) の作成及び最適使用推進ガイドライン (非小細胞肺癌、悪性黒色腫、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、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、腎細胞癌、頭頸部癌及び食道癌) の一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしています。

今般、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 製剤 (販売名: キイトルーダ点滴静注 100mg) について、乳癌に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用にあたっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

また、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 製剤を非小細胞肺癌、悪性黒色腫、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、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、腎細胞癌、頭頸部癌及び食道癌に対して使用する際の留意事項については、「ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 製剤の最適使用推進ガイドライン (食道癌) の作成及びペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 製剤の最適使用推進ガイドライン (非小細胞肺癌、悪性黒色腫、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High)



h) を有する固形癌、腎細胞癌及び頭頸部癌)の一部改正について」(令和2年8月21日付け薬生薬審発0821第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)により示してきたところです。

今般、ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)製剤について、高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌の効能又は効果を追加する一部変更が承認されたこと、添付文書の使用上の注意を改めるよう「使用上の注意」の改訂について」(令和3年6月15日付け薬生安発0615第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知)により指示されたこと等に伴い、当該ガイドラインを、それぞれ別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
21 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、横紋筋融解症、膜炎、毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、結核等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>	21 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膜炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、結核等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>
24 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (① 略)</p>	24 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (① 略)</p>

	<p>(2) 略</p> <p>③主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。 ・infusion reaction があらわれることがある。 infusion reaction が認められた場合には、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。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
<p>(2) 略</p> <p>③主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。 ・infusion reaction があらわれることがある。 infusion reaction が認められた場合には、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。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。 	

悪性黒色腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
17 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・<u>肝</u>重度の下痢、劇症肝炎・<u>肝不全</u>・肝機能障害・<u>肝</u>炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膜性表皮壊死融解症、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球食食症候群、結核等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>	17 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膜性表皮壊死融解症、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、赤芽球癆、無顆粒球症等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>
19 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (① 略) (② 略)</p>	19 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (① 略) (② 略)</p>

	<p>③主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。 ・infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。 	
<p>③主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。 ・infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。 		

古典的ホジキンリンパ腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所 (新旧対照表)

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
8 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用 (間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・<u>肝</u>重度の下痢、劇症肝炎・<u>肝不全</u>・肝機能障害・<u>肝</u>炎・硬化性胆管炎、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、内分泌障害 (下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、腓炎、毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、infusion reaction、脳炎、髄膜炎、重症筋無力症、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、赤芽球癆、無顆粒球症等)、溶血性貧血、血球食食症候群、結核等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し (副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な体制が整っていること。</p>	8 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用 (間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・<u>肝</u>重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、内分泌障害 (下垂体機能障害、副腎機能障害)、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、腓炎、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、infusion reaction、脳炎、髄膜炎、重症筋無力症、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、血球食食症候群、結核等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し (副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な体制が整っていること。</p>
10 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (① 略) (② 略)</p>	10 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (① 略) (② 略)</p>

	<p>③主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。 ・infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。 	<p>③主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。 ・infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
--	---	---

尿路上皮癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
9 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・<u>肝</u>重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、腓炎、毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎、髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、赤芽球病、無顆粒球症等）、血球食食症候群、結核等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な体制が整っていること。</p>	9 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、腓炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎、髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等）、血球食食症候群、結核等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な体制が整っていること。</p>
11 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (① 略) (② 略)</p>	11 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (① 略) (② 略)</p>

	<p>③主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。 ・infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。 	<p>③主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。 ・infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
--	---	---

高頻度マイクロ不安定性 (MSI-High) を有する固形癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所 (新旧対照表)

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
表紙	<p>～MSI-High を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)～ ～MSI-High を有する結腸・直腸癌～</p>	表紙	～MSI-High を有する固形癌～
2ページ	<p>対象となる効能又は効果： 1. <u>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)</u> 2. <u>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</u></p>	2ページ	<p>対象となる効能又は効果： 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>
4ページ	<p>3. 臨床成績 「<u>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)</u>」及び「<u>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</u>」の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。 (略)</p>	4ページ	<p>3. 臨床成績 「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 (以下「MSI-High」という。) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)」の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。 (略)</p> <p>【有効性】 ①国際共同第II相試験 (KEYNOTE-164 試験)</p>

	<p>【有効性】 <u><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）></u> <u>①国際共同第II相試験（KEYNOTE-164試験、コホートA）</u> （略） 表1 最良総合効果及び奏効率（KEYNOTE-164試験、コホートA）（RECIST ver. 1.1、有効性解析対象集団等、中央判定、2017年2月10日データ） （表 略）</p>	<p>（略） 表1 最良総合効果及び奏効率（KEYNOTE-164試験）（RECIST ver. 1.1、有効性解析対象集団等、中央判定、2017年2月10日データ） （表 略）</p>
<p>6 ページ</p>	<p><u><治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌></u> <u>③国際共同第III相試験（KEYNOTE-177試験）</u> <u>化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発のdMMR又はMSI-High（PCR法）^(注2)を有する結腸・直腸癌患者307例（日本人22例を含む）を対象に、本剤200mg Q3W投与の有効性及び安全性が、担当医師の選択する化学療法「フルオロウラシル（以下「5-FU」という。）・ホリナートカルシウム（以下「ホリナート」という。）・オキサリプラチン</u></p>	<p>（追加）</p>

	<p>法 (以下「<u>mFOLFFOX6</u>」という。)、<u>mFOLFFOX6</u> 及び <u>ベバシズマブ (遺伝子組換え)</u> (以下「<u>ベバシズマブ</u>」 という。) 又は <u>セツキシマブ (遺伝子組換え)</u> (以 下「<u>セツキシマブ</u>」という。)、<u>5-FU・ホリナート・</u> <u>イリノテカン塩酸塩水和物療法</u> (以下「<u>FOLFIRI</u> という。)、<u>FOLFIRI</u> 及び <u>ベバシズマブ</u> 又は <u>セツキ</u> <u>シマブ</u>] (注) を対照として検討された。なお、 <u>画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進</u> <u>行を示す症状が認められない等の臨床的に安定し</u> <u>ている患者では、次回以降の画像評価で疾患進行</u> <u>が認められるまで本剤の投与を継続することが可</u> <u>能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間 (以</u> <u>下「PFS」という。)</u> 及び <u>全生存期間</u> とされ、本剤 は <u>化学療法と比較して PFS を有意に延長した (表</u> <u>4 及び図 1)。</u></p> <p>表 4 <u>有効性成績 (KEYNOTE-177 試験)</u> (表 略)</p> <p>(図 略)</p> <p>図 1 <u>PFS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-177 試</u> <u>験)</u></p>	7 ページ	
9 ページ	【安全性】		【安全性】

	<p>＜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）＞</p> <p>①国際共同第II相試験（KEYNOTE-164試験、コホートA）</p> <p>有害事象は60/61例（98.4%）に、副作用は35/61例（57.4%）に認められた。発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。</p> <p>表5 発現率が5%以上の副作用（KEYNOTE-164試験、コホートA）（安全性解析対象集団）（表略）</p>		<p>①国際共同第II相試験（KEYNOTE-164試験）</p> <p>有害事象は60/61例（98.4%）に、副作用は35/61例（57.4%）に認められた。発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。</p> <p>表4 発現率が5%以上の副作用（KEYNOTE-164試験）（安全性解析対象集団）（表略）</p>
10ページ	<p>表6 発現率が5%以上の副作用（KEYNOTE-158試験）（安全性解析対象集団）</p>	8ページ	<p>表5 発現率が5%以上の副作用（KEYNOTE-158試験）（安全性解析対象集団）</p>
10ページ	<p>＜治療切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌＞</p> <p>③国際共同第III相試験（KEYNOTE-177試験）</p> <p>有害事象は、149/153例（97.4%）に、副作用は、122/153例（79.7%）に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。</p> <p>表7 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用</p>		<p>（追加）</p>

	<p>(KEYNOTE-177 試験) (安全性解析対象集団) (表 略)</p> <p>なお、<u>間質性肺疾患 5 例 (3.3%)、大腸炎・小腸炎・重度的下痢 14 例 (9.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 1 例 (0.7%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 25 例 (16.3%)、甲状腺機能障害 18 例 (11.8%)、下垂体機能障害 2 例 (1.3%)、副腎機能障害 2 例 (1.3%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 2 例 (1.3%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.7%)、infusion reaction 2 例 (1.3%)、結核 1 例 (0.7%)</u>が認められた。また、<u>重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、1 型糖尿病、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球瘕、無顆粒球症等) 及び血球貧血症候群は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</u></p>		
13 ページ	表 8 本剤の薬物動態パラメータ	9 ページ	表 6 本剤の薬物動態パラメータ
14 ページ	①-2 対象となる癌腫での化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師 (下表のいずれかに該当する医師) が、当該診療科の本	10 ページ	①-2 対象となる癌腫での化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師 (下表のいずれかに該当する医師) が、当該診療科の本

<p>剤に関する治療の責任者として配置されていること。</p>	<p>剤に関する治療の責任者として配置されていること。</p>	<p>と。</p>
<p>表：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> <ul style="list-style-type: none"> ・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。 うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。 ・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、対象となる癌腫領域でのがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。 	<p>表：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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。 うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。 ・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 	<p>と。</p>
<p>表：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> <ul style="list-style-type: none"> ・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。 うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。 ・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、対象となる癌腫領域でのがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。 	<p>表：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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。 うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。 ・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 	<p>と。</p>

15 ページ	<p>に、<u>消化器癌のがん薬物療法を含む5年以上の消 化器外科学の修練を行っていること。</u> ・<u>医師免許取得後2年の初期研修を修了した後 4年以上の臨床経験を有していること。</u>うち、3年 以上は、<u>対象となる癌腫領域でのがん薬物療法を 含むがん治療の臨床研修を行っていること。</u></p>		
11 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・ 重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝 炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎 炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能 障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、 筋炎・横紋筋融解症、腓炎、重度の皮膚障害（中 毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅 斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄 膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー 症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小 板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒 球症等）、血球食症候群、結核等）に対して、当 該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と 連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支 援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処</p>	11 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・ 重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能 障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体 機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型 糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、腓炎、 重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘 膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障 害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血 液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、 赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球食症候群、結核 等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門 性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に 関して指導及び支援を受けられる条件にあるこ と）、直ちに適切な処置ができる体制が整っている</p>

16 ページ	置ができる体制が整っていること。	12 ページ	こと。
<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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^(注5) (標準的な治療が困難な場合に限る) ・ 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 <p>なお、MSI-High に関する本剤のコンパニオン診断薬として、販売名：MSI 検査キット (FALCO) 及び販売名：FoundationOne CDx <u>がんゲノムプロファイル</u>が承認されている。</p>	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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^(注4) (標準的な治療が困難な場合に限る) ・ 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 <u>ペムゾロリズマブ</u> (遺伝子組換え) のコンパニオン診断薬 (販売名：MSI 検査キット (FALCO)) を用いて測定すること。 	12 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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^(注4) (標準的な治療が困難な場合に限る) ・ 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 <u>ペムゾロリズマブ</u> (遺伝子組換え) のコンパニオン診断薬 (販売名：MSI 検査キット (FALCO)) を用いて測定すること。
17 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) 略</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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、 	12 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) 略</p> <p>③ 主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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、

	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ infusion reaction があらわれることがある。 <p>infusion reaction が認められた場合には、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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビンの測定）を実施すること。 <p>(略)</p> <p>④本剤の臨床試験において、KEYNOTE-177 試験では 9 週間ごと、また、KEYNOTE-158 試験及びKEYNOTE-164 試験（コホート A）では投与開始から 1 年間は 9 週間ごと、1 年以降は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。</p>	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ infusion reaction があらわれることがある。 <p>infusion reaction が認められた場合には、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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・ 肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビンの測定）を実施すること。 <p>(略)</p> <p>④本剤の臨床試験において、KEYNOTE-164 試験では 9 週間ごと、KEYNOTE-158 試験では投与開始から 1 年間は 9 週間ごと、1 年以降は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。</p>
--	---	--

腎細胞癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所 (新旧対照表)

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
10 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用 (間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・<u>重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、内分泌障害 (下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、腓炎、毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、血球貪食症候群、結核等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し (副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な体制が整っていること。</u></p>	10 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用 (間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・<u>重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、内分泌障害 (下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、腓炎、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、血球貪食症候群、結核等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し (副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な体制が整っていること。</u></p>
12 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (① 略) (② 略)</p>	12 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (① 略) (② 略)</p>

	<p>③主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。 ・infusion reaction があらわれることがある。 infusion reaction が認められた場合には、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。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。 	
		<p>③主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。 ・infusion reaction があらわれることがある。 infusion reaction が認められた場合には、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。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。

頭頸部癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
13 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・<u>肝</u>重度の下痢、劇症肝炎・<u>肝不全</u>・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球食食症候群、結核等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な体制が整っていること。</p>	13 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・<u>腎</u>重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、腓炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球食食症候群、結核等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な体制が整っていること。</p>
16 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (1) 略 (2) 略</p>	16 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (1) 略 (2) 略</p>

	<p>③主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。 ・infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。 	<p>③主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。 ・infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
--	---	---

食道癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所 (新旧対照表)

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
10 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用 (間質性肺炎患に加え、大腸炎・小腸炎・<u>肝</u>重度の下痢、劇症肝炎・<u>肝不全</u>・肝機能障害・<u>肝</u>炎・硬化性胆管炎、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、内分泌障害 (下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎、筋炎・横紋筋融解症、腓骨筋炎・横紋筋融解症、皮膚粘膜炎、皮膚融解症、多形紅斑、類天疱瘡等)、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、心筋炎、重篤な血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し (副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>	10 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用 (間質性肺炎患に加え、大腸炎・小腸炎・<u>腎</u>重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、内分泌障害 (下垂体機能障害、副腎機能障害)、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎、筋炎・横紋筋融解症、腓骨筋炎・横紋筋融解症、皮膚粘膜炎、皮膚融解症、多形紅斑、類天疱瘡等)、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、心筋炎、重篤な血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し (副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>
12 ページ	<p>6. 投与に際して留意すべき事項 (① 略) (② 略)</p>	12 ページ	<p>7. 投与に際して留意すべき事項 (① 略) (② 略)</p>

	<p>③主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。 ・infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。 	
	<p>③主な副作用のマネジメントについて</p> <ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。 ・infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。 ・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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。 ・肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。 	



別添

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P9
5. 投与対象となる患者	P11
6. 投与に際して留意すべき事項	P12

最適使用推進ガイドライン

ペムプロロズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 100 mg）

～乳癌～

令和3年8月

厚生労働省

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済的・運賃と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の留意を強く要することが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床薬学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び一般社団法人日本乳癌学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムプロリズマブ (遺伝子組換え))
対象となる効果又は効果：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
対象となる用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
製造販売業者：MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムプロリズマブ (遺伝子組換え))、以下「本剤」という。) は、PD-1 (programmed cell death-1) とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫抑制スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性化 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御する。すなわち、PD-1 はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である。PD-L1 の正常組織における発現はわずかであるが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、肝癌、肺癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

PD-L1 陽性のホルモン感受性陰性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 (以下「HER2」という。) 陰性の手術不能又は再発乳癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第III相試験 (KEYNOTE-355 試験)

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のないホルモン感受性陰性かつHER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者 847 例 (日本人 87 例を含む) を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔 (以下「Q3W」という。) 投与+化学療法^{*1} (ゲムシタピビン塩酸塩 (以下「ゲムシタピビン」という。) 及びカルボプラチン、パクリタキセル又はパクリタキセル (アルブミン懸濁型) (以下「nab-パクリタキセル」という。)) の併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ+化学療法^{*2} (ゲムシタピビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセル) を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間 (以下「PFS」という。) 及び全生存期間とされ、本剤+化学療法の併用療法はプラセボ+化学療法の併用療法と比較して、PD-L1 陽性 (CPS[†] ≥ 10) の患者 323 例 (日本人 28 例を含む) において PFS を有意に延長した (表 1 及び図 1)。

*1: 本剤 200 mg Q3W と以下の化学療法 (担当医師が患者ごとに選択) を併用した [ゲムシタピビン 1,000 mg/m² 及びカルボプラチン AUC 2 mg・min/mL 相当量 (1 コース 21 日間、各コースの 1、8 日目に投与)、パクリタキセル 90 mg/m² (1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与) 又は nab-パクリタキセル 100 mg/m² (1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与)]

*2: プラセボ Q3W と以下の化学療法 (担当医師が患者ごとに選択) を併用した [ゲムシタピビン 1,000 mg/m² 及びカルボプラチン AUC 2 mg・min/mL 相当量 (1 コース 21 日間、各コースの 1、8 日目に投与)、パクリタキセル 90 mg/m² (1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与) 又は nab-パクリタキセル 100 mg/m² (1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与)]。

*3: PD-L1 を発現した細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球) を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値

表 1 有効性成績 (KEYNOTE-355 試験、PD-L1 陽性 (CPS ≥ 10) の患者)

PFS [†]	本剤+化学療法 (220 例)		プラセボ+化学療法 (103 例)	
	中央値 [月] (95%CI)	ハザード比 [‡] (95%CI)	中央値 [月] (95%CI)	ハザード比 [‡] (95%CI)
	9.7 (7.6, 11.3)	0.65 (0.49, 0.86)	5.6 (3.3, 7.5)	-
	P 値 [§] 0.0012			

CI: 信頼区間、*1: RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定、*2: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較、*3: 層別ログランク検定、有意水準 (片側) 0.00411

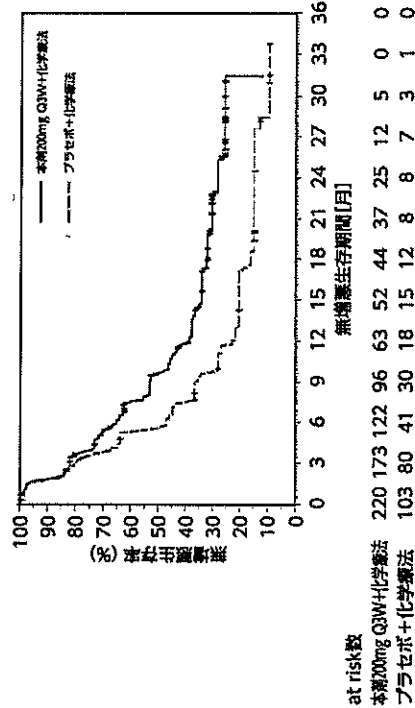


図 1 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-355 試験、PD-L1 陽性 (CPS ≥ 10) の患者)

【安全性】

国際共同第III相試験 (KEYNOTE-355 試験)

PD-L1 陽性 (CPS ≥ 10) の患者における安全性解析対象例 219 例において、有害事象は本剤併用群 216/219 例 (98.6%)、化学療法群 100/103 例 (97.1%) に認められ、治療薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 212/219 例 (96.8%) 及び 97/103 例 (94.2%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 2 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-355 試験) (安全性解析対象集団)

器官別分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.22.1)	本剤併用群 219 例					化学療法群 103 例				
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	
副作用	212 (96.8)	155 (70.8)	2 (0.9)	97 (46.3)	67 (65.0)	0				
血液およびリンパ系障害										
貧血	107 (48.9)	36 (16.4)	0	48 (46.6)	13 (12.6)	0				
白血球減少	41 (18.7)	25 (11.4)	0	22 (21.4)	11 (10.7)	0				
好中球減少	87 (39.7)	68 (31.1)	0	40 (38.8)	31 (30.1)	0				
血小板減少	41 (18.7)	19 (8.7)	0	22 (21.4)	16 (15.5)	0				
内分泌障害										
甲状腺機能低下症	39 (17.8)	2 (0.9)	0	2 (1.9)	0	0				
胃腸障害										
便秘	32 (14.6)	1 (0.5)	0	15 (14.6)	0	0				
下痢	48 (21.9)	2 (0.9)	0	10 (9.7)	3 (2.9)	0				
消化不良	11 (5.0)	0	0	6 (5.8)	0	0				
悪心	90 (41.1)	5 (2.3)	0	39 (37.9)	1 (1.0)	0				
口内炎	17 (7.8)	0	0	7 (6.8)	0	0				
嘔吐	44 (20.1)	6 (2.7)	0	10 (9.7)	3 (2.9)	0				
一般・全身障害および発生部位の不明										
無力症	31 (14.2)	1 (0.5)	0	13 (12.6)	1 (1.0)	0				
疲労	64 (29.2)	6 (2.7)	0	22 (21.4)	3 (2.9)	0				
発熱	12 (5.5)	1 (0.5)	0	7 (6.8)	0	0				
末梢性浮腫	13 (5.9)	0	0	4 (3.9)	0	0				
発熱	22 (10.0)	1 (0.5)	0	10 (9.7)	1 (1.0)	0				
臨床検査										
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	47 (21.5)	16 (7.3)	0	17 (16.5)	5 (4.9)	0				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	39 (17.8)	9 (4.1)	0	15 (14.6)	3 (2.9)	0				
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (4.1)	0	0	7 (6.8)	1 (1.0)	0				
好中球減少	52 (23.7)	41 (18.7)	0	20 (19.4)	15 (14.6)	0				
血小板減少	41 (18.7)	19 (8.7)	0	14 (13.6)	9 (8.7)	0				
体重減少	12 (5.5)	1 (0.5)	0	3 (2.9)	1 (1.0)	0				
白血球減少	39 (17.8)	21 (9.6)	0	20 (19.4)	13 (12.6)	0				
代謝および栄養障害										
食欲低下	40 (18.3)	1 (0.5)	0	10 (9.7)	0	0				

例数 (%)

器官別分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.22.1)	本剤併用群 219 例					化学療法群 103 例				
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	
皮膚および皮下組織障害										
脱毛症	76 (34.7)	2 (0.9)	0	37 (35.9)	2 (1.9)	0				
その痒症	16 (7.3)	1 (0.5)	0	8 (7.8)	0	0				
発疹	36 (16.4)	2 (0.9)	0	11 (10.7)	0	0				
斑状丘疹状皮疹	11 (5.0)	2 (0.9)	0	2 (1.9)	0	0				
呼吸器、胸および肺障害										
咳嗽	14 (6.4)	0	0	1 (1.0)	0	0				
皮膚および皮下組織障害										
皮膚炎	76 (34.7)	2 (0.9)	0	37 (35.9)	2 (1.9)	0				
その痒症	16 (7.3)	1 (0.5)	0	8 (7.8)	0	0				
発疹	36 (16.4)	2 (0.9)	0	11 (10.7)	0	0				
斑状丘疹状皮疹	11 (5.0)	2 (0.9)	0	2 (1.9)	0	0				

なお、本剤併用群において間質性肺炎患者 3 例 (1.4%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 5 例 (2.3%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 25 例 (11.4%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 65 例 (29.7%)、甲状腺機能障害 43 例 (19.6%)、副腎機能障害 2 例 (0.9%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等) 2 例 (0.9%)、肺炎 1 例 (0.5%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.5%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.5%)、ぶどう膜炎 1 例 (0.5%)、心筋炎 1 例 (0.5%) 及び infusion reaction 10 例 (4.6%) が認められた。また、重度の皮膚障害 (中毒性表皮剥離症候群、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、1 型糖尿病、重症筋無力症、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等)、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤200 mgをQ3W、400 mgをQ6Wを2週間間隔（以下「Q6W」という。）又は10 mg/kg（体重）を2週間間隔（以下「Q2W」という。）で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤400 mgをQ6Wで投与した際の本剤の定常状態における平均血清中濃度（以下「C_{avg,ss}」）は、本剤200 mgをQ3Wで投与した際のC_{avg,ss}と類似すると予測された（下表）。また、本剤400 mgをQ6Wで投与した際の定常状態における最高血清中濃度（以下「C_{max,ss}」）は、本剤200 mgをQ3Wで投与した際のC_{max,ss}と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量である本剤10 mg/kg（体重）をQ2Wで投与した際のC_{max,ss}と比較して低値を示すと予測された（下表）。さらに、悪性黒色腫患者を対象に本剤400 mgをQ6Wで投与した海外第1相試験（KEYNOTE-555試験）より得られた実測値に基づく薬物動態パラメータを加えて、複数シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した（下表）。加えて、複数相対する曝露反応モデルが構築され、本剤200 mgをQ3W又は400 mgをQ6Wで投与した際の曝露量と有効性及び安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{avg} (ug/mL)	C _{avg} (ug/mL)	C _{min} (ug/mL)	C _{max} (ug/mL)	C _{max} (ug/mL)	C _{max} (ug/mL)
200 mg Q3W†	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1 (17.8, 18.3)	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
400 mg Q6W‡	123 (122, 124)	32.4 (32.0, 32.7)	10.6 (10.4, 10.8)	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)
400 mg Q6W (実測値)	136.0 [§] (135.6, 136.4)	NA	14.9 [§] (14.4, 15.4)	NA	NA	NA
10 mg/kg Q2W†	220 (218, 223)	144 (143, 145)	119 (117, 121)	428 (424, 433)	279 (276, 282)	197 (193, 200)

†: n=2,093、100回のシミュレーションにより算出された薬物動態の中央値（2.5%点、97.5%点）、C_{min}: 初回投与後の最高血清中濃度、C_{avg}: 初回投与後の平均血清中濃度、C_{max}: 初回投与後（サイクル2投与前）の最低血清中濃度、C_{max}: 定常状態における最高血清中濃度、C_{avg,ss}: 定常状態における平均血清中濃度、C_{max,ss}: 定常状態における最低血清中濃度
 ‡: 56例の幾何平均値（95%信頼区間）
 §: 41例の幾何平均値（95%信頼区間）
 NA: 該当なし

4. 施設について

本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用すべきである。

- ① 施設について
 - ①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。
 - (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
 - (2) 特定機能病院
 - (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
 - (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設
 - (5) 抗癌性腫瘍利処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 乳癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

<ul style="list-style-type: none"> • 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
<ul style="list-style-type: none"> • 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上の乳癌のがん薬物療法を含む乳癌腫瘍学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺炎等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺炎疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、I 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、肺炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球瘰、無顆粒球症等）、炎症・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球瘰、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、結核等）に対し、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して、当該施設及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) 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患者において、本剤と化学療法（ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセル）との併用投与の有効性が示されている。

なお、CPS に関する本剤のコンパニオン診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」が承認されている。

② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されており、本剤の投与対象とならない。

- ・ ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- ・ 術前・術後薬物療法

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- ・ 間質性肺炎疾患の合併又は既往のある患者
- ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植を含む）のある患者
- ・ 結核の感染又は既往を有する患者
- ・ ECOG Performance Status 3-4 (注1) の患者

(注1) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。起床前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	内体的に著しい活動は制限されるが、歩行可能で、起床後行っている。
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド上で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の25%以上はベッドで過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドで過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項
- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
 - ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。
 - ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - ・ 間質性肺疾患があらわれつつあること、本剤の投与にあたっては、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。
 - ・ infusion reaction があらわれつつあること、infusion reaction が認められた場合には、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。
 - ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T₃、遊離 T₄、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、ALP、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - ・ ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。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。
 - ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - ・ 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、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。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - ④ 本剤の臨床試験において、KEYNOTE-355 試験では投与開始から 24 週までは 8 週間ごと、以降、最初の 1 年間は 9 週間ごとに、その後は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。



参考 1

目次

- | | |
|------------------|-----|
| 1. はじめに | P2 |
| 2. 本剤の特徴、作用機序 | P3 |
| 3. 臨床成績 | P4 |
| 4. 施設について | P20 |
| 5. 投与対象となる患者 | P22 |
| 6. 投与に際して留意すべき事項 | P24 |

最適使用推進ガイドライン

ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 100 mg）

～非小細胞肺癌～

平成29年2月（令和3年8月改訂）

厚生労働省

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受け、かつ期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方を及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、特定非営利活動法人日本肺癌学会及び一般社団法人日本呼吸器学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムブロリズマブ (遺伝子組換え))

対象となる効果又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

対象となる用法及び用量：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 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

製造販売業者：MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」という。) は、PD-1 (programmed cell death-1) とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫抑制スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性化型 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御する。すなわち、PD-1 はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である。PD-L1 の正常組織における発現はわずかであるが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、腺癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024 試験)

化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及びPD-L1 陽性 (PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合 (以下「TPS」という。) $\geq 50\%$) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 305 例 (日本人 40 例を含む) を対象に、本剤 200 mg 3 週間隔 (以下「Q3W」という。) 投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む標準的化学療法 (以下「SOC」という。) を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定的にしている患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間 (以下「PFS」という。)、副次評価項目は全生存期間 (以下「OS」という。) とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS、及び OS (中間解析) を有意に延長した。

*: 24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できるとされた。

表 1 有効性成績 (KEYNOTE-024 試験)

	本剤 200 mg Q3W (154 例)	プラチナ製剤を 含む化学療法 (151 例)
PFS*	中央値 [月] (95%CI)	10.3 (6.7, NE)
	ハザード比 ² (95%CI) P 値 ³	0.50 (0.37, 0.68) <0.001
	中央値 [月] (95%CI)	NE (NE, NE)
OS*	ハザード比 ⁴ (95%CI) P 値 ³	0.60 (0.41, 0.89) 0.005
	中央値 [月] (95%CI)	NE (9.4, NE)

CI: 信頼区間, NE: 推定不可, *1: RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立中央判定, *2: 層別 Cox 比ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較, *3: 層別ロジック検定, *4: 中間解析時のデータ: 2016年5月9日カットオフ

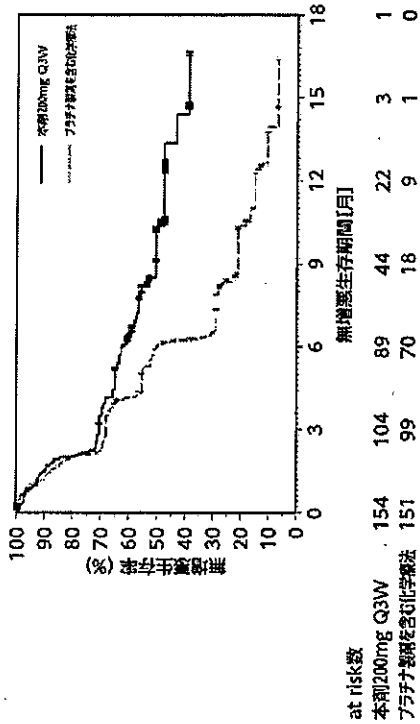


図1 中央判定によるPFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-024試験) (PD-L1陽性 (TPS $\geq 50\%$) の患者集団)

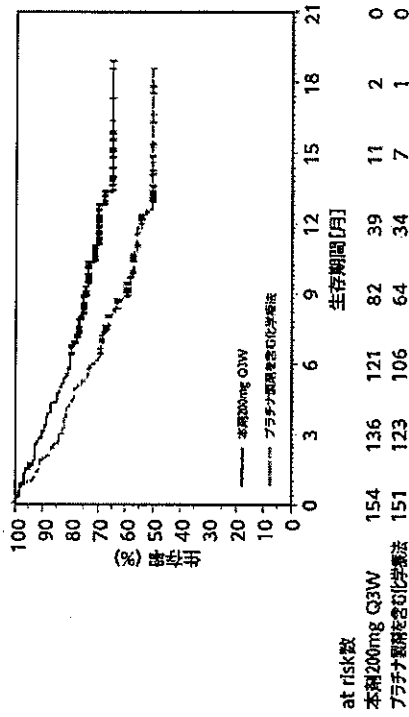


図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-024試験) (PD-L1陽性 (TPS $\geq 50\%$) の患者集団)

② 国際共同第II/III相試験 (KEYNOTE-010 試験)

プラチナ製剤を含む化学療法歴¹を有する PD-L1 陽性 (TPS ≥ 1%) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,033 例 (日本人 91 例を含む) を対象に、本剤 2 mg/kg Q3W 投与及び 10 mg/kg Q3W 投与の有効性及び安全性が、ドセタキセル水和物 (以下「DOC」という) を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨時的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与継続を可能とされた²。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤は DOC と比較して、OS を有意に延長した。

*1: EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗癌性薬併用による治療歴を有する患者が組み入れられた。

*2: 24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できたとされた。

表 2 有効性成績 (KEYNOTE-010 試験)

	本剤 2 mg/kg Q3W (344 例)	本剤 10 mg/kg Q3W (346 例)	DOC (343 例)
OS	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
ハザード比 ¹ (95%CI)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	—
P 値 ²	<0.001	<0.001	<0.001

CI: 信頼区間、*1: 個別 Cox 比例ハザードモデルによる DOC との比較、*2: 層別ロジック検定

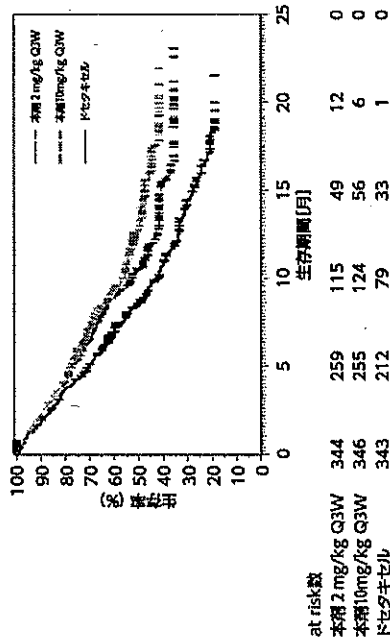


図 3 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-010 試験) (PD-L1 陽性 (TPS ≥ 1%) の患者集団)

③ 国際共同第III相試験 (KEYNOTE-189 試験)

化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陽性及び ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 616 例 (日本人 10 例を含む) を対象に、本剤 200 mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物 (以下「ペメトレキセド」という) 及びプラチナ製剤 (シスプラチン又はカルボプラチン) の併用投与 (本剤併用群)¹の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤の併用投与 (化学療法群)²を対照とした二重盲検試験で検討された。同様とも、プラチナ製剤は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大 4 コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨時的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドの併用投与を継続することが可能とされた³。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤、ペメトレキセド及びプラチナ製剤の併用投与はプラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤の併用投与と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した。

*1: 本剤 200 mg、ペメトレキセド 500 mg/m²、シスプラチン 75 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 (mg · ml/min) の順に Q3W (各コースの 1 日目に投与) で 4 コース投与後、本剤 200 mg 及びペメトレキセド 500 mg/m²が Q3W で投与された。

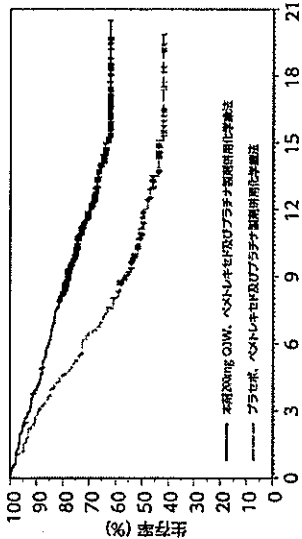
*2: プラセボ、ペメトレキセド 500 mg/m²、シスプラチン 75 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 (mg · ml/min) の順に Q3W (各コースの 1 日目に投与) で 4 コース投与後、プラセボ及びペメトレキセド 500 mg/m²が Q3W で投与された。

*3: 24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できたとされた。

表 3 有効性成績 (KEYNOTE-189 試験)

	本剤併用群 (410 例)	化学療法群 (206 例)
OS ¹	中央値 [月] (95%CI) ハザード比 ² (95%CI) P 値 ³	11.3 (8.7, 15.1)
PFS ^{1,4}	中央値 [月] (95%CI) ハザード比 ² (95%CI) P 値 ³	4.9 (4.7, 5.5)

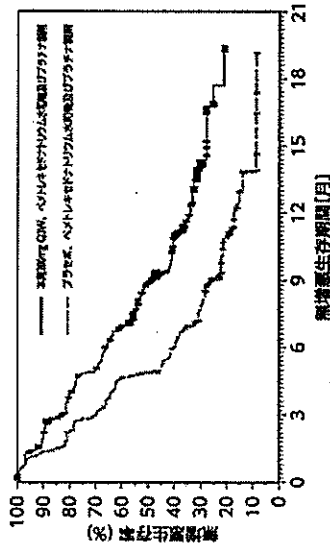
CI: 信頼区間、NE: 推定不可、*1: 中間解析時のデータ: 2017 年 11 月 8 日カットオフ、*2: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法法の併用療法との比較、*3: 層別ロジック検定、*4: RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定



at risk数

本剤200mg Q3W、ペ ムトレキセド及びプラチ ナ製剤併用化学療法	410	377	347	278	163	71	18	0
プラセボ、ペムトレキセ ド及びプラチナ製剤併用 化学療法	206	183	149	104	59	25	8	0

図4 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-189試験)



at risk数

本剤200mg Q3W、ペ ムトレキセドナトリウム 水溶液及びプラチナ製 剤併用化学療法	410	322	256	148	60	17	5	0
プラセボ、ペムトレキセ ドナトリウム水溶液及び プラチナ製剤	206	140	80	40	16	3	1	0

図5 盲検下中央判定によるPFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-189試験)

④国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-407試験)

・化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者559例 (日本人50例を含む) を対象に、本剤200mg (Q3W)、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル (アルブミン懸濁型) (以下「mab-PTX」という。) の併用投与 (本剤併用群)¹⁾ の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はmab-PTXの併用投与 (化学療法群)²⁾ を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタキセル又はmab-PTXは、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合には、疾患進行を示す症状が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた³⁾。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又は mab-PTX の併用投与はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は mab-PTX の併用投与と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した。

*1: 本剤200mg、パクリタキセル200mg/m²又はmab-PTX 100mg/m²、カルボプラチンAUC 6 (mg・mL/min) の順にQ3W (本剤、パクリタキセル及びカルボプラチンは各コースの1日目に投与、mab-PTXは各コースの1、8、15日目に投与) で4コース投与後、本剤200mgがQ3Wで投与された。

*2: プラセボ、パクリタキセル200mg/m²又はmab-PTX 100mg/m²、カルボプラチンAUC 6 (mg・mL/min) の順にQ3W (本剤、パクリタキセル及びカルボプラチンは各コースの1日目に投与、mab-PTXは各コースの1、8、15日目に投与) で4コース投与後、プラセボがQ3Wで投与された。

*3: 24カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できるとされた。

表4 有効性成績 (KEYNOTE-407試験)

	本剤併用群 ¹⁾ (278例)		化学療法群 ²⁾ (281例)	
	中央値 [月] (95%CI)	ハザード比 ³⁾ (95%CI) P値 ⁴⁾	中央値 [月] (95%CI)	ハザード比 ³⁾ (95%CI) P値 ⁴⁾
OS ¹⁾	15.9 (13.2, NE)	0.64 (0.49, 0.85) 0.0008	11.3 (9.5, 14.8)	—
PFS ^{1), 4)}	6.4 (6.2, 8.3)	0.56 (0.45, 0.70) <0.0001	4.8 (4.2, 5.7)	—

CI: 信頼区間, NE: 推定不可, *1: 中間解析時のデータ: 2018年4月3日カットオフ, *2: 層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は mab-PTX の併用療法との比較, *3: 層別ロジタニク検定, *4: RECIST ガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

⑤ 国際共同第III相試験 (KEYNOTE-042 試験)

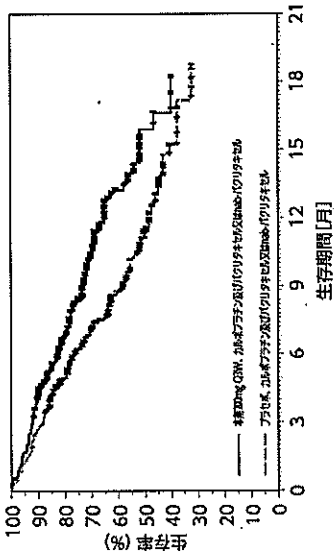
化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性 (TPS $\geq 1\%$) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,274 例 (日本人 93 例を含む) を対象に、本剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、薬物進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた^{*)}。主要評価項目は OS とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS を有意に延長した。

*: 24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できるとされた。

表 5 有効性成績 (KEYNOTE-042 試験) (PD-L1 陽性 (TPS $\geq 1\%$) の患者集団)

TPS $\geq 1\%$ の患者集団 (全体集団)	OS ^{*)}	本剤 200 mg Q3W		プラチナ製剤を含む化学療法
		例数	637 例	
TPS $\geq 50\%$ の患者集団	中央値 [月]	16.7	12.1	12.1
	(95%CI)	(13.9, 19.7)	(11.3, 13.3)	(11.3, 13.3)
	ハザード比 ^{*)} (95%CI)	0.81	0.81	—
50 > TPS $\geq 1\%$ の患者集団	P 値 ^{*)}	0.002	0.002	—
	例数	299 例	299 例	300 例
	中央値 [月]	20.0	20.0	12.2
OS ^{*)}	(95%CI)	(15.4, 24.9)	(15.4, 24.9)	(10.4, 14.2)
	ハザード比 ^{*)} (95%CI)	0.69	0.69	—
	例数	338 例	338 例	337 例
OS ^{*)}	中央値 [月]	13.4	13.4	12.1
	(95%CI)	(10.7, 18.2)	(10.7, 18.2)	(11.0, 14.0)
	ハザード比 ^{*)} (95%CI)	0.92	0.92	—
		(0.77, 1.11)	(0.77, 1.11)	—

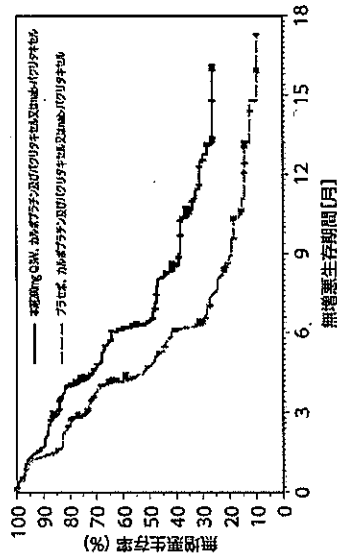
CI: 信頼区間、^{*)}: 中間解析時のデータ: 2018 年 2 月 26 日カットオフ、^{**)}: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較、^{*)}: 層別ログランク検定



at risk 数

生存期間 [月]	0	3	6	9	12	15	18	21
本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル	278	256	188	124	62	17	2	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル	281	246	175	93	45	16	4	0

図 6 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-407 試験)



at risk 数

無増悪生存期間 [月]	0	3	6	9	12	15	18
本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル	278	223	142	57	23	5	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル	281	190	90	26	12	4	0

図 7 盲検下中央判定による PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-407 試験)

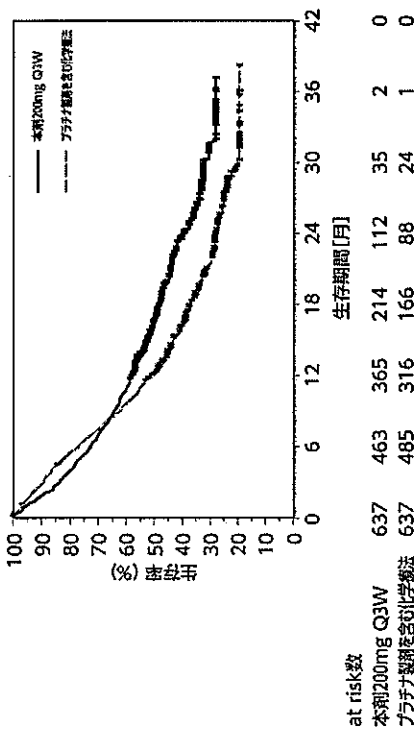


図8 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-042試験) (PD-L1陽性 (TPS≧1%) の患者集団)

【安全性】

①国際共同第III相試験 (KEYNOTE-024試験)

有害事象は本剤群 148/154 例 (96.1%) 及び SOC 群 145/150 例 (96.7%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 113/154 例 (73.4%) 及び 135/150 例 (90.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

副作用	本剤群 154 例						SOC 群 150 例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
血球およびリンパ系障害	113 (73.4)	40 (26.0)	1 (0.6)	135 (90.0)	77 (51.3)	3 (2.0)	8 (5.2)	3 (1.9)	0	66 (44.0)	29 (19.3)	0
貧血	1 (0.6)	0	0	8 (5.3)	2 (1.3)	0	1 (0.6)	0	0	8 (5.3)	2 (1.3)	0
白血球減少症	1 (0.6)	0	0	34 (22.7)	20 (13.5)	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	17 (11.5)	8 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	11 (7.1)	0	0	0	0	0	12 (7.8)	0	0	1 (0.7)	0	0
甲狀腺機能亢進症	6 (3.9)	0	0	20 (13.3)	2 (1.3)	0	22 (14.3)	6 (3.9)	0	17 (11.3)	0	0
甲狀腺機能低下症	15 (9.7)	0	0	65 (43.3)	3 (2.0)	0	4 (2.6)	1 (0.6)	0	18 (12.0)	2 (1.3)	0
便秘	4 (2.6)	0	0	30 (20.0)	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	8 (5.3)	0	0
下痢	5 (3.2)	1 (0.6)	0	11 (7.3)	2 (1.3)	0	16 (10.4)	0	0	8 (5.3)	0	0
悪心	16 (10.4)	2 (1.3)	0	43 (28.7)	5 (3.3)	0	1 (0.6)	0	0	9 (6.0)	0	0
口内炎	1 (0.6)	0	0	9 (6.0)	0	0	16 (10.4)	0	0	8 (5.3)	0	0
嘔吐	1 (0.6)	0	0	8 (5.3)	0	0	10 (6.5)	0	0	7 (4.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (5.2)	2 (1.3)	0	15 (10.0)	1 (0.7)	0	8 (5.2)	2 (1.3)	0	5 (3.3)	0	0
無力症	3 (1.9)	0	0	20 (13.3)	1 (0.7)	0	3 (1.9)	0	0	15 (10.0)	1 (0.7)	0
疲労	0	0	0	20 (13.3)	6 (4.0)	0	0	0	0	20 (13.3)	9 (6.0)	0
発熱	1 (0.6)	0	0	18 (12.0)	9 (6.0)	0	0	0	0	18 (12.0)	9 (6.0)	0
臨床検査	1 (0.6)	0	0	16 (10.7)	3 (2.0)	0	14 (9.1)	0	0	39 (26.0)	4 (2.7)	0
ALT 増加	14 (9.1)	0	0	9 (6.0)	0	0	1 (0.6)	0	0	9 (6.0)	0	0
AST 増加	13 (8.4)	0	0	4 (2.7)	0	0	13 (8.4)	0	0	4 (2.7)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	0	0	15 (10.0)	0	0	1 (0.6)	0	0	15 (10.0)	0	0
好中球減少	2 (1.3)	0	0	9 (6.0)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0	0	9 (6.0)	1 (0.7)	0
白血球減少	8 (5.2)	4 (2.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	8 (5.2)	4 (2.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
代償および栄養障害	0	0	0	12 (8.0)	0	0	0	0	0	12 (8.0)	0	0
食欲不振	8 (5.2)	0	0	1 (0.7)	0	0	8 (5.2)	0	0	1 (0.7)	0	0
低マグネシウム血症	12 (7.8)	0	0	3 (2.0)	0	0	12 (7.8)	0	0	3 (2.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	11 (7.1)	1 (0.6)	0	3 (2.0)	0	0	11 (7.1)	1 (0.6)	0	3 (2.0)	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眩暈異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパシー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器・胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
七う痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

なお、本剤群において間質性肺炎患9例(5.8%)、大腸炎・重度の下痢8例(5.2%)、神経障害(ギラン・バレー症候群等)2例(1.3%)、肝機能障害22例(14.3%)、甲状腺機能障害21例(13.6%)、下垂体機能障害1例(0.6%)、腎機能障害(尿管管間質性腎炎等)1例(0.6%)、筋炎・横紋筋融解症1例(0.6%)及びinfusion reaction 5例(3.2%)が認められた。また、重度の皮膚障害(皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、副腎機能障害、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

②国際共同第II/III相試験 (KEYNOTE-010 試験)

有害事象は2 mg/kg Q3W 群 331/339 例 (97.6%)、10 mg/kg Q3W 群 330/343 例 (96.2%) 及びDOC 群 297/309 例 (96.1%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ215/339 例 (63.4%)、226/343 例 (65.9%) 及び251/309 例 (81.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表7 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (KEYNOTE-010 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System)	2 mg/kg Q3W 群					10 mg/kg Q3W 群					DOC 群	
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
基本品 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	215 (63.4)	41 (12.1)	3 (0.9)	226 (65.9)	53 (15.5)	3 (0.9)	251 (81.2)	107 (34.6)	5 (1.6)	309 例		
全副作用	10 (2.9)	3 (0.9)	0	14 (4.1)	1 (0.3)	0	40 (12.9)	5 (1.6)	0			
血液およびリンパ系障害												
貧血	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	44 (14.2)	38 (12.3)	0			
好中球減少症	25 (7.4)	0	0	23 (6.7)	0	0	1 (0.3)	0	0			
内分泌障害												
甲状腺機能低下症	24 (7.1)	2 (0.6)	0	22 (6.4)	0	0	56 (18.1)	7 (2.3)	0			
下痢	37 (10.9)	1 (0.3)	0	31 (9.0)	2 (0.6)	0	45 (14.6)	1 (0.3)	0			
悪心	13 (3.8)	0	0	7 (2.0)	1 (0.3)	0	43 (13.9)	3 (1.0)	0			
口内炎	12 (3.5)	0	0	13 (3.8)	1 (0.3)	0	24 (7.8)	2 (0.6)	0			
嘔吐												
一般・全身障害および投与部位の障害	20 (5.9)	1 (0.3)	0	19 (5.5)	2 (0.6)	0	35 (11.3)	6 (1.9)	0			
無力症	46 (13.6)	4 (1.2)	0	49 (14.3)	6 (1.7)	0	76 (24.6)	11 (3.6)	0			
疲労	5 (1.5)	0	0	4 (1.2)	0	0	21 (6.8)	0	0			
末梢性浮腫	10 (2.9)	1 (0.3)	0	14 (4.1)	0	0	17 (5.5)	1 (0.3)	0			
発熱												
臨床検査												
好中球減少	0	0	0	2 (0.6)	0	0	24 (7.8)	19 (6.1)	0			
神経系障害												
神経痛	3 (0.9)	0	0	3 (0.9)	0	0	17 (5.5)	0	0			
皮膚および皮下組織障害												
皮膚および皮下組織障害	3 (0.9)	0	0	2 (0.6)	0	0	101 (32.7)	2 (0.6)	0			
脱毛症	25 (7.4)	0	0	32 (9.3)	0	0	5 (1.6)	1 (0.3)	0			
そう痒症	29 (8.6)	1 (0.3)	0	44 (12.8)	1 (0.3)	0	14 (4.5)	0	0			
発疹												

なお、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群においてそれぞれ、間質性肺炎患15例(4.4%)及び14例(4.1%)、大腸炎・重度の下痢5例(1.5%)及び2例(0.6%)、重度の皮膚障害(皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、類天疱瘡等)1例(0.3%)及び1例(0.3%)、

神経障害(ギラン・バレー症候群等)2例(0.6%)及び3例(0.9%)、肝機能障害23例(6.8%)及び22例(6.4%)、甲状腺機能障害32例(9.4%)及び35例(10.2%)、下垂体機能障害1例(0.3%)及び1例(0.3%)、副腎機能障害2例(0.6%)及び1例(0.3%)、1型糖尿病1例(0.3%)及び2例(0.6%)、腎機能障害(尿管管間質性腎炎等)4例(1.2%)及び0例、肺炎1例(0.3%)及び0例、筋炎・横紋筋融解症1例(0.3%)及び0例、infusion reaction 2例(0.6%)及び6例(1.7%)が認められた。また、重症筋無力症、肺炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

③国際共同第III相試験 (KEYNOTE-189 試験)

有害事象は本剤併用群 404/405 例 (99.8%) 及び対照群 200/202 例 (99.0%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ372/405 例 (91.9%) 及び183/202 例 (90.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表8 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (KEYNOTE-189 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System)	本剤併用群					化学療法群				
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	
基本品 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	372 (91.9)	193 (47.7)	9 (2.2)	183 (90.6)	80 (39.6)	2 (1.0)				
全副作用	154 (38.0)	55 (13.6)	0	77 (38.1)	27 (13.4)	0				
血液およびリンパ系障害										
貧血	25 (6.2)	24 (5.9)	0	4 (2.0)	4 (2.0)	0				
好中球減少症	22 (5.4)	8 (2.0)	0	12 (5.9)	1 (0.5)	0				
好中球減少症	101 (24.9)	59 (14.6)	0	45 (22.3)	22 (10.9)	0				
血小板減少症	69 (17.0)	31 (7.7)	0	27 (13.4)	13 (6.4)	0				
内分泌障害										
甲状腺機能低下症	22 (5.4)	2 (0.5)	0	3 (1.5)	0	0				
眼障害										
流涙増加	51 (12.6)	0	0	14 (6.9)	0	0				
胃腸障害										
便秘	67 (16.5)	0	0	24 (11.9)	0	0				
下痢	78 (19.3)	15 (3.7)	0	22 (10.9)	4 (2.0)	0				
悪心	187 (46.2)	12 (3.0)	0	90 (44.6)	4 (2.0)	0				
口内炎	26 (6.4)	2 (0.5)	0	15 (7.4)	1 (0.5)	0				
嘔吐	74 (18.3)	7 (1.7)	0	39 (19.3)	4 (2.0)	0				
一般・全身障害および投与部位の障害										
無力症	53 (13.1)	16 (4.0)	0	31 (15.3)	3 (1.5)	0				
疲労	134 (33.1)	20 (4.9)	0	62 (30.7)	3 (1.5)	0				
粘膜炎	30 (7.4)	3 (0.7)	0	14 (6.9)	1 (0.5)	0				
末梢性浮腫	27 (6.7)	0	0	12 (5.9)	0	0				
発熱	24 (5.9)	1 (0.2)	0	4 (2.0)	0	0				
感染症および寄生虫症										
結核炎	20 (4.9)	1 (0.2)	0	10 (5.0)	0	0				
臨床検査										
ALT 増加	38 (9.4)	2 (0.5)	0	16 (7.9)	3 (1.5)	0				
AST 増加	28 (6.9)	0	0	10 (5.0)	1 (0.5)	0				
血中クレアチニン増加	32 (7.9)	1 (0.2)	0	12 (5.9)	0	0				
白血球数減少	22 (5.4)	7 (1.7)	0	12 (5.9)	6 (3.0)	0				

器官別大分類 (SOC: System) Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)			
	本剤併用群		化学療法群	
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	Grade 3-4
代謝および栄養障害				
食欲減退	84 (20.7)	4 (1.0)	0	42 (20.8)
低マグネシウム血症	22 (5.4)	5 (1.2)	0	3 (1.5)
神経系障害				
味覚異常	37 (9.1)	1 (0.2)	0	14 (6.9)
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	11 (2.7)	0	0	12 (5.9)
そう痒症	37 (9.1)	0	0	12 (5.9)
発疹	51 (12.6)	5 (1.2)	0	17 (8.4)
				3 (1.5)

なお、本剤群において間質性肺炎 16 例 (4.0%)、大腸炎・重度の下痢 20 例 (4.9%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 10 例 (2.5%)、肝機能障害 62 例 (15.3%)、甲狀腺機能障害 32 例 (7.9%)、下垂体機能障害 2 例 (0.5%)、副腎機能障害 1 例 (0.2%)、1 型糖尿病 1 例 (0.2%)、腎機能障害 (尿管管間質性腎炎等) 25 例 (6.2%)、肺炎 2 例 (0.5%) 及び infusion reaction 5 例 (1.2%) が認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、肺炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球病は認められなかった。本剤作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

④ 国際共同第 III 相試験 (KEYNOTE-407 試験)

有害事象は本剤群 273/278 例 (98.2%) 及び対照群 274/280 例 (97.9%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 265/278 例 (95.3%) 及び 249/280 例 (88.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5% 以上の副作用は下表のとおりであった。

器官別大分類 (SOC: System) Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)			
	本剤併用群		化学療法群	
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	Grade 3-4
全副作用	265 (95.3)	151 (54.3)	10 (3.6)	249 (88.9)
血液およびリンパ系障害				
貧血	123 (44.2)	38 (13.7)	0	117 (41.8)
発熱性好中球減少症	14 (5.0)	14 (5.0)	0	10 (3.6)
白血球減少症	23 (8.3)	12 (4.3)	0	19 (6.8)
好中球減少症	97 (34.9)	59 (21.2)	0	86 (30.7)
血小板減少症	81 (29.1)	18 (6.5)	0	58 (20.7)
内分泌障害				
甲状腺機能亢進症	17 (6.1)	1 (0.4)	0	2 (0.7)
甲状腺機能低下症	16 (5.8)	0	0	3 (1.1)
甲狀腺炎				
便秘	31 (11.2)	1 (0.4)	0	25 (8.9)
下痢	61 (21.9)	8 (2.9)	0	47 (16.8)
悪心	85 (30.6)	2 (0.7)	0	71 (25.4)
嘔吐	36 (12.9)	1 (0.4)	0	25 (8.9)

器官別大分類 (SOC: System) Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)			
	本剤併用群		化学療法群	
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	Grade 3-4
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	46 (16.5)	3 (1.1)	0	41 (14.6)
疲労	54 (19.4)	7 (2.5)	0	52 (18.6)
臨床検査				
AST 増加	14 (5.0)	0	0	5 (1.8)
好中球減少	24 (8.6)	17 (6.1)	0	28 (10.0)
血小板減少	23 (8.3)	5 (1.8)	0	16 (5.7)
白血球減少	30 (10.8)	11 (4.0)	0	28 (10.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	47 (16.9)	5 (1.8)	0	57 (20.4)
低マグネシウム血症	15 (5.4)	1 (0.4)	0	9 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	36 (12.9)	1 (0.4)	0	24 (8.6)
筋痛	32 (11.5)	2 (0.7)	0	26 (9.3)
神経系障害				
味覚異常	23 (8.3)	0	0	7 (2.5)
末梢性ニューロパチー	55 (19.8)	3 (1.1)	0	37 (13.2)
痛感	15 (5.4)	1 (0.4)	0	13 (4.6)
末梢性感覚ニューロパチー	31 (11.2)	0	0	36 (12.9)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	126 (45.3)	1 (0.4)	0	100 (35.7)
そう痒症	29 (10.4)	0	0	15 (5.4)
発疹	28 (10.1)	0	0	20 (7.1)

なお、本剤群において間質性肺炎 14 例 (5.0%)、大腸炎・重度の下痢 14 例 (5.0%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 55 例 (19.8%)、肝機能障害 26 例 (9.4%)、甲狀腺機能障害 31 例 (11.2%)、下垂体機能障害 2 例 (0.7%)、腎機能障害 (尿管管間質性腎炎等) 6 例 (2.2%) 及び infusion reaction 6 例 (2.2%) が認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、副腎機能障害、1 型糖尿病、肺炎・筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、肺炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球病は認められなかった。本剤作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

⑤ 国際共同第 III 相試験 (KEYNOTE-042 試験)

有害事象は本剤群 610/636 例 (95.9%) 及び化学療法群 606/615 例 (98.5%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 399/636 例 (62.7%) 及び 553/615 例 (89.9%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5% 以上の副作用は下表のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (KEYNOTE-042試験) (安全性解析好意集団)

器官別大分類 (SOC: System)	本剤群					化学療法群				
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	
基本語 (PT: Preferred Term)	399 (62.7)	104 (16.4)	13 (2.0)	553 (89.9)	246 (40.0)	14 (2.3)	615例			
(MedDRA ver.20.1)										
全副作用	35 (5.5)	4 (0.6)	0	229 (37.2)	80 (13.0)	0				
血球およびリンパ系障害	10 (1.6)	0	0	35 (5.7)	10 (1.6)	0				
白血球減少症	5 (0.8)	1 (0.2)	0	88 (14.3)	46 (7.5)	0				
好中球減少症	3 (0.5)	1 (0.2)	0	56 (9.1)	10 (1.6)	0				
血小板減少症										
内分泌障害	37 (5.8)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0				
甲状腺機能亢進症	69 (10.8)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	0				
甲状腺機能低下症										
腎臓障害										
便秘	8 (1.3)	0	0	68 (11.1)	0	0				
下痢	34 (5.3)	5 (0.8)	0	46 (7.5)	1 (0.2)	0				
悪心	31 (4.9)	0	0	184 (29.9)	7 (1.1)	0				
口内炎	7 (1.1)	0	0	31 (5.0)	0	0				
嘔吐	15 (2.4)	0	0	97 (15.8)	2 (0.3)	0				
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	27 (4.2)	3 (0.5)	0	60 (9.8)	10 (1.6)	0				
疲労	50 (7.9)	3 (0.5)	0	102 (16.6)	8 (1.3)	0				
臨床検査										
ALT増加	45 (7.1)	9 (1.4)	0	53 (8.6)	5 (0.8)	0				
AST増加	41 (6.4)	4 (0.6)	0	42 (6.8)	2 (0.3)	0				
好中球減少	2 (0.3)	0	0	86 (14.0)	54 (8.8)	0				
血小板減少	2 (0.3)	0	0	64 (10.4)	20 (3.3)	0				
白血球減少	3 (0.5)	0	0	71 (11.5)	32 (5.2)	0				
代謝および栄養障害										
食欲不振	40 (6.3)	5 (0.8)	0	109 (17.7)	9 (1.5)	0				
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	27 (4.2)	0	0	46 (7.5)	0	0				
筋肉痛	20 (3.1)	1 (0.2)	0	50 (8.1)	0	0				
神経系障害										
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0	0	50 (8.1)	5 (0.8)	0				
末梢性ニューロパチー	3 (0.5)	0	0	41 (6.7)	6 (1.0)	0				
呼吸器・胸部および視覚障害										
肺炎	43 (6.8)	19 (3.0)	1 (0.2)	0	0	0				
皮膚および皮下組織障害										
脱毛症	2 (0.3)	0	0	136 (22.1)	7 (1.1)	0				
そう痒症	46 (7.2)	3 (0.5)	0	15 (2.4)	0	0				
発疹	46 (7.2)	3 (0.5)	0	27 (4.4)	0	0				

なお、本剤群において間質性肺炎患者 49 例 (7.7%)、大腸炎・重度の下痢 10 例 (1.6%)、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) 1 例 (0.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 1 例 (0.2%)、肝機能障害 76 例 (11.9%)、甲状腺機能障害 92 例 (14.5%)、下垂体機能障害 3 例 (0.5%)、副腎機能障害 3 例 (0.5%)、腎機能障害 (尿管管間質性腎炎等) 3 例 (0.5%)、肺炎 1 例 (0.2%)、心筋炎 1 例 (0.2%) 及び infusion reaction 6 例 (0.9%) が認められた。また、1 型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球症は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用してシミュレーションにより、本剤 200 mg を Q3W、400 mg を 6 週間間隔 (以下「Q6W」という。) 又は 10 mg/kg (体重) を 2 週間間隔 (以下「Q2W」という。) で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の定常状態における平均血清中濃度 (以下「C_{avg}」) は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の C_{avg} と類似すると予測された (下表)。また、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の定常状態における最高血清中濃度 (以下「C_{max}」) は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の C_{max} と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において安全性が確認されている用法・用量である本剤 10 mg/kg (体重) を Q2W で投与した際の C_{max} と比較して低値を示すと予測された (下表)。さらに、悪性黒色腫患者を対象に本剤 400 mg を Q6W で投与した海外第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-555 試験) より得られた実測値に基づき、本剤の曝露パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した (下表) 加えて、複数の癌種における臨床試験成績に基づき、本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 11 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)
200 mg Q3W [†]	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1 (17.8, 18.3)	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
400 mg Q6W [†]	123 (122, 124)	32.4 (32.0, 32.7)	10.6 (10.4, 10.8)	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)
400 mg Q6W (実測値)	136.0 [‡] (135.6, 136.4)	NA	14.9 [‡] (14.4, 15.4)	NA	NA	NA
10 mg/kg Q2W [†]	220 (218, 223)	144 (143, 145)	119 (117, 121)	438 (424, 433)	279 (276, 282)	197 (193, 200)

†: n=2,993、100 回のシミュレーションにより算出された幾何平均値の中央値 (2.5%点, 97.5%点)、C_{max}: 初回投与後の最高血清中濃度、C_{avg}: 初回投与後の平均血清中濃度、C_{min}: 初回投与後 (サイクル 2 投与前) の最低血清中濃度、C_{max}: 定常状態における最高血清中濃度、C_{avg}: 定常状態における平均血清中濃度、C_{min}: 定常状態における最低血清中濃度

‡: 56 例の幾何平均値 (95%信頼区間)

§: 41 例の幾何平均値 (95%信頼区間)

NA: 該当なし

4. 施設について

本剤の単独投与に対して、承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 肺癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

<ul style="list-style-type: none"> ・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。 ・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。
--

② 院内の医薬品情報管理体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及びCT等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・膵炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害）、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、陰炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮剥離症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、顔面疱疹等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、結核等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指掌及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 本剤の単独投与は下記に該当する患者において有効性が示されている。
 - ・ 化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性 (TPS \geq 1%) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者
 - ・ プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する PD-L1 陽性 (TPS \geq 1%) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (なお、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤又は ALK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者)
- なお、TPSはペムプロリスマブ (遺伝子組換え) のコンパニオン診断薬 (販売名: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」) を用いて測定すること。
- ② 本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記に該当する患者において有効性が示されている。
 - ・ ベメトレキセド及びプラチナ製剤との併用投与: 化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者
 - ・ カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルとの併用投与: 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者
 - ③ 化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌患者は、PD-L1 検査で PD-L1 陽性 (TPS \geq 1%) であれば、本剤の単独投与を考慮すべきである。また、標準化学療法に対する忍容性に問題がないと考えられる患者に対しては、PD-L1 発現状況にかかわらず、それぞれの組織型に対して適切な標準化学療法との併用投与を考慮することができ、なお、本剤の投与にあたっては、肺癌診療ガイドライン (日本肺癌学会編) 等を参照すること (注)。
- ④ 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - ・ 術後補助療法
 - ・ ②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

(注1) 例えは、肺癌診療ガイドライン (日本肺癌学会編) において、ドライバー遺伝子変異(駆逐性かつ EGFR Performance Status 0-1 (注2) で 75 歳以上、又は ECOG Performance Status 2 (注2) の患者では、第 3 世代抗悪性腫瘍剤 (トセタキセル等) の単剤投与が推奨されており、このような患者では、標準化学療法に対する忍容性に問題があると考えられる。

(注2) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や寝ての作業は行うことができる。
2	例: 軽い家事、事務作業 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50% 以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50% 以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けず、自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
 - ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
 - ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
 - ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 - ・ 臓器移植歴 (造血幹細胞移植を含む) のある患者
 - ・ 結核の感染又は既往を有する患者
 - ・ ECOG Performance Status 3-4 (注) の患者

6. 投与に際して留意すべき事項
- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
 - ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。
 - ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - ・ 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の発現及び胸部 X 線検査の実施を十分に行うこと。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。
 - ・ infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。
 - ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定) を実施すること。
 - ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査 (AST、ALT、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の測定) を実施すること。
 - ・ ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。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。
 - ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - ・ 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、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。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - ④ 本剤の臨床試験において、KEYNOTE-024 試験及び KEYNOTE-042 試験では投与開始から 9 週ごとに、KEYNOTE-189 試験では投与開始から 6 週目及び 12 週目、以降は 48 週目まで 9 週ごと、その後 12 週ごとに、KEYNOTE-407 試験では投与開始から 6 週目、12 週目及び 18 週目、以降は 45 週目まで 9 週ごと、その後 12 週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考 2

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P16
5. 投与対象となる患者	P18
6. 投与に際して留意すべき事項	P19

最適使用推進ガイドライン
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
（販売名：キイトルーダ点滴静注 100 mg）
～悪性黒色腫～

平成29年2月（令和3年8月改訂）
厚生労働省

1. はじめに

医薬品の有効性、安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用する必要がある。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考案及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び公益社団法人日本皮膚科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムプロリズマブ (遺伝子組換え))

対象となる効果又は効果：悪性黒色腫

対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg 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 カ月までとする。

製造販売業者：MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムプロリズマブ (遺伝子組換え))、以下「本剤」という。) は、PD-1 (programmed cell death-1) とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性化 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御する。すなわち、PD-1 はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である。PD-L1 の正常組織における発現はわずかであるが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、腺癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌等の様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①国内第I b相試験 (KEYNOTE-041 試験)

化学療法歴のない又はイピリムマブ (遺伝子組換え) (以下「イピリムマブ」という。) を含まない 2 レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 42 例 (有効性解析対象 37 例) を対象に、本剤 2 mg/kg 3 週間間隔 (以下「Q3W」という。) 投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率 [RECIST ガイドライン 1.1 版] に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) は、24% (95%信頼区間: 12~41) であった。なお、事前に設定した閾値は 10% であった。

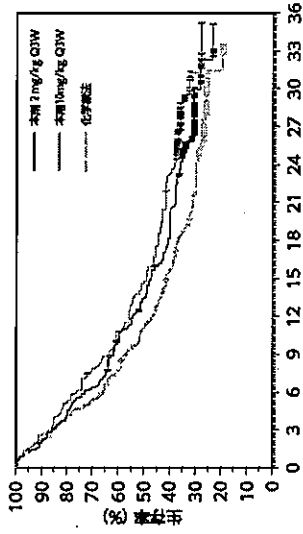
②海外第II相試験 (KEYNOTE-002 試験)

イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤 2 mg/kg Q3W 投与及び 10 mg/kg Q3W 投与の有効性及び安全性が、化学療法 (ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル、以下「ICC 群」という。) を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (以下「OS」という。) 及び無増悪生存期間 (以下「PFS」という。) とされ、本剤は化学療法と比較して、PFS を有意に延長した。

表 1 有効性成績 (KEYNOTE-002 試験)

	本剤 2 mg/kg Q3W (180 例)	本剤 10 mg/kg Q3W (181 例)	化学療法 (179 例)
中央値 [月]	13.4	14.7	11.0
(95%CI)	(11.0, 16.4)	(11.3, 19.5)	(8.9, 13.8)
ハザード比 ²	0.86	0.74	-
(95%CI)	(0.67, 1.10)	(0.57, 0.96)	-
P 値 ³	0.1173	0.0106	-
中央値 [月]	2.9	2.9	2.7
(95%CI)	(2.8, 3.8)	(2.8, 4.7)	(2.5, 2.8)
ハザード比 ²	0.57	0.50	-
(95%CI)	(0.45, 0.73)	(0.39, 0.64)	-
P 値 ³	<0.0001	<0.0001	-

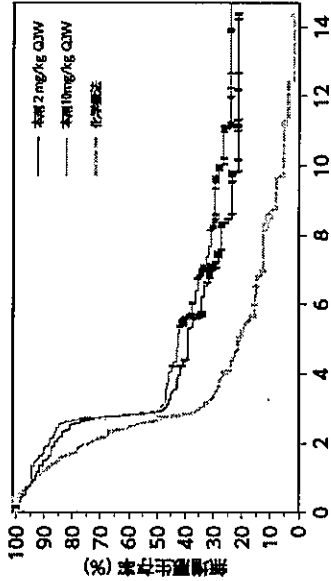
CI: 信頼区間、*1: RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき放射線科医及び腫瘍専門医による評価、*2: 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較、*3: 層別ログランク検定



at risk 数

生存期間[月]	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
本剤 2 mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0	0	0	0	0	0	0
本剤 10 mg/kg Q3W	181	138	99	79	67	12	0	0	0	0	0	0	0
化学療法	179	115	80	60	48	9	0	0	0	0	0	0	0

図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-002 試験)



at risk 数

無増悪生存期間[月]	0	2	4	6	8	10	12	14
本剤 2 mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2
本剤 10 mg/kg Q3W	181	158	82	55	39	15	5	1
化学療法	179	128	43	22	15	4	2	1

図 2 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-002 試験)

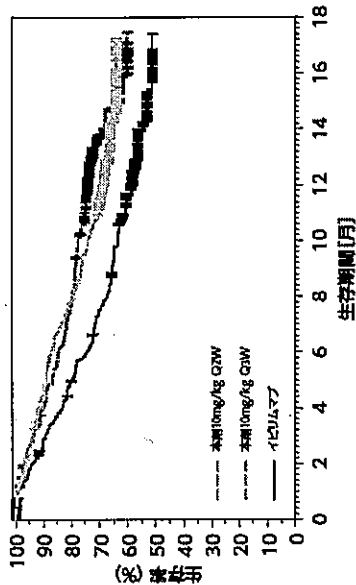
③海外第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-006 試験)

イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない 1 レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤 10 mg/kg Q3W 投与及び 10 mg/kg 2 週間間隔 (以下「Q2W」という) 投与の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤はイピリムマブと比較して、OS 及び PFS を有意に延長した。

表 2 有効性成績 (KEYNOTE-006 試験)

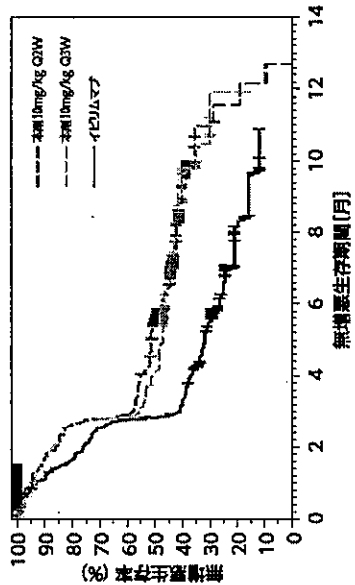
	本剤 10 mg/kg Q3W (277 例)	本剤 10 mg/kg Q2W (279 例)	イピリムマブ (278 例)
OS ¹	中央値 [月] (95%CI)	NE (NE, NE)	NE (13, NE)
	ハザード比 ² (95%CI)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)
	P 値 ³	0.00358	0.00052
PFS ^{4, 5}	中央値 [月] (95%CI)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)
	ハザード比 ² (95%CI)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)
	P 値 ³	<0.00001	<0.00001

CI: 信頼区間, NE: 推定不可, *1: 中間解析時のデータ; 2015 年 3 月 3 日カットオフ, *2: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較, *3: 層別ログランク検定, *4: RECIST 1.1 版に基づき独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価, *5: 中間解析時のデータ (2014 年 9 月 3 日カットオフ)



at risk 数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
本剤10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
本剤10mg/kg Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
イピリムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

図 3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-006 試験)



at risk 数	0	2	4	6	8	10	12	14
本剤10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
本剤10mg/kg Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
イピリムマブ	278	186	88	42	18	2	0	0

図 4 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-006 試験)

④国際共同第III相試験 (KEYNOTE-054試験)

完全切除後のステージIII (n1) の悪性黒色腫患者 (日本人15例を含む) を対象に、術後補助療法として本剤200 mg Q3W投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。主要評価項目は無再発生存期間 (以下「RFS」という。) とされ、本剤はプラセボと比較して、RFSを有意に延長した。

表3 有効性成績 (KEYNOTE-054試験)

		本剤200 mg Q3W (514例)	プラセボ (505例)
中央値 [月]		NE	20.4
	(95%CI)	(NE, NE)	(16.2, NE)
RFS ¹	ハザード比 ² (98%CI)	0.57 (0.43, 0.74)	—
	P 値 ³	<0.0001	—

CI: 信頼区間, NE: 推定不可, *1: 中間解析時のデータ・2017年10月2日カットオフ, *2: 層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとの比較, *3: 層別ロジタニク検定, Q3W: 3週間間隔投与, NE: Not Estimated

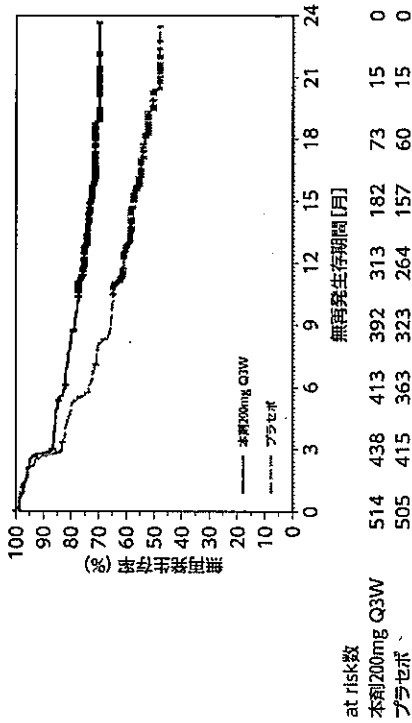


図5 RFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-054試験)

(注) AJCC (American Joint Committee on Cancer) 病期分類 (第7版) に基づく評価。ステージIII A でありリンパ節内の転移巣が1mm超の場合のみ。

【安全性】

①国内第I b 相試験 (KEYNOTE-041 試験)

有害事象は、41/42例 (97.6%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は、34/42例 (81.0%) に認められた。発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表4 発現率が5%以上の副作用 (KEYNOTE-041 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)				
	2 mg/kg Q3W群 42例	全Grnde	Grnde 3-4	Grnde 5	(4.8)
全副作用	34	(81.0)	7	(16.7)	2
内分泌障害					
甲状腺機能低下症	4	(9.5)	0	0	0
甲状腺障害					
下痢	3	(7.1)	0	0	0
一般、全身障害および投与部位の状態					
倦怠感	5	(11.9)	0	0	0
臨床検査					
AST 増加	3	(7.1)	0	0	0
好酸球数増加	3	(7.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害					
七う痒症	6	(14.3)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	6	(14.3)	0	0	0
尋常性白斑	3	(7.1)	0	0	0

なお、間質性肺炎患者1例 (2.4%)、大腸炎・重度の下痢2例 (4.8%)、肝機能障害3例 (7.1%)、下垂体機能障害2例 (4.8%)、甲状腺機能障害6例 (14.3%)、infusion reaction 1例 (2.4%) 及びぶどう膜炎1例 (2.4%) が認められた。また、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、腎機能障害 (尿管管間質性腎炎等)、副腎障害、1型糖尿病、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、肺炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脂膜炎・髄膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

②海外第II相試験 (KEYNOTE-002 試験)

有害事象は、2 mg/kg Q3W 群 172/178例 (96.6%)、10 mg/kg Q3W 群 178/179例 (99.4%) 及び ICC 群 167/171例 (97.7%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 121/178例 (68.0%)、133/179例 (74.3%) 及び 138/171例 (80.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表5 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (KEYNOTE-002試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System) Organ Class	例数 (%)						ICC群 171例		
	2 mg/kg Q3W群 178例		10 mg/kg Q3W群 179例		10 mg/kg Q3W群 179例				
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4			
血液およびリンパ系障害	121 (68.0)	20 (11.2)	1 (0.6)	133 (74.3)	25 (14.0)	0	138 (80.7)	45 (26.3)	0
貧血	5 (2.8)	1 (0.6)	0	7 (3.9)	0	0	35 (20.5)	9 (5.3)	0
白血球減少症	0	0	0	0 (0.0)	0	0	14 (8.2)	6 (3.5)	0
好中球減少症	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	14 (8.2)	6 (3.5)	0
血小板減少症	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	16 (9.4)	4 (2.3)	0
内分泌障害	9 (5.1)	0	0	13 (7.3)	0	0	0	0	0
甲状腺障害	5 (2.8)	0	0	9 (5.0)	0	0	14 (8.2)	0	0
便秘	15 (8.4)	0	0	19 (10.6)	2 (1.1)	0	14 (8.2)	3 (1.8)	0
下痢	8 (4.5)	0	0	16 (8.9)	1 (0.6)	0	56 (32.7)	4 (2.3)	0
悪心	2 (1.1)	1 (0.6)	0	10 (5.6)	1 (0.6)	0	26 (15.2)	4 (2.3)	0
嘔吐	6 (3.4)	1 (0.6)	0	8 (4.5)	1 (0.6)	0	10 (5.8)	1 (0.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (22.5)	2 (1.1)	0	52 (29.1)	1 (0.6)	0	62 (36.3)	8 (4.7)	0
無力症	6 (3.4)	0	0	11 (6.1)	0	0	8 (4.7)	1 (0.6)	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	8 (4.5)	0	0	17 (9.5)	2 (1.1)	0	26 (15.2)	0	0
血小版減少	13 (7.3)	1 (0.6)	0	12 (6.7)	1 (0.6)	0	9 (5.3)	1 (0.6)	0
代謝および栄養障害	9 (5.1)	2 (1.1)	0	7 (3.9)	0	0	10 (5.8)	1 (0.6)	0
食慾減退	2 (1.1)	0	0	2 (1.1)	0	0	14 (8.2)	2 (1.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0	11 (6.4)	0	0
関節痛	5 (2.8)	0	0	9 (5.0)	0	0	35 (20.5)	1 (0.6)	0
神経系障害	37 (20.8)	0	0	42 (23.5)	0	0	6 (3.5)	0	0
末梢性ニューロパシー	21 (11.8)	0	0	18 (10.1)	0	0	8 (4.7)	0	0
痛楚	5 (2.8)	1 (0.6)	0	10 (5.6)	1 (0.6)	0	2 (1.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	10 (5.6)	0	0	9 (5.0)	0	0	2 (1.2)	0	0
脱毛症	9 (5.1)	0	0	9 (5.0)	0	0	2 (1.2)	0	0
皮膚乾燥	21 (11.8)	0	0	18 (10.1)	0	0	8 (4.7)	0	0
そう痒症	5 (2.8)	1 (0.6)	0	10 (5.6)	1 (0.6)	0	2 (1.2)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尋常性白斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0

なお、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群においてそれぞれ、間質性肺炎患1例 (0.6%) 及び4例 (2.2%)、大腸炎・重度の下痢1例 (0.6%) 及び6例 (3.4%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 2例 (1.1%) 及び0例、肝機能障害 13例 (7.3%) 及び15例 (8.4%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 1例 (0.6%) 及び1例 (0.6%)、下垂体機能障害 1例 (0.6%) 及び3例 (1.7%)、甲状腺機能障害 14例 (7.9%) 及び15例 (8.4%)、infusion reaction 2例 (1.1%) 及び3例 (1.7%)、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、類天疱瘡等) 1例 (0.6%) 及び1例 (0.6%)、肺炎 1例 (0.6%) 及び0例、重症筋無力症 0例及び1例 (0.6%)、脳炎・髄膜炎 0例及び1例 (0.6%)、

並びにぶどう膜炎 0例及び2例 (1.1%) が認められた。また、副腎障害、1型糖尿病、筋炎・機軸筋溶解症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球症は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

③海外第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-006試験)

有害事象は、10 mg/kg Q3W 群 264/277例 (95.3%)、10 mg/kg Q2W 群 275/278例 (98.9%) 及びIPI群 239/256例 (93.4%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ202/277例 (72.9%)、221/278例 (79.5%) 及び187/256例 (73.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表6 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (KEYNOTE-006試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System) Organ Class	例数 (%)						IPI群 256例		
	10 mg/kg Q3W群 277例		10 mg/kg Q2W群 278例		IPI群 256例				
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4			
全副作用	202 (72.9)	28 (10.1)	0	221 (79.5)	36 (12.9)	1 (0.4)	187 (73.0)	50 (19.5)	1 (0.4)
内分泌障害	7 (2.5)	0	0	17 (6.1)	0	0	6 (2.3)	1 (0.4)	0
甲状腺障害	21 (7.6)	0	0	25 (9.0)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0
代謝および栄養障害	5 (1.8)	0	0	10 (3.6)	0	0	15 (5.9)	0	0
脂肪	8 (2.9)	5 (1.8)	0	4 (1.4)	4 (1.4)	0	19 (7.4)	16 (6.3)	0
下痢	40 (14.4)	3 (1.1)	0	47 (16.9)	7 (2.5)	0	58 (22.7)	8 (3.1)	0
口内乾燥	11 (4.0)	0	0	20 (7.2)	0	0	1 (0.4)	0	0
悪心	31 (11.2)	1 (0.4)	0	28 (10.1)	0	0	22 (8.6)	1 (0.4)	0
嘔吐	5 (1.8)	0	0	10 (3.6)	1 (0.4)	0	14 (5.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (11.2)	0	0	32 (11.5)	1 (0.4)	0	16 (6.3)	2 (0.8)	0
無力症	53 (19.1)	1 (0.4)	0	58 (20.9)	0	0	39 (15.2)	3 (1.2)	0
疲労	6 (2.2)	1 (0.4)	0	14 (5.0)	0	0	6 (2.3)	2 (0.8)	0
臨床検査	18 (6.5)	0	0	17 (6.1)	0	0	20 (7.8)	0	0
代謝および栄養障害	32 (11.6)	1 (0.4)	0	26 (9.4)	0	0	13 (5.1)	2 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (2.2)	0	0	19 (6.9)	1 (0.4)	0	5 (2.0)	1 (0.4)	0
関節痛	39 (14.1)	0	0	40 (14.4)	0	0	65 (25.4)	1 (0.4)	0
筋肉痛	37 (13.4)	0	0	41 (14.7)	0	0	37 (14.5)	2 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	31 (11.2)	0	0	25 (9.0)	0	0	4 (1.6)	0	0
尋常性白斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0

なお、10 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q2W 群においてそれぞれ、間質性肺炎患4例 (1.4%) 及び1例 (0.4%)、大腸炎・重度の下痢10例 (3.6%) 及び13例 (4.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 2例 (0.7%) 及び0例、肝機能障害 14例 (5.1%) 及び23例 (8.3%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 2例 (0.7%) 及び1例 (0.4%)、下垂体機能障害 1例 (0.4%) 及び1例 (0.4%)、甲状腺機能障害 28例 (10.1%) 及び33

例 (11.9%)、副腎障害 1 例 (0.4%) 及び 2 例 (0.7%)、infection reaction 7 例 (2.5%) 及び 5 例 (1.8%)、1 型糖尿病 1 例 (0.4%) 及び 0 例、重度の皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等 0 例及び 1 例 (0.4%)、膝炎 1 例 (0.4%) 及び 1 例 (0.4%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.4%) 及び 0 例、脳炎・髄膜炎 0 例及び 1 例 (0.4%)、並びにぶどう膜炎 3 例 (1.1%) 及び 1 例 (0.4%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

④国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-054 試験)

有害事象は本剤群では 475/509 例 (93.3%) に、プラセボ群では 453/502 例 (90.2%) に発現した。治療との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群では 396/509 例 (77.8%) に、プラセボ群では 332/502 例 (66.1%) に発現した。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

器官別大分類 (SOC) System Organ Class	例数 (%)						
	全群 (MetDRA ver.20.1)	本剤群 509 例	Grade 3-4	Grade 5	全群 502 例	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	396 (77.8)	74 (14.5)	1 (0.2)	332 (66.1)	17 (3.4)	0	0
内分泌障害							
中重度低血糖症	49 (9.6)	1 (0.2)	0	4 (0.8)	0	0	0
甲状腺機能低下症	73 (14.3)	0	0	13 (2.6)	0	0	0
関節障害							
下痢	94 (18.5)	4 (0.8)	0	82 (16.3)	3 (0.6)	0	0
悪心	58 (11.4)	0	0	43 (8.6)	0	0	0
一般、全身障害および器位の状態							
無力症	48 (9.4)	0	0	34 (6.8)	0	0	0
疲労	143 (28.1)	4 (0.8)	0	135 (26.9)	2 (0.4)	0	0
臨床検査							
ALT 増加	26 (5.1)	3 (0.6)	0	16 (3.2)	1 (0.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害							
関節痛	51 (10.0)	3 (0.6)	0	47 (9.4)	0	0	0
筋肉痛	26 (5.1)	0	0	15 (3.0)	0	0	0
神経系障害							
頭痛	37 (7.3)	0	0	33 (6.6)	1 (0.2)	0	0
呼吸器、胸郭および眼障害							
呼吸困難	27 (5.3)	1 (0.2)	0	14 (2.8)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害							
そう痒症	85 (16.7)	0	0	49 (9.8)	0	0	0
発疹	49 (9.6)	0	0	32 (6.4)	0	0	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 15 例 (2.9%)、大腸炎・重度の下痢 23 例 (4.5%)、肝機能障害 46 例 (9.0%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 2 例 (0.4%)、下垂体機能障害 11 例 (2.2%)、甲状腺機能障害 105 例 (20.6%)、副腎機能障害 5 例 (1.0%)、

1 型糖尿病 5 例 (1.0%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.4%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.2%)、膝炎 2 例 (0.4%)、重症筋無力症 1 例 (0.2%)、心筋炎 1 例 (0.2%) 並びに infection reaction 2 例 (0.4%) が認められた。また、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、脳炎・髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

4. 施設について

根治切除不能な悪性黒色腫に対する承認条件として使用成績調査(全例調査)が賦せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画(RMP)に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発生した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 悪性黒色腫の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師(下表のいずれかに該当する医師)が、当該診療科の本科に関する治療の責任者として配置されていること。

<ul style="list-style-type: none">・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。
--

② 院内の医薬品情報管理体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 副作用発現時の対応体制に関する要件

間質性肺炎等の重篤な副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及びCT等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報共有できているチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用(間質性肺炎に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)、内分泌障害(下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害(ギラン・バレー症候群等)、心筋炎、重篤な血液障害(免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等)、血球貪食症候群、結核等)に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し(副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。
 - ・ 化学療法歴のない及び化学療法歴のある根治切除不能な悪性黒色腫患者
 - ・ 完全切除後のステージⅢ^(a)の悪性黒色腫患者における術後補助療法
- なお、*BRAF* 遺伝子変異を有する患者においては、*BRAF* 阻害剤による治療も考慮すること。
- ② 下記に該当する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
 - ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
 - ・ 間質性肺炎疾患の合併又は既往のある患者
 - ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 - ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植を含む）のある患者
 - ・ 結核の感染又は既往を有する患者
 - ・ ECOG Performance Status 3-4^(a)の患者

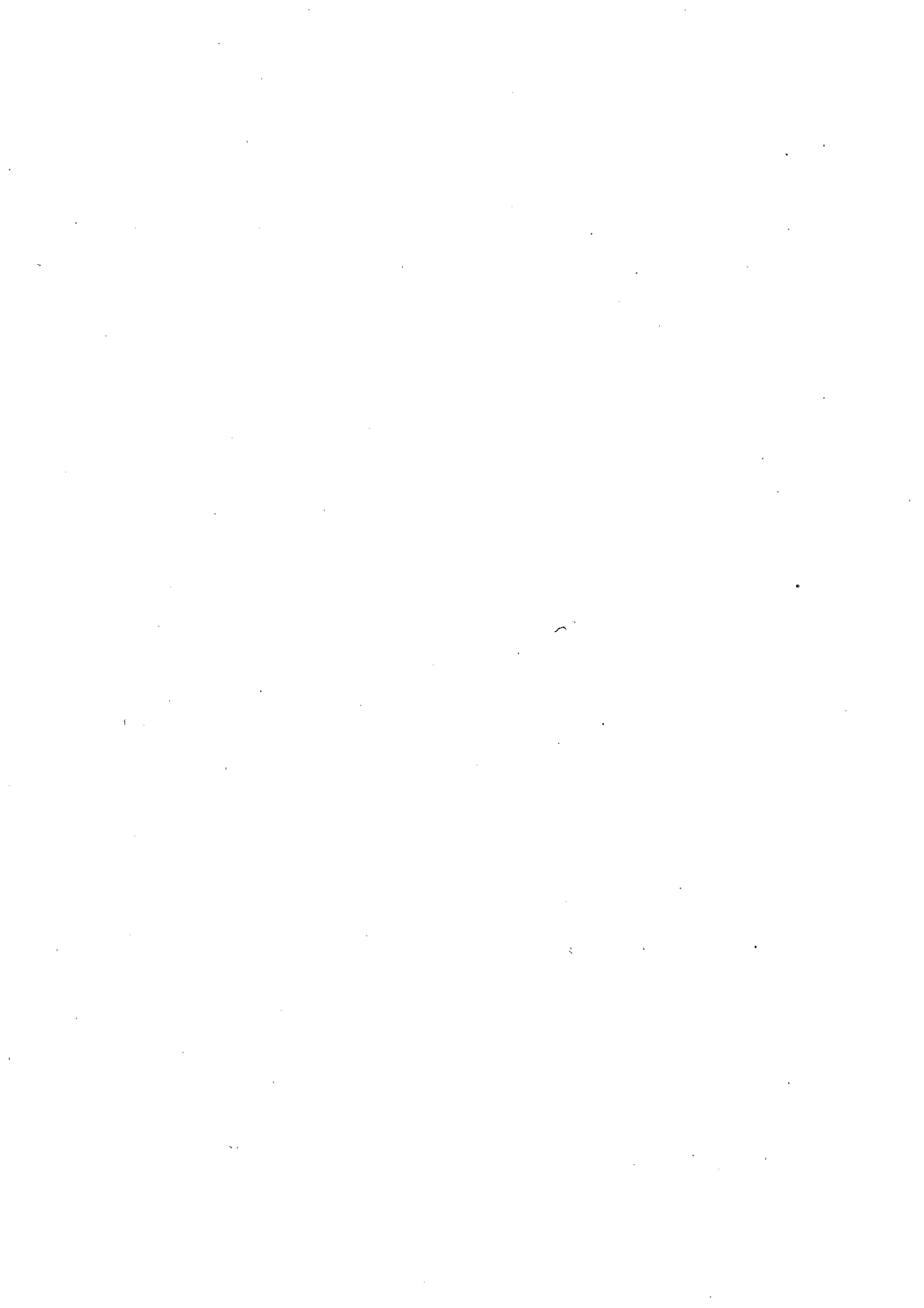
(a) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や限った作業は行うことができる。 例：軽い家事、専任作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能なが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことはしかできない。日中の30%以上をベッドが椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - ・ 間質性肺炎疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。
 - ・ infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。
 - ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分分泌機能検査（TSH、遊離 T₃、遊離 T₄、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - ・ おどろ膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。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。
 - ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - ・ 投与終了後、数週間から数ヶ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - ・ 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿性ケトアシドーシスに至ることがあるので、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。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から3カ月以内、それ以降は、投与開始から1年間は6週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。
- ⑤ 完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から疾患再発まで12週間ごとに有効性の評価を行って

たことを参考に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療養として使用する場合には、本剤の投与期間は12カ月までとすること。



参考3

目次

- | | |
|------------------|-----|
| 1. はじめに | P2 |
| 2. 本剤の特徴、作用機序 | P3 |
| 3. 臨床成績 | P4 |
| 4. 施設について | P7 |
| 5. 投与対象となる患者 | P9 |
| 6. 投与に際して留意すべき事項 | P10 |

最適使用推進ガイドライン

ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注100mg）

～古典的ホジキンリンパ腫～

平成29年11月（令和3年8月改訂）

厚生労働省

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政政策と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考案方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び一般社団法人日本血液学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムプロリズマブ (遺伝子組換え))
対象となる効能又は効果：再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
製造販売業者：MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」という。)は、PD-1 (programmed cell death-1) とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫抑制スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性化 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御する。すなわち、PD-1 はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である。PD-L1 の正常組織における発現はわずかであるが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、膀胱癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の古典的ホジキンリンパ腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第II相試験 (KEYNOTE-087試験)

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 (210例、日本人10例を含む) の以下の3つのコホートを対象に、本剤 200 mg 3週間間隔 (以下「Q3W」という。) 投与の有効性及び安全性が検討された。

- ・自家造血幹細胞移植後に、ブレントキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者 (コホート1)
- ・自家造血幹細胞移植非適応であり、かつブレントキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者 (コホート2)
- ・自家造血幹細胞移植後に、ブレントキシマブ ベドチンによる治療 (一次治療又は救済化学療法の一環としてのブレントキシマブ ベドチンによる前治療は含まない) を受けていない患者 (コホート3)

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率 (改訂 IWG criteria (2007) に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) の割合) は表1のとおりであった。なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも20%であった。

表1 有効性成績 (KEYNOTE-087試験)

	コホート1 (69例)	コホート2 (81例)	コホート3 (60例)
完全奏効 (CR)	15 (21.7)	18 (22.2)	13 (21.7)
部分奏効 (PR)	35 (50.7)	35 (43.2)	27 (45.0)
安定 (SD)	13 (18.8)	9 (11.1)	13 (21.7)
進行 (PD)	3 (4.3)	17 (21.0)	7 (11.7)
評価不能	3 (4.3)	2 (2.5)	0
奏効率 (CR+PR) (%) (95%信頼区間)	72.5 (60.4, 82.5)	65.4 (54.0, 75.7)	66.7 (53.3, 78.3)

【安全性】

国際共同第II相試験 (KEYNOTE-087試験)

有害事象は試験全体で202/210例 (96.2%) に認められ、副作用は144/210例 (68.6%) に認められた。発現率が5%以上の副作用は表2のとおりであった。

表2 発現率が5%以上の副作用 (KEYNOTE-087試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA J ver.20.1)	例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	144 (68.6)	23 (11.0)	0
血球およびリンパ系障害	11 (5.2)	5 (2.4)	0
好中球減少症	26 (12.4)	1 (0.5)	0
内分泌障害	15 (7.1)	2 (1.0)	0
甲狀腺機能低下症	12 (5.7)	0	0
腎臓障害	19 (9.0)	1 (0.5)	0
下痢	22 (10.5)	1 (0.5)	0
脱力	13 (6.2)	0	0
熱	12 (5.7)	1 (0.5)	0
咳嗽	16 (7.6)	0	0
呼吸器 胸郭および縦隔障害	12 (5.7)	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	16 (7.6)	0	0
発疹			

なお、間質性肺疾患は6例 (2.9%)、大腸炎・重度の下痢は3例 (1.4%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) は1例 (0.5%)、肝機能障害は8例 (3.8%)、infusion reactionは17例 (8.1%)、ぶどう膜炎は2例 (1.0%)、筋炎・横紋筋融解症は2例 (1.0%)、0.5%) で認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、癩天疱瘡等)、下垂体機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、肺炎、重症筋無力症、脂膜炎、髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 200 mg を Q3W、400 mg を 6 週間間隔（以下「Q6W」という。）又は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔（以下「Q2W」という。）で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の血清中濃度における平均血清中濃度（以下「C_{avg,ss}」）は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の C_{avg,ss} と類似すると予測された（下表）。また、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の C_{avg,ss} と類似する最も高血清中濃度（以下「C_{max,ss}」）は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の C_{max,ss} と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量である本剤 10 mg/kg（体重）を Q2W で投与した際の C_{max,ss} と比較して低値を示すと予測された（下表）。さらに、悪性黒色腫患者を対象に本剤 400 mg を Q6W で投与した海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-555 試験）より得られた実測値に基づく薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した（下表）。加えて、複数の癌種における臨床試験成績に基づき、本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)
200 mg Q3W†	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1 (17.8, 18.3)	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
400 mg Q6W†	123 (122, 124)	32.4 (32.0, 32.7)	10.6 (10.4, 10.8)	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)
400 mg Q6W (実測値)	136.0 [‡] (135.6, 136.4)	NA	14.9 [‡] (14.4, 15.4)	NA	NA	NA
10 mg/kg Q2W†	220 (218, 223)	144 (143, 145)	119 (117, 121)	428 (424, 433)	279 (276, 282)	197 (193, 200)

†: n=2,993、100 回のシミュレーションにより算出された幾何平均値の中央値 (2.5%点, 97.5%点)、C_{max}: 初回投与後の最高血清中濃度、C_{avg}: 初回投与後の平均血清中濃度、C_{min}: 初回投与後 (9サイクル/2 投与前) の最低血清中濃度、C_{max,ss}: 定常状態における最高血清中濃度、C_{avg,ss}: 定常状態における平均血清中濃度、C_{min,ss}: 定常状態における最低血清中濃度

‡: 56 例の幾何平均値 (95%信頼区間)

§: 41 例の幾何平均値 (95%信頼区間)

NA: 該当なし

4. 施設について

承認条件として使用成績調査（全別調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発生した際に対応することが必要のため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、がん診療連携拠点病院）
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 古典的ホジキンリンパ腫の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有する医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、造血器悪性腫瘍のがん薬物療法を含む臨床血液学の研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

- ③ 副作用への対応について
 ③-1 施設体制に関する要件
 間質性肺炎患者等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

- ③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件
 がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

- ③-3 副作用の診断や対応に関して
 副作用（間質性肺炎患者に加え、大腸炎・小腸炎、重度の下痢、劇症肝炎、肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死剥離症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脂炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、結核等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して）指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者
 【有効性に関する事項】
 ① 自家造血幹細胞移植に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において本剤の有効性が示されている。

- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 ・ 化学療法未治療の患者。
 ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用。

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
 ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
 ・ 間質性肺炎患者の合併又は既往のある患者
 ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
 ・ 結核の感染又は既往を有する患者
 ・ ECOG Performance Status 3-4 ^(註)の患者

(註) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50% 以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことはしかできない。日中の 50% 以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項
- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
 - ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。
 - ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - ・ 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。
 - ・ infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。
 - ・ 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、本剤の投与前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T₃、遊離 T₄、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - ・ 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、本剤の投与前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - ・ ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。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。
 - ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - ・ 投与終了後、数週間から数か月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - ・ 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、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。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 12 週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考4

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P8
5. 投与対象となる患者	P10
6. 投与に際して留意すべき事項	P11

最適使用推進ガイドライン

ペムプロロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 100 mg）

～尿路上皮癌～

平成29年12月（令和3年8月改訂）

厚生労働省

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016(平成 28 年 6 月 2 日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の思慮を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用する必要がある。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医学会及び一般社団法人日本泌尿器科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムプロリズマブ (遺伝子組換え))

対象となる効果又は効果：がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

製造販売業者：MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムプロリズマブ (遺伝子組換え))、以下「本剤」という。は、PD-1 (programmed cell death-1) とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫抑制スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性化 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御する。すなわち、PD-1 はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に抑制する受容体である。PD-L1 の正常組織における発現はわずかであるが、多くののがん細胞では T 細胞の動きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、膀胱癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することと抗腫瘍効果を発揮する。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第III相試験 (KEYNOTE-045 試験)

プラチナ製剤を含む化学療法歴¹⁾を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542例(日本人52例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔(以下「Q3W」という。)投与の有効性及び安全性が、化学療法(パクリタキセル、ドセタキセル又はvinflunine)を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合には、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ、本剤は化学療法と比較して、OSを有意に延長した(表1及び図1)。

¹⁾: プラチナ製剤を含む化学療法(一次治療)後に疾患進行を認めた患者、及びプラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12カ月以内に再発した患者が組み入れられた。

²⁾: 本剤ではvinflunineは承認されていないため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表1 KEYNOTE-045 試験の有効性成績

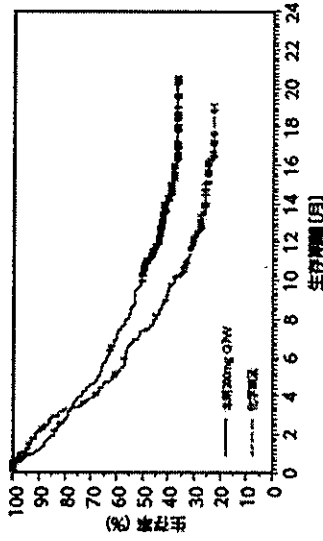
OS ¹⁾	中央値 [月] (95%信頼区間)	本剤 200 mg Q3W (270 例)	化学療法 (272 例)
	ハザード比 ²⁾ (95%信頼区間) P 値 ³⁾	10.3 (8.0, 11.8) 0.73 (0.59, 0.91) 0.002	10.3 (8.0, 11.8) (0.59, 0.91) 0.002
PFS ²⁾	中央値 [月] (95%信頼区間)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
	ハザード比 ²⁾ (95%信頼区間) P 値 ³⁾	0.98 (0.81, 1.19) 0.416	—

1): 中間解析時のデータ; 2016年9月7日カットオフ

2): 層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較

3): 層別ログランク検定

4): RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定



at risk数

生存期間 [月]	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
本剤200mg Q3W	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
化学療法	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

図1 OSのKaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-045 試験)

【安全性】

国際共同第III相試験 (KEYNOTE-045 試験)

有害事象は本剤群 248/266 例 (93.2%) 及び化学療法群 250/255 例 (98.0%) に認められ、副作用はそれぞれ 162/266 例 (60.9%) 及び 230/255 例 (90.2%) に認められた。本剤群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

器管別大分類 (SOC; System Organ Class) 基本語 (PT; Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	本剤群 266例			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	例数 (%)
全副作用	162 (60.9)	38 (14.3)	4 (1.5)	
内分泌腺系	15 (5.6)	0	0	
甲状腺機能低下症	24 (9.0)	3 (1.1)	0	
胃腸障害	29 (10.9)	1 (0.4)	0	
下痢	15 (5.6)	1 (0.4)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (13.9)	3 (1.1)	0	
無力症	17 (6.4)	0	0	
疲労	23 (8.6)	0	0	
代謝および栄養障害	52 (19.5)	0	0	
皮膚および皮下組織障害	22 (8.3)	1 (0.4)	0	
そう痒症				
発疹				

なお、本剤群において間質性肺炎 10 例 (3.8%)、大腸炎・重度の下痢 7 例 (2.6%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 1 例 (0.4%)、肝機能障害 14 例 (5.3%)、甲状腺機能障害 23 例 (8.6%)、副腎機能障害 1 例 (0.4%)、腎機能障害 (尿管管間質性腎炎等) 1 例 (0.4%) 及び infusion reaction 1 例 (0.4%) が認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、1 型糖尿病、肺炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 200 mg を Q3W、400 mg を 6 週間間隔 (以下「Q6W」という。) 又は 10 mg/kg (体重) を 2 週間間隔 (以下「Q2W」という。) で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の本剤の定常状態における平均血清中濃度 (以下「C_{avg,ss}」) は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の C_{avg,ss} と類似すると予測された (下表)。また、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の定常状態における最高血清中濃度 (以下「C_{max,ss}」) は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の C_{max,ss} と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量である本剤 10 mg/kg (体重) を Q2W で投与した際の C_{max,ss} と比較して低値を示すと予測された (下表)。さらに、悪性黒色腫患者を対象に本剤 400 mg を Q6W で投与した海外第III相試験 (KEYNOTE-555 試験) より得られた実測値に基づき、薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した (下表) 加えて、複数の癌種における臨床試験成績に基づき、本剤の曝露量と有効性及び安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性及び安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{avg,ss} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss,ss} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)
200 mg Q3W†	59.1 (58.5, 59.7)	18.1 (17.8, 18.3)	27.9 (27.7, 28.1)	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
400 mg Q6W†	123 (122, 124)	10.6 (10.4, 10.8)	32.4 (32.0, 32.7)	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)
400 mg Q6W (実測値)	136.0‡ (135.6, 136.4)	14.9‡ (14.4, 15.4)	NA	NA	NA	NA
10 mg/kg Q2W†	220 (218, 223)	119 (117, 121)	144 (143, 145)	428 (424, 433)	279 (276, 282)	197 (193, 200)

†: n=2,993, 100 回のシミュレーションにより算出された算出平均値の中央値 (2.5%点, 97.5%点)。C_{max}: 初回投与後の最高血清中濃度、C_{avg,ss}: 初回投与後の平均血清中濃度、C_{min}: 初回投与後 (9-サイクル 2 投与前) の最低血清中濃度、C_{max,ss}: 定常状態における最高血清中濃度、C_{avg,ss,ss}: 定常状態における平均血清中濃度、C_{max,ss}: 定常状態における最低血清中濃度
‡: 56 例の算出平均値 (95%信頼区間)
§: 41 例の算出平均値 (95%信頼区間)
NA: 該当なし

4. 施設について

承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用すべきである。

- ① 施設について
- ①-1 下記の(1)～(5)のいずれか1に該当する施設であること。
- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
 - (2) 特定機能病院
 - (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
 - (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設
 - (5) 抗悪性腫瘍処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 原路上皮癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有する医師（下表のいずれか1に該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

<ul style="list-style-type: none"> • 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。 • 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っており、うち、2年以上は、尿路上皮癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。
--

② 院内の医薬品情報管理体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺炎等の重篤な副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及びCT等副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺炎に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、刺症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infection、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、結核等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌の患者において本剤の有効性が検証されている。

- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- ・ プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者。
- ・ 手術の補助療法。
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用。

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- ・ 間質性肺炎の合併又は既往のある患者
- ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- ・ 結核の感染又は既往を有する患者
- ・ ECOG Performance Status 3-4 (註1)の患者

(註1) ECOGのPerformance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。容病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業を行うことができる。
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッドか椅子で過ごす。
3	限られた自分の身の回りの回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- ・ 間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。
- ・ infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。
- ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、ALP、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- ・ ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。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。
- ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
- ・ 投与終了後、数週間から数か月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
- ・ 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるため、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。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から9週後、それ以降は投与開始から1年間6週間間隔、投与開始から1年以降は12週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考5

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P14
5. 投与対象となる患者	P16
6. 投与に際して留意すべき事項	P17

最適使用推進ガイドライン

ペムプロロリスマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルタ点滴静注 100 mg）

～MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）～

～MSI-High を有する結腸・直腸癌～

平成30年12月（令和3年8月改訂）

厚生労働省

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の思惑を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科学会及び一般社団法人日本癌治療学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムプロロリスマブ (遺伝子組換え))

対象となる効果又は効果：1. がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクログ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)

2. 治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクログサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌

対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムプロロリスマブ (遺伝子組換え) として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

製造販売業者：MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムプロロリスマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」という。) は、PD-1 (programmed cell death-1) とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1経路はT細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫抑制スイッチで、PD-1は、健康な状態において活性化T細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御する。すなわち、PD-1 はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である。PD-L1 の正常組織における発現はわずかであるが、多くのがん細胞では T 細胞の動きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、膵臓癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

「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 (標榜的な治療が困難な場合に限る)」及び「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」の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

なお、「高頻度マイクロサテライト不安定性 (以下「MSI-High」という。) を有する患者」に関して、「PCR法によりMSI-Highと判定された患者」を意図する場合 (狭義) には「MSI-High (PCR法) を有する患者」と表記し、DNAミスマッチ修復機構の破綻がある旨を意図する場合 (広義) すなわち「PCR法によりMSI-High又は免疫組織化学染色 (以下「IHC」という。) 法によりミスマッチ修復機構の欠損 (以下「dMMR」という。) と判定された患者」を意図する場合には「MSI-Highを有する患者」と表記した。IHC法によるMMR検査とPCR法によるMSI検査の一致率は96.6~98.7% (68) であること等が報告されている。

【有効性】

「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 (標榜的な治療が困難な場合に限る)」 >

①国際共同第II相試験 (KEYNOTE-164試験、コホートA)

「フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴のある治療不能な進行・再発のdMMR又はMSI-High (PCR法) (68) を有する結腸・直腸癌患者61例 (日本人7例を含む) を対象に、本剤200mg3週間隔 (以下「Q3W」という。) 投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、次回以降の画像評価で疾患進行が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率 [RECISTガイドライン1.1版] に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) 又は部分奏効 (PR) については、本試験に登録された61例の結果等は表1のとおりであった。

表1 最良総合効果及び奏効率 (KEYNOTE-164試験、コホートA) (RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団等、中央判定、2017年2月10日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	61例 ^{*1}	39例 ^{*2}
完全奏効 (CR)	0	0
部分奏効 (PR)	17 (27.9)	9 (23.1)
安定 (SD)	14 (23.0)	10 (25.6)
進行 (PD)	28 (45.9)	18 (46.2)
推定不能 (NE)	2 (3.3)	2 (5.1)
奏効 (CR+PR)	17	9
(奏効率 [95%信頼区間 ^{*)} (%)	(27.9 [17.1, 40.8])	(23.1 [11.1, 39.3])

*1: 有効性解析対象集団、*2: 有効性解析対象集団のうちMSI-High (PCR法) を有する患者、

*3: 正確法

②国際共同第II相試験 (KEYNOTE-158試験)

「一次治療として標準的な化学療法歴のある治療切除不能な進行・再発のdMMR又はMSI-High (PCR法) (68) を有する固形癌患者 (68) を対象に、本剤200mg Q3W投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率 [RECISTガイドライン1.1版] に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) については、MSI-Highと診断された後に本試験に登録された83例等 (グループK) の結果は表2、本試験に登録された94例等における層別別の結果は表3のとおりであった。

表2 最良総合効果及び奏効率 (KEYNOTE-158試験、グループK)

最良総合効果	例数 (%)	
	83例 ^{*1}	28例 ^{*2}
完全奏効 (CR)	4 (4.8)	3 (10.7)
部分奏効 (PR)	25 (30.1)	8 (28.6)
安定 (SD)	20 (24.1)	3 (10.7)
進行 (PD)	24 (28.9)	9 (32.1)
推定不能 (NE)	10 (12.0)	5 (17.9)
奏効 (CR+PR)	29	11
(奏効率 [95%信頼区間 ^{*)} (%)	(34.9 [24.8, 46.2])	(39.3 [21.5, 59.4])

*1: 有効性解析対象集団、*2: 有効性解析対象集団のうちMSI-High (PCR法) を有する患者、

*3: 正確法

(68) 層別ごとにAへに分けたグループ及びMSI-Highの進行固形癌患者を組み入れたグループKから構成され、グループAでは肛門癌 (扁平上皮癌)、グループBでは胆道癌 (胆嚢及び胆管の腺癌)、ただしブタート一部副癌を除く、グループCでは肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び解離由来の神経内分泌腫瘍 (高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍)、グループDでは子宮内癌 (内臓及び間葉性腫瘍を除く)、グループEでは子宮頸癌 (扁平上皮癌)、グループFでは外陰癌 (扁平上皮癌)、グループGでは小細胞肺癌、グループHでは中皮癌、グループIでは甲状腺癌、グループJでは唾液腺癌 (肉腫又は間葉性腫瘍を除く)、グループKではMSI-Highを有する固形癌 (結腸・直腸癌を除く) 患者が組み入れられた。グループAへに登録された患者のMSI-Highについては、レトロスペクティブな解析により判定された。

(68) Lindor Nicholas M et al., J Clin Oncol. 2002; 20: 1043-8, Bertagnoli Monica M et al., J Clin Oncol. 2009; 27: 1814-21, Ferguson Sarah E. et al., Cancer. 2014; 120: 3932-9, Wang Yang et al., J Mol Diagn. 2017; 19: 57-64, Smyth Elizabeth C. et al., JAMA Oncol. 2017; 3: 1197-203

(68) 臨床試験において、IHC法によりミスマッチ修復タンパクであるMLH1, MSH2, MSH6又はPMS2のいずれかの発現が認められない場合にdMMR, PCR法により2つ以上のマイクロサテライトマーカーで対立遺伝子長の違いが検出された場合にMSI-High (PCR法) と判定された。

表 3 MSI-High を有する固形癌の癌種別の奏効率 (KEYNOTE-158 試験)
(RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団等、中央判定、2017年4月28日データカットオフ)

癌種	94 例*		39 例*	
	例数 (%)	奏効 (CR+PR) (%)	例数 (%)	奏効率 (%)
子宮内腺癌	24 (25.5)	13 (54.2)	11 (28.2)	6 (54.5)
胃癌	13 (13.8)	6 (46.2)	7 (17.9)	4 (57.1)
小腸癌	13 (13.8)	4 (30.8)	6 (15.4)	2 (33.3)
肺癌	10 (10.6)	1 (10.0)	1 (2.6)	0
胆道癌	9 (9.6)	2 (22.2)	4 (10.3)	1 (25.0)
副腎皮質癌	3 (3.2)	1 (33.3)	0	0
中皮腫	3 (3.2)	0	1 (2.6)	0
小細胞肺癌	3 (3.2)	2 (66.7)	0	0
子宮頸癌	2 (2.1)	1 (50.0)	2 (5.1)	1 (50.0)
神経内分泌腫瘍	2 (2.1)	0	0	0
甲状腺癌	2 (2.1)	0	1 (2.6)	0
尿路上皮癌	2 (2.1)	1 (50.0)	1 (2.6)	0
肺癌	1 (1.1)	0	0	0
卵巣癌	1 (1.1)	0	0	0
前立腺癌	1 (1.1)	0	1 (2.6)	0
後腹膜腫瘍	1 (1.1)	1 (100)	1 (2.6)	1 (100)
唾液腺癌	1 (1.1)	1 (100)	1 (2.6)	1 (100)
肉腫	1 (1.1)	1 (100)	0	0
精巣腫瘍	1 (1.1)	0	1 (2.6)	0
扁桃腺	1 (1.1)	1 (100)	1 (2.6)	1 (100)

*1: 有効性解析対象集団、*2: 有効性解析対象集団のうち MSI-High (PCR 法) を有する患者

< 治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌 >

③ 国際共同第 III 相試験 (KEYNOTE-177 試験)

化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High (PCR 法) (注 2) を有する結腸・直腸癌患者 307 例 (日本人 22 例を含む) を対象に、本剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、担当医師の選択する化学療法 [フルオロウラシル (以下「5-FU」という)・ホリナートカルシウム (以下「ホリナート」という)・オキサリプラチン療法 (以下「mFOLFOX6」という)・mFOLFOX6 及びベバシズマブ (遺伝子組換え) (以下「ベバシズマブ」という) 又はセツキシマブ (遺伝子組換え) (以下「セツキシマブ」という)・5-FU・ホリナート・イリノテカン塩酸塩水和物療法 (以下「FOLFIRI

という)・FOLFIRI 及びベバシズマブ又はセツキシマブ (注 4) を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合には、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間 (以下「PFS」という) 及び全生存期間とされ、本剤は化学療法と比較して PFS を有意に延長した (表 4 及び図 1)。

表 4 有効性成績 (KEYNOTE-177 試験)

PFS*1 ハザード比*2 (95%信頼区間) P 値*3	本剤 200 mg Q3W (153 例)		化学療法 (注 4) (154 例)
	中央値 [月] (95%信頼区間)	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1, 10.2)

*1: RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立中央判定、*2: Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較、*3: ログラランク検定、有意水準 (片側) 0.0117

(注 4) 化学療法の各レジメンは以下のとおり投与した。

- mFOLFOX6:
オキサリプラチン 85 mg/m²、ホリナート 400 mg/m²又はレボホリナート 200 mg/m²、5-FU 400 mg/m² (急速静注)、5-FU 2,400 mg/m² (46~48 時間持続静注) を 2 週間間隔で投与した。
- FOLFIRI:
イリノテカン塩酸塩水和物 180 mg/m²、ホリナート 400 mg/m²又はレボホリナート 200 mg/m²、5-FU 400 mg/m² (急速静注)、5-FU 2,400 mg/m² (46~48 時間持続静注) を 2 週間間隔で投与した。
- ベバシズマブ:
5 mg/kg を 2 週間間隔で投与した。
- セツキシマブ:
初回は 400 mg/m²、2 回目以降は 250 mg/m² を 1 週間間隔で投与した。

【安全性】

＜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）＞

①国際共同第II相試験（KEYNOTE-164試験、コホートA）
有害事象は60/61例（98.4%）に、副作用は35/61例（57.4%）に認められた。発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表5 発現率が5%以上の副作用（KEYNOTE-164試験、コホートA）（安全性解析対象集団）

器別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term)	例数 (%)			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	Grade 5
(MedDRA ver.20.1)	35 (57.4)	9 (14.8)	0	0
全副作用	35 (57.4)	9 (14.8)	0	0
腎臓障害	8 (13.1)	0	0	0
下痢	9 (14.8)	0	0	0
脱心	5 (8.2)	0	0	0
嘔吐	7 (11.5)	1 (1.6)	0	0
全身倦怠感および疲労感の状態	6 (9.8)	2 (3.3)	0	0
無力症	4 (6.6)	1 (1.6)	0	0
発熱	7 (11.5)	1 (1.6)	0	0
末梢性浮腫	4 (6.6)	1 (1.6)	0	0
腸管系および結合組織障害	10 (16.4)	0	0	0
関節痛	7 (11.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (11.5)	0	0	0
そう痒症	7 (11.5)	0	0	0

なお、間質性肺炎患1例（1.6%）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1例（1.6%）、肝機能障害3例（4.9%）、甲状腺機能障害2例（3.3%）、肺炎3例（4.9%）、筋炎・横紋筋融解症1例（1.6%）、脳炎・髄膜炎1例（1.6%）が認められた。また、大腸炎・重度の下痢、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、下垂体機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、腎機能障害（尿管管間質性腎炎等）、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、infusion reaction 及びびどろ膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

②国際共同第II相試験（KEYNOTE-158試験）

有害事象は、91/94例（96.8%）に、副作用は、58/94例（61.7%）に認められた。発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

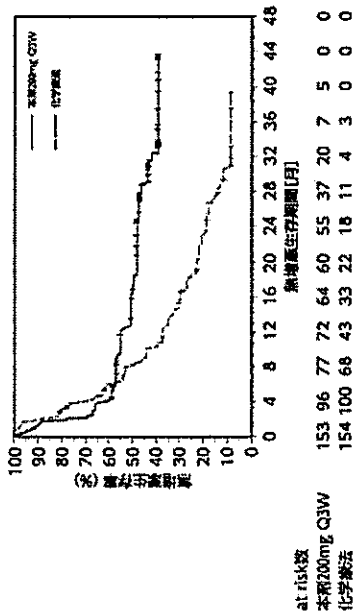


図1 PRSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-177試験）

表6 発現率が5%以上の副作用 (KEYNOTE-158試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	
副作用	58 (61.7)	12 (12.8)	0	
腎臓障害	9 (9.6)	1 (1.1)	0	
下痢	8 (8.5)	0	0	
悪心	5 (5.3)	0	0	
嘔吐	8 (8.5)	1 (1.1)	0	
二重・全身腫瘍および投与部位の状態	11 (11.7)	0	0	
無力症	8 (8.5)	0	0	
疲労	11 (11.7)	0	0	
皮膚および皮下組織障害	11 (11.7)	0	0	
セウ血症	11 (11.7)	0	0	

なお、間質性肺炎患 4 例 (4.3%)、大腸炎・重度の下痢 3 例 (3.2%)、神経障害 (ギヤン・バレー症候群等) 2 例 (2.1%)、肝機能障害 8 例 (8.5%)、甲狀腺機能障害 8 例 (8.5%)、
1 型糖尿病 1 例 (1.1%)、infusion reaction 1 例 (1.1%) が認められた。また、重度の皮膚
障害 (皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、癩天疱瘡等)、下垂体機能障害、副腎機能障害、心筋
腎機能障害 (尿管間質性腎炎等)、肺炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋
炎、胸炎・龍膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病及びびどう膜炎
は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (腫床検査値異常を含む) を含む集
計結果を示す。

< 治療不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌 >
③ 国際共同第 III 相試験 (KEYNOTE-177 試験)

有害事象は、149/153 例 (97.4%) に、副作用は、122/153 例 (79.7%) に認められた。
いずれかの群で発現率が 5% 以上の副作用は下表のとおりであった。

表7 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (KEYNOTE-177試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.22.1)	例数 (%)					
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
副作用	122 (79.7)	33 (21.6)	0	141 (98.6)	93 (65.0)	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	9 (5.9)	2 (1.3)	0	17 (11.9)	7 (4.9)	0
好中球減少症	0	0	0	30 (21.0)	22 (15.4)	0
血小板減少症	16 (10.5)	0	0	0	0	0
腎臓障害	6 (3.9)	0	0	10 (7.0)	1 (0.7)	0
大腸炎	8 (5.2)	3 (2.0)	0	0	0	0
便秘	2 (1.3)	0	0	10 (7.0)	0	0
下痢	38 (24.8)	3 (2.0)	0	75 (52.4)	14 (9.8)	0
口内乾燥	11 (7.2)	0	0	6 (4.2)	0	0
悪心	19 (12.4)	0	0	79 (55.2)	3 (2.1)	0
口内炎	8 (5.2)	0	0	43 (30.1)	6 (4.2)	0
嘔吐	5 (3.3)	0	0	40 (28.0)	5 (3.5)	0
二重・全身腫瘍および投与部位の状態	11 (7.2)	0	0	25 (17.5)	5 (3.5)	0
無力症	32 (20.9)	3 (2.0)	0	63 (44.1)	13 (9.1)	0
疲労	4 (2.6)	0	0	25 (17.5)	1 (0.7)	0
粘膜炎	11 (7.2)	1 (0.7)	0	7 (4.9)	0	0
発熱	0	0	0	8 (5.6)	0	0
温度変化不耐性	0	0	0	0	0	0
腸炎および腸寄生虫	1 (0.7)	0	0	8 (5.6)	1 (0.7)	0
爪膜炎	15 (9.8)	3 (2.0)	0	10 (7.0)	1 (0.7)	0
ALT 増加	17 (11.1)	2 (1.3)	0	7 (4.9)	1 (0.7)	0
AST 増加	12 (7.8)	1 (0.7)	0	3 (2.1)	0	0
血中 ALP 増加	1 (0.7)	0	0	33 (23.1)	24 (16.8)	0
好中球数減少	2 (1.3)	0	0	9 (6.3)	1 (0.7)	0
血小板数減少	3 (2.0)	0	0	8 (5.6)	0	0
体重減少	1 (0.7)	0	0	17 (11.9)	6 (4.2)	0
白血球数減少	12 (7.8)	0	0	49 (34.3)	3 (2.1)	0
食欲不振	3 (2.0)	1 (0.7)	0	8 (5.6)	4 (2.8)	0
低カルシウム血症	16 (10.5)	0	0	2 (1.4)	0	0
筋骨痛および筋骨粗硬症	4 (2.6)	0	0	15 (10.5)	0	0
頭痛	2 (1.3)	0	0	13 (9.1)	0	0
神経系障害	1 (0.7)	0	0	25 (17.5)	1 (0.7)	0
視力低下	0	0	0	29 (20.3)	3 (2.1)	0
腎および尿管障害	2 (1.3)	0	0	10 (7.0)	2 (1.4)	0
蛋白尿	0	0	0	20 (14.0)	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 (SOC; System Organ Class) 基本語 (Pr: Preferred Term) (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)				
	本剤群 153例		化学療法群 143例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4
皮膚および皮下組織障害					
股毛症	5 (3.3)	0	0	28 (19.6)	0
皮膚乾燥	7 (4.6)	0	0	10 (7.0)	0
手皸・足趾病変知覚不全症候群	0	0	0	25 (17.5)	1 (0.7)
そら痒症	21 (13.7)	0	0	7 (4.9)	1 (0.7)
発疹	17 (11.1)	1 (0.7)	0	11 (7.7)	1 (0.7)
血管障害					
高血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	0	9 (6.3)	6 (4.2)

なお、間質性肺炎患 5 例 (3.3%)、大腸炎・小腸炎・小腸炎・重度の下痢 14 例 (9.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 1 例 (0.7%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 25 例 (16.3%)、甲状腺機能障害 18 例 (11.8%)、下垂体機能障害 2 例 (1.3%)、副腎機能障害 2 例 (1.3%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 2 例 (1.3%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.7%)、infusion reaction 2 例 (1.3%)、結核 1 例 (0.7%) が認められた。また、重度の皮膚障害 (中毒性表皮剥離症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、1 型糖尿病、肺炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、おどろ膜炎、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等) 及び血球食症候群は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 200 mg を Q3W、400 mg を 6 週間隔 (以下「Q6W」という。) 又は 10 mg/kg (体重) を 2 週間隔 (以下「Q2W」という。) で投与した際の血中濃度が検討された。その結果、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の血中濃度における平均血中濃度 (以下「C_{avg,ss}」) は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の C_{avg,ss} と類似すると予測された (下表)。また、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の C_{avg,ss} と類似する最高血中濃度 (以下「C_{max,ss}」) は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の C_{max,ss} と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量である本剤 10 mg/kg (体重) を Q2W で投与した際の C_{max,ss} と比較して低い値を示すと予測された (下表)。さらに、悪性黒色腫患者を対象に本剤 400 mg を Q6W で投与した海外第 III 相試験 (KEYNOTE-555 試験) より得られた実測値に基づき、薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した (下表)。加えて、複数の癌種における臨床試験成績に基づき、本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 8 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	C _{avg,ss} (µg/mL)	C _{min,ss} (µg/mL)
200 mg Q3W†	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1 (17.8, 18.3)	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
400 mg Q6W†	123	32.4	10.6	148	50.7	20.3
400 mg Q6W (実測値)	136.0 [‡] (135.6, 136.4)	NA	14.9 [§] (14.4, 15.4)	146 (146, 146)	NA	NA
10 mg/kg Q2W†	220 (218, 223)	144 (143, 145)	119 (117, 121)	428 (424, 433)	279 (276, 282)	197 (193, 200)

†: n=2,993、100 回のシミュレーションにより算出された幾何平均値の中央値 (2.5%点、97.5%点)、C_{max}: 初回投与後の最高血中濃度、C_{avg}: 初回投与後の平均血中濃度、C_{min}: 初回投与後 (サイクル 2 投与前) の最低血中濃度、C_{max,ss}: 定常状態における最高血中濃度、C_{avg,ss}: 定常状態における平均血中濃度、C_{min,ss}: 定常状態における最低血中濃度
[‡]: 56 例の幾何平均値 (95%信頼区間)
[§]: 41 例の幾何平均値 (95%信頼区間)
 NA: 該当なし

4. 施設について

承認条件として使用要綱下における結腸・直腸癌を除く MSI-High を有する固形癌に対する使用成績調査が課せられている。本調査を含め、医薬品リスク管理計画 (RMP) に基づく本剤の医薬品安全性監理活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発生した際に対応することが必要のため、以下の①～⑤のすべてを満たす施設において使用するべきである。

- ① 施設について
 - ①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。
 - (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等 (都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)
 - (2) 特定機能病院
 - (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院 (がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)
 - (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設
 - (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 対象となる癌腫での化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有する医師 (下表のいずれかに該当する医師) が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表：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タイト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)

<ul style="list-style-type: none"> ・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。 ・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、対象となる癌腫領域でのがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

表：治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサタイト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌

<ul style="list-style-type: none"> ・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。 ・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、消化器癌のがん薬物療法を含む 5 年以上の消化器外科学の修練を行っていること。

・ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、対象となる癌腫領域でのがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺炎患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用 (間質性肺炎患に加え、大腸炎・小腸炎・膵炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害 (尿管管間質性腎炎等)、内分泌障害 (下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、肺炎、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等)、血球食食症候群、結核等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し (副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。
 - ・ がん化学療法後に増悪した進行、再発の高頻度マイクログリアロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌^(注) (標準的な治療が困難な場合に限る)
 - ・ 治癒切除不能な進行、再発の高頻度マイクログリアロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌
- なお、MSI-High に関する本剤のコンパニオン診断薬として、販売名：MSI 検査キット (FALCO) 及び販売名：FoundationOne CDx ががんゲノムプロファイルが承認されている。

- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - ・ 手術の補助療法
 - ・ 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
 - ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
 - ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
 - ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 - ・ 臓器移植歴 (造血幹細胞移植を含む) のある患者
 - ・ 結核の感染又は既往を有する患者
 - ・ ECOG Performance Status 3-4^(注) の患者

(注) MSI-High を有する固形癌患者の一部はリンチ症検査であることが報告されている (Latham Alicia et al.: J Clin Oncol. 2018; JCO1800283)

(注) ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。歩行時と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や遊んでの作業を行うことができる。
2	少し悪い仕事、家事作業
3	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
4	歩行不能で自分の身の回りのことはできない。日中の 50%以上はベッドの中で過ごす。完全に寝たきり。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドの中で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - ・ 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。
 - ・ infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。
 - ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分分泌機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定) を実施すること。
 - ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査 (AST、ALT、γ-GTP、ALP、ビリルビン等の測定) を実施すること。
 - ・ ぶどう膜炎 (虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む) 等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。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。
 - ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に依じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン剤以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - ・ 投与終了後、数週間から数か月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - ・ 1型糖尿病 (劇症1型糖尿病を含む) があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるため、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分に注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、KEYNOTE-177 試験では9週間ごと、また、KEYNOTE-158 試験及び KEYNOTE-164 試験 (コホート A) では投与開始から1年間は9週間ごと、1年以降は12週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。



参考 6

目次

- | | |
|------------------|-----|
| 1. はじめに | P2 |
| 2. 本剤の特徴、作用機序 | P3 |
| 3. 臨床成績 | P4 |
| 4. 施設について | P9 |
| 5. 投与対象となる患者 | P11 |
| 6. 投与に際して留意すべき事項 | P12 |

最適使用推進ガイドライン

ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルターダ点滴静注 100 mg）

～腎細胞癌～

令和元年12月（令和3年8月改訂）

厚生労働省

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016(平成 28 年 6 月 2 日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考案方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科学会及び一般社団法人日本泌尿器科学会の協力のもとで作成した。

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムブロリズマブ (遺伝子組換え))
対象となる効能又は効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
対象となる用法及び用量：アキシチニブとの併用において、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 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
製造販売業者：MSD 株式会社

(参考)

インラライダ錠 1 mg、同錠 5 mg (一般名：アキシチニブ) の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

用法及び用量：通常、成人にはアキシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 10 mg 1 日 2 回まで増量できる。

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」という。) は、PD-1 (programmed cell death-1) とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫抑制因子で、PD-1 は、健康な状態において活性化 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫応答を含む不必要又は過剰な免疫応答を制御する。すなわち、PD-1 はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である。PD-L1 の正常組織における発現はわずかでありますが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、肝臓癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を有する医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第III相試験 (KEYNOTE-426 試験)

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性¹⁾の淡細胞型腎細胞癌患者 861 例 (日本人 94 例を含む) を対象に、スニチニブ/アキチニブ (以下「スニチニブ」という。)²⁾を対照として、本剤とアキチニブとの併用投与 (以下「本剤/アキチニブ」という。)³⁾の有効性及び安全性が検討された。主要評価項目は全生存期間 (以下「OS」という。)⁴⁾及び無増悪生存期間 (以下「PFS」という。)⁵⁾とされ、本剤/アキチニブは、スニチニブと比較して、OS 及び PFS を有意に延長した。

*1: American Joint Committee on Cancer 病期分類に基づく病期IV

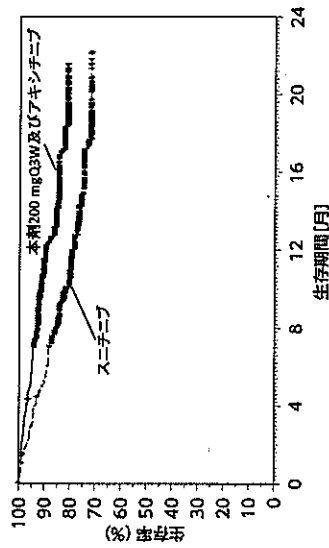
*2: 50 mg 1 日 1 回 4 週間投与後 2 週間休薬

*3: 本剤 200 mg 3 週間間隔 (以下「Q3W」という。) で静脈内投与し、アキチニブを 5 mg 1 日 2 回 (以下「BID」という。) 経口投与した。アキチニブの投与量は、5 mg 1 日 2 回で連続する 2 コース (6 週間) 以上忍容性があり、Grade 2 を超えるアキチニブの副作用が認められず、かつ血圧が 150/90 mm Hg 以下に管理された場合、7 mg BID への増量を可能とした。また同様の基準を用い、10 mg BID への増量も可能とした。アキチニブは、副作用の症状、重症度等に応じて体薬又は減量 (3 mg BID、次に 2 mg BID) も可能とした。

表 1 有効性成績 (KEYNOTE-426 試験)

	本剤/アキチニブ群 (432例)	スニチニブ群 (429例)
OS ¹⁾	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 ²⁾ [95%CI]	0.53 [0.38, 0.74]	—
P 値 ³⁾	0.00005	—
中央値 (月) [95%CI]	15.1 [12.6, 17.7]	11.0 [8.7, 12.5]
ハザード比 ²⁾ [95%CI]	0.69 [0.56, 0.84]	—
P 値 ³⁾	0.00012	—

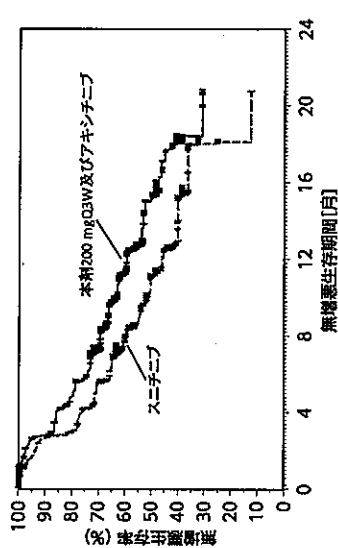
CI: 信頼区間、NE: 推定不可、*1: 中間解析時のデータ (2018年8月24日カットオフ)、*2: 層別 Cox 比例ハザードモデルによるスニチニブ群との比較、*3: 層別ログランク検定、*4: RECIST ガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定



at risk 数

生存期間 [月]	0	4	8	12	16	20	24
本剤200mg Q3W 及びアキチニブ	432	417	378	256	136	18	0
スニチニブ	429	401	341	211	110	20	0

図1 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-426試験)



at risk 数

無増悪生存期間 [月]	0	4	8	12	16	20	24
本剤200mg Q3W 及びアキチニブ	432	357	251	140	42	3	0
スニチニブ	429	302	193	89	29	1	0

図2 PFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-426試験)

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-426 試験)

有害事象は本剤/アキシチニブ群 422/429 例 (98.4%) 及びスニチニブ群 423/425 例 (99.5%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 413/429 例 (96.3%) 及び 415/425 例 (97.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5% 以上の副作用は下表のとおりであった。

表 2 いずれかの群で発現率が 5% 以上の副作用 (KEYNOTE-426 試験) (安全性解析対象集団)

器別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本部 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.21.0)	本剤/アキシチニブ群 429 例				スニチニブ群 425 例			
	全 Grade	Grade 3-4			全 Grade	Grade 3-4		
		Grade 5	Grade 4	Grade 3		Grade 5	Grade 4	Grade 3
全副作用	413 (96.3)	269 (62.7)	4 (0.9)	415 (97.6)	244 (57.4)	7 (1.6)		
血液およびリンパ系障害								
貧血	12 (2.8)	1 (0.2)	0	69 (16.2)	13 (3.1)	0		
白血球減少症	5 (1.2)	0	0	37 (8.7)	6 (1.4)	0		
好中球減少症	6 (1.4)	1 (0.2)	0	79 (18.6)	28 (6.6)	0		
血小板減少症	8 (1.9)	0	0	94 (22.1)	22 (5.2)	0		
内分泌障害								
甲状腺機能亢進症	52 (12.1)	4 (0.9)	0	14 (3.3)	0	0		
甲状腺機能低下症	135 (31.5)	1 (0.2)	0	119 (28.0)	0	0		
胃腸障害								
便秘	23 (5.4)	3 (0.7)	0	16 (3.8)	0	0		
下痢	31 (7.2)	0	0	29 (6.8)	0	0		
口内乾癢	210 (49.0)	31 (7.2)	0	175 (41.2)	19 (4.5)	0		
消化不良	17 (4.0)	0	0	22 (5.2)	0	0		
胃全虚脱症性疾患	12 (2.8)	0	0	48 (11.3)	1 (0.2)	0		
悪心	6 (1.4)	0	0	34 (8.0)	3 (0.7)	0		
口内炎	91 (21.2)	2 (0.5)	0	111 (26.1)	4 (0.9)	0		
嘔吐	61 (14.2)	3 (0.7)	0	86 (20.2)	9 (2.1)	0		
一般・全身障害および全身部位の状態								
無力症	34 (7.9)	1 (0.2)	0	56 (13.2)	3 (0.7)	0		
疲労	50 (11.7)	6 (1.4)	0	54 (12.7)	12 (2.8)	0		
粘膜炎の炎症	130 (30.3)	10 (2.3)	0	142 (33.4)	21 (4.9)	0		
発熱	55 (12.8)	4 (0.9)	0	90 (21.2)	7 (1.6)	0		
ALT 増加	16 (3.7)	0	0	24 (5.6)	0	0		
AST 増加	102 (23.8)	52 (12.1)	0	54 (12.7)	11 (2.6)	0		
血中クレアチニン増加	97 (22.6)	29 (6.8)	0	59 (13.9)	7 (1.6)	0		
血中甲状腺刺激ホルモン増加	24 (5.6)	0	0	30 (7.1)	1 (0.2)	0		
血中甲状腺刺激ホルモン減少	22 (5.1)	0	0	22 (5.2)	0	0		
好中球減少	3 (0.7)	1 (0.2)	0	48 (11.3)	29 (6.8)	0		
血小板減少	14 (3.3)	1 (0.2)	0	76 (17.9)	31 (7.3)	0		
体重減少	41 (9.6)	6 (1.4)	0	36 (8.5)	0	0		
白血球減少	1 (0.2)	0	0	37 (8.7)	11 (2.6)	0		
代謝および栄養障害								
食欲減退	94 (21.9)	9 (2.1)	0	106 (24.9)	2 (0.5)	0		
低リン血症	6 (1.4)	2 (0.5)	0	26 (6.1)	11 (2.6)	0		
筋骨系および結合組織障害								
関節痛	52 (12.1)	3 (0.7)	0	15 (3.5)	2 (0.5)	0		
筋肉痛	23 (5.4)	0	0	16 (3.8)	0	0		
神経系障害								
脱力感	40 (9.3)	1 (0.2)	0	129 (30.4)	0	0		
頭痛	35 (8.2)	3 (0.7)	0	33 (7.8)	1 (0.2)	0		
腎および尿路障害								
蛋白尿	66 (15.4)	11 (2.6)	0	39 (9.2)	6 (1.4)	0		

器別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本部 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.21.0)	本剤/アキシチニブ群 429 例				スニチニブ群 425 例			
	全 Grade	Grade 3-4			全 Grade	Grade 3-4		
		Grade 5	Grade 4	Grade 3		Grade 5	Grade 4	Grade 3
呼吸器・腫瘍および臓器障害								
咳嗽	32 (7.5)	1 (0.2)	0	12 (2.8)	0	0	0	
発熱	98 (22.8)	1 (0.2)	0	12 (2.8)	0	0	0	
呼吸困難	28 (6.5)	2 (0.5)	0	16 (3.8)	2 (0.5)	0	0	
鼻出血	19 (4.4)	0	0	32 (7.5)	0	0	0	
皮膚および皮下組織障害								
皮膚乾癢	27 (6.3)	1 (0.2)	0	35 (8.2)	0	0	0	
手足・足底発赤知覚不全症候群	119 (27.7)	22 (5.1)	0	168 (39.5)	15 (3.5)	0	0	
七う瘡症	53 (12.4)	1 (0.2)	0	18 (4.2)	0	0	0	
発疹	46 (10.7)	1 (0.2)	0	38 (8.9)	1 (0.2)	0	0	
血管障害								
高血圧	179 (41.7)	91 (21.2)	0	184 (43.3)	78 (18.4)	0	0	

なお、本剤/アキシチニブ群において間質性肺疾患 12 例 (2.8%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 40 例 (9.3%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 2 例 (0.5%)、肝機能障害 (ALT 及び AST 増加などの肝機能検査値異常を含む) 150 例 (35.0%)、甲状腺機能障害 165 例 (38.5%)、下垂体機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 9 例 (2.1%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.2%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 4 例 (0.9%)、心筋炎 2 例 (0.5%)、ぶどう膜炎 1 例 (0.2%) 及び infusion reaction 2 例 (0.5%) が認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、肺炎、脳炎・髄膜炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等)、血球食食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 200 mg を Q3W、400 mg を 6 週間間隔（以下「Q6W」という。）又は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔（以下「Q2W」という。）で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の血清中濃度における平均血清中濃度（以下「C_{avg,ss}」という。）は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の C_{avg,ss} と類似すると予測された（下表）。また、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の血清中濃度における最高血清中濃度（以下「C_{max}」という。）は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の C_{max} と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量である本剤 10 mg/kg（体重）を Q2W で投与した際の C_{max} と比較して低値を示すと予測された（下表）。さらに、悪性黒色腫患者を対象に本剤 400 mg を Q6W で投与した海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-555 試験）より得られた実測値に基づく薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した（下表）。加えて、複数の癌種における臨床試験成績に基づき、本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 3 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{avg,ss} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{avg,ss} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)
200 mg Q3W†	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1 (17.8, 18.3)	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
400 mg Q6W†	123 (122, 124)	32.4 (32.0, 32.7)	10.6 (10.4, 10.8)	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)
400 mg Q6W (試験値)	136.0 [‡] (135.6, 136.4)	NA	14.9 [‡] (14.4, 15.4)	NA	NA	NA
10 mg/kg Q2W†	220 (218, 223)	144 (143, 145)	119 (117, 121)	428 (424, 433)	279 (276, 282)	197 (193, 200)

†: n=2,993、100 回のシミュレーションにより算出された幾何平均値の中央値 (2.5%点, 97.5%点)、C_{avg,ss}: 初回投与後の最高血清中濃度、C_{avg}: 初回投与後の平均血清中濃度、C_{max}: 初回投与後（サイクル 2 投与前）の最低血清中濃度、C_{max,ss}: 定常状態における最高血清中濃度、C_{avg,ss}: 定常状態における平均血清中濃度、C_{max}: 定常状態における最低血清中濃度

‡: 56 例の幾何平均値 (95%信頼区間)

§: 41 例の幾何平均値 (95%信頼区間)

NA: 該当なし

4. 施設について

医薬品リスク管理計画 (RMP) に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発生した際に対応することが必要のため、以下の①～③のいずれかを満たす施設において使用するべきである。

- ① 施設について
 - ①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。
 - (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
 - (2) 特定機能病院
 - (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
 - (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設
 - (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 腎細胞癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、腎細胞癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺炎等重篤な副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及びCT等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺炎患に加え、大腸炎・小腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硝化性胆管炎、腎機能障害（尿管管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、肺炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等）、血球食食症候群、結核等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者において、本剤とアキシチニブとの併用投与の有効性が示されている。

② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- ・ 術後補助療法
- ・ 本剤の単独投与
- ・ ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- ・ 間質性肺炎疾患の合併又は既往のある患者
- ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- ・ 結核の感染又は既往を有する患者
- ・ Kamofsky Performance Status 70%未満 (E1) の患者

(注1) Kamofsky Performance Status (PS)

Score	症状
100	正常。疾患に対する患者の訴えがない。臨床症状なし。
90	軽い臨床症状はあるが、正常活動可能
80	かなり臨床症状があるが、努力して正常の活動可能
70	自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能
60	自分に必要なことではあるが、ときどき介助が必要
50	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
40	動けず、適切な医療および看護が必要
30	全く動けず、入院が必要だが死はさしさまっていない
20	非常に重症、入院が必要で精神的な治療が必要
10	死期が迫っている
0	死

正常の活動が可能、特別な看護が必要ない。
 労働することは不可能、自宅で生活できて、看護はほとんど個人的な状況によるものである。
 様々な程度の介助を必要とする。
 身の回りのことを自分でできない。施設あるいは病院の看護を必要とする。疾患が急速に進行している可能性がある。

6. 投与に際して留意すべき事項
- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
 - ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。
 - ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - ・ 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。
 - ・ infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。
 - ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - ・ ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。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。
 - ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、適度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - ・ 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、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。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から12週目、以降は54週目まで6週ごと、その後12週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。



参考 7

目次

- | | |
|------------------|-----|
| 1. はじめに | P2 |
| 2. 本剤の特徴、作用機序 | P3 |
| 3. 臨床成績 | P4 |
| 4. 施設について | P12 |
| 5. 投与対象となる患者 | P14 |
| 6. 投与に際して留意すべき事項 | P16 |

最適使用推進ガイドライン

ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルルーダ点滴静注 100 mg）

～頭頸部癌～

令和元年 12 月（令和 3 年 8 月改訂）

厚生労働省

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経財政運営と改革の基本方針 2016(平成28年6月2日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルに関する情報が既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の思慮を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、一般社団法人日本耳鼻咽喉科学会及び公益社団法人日本口腔外科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムプロロリズマブ (遺伝子組換え))

対象となる効果又は効果：再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムプロロリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

製造販売業者：MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムプロロリズマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」という。) は、PD-1 (programmed cell death-1) とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫抑制スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性化 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御する。すなわち、PD-1 はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である。PD-L1 の正常組織における発現はわずかであるが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、膀胱癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの様々ながんがんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は随時的とし免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-048 試験)

化学療法歴のない、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者 882 例 (日本人 67 例を含む) を対象^{*1}に、セツキシマブ (遺伝子組換え) (以下「セツキシマブ」という。)、フルオロウラシル (以下「5-FU」という。)) 及びブラチナチン製剤の併用投与 (化学療法群) を対照として、5-FU とブラチナチン製剤の併用投与 (本剤併用投与群) 及び本剤 200 mg を 3 週間間隔 (以下「Q3W」という。)) 投与 (本剤単独投与群) の有効性及び安全性が検討された。主要評価項目の一つとされた全生存期間 (以下「OS」という。)) について、ITT 集団において、本剤併用療法は化学療法と比較して有意に延長した。また、本剤単独療法は化学療法と比較して、ITT 集団において、OS は非劣性を示し、combined positive score^{*4} (以下「CPS」という。)) が 1 以上の患者集団において、OS の有意な延長が認められた。

*1: 同病病変に対する治療として化学療法を含む治療が実施されていた患者では、当該治療の最終治療日から6ヵ月以内に疾患進行した場合は除く。

*2: セツキシマブ (初回400 mg/m², 2回目以降250 mg/m²)、シスプラチン100 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 (mg・min/mL) 及び5-FU 1000 mg/m²/day (4日間持続点滴投与) の順に Q3W (セツキシマブのみ1週間間隔) で最大6コース投与後、セツキシマブ250 mg/m²を1週間間隔で投与した。

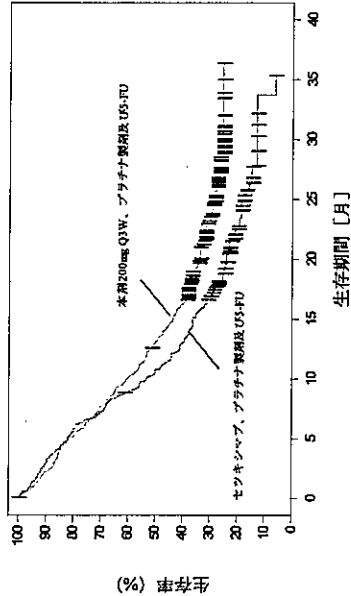
*3: 本剤200 mg、シスプラチン100 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 (mg・min/mL) 及び5-FU 1,000 mg/m²/day (4日間持続点滴投与) の順に Q3W で最大6コース投与後、本剤200 mg を Q3W で投与した。

*4: PD-L1 を発現した細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージ及びびリンパ球) を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた数値。

表 1 本剤併用投与の有効性成績 (KEYNOTE-048 試験)

	本剤併用投与群 (281例)	化学療法群 (278例)
中央値 (月)	13.0	10.7
[95% CI]	[10.9, 14.7]	[9.3, 11.7]
ハザード比 ^{*2}	0.77	—
[95% CI]	[0.63, 0.93]	—
P 値 ^{*3}	0.00335	—

CI: 信頼区間、*1: 中間解析時のデータ (2018年6月13日カットオフ)、*2: 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法群との比較、*3: 層別ロジック検定



生存期間 [月]

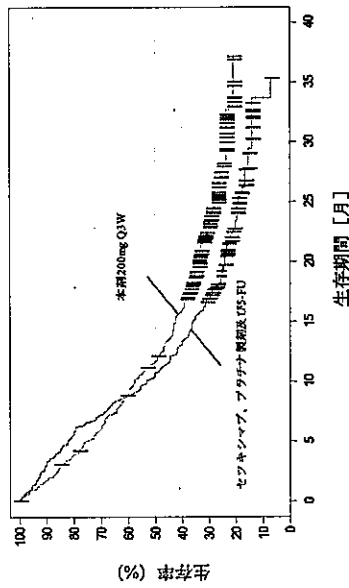
生存期間 [月]	0	5	10	15	20	25	30	35	40
本剤併用投与 (Q3W, プラチナチン製剤及 5-FU)	281	227	169	122	75	40	10	1	0
セツキシマブ, プラチナチン製剤及 5-FU	278	227	147	100	51	20	5	1	0

図 1 本剤併用投与の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-048 試験)

表 2 本剤単独投与の有効性成績 (KEYNOTE-048 試験)

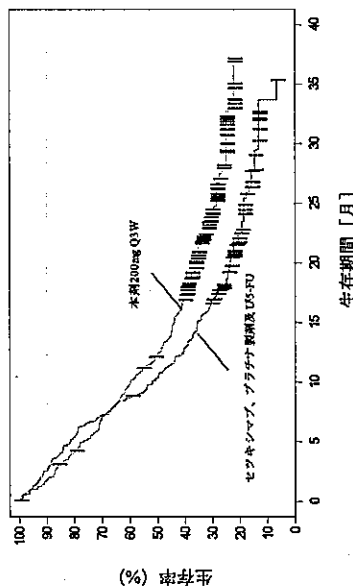
ITT 集団	OS ^{*1}		CPS ≥ 1 の患者集団	
	中央値 (月)	ハザード比 ^{*2} [95% CI]	中央値 (月)	ハザード比 ^{*2} [95% CI]
本剤単独投与群	11.6	[10.5, 13.6]	12.3	[10.8, 14.9]
化学療法群	10.7	[9.3, 11.7]	10.3	[9.0, 11.5]
	例数	P 値 ^{*3}	例数	P 値 ^{*4}
	301例	0.00014	257例	0.0086

CI: 信頼区間、*1: 中間解析時のデータ (2018年6月13日カットオフ)、*2: 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法群との比較、*3: 層別ロジック検定 (非劣性 P 値)、*4: 層別ロジック検定 (優越性 P 値)



at risk数

生存期間 [月]	0	5	10	15	20	25	30	35	40
本剤200mg Q3W	301	225	172	125	81	37	16	2	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及びUS-FU	300	245	153	107	57	26	10	1	0



at risk数

生存期間 [月]	0	5	10	15	20	25	30	35	40
本剤200mg Q3W	257	196	152	110	74	34	17	2	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及びUS-FU	255	207	131	89	47	21	9	1	0

図2 本剤単独投与のOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-048試験)
(上図: ITT集団、下図: CPS≧1の患者集団)

(PD-L1) 発現状況別の有効性)

国際共同第III相試験 (KEYNOTE-048 試験) に組み入れられた患者のデータに基づき、CPS 別に解析を行った有効性 (探索的な解析を含む) 及び安全性の結果は以下のとおりであった。

本剤化学療法併用の有効性に関して、CPS が 1 未満の場合に化学療法群とほぼ同様の結果であった (表 3、図 3)。

本剤単独投与の有効性に関して、CPS が低いほど化学療法群に対する本剤単独投与群のハザード比が大きくなる傾向が認められ、CPS が 1 未満の場合にはハザード比が 1 を上回った (表 4 及び図 4)。

なお、PD-L1 の発現状況によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

表 3 KEYNOTE-048 試験における本剤化学療法併用群の CPS 別での OS¹⁾

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI]	交互作用の p 値
CPS < 1	本剤併用投与群	39	11.3 [9.5, 14.0]	1.07 [0.66, 1.74] ²⁾	
	化学療法群	43	10.7 [8.5, 15.9]		
1 ≤ CPS < 20	本剤併用投与群	116	12.7 [9.4, 15.3]	0.75 [0.37, 1.01] ²⁾	0.25
	化学療法群	125	9.9 [8.6, 11.5]		
CPS ≥ 20	本剤併用投与群	126	14.7 [10.3, 19.3]	0.69 [0.51, 0.94] ³⁾	
	化学療法群	110	11.0 [9.2, 13.0]		

CI: 信頼区間、¹⁾ 中間解析時のデータ (2018 年 6 月 13 日カットオフ)、²⁾ 非層別 Cox 比例ハザードモデル (探索的な解析)、³⁾ ECOG PS (0, 1) 及び HPV 感染 (陽性、陰性) を層別因子とした Cox 比例ハザードモデル

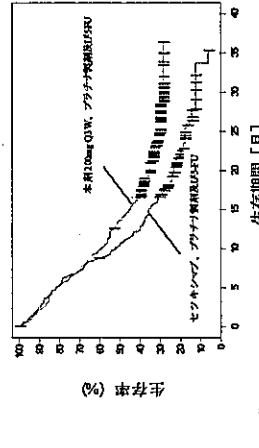


図 3 KEYNOTE-048 試験における本剤併用投与群の CPS 別での OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(左図: CPS≧1 の患者集団、右図: CPS < 1 の患者集団)

表 4 KEYNOTE-048 試験における本剤単剤投与の CPS 別での OS¹⁾

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI]	ハザード比 [95%CI]	交互作用の p 値
CPS < 1	本剤単剤投与群	44	7.9 [4.7, 13.6]	1.37 [0.86, 2.20] ²⁾	0.028
	化学療法群	45	11.3 [9.1, 15.9]		
1 ≤ CPS < 20	本剤単剤投与群	124	10.8 [9.0, 12.6]	0.90 [0.68, 1.18] ²⁾	0.028
	化学療法群	133	10.1 [8.7, 12.1]		
CPS ≥ 20	本剤単剤投与群	133	14.9 [11.6, 21.5]	0.61 [0.45, 0.83] ³⁾	0.028
	化学療法群	122	10.7 [8.8, 12.8]		

CI:信頼区間、*1:中間解析時のデータ(2018年6月13日カットオフ)、*2:非別別Cox比例ハザードモデル(線形解析)、*3:ECOGPS(0, 1)及びHPV感染(陽性、陰性)を層別因子としたCox比例ハザードモデル

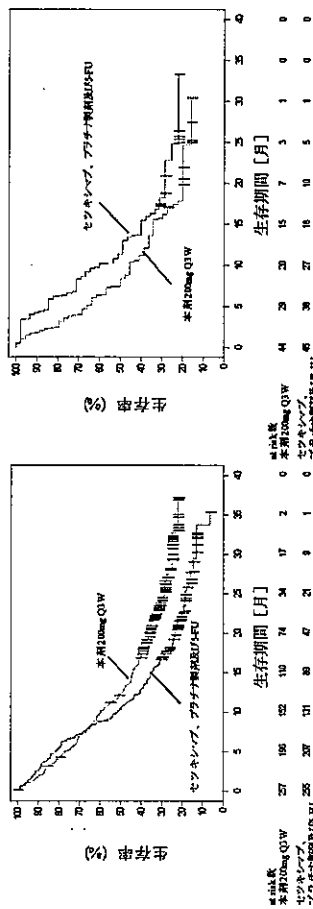


図 4 KEYNOTE-048 試験における本剤単剤投与群の CPS 別での OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (左図: CPS < 1 の患者集団、右図: CPS < 1 の患者集団)

【安全性】

①国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-048 試験)

有害事象は本剤併用投与群 271/276 例 (98.2%)、本剤単剤投与群 290/300 例 (96.7%) 及び化学療法群 286/287 例 (99.7%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 263/276 例 (95.3%)、175/300 例 (58.3%) 及び 278/287 例 (96.9%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 5 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-048 試験) (安全性解析対象集団)

副作用大分類 (SOC: System Organ Class)	本剤併用投与群					本剤単剤投与群					化学療法群				
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
基本薬 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.21.0)	263 (95.3)	196 (71.0)	10 (3.6)	175 (58.3)	49 (16.3)	3 (1.0)	278 (96.9)	195 (67.9)	8 (2.8)	286 (99.7)	271 (94.2)	16 (5.6)	286 (99.7)	263 (92.0)	16 (5.6)
全副作用	263 (95.3)	196 (71.0)	10 (3.6)	175 (58.3)	49 (16.3)	3 (1.0)	278 (96.9)	195 (67.9)	8 (2.8)	286 (99.7)	271 (94.2)	16 (5.6)	286 (99.7)	263 (92.0)	16 (5.6)
血液およびリンパ系障害	133 (48.2)	52 (18.8)	0 (0.0)	12 (4.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	118 (41.1)	42 (14.6)	0 (0.0)	21 (7.6)	21 (7.6)	0 (0.0)	12 (4.2)	12 (4.2)	0 (0.0)
貧血	21 (7.6)	21 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.2)	12 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.2)	12 (4.2)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	34 (12.3)	8 (2.9)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (13.2)	16 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (13.2)	16 (5.6)	0 (0.0)
白血球減少症	91 (33.0)	50 (18.1)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	90 (31.4)	59 (20.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	90 (31.4)	59 (20.6)	0 (0.0)
好中球減少症	75 (27.2)	24 (8.7)	0 (0.0)	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	63 (22.0)	24 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	63 (22.0)	24 (8.4)	0 (0.0)
血小板減少症	15 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および聴覚障害	35 (12.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	28 (10.1)	3 (1.1)	0 (0.0)	9 (3.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	31 (10.8)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (10.8)	5 (1.7)	0 (0.0)
甲状腺障害	49 (17.8)	3 (1.1)	0 (0.0)	16 (5.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	75 (26.1)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	75 (26.1)	5 (1.7)	0 (0.0)
便秘	124 (44.9)	15 (5.4)	0 (0.0)	12 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	131 (45.6)	16 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	131 (45.6)	16 (5.6)	0 (0.0)
悪心	67 (24.3)	22 (8.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	69 (24.0)	10 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	69 (24.0)	10 (3.5)	0 (0.0)
口内炎	75 (27.2)	7 (2.5)	0 (0.0)	7 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	64 (22.3)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	64 (22.3)	5 (1.7)	0 (0.0)
嘔吐	33 (12.0)	8 (2.9)	0 (0.0)	7 (2.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	30 (10.5)	6 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (10.5)	6 (2.1)	0 (0.0)
無力症	84 (30.4)	19 (6.9)	0 (0.0)	43 (14.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	83 (28.9)	11 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	83 (28.9)	11 (3.8)	0 (0.0)
疲労	18 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜炎	77 (27.9)	26 (9.4)	0 (0.0)	8 (2.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	76 (26.5)	14 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	76 (26.5)	14 (4.9)	0 (0.0)
発熱	16 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪障害	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (5.6)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (5.6)	3 (1.0)	0 (0.0)
皮膚、中核および処置合併症	10 (3.6)	2 (0.7)	0 (0.0)	7 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (5.2)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (5.2)	2 (0.7)	0 (0.0)
眼症	30 (10.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALIT 増加	46 (16.7)	28 (10.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	54 (18.8)	35 (12.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	54 (18.8)	35 (12.2)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	51 (18.5)	14 (5.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (16.0)	9 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	46 (16.0)	9 (3.1)	0 (0.0)
好中球減少	21 (7.6)	2 (0.7)	0 (0.0)	9 (3.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	30 (10.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (10.5)	1 (0.3)	0 (0.0)
血小板減少	36 (13.0)	15 (5.4)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (15.0)	22 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (15.0)	22 (7.7)	0 (0.0)
代償および栄養障害	62 (22.3)	12 (4.3)	0 (0.0)	16 (5.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	62 (21.6)	8 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	62 (21.6)	8 (2.8)	0 (0.0)
便秘	16 (5.8)	8 (2.9)	0 (0.0)	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	36 (12.5)	11 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (12.5)	11 (3.8)	0 (0.0)
低カリウム血症	29 (10.5)	4 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	95 (33.1)	11 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	95 (33.1)	11 (3.8)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	23 (8.3)	10 (3.6)	0 (0.0)	9 (3.0)	6 (2.0)	0 (0.0)	20 (7.0)	9 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20 (7.0)	9 (3.1)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	6 (2.2)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (6.6)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (6.6)	5 (1.7)	0 (0.0)
低リン酸血症	16 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	15 (5.4)	3 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.1)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.1)	2 (0.7)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢神経ニューロパシー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本形 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.21.0)	本剤併用投与群 276例					本剤単独投与群 300例					化学療法群 287例
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5		
腎および尿路障害	15 (5.4)	4 (1.4)	0	4 (1.3)	1 (0.3)	0	6 (2.1)	1 (0.3)	0		
急性腎障害											
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	0	0	6 (2.0)	0	0	82 (28.6)	6 (2.1)	0		
皮膚乾燥	5 (1.8)	0	0	6 (2.0)	0	0	27 (9.4)	2 (0.7)	0		
手皸・足皸赤知覚不全症	4 (1.4)	0	0	1 (0.3)	0	0	20 (7.0)	2 (0.7)	0		
皮疹	14 (5.1)	0	0	21 (7.0)	0	0	24 (8.4)	1 (0.3)	0		
発疹	22 (8.0)	1 (0.4)	0	25 (8.3)	2 (0.7)	0	101 (35.2)	17 (5.9)	0		
皮膚電位	2 (0.7)	0	0	0	0	0	3.6 (12.5)	0	0		

なお、本剤併用投与群において間質性肺炎患13例(4.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢9例(3.3%)、神経障害(ギラン・バレー症候群等)9例(3.3%)、肝機能障害27例(9.8%)、甲状腺機能障害40例(14.5%)、下垂体機能障害1例(0.4%)、腎機能障害(尿管間質性腎炎等)21例(7.6%)、心筋炎1例(0.4%)及びinfusion reaction3例(1.1%)が認められた。また、重度の皮膚障害(皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、副腎機能障害、1型糖尿病、肺炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、重篤な血液障害(免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等)、血球食食症候群及び結核は認められなかった。

本剤単独投与群において間質性肺炎患16例(5.3%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢4例(1.3%)、重度の皮膚障害(皮膚粘膜炎候群、多形紅斑、類天疱瘡等)1例(0.3%)、肝機能障害15例(5.0%)、甲状腺機能障害42例(14.0%)、下垂体機能障害1例(0.3%)、副腎機能障害1例(0.3%)、腎機能障害(尿管間質性腎炎等)5例(1.7%)、脳炎・髄膜炎1例(0.3%)、ぶどう膜炎1例(0.3%)、肺炎2例(0.7%)及びinfusion reaction1例(0.3%)が認められた。また、神経障害(ギラン・バレー症候群等)、1型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害(免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等)、血球食食症候群及び結核は認められなかった。

本副作用発現状況は関連事象(臨床検査値異常を含む)を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 200 mg を Q3W、400 mg を 6 週間間隔 (以下「Q6W」という。) 又は 10 mg/kg (体重) を 2 週間間隔 (以下「Q2W」という。) で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の血清中濃度における平均血清中濃度 (以下「C_{avgss}」) は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の C_{avgss} と類似すると予測された (下表)。また、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の定常状態における最高血清中濃度 (以下「C_{maxss}」) は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の C_{maxss} と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量である本剤 10 mg/kg (体重) を Q2W で投与した際の C_{maxss} と比較して低い値を示すと予測された (下表)。さらに、悪性黒色腫患者を対象に本剤 400 mg を Q6W で投与した追加試験 (KEYNOTE-555 試験) より得られた実測値に基づき薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した (下表)。加えて、複数の癌種における臨床試験成績に基づき、本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 6 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{maxss} (µg/mL)	C _{avgss} (µg/mL)	C _{minss} (µg/mL)
200 mg Q3W†	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1 (17.8, 18.3)	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
400 mg Q6W†	123 (122, 124)	32.4 (32.0, 32.7)	10.6 (10.4, 10.8)	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)
400 mg Q6W (実測値)	136.0† (135.6, 136.4)	NA	14.9† (14.4, 15.4)	NA	NA	NA
10 mg/kg Q2W†	220 (218, 223)	144 (143, 145)	119 (117, 121)	428 (424, 433)	279 (276, 282)	197 (193, 200)

†: n=2,993、100 回のシミュレーションにより算出された薬物動態の中央値 (2.5%点、97.5%点)、C_{max}: 初回投与後の最高血清中濃度、C_{avg}: 初回投与後の平均血清中濃度、C_{min}: 初回投与後 (サイクル 2 投与前) の最低血清中濃度、C_{maxss}: 定常状態における最高血清中濃度、C_{avgss}: 定常状態における平均血清中濃度、C_{minss}: 定常状態における最低血清中濃度
‡: 56 例の幾何平均値 (95%信頼区間)
§: 41 例の幾何平均値 (95%信頼区間)
NA: 該当なし

4. 施設について

本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

- ① 施設について
 - ①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。
 - (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)
 - (2) 特定機能病院
 - (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)
 - (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算1又は外来化学療法加算2の施設基準に係る届出を行っている施設
 - (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 頭頸部癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師又は歯科医師(下表のいずれかに該当する医師又は歯科医師)が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

<ul style="list-style-type: none"> ・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。 ・ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の耳鼻咽喉科領域の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を含む頭頸部悪性腫瘍診療の臨床研修を行っていること。 ・ 医師免許又は歯科医師免許取得後の初期研修を修了した後に5年以上の口腔外科の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を含む口腔外科のがん治療の臨床研修を行っていること。
--

② 院内の医薬品情報管理体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有件事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件
 間質性肺炎患者等の重篤な副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に忠じて入院管理及びCT等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有件事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用(間質性肺炎患者に加え、大腸炎・小腸炎・膵炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)、内分泌障害(下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、肺炎、重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死剥離症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、蕁麻疹等)、infusion reaction、肺炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害(ギラン・バレー症候群等)、心筋炎、重篤な血溶解(免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等)、血球食食症候群、結核等)に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し(副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者において、本剤単独投与並びに本剤、5-FU及びプラチナ製剤の併用投与の有効性が示されている。

② 本剤は国際共同第三相試験 (KEYNOTE-048試験) において、全体集団においてセツキシマブ、5-FU及びプラチナ製剤の併用投与と比較して、本剤、5-FU及びプラチナ製剤の併用投与及び本剤単独投与の有効性が示されている。ただし、PD-L1発現率 (CPS) により有効性が異なる傾向が示唆される結果が得られていること (p7～8参照) から、CPSも確認した上で本剤投与の可否の判断をすることが望ましい。CPSが1未満であることが確認された患者においては、本剤以外の治療選択肢も考慮する。

*: 本剤の診断薬として、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (ダゴ) (販売名) が承認されている。

③ 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- 術後補助療法
- ①で有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

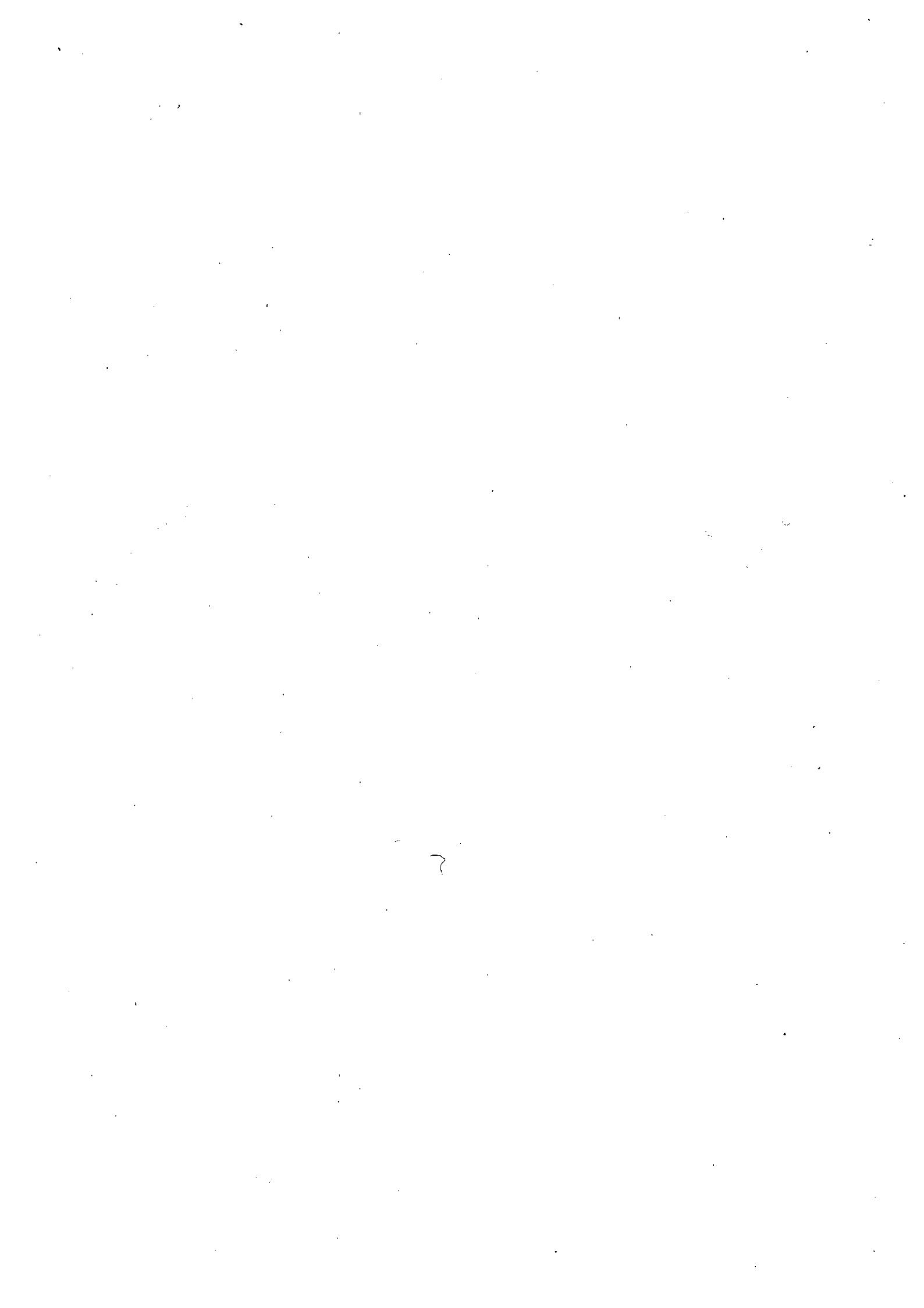
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
 - 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
 - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
 - 臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者
 - 結核の感染又は既往を有する患者
 - ECOG Performance Status 3-4 ^(注1) の患者

(注1) ECOGのPerformance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。入院前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例: 軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上はベッドが椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。

検査で効果の確認を行うこと。

6. 投与に際して留意すべき事項
 - ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
 - ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。
 - ③ CPSも確認した上で、本剤の投与可否を判断することが望ましいが、CPSが確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。
 - ④ 主な副作用のマネジメントについて
 - ・ 間質性肺炎患者があらわれないことがありますが、本剤の投与にあたっては、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。
 - ・ infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。
 - ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - ・ ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。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。
 - ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - ・ 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、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。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - ⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から9週目、以降は1年目まで6週ごと、その後9週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像



参考 8

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P9
5. 投与対象となる患者	P11
6. 投与に際して留意すべき事項	P12

最適使用推進ガイドライン

ペムプロロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 100 mg）

～食道癌～

令和 2 年 8 月（令和 3 年 8 月改訂）

厚生労働省

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科学会及び特定非営利活動法人日本食道学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムプロリズマブ (遺伝子組換え))
対象となる薬能又は効果：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
対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
製造販売業者：MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」という。)は、PD-1 (programmed cell death-1) とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫抑制スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性化 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を抑制する。すなわち、PD-1 はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を真に抑制する受容体である。PD-L1 の正常組織における発現はわずかであるが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1 の高発現は、腎細胞癌、膵臓癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1 発現の相関性から、PD-1 と PD-L1 の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。

本剤は、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 の両リガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

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の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第III相試験 (KEYNOTE-181 試験)

一次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者 628 例 (日本人 152 例を含む) を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔 (以下「Q3W」という。) 投与の有効性及び安全性が、化学療法 (パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン) を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合には、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (以下「OS」という。) とされ、主解析対象として設定された (i) PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) 集団、(ii) 扁平上皮癌集団及び (iii) ITT 集団における OS の結果を表 1 のとおりであり、いずれの集団においても事前に規定された基準を満たさなかった。

*: PD-L1 を発現した細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球) を腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値。

表 1 主解析対象とされた患者集団における OS の成績 (KEYNOTE-181 試験)

患者集団	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値		ハザード比 [95%CI]	p 値 (片側)
				イボント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)		
CPS \geq 10	本剤 200 mg Q3W	107	88 (82.2)	9.3 [6.6, 12.5]		0.70 [0.52, 0.94] ^{*1}	0.00855 ^{*2}
	化学療法	115	103 (89.6)	6.7 [5.1, 8.2]			
扁平上皮癌	本剤 200 mg Q3W	198	166 (83.8)	8.2 [6.7, 10.3]		0.77 [0.63, 0.96] ^{*3}	0.00894 ^{*4}
	化学療法	203	182 (89.7)	7.1 [6.1, 8.2]			
ITT	本剤 200 mg Q3W	314	271 (86.3)	7.1 [6.2, 8.1]		0.89 [0.75, 1.05] ^{*5}	0.08431 ^{*5}
	化学療法	314	284 (90.4)	7.1 [6.3, 8.0]			

CI: 信頼区間、*1: 地域 (アジア、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2: 地域 (アジア、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00853、*3: 地域 (アジア、その他) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*4: 地域 (アジア、その他) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00766、*5: 地域 (アジア、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 maximum weighted log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00772

一方、PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の患者 167 例 (日本人 77 例を含む) において以下の有効性成績が得られた (表 2 及び図 1)。なお、当該解析集団は事前規定された解析対象集団ではなく、探索的な解析結果である。

表 2 有効性成績 (KEYNOTE-181 試験)
(PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の患者、探索的な解析結果)

OS	本剤 200 mg Q3W (85 例)		化学療法 (82 例)	
	中央値 (月) [95%CI]	ハザード比 [*] [95%CI]	中央値 (月) [95%CI]	ハザード比 [*] [95%CI]
	10.3 [7.0, 13.5]	0.64 [0.46, 0.90]	6.7 [4.8, 8.6]	-

CI: 信頼区間、*: 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

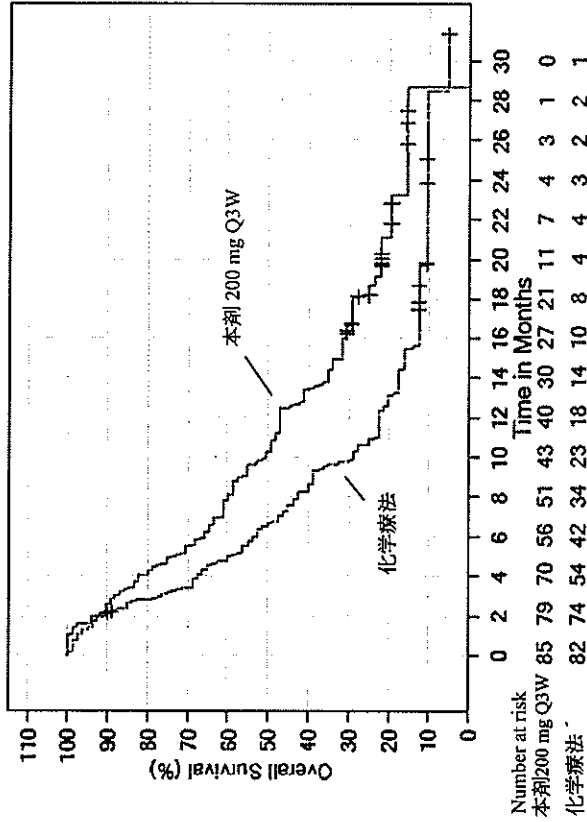


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-181 試験)
(PD-L1 陽性 (CPS \geq 10) かつ扁平上皮癌の患者、探索的な解析結果)

【安全性】

国際共同第III相試験 (KEYNOTE-181 試験)

PD-L1 陽性 (CPS ≥ 10) かつ扁平上皮癌の患者において、有症事象は本剤群 81/85 例 (95.3%)、化学療法群 78/82 例 (95.1%) に認められ、治療との因果関係が否定できない有症事象は、それぞれ 55/85 例 (64.7%) 及び 67/82 例 (81.7%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5% 以上の副作用は下表のとおりであった。

表 3 いずれかの群で発現割合が 5% 以上の副作用 (KEYNOTE-181 試験) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC; System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.21.0)	本剤群 85 例		化学療法群 82 例	
	全 Grade	例数 (%)	全 Grade	例数 (%)
全副作用	55 (64.7)	19 (22.4)	1 (1.2)	67 (81.7)
血液およびリンパ系障害				
貧血	4 (4.7)	2 (2.4)	0	22 (26.8)
発熱性好中球減少症	0	0	0	8 (9.8)
好中球減少症	0	0	0	6 (7.3)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	7 (8.2)	0	0	0
胃腸障害				
下痢	4 (4.7)	0	0	13 (15.9)
悪心	5 (5.9)	0	0	17 (20.7)
口内炎	3 (3.5)	0	0	11 (13.4)
一般・全身障害および検査部位の異常				
無力症	5 (5.9)	0	0	9 (11.0)
疲労	10 (11.8)	0	0	16 (19.5)
倦怠感	7 (8.2)	0	0	5 (6.1)
発熱	5 (5.9)	0	0	9 (11.0)
臨床検査				
好中球数減少	1 (1.2)	1 (1.2)	0	17 (20.7)
白血球数減少	0	0	0	22 (26.8)
代謝および栄養障害				
食欲減退	10 (11.8)	1 (1.2)	0	16 (19.5)
新着病系および新発阻害薬				
筋痛	0	0	0	8 (9.8)
神経系障害				
味覚異常	0	0	0	6 (7.3)
末梢性ニューロパチー	1 (1.2)	0	0	5 (6.1)
末梢性感覺ニューロパチー	0	0	0	22 (26.8)
呼吸器・胸郭および視覚障害				
肺炎	7 (8.2)	0	1 (1.2)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	1 (1.2)	0	0	28 (34.1)
発疹	4 (4.7)	0	0	6 (7.3)
斑状丘疹状皮疹	2 (2.4)	0	0	6 (7.3)

なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例 (9.4%)、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死

融解症、皮膚粘膜炎眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) 1 例 (1.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 2 例 (2.4%)、肝機能障害 9 例 (10.6%)、甲状腺機能障害 7 例 (8.2%)、1 型糖尿病 1 例 (1.2%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (1.2%) 及び infusion reaction 1 例 (1.2%) が認められた。また、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、下垂体機能障害、副腎機能障害、腎機能障害 (尿管管間質性腎炎等)、痔炎・重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、血球貪食症候群、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等) 及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 200 mg を Q3W、400 mg を 6週間間隔（以下「Q6W」という。）又は 10 mg/kg（体重）を 2週間間隔（以下「Q2W」という。）で投与した際の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の血清中濃度における平均血清中濃度（以下「C_{avg,ss}」という。）は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の C_{avg,ss} と類似すると予測された（下表）。また、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の血清中濃度における最高血清中濃度（以下「C_{max}」という。）は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の C_{max} と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量である本剤 10 mg/kg（体重）を Q2W で投与した際の C_{max} と比較して低値を示すと予測された（下表）。さらに、悪性黒色腫患者を対象に本剤 400 mg を Q6W で投与した海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-555 試験）より得られた実測値に基づく薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した（下表）。加えて、複数の癌種における臨床試験成績に基づき、本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 4 本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C _{max} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{avg} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)
200 mg Q3W†	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1 (17.8, 18.3)	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
400 mg Q6W†	123 (122, 124)	32.4 (32.0, 32.7)	10.6 (10.4, 10.8)	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)
400 mg Q6W (実測値)	136.0† (135.6, 136.4)	NA	14.9† (14.4, 15.4)	NA	NA	NA
10 mg/kg Q2W†	220 (218, 223)	144 (143, 145)	11.9 (11.7, 12.1)	428 (424, 433)	279 (276, 282)	197 (193, 200)

†: n=2,993、100回のシミュレーションにより算出された幾何平均値の中央値 (2.5%点, 97.5%点)、C_{max}: 初回投与後の最高血清中濃度、C_{avg}: 初回投与後の平均血清中濃度、C_{min}: 初回投与後 (サイクル2 投与前) の最低血清中濃度、C_{max,ss}: 定常状態における最高血清中濃度、C_{avg,ss}: 定常状態における平均血清中濃度、C_{min,ss}: 定常状態における最低血清中濃度

‡: 56例の幾何平均値 (95%信頼区間)

§: 41例の幾何平均値 (95%信頼区間)

NA: 該当なし

4. 施設について

本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①~③のすべてを満たす施設において使用すべきである。

① 施設について

①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院など）
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 食道癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

<ul style="list-style-type: none"> • 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
<ul style="list-style-type: none"> • 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、消化器癌のがん薬物療法を含む5年以上の消化器外科学の修練を行っていること。
<ul style="list-style-type: none"> • 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

④ 副作用への対応について

④-1 施設体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及びCT等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

④-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

④-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・膵炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、肺炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球病、無顆粒球症等）、血球食食症候群、結核等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 化学療法歴を有するPD-L1陽性（CPS≧10）の根治切除不能な進行、再発の食道扁平上皮癌の患者において本剤の有効性が示されている。
なお、CPSはペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」）を用いて測定すること。

② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- ・ 化学療法歴のない患者
- ・ 手術の補助療法
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- ・ 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- ・ 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- ・ 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植を含む）のある患者
- ・ 結核の感染又は既往を有する患者
- ・ ECOG Performance Status 3-4 (注1)の患者

(注1) ECOGのPerformance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドが椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドが椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項
- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
 - ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。
 - ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - ・ 間質性肺炎症があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、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。
 - ・ infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、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。
 - ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定) を実施すること。
 - ・ 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、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査 (AST、ALT、γ-GTP、ALP、ビリルビン等の測定) を実施すること。
 - ・ ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。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。
 - ・ 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモン剤の投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - ・ 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - ・ 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、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。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 9 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

