医学会発 53 号
2022 年 10 月 5 日

日本医学会分科会
理事長・会長　殿

日本医学会長　　門 田 守 人
（　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（子宮頸癌）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）を有する固形癌及び結腸・直腸癌、腎細胞癌、頭頸部癌、食道癌、乳癌、子宮体癌並びに高い腫瘍遺伝子変異量（ＴＭＢ-Ｈｉｇｈ）を有する固形癌）の一部改正について（周知依頼）

平素より，本会の事業推進にご協力を賜りまして，誠にありがとうございます.
さて，令和 4 年 9 月 26 日付にて，厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長より，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（子宮頸癌）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）を有する固形癌及び結腸・直腸癌、腎細胞癌、頭頸部癌、食道癌、乳癌、子宮体癌並びに高い腫瘍遺伝子変異量（ＴＭＢ-Ｈｉｇｈ）を有する固形癌）の一部改正について，別添の通り，周知依頼がありましたので，貴会の会員各位に周知の程よろしくお願いします.

関連 URL は以下のとおりです(参考を含む全ファイルはこちらをダウンロード下さい).
https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T220926I0030.pdf

なお，詳細は，厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生局医薬品審査管理課［担当：鎌田氏，電話： 03-5253-1111(内 2736)］にお問い合わせ下さいますようお願い申し上げます.

本件の担当
日本医学会事務局　森田
Tel　03-3946-2121（内 4261）
Fax　03-3942-6517

薬生薬審発 0926 第１号
令 和 ４ 年 ９ 月 26 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（子宮頸癌）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）を有する固形癌及び結腸・直腸癌、腎細胞癌、頭頸部癌、食道癌、乳癌、子宮体癌並びに高い腫瘍遺伝子変異量（ＴＭＢ-Ｈｉｇｈ）を有する固形癌）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 100 mg）について、子宮頸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（販売名：キイトルーダ点滴静注 100mg）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）を有する固形癌及び結腸・直腸癌、腎細胞癌、頭頸部癌、食道癌、乳癌、子宮体癌並びに高い腫瘍遺伝

子変異量（ＴＭＢ−Ｈｉｇｈ）を有する固形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（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）を有する固形癌及び結腸・直腸癌、腎細胞癌、頭頸部癌、食道癌、乳癌、子宮体癌並びに高い腫瘍遺伝子変異量 ＴＭＢ Ｈｉｇｈ）を有する固形癌）の一部改正について」（令和４年８月 24 日付け薬生薬審発 0824 第４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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤について、悪性黒色腫を対象とした新たな臨床試験成績に関する評価が独立行政法人医薬品医療機器総合機構により行われたこと、乳癌に対する効能又は効果並びに用法及び用量の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４年６月 14 日付け薬生安発 0614 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）等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。

別紙

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	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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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。	21 ページ	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、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。

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）
９ページ	⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験） 完全切除後のステージⅡB 又はⅡC(注2)の悪性黒色腫患者（日本人３例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤 200mg 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 RFS 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４　有効性成績（KEYNOTE-716 試験） （表　略） （図　略） 図６　RFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-716 試験） （注 2）AJCC（American Joint Committee on Cancer）病期分類（第８版）に基づく評価。		（追加）
10 ページ	表 5	９ページ	表 ~~4~~
11 ページ	表 6	10 ページ	表 ~~5~~
12 ページ	表 7	11 ページ	表 ~~6~~
13 ページ	表 8	12 ページ	表 ~~7~~

14 ページ	⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験） 有害事象は本剤群では 461/483 例（95.4%）に、プラセボ群では 444/486 例（91.4%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群では 400/483 例（82.8%）に、プラセボ群では 316/486 例（65.0%）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。 表 9　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-716 試験）（安全性解析対象集団） （表　略） なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例（1.7%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 22 例（4.6%）、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 例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）4 例（0.8%）、劇症肝炎・肝不全･肝機能障害･肝炎･硬化性胆管炎 59 例(12.2%)、甲状腺機能障害 101 例（20.9%）、下垂体機能障害 12 例（2.5%）、副腎機能障害 12 例（2.5%）、1 型糖尿病 2 例（0.4%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）3 例（0.6%）、膵炎 1 例（0.2%）、筋炎・横紋筋融解症 5 例（1.0%）、重症筋無力症 2 例（0.4%）、		（追加）

	ぶどう膜炎1例（0.2%）、infusion reaction 2例（0.4%）及び重篤な血液障害（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）1例（0.2%）が認められた。また、脳炎・髄膜炎、心筋炎、重度の胃炎、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。		
17ページ	表10	15ページ	表~~8~~
19ページ	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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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	17ページ	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、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。

	体制が整っていること。		
20 ページ	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ⅡB、ⅡC(注2) 又はⅢ(注1) の悪性黒色腫患者における術後補助療法	18 ページ	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(注1) の悪性黒色腫患者における術後補助療法
20 ページ	【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。 （略） ・ECOG Performance Status 3-4 (注3) の患者 （注3）ECOG の Performance Status（PS）	18 ページ	【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。 （略） ・ECOG Performance Status 3-4 (注2) の患者 （注2）ECOG の Performance Status（PS）
21 ページ	⑤完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法と	19 ページ	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 週間ごと又は 6 カ月間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は 12 カ月間までとすること。		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いたことを参考に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は 12 カ月間までとすること。

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	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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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	８ページ	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、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

	（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。		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。

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	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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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。	9 ページ	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、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。

高頻度マイクロサテライト不安定性（ＭＳＩ-Ｈｉｇｈ）を有する固形癌及び結腸・直腸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）
15 ページ	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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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。	15 ページ	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、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。
16 ページ	なお、MSI-High に関する本剤のコンパニオン診断薬として、MSI 検査キット（FALCO）、FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル、Guardant360 CDx がん遺	16 ページ	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 がんゲノムプロファイルが

	伝子パネル、ベンタナ OptiView PMS2（A16-4）、ベンタナ OptiView MSH2（G219-1129）、ベンタナ OptiView MSH6（SP93）及びベンタナ OptiView MLH1（M1）が承認されている（いずれも販売名）。		承認されている。

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）
16 ページ	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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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	16 ページ	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、糸球体腎炎等）、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

	体制が整っていること。		いること。

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	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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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。	13 ページ	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、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。

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）
15 ページ	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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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。	15 ページ	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、糸球体腎炎等）、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。

乳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）
２ページ	対象となる効能又は効果： 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 ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 対象となる用法及び用量： PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の切除不能又は再発乳癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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。 ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 8 回	２ページ	対象となる効能又は効果： 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。

	まで、術後薬物療法は 9 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。		
4 ページ	3.臨床成績 PD-L1 陽性のホルモン受容体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及びホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。	4 ページ	3.臨床成績 PD-L1 陽性のホルモン受容体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。
6 ページ	②国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-522 試験） ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスク[*1]の周術期の乳癌患者 1,174 例（日本人 76 例を含む）を対象に、術前薬物療法としての本剤と化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としての本剤単独療法の有効性及び安全性が、術前薬物療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としてのプラセボ投与を対照として検討された[*2]。主要評価項目の一つは無イベント生存期間（以下「EFS」という。）とされ、本剤群はプラセボ群と比較して EFS を有意に延長した（表 2 及び図 2）。 *1：術前薬物療法施行前の時点において、画像診断又は臨床診断により TNM 分類で T1c かつ N1～2、又		（追加）

	は T2～4 かつ N0～2 に該当する遠隔転移を有しない患者が対象とされた。なお、TNM 分類について、治験実施計画書第 1 版では American Joint Committee on Cancer（以下、「AJCC」という。）第 7 版が、治験実施計画書改訂第 2 版以降は AJCC 第 8 版が用いられた。 *2：用法・用量は、術前にカルボプラチン及びパクリタキセル 4 サイクルとの併用で本剤 200 mg 又はプラセボを Q3W で 4 回静脈内投与後、ドキソルビシン塩酸塩又はエピルビシン塩酸塩+シクロホスファミド水和物（以下、「AC 又は EC」という。）4 サイクルとの併用で本剤 200 mg 又はプラセボを Q3W で 4 回静脈内投与、及び術後に本剤 200 mg 又はプラセボを Q3W で 9 回静脈内投与された。 表 2　有効性成績（KEYNOTE-522 試験） （表　略） （図　略） 図 2　EFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-522 試験）		
８ページ	表 3	6 ページ	表 ~~2~~
10 ページ	②国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-522 試験） 安全性解析対象例 783 例において、有害事象は本剤		（追加）

	群 777/783 例(99.2%)、プラセボ群 389/389 例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 774/783 例(98.9%)及び 388/389 例（99.7%）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 4　いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（KEYNOTE-522 試験）（安全性解析対象集団） （表　略） なお、本剤群において間質性肺疾患 13 例（1.7%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 31 例（4.0%）、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）4 例（0.5%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）154 例（19.7%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 271 例（34.6%）、甲状腺機能障害 137 例（17.5%）、下垂体機能障害 15 例（1.9%）、副腎機能障害 18 例（2.3%）、1 型糖尿病 4 例（0.5%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）16 例（2.0%）、膵炎 5 例（0.6%）、筋炎・横紋筋融解症 3 例（0.4%）、重症筋無力症 1 例（0.1%）、脳炎・髄膜炎 3 例（0.4%）、ぶどう膜炎 2 例（0.3%）、心筋炎 5 例（0.6%）、重度の胃炎 2 例		

	（0.3%）、infusion reaction　122 例（15.6%）及び重篤な血液障害（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）2 例（0.3%）が認められた。また、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。		
13 ページ	表 5	8 ページ	表 ~~3~~
15 ページ	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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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。	10 ページ	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、糸球体腎炎等）、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。

16 ページ	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≧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）との併用投与で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ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者において、術前薬物療法として本剤と化学療法（パクリタキセル及びカルボプラチンの投与後、AC 又は EC 投与）との併用療法、及び術後薬物療法として本剤単独療法の有効性が示されている。 ③①及び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。	11 ページ	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≧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）との併用投与で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らず、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~~
18 ページ	⑤ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者における術前・術後薬物療法として使用する際には、KEYNOTE-522 試験において、本剤の		（追加）

	各投与前に忍容性に問題がないかを確認し、必要に応じて画像検査を行った上で投与の可否を判断していたことを参考に、本剤の各投与前に継続の可否を検討すること。なお、本剤の投与回数は、Q3W 投与の場合、術前薬物療法は 8 回まで、術後薬物療法は 9 回まで、Q6W 投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。		

子宮体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）
11 ページ	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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血球貪食症候群、結核等）に対して、当該施	11 ページ	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、糸球体腎炎等）、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

	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。		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。

高い腫瘍遺伝子変異量（ＴＭＢ-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）
９ページ	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、糸球体腎炎等)、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、赤芽球癆、無顆粒球症等)、重度の胃炎、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	９ページ	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、糸球体腎炎等)、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

	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。		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。

別添

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**）

～子宮頸癌～

令和４年９月

厚生労働省

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

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医会及び公益社団法人日本婦人科腫瘍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））
対象となる効能又は効果	進行又は再発の子宮頸癌
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制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 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、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

進行又は再発の子宮頸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-826 試験）

根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない（化学放射線療法としての投与歴は除く）進行又は再発の子宮頸癌患者 617 例（日本人 57 例を含む）を対象に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル及びプラチナ製剤±ベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下「ベバシズマブ」という。））との併用療法（本剤群）[*1] の有効性及び安全性が、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プラセボ群）[*2] を対照とした二重盲検試験で検討された。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、本剤群はプラセボ群と比較して OS 及び PFS を有意に延長した（表 1、図 1 及び図 2）。

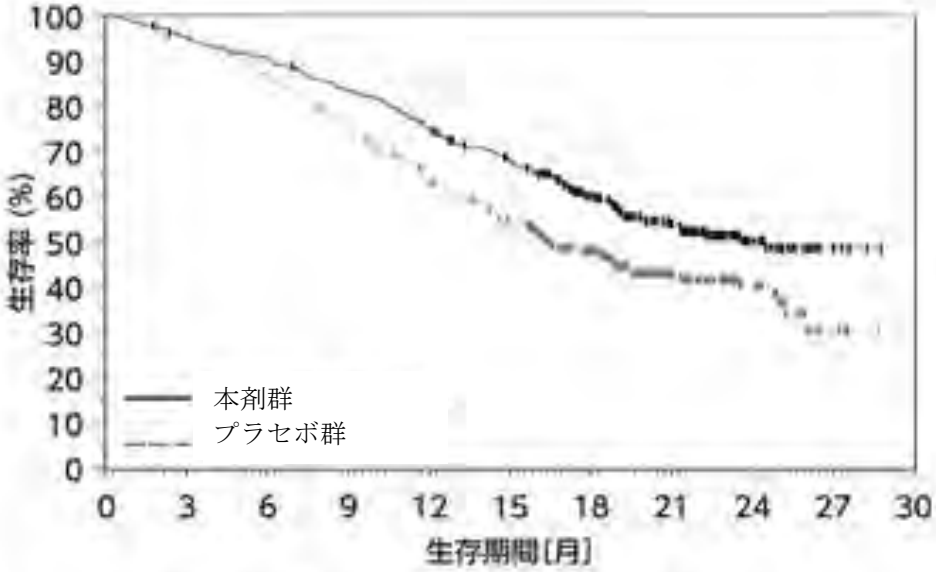
*1：本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与（各コースの 1 日目に投与）と以下の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。
- パクリタキセル175 mg/m^{2}及びプラチナ製剤（シスプラチン50 mg/m^{2}又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量）の順に Q3W（各コースの1日目に投与、シスプラチンは各コースの1日目又は2日目に投与）で投与。
- パクリタキセル175 mg/m^2、プラチナ製剤（シスプラチン50 mg/m^{2}又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量）及びベバシズマブ15 mg/kg の順に Q3W（各コースの1日目に投与、シスプラチンは各コースの1日目又は2日目に投与）で投与。

*2：プラセボQ3W投与（各コースの1日目に投与）と*1と同一の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

表 1　有効性成績（KEYNOTE-826 試験）

		本剤群 （308 例）	プラセボ群 （309 例）
OS[*1]	中央値［月］ （95%CI）	24.4 （19.2, NE）	16.5 （14.5, 19.4）
	ハザード比[*2] （95%CI） P 値[*3]	0.67 （0.54, 0.84） 0.0003	－
PFS[*1, *4]	中央値［月］ （95%CI）	10.4 （9.1, 12.1）	8.2 （6.4, 8.4）
	ハザード比[*2] （95%CI） P 値[*3]	0.65 （0.53, 0.79） <0.0001	－

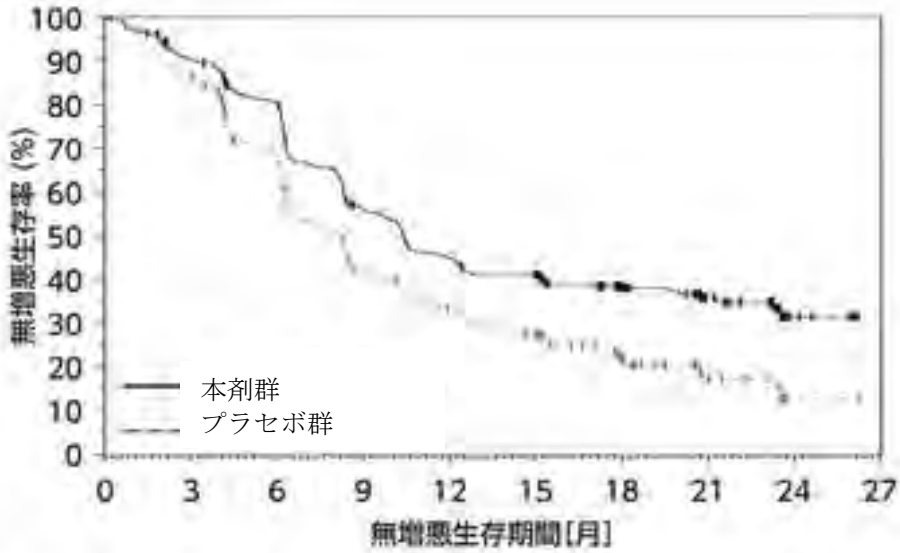
CI：信頼区間、NE：推定不能、*1：2021 年 5 月 3 日データカットオフ、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較、*3：層別ログランク検定、*4：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師判定



at risk数

本剤群	308	291	277	254	228	201	145	89	36	6	0
プラセボ群	309	295	268	234	191	160	116	60	28	4	0

図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-826 試験）



at risk数

本剤群	308	263	229	155	123	110	70	35	10	0
プラセボ群	309	259	195	113	89	71	39	13	1	0

図 2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-826 試験）

（PD-L1 発現状況別の有効性）

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 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。

本剤群の有効性に関して、CPS が 1 未満の場合に、PFS 及び OS の延長効果は小さい傾向が認められた（表 2 及び図 3、表 3 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。

*：腫瘍組織における 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）数を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値

表2　PD-L1発現状況別のPFSの中間解析結果（治験担当医師判定、2021年5月3日データカットオフ）

患者集団	投与群	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（月）	ハザード比*1［95%CI］	交互作用のp値（両側）*2
CPS＜1	本剤群	35	23（65.7）	8.1［6.1, 12.6］	0.94［0.52, 1.70］*3	0.4269
	プラセボ群	34	28（82.4）	8.2［6.2, 10.4］		
1≦CPS＜10	本剤群	115	70（60.9）	11.2［8.3, 15.3］	0.68［0.49, 0.94］*3	
	プラセボ群	116	82（70.7）	8.2［6.3, 10.0］		
CPS≧10	本剤群	158	87（55.1）	10.4［8.9, 15.1］	0.58［0.44, 0.77］	
	プラセボ群	159	116（73.0）	8.1［6.2, 8.8］		

CI：信頼区間、*1：初回診断時における遠隔転移（FIGO 2009分類に基づくⅣB期）（あり、なし）、ベバシズマブ併用の有無（あり、なし）及びPD-L1の発現状況（CPS 1未満、CPS 1以上10未満、CPS 10以上）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1発現状況及び③投与群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル、*3：探索的な解析

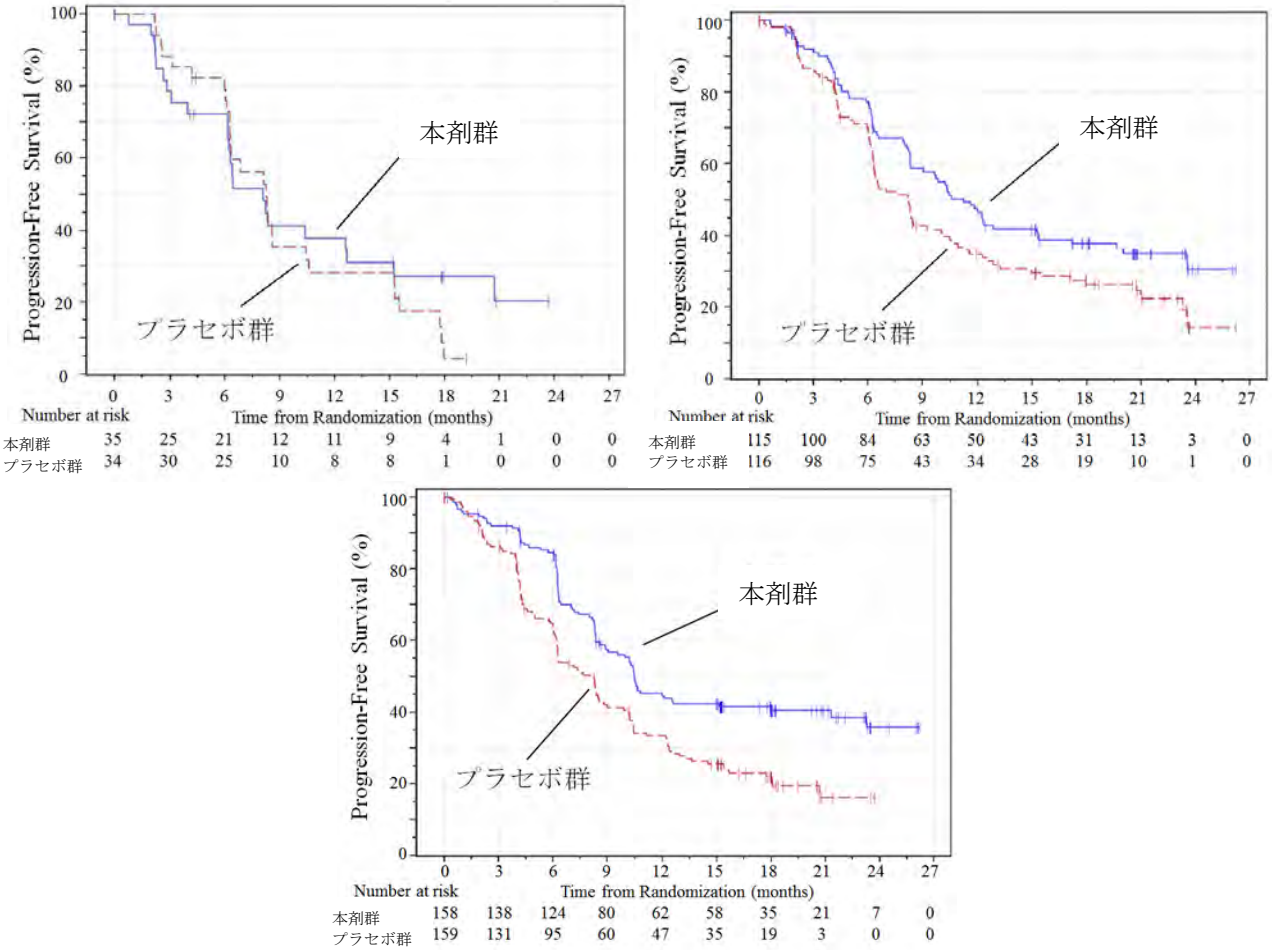


図3　PD-L1発現状況別のPFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
（治験担当医師判定、2021年5月3日データカットオフ）
（左上図：CPS＜1集団、右上図：1≦CPS＜10集団、下図：CPS≧10集団）

表3　PD-L1発現状況別のOSの1回目の中間解析結果（2021年5月3日データカットオフ）

PD-L1発現	投与群	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（月）	ハザード比*1［95%CI］	交互作用のp値（両側）*2
CPS＜1	本剤群	35	20（57.1）	19.0［12.6, 21.4］	1.00［0.53, 1.89］*3	0.3278
	プラセボ群	34	20（58.8）	18.9［11.7, 21.3］		
1≦CPS＜10	本剤群	115	52（45.2）	24.4［18.2, －］	0.67［0.46, 0.97］*3	
	プラセボ群	116	66（56.9）	15.9［13.4, 23.5］		
CPS≧10	本剤群	158	66（41.8）	－［19.1, －］	0.61［0.44, 0.84］	
	プラセボ群	159	88（55.3）	16.4［14.0, 25.0］		

CI：信頼区間、－：推定不能、*1：初回診断時における遠隔転移（FIGO 2009分類に基づくⅣB期）（あり、なし）、ベバシズマブ併用の有無（あり、なし）及びPD-L1の発現状況（CPS 1未満、CPS 1以上10未満、CPS 10以上）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1発現状況及び③投与群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル、*3：探索的な解析

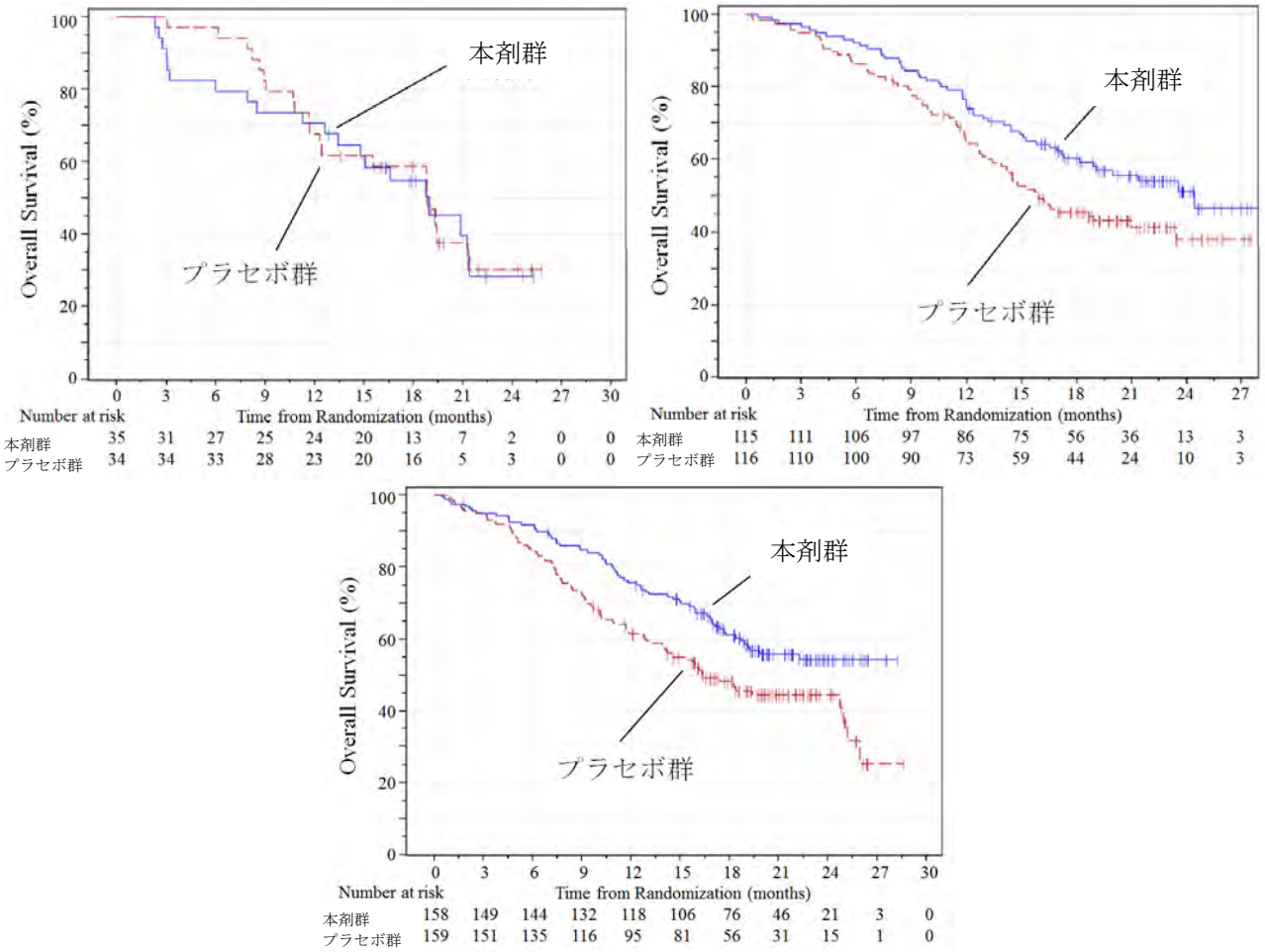


図4　PD-L1発現状況別のOSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
（2021年5月3日データカットオフ）
（左上図：CPS＜1集団、右上図：1≦CPS＜10集団、下図：CPS≧10集団）

【安全性】

国際共同第III相試験（KEYNOTE-826 試験）

有害事象は本剤群305/307例（99.3%）、プラセボ群307/309例（99.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 298/307 例（97.1%）及び 300/309 例（97.1%）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 4　いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（KEYNOTE-826 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.24.0）	例数（%）											
	本剤群 307 例						プラセボ群 309 例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	298	(97.1)	209	(68.1)	2	(0.7)	300	(97.1)	197	(63.8)	4	(1.3)
血液およびリンパ系障害												
貧血	149	(48.5)	76	(24.8)	0		132	(42.7)	65	(21.0)	0	
発熱性好中球減少症	21	(6.8)	21	(6.8)	0		13	(4.2)	13	(4.2)	0	
白血球減少症	38	(12.4)	14	(4.6)	0		31	(10.0)	7	(2.3)	0	
好中球減少症	68	(22.1)	37	(12.1)	0		57	(18.4)	29	(9.4)	0	
血小板減少症	55	(17.9)	21	(6.8)	0		58	(18.8)	12	(3.9)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	19	(6.2)	0		0		7	(2.3)	1	(0.3)	0	
甲状腺機能低下症	52	(16.9)	3	(1.0)	0		25	(8.1)	1	(0.3)	0	
胃腸障害												
腹痛	15	(4.9)	0		0		19	(6.1)	1	(0.3)	0	
便秘	49	(16.0)	1	(0.3)	0		49	(15.9)	1	(0.3)	0	
下痢	76	(24.8)	5	(1.6)	0		58	(18.8)	5	(1.6)	0	
悪心	104	(33.9)	3	(1.0)	0		120	(38.8)	4	(1.3)	0	
口内炎	20	(6.5)	1	(0.3)	0		15	(4.9)	0		0	
嘔吐	63	(20.5)	5	(1.6)	0		66	(21.4)	3	(1.0)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	51	(16.6)	5	(1.6)	0		56	(18.1)	4	(1.3)	0	
疲労	70	(22.8)	8	(2.6)	0		77	(24.9)	13	(4.2)	0	
粘膜の炎症	20	(6.5)	2	(0.7)	0		9	(2.9)	1	(0.3)	0	
発熱	16	(5.2)	0		0		9	(2.9)	0		0	
感染症および寄生虫症												
尿路感染	16	(5.2)	5	(1.6)	0		12	(3.9)	6	(1.9)	0	
傷害、中毒および処置合併症												
注入に伴う反応	16	(5.2)	2	(0.7)	0		13	(4.2)	2	(0.6)	0	
臨床検査												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31	(10.1)	10	(3.3)	0		23	(7.4)	5	(1.6)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22	(7.2)	8	(2.6)	0		16	(5.2)	1	(0.3)	0	
血中クレアチニン増加	16	(5.2)	0		0		13	(4.2)	0		0	
好中球数減少	56	(18.2)	40	(13.0)	0		47	(15.2)	26	(8.4)	0	
血小板数減少	49	(16.0)	21	(6.8)	0		40	(12.9)	14	(4.5)	0	

器官別大分類 （SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.24.0）	例数（%）									
	本剤群 307 例					プラセボ群 309 例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
体重減少	17	(5.5)	6	(2.0)	0	15	(4.9)	2	(0.6)	0
白血球数減少	37	(12.1)	21	(6.8)	0	21	(6.8)	12	(3.9)	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	45	(14.7)	4	(1.3)	0	33	(10.7)	1	(0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	53	(17.3)	1	(0.3)	0	57	(18.4)	3	(1.0)	0
筋肉痛	53	(17.3)	2	(0.7)	0	53	(17.2)	3	(1.0)	0
四肢痛	17	(5.5)	1	(0.3)	0	11	(3.6)	0		0
神経系障害										
味覚不全	12	(3.9)	0		0	19	(6.1)	0		0
頭痛	15	(4.9)	1	(0.3)	0	19	(6.1)	0		0
末梢性ニューロパチー	75	(24.4)	8	(2.6)	0	76	(24.6)	9	(2.9)	0
錯感覚	26	(8.5)	0		0	24	(7.8)	2	(0.6)	0
末梢性感覚ニューロパチー	69	(22.5)	3	(1.0)	0	78	(25.2)	6	(1.9)	0
腎および尿路障害										
蛋白尿	38	(12.4)	6	(2.0)	0	22	(7.1)	3	(1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
鼻出血	26	(8.5)	1	(0.3)	0	36	(11.7)	1	(0.3)	0
皮膚および皮下組織障害										
脱毛症	171	(55.7)	0		0	172	(55.7)	0		0
そう痒症	29	(9.4)	2	(0.7)	0	17	(5.5)	0		0
発疹	33	(10.7)	3	(1.0)	0	27	(8.7)	1	(0.3)	0
斑状丘疹状皮疹	17	(5.5)	6	(2.0)	0	8	(2.6)	0		0
血管障害										
高血圧	54	(17.6)	20	(6.5)	0	55	(17.8)	23	(7.4)	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 3 例（1.0%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 23 例（7.5%）、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 例（0.3%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）75 例（22.4%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 56 例（18.2%）、甲状腺機能障害 70 例（22.8%）、下垂体機能障害 1 例（0.3%）、副腎機能障害 4 例（1.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）11 例（3.6%）、膵炎 2 例（0.7%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.7%）、脳炎・髄膜炎 1 例（0.3%）、心筋炎 1 例（0.3%）、重度の胃炎 2 例（0.7%）及び infusion reaction 37 例（12.1%）が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、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、赤芽球癆、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 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「$C_{avg,ss}$」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 で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度（以下「$C_{max,ss}$」という。）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 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、複数のがん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 5　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 （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（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

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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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　子宮頸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。

表

• 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、婦人科腫瘍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の体制について

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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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 根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない（化学放射線療法としての投与歴は除く）進行又は再発の子宮頸癌患者において、本剤、パクリタキセル及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）の併用投与並びに本剤、パクリタキセル、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン））及びベバシズマブの併用投与の有効性が示されている。

② 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 試験）において、PD-L1 発現率（CPS*）により有効性が異なる傾向が示唆されていること（p6～8 参照）から、CPS 別の本剤の有効性について十分に理解した上で適応患者の選択を行うことが望ましい。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「ダコ」（販売名）が承認されている。

③ 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。

- 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 治験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。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。
- 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-826 試験では無作為割付けから、54 週目までは 9 週間ごと、それ以降は 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１

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）

～非小細胞肺癌～

平成２９年２月（令和４年９月改訂）

厚生労働省

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

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））
対象となる効能又は効果	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制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 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、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

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。）≧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こととされた。

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*1	中央値［月］ （95%CI）	10.3 （6.7, NE）	6.0 （4.2, 6.2）
	ハザード比*2 （95%CI） P 値*3	0.50 （0.37, 0.68） ＜0.001	－
OS*4	中央値［月］ （95%CI）	NE （NE, NE）	NE （9.4, NE）
	ハザード比*4 （95%CI） P 値*3	0.60 （0.41, 0.89） 0.005	－

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、*3：層別ログランク検定、*4：中間解析時のデータ：2016 年 5 月 9 日カットオフ

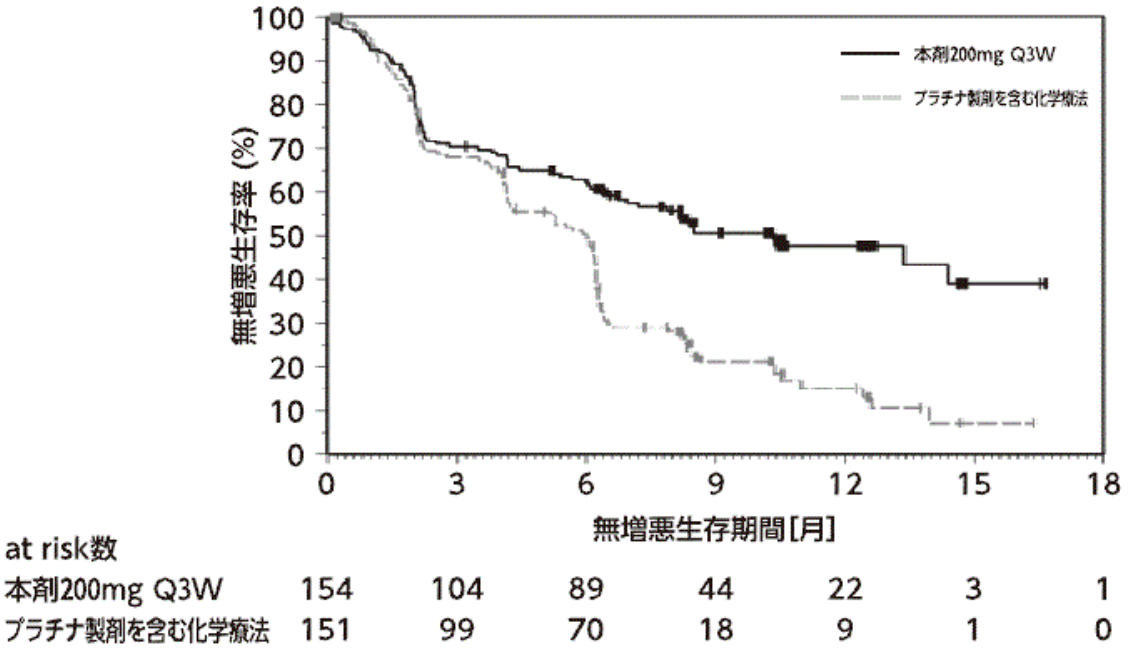


図1　中央判定によるPFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1陽性（TPS≧50%）の患者集団）

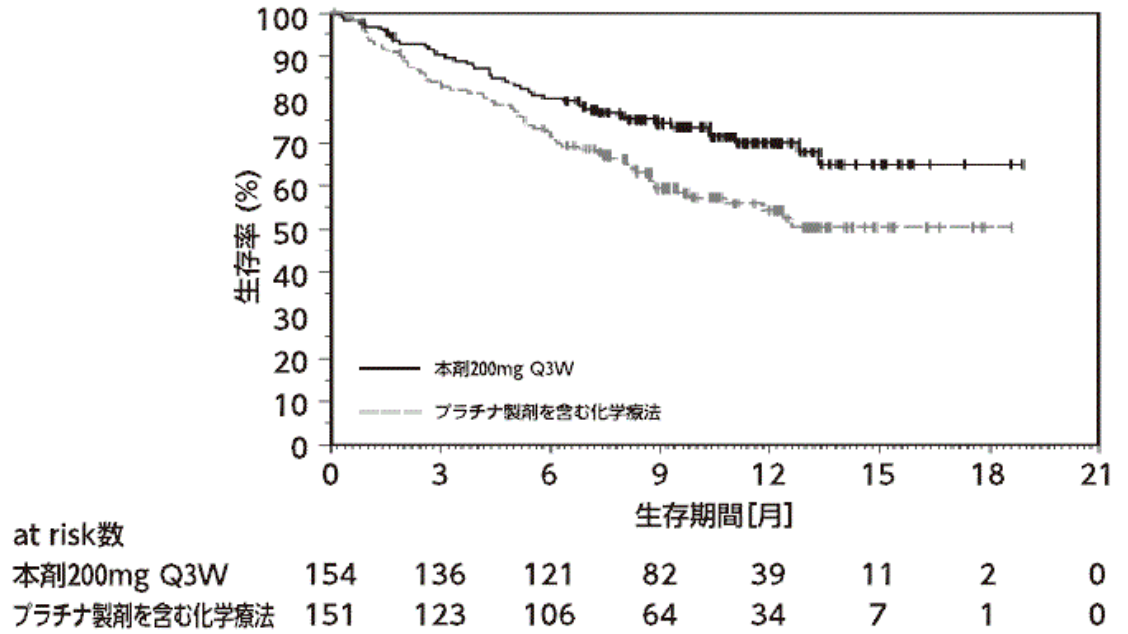


図2　OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1陽性（TPS≧50%）の患者集団）

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悪性腫瘍剤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ることとされた。

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	中央値［月］（95%CI）	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）P 値[*2]	0.71（0.58, 0.88）＜0.001	0.61（0.49, 0.75）＜0.001	－

CI：信頼区間、*1：層別 Cox 比例ハザードモデルによる DOC との比較、*2：層別ログランク検定

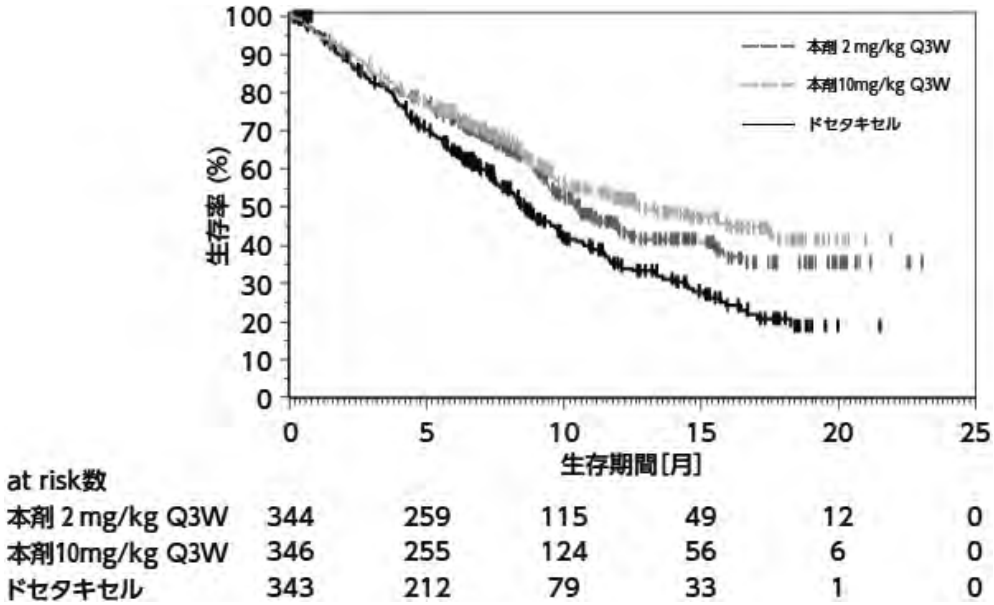


図 3　OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-010 試験）（PD-L1 陽性（TPS≧1%）の患者集団）

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 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。両群とも、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/m^2、シスプラチン 75 mg/m^2 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/m^2 が Q3W で投与された。

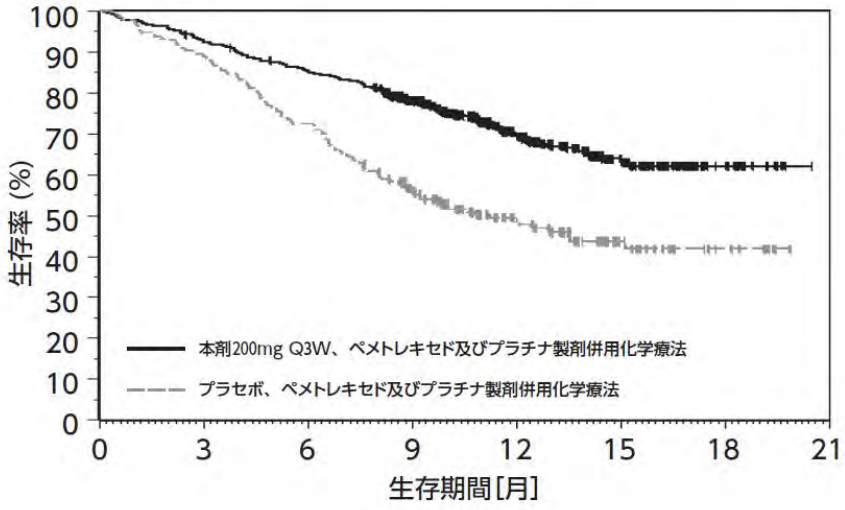
*2：プラセボ、ペメトレキセド 500 mg/m^2、シスプラチン 75 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5（mg・mL/min）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボ及びペメトレキセド 500 mg/m^2 が Q3W で投与された。

*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こととされた。

表 3　有効性成績（KEYNOTE-189 試験）

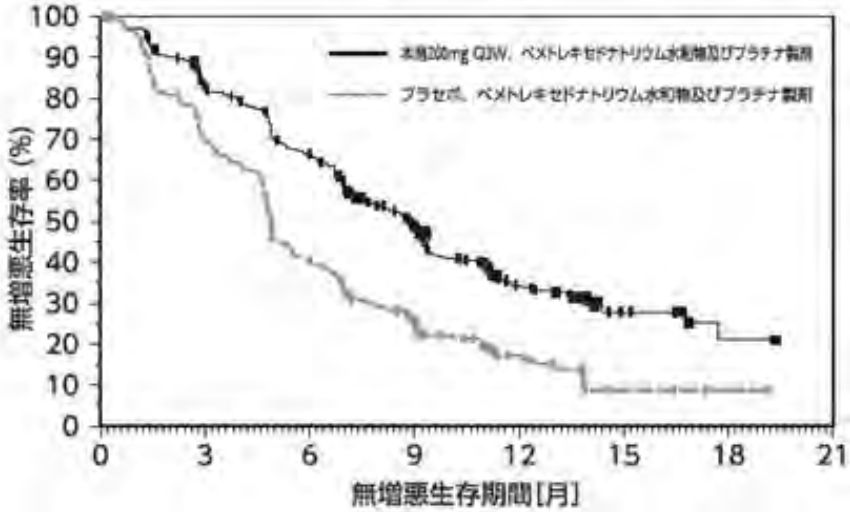
		本剤併用群 （410 例）	化学療法群 （206 例）
OS[*1]	中央値［月］ （95%CI）	NE （NE, NE）	11.3 （8.7, 15.1）
	ハザード比[*2] （95%CI） P 値[*3]	0.49 （0.38, 0.64） ＜0.00001	―
PFS[*1, *4]	中央値［月］ （95%CI）	8.8 （7.6, 9.2）	4.9 （4.7, 5.5）
	ハザード比[*2] （95%CI） P 値[*3]	0.52 （0.43, 0.64） ＜0.00001	―

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の併用療法との比較、*3：層別ログランク検定、*4：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメ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、ペメ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、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	322	256	148	60	17	5	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	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 200 mg（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「nab-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 nab-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 nab-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、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*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 nab-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 nab-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 200 mg、パクリタキセル 200 mg/m^2 又は nab-PTX 100 mg/m^2、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、nab-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 200 mg が Q3W で投与された。

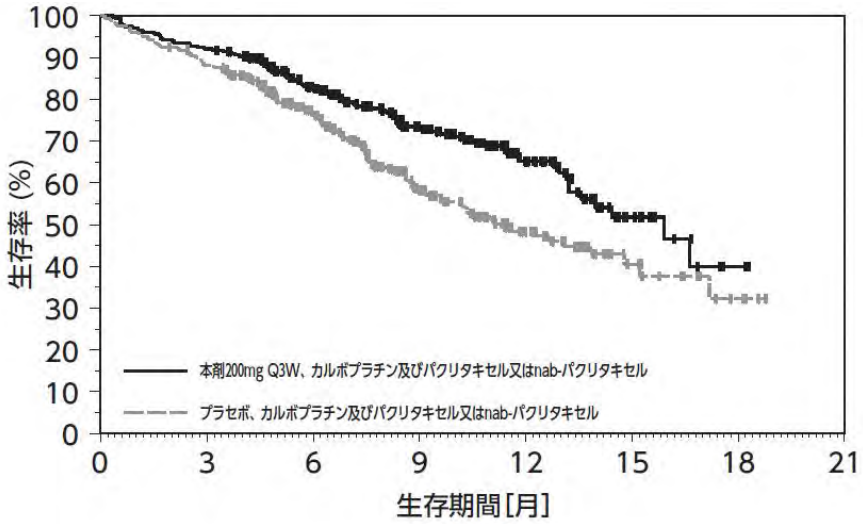
*2：プラセボ、パクリタキセル 200 mg/m^2 又は nab-PTX 100 mg/m^2、カルボプラチン AUC 6（mg・mL/min）の順に Q3W（本剤、パクリタキセル及びカルボプラチンは各コースの 1 日目に投与、nab-PTX は各コースの 1、8、15 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボが Q3W で投与された。

*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こととされた。

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）
OS*1	中央値［月］ （95%CI）	15.9 （13.2, NE）	11.3 （9.5, 14.8）
	ハザード比*2 （95%CI） P 値*3	0.64 （0.49, 0.85） 0.0008	－
PFS*1, *4	中央値［月］ （95%CI）	6.4 （6.2, 8.3）	4.8 （4.2, 5.7）
	ハザード比*2 （95%CI） P 値*3	0.56 （0.45, 0.70） ＜0.0001	－

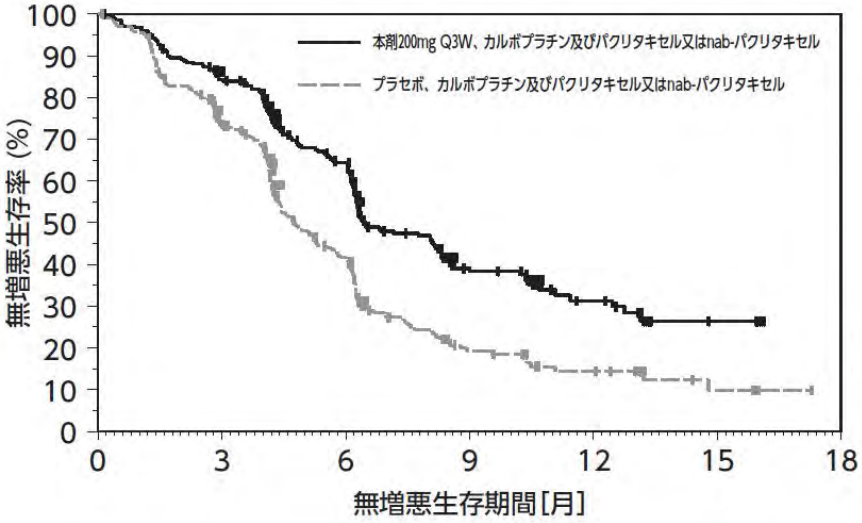
CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：中間解析時のデータ：2018 年 4 月 3 日カットオフ、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-PTX の併用療法との比較、*3：層別ログランク検定、*4：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定



at risk数

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

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）

⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042 試験）

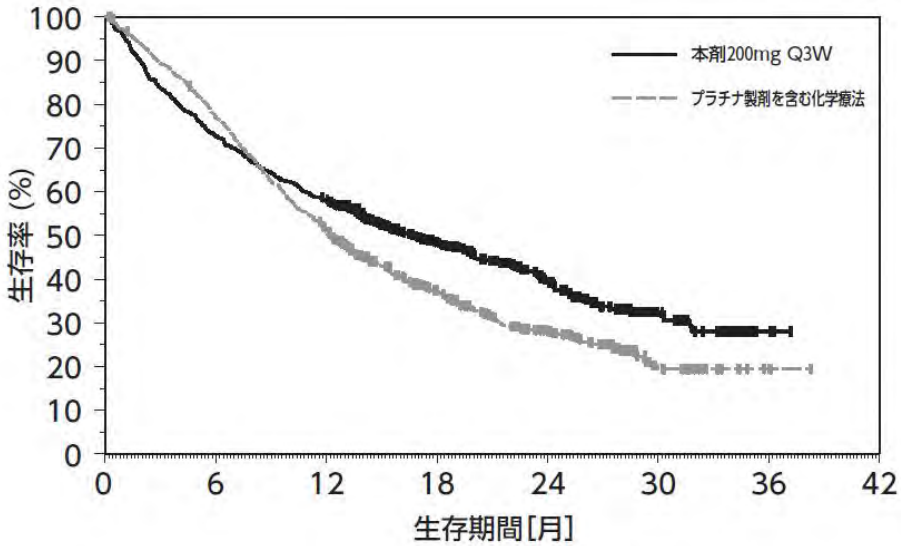
化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,274 例（日本人 93 例を含む）を対象に、本剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた[*1]。主要評価項目は OS とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS を有意に延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

* : 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こととされた。

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

			本剤 200 mg Q3W	プラチナ製剤を含む化学療法
TPS≧1%の患者集団（全体集団）	OS[*1]	例数	637 例	637 例
		中央値［月］（95%CI）	16.7（13.9, 19.7）	12.1（11.3, 13.3）
		ハザード比[*2]（95%CI） P 値[*3]	0.81（0.71, 0.93） 0.002	－
TPS≧50%の患者集団	OS[*1]	例数	299 例	300 例
		中央値［月］（95%CI）	20.0（15.4, 24.9）	12.2（10.4, 14.2）
		ハザード比[*2]（95%CI）	0.69（0.56, 0.85）	－
50＞TPS≧1%の患者集団	OS[*1]	例数	338 例	337 例
		中央値［月］（95%CI）	13.4（10.7, 18.2）	12.1（11.0, 14.0）
		ハザード比[*2]（95%CI）	0.92（0.77, 1.11）	－

CI：信頼区間、*1：中間解析時のデータ：2018 年 2 月 26 日カットオフ、*2：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、*3：層別ログランク検定



at risk数								
本剤200mg Q3W	637	463	365	214	112	35	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	637	485	316	166	88	24	1	0

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、治験薬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。

表 6　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-024 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（%）					
	本剤群 154 例			SOC 群 150 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	113 (73.4)	40 (26.0)	1 (0.6)	135 (90.0)	77 (51.3)	3 (2.0)
血液およびリンパ系障害						
貧血	8 (5.2)	3 (1.9)	0	66 (44.0)	29 (19.3)	0
白血球減少症	1 (0.6)	0	0	8 (5.3)	2 (1.3)	0
好中球減少症	1 (0.6)	0	0	34 (22.7)	20 (13.3)	0
血小板減少症	0	0	0	17 (11.3)	8 (5.3)	0
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	11 (7.1)	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	12 (7.8)	0	0	1 (0.7)	0	0
胃腸障害						
便秘	6 (3.9)	0	0	17 (11.3)	0	0
下痢	22 (14.3)	6 (3.9)	0	20 (13.3)	2 (1.3)	0
悪心	15 (9.7)	0	0	65 (43.3)	3 (2.0)	0
口内炎	4 (2.6)	0	0	18 (12.0)	2 (1.3)	0
嘔吐	4 (2.6)	1 (0.6)	0	30 (20.0)	1 (0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	5 (3.2)	1 (0.6)	0	11 (7.3)	2 (1.3)	0
疲労	16 (10.4)	2 (1.3)	0	43 (28.7)	5 (3.3)	0
倦怠感	1 (0.6)	0	0	9 (6.0)	0	0
発熱	16 (10.4)	0	0	8 (5.3)	0	0
臨床検査						
ALT 増加	10 (6.5)	0	0	7 (4.7)	0	0
AST 増加	8 (5.2)	2 (1.3)	0	5 (3.3)	0	0
血中クレアチニン増加	3 (1.9)	0	0	15 (10.0)	1 (0.7)	0
好中球数減少	0	0	0	20 (13.3)	6 (4.0)	0
血小板数減少	0	0	0	18 (12.0)	9 (6.0)	0
白血球数減少	1 (0.6)	0	0	16 (10.7)	3 (2.0)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	14 (9.1)	0	0	39 (26.0)	4 (2.7)	0
低マグネシウム血症	1 (0.6)	0	0	9 (6.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	13 (8.4)	0	0	4 (2.7)	0	0
神経系障害						
味覚異常	1 (0.6)	0	0	15 (10.0)	0	0
末梢性ニューロパチー	2 (1.3)	0	0	9 (6.0)	1 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
肺臓炎	8 (5.2)	4 (2.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	0	0	0	12 (8.0)	0	0
皮膚乾燥	8 (5.2)	0	0	1 (0.7)	0	0
そう痒症	12 (7.8)	0	0	3 (2.0)	0	0
発疹	11 (7.1)	1 (0.6)	0	3 (2.0)	0	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 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%）、1 型糖尿病 1 例（0.6%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）1 例（0.6%）、膵炎 1 例（0.6%）、筋炎・横紋筋融解症は 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（皮膚粘膜眼症候群、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癆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、治験薬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 Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.20.1）	例数（%）									
	2 mg/kg Q3W 群 339 例				10 mg/kg Q3W 群 343 例			DOC 群 309 例		
	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	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)
血液およびリンパ系障害												
貧血	10 (2.9)		3 (0.9)	0	14 (4.1)		1 (0.3)	0	40 (12.9)		5 (1.6)	0
好中球減少症	1 (0.3)		0	0	1 (0.3)		0	0	44 (14.2)		38 (12.3)	0
内分泌障害												
甲状腺機能低下症	25 (7.4)		0	0	23 (6.7)		0	0	1 (0.3)		0	0
胃腸障害												
下痢	24 (7.1)		2 (0.6)	0	22 (6.4)		0	0	56 (18.1)		7 (2.3)	0
悪心	37 (10.9)		1 (0.3)	0	31 (9.0)		2 (0.6)	0	45 (14.6)		1 (0.3)	0
口内炎	13 (3.8)		0	0	7 (2.0)		1 (0.3)	0	43 (13.9)		3 (1.0)	0
嘔吐	12 (3.5)		0	0	13 (3.8)		1 (0.3)	0	24 (7.8)		2 (0.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	20 (5.9)		1 (0.3)	0	19 (5.5)		2 (0.6)	0	35 (11.3)		6 (1.9)	0
疲労	46 (13.6)		4 (1.2)	0	49 (14.3)		6 (1.7)	0	76 (24.6)		11 (3.6)	0
末梢性浮腫	5 (1.5)		0	0	4 (1.2)		0	0	21 (6.8)		0	0
発熱	10 (2.9)		1 (0.3)	0	14 (4.1)		0	0	17 (5.5)		1 (0.3)	0
臨床検査												
好中球数減少	0		0	0	2 (0.6)		0	0	24 (7.8)		19 (6.1)	0
神経系障害												
錯感覚	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												
脱毛症	3 (0.9)		0	0	2 (0.6)		0	0	101 (32.7)		2 (0.6)	0
そう痒症	25 (7.4)		0	0	32 (9.3)		0	0	5 (1.6)		1 (0.3)	0
発疹	29 (8.6)		1 (0.3)	0	44 (12.8)		1 (0.3)	0	14 (4.5)		0	0

なお、2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群においてそれぞれ、間質性肺疾患 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（皮膚粘膜眼症候群、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（尿細管間質性腎炎等）4 例（1.2%）及び 0 例、膵炎 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、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癆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、治験薬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 Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.20.1）	例数（%）											
	本剤併用群 405 例						化学療法群 202 例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	372	(91.9)	193	(47.7)	9	(2.2)	183	(90.6)	80	(39.6)	2	(1.0)
血液およびリンパ系障害												
貧血	154	(38.0)	55	(13.6)	0		77	(38.1)	27	(13.4)	0	
発熱性好中球減少症	25	(6.2)	24	(5.9)	0		4	(2.0)	4	(2.0)	0	
白血球減少症	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状態												
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	
粘膜の炎症	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												
結膜炎	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 405 例			化学療法群 202 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
代謝および栄養障害						
食欲減退	84 (20.7)	4 (1.0)	0	42 (20.8)	1 (0.5)	0
低マグネシウム血症	22 (5.4)	5 (1.2)	0	3 (1.5)	0	0
神経系障害						
味覚異常	37 (9.1)	1 (0.2)	0	14 (6.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
皮膚乾燥	11 (2.7)	0	0	12 (5.9)	0	0
そう痒症	37 (9.1)	0	0	12 (5.9)	0	0
発疹	51 (12.6)	5 (1.2)	0	17 (8.4)	3 (1.5)	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 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%）、甲状腺機能障害 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（尿細管間質性腎炎等）25 例（6.2%）、膵炎 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（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、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癆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-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、治験薬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。

表 9　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-407 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（%）					
	本剤併用群 278 例			化学療法群 280 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	265 (95.3)	151 (54.3)	10 (3.6)	249 (88.9)	152 (54.3)	6 (2.1)
血液およびリンパ系障害						
貧血	123 (44.2)	38 (13.7)	0	117 (41.8)	43 (15.4)	0
発熱性好中球減少症	14 (5.0)	14 (5.0)	0	10 (3.6)	10 (3.6)	0
白血球減少症	23 (8.3)	12 (4.3)	0	19 (6.8)	12 (4.3)	0
好中球減少症	97 (34.9)	59 (21.2)	0	86 (30.7)	63 (22.5)	0
血小板減少症	81 (29.1)	18 (6.5)	0	58 (20.7)	16 (5.7)	0
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	17 (6.1)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0
甲状腺機能低下症	16 (5.8)	0	0	3 (1.1)	0	0
胃腸障害						
便秘	31 (11.2)	1 (0.4)	0	25 (8.9)	0	0
下痢	61 (21.9)	8 (2.9)	0	47 (16.8)	4 (1.4)	0
悪心	85 (30.6)	2 (0.7)	0	71 (25.4)	3 (1.1)	0
嘔吐	36 (12.9)	1 (0.4)	0	25 (8.9)	3 (1.1)	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 278 例			化学療法群 280 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
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)	6 (2.1)	0
疲労	54 (19.4)	7 (2.5)	0	52 (18.6)	7 (2.5)	0
臨床検査						
AST 増加	14 (5.0)	0	0	5 (1.8)	1 (0.4)	0
好中球数減少	24 (8.6)	17 (6.1)	0	28 (10.0)	24 (8.6)	0
血小板数減少	23 (8.3)	5 (1.8)	0	16 (5.7)	6 (2.1)	0
白血球数減少	30 (10.8)	11 (4.0)	0	28 (10.0)	10 (3.6)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	47 (16.9)	5 (1.8)	0	57 (20.4)	4 (1.4)	0
低マグネシウム血症	15 (5.4)	1 (0.4)	0	9 (3.2)	2 (0.7)	0
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)	2 (0.7)	0
筋肉痛	32 (11.5)	2 (0.7)	0	26 (9.3)	1 (0.4)	0
神経系障害						
味覚異常	23 (8.3)	0	0	7 (2.5)	0	0
末梢性ニューロパチー	55 (19.8)	3 (1.1)	0	37 (13.2)	2 (0.7)	0
錯感覚	15 (5.4)	1 (0.4)	0	13 (4.6)	1 (0.4)	0
末梢性感覚ニューロパチー	31 (11.2)	0	0	36 (12.9)	2 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	126 (45.3)	1 (0.4)	0	100 (35.7)	3 (1.1)	0
そう痒症	29 (10.4)	0	0	15 (5.4)	0	0
発疹	28 (10.1)	0	0	20 (7.1)	0	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 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%）、甲状腺機能障害 31 例（11.2%）、下垂体機能障害 2 例（0.7%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）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（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、副腎機能障害、1 型糖尿病、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、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癆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。

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、治験薬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（%）					
	本剤群 636 例			化学療法群 615 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	399 (62.7)	104 (16.4)	13 (2.0)	553 (89.9)	246 (40.0)	14 (2.3)
血液およびリンパ系障害						
貧血	35 (5.5)	4 (0.6)	0	229 (37.2)	80 (13.0)	0
白血球減少症	10 (1.6)	0	0	35 (5.7)	10 (1.6)	0
好中球減少症	5 (0.8)	1 (0.2)	0	88 (14.3)	46 (7.5)	0
血小板減少症	3 (0.5)	1 (0.2)	0	56 (9.1)	10 (1.6)	0
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	37 (5.8)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0
甲状腺機能低下症	69 (10.8)	1 (0.2)	0	2 (0.3)	0	0
胃腸障害						
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
好中球数減少	2 (0.3)	0	0	86 (14.0)	54 (8.8)	0
血小板数減少	2 (0.3)	0	0	64 (10.4)	20 (3.3)	0
白血球数減少	3 (0.5)	0	0	71 (11.5)	32 (5.2)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	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
末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.5)	0	0	41 (6.7)	6 (1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
肺臓炎	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)	2 (0.3)	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疾患 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（尿細管間質性腎炎等）3 例（0.5%）、膵炎 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、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癆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「$C_{avg,ss}$」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 で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度（以下「$C_{max,ss}$」という。）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、複数の癌腫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）	$C_{max,ss}$（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 （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（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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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。

表

• 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の体制について

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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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 本剤の単独投与は下記の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≧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≧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 本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。

- ペ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≧1%）であれば、本剤の単独投与を考慮するべきである。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る。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1]。

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] 例えば、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/転座陰性かつ①ECOG Performance Status 0～1[注2] で 75 歳以上、又は②ECOG Performance Status 2[注2] の患者では、第 3 世代抗癌剤（ドセタキセル等）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。

【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2）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。
- 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-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

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４年９月改訂）

厚生労働省

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 P18
5. 投与対象となる患者 P20
6. 投与に際して留意すべき事項 P21

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：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果	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。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。
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制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 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、膵臓癌、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Ⅰb 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）］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）
OS	中央値［月］（95%CI）	13.4（11.0, 16.4）	14.7（11.3, 19.5）	11.0（8.9, 13.8）
	ハザード比*2（95%CI）P 値*3	0.86（0.67, 1.10）0.1173	0.74（0.57, 0.96）0.0106	－
PFS*1	中央値［月］（95%CI）	2.9（2.8, 3.8）	2.9（2.8, 4.7）	2.7（2.5, 2.8）
	ハザード比*2（95%CI）P 値*3	0.57（0.45, 0.73）＜0.0001	0.50（0.39, 0.64）＜0.0001	－

CI：信頼区間、*1：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく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

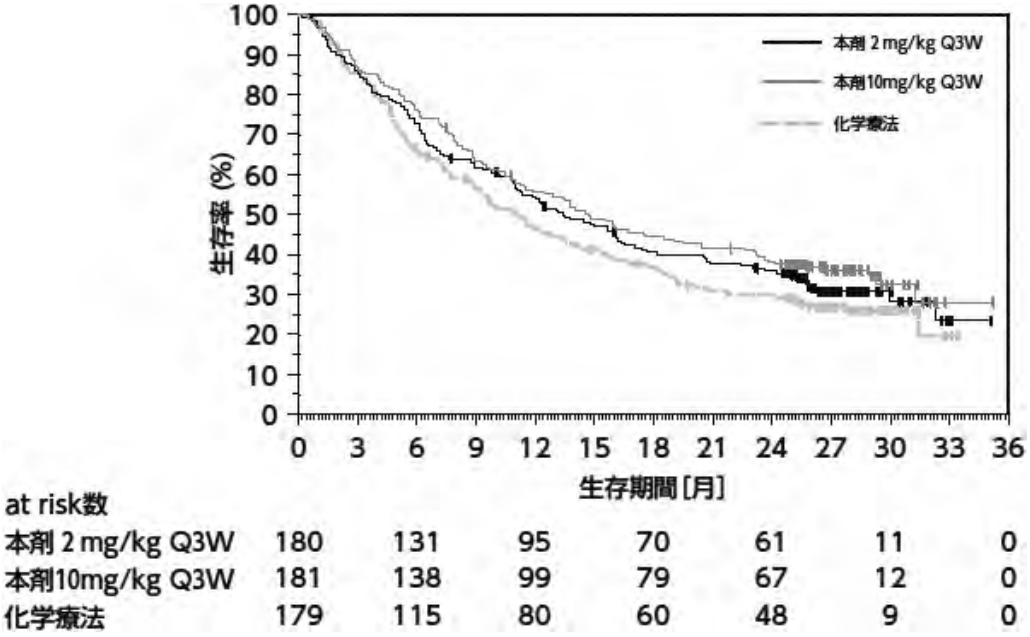


図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-002 試験）

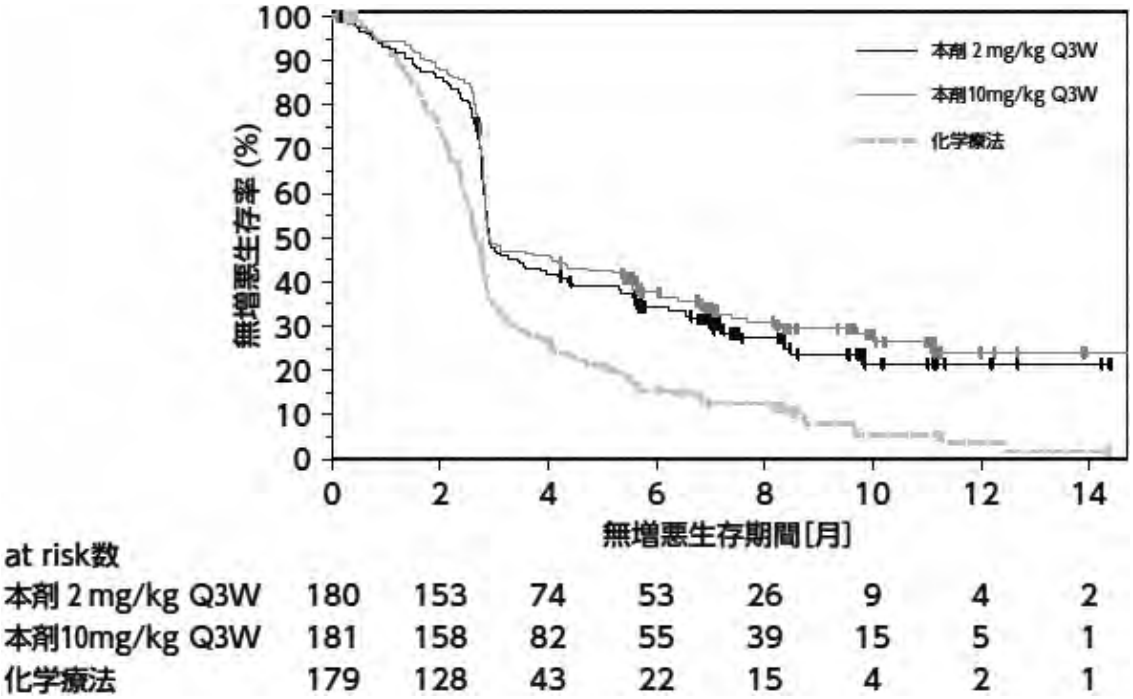


図 2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-002 試験）

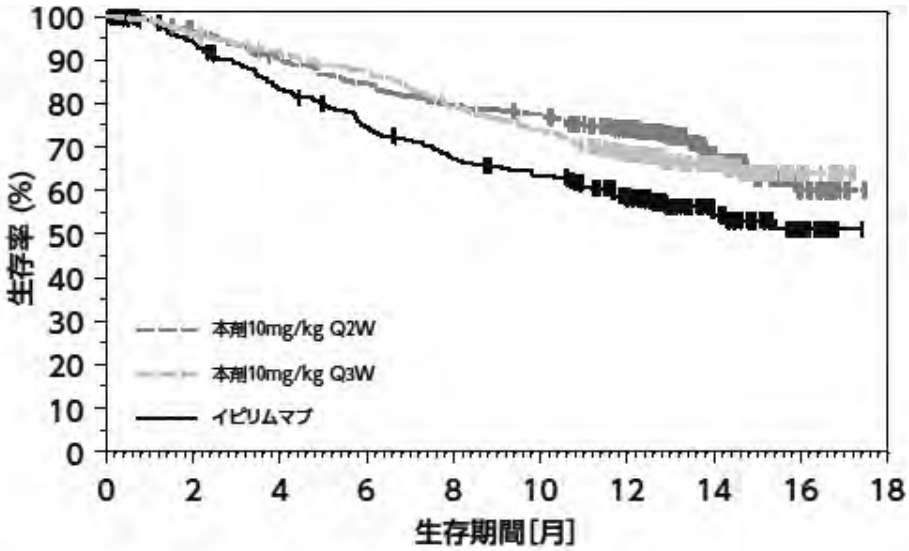
③海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）

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（NE, NE）	NE（13, NE）
	ハザード比*2（95%CI） P 値*3	0.69（0.52, 0.90） 0.00358	0.63（0.47, 0.83） 0.00052	－
PFS*4、5	中央値［月］（95%CI）	4.1（2.9, 6.9）	5.5（3.4, 6.9）	2.8（2.8, 2.9）
	ハザード比*2（95%CI） P 値*3	0.58（0.47, 0.72） ＜0.00001	0.58（0.46, 0.72） ＜0.00001	－

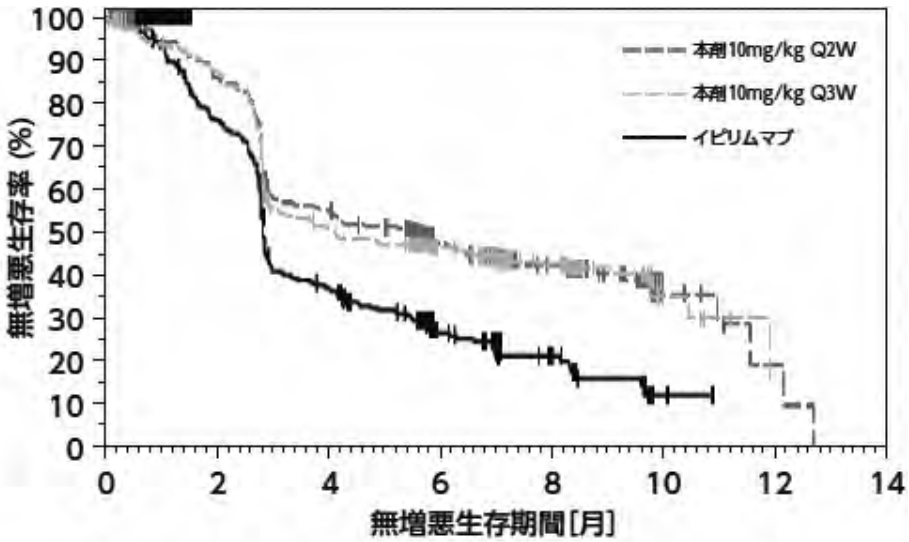
CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：中間解析時のデータ：2015 年 3 月 3 日カットオフ、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較、*3：層別ログランク検定、*4：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価、*5：中間解析時のデータ（2014 年 9 月 3 日カットオフ）



at risk数

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

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）

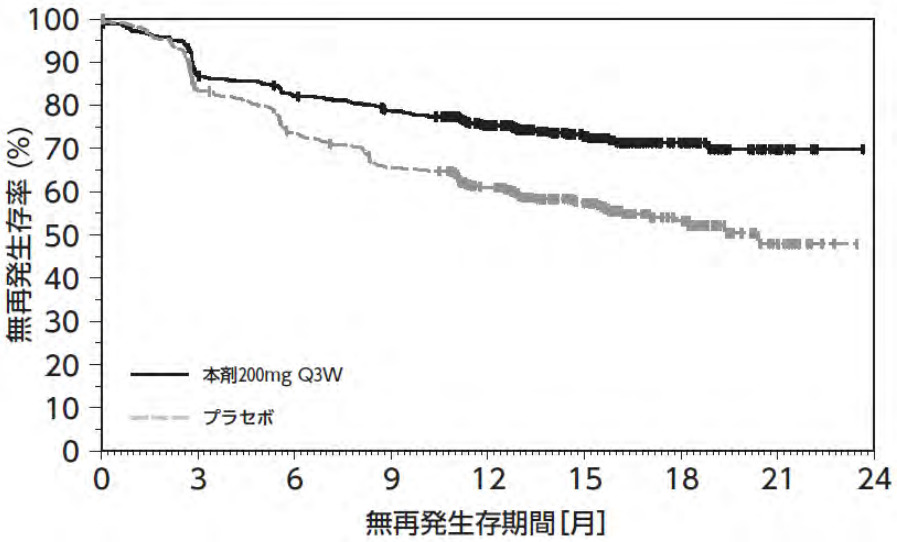
④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-054 試験）

完全切除後のステージⅢ[注1]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）
RFS*1	中央値［月］（95%CI）	NE（NE, NE）	20.4（16.2, NE）
	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：層別ログランク検定、Q3W：3 週間間隔投与



at risk数									
本剤200mg Q3W	514	438	413	392	313	182	73	15	0
プラセボ	505	415	363	323	264	157	60	15	0

図 5　RFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-054 試験）

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

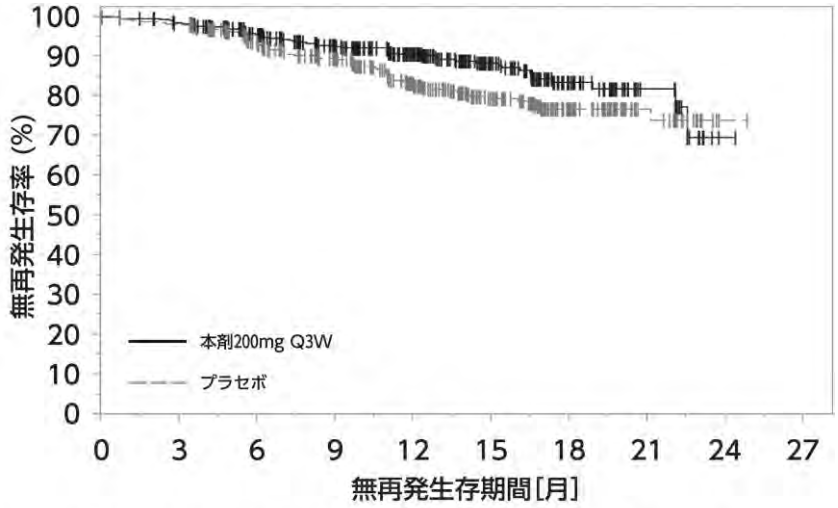
⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験）

完全切除後のステージⅡB 又はⅡC [注2] の悪性黒色腫患者（日本人 3 例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤 200mg 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 RFS 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 4　有効性成績（KEYNOTE-716 試験）

		本剤200 mg Q3W （487例）	プラセボ （489例）
RFS*1	中央値［月］ （95%CI）	NE （22.6, NE）	NE （NE, NE）
	1 年 RFS 率（%） （95% CI）	90.5 （87.1, 93.0）	83.1 （79.0, 86.5）
	ハザード比*2 （95%CI） P 値*3	0.65 （0.46, 0.92） 0.00658	–

CI : 信頼区間、NE : 推定不可、*1 : 1 回目の中間解析時のデータ : 2020 年 12 月 4 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 : 層別ログランク検定、Q3W : 3 週間間隔投与



at risk数										
本剤200mg Q3W	487	465	401	340	249	149	71	21	1	0
プラセボ	489	475	400	336	229	149	77	27	1	0

図 6　RFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-716 試験）

[注2] AJCC（American Joint Committee on Cancer）病期分類（第 8 版）に基づく評価。

【安全性】

①国内第Ⅰb 相試験（KEYNOTE-041 試験）

有害事象は、41/42 例（97.6%）に認められ、治験薬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 5　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Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	34	(81.0)	7	(16.7)	2	(4.8)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	4	(9.5)	0		0	
胃腸障害						
下痢	3	(7.1)	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	
臨床検査						
AST 増加	3	(7.1)	0		0	
好酸球数増加	3	(7.1)	0		0	
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	6	(14.3)	0		0	
斑状丘疹状皮疹	6	(14.3)	0		0	
尋常性白斑	3	(7.1)	0		0	

なお、間質性肺疾患 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（尿細管間質性腎炎等）、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）、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・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癆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、治験薬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 6　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） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.18.0）	例数（%）								
	2 mg/kg Q3W群 178 例			10 mg/kg Q3W群 179 例			ICC群 171 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	121 (68.0)	20 (11.2)	1 (0.6)	133 (74.3)	25 (14.0)	0	138 (80.7)	45 (26.3)	0
血液およびリンパ系障害									
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									
甲状腺機能低下症	9 (5.1)	0	0	13 (7.3)	0	0	0	0	0
胃腸障害									
便秘	5 (2.8)	0	0	9 (5.0)	0	0	14 (8.2)	0	0
下痢	15 (8.4)	0	0	19 (10.6)	2 (1.1)	0	14 (8.2)	3 (1.8)	0
悪心	8 (4.5)	0	0	16 (8.9)	1 (0.6)	0	56 (32.7)	4 (2.3)	0
嘔吐	2 (1.1)	1 (0.6)	0	10 (5.6)	1 (0.6)	0	26 (15.2)	4 (2.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
無力症	6 (3.4)	1 (0.6)	0	8 (4.5)	1 (0.6)	0	10 (5.8)	1 (0.6)	0
疲労	40 (22.5)	2 (1.1)	0	52 (29.1)	1 (0.6)	0	62 (36.3)	8 (4.7)	0
発熱	6 (3.4)	0	0	11 (6.1)	0	0	8 (4.7)	1 (0.6)	0
臨床検査									
血小板数減少	0	0	0	1 (0.6)	0	0	13 (7.6)	5 (2.9)	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	8 (4.5)	0	0	17 (9.5)	2 (1.1)	0	26 (15.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	13 (7.3)	1 (0.6)	0	12 (6.7)	1 (0.6)	0	9 (5.3)	1 (0.6)	0
筋肉痛	9 (5.1)	2 (1.1)	0	7 (3.9)	0	0	10 (5.8)	1 (0.6)	0
神経系障害									
末梢性ニューロパチー	2 (1.1)	0	0	0	0	0	14 (8.2)	2 (1.2)	0
錯感覚	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0	11 (6.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害									
脱毛症	5 (2.8)	0	0	1 (0.6)	0	0	35 (20.5)	1 (0.6)	0
皮膚乾燥	9 (5.1)	0	0	9 (5.0)	0	0	2 (1.2)	0	0
そう痒症	37 (20.8)	0	0	42 (23.5)	0	0	6 (3.5)	0	0
発疹	21 (11.8)	0	0	18 (10.1)	0	0	8 (4.7)	0	0
斑状丘疹状皮疹	5 (2.8)	1 (0.6)	0	10 (5.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
尋常性白斑	10 (5.6)	0	0	9 (5.0)	0	0	2 (1.2)	0	0

なお、2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群においてそれぞれ、間質性肺疾患 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（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1 例（0.6%）及び 1 例（0.6%）、膵炎 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・横紋筋融解症、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癆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、治験薬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 7　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） 基本語（PT: PreferredTerm） （MedDRAver.18.0）	例数（%）											
	10mg/kgQ3W群 277例			10mg/kgQ2W群 278例			IPI群 256例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
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									
甲状腺機能亢進症	7 (2.5)	0	0	17 (6.1)	0	0	6 (2.3)	1 (0.4)	0
甲状腺機能低下症	21 (7.6)	0	0	25 (9.0)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0
胃腸障害									
腹痛	5 (1.8)	0	0	10 (3.6)	0	0	15 (5.9)	0	0
大腸炎	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									
無力症	31 (11.2)	0	0	32 (11.5)	1 (0.4)	0	16 (6.3)	2 (0.8)	0
疲労	53 (19.1)	1 (0.4)	0	58 (20.9)	0	0	39 (15.2)	3 (1.2)	0
臨床検査									
AST 増加	6 (2.2)	1 (0.4)	0	14 (5.0)	0	0	6 (2.3)	2 (0.8)	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	18 (6.5)	0	0	17 (6.1)	0	0	20 (7.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	32 (11.6)	1 (0.4)	0	26 (9.4)	0	0	13 (5.1)	2 (0.8)	0
筋肉痛	6 (2.2)	0	0	19 (6.8)	1 (0.4)	0	5 (2.0)	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害									
そう痒症	39 (14.1)	0	0	40 (14.4)	0	0	65 (25.4)	1 (0.4)	0
発疹	37 (13.4)	0	0	41 (14.7)	0	0	37 (14.5)	2 (0.8)	0
尋常性白斑	31 (11.2)	0	0	25 (9.0)	0	0	4 (1.6)	0	0

なお、10 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q2W 群においてそれぞれ、間質性肺疾患 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%）、infusion reaction 7 例（2.5%）及び 5 例（1.8%）、1 型糖尿病 1 例（0.4%）及び 0 例、重度の皮膚障害（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%）、膵炎 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癆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。治験薬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。

表 8　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-054 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: SystemOrganClass） 基本語（PT: PreferredTerm） （MedDRAver.20.1）	例数（%）											
	本剤群 509例						プラセボ群 502例					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		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	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	49	(9.6)	1	(0.2)	0		4	(0.8)	0		0	
甲状腺機能低下症	73	(14.3)	0		0		13	(2.6)	0		0	
胃腸障害												
下痢	94	(18.5)	4	(0.8)	0		82	(16.3)	3	(0.6)	0	
悪心	58	(11.4)	0		0		43	(8.6)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	48	(9.4)	0		0		34	(6.8)	0		0	
疲労	143	(28.1)	4	(0.8)	0		135	(26.9)	2	(0.4)	0	
臨床検査												
ALT 増加	26	(5.1)	3	(0.6)	0		16	(3.2)	1	(0.2)	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	
筋肉痛	26	(5.1)	0		0		15	(3.0)	0		0	
神経系障害												
頭痛	37	(7.3)	0		0		33	(6.6)	1	(0.2)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
呼吸困難	27	(5.3)	1	(0.2)	0		14	(2.8)	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	
発疹	49	(9.6)	0		0		32	(6.4)	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%）、膵炎 2 例（0.4%）、重症筋無力症 1 例（0.2%）、心筋炎 1 例（0.2%）並びに infusion 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癆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。

⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験）

有害事象は本剤群では 461/483 例（95.4%）に、プラセボ群では 444/486 例（91.4%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群では 400/483 例（82.8%）に、プラセボ群では 316/486 例（65.0%）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。

表 9　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-716 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.24.0）	例数（%）					
	本剤群 483例			プラセボ群 486例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	400 (82.8)	82 (17.0)	0	316 (65.0)	24 (4.9)	0
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	48 (9.9)	1 (0.2)	0	6 (1.2)	0	0
甲状腺機能低下症	75 (15.5)	0	0	14 (2.9)	0	0
胃腸障害						
下痢	90 (18.6)	5 (1.0)	0	55 (11.3)	1 (0.2)	0
悪心	38 (7.9)	0	0	33 (6.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	45 (9.3)	1 (0.2)	0	44 (9.1)	0	0
疲労	102 (21.1)	1 (0.2)	0	88 (18.1)	0	0
臨床検査						
ALT 増加	38 (7.9)	4 (0.8)	0	23 (4.7)	1 (0.2)	0
AST 増加	30 (6.2)	1 (0.2)	0	12 (2.5)	2 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	78 (16.1)	2 (0.4)	0	39 (8.0)	0	0
筋肉痛	32 (6.6)	2 (0.4)	0	17 (3.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	117 (24.2)	3 (0.6)	0	51 (10.5)	0	0
発疹	76 (15.7)	7 (1.4)	0	36 (7.4)	1 (0.2)	0
斑状丘疹状皮疹	35 (7.2)	2 (0.4)	0	8 (1.6)	0	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例（1.7%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 22 例（4.6%）、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 例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）4 例（0.8%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 59 例（12.2%）、甲状腺機能障害 101

例（20.9%）、下垂体機能障害 12 例（2.5%）、副腎機能障害 12 例（2.5%）、1 型糖尿病 2 例（0.4%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）3 例（0.6%）、膵炎 1 例（0.2%）、筋炎・横紋筋融解症 5 例（1.0%）、重症筋無力症 2 例（0.4%）、ぶどう膜炎 1 例（0.2%）、infusion reaction 2 例（0.4%）及び重篤な血液障害（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）1 例（0.2%）が認められた。また、脳炎・髄膜炎、心筋炎、重度の胃炎、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】

- 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験（KEYNOTE-002 試験及び KEYNOTE-006 試験）の結果、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 及び 10 mg/kg Q3W のいずれの用法・用量においても本剤の有効性及び安全性に差異は認められなかった。
- 本剤の母集団薬物動態解析の結果、悪性黒色腫患者における 200 mg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$（定常状態における 6 週間の濃度-時間曲線下面積）の中央値［10%点, 90%点］mg･day/mL）は 2.16［1.45, 3.04］mg･day/mL であり、2 mg/kg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$（1.32［0.722, 2.06］mg･day/mL）と類似し、10 mg/kg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$（7.49［4.32, 11.3］mg･day/mL）を下回った。
- 悪性黒色腫患者を対象とした本剤の曝露反応解析の結果、検討された用法・用量（2 mg/kg Q3W 投与、10 mg/kg Q2W 投与及び 10 mg/kg Q3W 投与）の範囲で $AUC_{ss,6wk}$ と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められなかった。
- 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「$C_{avg,ss}$」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 で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度（以下「$C_{max,ss}$」という。）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、複数の癌腫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 10　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 （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（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

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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

• 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の体制について

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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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ⅡB、ⅡC（注2）又はIII（注1）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3）の患者

（注3） 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。
- 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、数週間から数ヵ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 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 週間ごと又は 6 カ月間ごとに有効性

の評価を行っていたことを参考に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は 12 カ月間までとすること。

参考３

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**）

～古典的ホジキンリンパ腫～

平成２９年１１月（令和４年９月改訂）

厚生労働省

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

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：ペムブロリズマブ（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制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 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、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

再発又は難治性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施行後に、ブレンツキシマブ 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、かつブレンツキシマブ 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施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療（一次治療又は救援化学療法の一環としてのブレンツキシマブ 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）
例数 （%）	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（%） 試験全体 210例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
全副作用	144	(68.6)	23	(11.0)	0
血液およびリンパ系障害					
好中球減少症	11	(5.2)	5	(2.4)	0
内分泌障害					
甲状腺機能低下症	26	(12.4)	1	(0.5)	0
胃腸障害					
下痢	15	(7.1)	2	(1.0)	0
悪心	12	(5.7)	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	19	(9.0)	1	(0.5)	0
発熱	22	(10.5)	1	(0.5)	0
神経系障害					
頭痛	13	(6.2)	0		0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	12	(5.7)	1	(0.5)	0
皮膚および皮下組織障害					
発疹	16	(7.6)	0		0

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%）、甲状腺機能障害は 29 例（13.8%）、筋炎・横紋筋融解症は 2 例（1.0%）、infusion reaction は 17 例（8.1%）、ぶどう膜炎は 2 例（1.0%）及び心筋炎は 1 例（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、類天疱瘡等）、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）、膵炎、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癆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「$C_{avg,ss}$」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 で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度（以下「$C_{max,ss}$」という。）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、複数の癌腫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）	$C_{max,ss}$（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 （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（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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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。

表

• 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の体制について

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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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。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。
- 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、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

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**）

～尿路上皮癌～

平成２９年１２月（令和４年９月改訂）

厚生労働省

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

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医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：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果	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制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 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、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 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 vinflunine）[*2] 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（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：本邦では vinflunine は未承認であるため、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

		本剤 200 mg Q3W （270 例）	化学療法 （272 例）
OS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	10.3 （8.0, 11.8）	7.4 （6.1, 8.3）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0.73 （0.59, 0.91） 0.002	－
PFS†‖	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‡ （95%信頼区間） P 値§	0.98 （0.81, 1.19） 0.416	－

†：中間解析時のデータ：2016 年 9 月 7 日カットオフ

‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

§：層別ログランク検定

‖：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立中央判定

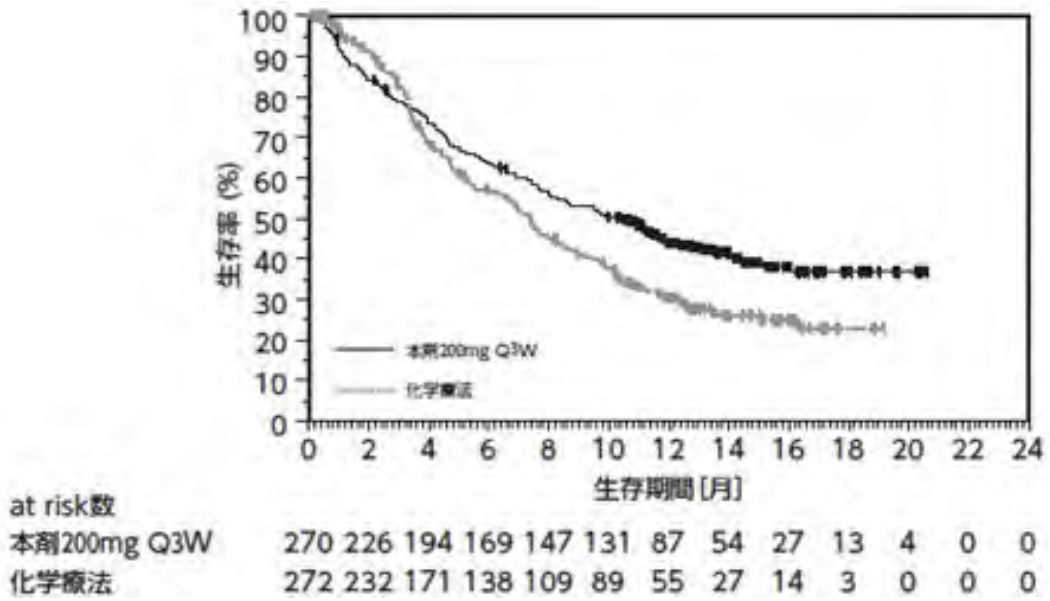


図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-045 試験）

【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。

表 2　発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-045 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（%）					
	本剤群 266例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	162	(60.9)	38	(14.3)	4	(1.5)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	15	(5.6)	0		0	
胃腸障害						
下痢	24	(9.0)	3	(1.1)	0	
悪心	29	(10.9)	1	(0.4)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	15	(5.6)	1	(0.4)	0	
疲労	37	(13.9)	3	(1.1)	0	
発熱	17	(6.4)	0		0	
代謝および栄養障害						
食欲減退	23	(8.6)	0		0	
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	52	(19.5)	0		0	
発疹	22	(8.3)	1	(0.4)	0	

なお、本剤群において間質性肺疾患 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（尿細管間質性腎炎等）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、膵炎、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癆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「$C_{avg,ss}$」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 で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度（以下「$C_{max,ss}$」という。）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、複数の癌腫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）	$C_{max,ss}$（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 （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（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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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 尿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。

表

• 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の体制について

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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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。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。
- 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、投与開始から 9 週後、それ以降は投与開始から 1 年間は 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

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**）

～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４年９月改訂）

厚生労働省

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 P18

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医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：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果	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
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制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 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、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（標準的な治療が困難な場合に限る）」及び「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」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%[注1] 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）

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 61 例（日本人 7 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、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。

[注1] Lindor Naralane 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

[注2] 腫瘍組織中において、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座のサイズの変化が検出された場合に MSI-High（PCR 法）と判定された。

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） （奏効率［95%信頼区間*3］（%））	17 （27.9［17.1, 40.8］）	9 （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癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High（PCR 法）(注 2) を有する固形癌患者 (注3) を対象に、本剤 200 mg 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、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 例等における癌腫別の結果は表 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）
（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）

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） （奏効率［95%信頼区間*3］（%））	29 （34.9［24.8, 46.2］）	11 （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

(注3) 癌腫ごとに A～J 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）、ただしファーター膨大部腫瘍を除く、グループ C では肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓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 では子宮内膜癌（肉腫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 では中皮腫、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は除く）、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～J 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。

表 3　MSI-High を有する固形癌の癌腫別の奏効率（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）

癌腫	例数（%） 94 例*1	奏効（CR＋PR） （奏効率（%））	例数（%） 39 例*2	奏効（CR＋PR） （奏効率（%））
子宮内膜癌	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）
膵癌	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
脳腫瘍	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
扁桃癌	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、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）

		本剤200 mg Q3W （153例）	化学療法（注4） （154例）
PFS*1	中央値［月］ （95%信頼区間）	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1, 10.2)
	ハザード比*2 （95%信頼区間） P 値*3	0.60 (0.45, 0.80) 0.0002	－

*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/m^2、ホリナート400 mg/m^{2}又はレボホリナート200 mg/m^2、5-FU 400 mg/m^2（急速静注）、5-FU 2,400 mg/m^2（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/m^2、ホリナート400 mg/m^{2}又はレボホリナート200 mg/m^2、5-FU 400 mg/m^2（急速静注）、5-FU 2,400 mg/m^2（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/m^2、2 回目以降は 250 mg/m^2 を 1 週間間隔で投与した。

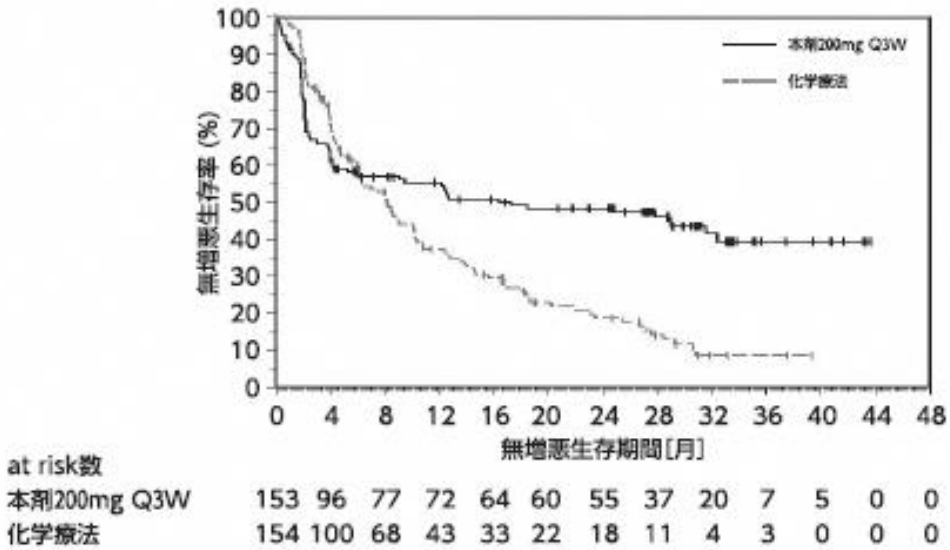


図 1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-177 試験）

【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）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.20.1）	例数（%） 61 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	35 (57.4)	9 (14.8)	0
胃腸障害			
下痢	8 (13.1)	0	0
悪心	9 (14.8)	0	0
嘔吐	5 (8.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	7 (11.5)	1 (1.6)	0
疲労	6 (9.8)	2 (3.3)	0
末梢性浮腫	4 (6.6)	1 (1.6)	0
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	10 (16.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	7 (11.5)	0	0

なお、間質性肺疾患 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%）、膵炎 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（尿細管間質性腎炎等）、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、赤芽球癆、infusion reaction 及びぶ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（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。

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（%） 94 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	58 (61.7)	12 (12.8)	0
胃腸障害			
下痢	9 (9.6)	1 (1.1)	0
悪心	8 (8.5)	0	0
嘔吐	5 (5.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	8 (8.5)	1 (1.1)	0
疲労	11 (11.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	11 (11.7)	0	0

なお、間質性肺疾患 4 例（4.3%）、大腸炎・重度の下痢 3 例（3.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）2 例（2.1%）、肝機能障害 8 例（8.5%）、甲状腺機能障害 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（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、下垂体機能障害、副腎機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、脳炎・髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆及びぶ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（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

＜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）

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（%）									
	本剤群 153 例					化学療法群 143 例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
全副作用	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										
貧血	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
内分泌障害										
甲状腺機能低下症	16	(10.5)	0		0	0		0		0
胃腸障害										
腹痛	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
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	11	(7.2)	0		0	25	(17.5)	5	(3.5)	0
疲労	32	(20.9)	3	(2.0)	0	63	(44.1)	13	(9.1)	0
粘膜の炎症	4	(2.6)	0		0	25	(17.5)	1	(0.7)	0
発熱	11	(7.2)	1	(0.7)	0	7	(4.9)	0		0
温度変化不耐性	0		0		0	8	(5.6)	0		0
感染症および寄生虫症										
爪囲炎	1	(0.7)	0		0	8	(5.6)	1	(0.7)	0
臨床検査										
ALT 増加	15	(9.8)	3	(2.0)	0	10	(7.0)	1	(0.7)	0
AST 増加	17	(11.1)	2	(1.3)	0	7	(4.9)	1	(0.7)	0
血中 ALP 増加	12	(7.8)	1	(0.7)	0	3	(2.1)	0		0
好中球数減少	1	(0.7)	0		0	33	(23.1)	24	(16.8)	0
血小板数減少	2	(1.3)	0		0	9	(6.3)	1	(0.7)	0
体重減少	3	(2.0)	0		0	8	(5.6)	0		0
白血球数減少	1	(0.7)	0		0	17	(11.9)	6	(4.2)	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	12	(7.8)	0		0	49	(34.3)	3	(2.1)	0
低カリウム血症	3	(2.0)	1	(0.7)	0	8	(5.6)	4	(2.8)	0
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	16	(10.5)	0		0	2	(1.4)	0		0
神経系障害										
浮動性めまい	4	(2.6)	0		0	15	(10.5)	0		0
味覚不全	2	(1.3)	0		0	13	(9.1)	0		0
末梢性ニューロパチー	1	(0.7)	0		0	25	(17.5)	1	(0.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0		0		0	29	(20.3)	3	(2.1)	0
腎および尿路障害										
蛋白尿	2	(1.3)	0		0	10	(7.0)	2	(1.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
鼻出血	0		0		0	20	(14.0)	0		0

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.22.1）	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		Grade 5
皮膚および皮下組織障害										
脱毛症	5	(3.3)	0		0	28	(19.6)	0		0
皮膚乾燥	7	(4.6)	0		0	10	(7.0)	0		0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0		0		0	25	(17.5)	1	(0.7)	0
そう痒症	21	(13.7)	0		0	7	(4.9)	1	(0.7)	0
発疹	17	(11.1)	1	(0.7)	0	11	(7.7)	1	(0.7)	0
血管障害										
高血圧	1	(0.7)	1	(0.7)	0	9	(6.3)	6	(4.2)	0

なお、間質性肺疾患 5 例（3.3%）、大腸炎・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、膵炎、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）及び血球貪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「$C_{avg,ss}$」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 で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度（以下「$C_{max,ss}$」という。）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、複数の癌腫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 （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（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実態下における結腸・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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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。

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）

• 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

• 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の体制について

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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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。

- 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

なお、MSI-High に関する本剤のコンパニオン診断薬として、MSI 検査キット（FALCO）、FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル、Guardant360 CDx がん遺伝子パネル、ベンタナ OptiView PMS2（A16-4）、ベンタナ OptiView MSH2（G219-1129）、ベンタナ OptiView MSH6（SP93）及びベンタナ OptiView MLH1（M1）が承認されている（いずれも販売名）。

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（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- 結核の感染又は既往を有する患者

[注5] MSI-High を有する固形癌患者の一部はリンチ症候群であることが報告されている（Latham Alicia et al.: J Clin Oncol. 2018; JCO1800283）

- ECOG Performance Status 3-4 (注6) の患者

(注6)) 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。
- 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-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

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）

～腎細胞癌～

令和元年１２月（令和４年９月改訂）

厚生労働省

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 P15
5. 投与対象となる患者 P17
6. 投与に際して留意すべき事項 P19

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医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 腎細胞癌における術後補助療法
対象となる用法及び用量	＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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。 ＜腎細胞癌における術後補助療法＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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。投与期間は 12 カ月間までとする。
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制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 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、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

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び腎細胞癌における術後補助療法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-426 試験）

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性[*1]の淡明細胞型腎細胞癌患者 861 例（日本人 94 例を含む）を対象に、スニチニブリンゴ酸塩（以下「スニチニブ」という。）[*2]を対照として、本剤とアキシチニブとの併用投与（以下「本剤/アキシチニブ」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。）及び無増悪生存期間（以下「PFS」という。）とされ、本剤/アキシチニブは、スニチニブと比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表 1、図 1 及び図 2）。

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

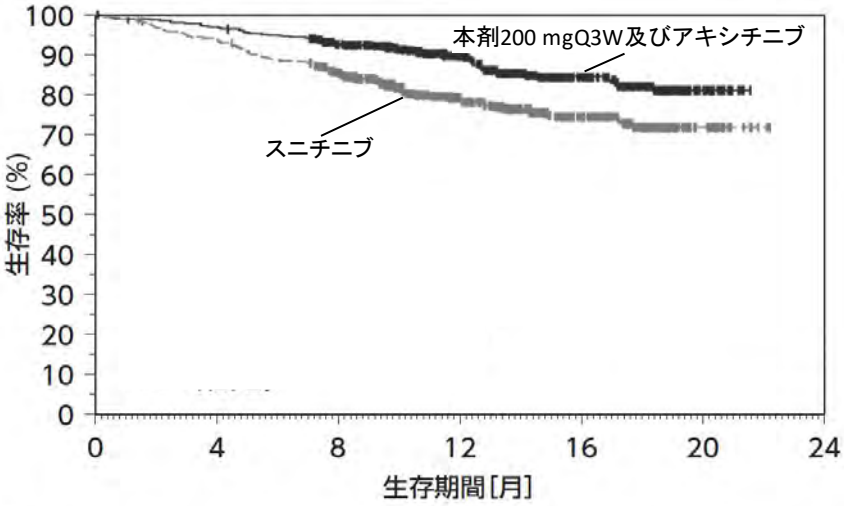
*2：50 mg 1 日 1 回 4 週間投与後 2 週間休薬

*3：本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）で静脈内投与し、アキシチニブを 5 mg 1 日 2 回（以下「BID」という。）経口投与した。アキシチニブの投与量は、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 を超えるアキシ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。アキシチニブは、副作用の症状、重症度等に応じて休薬又は減量（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）

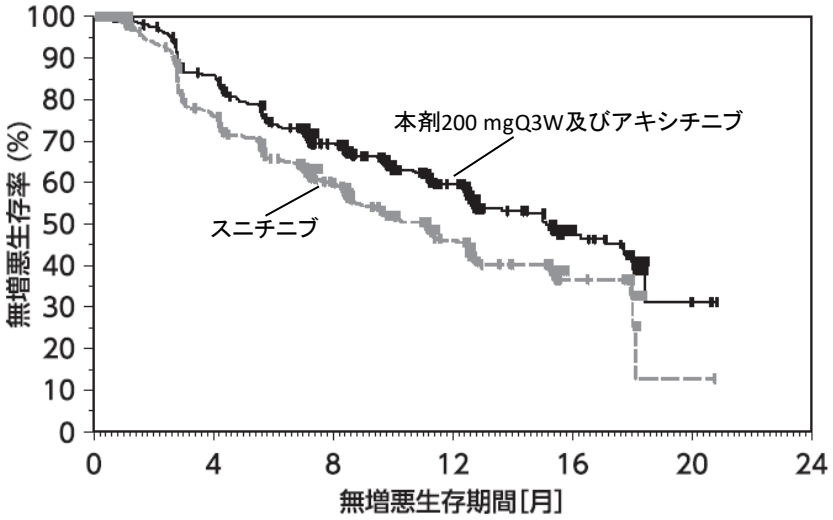
		本剤/アキシチニブ群 （432例）	スニチニブ群 （429例）
OS[*1]	中央値（月） ［95%CI］	NE ［NE, NE］	NE ［NE, NE］
	ハザード比[*2] ［95%CI］ P 値[*3]	0.53 ［0.38, 0.74］ 0.00005	－
PFS[*1, *4]	中央値（月） ［95%CI］	15.1 ［12.6, 17.7］	11.0 ［8.7, 12.5］
	ハザード比[*2] ［95%CI］ P 値[*3]	0.69 ［0.56, 0.84］ 0.00012	－

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							
本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	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							
本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	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）

②国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者[*1] 712 例（日本人 73 例を含む）を対象に、スニチニブ[*2] を対照として、本剤とレンバチニブメシル酸塩（以下「レンバチニブ」という。）の併用投与（以下「本剤/レンバチニブ」という。）[*3] の有効性及び安全性が検討された。本剤/レンバチニブは、主要評価項目とされた PFS、副次評価項目の一つとされた OS を、スニチニブと比較して有意に延長した（表 2、図 3 及び図 4）。

*1：腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。

*2：50 mg 1 日 1 回 4 週間投与後 2 週間休薬

*3：本剤 200 mg Q3W で静脈内投与し、レンバチニブを 20 mg 1 日 1 回経口投与した。

表 2　有効性成績（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）

		本剤/レンバチニブ群 （355例）	スニチニブ群 （357例）
PFS[*1, *2]	中央値（月） ［95%CI］	23.9 ［20.8, 27.7］	9.2 ［6.0, 11.0］
	ハザード比[*3] ［95%CI］ P 値[*4]	0.39 ［0.32, 0.49］ <0.0001	－
OS[*5]	中央値（月） ［95%CI］	NE ［33.6, NE］	NE ［NE, NE］
	ハザード比[*3] ［95%CI］ P 値[*4]	0.66 ［0.49, 0.88］ 0.0049	－

CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：RECIST ガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定、*2：2020年8月28日カットオフ、*3：層別 Cox 比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較、*4：層別ログランク検定による P 値（両側）、*5：中間解析時のデータ（2020年8月28日カットオフ）。

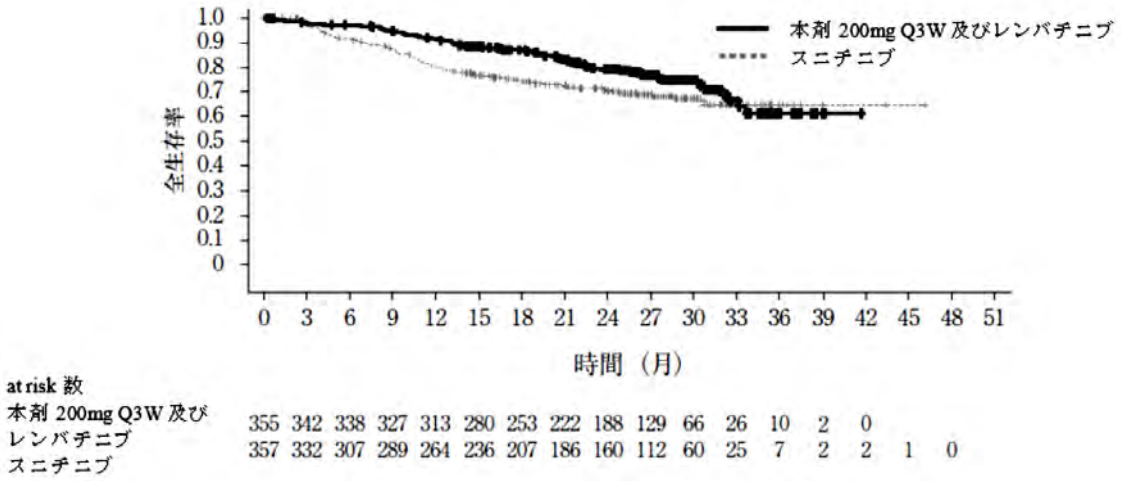


図3　OSのKaplan-Meier曲線（E7080-307／KEYNOTE-581試験）

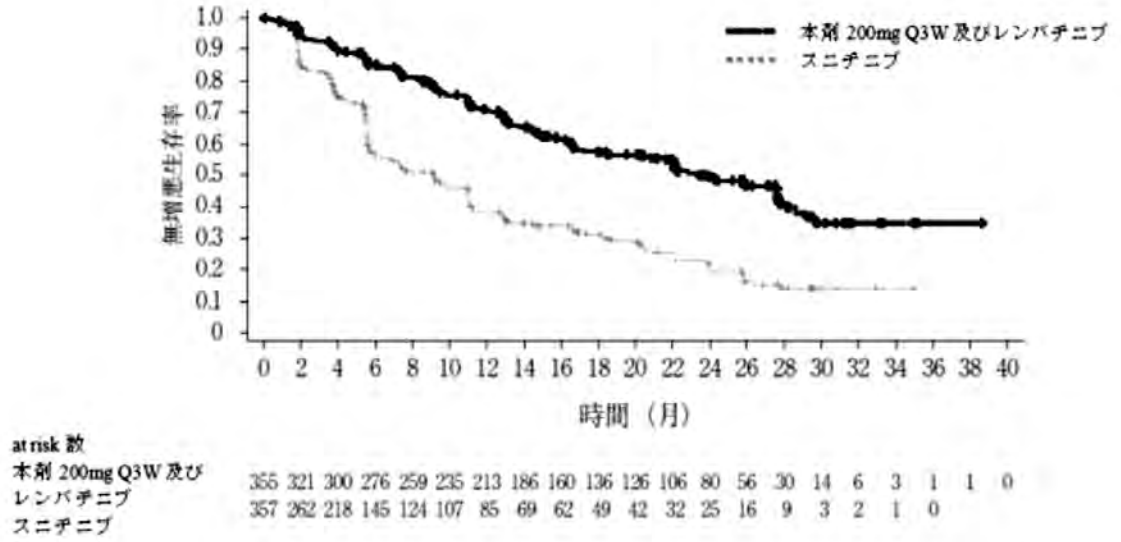


図 4　PFS の Kaplan-Meier 曲線（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）

③国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564 試験）

腎摘除術又は腎部分切除術後の再発リスクが高い*淡明細胞型腎細胞癌患者994例（日本人 59 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。主要評価項目は無病生存期間（以下「DFS」という。）とされ、本剤はプラセボと比較して DFS を有意に延長した（表 3 及び図 5）。

*：以下の（ⅰ）又は（ⅱ）の患者が組み入れられた。

（ⅰ）術後の病理組織学的診断により下記のいずれかに該当する患者（Grade は Fuhrman 分類）

・pT2、Grade 4 又は肉腫様変化を伴う、N0 かつ M0

・pT3/4、Grade 問わず、N0 かつ M0

・pT 問わず、Grade 問わず、N1 かつ M0

（ⅱ）M1 no evidence of disease（M1 NED）であり、原発巣及び遠隔転移巣ともに、腎摘除術時点又は腎摘除術後 1 年以内のいずれかの時点で完全切除可能であった患者

表 3　有効性成績（KEYNOTE-564 試験）

		本剤群 （496例）	プラセボ群 （498例）
DFS*1	中央値（月） ［95% CI］	NE ［NE, NE］	NE ［NE, NE］
	2年 DFS 率（%） ［95% CI］	77.3 ［72.8, 81.1］	68.1 ［63.5, 72.2］
	ハザード比*2 ［95% CI］ P 値*3	0.68 ［0.53, 0.87］ 0.0010	－

CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：中間解析時のデータ：2020 年 12 月 14 日カットオフ（DFS は治験担当医師による評価）、*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：層別ログランク検定

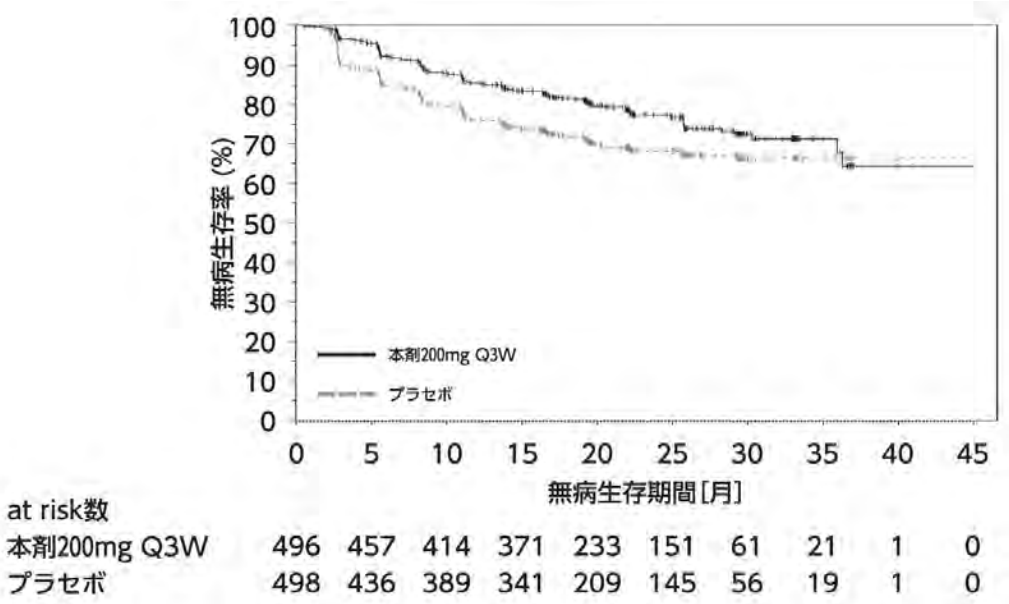


図 5　DFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-564 試験）

【安全性】

①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、治験薬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 4　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）

器官別大分類 （SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.21.0）	例数（%）									
	本剤/アキシチニブ群 429 例					スニチニブ群 425 例				
	全 Grade		Grades 3-4		Grade 5	全 Grade		Grades 3-4		Grade 5
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										
腹痛	23	(5.4)	3	(0.7)	0	16	(3.8)	0		0
便秘	31	(7.2)	0		0	29	(6.8)	0		0
下痢	210	(49.0)	31	(7.2)	0	175	(41.2)	19	(4.5)	0
口内乾燥	17	(4.0)	0		0	22	(5.2)	0		0
消化不良	12	(2.8)	0		0	48	(11.3)	1	(0.2)	0
胃食道逆流性疾患	6	(1.4)	0		0	34	(8.0)	3	(0.7)	0
悪心	91	(21.2)	2	(0.5)	0	111	(26.1)	4	(0.9)	0
口内炎	61	(14.2)	3	(0.7)	0	86	(20.2)	9	(2.1)	0
嘔吐	34	(7.9)	1	(0.2)	0	56	(13.2)	3	(0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	50	(11.7)	6	(1.4)	0	54	(12.7)	12	(2.8)	0
疲労	130	(30.3)	10	(2.3)	0	142	(33.4)	21	(4.9)	0
粘膜の炎症	55	(12.8)	4	(0.9)	0	90	(21.2)	7	(1.6)	0
発熱	16	(3.7)	0		0	24	(5.6)	0		0
臨床検査										
ALT 増加	102	(23.8)	52	(12.1)	0	54	(12.7)	11	(2.6)	0
AST 増加	97	(22.6)	29	(6.8)	0	59	(13.9)	7	(1.6)	0
血中クレアチニン増加	24	(5.6)	0		0	30	(7.1)	1	(0.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	22	(5.1)	0		0	22	(5.2)	0		0
好中球数減少	3	(0.7)	1	(0.2)	0	48	(11.3)	29	(6.8)	0
血小板数減少	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
白血球数減少	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
低リン酸血症	6	(1.4)	2	(0.5)	0	26	(6.1)	11	(2.6)	0
筋骨格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										
味覚異常	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

器官別大分類 （SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.21.0）	例数（%）									
	本剤/アキシチニブ群 429 例					スニチニブ群 425 例				
	全 Grade		Grades 3-4		Grade 5	全 Grade		Grades 3-4		Grade 5
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
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	32	(7.5)	1	(0.2)	0	12	(2.8)	0		0
発声障害	98	(22.8)	1	(0.2)	0	12	(2.8)	0		0
呼吸困難	28	(6.5)	2	(0.5)	0	16	(3.8)	2	(0.5)	0
鼻出血	19	(4.4)	0		0	32	(7.5)	0		0
皮膚および皮下組織障害										
皮膚乾燥	27	(6.3)	1	(0.2)	0	35	(8.2)	0		0
手掌・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
そう痒症	53	(12.4)	1	(0.2)	0	18	(4.2)	0		0
発疹	46	(10.7)	1	(0.2)	0	38	(8.9)	1	(0.2)	0
血管障害										
高血圧	179	(41.7)	91	(21.2)	0	184	(43.3)	78	(18.4)	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 5 例（1.2%）、副腎機能障害 10 例（2.3%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）9 例（2.1%）、筋炎・横紋筋融解症 4 例（0.9%）、重症筋無力症 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（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、膵炎、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、赤芽球癆、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。

②国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307／KEYNOTE-581 試験）

有害事象は本剤/レンバチニブ群 351/352 例（99.7%）及びスニチニブ群 335/340 例（98.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 341/352 例（96.9%）及び 313/340 例（92.1%）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（E7080-307／KEYNOTE-581 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.23.0）	例数（%）											
	本剤/レンバチニブ群 352 例						スニチニブ群 340 例					
	全 Grade		Grades 3-4		Grade 5		全 Grade		Grades 3-4		Grade 5	
全副作用	341	(96.9)	252	(71.6)	4	(1.1)	313	(92.1)	200	(58.8)	0	
血液およびリンパ系障害												
貧血	20	(5.7)	3	(0.9)	0		44	(12.9)	11	(3.2)	0	
白血球減少症	4	(1.1)	0		0		21	(6.2)	7	(2.1)	0	
好中球減少症	8	(2.3)	1	(0.3)	0		42	(12.4)	18	(5.3)	0	
血小板減少症	13	(3.7)	1	(0.3)	0		51	(15.0)	18	(5.3)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	22	(6.3)	0		0		8	(2.4)	0		0	
甲状腺機能低下症	150	(42.6)	4	(1.1)	0		79	(23.2)	0		0	
胃腸障害												
腹痛	39	(11.1)	4	(1.1)	0		12	(3.5)	1	(0.3)	0	
便秘	24	(6.8)	1	(0.3)	0		20	(5.9)	0		0	
下痢	192	(54.5)	29	(8.2)	0		151	(44.4)	15	(4.4)	0	
口内乾燥	28	(8.0)	0		0		10	(2.9)	0		0	
消化不良	26	(7.4)	0		0		42	(12.4)	0		0	
胃食道逆流性疾患	8	(2.3)	0		0		26	(7.6)	0		0	
悪心	94	(26.7)	6	(1.7)	0		94	(27.6)	2	(0.6)	0	
口内炎	113	(32.1)	6	(1.7)	0		127	(37.4)	7	(2.1)	0	
嘔吐	56	(15.9)	5	(1.4)	0		45	(13.2)	3	(0.9)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	71	(20.2)	16	(4.5)	0		54	(15.9)	11	(3.2)	0	
疲労	113	(32.1)	11	(3.1)	0		109	(32.1)	13	(3.8)	0	
末梢性浮腫	17	(4.8)	1	(0.3)	0		17	(5.0)	0		0	
発熱	16	(4.5)	0		0		18	(5.3)	1	(0.3)	0	
臨床検査												
ALT 増加	34	(9.7)	11	(3.1)	0		30	(8.8)	6	(1.8)	0	
アミラーゼ増加	53	(15.1)	26	(7.4)	0		26	(7.6)	9	(2.6)	0	
AST 増加	33	(9.4)	9	(2.6)	0		30	(8.8)	2	(0.6)	0	
血中クレアチニン増加	23	(6.5)	1	(0.3)	1	(0.3)	17	(5.0)	0		0	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	38	(10.8)	0		0		17	(5.0)	0		0	
リパーゼ増加	50	(14.2)	34	(9.7)	0		34	(10.0)	24	(7.1)	0	
好中球数減少	8	(2.3)	6	(1.7)	0		39	(11.5)	19	(5.6)	0	
血小板数減少	20	(5.7)	3	(0.9)	0		57	(16.8)	18	(5.3)	0	
体重減少	70	(19.9)	21	(6.0)	0		19	(5.6)	0		0	
白血球数減少	10	(2.8)	1	(0.3)	0		30	(8.8)	6	(1.8)	0	
代謝および栄養障害												
食欲減退	123	(34.9)	12	(3.4)	0		84	(24.7)	5	(1.5)	0	
高コレステロール血症	18	(5.1)	1	(0.3)	0		2	(0.6)	1	(0.3)	0	
高トリグリセリド血症	30	(8.5)	10	(2.8)	0		23	(6.8)	14	(4.1)	0	
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	60	(17.0)	4	(1.1)	0		22	(6.5)	0		0	
筋肉痛	38	(10.8)	3	(0.9)	0		8	(2.4)	0		0	
神経系障害												

器官別大分類 （SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.23.0）	例数（%）					
	本剤/レンバチニブ群 352 例			スニチニブ群 340 例		
	全 Grade	Grades 3-4	Grade 5	全 Grade	Grades 3-4	Grade 5
味覚不全	38 (10.8)	1 (0.3)	0	88 (25.9)	1 (0.3)	0
頭痛	38 (10.8)	0	0	28 (8.2)	1 (0.3)	0
腎および尿路障害						
蛋白尿	97 (27.6)	26 (7.4)	0	41 (12.1)	10 (2.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	19 (5.4)	0	0	8 (2.4)	0	0
発声障害	87 (24.7)	0	0	9 (2.6)	0	0
呼吸困難	23 (6.5)	4 (1.1)	0	11 (3.2)	1 (0.3)	0
鼻出血	18 (5.1)	0	0	30 (8.8)	0	0
肺臓炎	18 (5.1)	6 (1.7)	1 (0.3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
皮膚乾燥	17 (4.8)	0	0	21 (6.2)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	99 (28.1)	14 (4.0)	0	122 (35.9)	11 (3.2)	0
そう痒症	47 (13.4)	1 (0.3)	0	19 (5.6)	1 (0.3)	0
発疹	77 (21.9)	12 (3.4)	0	37 (10.9)	2 (0.6)	0
斑状丘疹状皮疹	24 (6.8)	4 (1.1)	0	5 (1.5)	0	0
黄色皮膚	0	0	0	31 (9.1)	0	0
血管障害						
高血圧	184 (52.3)	89 (25.3)	0	133 (39.1)	61 (17.9)	0

なお、本剤/レンバチニブ群において間質性肺疾患 19 例（5.4%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 36 例（10.2%）、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）2 例（0.6%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 79 例（22.4%）、甲状腺機能障害 156 例（44.3%）、下垂体機能障害 3 例（0.9%）、副腎機能障害 18 例（5.1%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）8 例（2.3%）、膵炎 8 例（2.3%）、筋炎・横紋筋融解症 3 例（0.9%）、重症筋無力症 1 例（0.3%）、脳炎・髄膜炎 3 例（0.9%）、心筋炎 3 例（0.9%）及び infusion reaction 5 例（1.4%）が認められた。また、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、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、赤芽球癆、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。

③国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-564 試験）

有害事象は本剤群 470/488 例（96.3%）及びプラセボ群 452/496 例（91.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 386/488 例（79.1%）及び 265/496 例（53.4%）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-564 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.23.1）	例数（%）											
	本剤群 488 例						プラセボ群 496 例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	386	(79.1)	92	(18.9)	0		265	(53.4)	6	(1.2)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	50	(10.2)	1	(0.2)	0		0		0		0	
甲状腺機能低下症	86	(17.6)	1	(0.2)	0		13	(2.6)	0		0	
胃腸障害												
下痢	77	(15.8)	8	(1.6)	0		51	(10.3)	0		0	
悪心	39	(8.0)	0		0		23	(4.6)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	28	(5.7)	1	(0.2)	0		23	(4.6)	0		0	
疲労	99	(20.3)	4	(0.8)	0		71	(14.3)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	46	(9.4)	1	(0.2)	0		43	(8.7)	0		0	
筋肉痛	30	(6.1)	1	(0.2)	0		20	(4.0)	0		0	
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	91	(18.6)	1	(0.2)	0		57	(11.5)	0		0	
発疹	73	(15.0)	4	(0.8)	0		36	(7.3)	0		0	

なお、本剤群において間質性肺疾患 11 例（2.3%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 15 例（3.1%）、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 例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）1 例（0.2%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 45 例（9.2%）、甲状腺機能障害 106 例（21.7%）、下垂体機能障害 2 例（0.4%）、副腎機能障害 10 例（2.0%）、1 型糖尿病 9 例（1.8%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）8 例（1.6%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.4%）、重症筋無力症 2 例（0.4%）、脳炎・髄膜炎 2 例（0.4%）、心筋炎 1 例（0.2%）、infusion reaction 7 例（1.4%）及び重篤な血液障害（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）1 例（0.2%）が認められた。また、膵炎、ぶどう膜炎、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 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「$C_{avg,ss}$」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 で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度（以下「$C_{max,ss}$」という。）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、複数の癌腫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 7　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 （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（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

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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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。

表

• 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、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の体制について

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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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 本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。

- アキシチニブ又はレンバチニブとの併用投与：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

② 本剤の単独投与は下記の患者において有効性が示されている。

- 再発リスクの高い腎細胞癌の術後患者

③ 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。

- 術後患者に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- アキシチニブ又はレンバチニブ以外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

- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌における Karnofsky Performance Status 70%未満 (注1) の患者

(注 1) Karnofsky Performance Status（PS）

	Score	定義
正常の活動が可能。特別な看護が必要ない。	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
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欲求によるものである。様々な程度の介助を必要とする。	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	自分に必要なことはできるが、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
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と同等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。	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せまっていない
	20	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要
	10	死期が迫っている
	0	死

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、Al-P、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-426 試験では投与開始から 12 週目、以降は 54 週目まで 6 週ごと、その後 12 週ごと、E7080-307／KEYNOTE-581 試験では投与開始から 8 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。

⑤ 再発リスクの高い腎細胞癌患者における術後補助療法として使用する際には、KEYNOTE-564 試験において、12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考

に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、本剤の投与期間は 12 カ月までとすること。

参考７

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**）

～頭頸部癌～

令和元年１２月（令和４年９月改訂）

厚生労働省

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

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：ペムブロリズマブ（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制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 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、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

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。）及びプラチナ製剤の併用投与（化学療法群）[*2]を対照として、5-FU とプラチナ製剤の併用下で本剤投与（本剤併用投与群）[*3]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：局所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カ月以上経過している場合は、組み入れ可能とされた（ただし、当該治療完了後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/m^2、2回目以降250 mg/m^2）、シスプラチン100 mg/m^{2}又はカルボプラチン AUC 5（mg・min/mL）及び5-FU 1000 mg/m^2/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/m^{2}を1週間間隔で投与した。

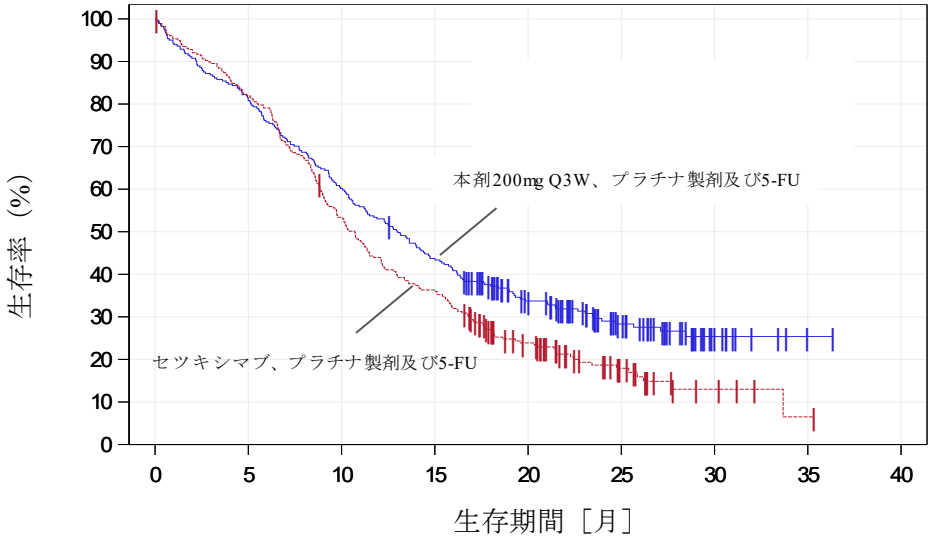
*3：本剤200 mg、シスプラチン100 mg/m^{2}又はカルボプラチン AUC 5（mg・min/mL）及び5-FU 1,000 mg/m^2/day（4日間持続点滴投与）の順に Q3W で最大6コース投与後、本剤200 mg を Q3W で投与した。

*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）
OS[*1]	中央値（月） ［95% CI］	13.0 ［10.9, 14.7］	10.7 ［9.3, 11.7］
	ハザード比[*2] ［95% CI］ P 値[*3]	0.77 ［0.63, 0.93］ 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：層別ログランク検定



at risk数

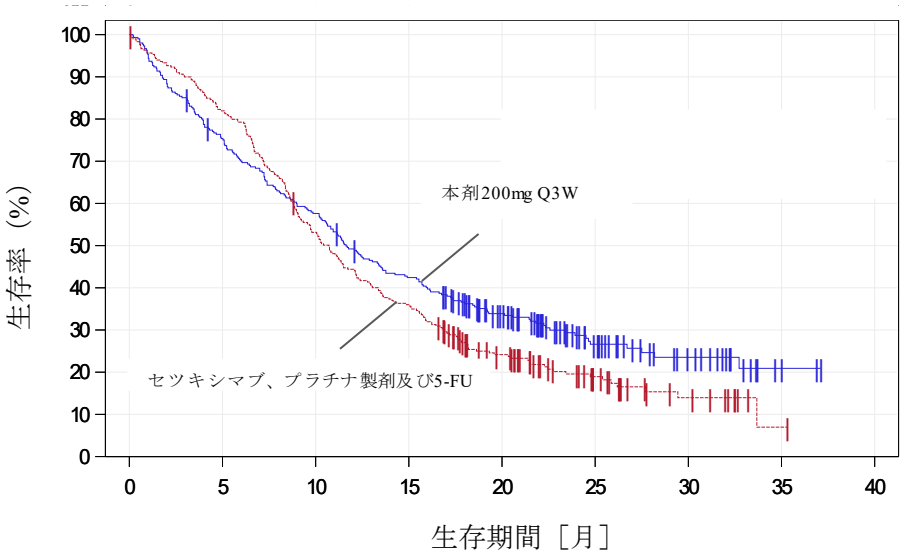
本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU	281	227	169	122	75	40	10	1	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	278	227	147	100	51	20	5	1	0

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）

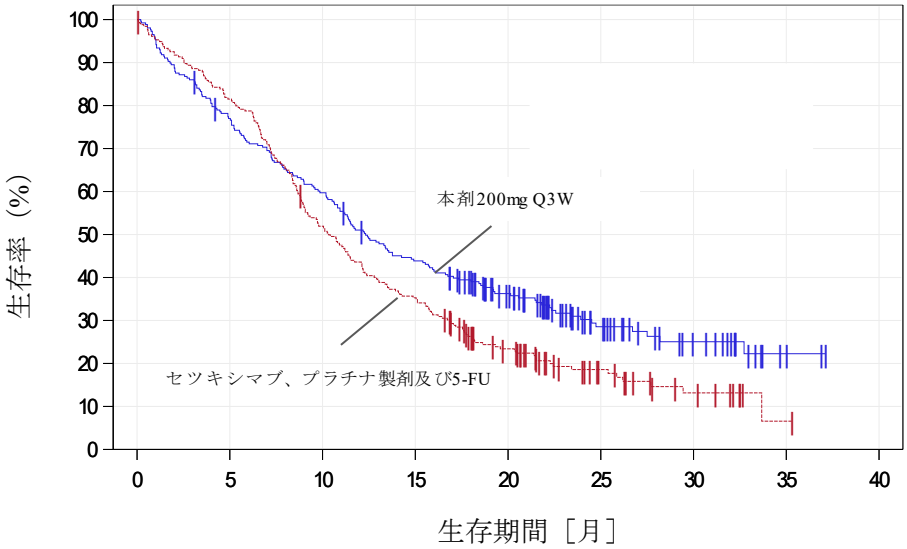
表 2　本剤単独投与の有効性成績（KEYNOTE-048 試験）

			本剤単独投与群	化学療法群
ITT 集団	OS*1	例数	301例	300例
		中央値（月） ［95% CI］	11.6 ［10.5, 13.6］	10.7 ［9.3, 11.7］
		ハザード比*2 ［95% CI］ P 値*3	0.85 ［0.71, 1.03］ 0.00014	－
CPS≧1の患者集団	OS*1	例数	257例	255例
		中央値（月） ［95% CI］	12.3 ［10.8, 14.9］	10.3 ［9.0, 11.5］
		ハザード比*2 ［95% CI］ P 値*4	0.78 ［0.64, 0.96］ 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：層別ログランク検定（非劣性 P 値）、*4：層別ログランク検定（優越性 P 値）



at risk数									
本剤200mg Q3W	301	225	172	125	81	37	18	2	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	300	245	158	107	57	26	10	1	0



at risk数									
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5-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 OS[*1]

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]	0.25
	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［0.57, 1.01］[*2]	
	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

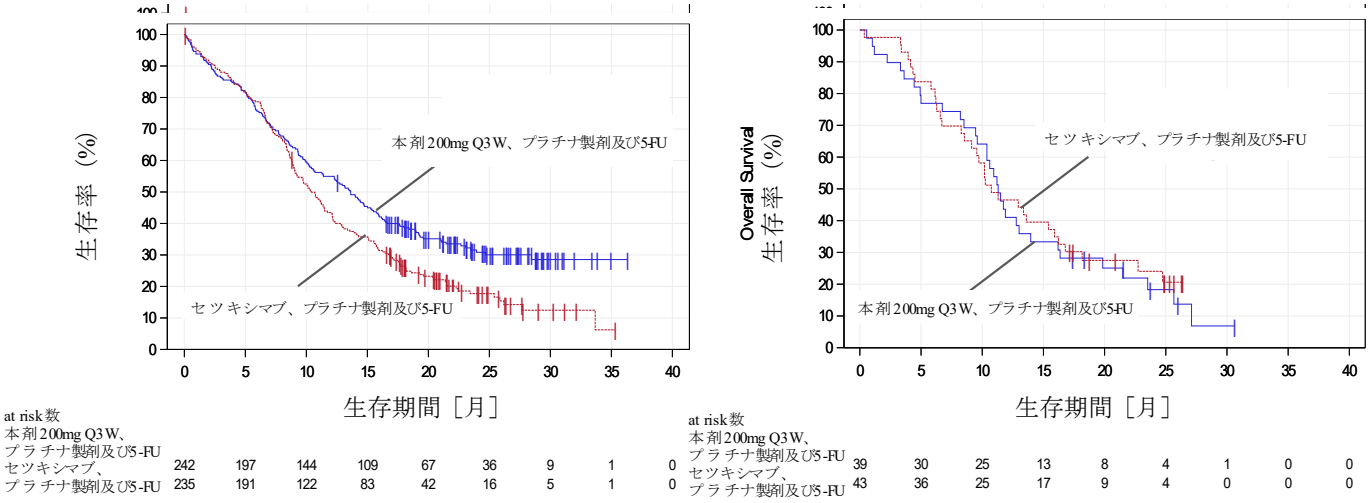


図 3　KEYNOTE-048 試験における本剤併用投与群の CPS 別での OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（左図：CPS≧1 の患者集団、右図：CPS＜１の患者集団）

表 4　KEYNOTE-048 試験における本剤単独投与の CPS 別での OS[*1]

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	本剤単独投与群	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	本剤単独投与群	124	10.8［9.0, 12.6］	0.90［0.68, 1.18］[*2]	
	化学療法群	133	10.1［8.7, 12.1］		
CPS≧20	本剤単独投与群	133	14.9［11.6, 21.5］	0.61［0.45, 0.83］[*3]	
	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：非層別Cox比例ハザードモデル（探索的解析）、*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

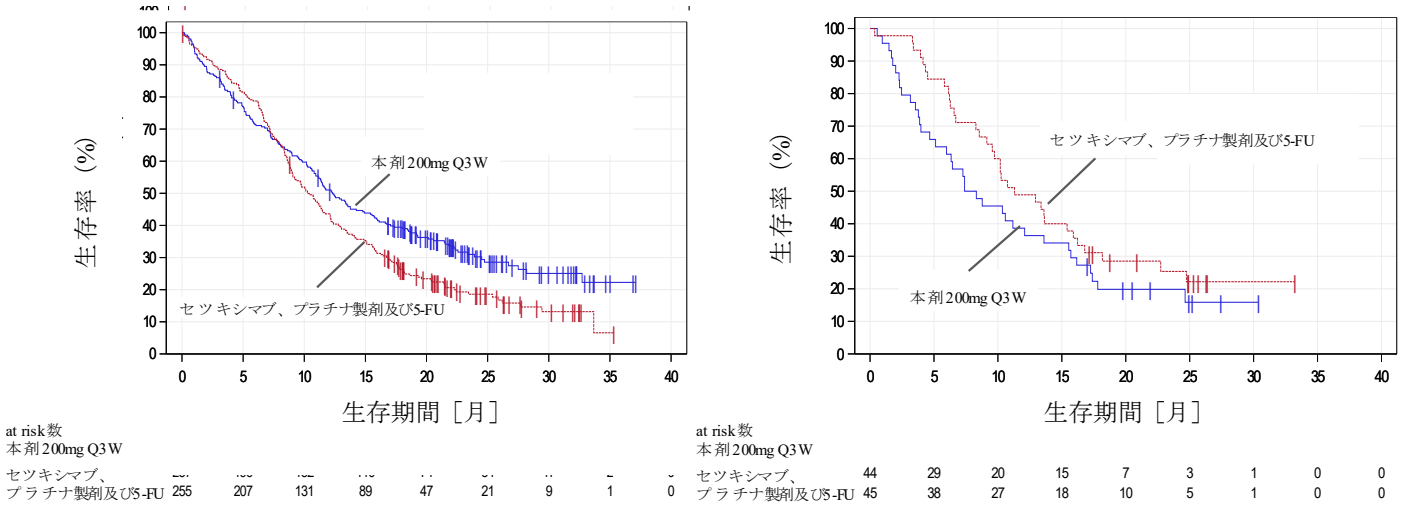


図 4　KEYNOTE-048 試験における本剤単独投与群の CPS 別での OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（左図：CPS≧1 の患者集団、右図：CPS＜１の患者集団）

【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%）、本剤単独投与群 290/300 例（96.7%）及び化学療法群 286/287 例（99.7%）に認められ、治験薬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）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.21.0）	例数（%）																	
	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	
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)
血液およびリンパ系障害																		
貧血	133	(48.2)	52	(18.8)	0		12	(4.0)	2	(0.7)	0		118	(41.1)	42	(14.6)	0	
発熱性好中球減少症	21	(7.6)	21	(7.6)	0		0		0		0		12	(4.2)	12	(4.2)	0	
白血球減少症	34	(12.3)	8	(2.9)	0		2	(0.7)	0		0		38	(13.2)	16	(5.6)	0	
好中球減少症	91	(33.0)	50	(18.1)	0		3	(1.0)	0		0		90	(31.4)	59	(20.6)	0	
血小板減少症	75	(27.2)	24	(8.7)	0		4	(1.3)	1	(0.3)	0		63	(22.0)	24	(8.4)	0	
耳および迷路障害																		
耳鳴	15	(5.4)	0		0		0		0		0		16	(5.6)	0		0	
内分泌障害																		
甲状腺機能低下症	35	(12.7)	0		0		39	(13.0)	0		0		1	(0.3)	0		0	
胃腸障害																		
便秘	28	(10.1)	0		0		9	(3.0)	0		0		31	(10.8)	0		0	
下痢	49	(17.8)	3	(1.1)	0		16	(5.3)	1	(0.3)	0		75	(26.1)	5	(1.7)	0	
悪心	124	(44.9)	15	(5.4)	0		12	(4.0)	0		0		131	(45.6)	16	(5.6)	0	
口内炎	67	(24.3)	22	(8.0)	0		2	(0.7)	0		0		69	(24.0)	10	(3.5)	0	
嘔吐	75	(27.2)	7	(2.5)	0		7	(2.3)	0		0		64	(22.3)	5	(1.7)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態																		
無力症	33	(12.0)	8	(2.9)	0		7	(2.3)	1	(0.3)	0		30	(10.5)	6	(2.1)	0	
疲労	84	(30.4)	19	(6.9)	0		43	(14.3)	3	(1.0)	0		83	(28.9)	11	(3.8)	0	
倦怠感	18	(6.5)	0		0		4	(1.3)	0		0		9	(3.1)	0		0	
粘膜の炎症	77	(27.9)	26	(9.4)	0		8	(2.7)	2	(0.7)	0		76	(26.5)	14	(4.9)	0	
発熱	16	(5.8)	0		0		10	(3.3)	0		0		12	(4.2)	0		0	
感染症および寄生虫症																		
爪囲炎	0		0		0		0		0		0		33	(11.5)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症																		
注入に伴う反応	2	(0.7)	0		0		1	(0.3)	0		0		16	(5.6)	3	(1.0)	0	
臨床検査																		
ALT 増加	10	(3.6)	2	(0.7)	0		7	(2.3)	0		0		15	(5.2)	2	(0.7)	0	
血中クレアチニン増加	30	(10.9)	1	(0.4)	0		2	(0.7)	0		0		15	(5.2)	0		0	
好中球数減少	46	(16.7)	28	(10.1)	0		1	(0.3)	0		0		54	(18.8)	35	(12.2)	0	
血小板数減少	51	(18.5)	14	(5.1)	0		1	(0.3)	0		0		46	(16.0)	9	(3.1)	0	
体重減少	21	(7.6)	2	(0.7)	0		9	(3.0)	1	(0.3)	0		30	(10.5)	1	(0.3)	0	
白血球数減少	36	(13.0)	15	(5.4)	0		2	(0.7)	0		0		43	(15.0)	22	(7.7)	0	
代謝および栄養障害																		
食欲減退	62	(22.5)	12	(4.3)	0		16	(5.3)	1	(0.3)	0		62	(21.6)	8	(2.8)	0	
低カリウム血症	16	(5.8)	8	(2.9)	0		4	(1.3)	1	(0.3)	0		36	(12.5)	11	(3.8)	0	
低マグネシウム血症	29	(10.5)	4	(1.4)	0		3	(1.0)	0		0		95	(33.1)	11	(3.8)	0	
低ナトリウム血症	23	(8.3)	10	(3.6)	0		9	(3.0)	6	(2.0)	0		20	(7.0)	9	(3.1)	0	
低リン酸血症	6	(2.2)	2	(0.7)	0		1	(0.3)	0		0		19	(6.6)	5	(1.7)	0	
神経系障害																		
味覚異常	16	(5.8)	0		0		6	(2.0)	0		0		15	(5.2)	0		0	
末梢性感覚ニューロパチー	15	(5.4)	3	(1.1)	0		1	(0.3)	0		0		6	(2.1)	2	(0.7)	0	

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.21.0）	例数（%）								
	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									
急性腎障害	15 (5.4)	4 (1.4)	0	4 (1.3)	1 (0.3)	0	6 (2.1)	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害									
ざ瘡様皮膚炎	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
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.4)	0	0	1 (0.3)	0	0	20 (7.0)	2 (0.7)	0
そう痒症	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
皮膚亀裂	2 (0.7)	0	0	0	0	0	36 (12.5)	0	0

なお、本剤併用投与群において間質性肺疾患 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（尿細管間質性腎炎等）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（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、副腎機能障害、1 型糖尿病、膵炎、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、赤芽球癆、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。

本剤単独投与群において間質性肺疾患 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（皮膚粘膜眼症候群、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（尿細管間質性腎炎等）5 例（1.7%）、脳炎・髄膜炎 1 例（0.3%）、ぶどう膜炎 1 例（0.3%）、膵炎 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、赤芽球癆、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 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「$C_{avg,ss}$」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 で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度（以下「$C_{max,ss}$」という。）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、複数の癌腫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）	$C_{max,ss}$（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 （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（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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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。

表

• 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おり、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おり、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。 なお、本剤による治療においては副作用等の全身的管理を要するため、患者の治療に当たる歯科医師は上の表のいずれかに示す条件を満たす医師（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）との緊密な連携のもとに診療すること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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 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Ⅲ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「ダコ」（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。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 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。
- 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。

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

検査で効果の確認を行うこと。

参考８

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**）

～食道癌～

令和２年８月（令和４年９月改訂）
厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 本剤の特徴、作用機序 P4
3. 臨床成績 P5
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

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医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	根治切除不能な進行・再発の食道癌
対象となる用法及び用量	フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回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。がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本薬を単独投与することもできる。
製造販売業者	MSD 株式会社

（参考）

フルオロウラシルの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
頭頸部癌、食道癌

用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m^2（体表面積）までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。
なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

シスプラチンの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：食道癌

用法及び用量：食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。

A法：シスプラチンとして15～20mg/m^2（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
B法：シスプラチンとして50～70mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
なお、疾患、症状により適宜増減する。

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3．臨床成績」の項　P5～）参照

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制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 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、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

①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及び②化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道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-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、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*≧10）集団、（ii）扁平上皮癌集団及び（iii）ITT 集団における OS の結果は表 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）を総腫瘍細胞数で除し、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［95%CI］（カ月）	ハザード比［95%CI］	p 値（片側）
CPS≧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］*1	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≧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≧10）かつ扁平上皮癌の患者、探索的な解析結果）

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

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

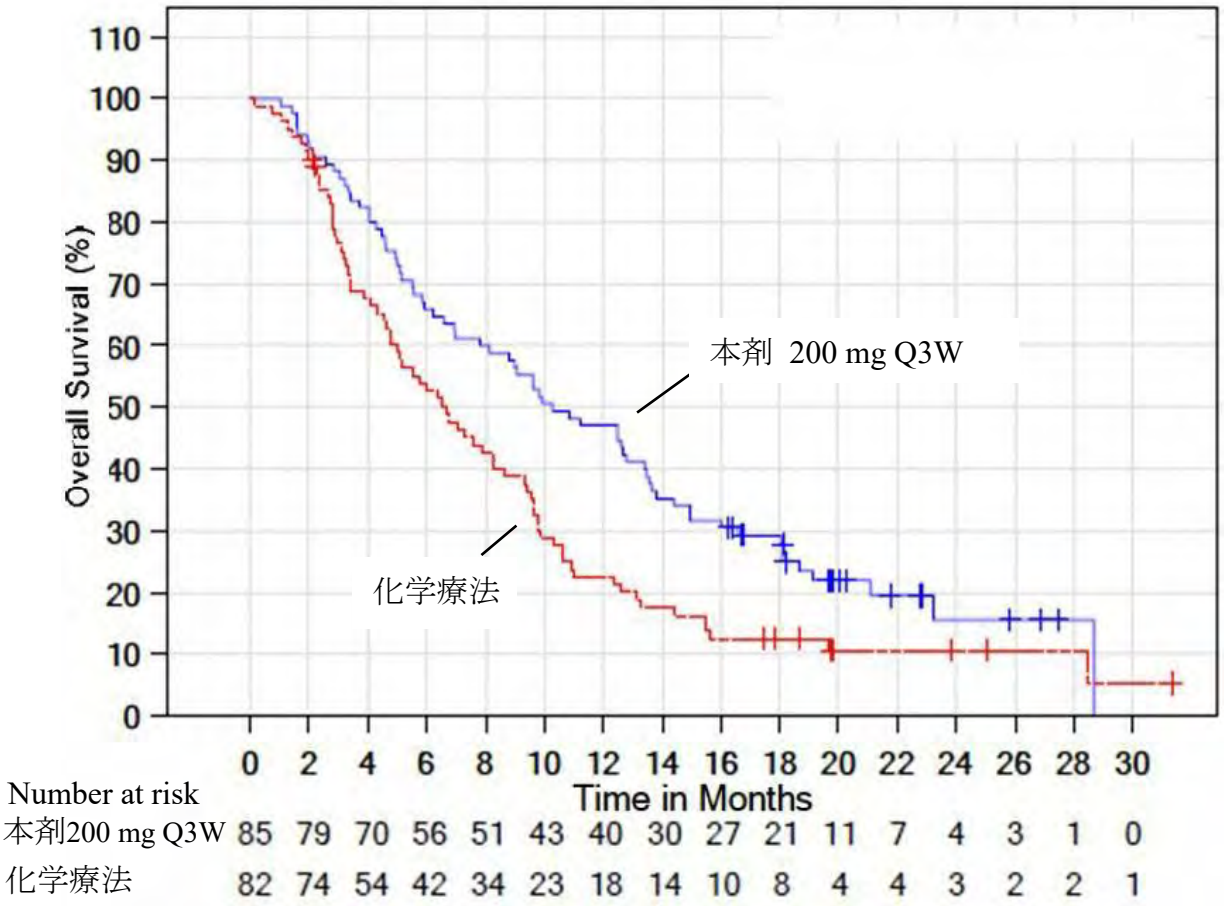


図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-181 試験）
（PD-L1 陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者、探索的な解析結果）

②国際共同第III相試験（KEYNOTE-590試験）

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者[*1]749例（日本人141例を含む）を対象に、本剤、5-フルオロウラシル（以下「5-FU」という。）及びシスプラチン併用療法[*2]の有効性及び安全性が、プラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法[*3]を対照として検討された。シスプラチンの投与は最大6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と5-FU及びシスプラチンの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目はOS及び無増悪生存期間（以下「PFS」という。）とされ、本剤、5-FU及びシスプラチン併用療法群（以下「本剤群」という。）はプラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法群（以下「プラセボ群」という。）と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表3、図2及び図3）。

*1：食道の扁平上皮癌及び腺癌患者並びに食道胃接合部（Siewert分類type I）の腺癌患者が対象とされた。

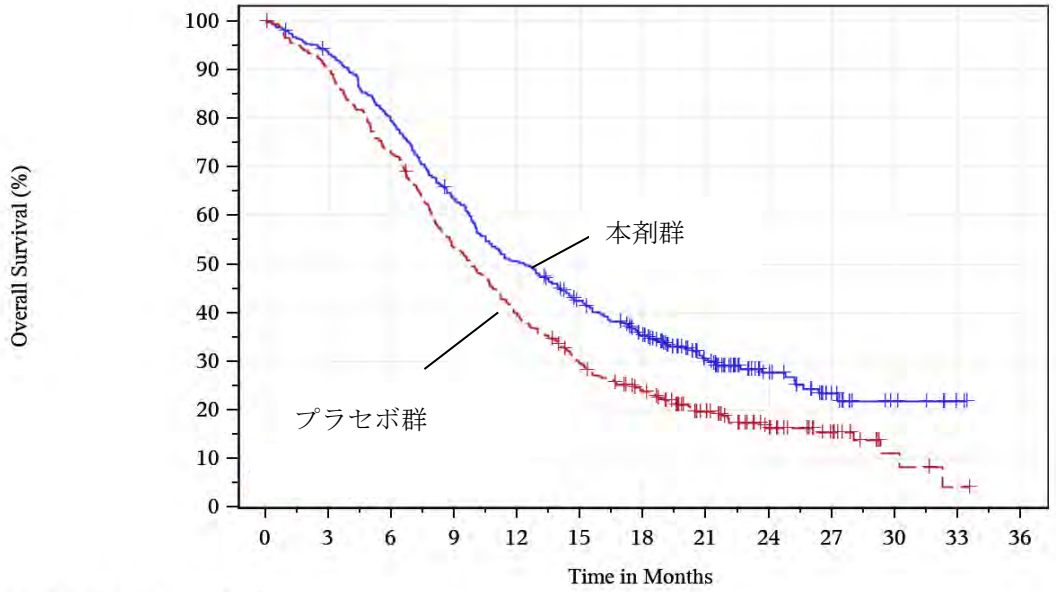
*2：本剤200 mg、シスプラチン80 mg/m^{2}及び5-FU 800 mg/m^2/day（5日間持続点滴投与）の順にQ3Wで6コース投与後、本剤200 mg及び5-FU 800 mg/m^2/day（5日間持続点滴投与）をQ3Wで投与された。

*3：プラセボ、シスプラチン80 mg/m^{2}及び5-FU 800 mg/m^2/day（5日間持続点滴投与）の順にQ3Wで6コース投与後、プラセボ及び5-FU 800 mg/m^2/day（5日間持続点滴投与）をQ3Wで投与された。

表3　有効性成績（KEYNOTE-590 試験）

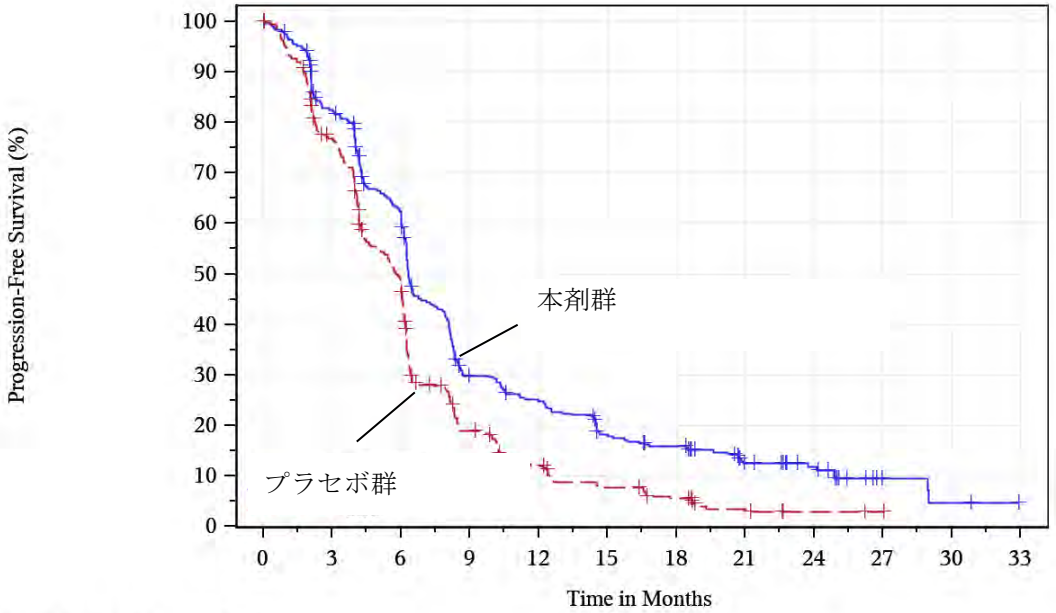
		本剤群 （373例）	プラセボ群 （376例）
OS[*1]	中央値（月） ［95%CI］	12.4 ［10.5, 14.0］	9.8 ［8.8, 10.8］
	ハザード比[*2] ［95%CI］ P 値[*3]	0.73 ［0.62, 0.86］ <0.0001	－
PFS[*1]	中央値（月） ［95%CI］	6.3 ［6.2, 6.9］	5.8 ［5.0, 6.0］
	ハザード比[*2] ［95%CI］ P 値[*3]	0.65 ［0.55, 0.76］ <0.0001	－

CI：信頼区間、*1：2020年7月2日カットオフ（PFSはRECIST 1.1を用いた治験担当医師による評価）、*2：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較、*3：層別ログランク検定



Number at risk													
本剤群	373	348	295	235	187	151	118	68	36	17	7	2	0
プラセボ群	376	338	274	200	147	108	82	51	28	15	4	1	0

図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-590試験、2020年7月2日カットオフ）



Number at risk												
本剤群	373	289	210	96	79	55	45	25	17	4	2	0
プラセボ群	376	278	172	62	36	22	14	6	2	1	0	0

図3 RECIST 1.1を用いた治験担当医師の評価に基づくPFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-590試験、2020年7月2日カットオフ）

【安全性】

①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、有害事象は本剤群 81/85 例（95.3%）、化学療法群 78/82 例（95.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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 4 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）	例数（%）											
	本剤群 85 例						化学療法群 82 例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	55	(64.7)	19	(22.4)	1	(1.2)	67	(81.7)	32	(39.0)	2	(2.4)
血液およびリンパ系障害												
貧血	4	(4.7)	2	(2.4)		0	22	(26.8)	7	(8.5)		0
発熱性好中球減少症		0		0		0	8	(9.8)	8	(9.8)		0
好中球減少症		0		0		0	6	(7.3)	5	(6.1)		0
内分泌障害												
甲状腺機能低下症	7	(8.2)		0		0	0			0		0
胃腸障害												
下痢	4	(4.7)		0		0	13	(15.9)		0		0
悪心	5	(5.9)		0		0	17	(20.7)	1	(1.2)		0
口内炎	3	(3.5)		0		0	11	(13.4)		0		0
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	5	(5.9)		0		0	9	(11.0)	1	(1.2)		0
疲労	10	(11.8)		0		0	16	(19.5)		0		0
倦怠感	7	(8.2)		0		0	5	(6.1)		0		0
発熱	5	(5.9)		0		0	9	(11.0)		0		0
臨床検査												
好中球数減少	1	(1.2)	1	(1.2)		0	17	(20.7)	7	(8.5)	0	
白血球数減少		0		0		0	22	(26.8)	10	(12.2)	0	
代謝および栄養障害												
食欲減退	10	(11.8)	1	(1.2)		0	16	(19.5)		0		0
筋骨格系および結合組織障害												
筋肉痛		0		0		0	8	(9.8)		0		0
神経系障害												
味覚異常		0		0		0	6	(7.3)		0		0
末梢性ニューロパチー	1	(1.2)		0		0	5	(6.1)	1	(1.2)		0
末梢性感覚ニューロパチー		0		0		0	22	(26.8)	1	(1.2)		0
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
肺臓炎	7	(8.2)		0	1	(1.2)	0			0		0
皮膚および皮下組織障害												
脱毛症	1	(1.2)		0		0	28	(34.1)		0		0
発疹	4	(4.7)		0		0	6	(7.3)		0		0
斑状丘疹状皮疹	2	(2.4)		0		0	6	(7.3)		0		0

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（尿細管間質性腎炎等）、膵炎、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、赤芽球癆、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。

②国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590試験）

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者において、有害事象は本剤群370/370例（100.0%）、プラセボ群368/370例（99.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ364/370例（98.4%）及び360/370例（97.3%）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-590 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.23.0）	例数（%）											
	本剤群 370 例						プラセボ群 370 例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	364	(98.4)	261	(70.5)	9	(2.4)	360	(97.3)	248	(67.0)	5	(1.4)
血液およびリンパ系障害												
貧血	143	(38.6)	46	(12.4)	0		162	(43.8)	54	(14.6)	0	
白血球減少症	24	(6.5)	6	(1.6)	0		28	(7.6)	11	(3.0)	0	
好中球減少症	96	(25.9)	53	(14.3)	0		88	(23.8)	60	(16.2)	0	
血小板減少症	25	(6.8)	5	(1.4)	0		33	(8.9)	10	(2.7)	0	
耳および迷路障害												
耳鳴	33	(8.9)	2	(0.5)	0		25	(6.8)	0		0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	19	(5.1)	0		0		2	(0.5)	0		0	
甲状腺機能低下症	38	(10.3)	0		0		22	(5.9)	0		0	
胃腸障害												
便秘	50	(13.5)	0		0		63	(17.0)	0		0	
下痢	97	(26.2)	11	(3.0)	1	(0.3)	85	(23.0)	7	(1.9)	0	
悪心	233	(63.0)	26	(7.0)	0		220	(59.5)	24	(6.5)	0	
口内炎	96	(25.9)	21	(5.7)	0		93	(25.1)	14	(3.8)	0	
嘔吐	110	(29.7)	23	(6.2)	0		99	(26.8)	18	(4.9)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	45	(12.2)	12	(3.2)	0		35	(9.5)	4	(1.1)	0	
疲労	135	(36.5)	23	(6.2)	0		107	(28.9)	20	(5.4)	0	
倦怠感	43	(11.6)	2	(0.5)	0		39	(10.5)	4	(1.1)	0	
粘膜の炎症	59	(15.9)	12	(3.2)	0		65	(17.6)	13	(3.5)	0	

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.23.0）	例数（%）					
	本剤群 370 例			プラセボ群 370 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
臨床検査						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (4.9)	3 (0.8)	0	19 (5.1)	2 (0.5)	0
血中クレアチニン増加	67 (18.1)	5 (1.4)	0	70 (18.9)	1 (0.3)	0
リンパ球数減少	21 (5.7)	7 (1.9)	0	20 (5.4)	5 (1.4)	0
好中球数減少	135 (36.5)	84 (22.7)	0	109 (29.5)	62 (16.8)	0
血小板数減少	61 (16.5)	7 (1.9)	0	56 (15.1)	17 (4.6)	0
体重減少	43 (11.6)	4 (1.1)	0	47 (12.7)	8 (2.2)	0
白血球数減少	89 (24.1)	32 (8.6)	0	69 (18.6)	18 (4.9)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	145 (39.2)	13 (3.5)	0	119 (32.2)	16 (4.3)	0
脱水	20 (5.4)	8 (2.2)	0	16 (4.3)	8 (2.2)	0
低カリウム血症	34 (9.2)	17 (4.6)	0	41 (11.1)	19 (5.1)	0
低マグネシウム血症	21 (5.7)	2 (0.5)	0	14 (3.8)	3 (0.8)	0
低ナトリウム血症	32 (8.6)	20 (5.4)	0	40 (10.8)	20 (5.4)	0
神経系障害						
味覚不全	34 (9.2)	0	0	32 (8.6)	0	0
末梢性ニューロパチー	32 (8.6)	1 (0.3)	0	32 (8.6)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	34 (9.2)	1 (0.3)	0	29 (7.8)	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
しゃっくり	40 (10.8)	0	0	33 (8.9)	0	0
肺臓炎	20 (5.4)	6 (1.6)	1 (0.3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	51 (13.8)	0	0	39 (10.5)	0	0
そう痒症	23 (6.2)	1 (0.3)	0	8 (2.2)	0	0
発疹	29 (7.8)	0	0	18 (4.9)	1 (0.3)	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 22 例（5.9%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 20 例（5.4%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 45 例（12.2%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等、糸球体腎炎等）18 例（4.9%）、下垂体機能障害 3 例（0.8%）、甲状腺機能障害 50 例（13.5%）、副腎機能障害 4 例（1.1%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、筋炎・横紋筋融解症 1 例（0.3%）、膵炎 2 例（0.5%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）32 例（8.6%）及びinfusion reaction 6 例（1.6%）が認められた。また、ぶどう膜炎、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）、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、赤芽球癆、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 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「$C_{avg,ss}$」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 で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度（以下「$C_{max,ss}$」という。）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、複数の癌腫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)	$C_{max,ss}$ (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 (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（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、外来腫瘍化学療法診療料１又は外来腫瘍化学療法診療料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。

表

• 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、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の体制について

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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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 下記に該当する患者において、本剤の有効性が検証されている。

- がん化学療法後に増悪した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（本剤単独投与）

  *：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。

- 化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者（本剤、5-FU及びシスプラチンの併用投与）

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

【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。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。
- 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、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。

参考９

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**）

～乳癌～

令和３年８月（令和４年９月改訂）

厚生労働省

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

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：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果	：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 ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法
対象となる用法及び用量	：PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の切除不能又は再発乳癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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。 ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 8 回まで、術後薬物療法は 9 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。
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制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 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、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

PD-L1 陽性のホルモン受容体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及びホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法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-355 試験パート 2）

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受容体陰性かつ 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]（ゲムシタビン塩酸塩（以下「ゲムシタビン」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[*3]≧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［ゲムシタビン 1,000 mg/m^2 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/m^2（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/m^2（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［ゲムシタビン 1,000 mg/m^2 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/m^2（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/m^2（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）

		本剤＋化学療法 （220 例）	プラセボ＋化学療法 （103 例）
PFS[*1]	中央値［月］ （95%CI）	9.7 （7.6, 11.3）	5.6 （5.3, 7.5）
	ハザード比[*2] （95%CI） P 値[*3]	0.65 （0.49, 0.86） 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

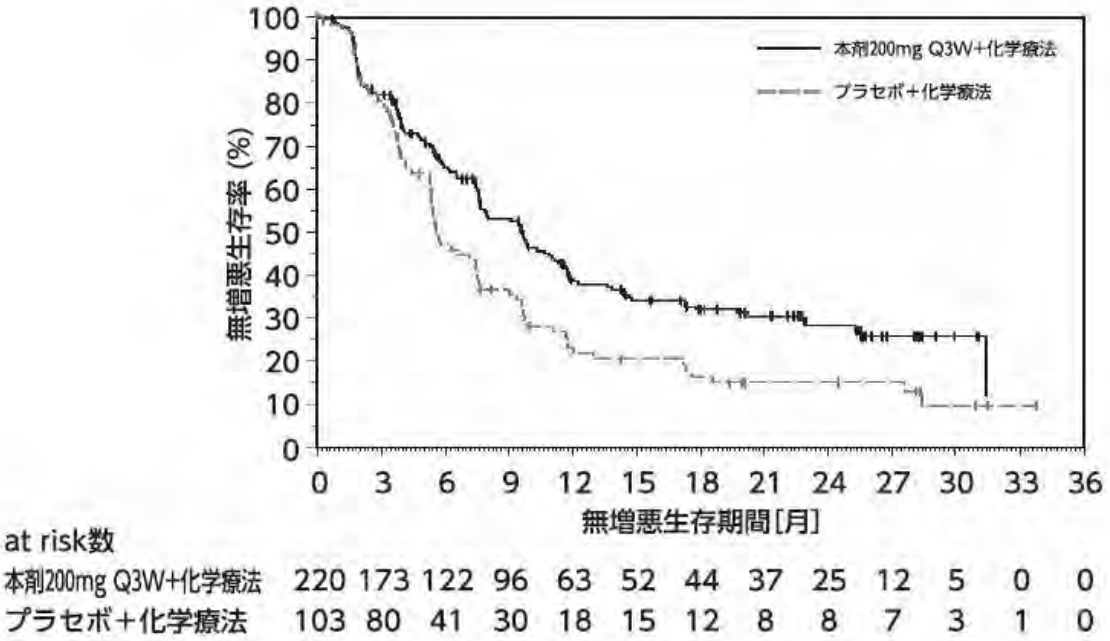


図 1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-355 試験、PD-L1 陽性（CPS≧10）の患者）

② 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-522 試験）

ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスク[*1]の周術期の乳癌患者 1,174 例（日本人 76 例を含む）を対象に、術前薬物療法としての本剤と化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としての本剤単独療法の有効性及び安全性が、術前薬物療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としてのプラセボ投与を対照として検討された[*2]。主要評価項目の一つは無イベント生存期間（以下「EFS」という。）とされ、本剤群はプラセボ群と比較して EFS を有意に延長した（表 2 及び図 2）。

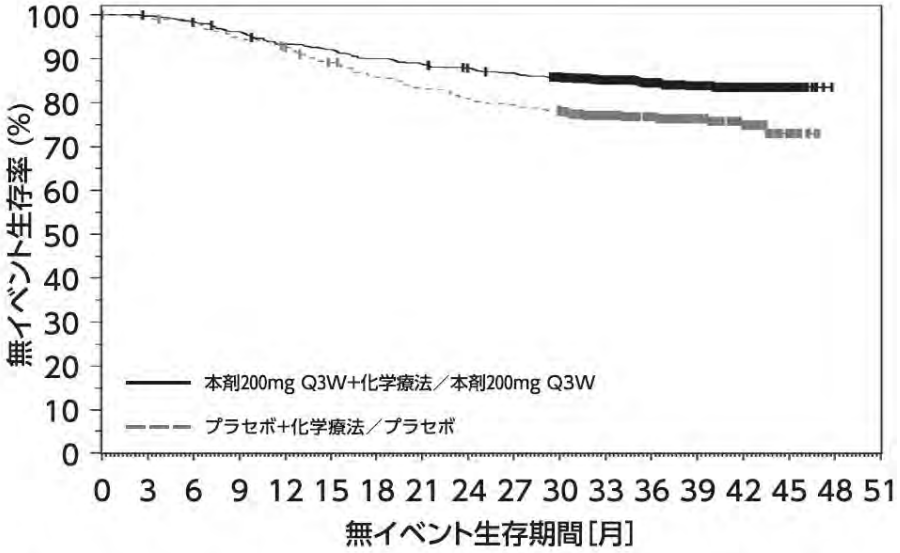
*1：術前薬物療法施行前の時点において、画像診断又は臨床診断により TNM 分類で T1c かつ N1～2、又は T2～4 かつ N0～2 に該当する遠隔転移を有しない患者が対象とされた。なお、TNM 分類について、治験実施計画書第 1 版では American Joint Committee on Cancer（以下、「AJCC」という。）第 7 版が、治験実施計画書改訂第 2 版以降は AJCC 第 8 版が用いられた。

*2：用法・用量は、術前にカルボプラチン及びパクリタキセル 4 サイクルとの併用で本剤 200 mg 又はプラセボを Q3W で 4 回静脈内投与後、ドキソルビシン塩酸塩又はエピルビシン塩酸塩+シクロホスファミド水和物（以下、「AC 又は EC」という。）4 サイクルとの併用で本剤 200 mg 又はプラセボを Q3W で 4 回静脈内投与、及び術後に本剤 200 mg 又はプラセボを Q3W で 9 回静脈内投与された。

表 2　有効性成績（KEYNOTE-522 試験）

		本剤群 （784例）	プラセボ群 （390例）
EFS[*1]	3年 EFS 率（%） （95%CI）	84.5 （81.7, 86.9）	76.8 （72.2, 80.7）
	ハザード比[*2] （95%CI） P値[*3]	0.63 （0.48, 0.82） 0.00031	－

CI：信頼区間、*1：2021 年 3 月 23 日データカットオフ、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較、*3：層別ログランク検定、有意水準（片側）0.00516941



at risk数																	
本剤200mg Q3W+化学療法／本剤200mg Q3W	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
プラセボ+化学療法／プラセボ	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

図 2　EFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-522 試験）

【安全性】

①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、治験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 3　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）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.22.1）	例数（%）										
	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
全副作用	212	(96.8)	155	(70.8)	2	(0.9)	97	(94.2)	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
白血球減少症	41	(18.7)	25	(11.4)	0		22	(21.4)	11	(10.7)	0
好中球減少症	87	(39.7)	68	(31.1)	0		40	(38.8)	31	(30.1)	0
血小板減少症	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・全身障害および投与部位の状態											
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
倦怠感	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
好中球数減少	52	(23.7)	41	(18.7)	0		20	(19.4)	15	(14.6)	0
血小板数減少	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
白血球数減少	39	(17.8)	21	(9.6)	0		20	(19.4)	13	(12.6)	0
代謝および栄養障害											
食欲減退	40	(18.3)	1	(0.5)	0		10	(9.7)	0		0

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.22.1）	例数（%）									
	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
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	25	(11.4)	4	(1.8)	0	9	(8.7)	1	(1.0)	0
筋肉痛	15	(6.8)	0		0	9	(8.7)	1	(1.0)	0
神経系障害										
味覚不全	21	(9.6)	0		0	1	(1.0)	0		0
頭痛	18	(8.2)	1	(0.5)	0	8	(7.8)	0		0
末梢性ニューロパチー	25	(11.4)	2	(0.9)	0	17	(16.5)	1	(1.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	17	(7.8)	2	(0.9)	0	2	(1.9)	0		0
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	14	(6.4)	0		0	1	(1.0)	0		0
皮膚および皮下組織障害										
脱毛症	76	(34.7)	2	(0.9)	0	37	(35.9)	2	(1.9)	0
そう痒症	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疾患 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%）、膵炎 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（中毒性表皮壊死融解症、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、赤芽球癆、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。

② 国際共同第III相試験（KEYNOTE-522 試験）

安全性解析対象例 783 例において、有害事象は本剤群 777/783 例（99.2%）、プラセボ群 389/389 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 774/783 例（98.9%）及び 388/389 例（99.7%）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 4　いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（KEYNOTE-522 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.24.0）	例数（%）											
	本剤群 783 例						プラセボ群 389 例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	774	(98.9)	604	(77.1)	4	(0.5)	388	(99.7)	285	(73.3)	1	(0.3)
血液およびリンパ系障害												
貧血	429	(54.8)	141	(18.0)	0		215	(55.3)	58	(14.9)	0	
発熱性好中球減少症	144	(18.4)	139	(17.8)	0		65	(16.7)	62	(15.9)	0	
白血球減少症	87	(11.1)	33	(4.2)	0		49	(12.6)	16	(4.1)	0	
好中球減少症	367	(46.9)	270	(34.5)	0		185	(47.6)	130	(33.4)	0	
血小板減少症	104	(13.3)	21	(2.7)	0		65	(16.7)	11	(2.8)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能低下症	105	(13.4)	4	(0.5)	0		19	(4.9)	0		0	
胃腸障害												
腹痛	65	(8.3)	2	(0.3)	0		22	(5.7)	1	(0.3)	0	
上腹部痛	39	(5.0)	0		0		22	(5.7)	2	(0.5)	0	
便秘	188	(24.0)	0		0		85	(21.9)	0		0	
下痢	238	(30.4)	20	(2.6)	0		98	(25.2)	5	(1.3)	0	
口内乾燥	49	(6.3)	0		0		20	(5.1)	0		0	
消化不良	71	(9.1)	1	(0.1)	0		39	(10.0)	0		0	
胃食道逆流性疾患	41	(5.2)	0		0		24	(6.2)	0		0	
悪心	495	(63.2)	27	(3.4)	0		245	(63.0)	6	(1.5)	0	
口内炎	132	(16.9)	11	(1.4)	0		55	(14.1)	1	(0.3)	0	
嘔吐	200	(25.5)	19	(2.4)	0		86	(22.1)	6	(1.5)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	198	(25.3)	28	(3.6)	0		102	(26.2)	9	(2.3)	0	
疲労	330	(42.1)	28	(3.6)	0		151	(38.8)	6	(1.5)	0	
粘膜の炎症	103	(13.2)	8	(1.0)	0		45	(11.6)	3	(0.8)	0	
末梢性浮腫	35	(4.5)	2	(0.3)	0		21	(5.4)	0		0	
発熱	138	(17.6)	8	(1.0)	0		41	(10.5)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症												
注入に伴う反応	73	(9.3)	8	(1.0)	0		25	(6.4)	2	(0.5)	0	
臨床検査												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	204	(26.1)	43	(5.5)	0		98	(25.2)	9	(2.3)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	157	(20.1)	20	(2.6)	0		63	(16.2)	1	(0.3)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	29	(3.7)	2	(0.3)	0		20	(5.1)	2	(0.5)	0	
好中球数減少	185	(23.6)	146	(18.6)	0		112	(28.8)	90	(23.1)	0	
血小板数減少	74	(9.5)	21	(2.7)	0		34	(8.7)	4	(1.0)	0	

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.24.0）	例数（%）											
	本剤群 783 例						プラセボ群 389 例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
白血球数減少	108	(13.8)	60	(7.7)	0		52	(13.4)	20	(5.1)	0	
代謝および栄養障害												
食欲減退	153	(19.5)	6	(0.8)	0		57	(14.7)	1	(0.3)	0	
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	121	(15.5)	4	(0.5)	0		59	(15.2)	0		0	
筋肉痛	112	(14.3)	3	(0.4)	0		49	(12.6)	0		0	
神経系障害												
浮動性めまい	61	(7.8)	1	(0.1)	0		29	(7.5)	0		0	
味覚不全	124	(15.8)	0		0		49	(12.6)	0		0	
頭痛	100	(12.8)	2	(0.3)	0		42	(10.8)	1	(0.3)	0	
末梢性ニューロパチー	154	(19.7)	15	(1.9)	0		84	(21.6)	4	(1.0)	0	
錯感覚	45	(5.7)	0		0		28	(7.2)	0		0	
末梢性感覚ニューロパチー	148	(18.9)	11	(1.4)	0		72	(18.5)	5	(1.3)	0	
精神障害												
不眠症	42	(5.4)	3	(0.4)	0		13	(3.3)	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	52	(6.6)	1	(0.1)	0		13	(3.3)	0		0	
呼吸困難	46	(5.9)	2	(0.3)	0		23	(5.9)	1	(0.3)	0	
鼻出血	76	(9.7)	0		0		41	(10.5)	0		0	
皮膚および皮下組織障害												
脱毛症	471	(60.2)	0		0		220	(56.6)	0		0	
ざ瘡様皮膚炎	45	(5.7)	2	(0.3)	0		10	(2.6)	0		0	
皮膚乾燥	47	(6.0)	1	(0.1)	0		20	(5.1)	0		0	
爪変色	48	(6.1)	0		0		31	(8.0)	0		0	
そう痒症	116	(14.8)	2	(0.3)	0		38	(9.8)	0		0	
発疹	196	(25.0)	12	(1.5)	0		66	(17.0)	1	(0.3)	0	
斑状丘疹状皮疹	50	(6.4)	12	(1.5)	0		23	(5.9)	0		0	
血管障害												
ほてり	55	(7.0)	3	(0.4)	0		45	(11.6)	0		0	

なお、本剤群において間質性肺疾患 13 例（1.7%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 31 例（4.0%）、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）4 例（0.5%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）154 例（19.7%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 271 例（34.6%）、甲状腺機能障害 137 例（17.5%）、下垂体機能障害 15 例（1.9%）、副腎機能障害 18 例（2.3%）、1 型糖尿病 4 例（0.5%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）16 例（2.0%）、膵炎 5 例（0.6%）、筋炎・横紋筋融解症 3 例（0.4%）、重症筋無力症 1 例（0.1%）、脳炎・髄膜炎 3 例（0.4%）、ぶどう膜炎 2 例（0.3%）、心筋炎 5 例（0.6%）、重度の胃炎 2 例（0.3%）、infusion reaction 122 例（15.6%）及び重篤な血液障害（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）2 例（0.3%）が認

められた。また、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「$C_{avg,ss}$」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で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度（以下「$C_{max,ss}$」という。）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、複数のがん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 5　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 （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（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

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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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　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。

表

• 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 年以上の乳癌のがん薬物療法を含む乳腺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の体制について

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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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 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≧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）との併用投与で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 ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者において、術前薬物療法として本剤と化学療法（パクリタキセル及びカルボプラチンの投与後、AC 又は EC 投与）との併用療法、及び術後薬物療法として本剤単独療法の有効性が示されている。

③ ①及び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。

【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 治験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。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。
- 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。

⑤ ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者における術前・術後薬物療法として使用する際には、KEYNOTE-522 試験において、本剤の各投与前に忍容性に問題がないかを確認し、必要に応じて画像検査を行った上で投与の可否を判断していたことを参考に、本剤の各投与前に継続の可否を検討すること。なお、本剤の投与回数は、Q3W 投与の場合、術前薬物療法は 8 回まで、術後薬物療法は 9 回まで、Q6W 投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。

参考 10

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**）

～子宮体癌～

令和３年 **12** 月（令和４年９月改訂）

厚生労働省

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 P10
5. 投与対象となる患者 P12
6. 投与に際して留意すべき事項 P13

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医会及び公益社団法人日本婦人科腫瘍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））
対象となる効能又は効果	がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌
対象となる用法及び用量	レンバチニブメシル酸塩との併用において、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）

レンビマカプセル 4 mg、同カプセル 10 mg（一般名：レンバチニブメシル酸塩）の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

用法及び用量：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはレンバチニブとして 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 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、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切除不能な進行・再発の子宮体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】

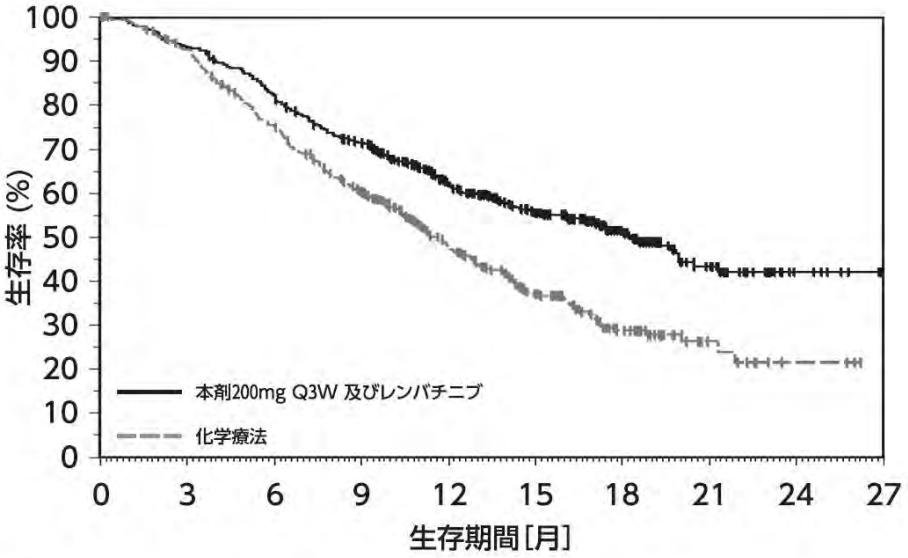
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の子宮体癌患者 827 例（日本人 104 例を含む）を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与とレンバチニブ 20 mg 1 日 1 回投与の併用療法（以下「本剤/レンバチニブ」という。）の有効性及び安全性が、化学療法（ドキソルビシン又はパクリタキセル）を対照として検討された。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/レンバチニブは、化学療法と比較して OS 及び PFS を有意に延長した（表 1、図 1 及び図 2）。

表 1　有効性成績（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）

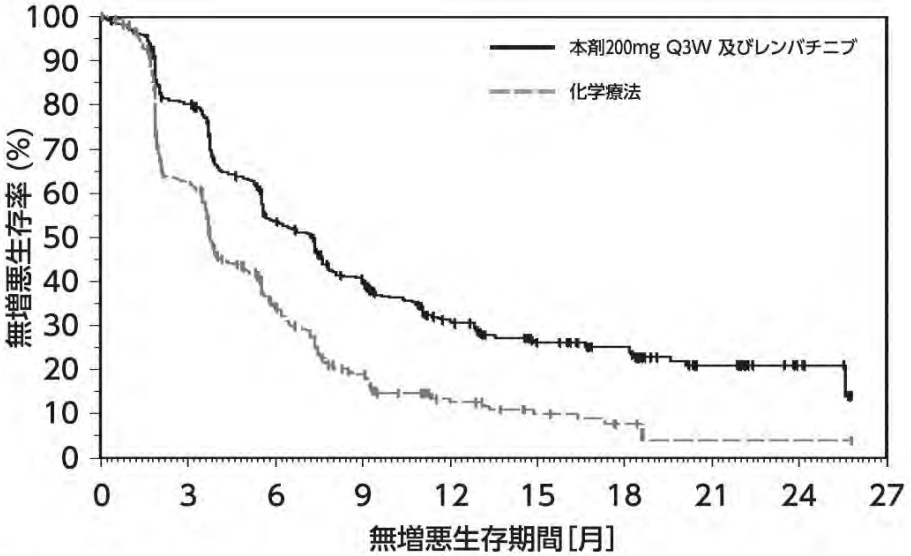
		本剤/レンバチニブ群[*1] （411 例）	化学療法群[*2] （416 例）
OS[*3]	中央値［月］ （95% CI）	18.3 （15.2, 20.5）	11.4 （10.5, 12.9）
	ハザード比[*4] （95% CI） P 値[*5]	0.62 （0.51, 0.75） <0.0001	－
PFS[*3, *6]	中央値［月］ （95% CI）	7.2 （5.7, 7.6）	3.8 （3.6, 4.2）
	ハザード比[*4] （95% CI） P 値[*5]	0.56 （0.47, 0.66） <0.0001	－

CI：信頼区間、*1：本剤 200 mg を Q3W、レンバチニブ 20 mg（経口）を 1 日 1 回で投与した。*2：ドキソルビシン 60 mg/m^2 を Q3W、又はパクリタキセル 80 mg/m^2 を各コース（1 コース 28 日間）の 1、8 及び 15 日目に投与した。*3：2020 年 10 月 26 日データカットオフ、*4：層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法（ドキソルビシン又はパクリタキセル）との比較、*5：層別ログランク検定、*6：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 及びレンバチニブ	411	383	337	282	198	136	81	40	7	0
化学療法	416	373	300	228	138	80	40	11	3	0

図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）



at risk数										
本剤200mg Q3W 及びレンバチニブ	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
化学療法	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

図 2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）

有害事象は本剤/レンバチニブ群 405/406 例（99.8%）、化学療法群 386/388 例（99.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 395/406 例（97.3%）及び 364/388 例（93.8%）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-775／E7080-309 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.23.1）	例数（%）											
	本剤/レンバチニブ群 406 例						化学療法群 388 例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	395	(97.3)	314	(77.3)	6	(1.5)	364	(93.8)	230	(59.3)	9	(2.3)
血液およびリンパ系障害												
貧血	57	(14.0)	8	(2.0)	0		150	(38.7)	45	(11.6)	0	
発熱性好中球減少症	1	(0.2)	1	(0.2)	0		21	(5.4)	21	(5.4)	0	
白血球減少症	20	(4.9)	0		0		48	(12.4)	27	(7.0)	0	
リンパ球減少症	15	(3.7)	2	(0.5)	0		26	(6.7)	11	(2.8)	0	
好中球減少症	24	(5.9)	4	(1.0)	0		129	(33.2)	96	(24.7)	0	
血小板減少症	33	(8.1)	4	(1.0)	0		22	(5.7)	4	(1.0)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	42	(10.3)	4	(1.0)	0		1	(0.3)	0		0	
甲状腺機能低下症	222	(54.7)	4	(1.0)	0		0		0		0	
胃腸障害												
腹痛	34	(8.4)	4	(1.0)	0		13	(3.4)	0		0	
上腹部痛	29	(7.1)	0		0		12	(3.1)	0		0	
便秘	36	(8.9)	0		0		53	(13.7)	0		0	
下痢	171	(42.1)	26	(6.4)	0		42	(10.8)	3	(0.8)	0	
口内乾燥	34	(8.4)	0		0		10	(2.6)	0		0	
悪心	158	(38.9)	12	(3.0)	0		157	(40.5)	4	(1.0)	0	
口内炎	70	(17.2)	8	(2.0)	0		46	(11.9)	2	(0.5)	0	
嘔吐	98	(24.1)	10	(2.5)	0		60	(15.5)	7	(1.8)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	76	(18.7)	17	(4.2)	0		76	(19.6)	9	(2.3)	0	
疲労	113	(27.8)	15	(3.7)	0		92	(23.7)	12	(3.1)	0	
粘膜の炎症	47	(11.6)	6	(1.5)	0		35	(9.0)	3	(0.8)	0	
発熱	26	(6.4)	1	(0.2)	0		4	(1.0)	0		0	
臨床検査												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	66	(16.3)	12	(3.0)	0		14	(3.6)	2	(0.5)	0	
アミラーゼ増加	22	(5.4)	6	(1.5)	0		1	(0.3)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	62	(15.3)	12	(3.0)	0		12	(3.1)	2	(0.5)	0	
血中アルカリホスファターゼ増加	27	(6.7)	4	(1.0)	0		5	(1.3)	2	(0.5)	0	
血中甲状腺刺激ホルモン増加	42	(10.3)	0		0		1	(0.3)	0		0	

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.23.1）	例数（%）									
	本剤/レンバチニブ群 406 例					化学療法群 388 例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
リパーゼ増加	36	(8.9)	20	(4.9)	0	2	(0.5)	1	(0.3)	0
リンパ球数減少	10	(2.5)	3	(0.7)	0	23	(5.9)	14	(3.6)	0
好中球数減少	17	(4.2)	7	(1.7)	0	93	(24.0)	82	(21.1)	0
血小板数減少	44	(10.8)	7	(1.7)	0	20	(5.2)	3	(0.8)	0
体重減少	91	(22.4)	25	(6.2)	0	7	(1.8)	0		0
白血球数減少	15	(3.7)	4	(1.0)	0	60	(15.5)	41	(10.6)	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	151	(37.2)	24	(5.9)	0	65	(16.8)	0		0
高トリグリセリド血症	23	(5.7)	2	(0.5)	0	1	(0.3)	0		0
低マグネシウム血症	39	(9.6)	3	(0.7)	0	12	(3.1)	0		0
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	87	(21.4)	4	(1.0)	0	17	(4.4)	0		0
筋肉痛	54	(13.3)	3	(0.7)	0	13	(3.4)	0		0
四肢痛	21	(5.2)	4	(1.0)	0	9	(2.3)	0		0
神経系障害										
味覚不全	32	(7.9)	0		0	27	(7.0)	0		0
頭痛	55	(13.5)	1	(0.2)	0	14	(3.6)	0		0
末梢性ニューロパチー	9	(2.2)	0		0	22	(5.7)	1	(0.3)	0
腎および尿路障害										
蛋白尿	105	(25.9)	17	(4.2)	0	4	(1.0)	0		0
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
発声障害	77	(19.0)	0		0	2	(0.5)	0		0
鼻出血	26	(6.4)	0		0	7	(1.8)	0		0
皮膚および皮下組織障害										
脱毛症	17	(4.2)	0		0	117	(30.2)	2	(0.5)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	84	(20.7)	11	(2.7)	0	3	(0.8)	0		0
そう痒症	29	(7.1)	0		0	7	(1.8)	0		0
発疹	50	(12.3)	2	(0.5)	0	6	(1.5)	0		0
血管障害										
高血圧	249	(61.3)	149	(36.7)	0	4	(1.0)	2	(0.5)	0

なお、本剤/レンバチニブ群において間質性肺疾患 5 例（1.2%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 50 例（12.3%）、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）4 例（1.0%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）9 例（2.2%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 109 例（26.8%）、甲状腺機能障害 237 例（58.4%）、下垂体機能障害 2 例（0.5%）、副腎機能障害 4 例（1.0%）、1 型糖尿病 3 例（0.7%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）13 例（3.2%）、膵炎 4 例（1.0%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.5%）、重症筋無力症 1 例（0.2%）、脳炎・髄膜炎 1 例（0.2%）、ぶどう膜炎 3 例（0.7%）、心筋炎 1 例（0.2%）及び infusion reaction 5 例（1.2%）が認められた。また、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 で投与した際の本剤の定常状態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 で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度（以下「$C_{max,ss}$」という。）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 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、複数の癌腫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 200mg 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)	$C_{max,ss}$ (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 (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（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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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　子宮体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。

表

• 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、婦人科腫瘍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の体制について

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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者において、本剤とレンバチニブメシル酸塩との併用投与で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。

- 化学療法による治療歴のない患者
- 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 治験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。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、肝炎及び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。
- 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-775／E7080-309 試験では無作為割付けから 8 週間ごと（臨床的に必要な場合はより頻回）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 11

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**）

～高い腫瘍遺伝子変異量（**TMB-High**）を有する固形癌～

令和４年２月（令和４年９月改訂）

厚生労働省

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 P12

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医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：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果	がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
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制御スイッチで、PD-1 は、健康な状態において活性型 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、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高い腫瘍遺伝子変異量（以下「TMB-High」という。）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）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-158 試験）

化学療法歴[*1]のある進行・再発の固形癌患者（がん種ごとに分けた A～L の各グループ[*2]において約 200～1,595 例）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。本剤の有効性は、FoundationOne CDx により TMB スコア[*3]が 10 mutations/megabase（mut/Mb）以上と算出された場合に TMB-High と判定することとし、解析計画に従って、グループ A～J に登録された固形癌患者について解析が行われた。

TMB-High を有する 102 例（日本人 6 例を含む）及び TMB-High を有しない 689 例（日本人 71 例を含む）における、主要評価項目である RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による奏効率の結果（2019 年 6 月 27 日データカットオフ）は表 1 のとおりであった。

*1：一次治療として標準的に実施されている化学療法並びに日常診療で用いられている手術及び放射線療法を含む治療に抵抗性又は不耐容の患者が組み入れられた。

*2：各グループにおいて、それぞれ以下の患者が組み入れられた。

A：肛門癌（扁平上皮癌）、B：胆道癌（胆嚢及び胆管の腺癌、ただしファーター膨大部腫瘍を除く）、C：肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓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）、D：子宮内膜癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）、E：子宮頸癌（扁平上皮癌）、F：外陰癌（扁平上皮癌）、G：小細胞肺癌、H：中皮腫、I：甲状腺癌、J：唾液腺癌（肉腫又は間葉系腫瘍を除く）、K：高頻度マイクロサテライト不安定性（以下「MSI-High」という。）を有する進行性固形癌（結腸・直腸癌を除く）、L（中国のみ）：MSI-High を有する進行性固形癌

*3：5%以上のアレル頻度で検出された同義変異及び非同義変異から、生殖細胞系列の変異及び既知又は機能的意義があると考えられる変異を除いた百万塩基あたりの変異の数（mut/Mb）

表 1　有効性成績（KEYNOTE-158 試験）

		TMB-High 102例	Non TMB-High 689例
例数 （%）	CR	4（3.9）	11（1.6）
	PR	26（25.5）	32（4.6）
	SD	14（13.7）	228（33.1）
	Non-CR/Non-PD*	0	3（0.4）
	PD	48（47.1）	349（50.7）
	NE	10（9.8）	66（9.6）
奏効率（CR＋PR）（%） （95%CI）		29.4（20.8, 39.3）	6.2（4.6, 8.3）

CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：疾患進行、NE：評価不能、CI：信頼区間

*：中央判定で登録時点では測定病変なしとされ、治験薬投与後に Non-CR/Non-PD と評価された患者。

TMB-High を有する 102 例（日本人 6 例を含む)）及び TMB-High を有しない 689 例（日本人 71 例を含む）における、RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定によるがん種別の奏効率の結果（2019 年 6 月 27 日データカットオフ）は表 2 のとおりであった。

表 2　がん種別の有効性成績（KEYNOTE-158 試験）

がん種	TMB-High		Non TMB-High	
	例数（%） 102 例	奏効（CR＋PR） （奏効率（%））	例数（%） 689 例	奏効（CR＋PR） （奏効率（%））
小細胞肺癌	34（33.3）	10（29.4）	42（6.1）	4（9.5）
子宮頸癌	16（15.7）	5（31.3）	59（8.6）	7（11.9）
子宮内膜癌	15（14.7）	7（46.7）	67（9.7）	4（6.0）
肛門癌	14（13.7）	1（7.1）	75（10.9）	8（10.7）
外陰癌	12（11.8）	2（16.7）	60（8.7）	2（3.3）
神経内分泌腫瘍	5（4.9）	2（40.0）	82（11.9）	1（1.2）
唾液腺癌	3（2.9）	1（33.3）	79（11.5）	3（3.8）
甲状腺癌	2（2.0）	2（100）	78（11.3）	3（3.8）
中皮腫	1（1.0）	0	84（12.2）	9（10.7）
胆道癌	0	－	63（9.1）	2（3.2）

－：推定不可

【安全性】

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）

有害事象は 103/105 例（98.1%）に、副作用は 67/105 例（63.8%）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 3　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.23.0）	例数（%） 105例					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	67	(63.8)	15	(14.3)	1	(1.0)
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	7	(6.7)	0		0	
甲状腺機能低下症	13	(12.4)	0		0	
胃腸障害						
下痢	8	(7.6)	0		0	
悪心	6	(5.7)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	13	(12.4)	1	(1.0)	0	
疲労	17	(16.2)	0		0	
代謝および栄養障害						
食欲減退	11	(10.5)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛	6	(5.7)	0		0	
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	12	(11.4)	0		0	
発疹	9	(8.6)	0		0	

なお、間質性肺疾患 4 例（3.8%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 3 例（2.9%）、劇症肝炎･肝不全･肝機能障害･肝炎･硬化性胆管炎 5 例（4.8%）、甲状腺機能障害 15 例（14.3%）、副腎機能障害 1 例（1.0%）、1 型糖尿病 1 例（1.0%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）1 例（1.0%）及び infusion reaction 1 例（1.0%）が認められた。また、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）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、下垂体機能障害、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、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 で投与した際の本剤の定常状態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 で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度（以下「$C_{max,ss}$」という。）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、複数のがん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）	$C_{max,ss}$（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 （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（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、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 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 対象となるがん種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、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

• 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、対象となるがん種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の体制について

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、糸球体腎炎等）、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、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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。

- がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

なお、TMB-High に関する本剤のコンパニオン診断薬等として、販売名：FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルが承認されている。

検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等による TMB 検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認すること。

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。

- 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。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。
- 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-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。