

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-H i g h）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（MS I-H i g h）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 H i g h）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。

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）、 <u>重度の胃炎</u> 、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	<p><u>⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験）</u> <u>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。</u></p> <p><u>表 4 有効性成績（KEYNOTE-716 試験）</u> <u>（表 略）</u></p> <p><u>（図 略）</u></p> <p><u>図 6 RFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-716 試験）</u></p> <p><u>（注 2）AJCC（American Joint Committee on Cancer）病期分類（第 8 版）に基づく評価。</u></p>		(追加)
10 ページ	表 <u>5</u>	9 ページ	表 4
11 ページ	表 <u>6</u>	10 ページ	表 5
12 ページ	表 <u>7</u>	11 ページ	表 6
13 ページ	表 <u>8</u>	12 ページ	表 7

14 ページ	<p>⑤国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-716 試験)</p> <p>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。</p> <p>表 9 <u>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)</u> (表 略)</p> <p>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%)、</p>	(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、腭炎、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)、 <u>重度の胃炎、血球貪食症候群、結核等</u>) 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、腭炎、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	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>①下記の患者において本剤の有効性が示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>①下記の患者において本剤の有効性が示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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	<p>【安全性に関する事項】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <p>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。</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ECOG Performance Status 3-4^(注3)の患者 <p>(注3) ECOG の Performance Status (PS)</p>	18 ページ	<p>【安全性に関する事項】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <p>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。</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ECOG Performance Status 3-4^(注2)の患者 <p>(注2) ECOG の Performance Status (PS)</p>
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

<p>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。</p>	<p>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。</p>
---	---

古典的ホジキンリンパ腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
8 ページ	<p>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）、<u>重度の胃炎、血球貪食症候群、結核等</u>）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</p>	8 ページ	<p>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</p>

	(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、腓炎、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、 <u>重度の胃炎、血球貪食症候群、結核等</u>) 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、腓炎、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、血球貪食症候群、結核等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し (副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な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)、 <u>重度の胃炎、血球貪食症候群、結核等</u>) 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

<p>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)。</p>	<p>承認されている。</p>
--	-----------------

腎細胞癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所 (新旧対照表)

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
16 ページ	<p>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)、<u>重度の胃炎、血球貪食症候群、結核等</u>) 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</p>	16 ページ	<p>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)、<u>血球貪食症候群、結核等</u>) 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</p>

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、 <u>糸球体腎炎</u> 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、腭炎、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）、 <u>重度の胃炎</u> 、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、腭炎、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	<p>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）、<u>重度の胃炎</u>、血球貪食症候群、結核等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>	15 ページ	<p>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）、<u>血球貪食症候群、結核等</u>）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>

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	<p>対象となる効能又は効果： <u>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</u> <u>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</u></p> <p>対象となる用法及び用量： <u>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</u> 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。</p> <p><u>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</u> <u>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</u></p>	2 ページ	<p>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。</p>

	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)

	<p>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。</p> <p>*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、ドキシ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。</p> <p>表 2 有効性成績 (KEYNOTE-522 試験) (表 略)</p> <p>(図 略)</p> <p>図 2 EFS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-522 試験)</p>		
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、腓炎、重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害(ギラン・バレー症候群等)、心筋炎、重篤な血液障害(免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、 <u>重度の胃炎</u> 、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、腓炎、重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害(ギラン・バレー症候群等)、心筋炎、重篤な血液障害(免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、血球貪食症候群、結核等)に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し(副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

16 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>①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\geq10) 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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	11 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>①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\geq10) 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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>→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</p> <p>→術前・術後薬物療法</p>
18 ページ	<p>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</p>		(追加)

	<p>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。</p>		
--	--	--	--

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	<p>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）、<u>重度の胃炎</u>、血球貪食症候群、結核等）に対して、当該施</p>	11 ページ	<p>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）、<u>血球貪食症候群</u>、結核等）に対して、当該施設又は近隣医</p>

	<p>設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>		<p>療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>
--	--	--	--

高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-H i g h）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	<p>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）、<u>重度の胃炎、血球貪食症候群、結核等</u>）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</p>	9 ページ	<p>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</p>

	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。

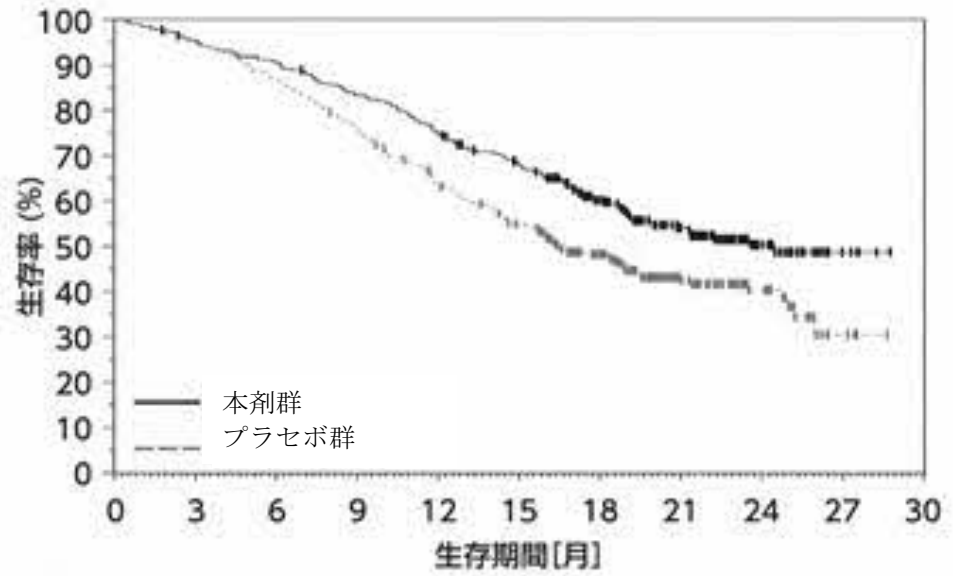
- ・パクリタキセル 175 mg/m²及びプラチナ製剤（シスプラチン 50 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与、シスプラチンは各コースの 1 日目又は 2 日目に投与）で投与。
- ・パクリタキセル 175 mg/m²、プラチナ製剤（シスプラチン 50 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量）及びベバシズマブ 15 mg/kg の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与、シスプラチンは各コースの 1 日目又は 2 日目に投与）で投与。

*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	—

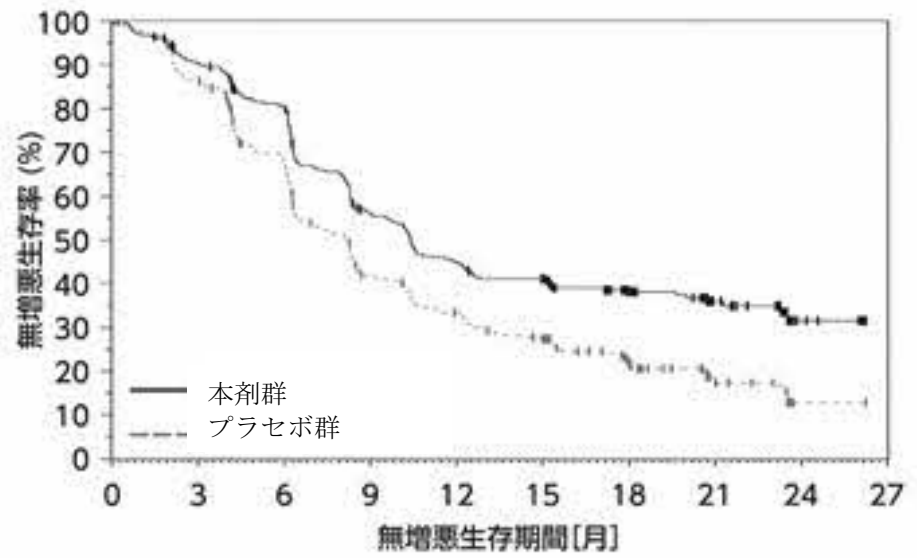
CI：信頼区間、NE：推定不能、*1：2021 年 5 月 3 日データカットオフ、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較、*3：層別ログランク検定、*4：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師判定



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	0.4269
	プラセボ群	34	28 (82.4)	8.2 [6.2, 10.4]	[0.52, 1.70] * ³	
1 ≤ CPS < 10	本剤群	115	70 (60.9)	11.2 [8.3, 15.3]	0.68	
	プラセボ群	116	82 (70.7)	8.2 [6.3, 10.0]	[0.49, 0.94] * ³	
CPS ≥ 10	本剤群	158	87 (55.1)	10.4 [8.9, 15.1]	0.58	
	プラセボ群	159	116 (73.0)	8.1 [6.2, 8.8]	[0.44, 0.77]	

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)、ペ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

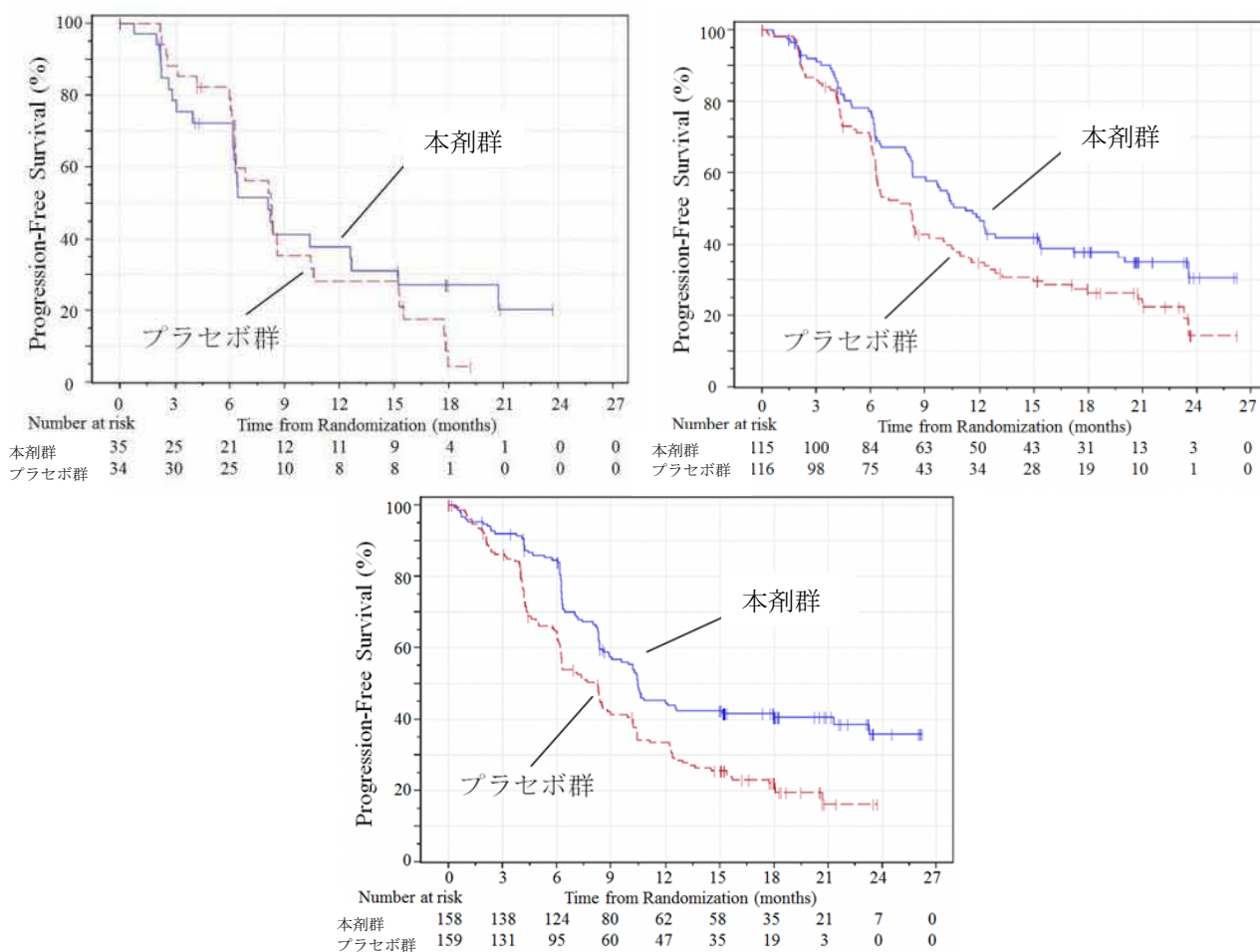


図3 PD-L1発現状況別のPFSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(治験担当医師判定、2021年5月3日データカットオフ)
(左上図：CPS<1集団、右上図：1≤CPS<10集団、下図：CPS≥10集団)

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	
	プラセボ群	34	20 (58.8)	18.9 [11.7, 21.3]	[0.53, 1.89] ^{*3}	
1 ≤ CPS < 10	本剤群	115	52 (45.2)	24.4 [18.2, -]	0.67	0.3278
	プラセボ群	116	66 (56.9)	15.9 [13.4, 23.5]	[0.46, 0.97] ^{*3}	
CPS ≥ 10	本剤群	158	66 (41.8)	- [19.1, -]	0.61	
	プラセボ群	159	88 (55.3)	16.4 [14.0, 25.0]	[0.44, 0.84]	

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）、ペ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

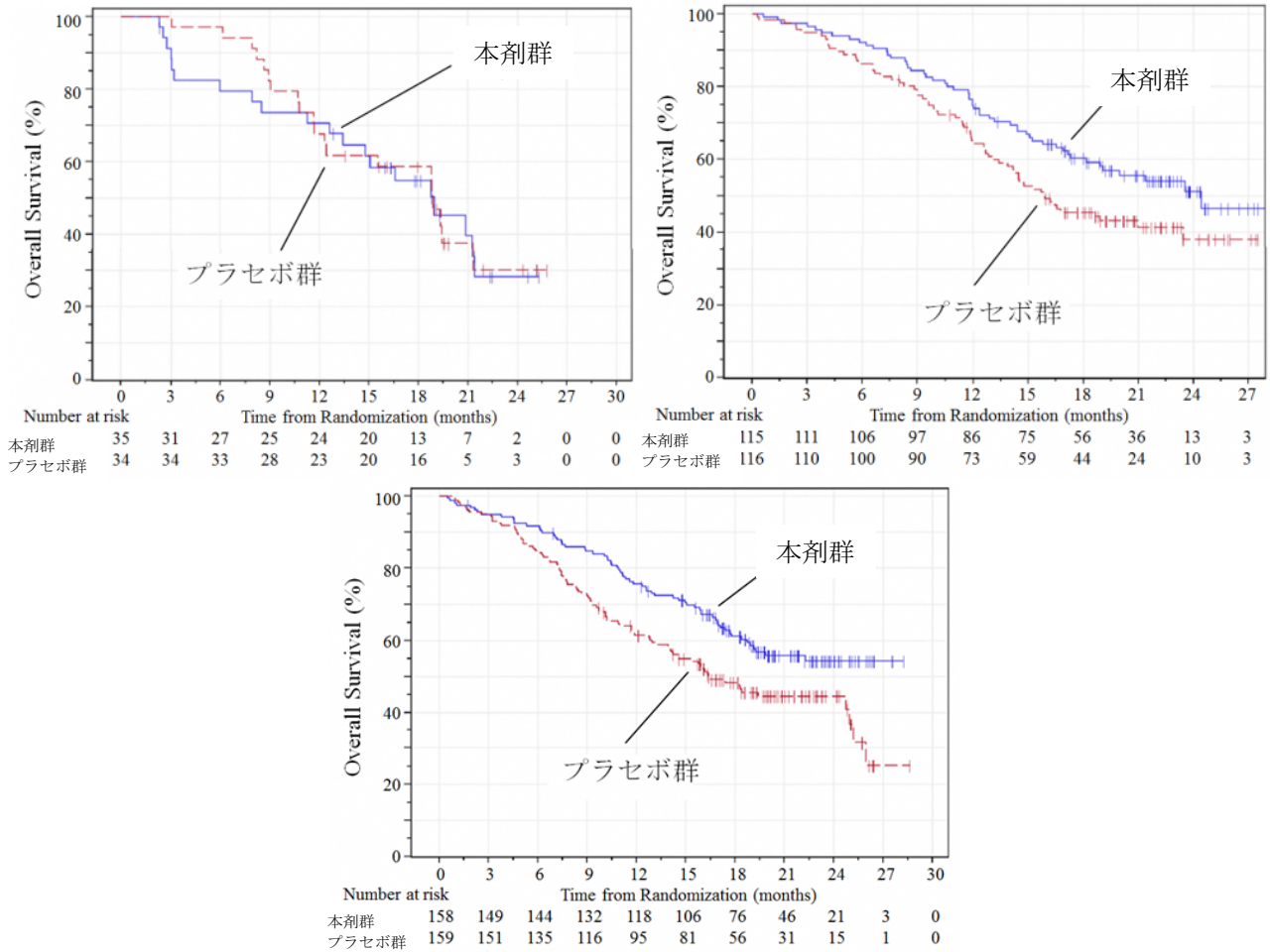


図4 PD-L1発現状況別のOSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
 (2021年5月3日データカットオフ)
 (左上図 : CPS < 1集団、右上図 : 1 ≤ CPS < 10集団、下図 : CPS ≥ 10集団)

【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 reaction37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} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
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

<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 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、ALP、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、KEYNOTE-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。

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）

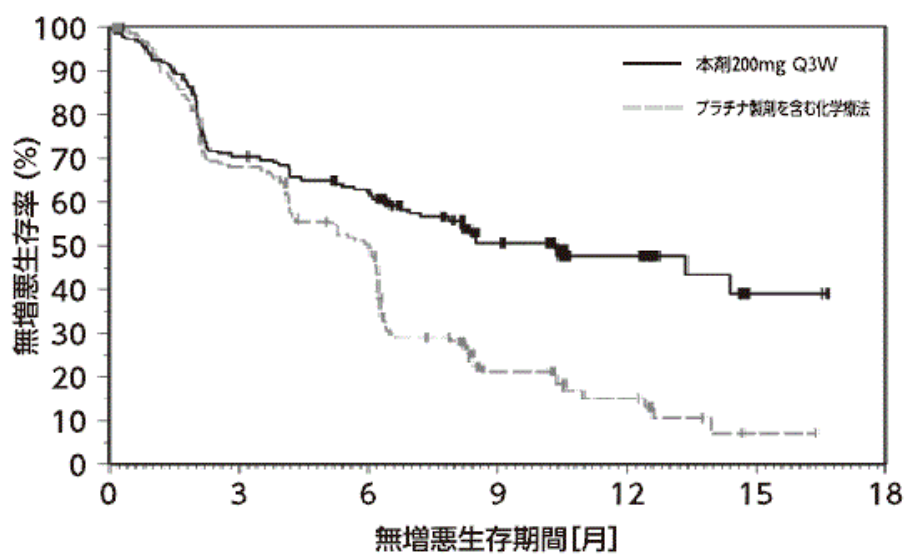
化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下「TPS」という。） $\geq 50\%$ ）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 305 例（日本人 40 例を含む）を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む標準的化学療法（以下「SOC」という。）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるま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）

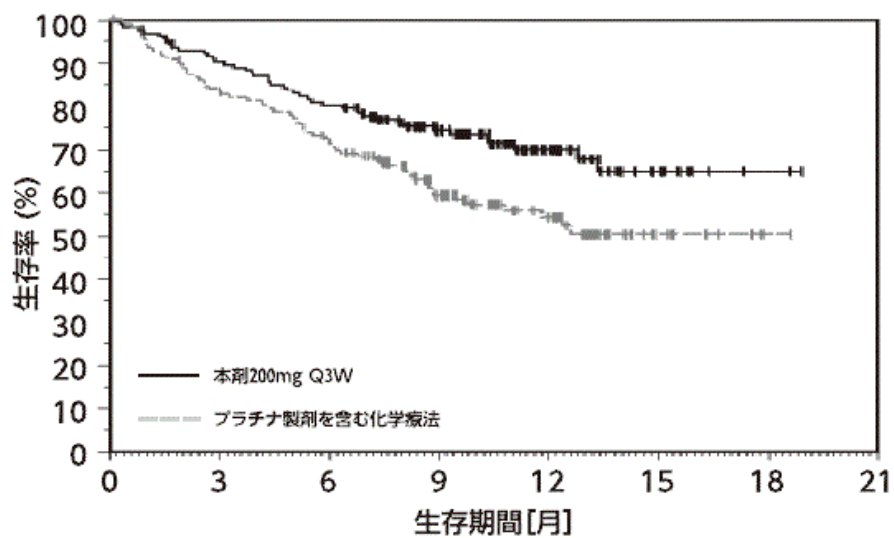
		本剤 200 mg Q3W (154 例)	プラチナ製剤を 含む化学療法 (151 例)
PFS*1	中央値 [月] (95%CI)	10.3 (6.7, NE)	6.0 (4.2, 6.2)
	ハザード比*2 (95%CI)	0.50 (0.37, 0.68)	—
	P 値*3	<0.001	—
OS*4	中央値 [月] (95%CI)	NE (NE, NE)	NE (9.4, NE)
	ハザード比*4 (95%CI)	0.60 (0.41, 0.89)	—
	P 値*3	0.005	—

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



at risk数	0	3	6	9	12	15	18
本剤200mg Q3W	154	104	89	44	22	3	1
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1	0

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



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21
本剤200mg Q3W	154	136	121	82	39	11	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7	1	0

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

②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴*1 を有する PD-L1 陽性（TPS \geq 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)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	—
	P 値*2	<0.001	<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

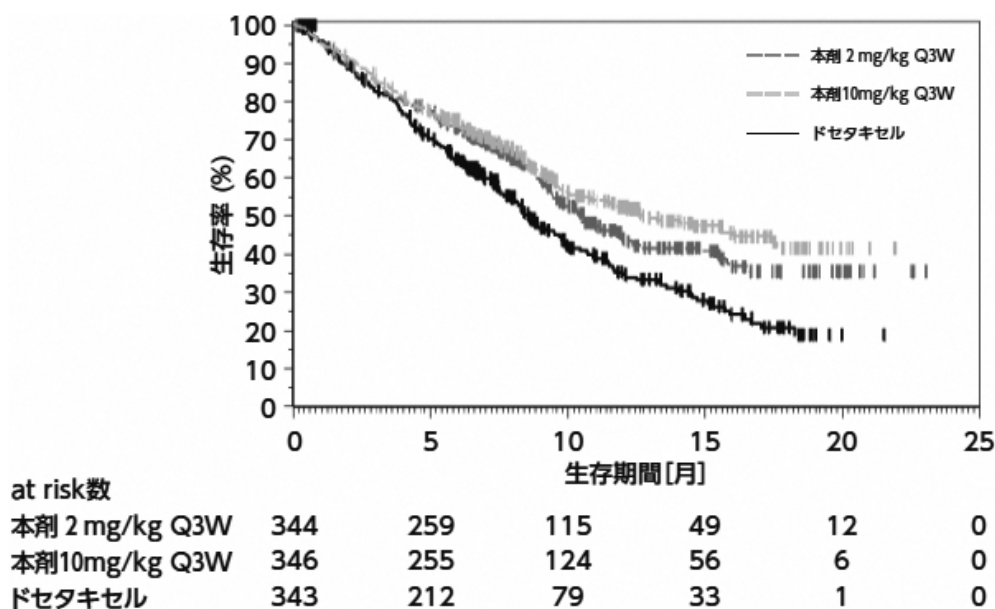


図 3 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-010 試験）
（PD-L1 陽性（TPS \geq 1%）の患者集団）

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

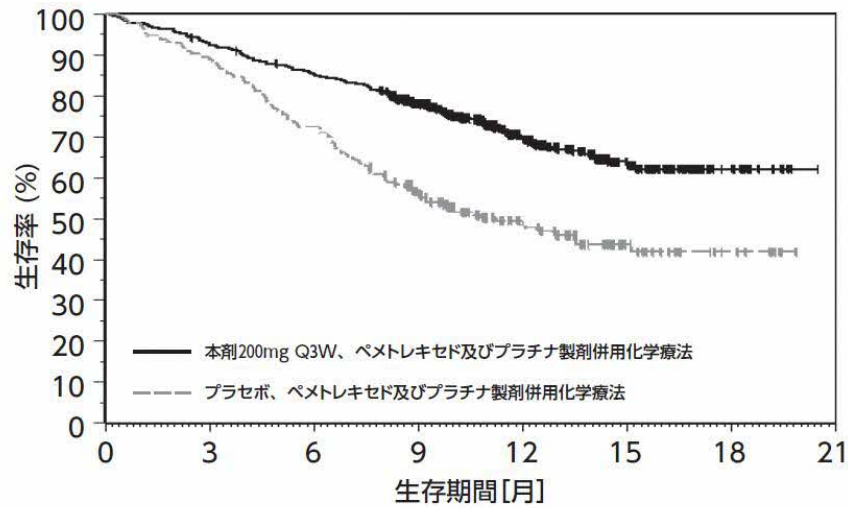
*2：プラセボ、ペメトレキセド 500 mg/m²、シスプラチン 75 mg/m² 又はカルボプラチン AUC 5（mg・mL/min）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボ及びペメトレキセド 500 mg/m² が Q3W で投与された。

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

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)	0.49 (0.38, 0.64)	—
	P 値 ^{*3}	<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)	0.52 (0.43, 0.64)	—
	P 値 ^{*3}	<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

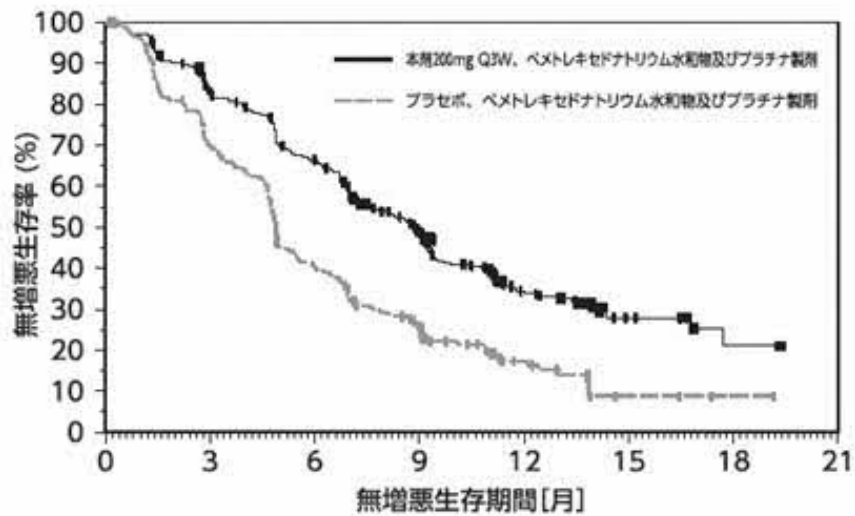


at risk数

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
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

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
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

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/m² 又は nab-PTX 100 mg/m²、カルボプラチン AUC 6（mg・mL/min）の順に Q3W（本剤、パクリタキセル及びカルボプラチンは各コースの 1 日目に投与、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。

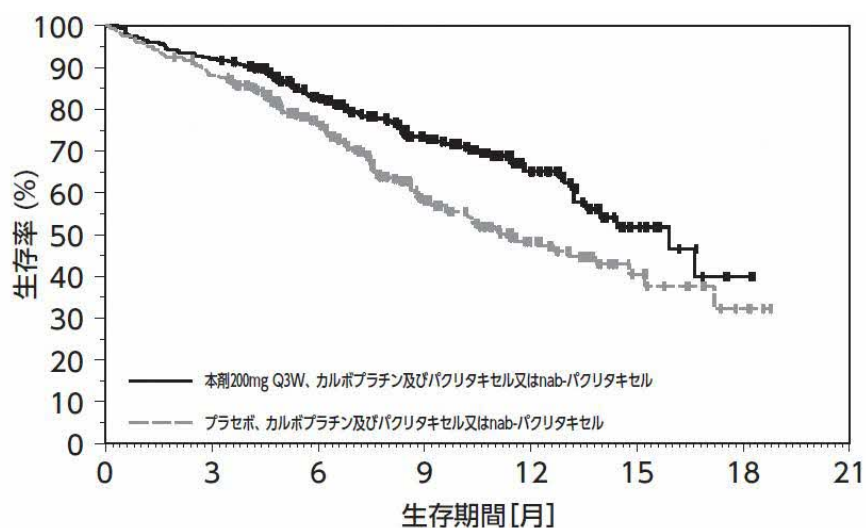
*2：プラセボ、パクリタキセル 200 mg/m² 又は nab-PTX 100 mg/m²、カルボプラチン AUC 6（mg・mL/min）の順に Q3W（本剤、パクリタキセル及びカルボプラチンは各コースの 1 日目に投与、nab-PTX は各コースの 1、8、15 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボが Q3W で投与された。

*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	—
	中央値 [月] (95%CI)	6.4 (6.2, 8.3)	4.8 (4.2, 5.7)
PFS*1, *4	ハザード比*2 (95%CI) P 値*3	0.56 (0.45, 0.70) <0.0001	—

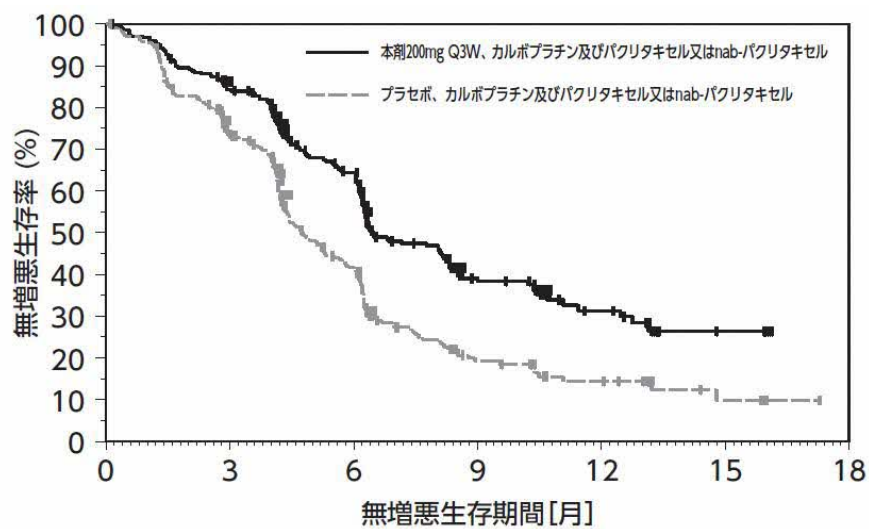
CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：中間解析時のデータ：2018年4月3日カットオフ、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-PTX の併用療法との比較、*3：層別ログランク検定、*4：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定



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）

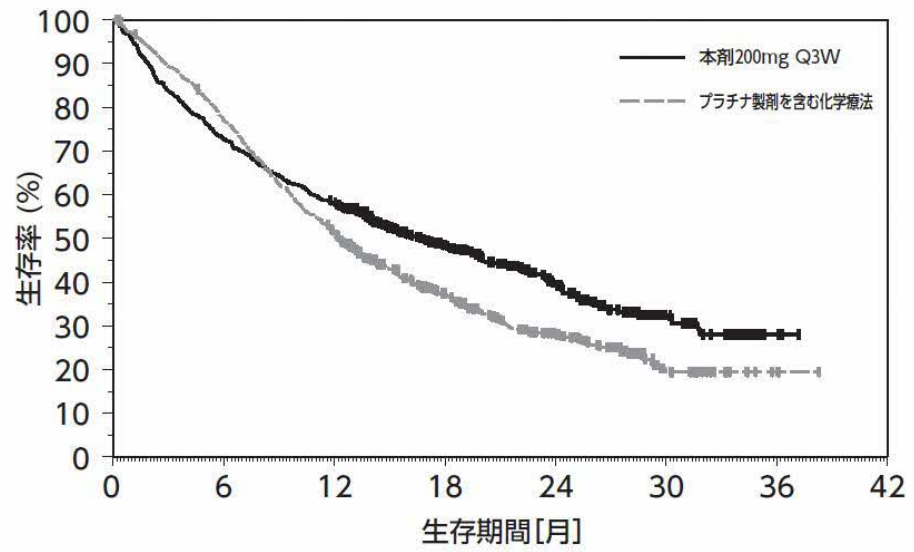
化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性 (TPS $\geq 1\%$) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,274 例（日本人 93 例を含む）を対象に、本剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた*1。主要評価項目は OS とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS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

		本剤 200 mg Q3W	プラチナ製剤を含む 化学療法
TPS $\geq 1\%$ の患者集団 (全体集団)	OS*1	例数	637 例
		中央値 [月] (95%CI)	16.7 (13.9, 19.7)
		ハザード比*2 (95%CI)	0.81 (0.71, 0.93)
		P 値*3	0.002
TPS $\geq 50\%$ の患者集団	OS*1	例数	299 例
		中央値 [月] (95%CI)	20.0 (15.4, 24.9)
		ハザード比*2 (95%CI)	0.69 (0.56, 0.85)
		—	—
50 > TPS $\geq 1\%$ の患者集団	OS*1	例数	338 例
		中央値 [月] (95%CI)	13.4 (10.7, 18.2)
		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	0	6	12	18	24	30	36	42
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 \geq 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、膝炎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} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
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 \geq 1%) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者
 - プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する PD-L1 陽性 (TPS \geq 1%) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (なお、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ *EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤又は *ALK* チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者)
- なお、TPSはペムブロリズマブ (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 \geq 1%) であれば、本剤の単独投与を考慮すべきである。また、標準化学療法に対する忍容性に問題がないと考えられる患者に対しては、PD-L1発現状況にかかわらず、それぞれの組織型に対して適切な標準化学療法との併用投与を考慮することができる。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。

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：ペムプロリズマブ (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、ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。

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 I b 相試験 (KEYNOTE-041 試験)

化学療法歴のない又はイピリムマブ (遺伝子組換え) (以下「イピリムマブ」という。) を含まない 2 レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 42 例 (有効性解析対象 37 例) を対象に、本剤 2 mg/kg 3 週間間隔 (以下「Q3W」という。) 投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、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	—
	中央値 [月] (95%CI)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
PFS* ¹	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

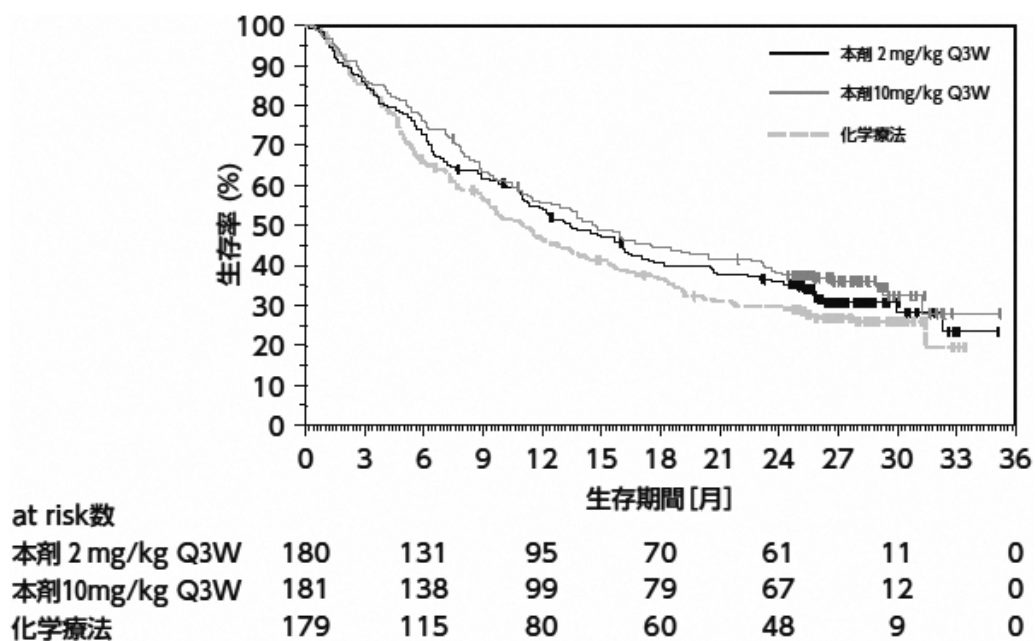


図1 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-002試験)

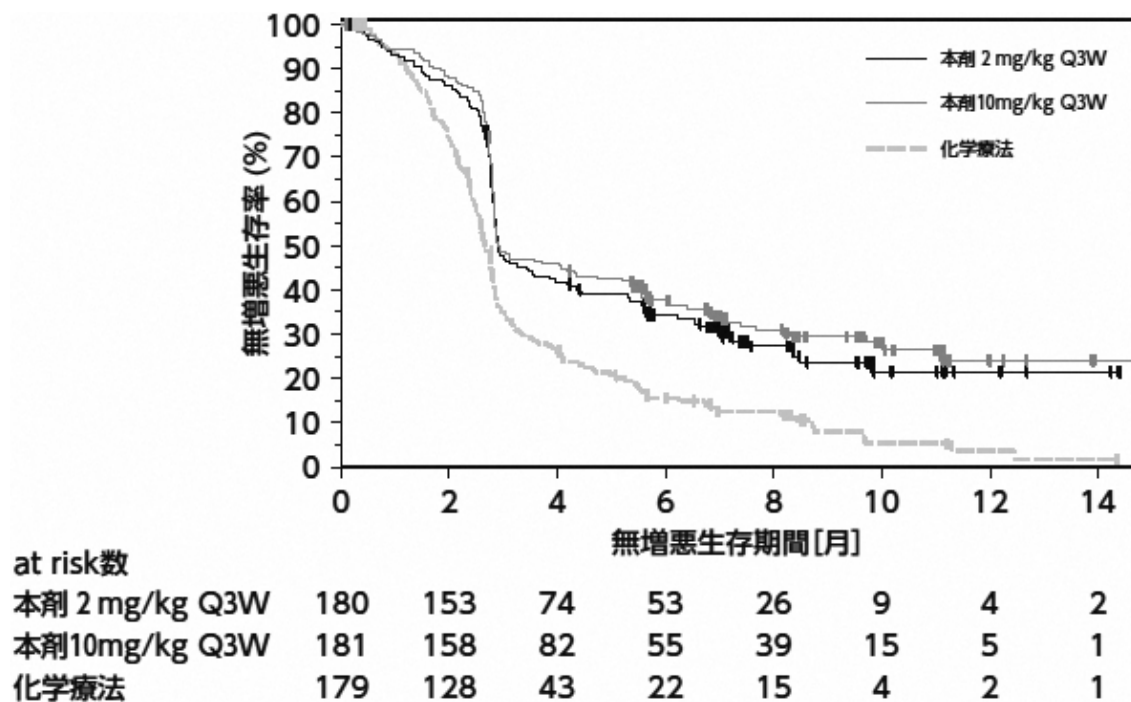


図2 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-002試験)

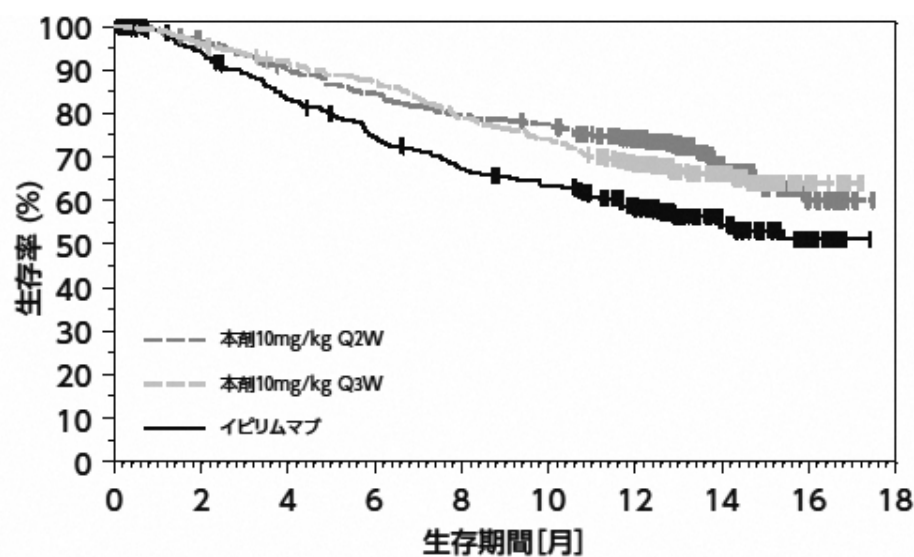
③海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）

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）

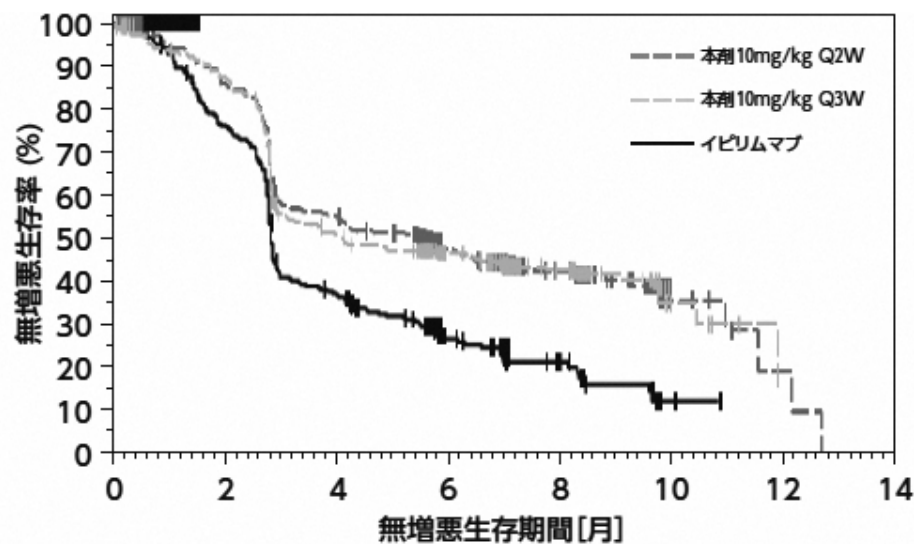
		本剤 10 mg/kg Q3W (277 例)	本剤 10 mg/kg Q2W (279 例)	イピリムマブ (278 例)
OS ^{*1}	中央値 [月] (95%CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (13, NE)
	ハザード比 ^{*2} (95%CI) P 値 ^{*3}	0.69 (0.52, 0.90) 0.00358	0.63 (0.47, 0.83) 0.00052	—
	中央値 [月] (95%CI)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
PFS ^{*4, 5}	ハザード比 ^{*2} (95%CI) 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	生存期間[月]									
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
本剤10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
本剤10mg/kg Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
イピリムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

図3 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-006 試験)



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

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

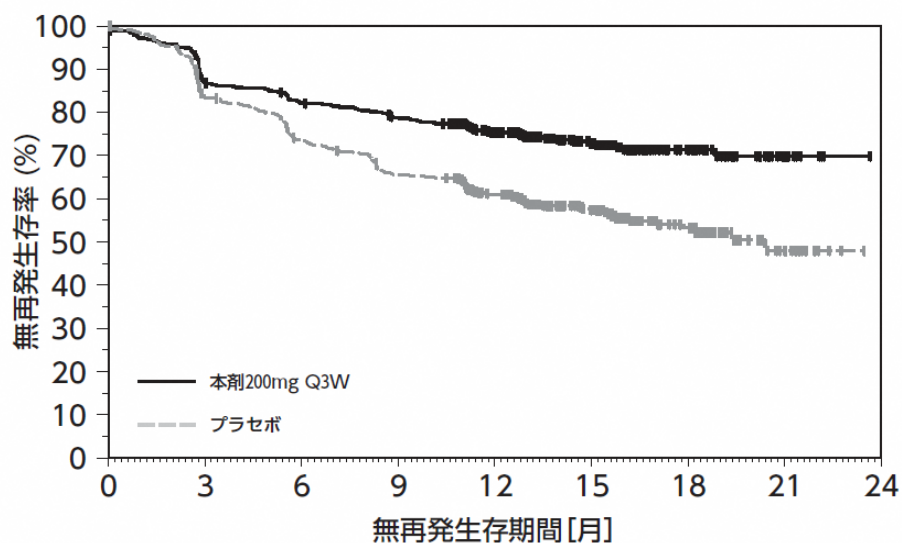
④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-054 試験）

完全切除後のステージⅢ^(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) P 値* ³	0.57 (0.43, 0.74) <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	0	3	6	9	12	15	18	21	24
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。

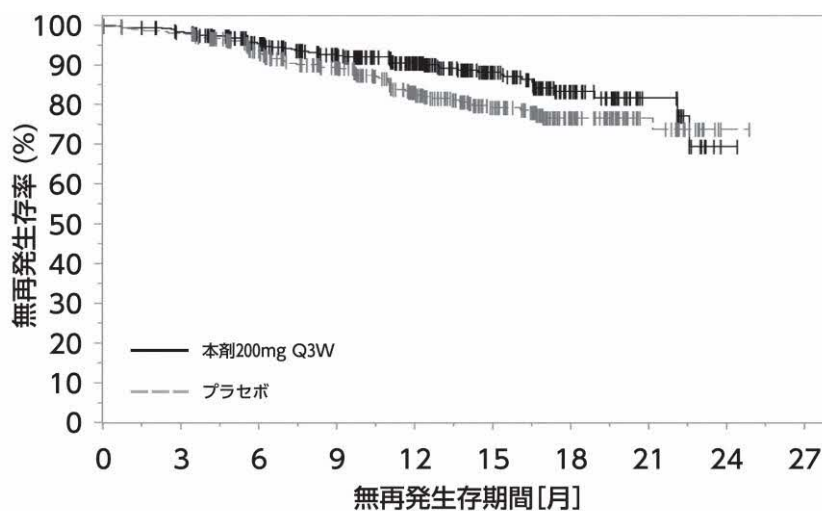
⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験）

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	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
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I b 相試験 (KEYNOTE-041 試験)

有害事象は、41/42 例 (97.6%) に認められ、治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)、腭炎、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%）、膝炎 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: Preferred Term) (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%)、膝炎2例(0.4%)、重症筋無力症1例(0.2%)、心筋炎1例(0.2%)並びに 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

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

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} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
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

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

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