参考３

最適使用推進ガイドライン

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 **100 mg**）

～古典的ホジキンリンパ腫～

平成２９年１１月（令和２年８月改訂）

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

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

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

2. 本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

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

3. 臨床成績

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

【有効性】

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 試験）

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

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

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

表 1　有効性成績（KEYNOTE-087 試験）

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

【安全性】

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 試験）

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

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

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA/J ver.20.1）	例数（%）				
	試験全体 210例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
全副作用	144	(68.6)	23	(11.0)	0
血液およびリンパ系障害					
好中球減少症	11	(5.2)	5	(2.4)	0
内分泌障害					
甲状腺機能低下症	26	(12.4)	1	(0.5)	0
胃腸障害					
下痢	15	(7.1)	2	(1.0)	0
悪心	12	(5.7)	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	19	(9.0)	1	(0.5)	0
発熱	22	(10.5)	1	(0.5)	0
神経系障害					
頭痛	13	(6.2)	0		0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	12	(5.7)	1	(0.5)	0
皮膚および皮下組織障害					
発疹	16	(7.6)	0		0

なお、間質性肺疾患は 6 例（2.9%）、大腸炎・重度の下痢は 3 例（1.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）は 1 例（0.5%）、肝機能障害は 8 例（3.8%）、甲状腺機能障害は 29 例（13.8%）、筋炎・横紋筋融解症は 2 例（1.0%）、infusion reaction は 17 例（8.1%）、ぶどう膜炎は 2 例（1.0%）及び心筋炎は 1 例（0.5%）で認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、下垂体機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

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

表 3　本剤の薬物動態パラメータ

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

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

‡：56 例の幾何平均値（95%信頼区間）

§：41 例の幾何平均値（95%信頼区間）

NA：該当なし

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③　副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、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。

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。
- 肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
- 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 12 週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考４

最適使用推進ガイドライン

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 **100 mg**）

～尿路上皮癌～

平成２９年１２月（令和２年８月改訂）

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品	キイトルーダ点滴静注 100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果	がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
対象となる用法及び用量	通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
製造販売業者	MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

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

3. 臨床成績

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

【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴[*1] を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542 例（日本人 52 例を含む）を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又は vinflunine）[*2] を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、OS を有意に延長した（表 1 及び図 1）。

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

*2：本邦では vinflunine は未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表 1　KEYNOTE-045 試験の有効性成績

		本剤 200 mg Q3W （270 例）	化学療法 （272 例）
OS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	10.3 （8.0, 11.8）	7.4 （6.1, 8.3）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0.73 （0.59, 0.91） 0.002	－
PFS†‖	中央値［月］ （95%信頼区間）	2.1 （2.0, 2.2）	3.3 （2.3, 3.5）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0.98 （0.81, 1.19） 0.416	－

†：中間解析時のデータ：2016 年 9 月 7 日カットオフ

‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

§：層別ログランク検定

‖：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立中央判定

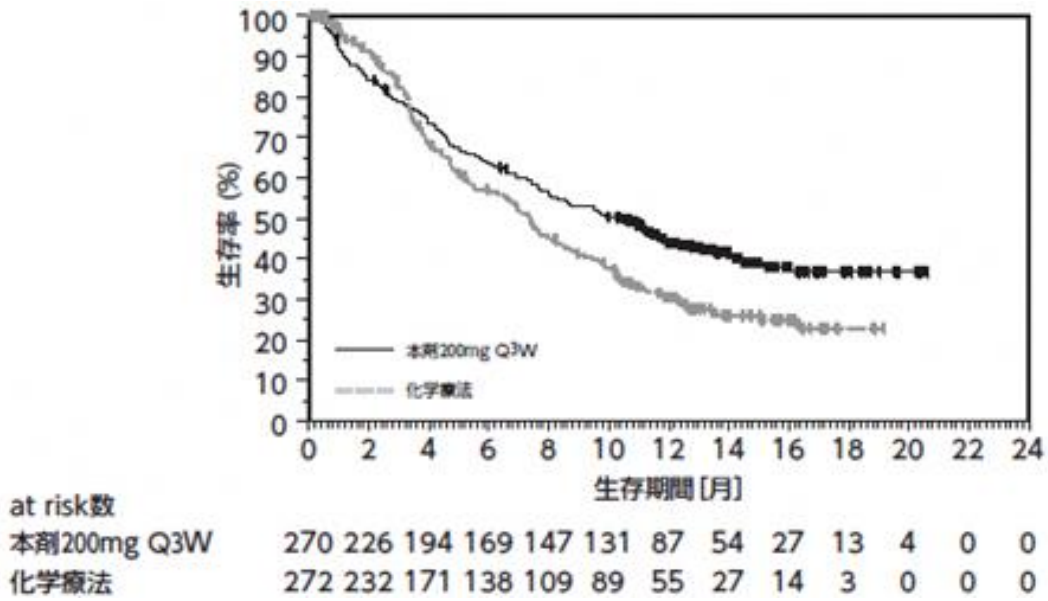


図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-045 試験）

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 試験）

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

表 2　発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-045 試験）（安全性解析対象集団）

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

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

【用法・用量】

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

表 3　本剤の薬物動態パラメータ

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

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

‡：56 例の幾何平均値（95%信頼区間）

§：41 例の幾何平均値（95%信頼区間）

NA：該当なし

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③　副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、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。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

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

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

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

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

(注1) ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
- 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

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

参考５

最適使用推進ガイドライン

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 **100 mg**）

～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～

平成３０年１２月（令和２年８月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 本剤の特徴、作用機序 P3
3. 臨床成績 P4
4. 施設について P10
5. 投与対象となる患者 P12
6. 投与に際して留意すべき事項 P13

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品	キイトルーダ点滴静注 100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果	がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
対象となる用法及び用量	通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
製造販売業者	MSD 株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

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

3. 臨床成績

がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（以下「MSI-High」という。）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

なお、「MSI-High を有する患者」に関して、「PCR 法により MSI-High と判定された患者」を意図する場合（狭義）には「MSI-High（PCR 法）を有する患者」と表記し、DNA ミスマッチ修復機構の破綻がある旨を意図する場合（広義）、すなわち「PCR 法により MSI-High 又は免疫組織化学染色（以下、「IHC」という。）法によりミスマッチ修復機構の欠損（以下「dMMR」という。）と判定された患者」を意図する場合には「MSI-High を有する患者」と表記した。IHC 法による MMR 検査と PCR 法による MSI 検査の一致率は 96.6～98.7%[注1] であること等が報告されている。

【有効性】

①国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High（PCR 法）[注2] を有する結腸・直腸癌患者 61 例（日本人 7 例を含む）を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］について、本試験に登録された 61 例の結果等は表 1 のとおりであった。

[注1] Lindor Naralane M et al.: J Clin Oncol. 2002; 20: 1043-8、Bertagnoli Monica M. et al.: J Clin Oncol. 2009; 27: 1814-21、Ferguson Sarah E. et al,: Cancer. 2014; 120: 3932-9、Wang Yang et al.: J Mol Diagn. 2017; 19: 57-64、Smyth Elizabeth C. et al,: JAMA Oncol. 2017; 3: 1197-203

[注2] 腫瘍組織中において、IHC 法によりミスマッチ修復タンパクである MLH1、MSH2、MSH6 又は PMS2 のいずれかの発現が認められない場合に dMMR、PCR 法により 2 つ以上のマイクロサテライトマーカーで対立遺伝子座のサイズの変化が検出された場合に MSI-High（PCR 法）と判定された。

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

最良総合効果	例数（%）	
	61 例*1	39 例*2
完全奏効（CR）	0	0
部分奏効（PR）	17（27.9）	9（23.1）
安定（SD）	14（23.0）	10（25.6）
進行（PD）	28（45.9）	18（46.2）
推定不能（NE）	2（3.3）	2（5.1）
奏効（CR＋PR） （奏効率［95%信頼区間*3］（%））	17 （27.9［17.1, 40.8］）	9 （23.1［11.1, 39.3］）

*1：有効性解析対象集団、*2：有効性解析対象集団のうち MSI-High（PCR 法）を有する患者、*3：正確法

②国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）

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

表 2　最良総合効果及び奏効率（KEYNOTE-158 試験、グループ K）
（RECIST ver.1.1、有効性解析対象集団等、中央判定、2017 年 4 月 28 日データカットオフ）

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

*1：有効性解析対象集団、*2：有効性解析対象集団のうち MSI-High（PCR 法）を有する患者、*3：正確法

(注3) 癌腫ごとに A～J に分けたグループ及び MSI-High の進行固形癌患者を組み入れたグループ K から構成され、グループ A では肛門癌（扁平上皮癌）、グループ B では胆道癌（胆嚢及び胆管の腺癌）、ただしファーター膨大部腫瘍を除く、グループ C では肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓由来の神経内分泌腫瘍（高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍）、グループ D では子宮内膜癌（肉腫及び間葉性腫瘍を除く）、グループ E では子宮頸癌（扁平上皮癌）、グループ F では外陰癌（扁平上皮癌）、グループ G では小細胞肺癌、グループ H では中皮腫、グループ I では甲状腺癌、グループ J では唾液腺癌（肉腫又は間葉性腫瘍は除く）、グループ K では MSI-High を有する固形癌（結腸・直腸癌を除く）患者が組み入れられた。グループ A～J に登録された患者の MSI-High については、レトロスペクティブな解析により判定された。

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

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

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

【安全性】

①国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164 試験）

有害事象は 60/61 例（98.4%）に、副作用は 35/61 例（57.4%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 4　発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-164 試験）（安全性解析対象集団）

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

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

②国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）

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

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

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term) （MedDRA ver.20.1）	例数（%） 94 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	58 (61.7)	12 (12.8)	0
胃腸障害			
下痢	9 (9.6)	1 (1.1)	0
悪心	8 (8.5)	0	0
嘔吐	5 (5.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	8 (8.5)	1 (1.1)	0
疲労	11 (11.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	11 (11.7)	0	0

なお、間質性肺疾患 4 例（4.3%）、大腸炎・重度の下痢 3 例（3.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）2 例（2.1%）、肝機能障害 8 例（8.5%）、甲状腺機能障害 8 例（8.5%）、1 型糖尿病 1 例（1.1%）、infusion reaction1 例（1.1%）が認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、下垂体機能障害、副腎機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、脳炎・髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆及びぶどう膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

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

表 6　本剤の薬物動態パラメータ

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

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

‡：56 例の幾何平均値（95%信頼区間）

§：41 例の幾何平均値（95%信頼区間）

NA：該当なし

4. 施設について

承認条件として使用実態下における結腸・直腸癌を除く MSI-High を有する固形癌に対する使用成績調査が課せられている。本調査を含め、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づく本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、対象となる癌腫領域でのがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③　副作用への対応について

③-1　施設体制に関する要件

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

③-2　医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3　副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、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。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が示されている

- がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌[注4]（標準的な治療が困難な場合に限る）

なお、MSI-High を有すること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：MSI 検査キット（FALCO））を用いて測定すること。

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

- 手術の補助療法
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- 結核の感染又は既往を有する患者
- ECOG Performance Status 3-4[注5]の患者

[注4] MSI-High を有する固形癌患者の一部はリンチ症候群であることが報告されている（Latham Alicia et al.: J Clin Oncol. 2018; JCO1800283）。

[注5] 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。
- 肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- 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-164 試験では 9 週間ごと、KEYNOTE-158 試験では投与開始から 1 年間は 9 週間ごと、1 年以降は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考６

最適使用推進ガイドライン

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 **100 mg**）

～腎細胞癌～

令和元年１２月（令和２年８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 P9
5. 投与対象となる患者 P11
6. 投与に際して留意すべき事項 P12

1. はじめに

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

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

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

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

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

（参考）

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

効能又は効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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

2. 本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

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

3. 臨床成績

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

【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426 試験）

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

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

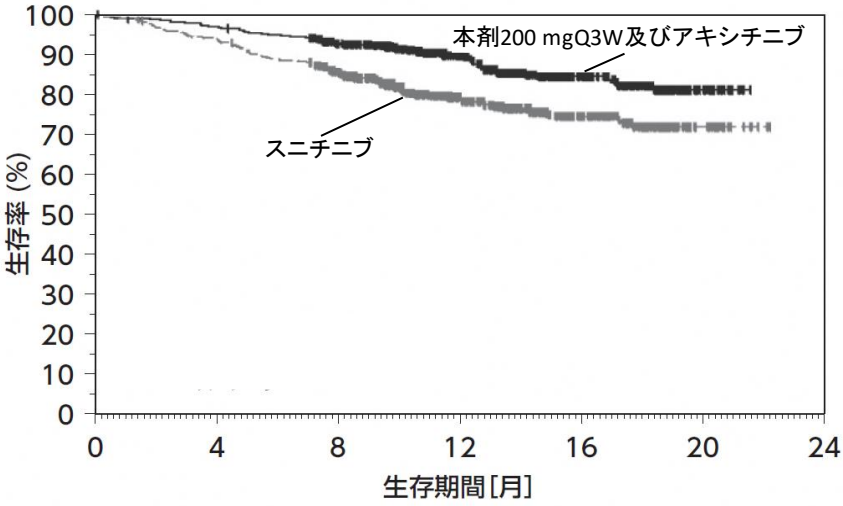
*2：50 mg 1 日 1 回 4 週間投与後 2 週間休薬

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

表 1　有効性成績（KEYNOTE-426 試験）

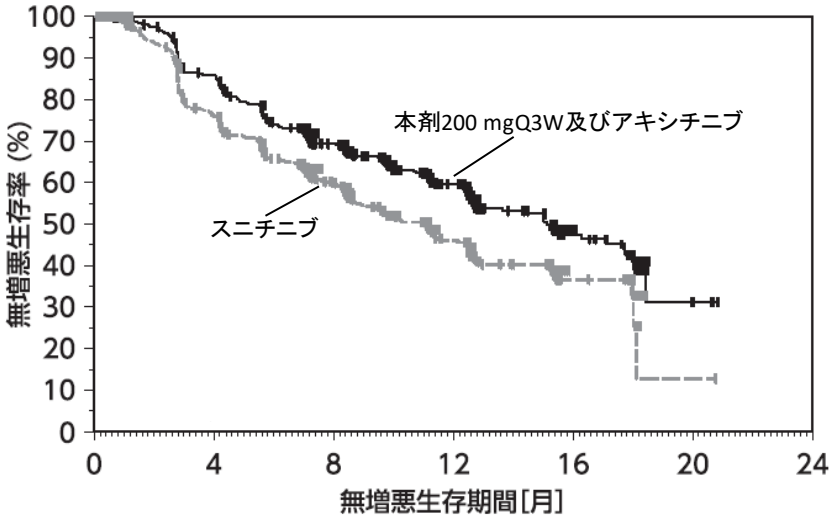
		本剤/アキシチニブ群 （432例）	スニチニブ群 （429例）
OS[*1]	中央値（月） ［(95%CI］	NE ［NE, NE］	NE ［NE, NE］
	ハザード比[*2] ［95%CI］ P 値[*3]	0.53 ［0.38, 0.74］ 0.00005	－
PFS[*1, *4]	中央値（月） ［95%CI］	15.1 ［12.6, 17.7］	11.0 ［8.7, 12.5］
	ハザード比[*2] ［95%CI］ P 値[*3]	0.69 ［0.56, 0.84］ 0.00012	－

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



at risk数							
本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	432	417	378	256	136	18	0
スニチニブ	429	401	341	211	110	20	0

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



at risk数							
本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ	432	357	251	140	42	3	0
スニチニブ	429	302	193	89	29	1	0

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

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426 試験）

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

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

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

器官別大分類 （SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.21.0）	例数（%）									
	本剤/アキシチニブ群 429 例					スニチニブ群 425 例				
	全 Grade		Grades 3-4		Grade 5	全 Grade		Grades 3-4		Grade 5
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
咳嗽	32	(7.5)	1	(0.2)	0	12	(2.8)	0		0
発声障害	98	(22.8)	1	(0.2)	0	12	(2.8)	0		0
呼吸困難	28	(6.5)	2	(0.5)	0	16	(3.8)	2	(0.5)	0
鼻出血	19	(4.4)	0		0	32	(7.5)	0		0
皮膚および皮下組織障害										
皮膚乾燥	27	(6.3)	1	(0.2)	0	35	(8.2)	0		0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	119	(27.7)	22	(5.1)	0	168	(39.5)	15	(3.5)	0
そう痒症	53	(12.4)	1	(0.2)	0	18	(4.2)	0		0
発疹	46	(10.7)	1	(0.2)	0	38	(8.9)	1	(0.2)	0
血管障害										
高血圧	179	(41.7)	91	(21.2)	0	184	(43.3)	78	(18.4)	0

なお、本剤/アキシチニブ群において間質性肺疾患 12 例（2.8%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 40 例（9.3%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）2 例（0.5%）、肝機能障害（ALT 及び AST 増加などの肝機能検査値異常を含む）150 例（35.0%）、甲状腺機能障害 165 例（38.5%）、下垂体機能障害 5 例（1.2%）、副腎機能障害 10 例（2.3%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）9 例（2.1%）、筋炎・横紋筋融解症 4 例（0.9%）、重症筋無力症 4 例（0.9%）、心筋炎 2 例（0.5%）、ぶどう膜炎 1 例（0.2%）及び infusion reaction 2 例（0.5%）が認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、膵炎、脳炎・髄膜炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症 等）、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

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

表 3　本剤の薬物動態パラメータ

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

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

‡：56 例の幾何平均値（95%信頼区間）

§：41 例の幾何平均値（95%信頼区間）

NA：該当なし

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③　副作用への対応について

③-1　施設体制に関する要件

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

③-2　医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3　副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、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。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

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

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

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

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

- 間質性肺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
- Karnofsky Performance Status 70%未満（注1）の患者

（注 1）Karnofsky Performance Status（PS）

	Score	定義
正常の活動が可能。特別な看護が必要ない。	100	正常。疾患に対する患者の訴えがない。臨床症状なし。
	90	軽い臨床症状はあるが、正常活動可能
	80	かなり臨床症状があるが、努力して正常の活動可能
労働することは不可能。自宅で生活できて、看護はほとんど個人的な欲求によるものである。様々な程度の介助を必要とする。	70	自分自身の世話はできるが、正常の活動・労働することは不可能
	60	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要
	50	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
身の回りのことを自分でできない。施設あるいは病院の看護と同等の看護を必要とする。疾患が急速に進行している可能性がある。	40	動けず、適切な医療および看護が必要
	30	全く動けず、入院が必要だが死はさしせまっていない
	20	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要
	10	死期が迫っている
	0	死

6. 投与に際して留意すべき事項

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

② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- 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 週目、以降は 54 週目まで 6 週ごと、その後 12 週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考７

最適使用推進ガイドライン

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 **100 mg**）

～頭頸部癌～

令和元年１２月（令和２年８月改訂）

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品	キイトルーダ点滴静注 100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
対象となる用法及び用量	通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
製造販売業者	MSD 株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

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

3. 臨床成績

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

【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048 試験）

化学療法歴のない、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者 882 例（日本人 67 例を含む）を対象[*1]に、セツキシマブ（遺伝子組換え）（以下「セツキシマブ」という。）、フルオロウラシル（以下「5-FU」という。）及びプラチナ製剤の併用投与（化学療法群）[*2]を対照として、5-FU とプラチナ製剤の併用下で本剤投与（本剤併用投与群）[*3]及び本剤 200 mg を 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与（本剤単独投与群）の有効性及び安全性が検討された。主要評価項目の一つとされた全生存期間（以下「OS」という。）について、ITT 集団において、本剤併用療法は化学療法と比較して有意に延長した。また、本剤単独療法は化学療法と比較して、ITT 集団において、OS は非劣性を示し、combined positive score[*4]（以下「CPS」という。）が 1 以上の患者集団において、OS の有意な延長が認められた。

*1：局所病変に対する治療として化学療法を含む治療が実施されていた患者では、当該治療の最終治療日から6カ月以上経過している場合は、組み入れ可能とされた（ただし、当該治療完了後6ヵ月以内に疾患進行した場合は除く）。

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

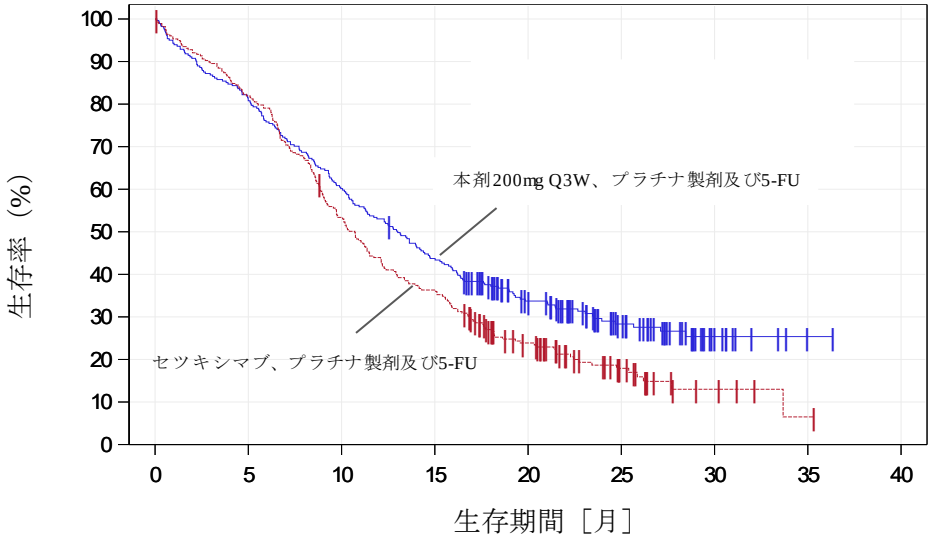
*3：本剤200 mg、シスプラチン100 mg/m^{2}又はカルボプラチン AUC 5（mg・min/mL）及び5-FU 1,000 mg/m^2/day（4日間持続点滴投与）の順に Q3W で最大6コース投与後、本剤200 mg を Q3W で投与した。

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

表 1　本剤併用投与の有効性成績（KEYNOTE-048 試験）

		本剤併用投与群 （281例）	化学療法群 （278例）
OS[*1]	中央値（月） ［95% CI］	13.0 ［10.9, 14.7］	10.7 ［9.3, 11.7］
	ハザード比[*2] ［95% CI］ P 値[*3]	0.77 ［0.63, 0.93］ 0.00335	－

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



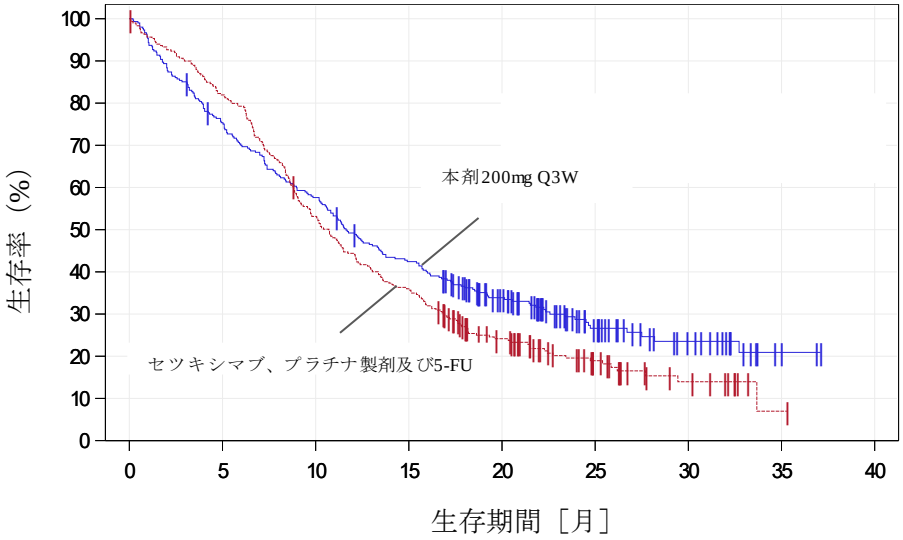
at risk数									
本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU	281	227	169	122	75	40	10	1	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	278	227	147	100	51	20	5	1	0

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

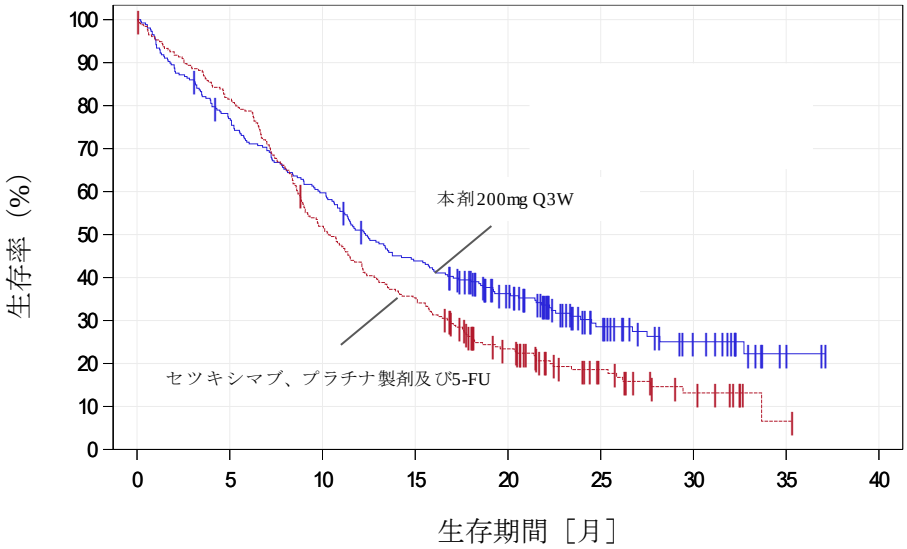
表 2　本剤単独投与の有効性成績（KEYNOTE-048 試験）

			本剤単独投与群	化学療法群
ITT 集団	OS*1	例数	301例	300例
		中央値（月） ［95% CI］	11.6 ［10.5, 13.6］	10.7 ［9.3, 11.7］
		ハザード比*2 ［95% CI］ P 値*3	0.85 ［0.71, 1.03］ 0.00014	―
CPS≧1の患者集団	OS*1	例数	257例	255例
		中央値（月） ［95% CI］	12.3 ［10.8, 14.9］	10.3 ［9.0, 11.5］
		ハザード比*2 ［95% CI］ P 値*4	0.78 ［0.64, 0.96］ 0.0086	―

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



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



at risk数									
本剤200mg Q3W	257	196	152	110	74	34	17	2	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	255	207	131	89	47	21	9	1	0

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

（PD-L1 発現状況別の有効性）

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

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

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

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

表 3　KEYNOTE-048 試験における本剤化学療法併用群の CPS 別での OS[*1]

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比［95%CI］	交互作用の p 値
CPS＜1	本剤併用投与群	39	11.3［9.5, 14.0］	1.07［0.66, 1.74］[*2]	0.25
	化学療法群	43	10.7［8.5, 15.9］		
1≦CPS＜20	本剤併用投与群	116	12.7［9.4, 15.3］	0.75［0.57, 1.01］[*2]	
	化学療法群	125	9.9［8.6, 11.5］		
CPS≧20	本剤併用投与群	126	14.7［10.3, 19.3］	0.69［0.51, 0.94］[*3]	
	化学療法群	110	11.0［9.2, 13.0］		

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

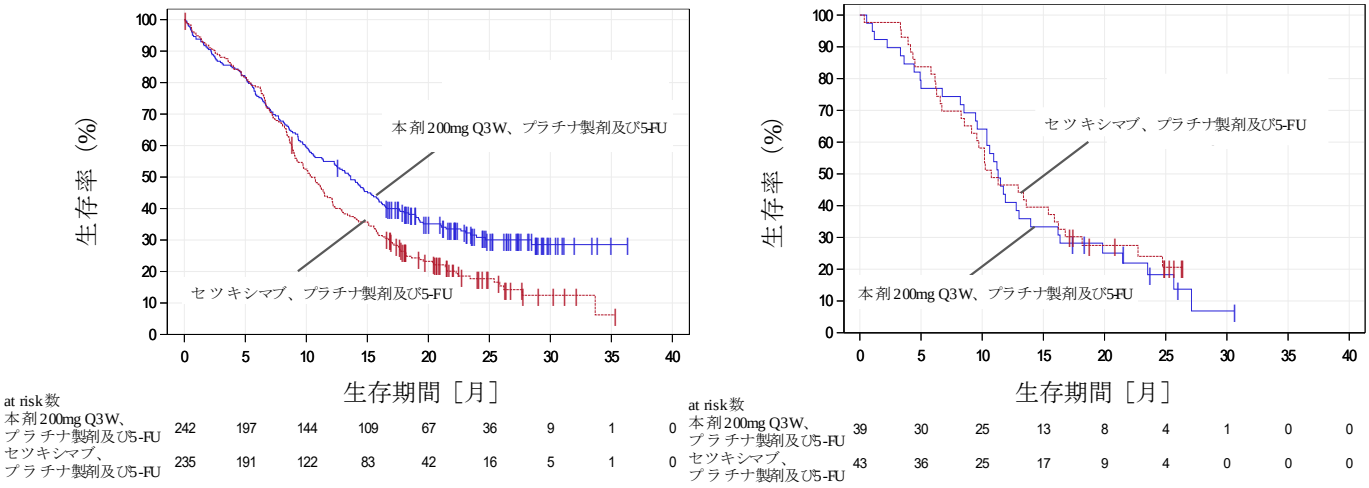


図 3　KEYNOTE-048 試験における本剤併用投与群の CPS 別での OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（左図：CPS≧1 の患者集団、右図：CPS＜１の患者集団）

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

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

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

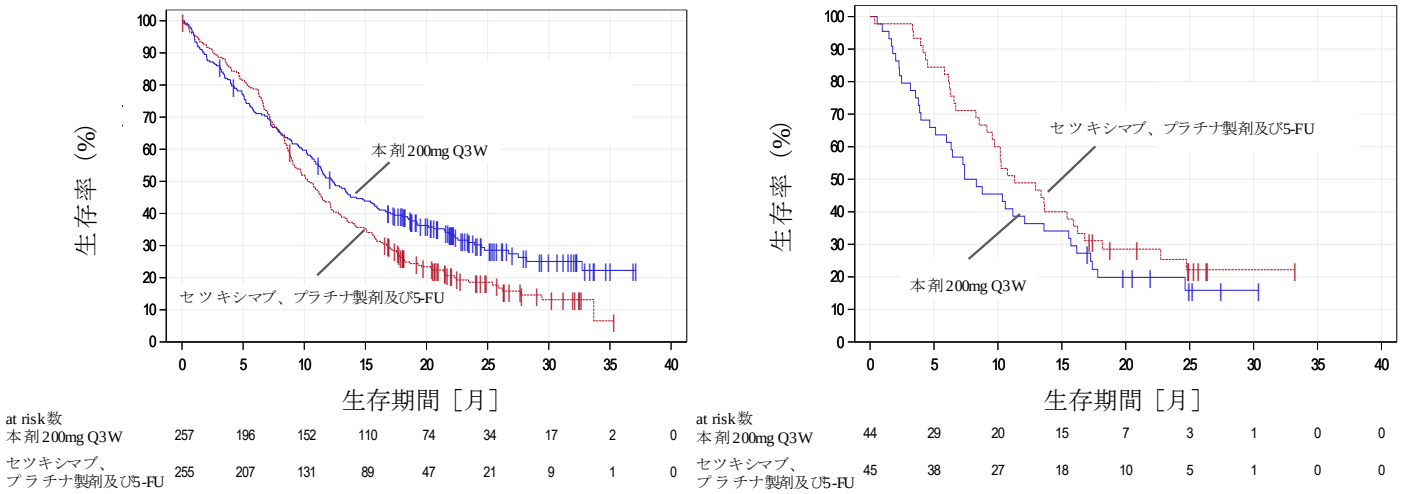


図 4　KEYNOTE-048 試験における本剤単独投与群の CPS 別での OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（左図：CPS≧1 の患者集団、右図：CPS＜１の患者集団）

【安全性】

①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048 試験）

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

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

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.21.0）	例数（%）																	
	本剤併用投与群 276 例						本剤単独投与群 300 例						化学療法群 287 例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	263	(95.3)	196	(71.0)	10	(3.6)	175	(58.3)	49	(16.3)	3	(1.0)	278	(96.9)	195	(67.9)	8	(2.8)
血液およびリンパ系障害																		
貧血	133	(48.2)	52	(18.8)	0		12	(4.0)	2	(0.7)	0		118	(41.1)	42	(14.6)	0	
発熱性好中球減少症	21	(7.6)	21	(7.6)	0		0		0		0		12	(4.2)	12	(4.2)	0	
白血球減少症	34	(12.3)	8	(2.9)	0		2	(0.7)	0		0		38	(13.2)	16	(5.6)	0	
好中球減少症	91	(33.0)	50	(18.1)	0		3	(1.0)	0		0		90	(31.4)	59	(20.6)	0	
血小板減少症	75	(27.2)	24	(8.7)	0		4	(1.3)	1	(0.3)	0		63	(22.0)	24	(8.4)	0	
耳および迷路障害																		
耳鳴	15	(5.4)	0		0		0		0		0		16	(5.6)	0		0	
内分泌障害																		
甲状腺機能低下症	35	(12.7)	0		0		39	(13.0)	0		0		1	(0.3)	0		0	
胃腸障害																		
便秘	28	(10.1)	0		0		9	(3.0)	0		0		31	(10.8)	0		0	
下痢	49	(17.8)	3	(1.1)	0		16	(5.3)	1	(0.3)	0		75	(26.1)	5	(1.7)	0	
悪心	124	(44.9)	15	(5.4)	0		12	(4.0)	0		0		131	(45.6)	16	(5.6)	0	
口内炎	67	(24.3)	22	(8.0)	0		2	(0.7)	0		0		69	(24.0)	10	(3.5)	0	
嘔吐	75	(27.2)	7	(2.5)	0		7	(2.3)	0		0		64	(22.3)	5	(1.7)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態																		
無力症	33	(12.0)	8	(2.9)	0		7	(2.3)	1	(0.3)	0		30	(10.5)	6	(2.1)	0	
疲労	84	(30.4)	19	(6.9)	0		43	(14.3)	3	(1.0)	0		83	(28.9)	11	(3.8)	0	
倦怠感	18	(6.5)	0		0		4	(1.3)	0		0		9	(3.1)	0		0	
粘膜の炎症	77	(27.9)	26	(9.4)	0		8	(2.7)	2	(0.7)	0		76	(26.5)	14	(4.9)	0	
発熱	16	(5.8)	0		0		10	(3.3)	0		0		12	(4.2)	0		0	
感染症および寄生虫症																		
爪囲炎	0		0		0		0		0		0		33	(11.5)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症																		
注入に伴う反応	2	(0.7)	0		0		1	(0.3)	0		0		16	(5.6)	3	(1.0)	0	
臨床検査																		
ALT 増加	10	(3.6)	2	(0.7)	0		7	(2.3)	0		0		15	(5.2)	2	(0.7)	0	
血中クレアチニン増加	30	(10.9)	1	(0.4)	0		2	(0.7)	0		0		15	(5.2)	0		0	
好中球数減少	46	(16.7)	28	(10.1)	0		1	(0.3)	0		0		54	(18.8)	35	(12.2)	0	
血小板数減少	51	(18.5)	14	(5.1)	0		1	(0.3)	0		0		46	(16.0)	9	(3.1)	0	
体重減少	21	(7.6)	2	(0.7)	0		9	(3.0)	1	(0.3)	0		30	(10.5)	1	(0.3)	0	
白血球数減少	36	(13.0)	15	(5.4)	0		2	(0.7)	0		0		43	(15.0)	22	(7.7)	0	
代謝および栄養障害																		
食欲減退	62	(22.5)	12	(4.3)	0		16	(5.3)	1	(0.3)	0		62	(21.6)	8	(2.8)	0	
低カリウム血症	16	(5.8)	8	(2.9)	0		4	(1.3)	1	(0.3)	0		36	(12.5)	11	(3.8)	0	
低マグネシウム血症	29	(10.5)	4	(1.4)	0		3	(1.0)	0		0		95	(33.1)	11	(3.8)	0	
低ナトリウム血症	23	(8.3)	10	(3.6)	0		9	(3.0)	6	(2.0)	0		20	(7.0)	9	(3.1)	0	
低リン酸血症	6	(2.2)	2	(0.7)	0		1	(0.3)	0		0		19	(6.6)	5	(1.7)	0	
神経系障害																		
味覚異常	16	(5.8)	0		0		6	(2.0)	0		0		15	(5.2)	0		0	
末梢性感覚ニューロパチー	15	(5.4)	3	(1.1)	0		1	(0.3)	0		0		6	(2.1)	2	(0.7)	0	

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.21.0）	例数（%）								
	本剤併用投与群 276 例			本剤単独投与群 300 例			化学療法群 287 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
腎および尿路障害									
急性腎障害	15 (5.4)	4 (1.4)	0	4 (1.3)	1 (0.3)	0	6 (2.1)	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害									
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.4)	0	0	6 (2.0)	0	0	82 (28.6)	6 (2.1)	0
皮膚乾燥	5 (1.8)	0	0	6 (2.0)	0	0	27 (9.4)	2 (0.7)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.4)	0	0	1 (0.3)	0	0	20 (7.0)	2 (0.7)	0
そう痒症	14 (5.1)	0	0	21 (7.0)	0	0	24 (8.4)	1 (0.3)	0
発疹	22 (8.0)	1 (0.4)	0	25 (8.3)	2 (0.7)	0	101 (35.2)	17 (5.9)	0
皮膚亀裂	2 (0.7)	0	0	0	0	0	36 (12.5)	0	0

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

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

本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

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

表 6　本剤の薬物動態パラメータ

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

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

‡：56 例の幾何平均値（95%信頼区間）

§：41 例の幾何平均値（95%信頼区間）

NA：該当なし

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）

(2) 特定機能病院

(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）

(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設

(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の耳鼻咽喉科領域の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、がん薬物療法を含む頭頸部悪性腫瘍診療の臨床研修を行っていること。
• 医師免許又は歯科医師免許取得後の初期研修を修了した後に 5 年以上の口腔外科の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、がん薬物療法を含む口腔外科のがん治療の臨床研修を行っていること。 なお、本剤による治療においては副作用等の全身的管理を要するため、患者の治療に当たる歯科医師は上の表のいずれかに示す条件を満たす医師（頭頸部癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師）との緊密な連携のもとに診療すること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、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。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

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

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

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

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

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

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

（注1） ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

③ CPS も確認した上で、本剤の投与可否を判断することが望ましいが、CPS が確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。

④ 主な副作用のマネジメントについて

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
- 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から 9 週目、以降は 1 年目まで 6 週ごと、その後 9 週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像

検査で効果の確認を行うこと。