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**）

～高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する固形癌～

令和４年２月（令和７年５月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：	キイトルーダ点滴静注 100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果：	がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
対象となる用法及び用量：	通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
製 造 販 売 業 者：	MSD 株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

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

3. 臨床成績

がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（以下「TMB-High」という。）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）

化学療法歴*1のある進行・再発の固形癌患者（がん種ごとに分けた A～L の各グループ*2において約 200～1,595 例）を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与の有効性及び安全性が検討された。本剤の有効性は、FoundationOne CDx により TMB スコア*3が 10 mutations/megabase（mut/Mb）以上と算出された場合に TMB-High と判定することとし、解析計画に従って、グループ A～J に登録された固形癌患者について解析が行われた。

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

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

*2：各グループにおいて、それぞれ以下の患者が組み入れられた。

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

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

表 1　有効性成績（KEYNOTE-158 試験）

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

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

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

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

表 2　がん種別の有効性成績（KEYNOTE-158 試験）

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

－：推定不可

【安全性】

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）

有害事象は 103/105 例（98.1%）に、副作用は 67/105 例（63.8%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 3　発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-158 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.23.0）	例数（%） 105例 全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	67	(63.8)	15	(14.3)	1	(1.0)
内分泌障害						
甲状腺機能亢進症	7	(6.7)	0		0	
甲状腺機能低下症	13	(12.4)	0		0	
胃腸障害						
下痢	8	(7.6)	0		0	
悪心	6	(5.7)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	13	(12.4)	1	(1.0)	0	
疲労	17	(16.2)	0		0	
代謝および栄養障害						
食欲減退	11	(10.5)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛	6	(5.7)	0		0	
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	12	(11.4)	0		0	
発疹	9	(8.6)	0		0	

なお、間質性肺疾患 4 例（3.8%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 3 例（2.9%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 5 例（4.8%）、甲状腺機能障害 15 例（14.3%）、副腎機能障害 1 例（1.0%）、1 型糖尿病 1 例（1.0%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）1 例（1.0%）及び infusion reaction 1 例（1.0%）が認められた。また、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、下垂体機能障害、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

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

表 6　本剤の薬物動態パラメータ

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

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

‡：56 例の幾何平均値（95%信頼区間）

§：41 例の幾何平均値（95%信頼区間）

NA：該当なし

4．施設について

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

①　施設について

①-1　下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

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

②　院内の医薬品情報管理の体制について

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

③　副作用への対応について

③-1　施設体制に関する要件

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

③-2　医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3　副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。

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

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

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

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

- 手術の補助療法
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

［注1］ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

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

④ 本剤の臨床試験において、KEYNOTE-158 試験では投与開始から 1 年間は 9 週間ごと、1 年以降は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

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）

～子宮頸癌～

令和４年９月（令和７年５月改訂）

厚生労働省

目次

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 局所進行子宮頸癌
対象となる用法及び用量：	＜進行又は再発の子宮頸癌＞ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 ＜局所進行子宮頸癌＞ シスプラチンを用いた同時化学放射線療法との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与期間は 24 カ月間までとする。
製造販売業者：	MSD 株式会社

2.　本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

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

3.　臨床成績

進行又は再発の子宮頸癌及び局所進行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】

① 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 試験）

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

*1：本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与（各コースの 1 日目に投与）と以下の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。
・パクリタキセル 175 mg/m^2 及びプラチナ製剤（シスプラチン 50 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与、シスプラチンは各コースの 1 日目又は 2 日目に投与）で投与。
・パクリタキセル 175 mg/m^2、プラチナ製剤（シスプラチン 50 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量）及びベバシズマブ 15 mg/kg の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与、シスプラチンは各コースの 1 日目又は 2 日目に投与）で投与。
*2：プラセボ Q3W 投与（各コースの 1 日目に投与）と*1 と同一の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。

表 1　有効性成績（KEYNOTE-826 試験）

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

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

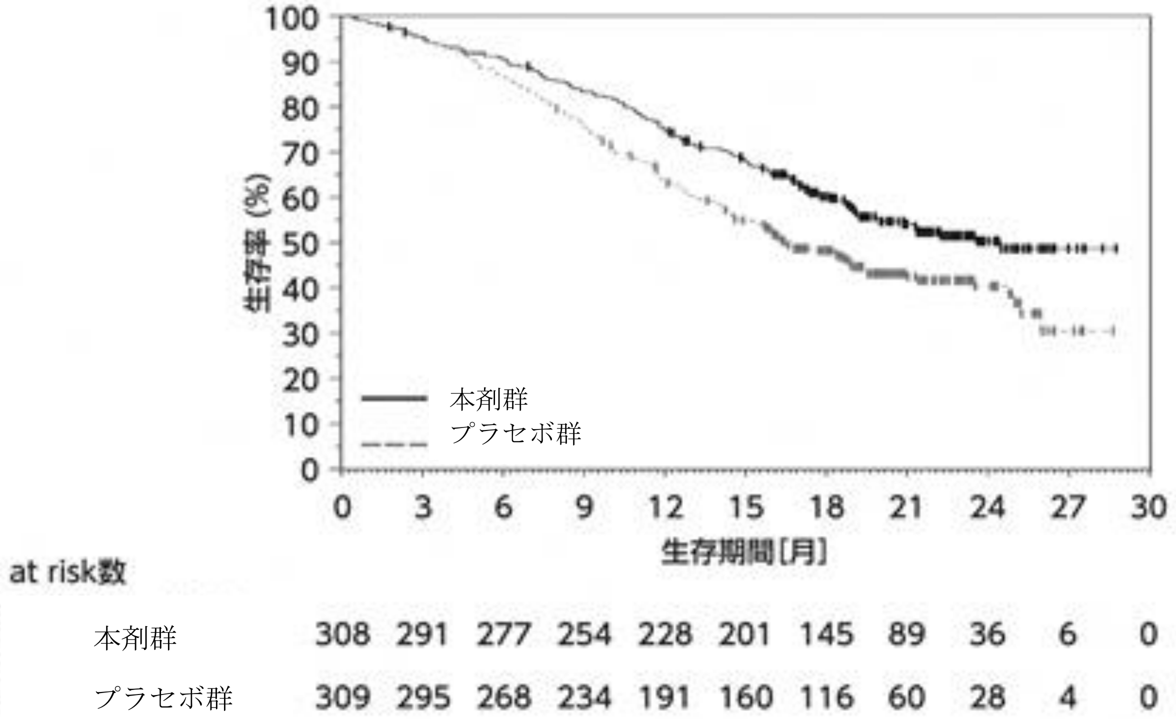


図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-826 試験）

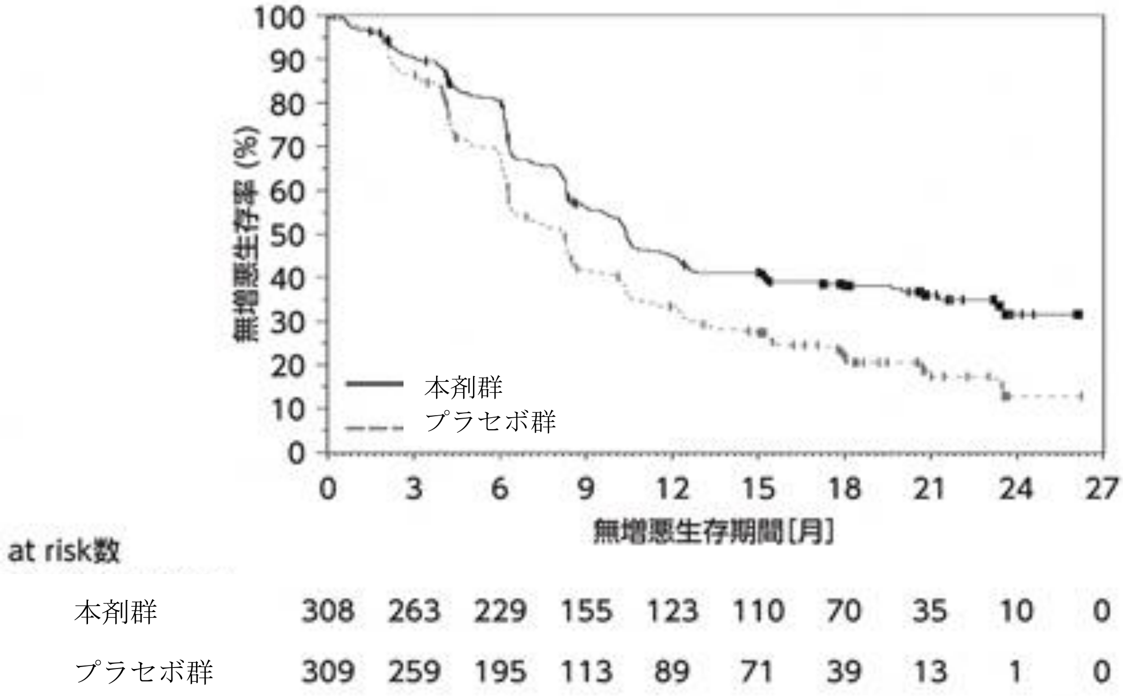


図 2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-826 試験）

（PD-L1 発現状況別の有効性）

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 試験）に組み入れられた患者のデータに基づき、CPS*別に解析を行った有効性（探索的な解析を含む）及び安全性の結果は以下のとおりであった。

本剤群の有効性に関して、CPS が 1 未満の場合に、PFS 及び OS の延長効果は小さい傾向が認められた（表 2 及び図 3、表 3 及び図 4）。

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

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

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

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

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

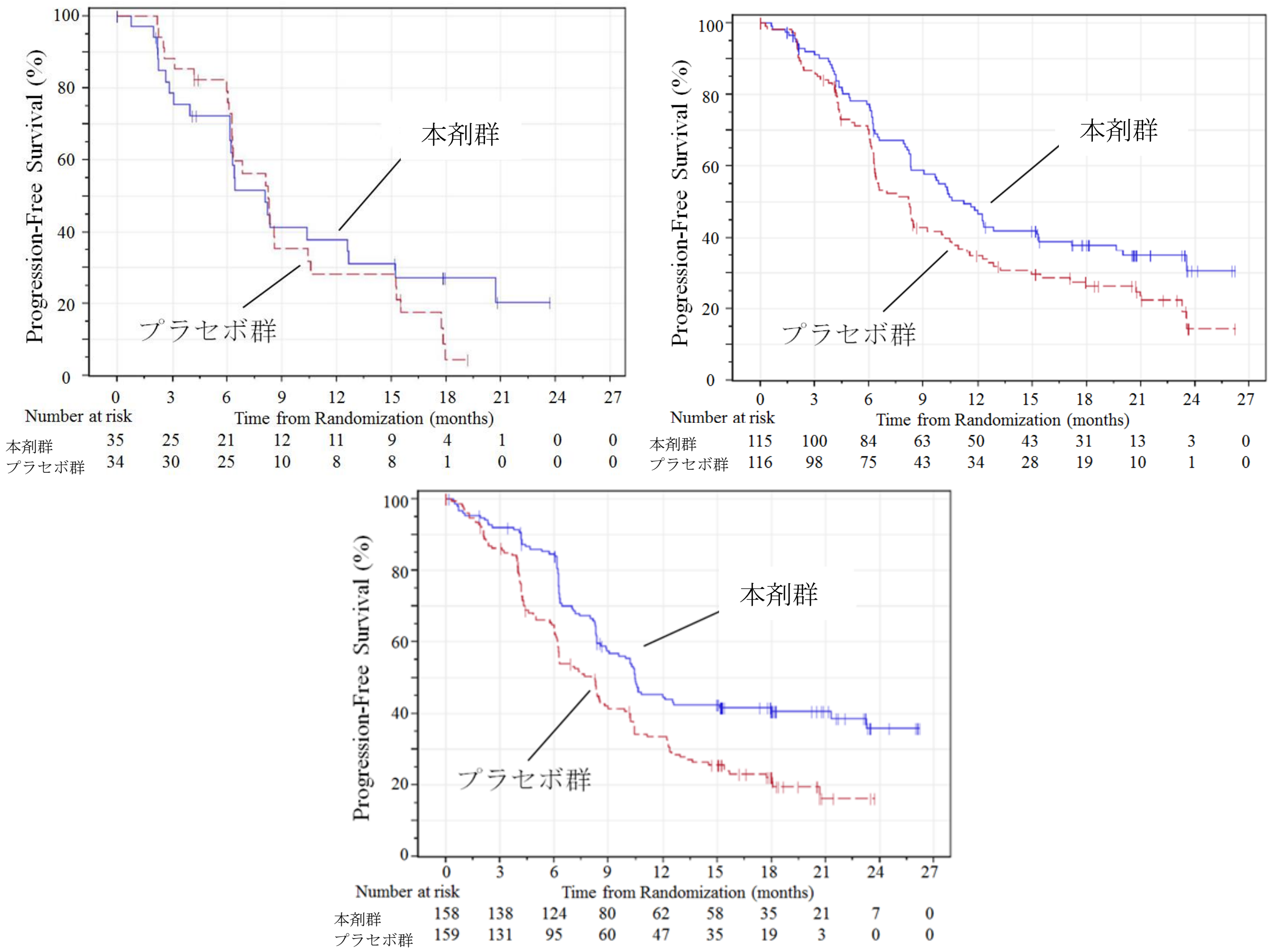


図 3　PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（治験担当医師判定、2021 年 5 月 3 日データカットオフ）
（左上図：CPS＜1 集団、右上図：1≦CPS＜10 集団、下図：CPS≧10 集団）

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

PD-L1 発現	投与群	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（月）	ハザード比*1［95%CI］	交互作用の p 値（両側）*2
CPS＜1	本剤群	35	20（57.1）	19.0［12.6, 21.4］	1.00	0.3278
	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	
	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）、ベバシズマブ併用の有無（あり、なし）及び PD-L1 の発現状況（CPS 1 未満、CPS 1 以上 10 未満、CPS 10 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル、*3：探索的な解析

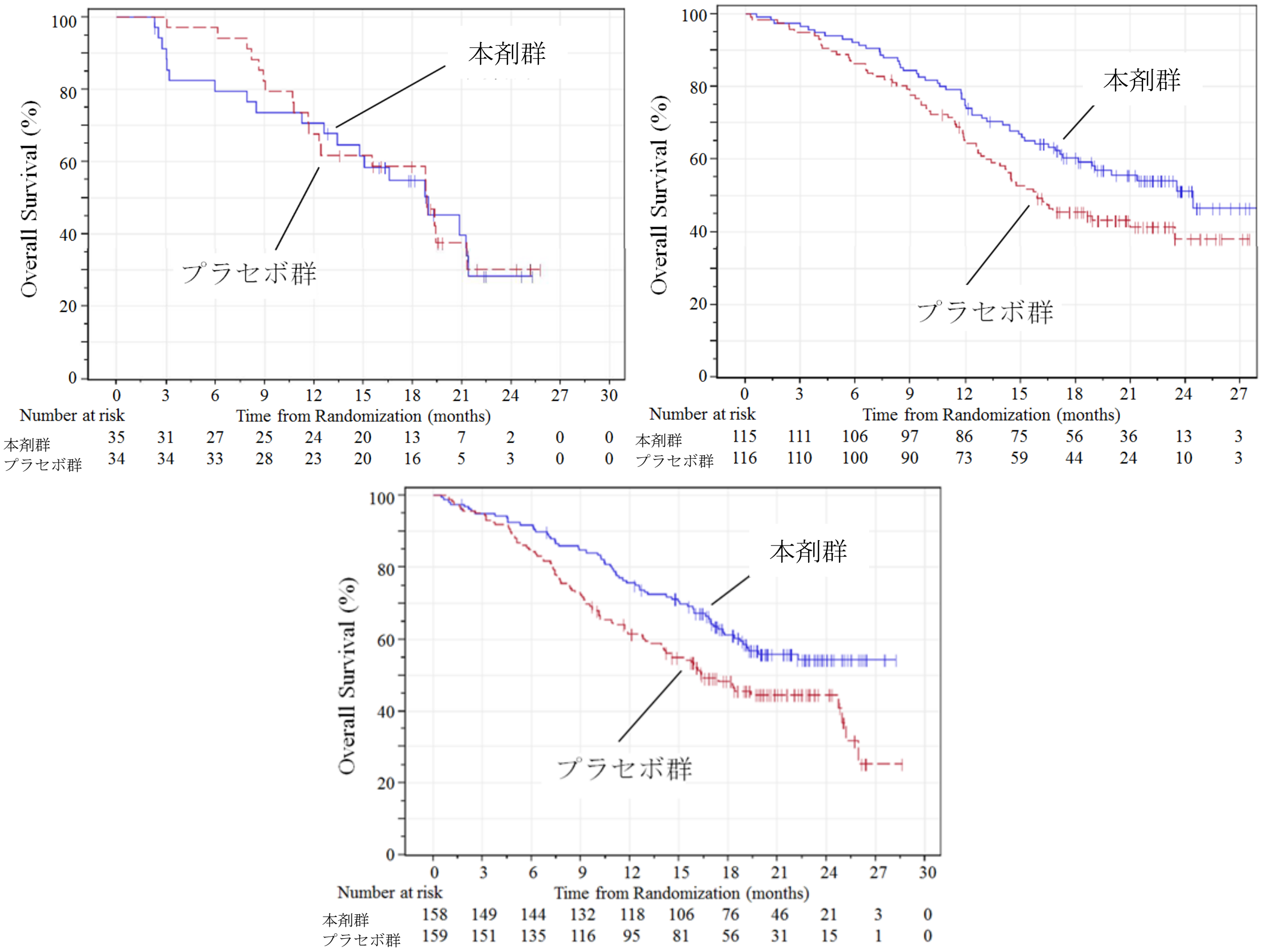


図 4　PD-L1 発現状況別の OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（2021 年 5 月 3 日データカットオフ）
（左上図：CPS＜1 集団、右上図：1≦CPS＜10 集団、下図：CPS≧10 集団）

② 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18 試験）

未治療[*1]の FIGO2014 進行期分類のIB2～IIB 期（リンパ節転移陽性）又はIII～IVA 期（リンパ節転移陽性又は陰性）の局所進行子宮頸癌患者 1,060 例（日本人 90 例を含む）を対象に、本剤と同時化学放射線療法（シスプラチン同時併用下での外部照射、及びその後の小線源治療）（以下「CCRT」という。）との併用（本剤＋CCRT 群）[*2]の有効性及び安全性が、プラセボと CCRT との併用（プラセボ＋CCRT 群）[*3]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 OS 及び PFS とされ、本剤＋CCRT 群はプラセボ＋CCRT 群と比較して OS 及び PFS を有意に延長した（表 4、図 5 及び図 6）。

*1：子宮頸癌に対する根治的手術、放射線治療又は全身療法を受けておらず、かつ免疫療法による治療歴のない患者

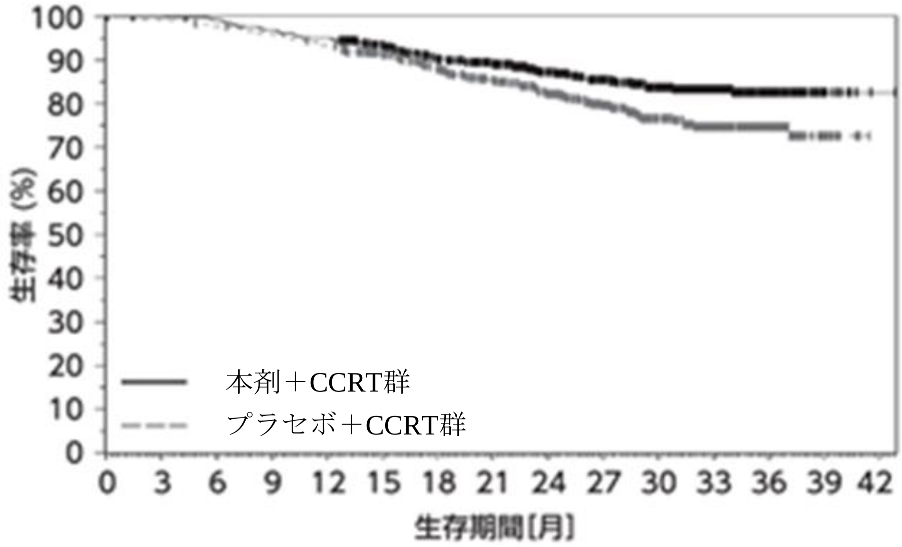
*2：本剤 200 mg を Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 5 コース、シスプラチン 40 mg/m² を 1 週間間隔投与で 5 回又は 6 回投与及び放射線治療（外部照射とその後の小線源治療）後、本剤 400 mg を 6 週間間隔（以下「Q6W」という。）投与（各コースの 1 日目に投与）で 15 コース投与した。

*3：プラセボを Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 5 コース及び*2 と同一の CCRT 併用後、プラセボを Q6W（各コースの 1 日目に投与）で 15 コース投与した。

表 4　有効性成績（KEYNOTE-A18 試験）

		本剤＋CCRT 群 （529 例）	プラセボ＋CCRT 群 （531 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]	0.67 （0.50, 0.90） 0.0040	－
PFS[*4, *5]	中央値［月］ （95%CI）	NE （NE, NE）	NE （NE, NE）
	ハザード比[*2] （95%CI） P 値[*3]	0.70 （0.55, 0.89） 0.0020	－

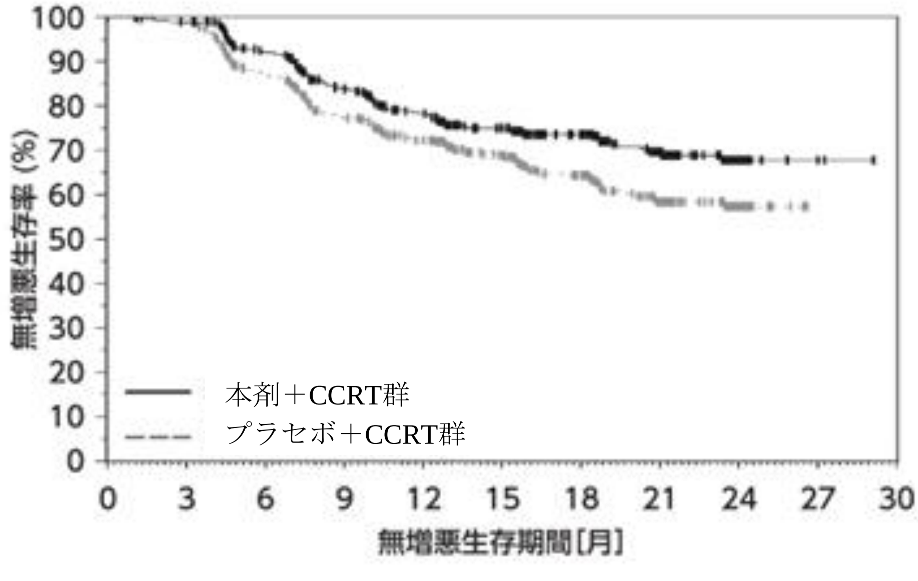
CI：信頼区間、NE：推定不能、*1：中間解析時のデータ：2024 年 1 月 8 日カットオフ、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ＋CCRT 群との比較、*3：層別ログランク検定、*4：中間解析時のデータ：2023 年 1 月 9 日カットオフ、*5：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師判定



at risk数

本剤＋CCRT群	529	527	522	509	500	463	412	374	326	273	210	136	63	11	1
プラセボ＋CCRT群	531	527	518	508	493	455	405	366	316	259	194	125	58	12	0

図 5　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-A18 試験）



at risk数

本剤＋CCRT群	529	462	400	331	282	222	171	100	26	3	0
プラセボ＋CCRT群	531	463	379	306	263	208	149	88	20	0	0

図 6　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-A18 試験）

【安全性】

① 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 5　いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（KEYNOTE-826 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.24.0）	例数（%）											
	本剤群 307 例						プラセボ群 309 例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	298	(97.1)	209	(68.1)	2	(0.7)	300	(97.1)	197	(63.8)	4	(1.3)
血液およびリンパ系障害												
貧血	149	(48.5)	76	(24.8)	0		132	(42.7)	65	(21.0)	0	
発熱性好中球減少症	21	(6.8)	21	(6.8)	0		13	(4.2)	13	(4.2)	0	
白血球減少症	38	(12.4)	14	(4.6)	0		31	(10.0)	7	(2.3)	0	
好中球減少症	68	(22.1)	37	(12.1)	0		57	(18.4)	29	(9.4)	0	
血小板減少症	55	(17.9)	21	(6.8)	0		58	(18.8)	12	(3.9)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	19	(6.2)	0		0		7	(2.3)	1	(0.3)	0	
甲状腺機能低下症	52	(16.9)	3	(1.0)	0		25	(8.1)	1	(0.3)	0	
胃腸障害												
腹痛	15	(4.9)	0		0		19	(6.1)	1	(0.3)	0	
便秘	49	(16.0)	1	(0.3)	0		49	(15.9)	1	(0.3)	0	
下痢	76	(24.8)	5	(1.6)	0		58	(18.8)	5	(1.6)	0	
悪心	104	(33.9)	3	(1.0)	0		120	(38.8)	4	(1.3)	0	
口内炎	20	(6.5)	1	(0.3)	0		15	(4.9)	0		0	
嘔吐	63	(20.5)	5	(1.6)	0		66	(21.4)	3	(1.0)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	51	(16.6)	5	(1.6)	0		56	(18.1)	4	(1.3)	0	
疲労	70	(22.8)	8	(2.6)	0		77	(24.9)	13	(4.2)	0	
粘膜の炎症	20	(6.5)	2	(0.7)	0		9	(2.9)	1	(0.3)	0	
発熱	16	(5.2)	0		0		9	(2.9)	0		0	
感染症および寄生虫症												
尿路感染	16	(5.2)	5	(1.6)	0		12	(3.9)	6	(1.9)	0	
傷害、中毒および処置合併症												
注入に伴う反応	16	(5.2)	2	(0.7)	0		13	(4.2)	2	(0.6)	0	
臨床検査												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31	(10.1)	10	(3.3)	0		23	(7.4)	5	(1.6)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22	(7.2)	8	(2.6)	0		16	(5.2)	1	(0.3)	0	
血中クレアチニン増加	16	(5.2)	0		0		13	(4.2)	0		0	
好中球数減少	56	(18.2)	40	(13.0)	0		47	(15.2)	26	(8.4)	0	
血小板数減少	49	(16.0)	21	(6.8)	0		40	(12.9)	14	(4.5)	0	

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

なお、本剤群において間質性肺疾患 3 例（1.0%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 23 例（7.5%）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1 例（0.3%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）75 例（22.4%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 56 例（18.2%）、甲状腺機能障害 70 例（22.8%）、下垂体機能障害 1 例（0.3%）、副腎機能障害 4 例（1.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）11 例（3.6%）、膵炎 2 例（0.7%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.7%）、脳炎・髄膜炎 1 例（0.3%）、心筋炎 1 例（0.3%）、重度の胃炎 2 例（0.7%）及び infusion reaction 37 例（12.1%）が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、ぶどう膜炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

② 国際共同第III相試験（KEYNOTE-A18 試験）

有害事象は本剤＋CCRT 群 525/528 例（99.4%）、プラセボ＋CCRT 群 526/530 例（99.2%）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512/528 例（97.0%）及び 513/530 例（96.8%）に認められた。いずれかの群で発現割合が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 6　いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（KEYNOTE-A18 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.26.1）	例数（%）											
	本剤＋CCRT 群 528 例						プラセボ＋CCRT 群 530 例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	512	(97.0)	365	(69.1)	2	(0.4)	513	(96.8)	324	(61.1)	2	(0.4)
血液およびリンパ系障害												
貧血	317	(60.0)	101	(19.1)	0		296	(55.8)	85	(16.0)	0	
白血球減少症	125	(23.7)	67	(12.7)	0		92	(17.4)	57	(10.8)	0	
リンパ球減少症	49	(9.3)	45	(8.5)	0		47	(8.9)	40	(7.5)	0	
好中球減少症	114	(21.6)	56	(10.6)	0		94	(17.7)	52	(9.8)	0	
血小板減少症	73	(13.8)	8	(1.5)	0		60	(11.3)	6	(1.1)	0	
耳および迷路障害												
耳鳴	28	(5.3)	1	(0.2)	0		34	(6.4)	0		0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	56	(10.6)	2	(0.4)	0		15	(2.8)	0		0	
甲状腺機能低下症	112	(21.2)	3	(0.6)	0		30	(5.7)	0		0	
胃腸障害												
腹痛	32	(6.1)	0		0		37	(7.0)	2	(0.4)	0	
便秘	72	(13.6)	1	(0.2)	0		66	(12.5)	1	(0.2)	0	
下痢	268	(50.8)	24	(4.5)	0		271	(51.1)	22	(4.2)	0	
悪心	304	(57.6)	7	(1.3)	0		317	(59.8)	10	(1.9)	0	
嘔吐	135	(25.6)	3	(0.6)	0		150	(28.3)	7	(1.3)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	77	(14.6)	2	(0.4)	0		63	(11.9)	2	(0.4)	0	
疲労	84	(15.9)	4	(0.8)	0		94	(17.7)	4	(0.8)	0	
発熱	35	(6.6)	3	(0.6)	0		22	(4.2)	2	(0.4)	0	
感染症および寄生虫症												
尿路感染	38	(7.2)	7	(1.3)	0		37	(7.0)	2	(0.4)	0	
傷害、中毒および処置合併症												
放射線性直腸炎	28	(5.3)	3	(0.6)	0		28	(5.3)	4	(0.8)	0	
放射線皮膚損傷	32	(6.1)	0		0		31	(5.8)	0		0	
臨床検査												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	89	(16.9)	10	(1.9)	0		58	(10.9)	5	(0.9)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	80	(15.2)	5	(0.9)	0		51	(9.6)	2	(0.4)	0	
血中クレアチニン増加	42	(8.0)	0		0		42	(7.9)	0		0	
リンパ球数減少	70	(13.3)	65	(12.3)	0		83	(15.7)	75	(14.2)	0	
好中球数減少	156	(29.5)	79	(15.0)	0		148	(27.9)	78	(14.7)	0	

器官別大分類 （SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.26.1）	例数（%）									
	本剤＋CCRT 群 528 例					プラセボ＋CCRT 群 530 例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
血小板数減少	116	(22.0)	25	(4.7)	0	109	(20.6)	13	(2.5)	0
体重減少	55	(10.4)	6	(1.1)	0	54	(10.2)	3	(0.6)	0
白血球数減少	173	(32.8)	104	(19.7)	0	183	(34.5)	111	(20.9)	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	83	(15.7)	3	(0.6)	0	88	(16.6)	2	(0.4)	0
低カルシウム血症	26	(4.9)	6	(1.1)	0	29	(5.5)	4	(0.8)	0
低カリウム血症	74	(14.0)	22	(4.2)	0	58	(10.9)	15	(2.8)	0
低マグネシウム血症	91	(17.2)	13	(2.5)	0	88	(16.6)	11	(2.1)	0
低ナトリウム血症	45	(8.5)	5	(0.9)	0	45	(8.5)	7	(1.3)	0
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	39	(7.4)	2	(0.4)	0	34	(6.4)	0		0
神経系障害										
味覚不全	22	(4.2)	0		0	28	(5.3)	0		0
腎および尿路障害										
排尿困難	60	(11.4)	1	(0.2)	0	47	(8.9)	0		0
生殖系および乳房障害										
骨盤痛	29	(5.5)	3	(0.6)	0	29	(5.5)	0		0
皮膚および皮下組織障害										
そう痒症	28	(5.3)	1	(0.2)	0	17	(3.2)	0		0
発疹	30	(5.7)	2	(0.4)	0	21	(4.0)	0		0

なお、本剤＋CCRT 群において間質性肺疾患 8 例（1.5%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 40 例（7.6%）、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）16 例（3.0%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 139 例（26.3%）、甲状腺機能障害 147 例（27.8%）、副腎機能障害 4 例（0.8%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）10 例（1.9%）、膵炎 3 例（0.6%）、脳炎・髄膜炎・脊髄炎 1 例（0.2%）、ぶどう膜炎 1 例（0.2%）、infusion reaction 3 例（0.6%）及び重度の胃炎 2 例（0.4%）が認められた。また、下垂体機能障害、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 Q6W 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 7　本剤の薬物動態パラメータ

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

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

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

(2) 特定機能病院

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

(4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設

(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③　副作用への対応について

③-1　施設体制に関する要件

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

③-2　医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3　副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、膵外分泌機能不全、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・脊髄炎、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 進行又は再発の子宮頸癌患者に対しては、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 未治療の FIGO2014 進行期分類のIB2～IIB 期（リンパ節転移陽性）又はIII～IVA 期（リンパ節転移陽性又は陰性）の局所進行子宮頸癌患者において、本剤と CCRT（シスプラチン同時併用下での外部照射、及びその後の小線源治療）との併用投与の有効性が示されている。

④ 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
- ①又は③で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の

肺に炎症性変化がみられる患者

- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- 結核の感染又は既往を有する患者
- ECOG Performance Status 3-4 [注1] の患者

[注1] ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

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

④ 本剤の臨床試験において、KEYNOTE-826 試験では無作為割付けから、54 週目までは 9 週間ごと、それ以降は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたこと、及び KEYNOTE-A18 試験では CCRT 完了後から 2 年間は 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等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）

～原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫～

令和５年６月（令和７年５月改訂）

厚生労働省

目次

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：	再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
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100mg（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

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞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】

①国内第Ｉ相試験（KEYNOTE-A33試験）

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者[注1)]（7例）を対象に、本剤200 mg 3週間間隔（以下「Q3W」という。）投与の有効性及び安全性が検討された。

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。

注1)（ｉ）自家造血幹細胞移植後に再発が認められた患者、（ii）自家造血幹細胞移植後60日以内にCR若しくはPRが得られなかった患者、又は（iii）自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者

表1　有効性成績（KEYNOTE-A33試験）

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>7例</td></tr>
<tr><td rowspan="4">例数
(%)</td><td>完全奏効（CR）</td><td>1（14.3）</td></tr>
<tr><td>部分奏効（PR）</td><td>2（28.6）</td></tr>
<tr><td>安定（SD）</td><td>1（14.3）</td></tr>
<tr><td>進行（PD）</td><td>3（42.9）</td></tr>
<tr><td colspan="2">奏効率（CR＋PR）（%）
（95%信頼区間）</td><td>42.9
（9.9, 81.6）</td></tr>
</table>

②海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170試験）

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者[注2)]（53例）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。

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2のとおりであった。

注2)（ｉ）自家造血幹細胞移植後に再発が認められた患者、（ⅱ）自家造血幹細胞移植後60日以内にCR若しくはPRが得られなかった患者、又は（ⅲ）自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者

表 2　有効性成績（KEYNOTE-170試験）

		53例
例数（%）	完全奏効（CR）	10（18.9）
	部分奏効（PR）	14（26.4）
	安定（SD）	5（9.4）
	進行（PD）	13（24.5）
	評価不能	11（20.8）
奏効率（CR＋PR）（%） （95%信頼区間）		45.3 （31.6, 59.6）

【安全性】

①国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33試験）

有害事象は試験全体で7/7例（100.0%）に認められ、副作用は5/7例（71.4%）に認められた。副作用は表3のとおりであった。

表 3　副作用（KEYNOTE-A33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.25.0）	例数（%）試験全体 7例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
全副作用	5	(71.4)	2	(28.6)	0
血液およびリンパ系障害					
発熱性好中球減少症	1	(14.3)	1	(14.3)	0
好中球減少症	2	(28.6)	2	(28.6)	0
神経系障害					
頭痛	1	(14.3)	0		0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	1	(14.3)	0		0
皮膚および皮下組織障害					
紅斑	1	(14.3)	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱	2	(28.6)	0		0
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(28.6)	0		0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(28.6)	0		0

なお、肝機能障害は2例（28.6%）で認められた。また、間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、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、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、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）、脳炎・髄膜炎、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）、重度の胃炎、血球貪食症候群、infusion reaction及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

②海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170試験）

有害事象は試験全体で50/53例（94.3%）に認められ、副作用は30/53例（56.6%）に認められた。発現率が5%以上の副作用は表4のとおりであった。

表4　発現率が5%以上の副作用（KEYNOTE-170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.25.0）	例数（%） 試験全体 53例				
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5
全副作用	30	(56.6)	12	(22.6)	0
血液およびリンパ系障害					
好中球減少症	10	(18.9)	7	(13.2)	0
内分泌障害					
甲状腺機能低下症	4	(7.5)	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	5	(9.4)	1	(1.9)	0
疲労	3	(5.7)	0		0
発熱	3	(5.7)	0		0

なお、肝機能障害は4例（7.5%）、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）は5例（9.4%）及び神経障害（ギラン・バレー症候群等）は1例（1.9%）で認められた。また、間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、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）、脳炎・髄膜炎、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）、重度の胃炎、血球貪食症候群、infusion reaction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5　本剤の薬物動態パラメータ

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

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

‡：56 例の幾何平均値（95%信頼区間）

§：41 例の幾何平均値（95%信頼区間）

NA：該当なし

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
(2) 特定機能病院
(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
(4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料1、外来腫瘍化学療法診療料2又は外来腫瘍化学療法診療料3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 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記に該当する患者において本剤の有効性が示されている。

- 自家造血幹細胞移植後に再発が認められた患者
- 自家造血幹細胞移植後60日以内にCR又はPRが得られなかった患者
- 自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者

② 下記に該当する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
- 臓器移植歴のある患者（自家造血幹細胞移植歴を除く）
- 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。特に本疾患は病勢進行が速いことを考慮し、投与開始後12週までは効果に関し注意深く観察すること。