保医発 1221 第３号
平成 30 年 12 月 21 日

地方厚生（支）局医療課長
都道府県民生主管部（局）
　国民健康保険主管課（部）長
都道府県後期高齢者医療主管部（局）
　後期高齢者医療主管課（部）長
殿

厚生労働省保険局医療課長
（　公　印　省　略　）

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤及び抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの改訂等に伴う留意事項の一部改正について

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤である「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：キイトルーダ点滴静注 20mg 及び同 100mg）」及び抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤である「アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：テセントリク点滴静注 1200 mg）」については、それぞれ「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（平成 29 年２月 14 日付け保医発 0214 第４号。以下「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知」という。）及び「抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（平成 30 年４月 17 日付け保医発 0417 第４号。以下「抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知」という。）において、保険適用上の取扱いに係る留意事項を通知しているところです。

今般、「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（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）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫）の一部改正について」（別添１：平成 30 年 12 月 21 日付け薬生薬審発 1221 第５号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）及び「アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌）の一部改正について」（別添２：平成 30 年 12 月 21 日付け薬生薬審発 1221 第９号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）のとおり、最適使用推進ガイドラインが策定及び改訂されたことに伴い、本製剤に係る留意事項を下記のとおり改正するので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

1　キイトルーダ点滴静注 20mg 及び同 100mg

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知を以下のとおり改正する。

（１）記の２（２）中、「（２）根治切除不能な悪性黒色腫」を「（２）悪性黒色腫」に、「本製剤を根治切除不能な悪性黒色腫の治療に用いる場合は」を「本製剤を悪性黒色腫の治療に用いる場合は」にそれぞれ改める。

（２）記の２（３）中、「（３）PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を「（３）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に、「本製剤を PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療に用いる場合は」を「本製剤を切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療に用いる場合は」に、「３）PD-L1 陽性を確認した検査の実施年月日及び検査結果（発現率）」を「３）本剤を単独で投与する場合、PD-L1 の発現を確認した検査の実施年月日及び検査結果（発現率）」にそれぞれ改め、３）の次に次のように加える。

４）本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与のうち、該当するもの（「併用投与ア」又は「併用投与イ」と記載）

ア　ペメトレキセド及びプラチナ製剤との併用投与

イ　カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルとの併用投与

（３）記の２に次のように加える。

（６）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）

本製剤を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）の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

１）次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）

ア　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）

イ　特定機能病院

ウ　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）

エ　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

オ　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

２）次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）

ア　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。

イ　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。

３）MSI-High を確認した検査の実施年月日

２　テセントリク点滴静注 1200mg

抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知の記（２）に次のように加える。

③　本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与を行った旨（「併用投与ア」と記載）

ア　カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与

［別添１］

薬生薬審発 1221 第５号
平成 30 年 12 月 21 日

各 都道府県 保健所設置市 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（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）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫）の一部改正について

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

今般、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：キイトルーダ点滴静注 20mg 及び同点滴静注 100mg）について、マイクロサテライト不安定性（ＭＳＩ-Ｈｉｇｈ）を有する固形癌に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

また、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：キイトルーダ点滴静注 20mg 及び同点滴静注 100mg）を非小細胞肺癌及び悪性黒色腫に対して使用する際の留意事項については、「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（尿路上皮癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、古典的ホジキンリンパ腫）の一部改正について」（平成 29 年 12 月 25 日付け薬生薬審発 1225 第９号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示しています。

今般、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤について、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫における効能又は効果、用法及び用量の一部変更が承認されたことに伴い、当該留意事項を、それぞれ別紙のとおり改正いたしましたので、

貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

別紙

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

| 新 | | 旧 | |
|---|---|---|---|
| 該当ページ | （下線部追記） | 該当ページ | （取消線部削除） |
| ２ページ | 対象となる効能又は効果：<br>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 | ２ページ | 対象となる効能又は効果：<br>~~PD-L1 陽性の~~切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 |
| ３ページ | ２．本剤の特徴、作用機序<br>キイトルーダ点滴静注 20 mg 及び<u>同点滴静注 </u>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。<br>（略） | ３ページ | ２．本剤の特徴、作用機序<br>キイトルーダ点滴静注 20 mg 及び 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。<br>（略） |
| ４ページ | ３．臨床成績<br>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。 | ４ページ | ３．臨床成績<br>~~PD-L1 陽性の~~切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。 |
| ４ページ | 【有効性】<br>①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）<br>化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（PD-L1 を発現した | ４ページ | 【有効性】<br>①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）<br>化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（PD-L1 を発現した |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 腫瘍細胞が占める割合（以下「TPS」という。）≧50%）*1の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 305 例（日本人 40 例を含む）を対象に、本剤200mg３週間間隔（以下「Q3W」という。）投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む標準的化学療法（以下「SOC」という。）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた*2。主要評価項目は無増悪生存期間（以下「PFS」という。）、副次評価項目は全生存期間（以下「OS」という。）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS、及び OS（中間解析）を有意に延長した。<br>*1：コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。<br>*2：24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。<br>表１ 有効性成績（KEYNOTE-024 試験）<br>（表　略） | ５ページ | 腫瘍細胞が占める割合（以下「TPS」という。）≧50%）*の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（305 例、日本人 40 例を含む）を対象に、本剤200mg３週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む標準的化学療法（以下「SOC」という。）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（以下「PFS」という。）、副次評価項目は全生存期間（以下「OS」という。）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS、及び OS（中間解析）を有意に延長した。<br>*：コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。<br>表１ 有効性成績（KEYNOTE-024 試験）<br>（表　略）<br>（図　略）<br>中央判定による PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 陽性（≧50%）の患者集団） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 5ページ | （図　略）<br>図１　中央判定による PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-024 試験）（PD-L1 陽性（TPS≧50%）の患者集団）<br>（図　略）<br>図２　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-024 試験）（PD-L1 陽性（TPS≧50%）の患者集団） | | （図　略）<br>OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 陽性（≧50%）の患者集団） |
| 6ページ | ②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）<br>プラチナ製剤を含む化学療法歴[*1]を有する PD-L1 陽性（TPS≧1%）[*2]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,033 例（日本人 91 例を含む）を対象に、本剤２mg/kg Q3W 投与及び 10mg/kg Q3W 投与の有効性及び安全性が、ドセタキセル水和物（以下「DOC」という。）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与継続を可能とされた[*3]。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤は DOC と比較して、OS を有意に延長した。<br>＊１：*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法 | 6ページ | ②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）<br>プラチナ製剤を含む化学療法歴[*1]を有する PD-L1 陽性（TPS≧1%）[*2]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（1,033 例、日本人 91 例を含む）を対象に、本剤２mg/kg~~３週間間隔~~投与及び 10 mg/kg ~~３週間間隔~~投与の有効性及び安全性が、ドセタキセル水和物（以下「DOC」という。）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与継続を可能とされた。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤は DOC と比較して、OS を有意に延長した。<br>＊１：EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | による治療歴に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。<br>＊２：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」の試作キットを用いて検査された。<br>＊３：24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。<br>表２ 有効性成績（KEYNOTE-010 試験）<br>（表　略）<br>（図　略）<br>図３ OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-010 試験）（PD-L1 陽性（TPS≧1%）の患者集団） | | 性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。<br>＊２：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」の試作キットを用いて検査された。<br>表２ 有効性成績（KEYNOTE-010 試験）<br>（表　略）<br>（図　略）<br>OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 陽性（≧1%）の患者集団） |
| ７ページ | ③国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189 試験）<br>化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 616 例（日本人 10 例を含む）を対象に、本剤 200mg（Q3W）、ペメトレキセドナトリウム水和物（以下「ペメトレキセド」という。）及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）の併用投与（本剤併用群）[*1] の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチ | | （③の追加） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | ナ製剤の併用投与（化学療法群）*2を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、プラチナ製剤は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大４コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドの併用投与を継続することが可能とされた*3。主要評価項目はOS及びPFSとされ、本剤、ペメトレキセド及びプラチナ製剤の併用投与はプラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤の併用投与と比較して、OS及びPFSを有意に延長した。<br>＊１：本剤200mg、ペメトレキセド500mg/m$^2$、シスプラチン75mg/m$^2$又はカルボプラチンAUC５（mg・mL/min）の順にQ3W（各コースの１日目に投与）で４コース投与後、本剤200 mg及びペメトレキセド500 mg/m$^2$がQ3Wで投与された。<br>＊２：プラセボ、ペメトレキセド500mg/m$^2$、シスプラチン75mg/m$^2$又はカルボプラチンAUC５（mg・mL/min）の順にQ3W（各コースの１日目に投与）で４コース投与後、プラセボ及び | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 8ページ | ペメトレキセド 500mg/m$^2$ が Q3W で投与された。<br>＊3：24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。<br>表３ 有効性成績（KEYNOTE-189 試験）<br>（表　略）<br>（図　略）<br>図４ OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-189 試験）<br>（図　略）<br>図５ 盲検下中央判定による PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-189 試験） | | |
| 9ページ | ④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407 試験）<br>化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 559 例(日本人 50 例を含む)を対象に、本剤 200mg（Q3W)、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）(以下「nab-PTX」という。）の併用投与（本剤併用群）*1の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-PTX の併用投与（化学療法群）*2を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタ | | (④の追加) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | キセル又は nab-PTX は、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大４コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた[*3]。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-PTX の併用投与はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-PTX の併用投与と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した。<br>＊１：本剤 200mg、パクリタキセル 200mg/$m^2$ 又は nab-PTX100 mg/$m^2$、カルボプラチン AUC６（mg・mL/min）の順に Q3W（本剤、パクリタキセル及びカルボプラチンは各コースの１日目に投与、nab-PTX は各コースの１、８、15 日目に投与）で４コース投与後、本剤 200 mg が Q3W で投与された。<br>＊２：プラセボ、パクリタキセル 200mg/$m^2$ 又は nab-PTX 100mg/$m^2$、カルボプラチン AUC６（mg・mL/min）の順に Q3W（本剤、パクリタキセル及びカルボプラチンは各コースの１日目に投与、nab-PTX は各コースの１、８、 | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 10ページ | 15 日目に投与）で４コース投与後、プラセボが Q3W で投与された。<br>＊３：24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。<br>表４ 有効性成績（KEYNOTE-407 試験）<br>（表　略）<br>（図　略）<br>図６ OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-407 試験）<br>（図　略）<br>図７ 盲検下中央判定による PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-407 試験） | | |
| 11ページ | ⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042 試験）<br>化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（TPS≧1%）*1の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,274 例（日本人 93 例を含む）を対象に、本剤 200mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められ | | （⑤の追加） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 12ページ | るまで本剤の投与を継続することが可能とされた[*2]。主要評価項目はOSとされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OSを有意に延長した。<br>＊1：コンパニオン診断薬として製造販売承認されているPD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。<br>＊2：24カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。<br>表5 有効性成績（KEYNOTE-042試験）（PD-L1陽性（TPS≧1%）の患者集団）<br>（表　略）<br>（図　略）<br>図8 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-042試験）（PD-L1陽性（TPS≧1%）の患者集団） | | |
| 13ページ | 【安全性】<br>①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）<br>（略）<br>表6 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用（KEYNOTE-024試験）（安全性解析対象集団）<br>（表　略） | 7ページ | 【安全性】<br>①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）<br>（略）<br>表~~3~~ いずれかの群で発現率が5%以上の副作用（安全性解析対象集団）<br>（表　略） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 14ページ | なお、本剤群において間質性肺疾患９例（5.8%）、大腸炎・重度の下痢８例（5.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）２例（1.3%）、肝機能障害22 例（14.3%）、甲状腺機能障害 21 例（13.6%）、下垂体機能障害１例（0.6%）、１型糖尿病１例（0.6%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）１例（0.6%）、膵炎１例（0.6%）、筋炎・横紋筋融解症は１例(0.6%)及び infusion reaction ５例(3.2%)が認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、副腎機能障害、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 | ８ページ | なお、本剤群~~で~~間質性肺疾患~~は~~９例（5.8%）、大腸炎・重度の下痢~~は~~８例（5.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）~~は~~２例（1.3%）、肝機能障害~~は~~22 例（14.3%）、甲状腺機能障害~~は~~21 例（13.6%）、下垂体機能障害~~は~~１例（0.6%）、１型糖尿病~~は~~１例（0.6%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）~~は~~１例（0.6%）、膵炎~~は~~１例（0.6%）、筋炎・横紋筋融解症~~は~~１例（0.6%）及び infusion reaction~~は~~５例（3.2%）~~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）、副腎機能障害、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。 |
| 15ページ | ②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）<br>（略）<br>表７ いずれかの群で発現率が５%以上の副作用（KEYNOTE-010 試験）（安全性解析対象集団）<br>（表　略）<br><br>なお、２mg/kg Q3W 群及び 10mg/kg Q3W 群においてそれぞれ、間質性肺疾患 15 例（4.4%）及び 14 | ８ページ<br><br>９ページ | ②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）<br>（略）<br>表~~4~~ いずれかの群で発現率が５%以上の副作用（安全性解析対象集団）<br>（表　略）<br><br>なお、２mg/kg Q3W 群及び 10mg/kg Q3W 群~~で~~それぞれ、間質性肺疾患~~は~~15 例（4.4%）及び 14 例 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 15ページ | 例（4.1%）、大腸炎・重度の下痢５例（1.5%）及び２例（0.6%）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）１例（0.3%）及び１例（0.3%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）２例（0.6%）及び３例（0.9%）、肝機能障害23例（6.8%）及び22例（6.4%）、甲状腺機能障害32例（9.4%）及び35例（10.2%）、下垂体機能障害１例（0.3%）及び１例（0.3%）、副腎機能障害２例（0.6%）及び１例（0.3%）、１型糖尿病１例（0.3%）及び２例（0.6%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）４例（1.2%）及び０例、膵炎１例（0.3%）及び０例、筋炎・横紋筋融解症１例（0.3%）及び０例、infusion reaction ２例（0.6%）及び６例（1.7%）が認められた。また、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 | | （4.1%）、大腸炎・重度の下痢~~は~~５例（1.5%）及び２例（0.6%）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）~~は~~１例（0.3%）及び１例（0.3%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）~~は~~２例（0.6%）及び３例（0.9%）、肝機能障害~~は~~23例（6.8%）及び22例（6.4%）、甲状腺機能障害~~は~~32例（9.4%）及び35例（10.2%）、下垂体機能障害~~は~~１例（0.3%）及び１例（0.3%）、副腎機能障害~~は~~２例（0.6%）及び１例（0.3%）、１型糖尿病~~は~~１例（0.3%）及び２例（0.6%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）~~は~~４例（1.2%）及び０例、膵炎~~は~~１例（0.3%）及び０例、筋炎・横紋筋融解症~~は~~１例（0.3%）及び０例、infusion reaction ~~は~~２例（0.6%）及び６例（1.7%）~~で~~認められた。また、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。 |
| 15ページ | ③国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）<br>有害事象は本剤併用群404/405例（99.8%）及び対照群200/202例（99.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ372/405例（91.9%）及び183/202例（90.6%）に | | （③の追加） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 16 ページ | 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。<br>表８　いずれかの群で発現率が５%以上の副作用（KEYNOTE-189 試験）（安全性解析対象集団）<br>（表　略）<br><br>なお、本剤群において間質性肺疾患 16 例（4.0%）、大腸炎・重度の下痢 20 例（4.9%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）10 例（2.5%）、肝機能障害 62 例（15.3%）、甲状腺機能障害 32 例（7.9%）、下垂体機能障害２例（0.5%）、副腎機能障害１例（0.2%）、１型糖尿病１例（0.2%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）25 例（6.2%）、膵炎２例（0.5%）及び infusion reaction ５例（1.2%）が認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 | | |
| 16 ページ | ④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407 試験）<br>有害事象は本剤群 273/278 例（98.2%）及び対照群 | | （④の追加） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 17 ページ | 274/280 例（97.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 265/278 例（95.3%）及び 249/280 例（88.9%）に認められた。いずれかの群で発現率が５%以上の副作用は下表のとおりであった。<br>表９　いずれかの群で発現率が５%以上の副作用（KEYNOTE-407 試験）（安全性解析対象集団）<br>（表　略）<br><br>なお、本剤群において間質性肺疾患 14 例（5.0%）、大腸炎・重度の下痢 14 例（5.0%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）55 例（19.8%）、肝機能障害 26 例（9.4%）、甲状腺機能障害 31 例（11.2%）、下垂体機能障害２例（0.7%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）６例（2.2%）及び infusion reaction ６例（2.2%）が認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、副腎機能障害、1 型糖尿病、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 17ページ<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>18ページ | ⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）<br>有害事象は本剤群610/636例（95.9%）及び化学療法群606/615例（98.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ399/636例（62.7%）及び553/615例（89.9%）に認められた。いずれかの群で発現率が５%以上の副作用は下表のとおりであった。<br>表 10 いずれかの群で発現率が５%以上の副作用（KEYNOTE-042試験）（安全性解析対象集団）<br>（表　略）<br><br>なお、本剤群において間質性肺疾患49例（7.7%）、大腸炎・重度の下痢10例（1.6%）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）１例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）１例（0.2%）、肝機能障害76例（11.9%）、甲状腺機能障害92例（14.5%）、下垂体機能障害３例（0.5%）、副腎機能障害３例（0.5%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）３例（0.5%）、膵炎１例（0.2%）、心筋炎１例（0.2%）及びinfusion reaction ６例（0.9%）が認められた。また、１型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、免疫性血小板減少性紫 | | （⑤の追加） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 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。 | | |
| 19 ページ | ４．施設について<br>本剤の単独投与に対して、承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。<br><br>① 施設について<br>①-１下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。<br>（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）（平成 30 年 4 月 1 日時点：437 施設） | 10 ページ | ４．施設について<br>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。<br><br>① 施設について<br>①-１下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。<br>（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）（平成 ~~29~~ 年 4 月 1 日時点：434 施設）<br>（略） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | （略） | | |
| 21 ページ | ５．投与の対象となる患者<br>【有効性に関する事項】<br>① 本剤の単独投与は下記の患者において有効性が示されている。<br>• 化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（TPS ≧１%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者<br>• プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する PD-L1 陽性（TPS≧１%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（なお、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤又は ALK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者）<br>なお、TPS はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」）を用いて測定すること。<br><br>② 本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。<br>• ペメトレキセド及びプラチナ製剤との併 | 12 ページ | ５．投与の対象となる患者<br>【安全性に関する事項】<br>（① 略）<br>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。<br>（略）<br>• ECOG Performance Status 3-4 (注~~1~~) の患者<br>（注~~1~~）ECOG の Performance Status（PS）<br>（表 略）<br><br>【有効性に関する事項】<br>① 下記の患者において有効性が示されている。<br>• 化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（TPS ≧~~50~~%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者<br>• プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する PD-L1 陽性（TPS≧１%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（なお、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 用投与：化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者<br>• カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルとの併用投与：化学療法歴のない切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者<br><br>③ 化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌患者は、PD-L1 検査で PD-L1 陽性（TPS≧１％）であれば、本剤の単独投与を考慮するべきである。また、標準化学療法に対する忍容性に問題がないと考えられる患者に対しては、PD-L1 発現状況にかかわらず、それぞれの組織型に対して適切な標準化学療法との併用投与を考慮することができる。なお、本剤の投与にあたっては、肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）等を参照すること[注１]。<br>（注１）例えば、肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）において、遺伝子変異陰性かつ①ECOG Performance Status 0～1[注２]で 75 歳以上、又は②ECOG Performance Status 2（注２） | 13 ページ | 患者では、それぞれ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤又は ALK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者）<br>なお、TPS はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」）を用いて測定すること。<br><br>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。<br>• 術後補助~~化学~~療法。~~一~~<br>• 他の抗悪性腫瘍剤との併用。~~一~~<br><br>~~③ 肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）において、ECOG Performance Status 0～1[注１]で 75 歳以上、又は ECOG Performance Status 2[注１]の患者では、第３世代抗癌剤（ドセタキセル等）の単剤投与が推奨されており、プラチナ製剤の使用推奨度は低いため使用されないケースがある。化学療法歴を有する患者に使用する場合、プラチナ製剤の前治療がなくとも第３世代抗癌剤単剤での治療歴を有する患者においては、本剤の投与を考慮できる。~~ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 22ページ | の患者では、第３世代抗癌剤（ドセタキセル等）の単剤投与が推奨されており、このような患者では、標準化学療法に対する忍容性に問題があると考えられる。<br>（注２）ECOG の Performance Status（PS）<br>（表　略）<br><br>④ 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。<br>• 術後補助療法<br>• ②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与<br><br>【安全性に関する事項】<br>（①　略）<br>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。<br>（略）<br>• ECOG Performance Status 3-4（注2）の患者 | | |
| 23ページ | ６．投与に際して留意すべき事項 | 14ページ | ６．投与に際して留意すべき事項 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | （①～③　略）<br>④ 本剤の臨床試験において、KEYNOTE-024 試験及び KEYNOTE-042 試験では投与開始から９週ごとに、KEYNOTE-189 試験では投与開始から６週目及び 12 週目、以降は 48 週目まで９週ごと、その後 12 週ごとに、KEYNOTE-407 試験では投与開始から６週目、12 週目及び 18 週目、以降は 45 週目まで９週ごと、その後 12 週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。 | | （①～③　略）<br>④ 本剤の臨床試験において、~~投与開始から９週目、それ以降は、投与開始から１年間は３回投与終了~~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。 |

悪性黒色腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

| 新 | | 旧 | |
|---|---|---|---|
| 該当ページ | （下線部追記） | 該当ページ | （取消線部削除） |
| ２ページ | 対象となる効能又は効果：<br>悪性黒色腫 | ２ページ | 対象となる効能又は効果：<br>~~根治切除不能な~~悪性黒色腫 |
| ２ページ | 対象となる用法及び用量：<br>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 200mg を３週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月までとする。 | ２ページ | 対象となる用法及び用量：<br>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~~2 mg/kg（体重）~~を３週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 |
| ３ページ | ２．本剤の特徴、作用機序 | ３ページ | ２．本剤の特徴、作用機序 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | キイトルーダ点滴静注20mg及び同点滴静注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。<br>（略） | | キイトルーダ点滴静注20mg及び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。<br>（略） |
| ４ページ | ３．臨床成績<br>悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。<br>（略） | ４ページ | ３．臨床成績<br>~~根治切除不能な~~悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。<br>（略） |
| ４ページ | ②海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）<br>イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤２mg/kg Q3W投与及び10mg/kg Q3W投与の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン＋パクリタキセル、以下「ICC群」という。）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項 | ４ページ | ②海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）<br>イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤２mg/kg Q3W投与及び10mg/kg Q3W投与の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン＋パクリタキセル、以下「ICC群」という。）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで~~本薬~~の投与を継続することが可能とされた。主要評価 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 5ページ | 目は全生存期間（以下「OS」という。）及び無増悪生存期間（以下「PFS」という。）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFS を有意に延長した。<br>表１　有効性成績（KEYNOTE-002 試験）<br>（表　略）<br>（図　略）<br>図１　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-002 試験）<br>（図　略）<br>図２　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-002 試験） | 5ページ | 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、PFS を有意に延長した。<br>表１　有効性成績（KEYNOTE-002 試験）<br>（表　略）<br>（図　略）<br>OS の Kaplan-Meier 曲線<br>（図　略）<br>PFS の Kaplan-Meier 曲線 |
| 6ページ | ③海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）<br>イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない 1 レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤 10 mg/kg Q3W 投与及び 10 mg/kg ２週間間隔（以下「Q2W」という。）投与の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤はイピリムマブと比較して、OS 及び PFS を有意に延長した。 | 6ページ | ③海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）<br>イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない 1 レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤 10 mg/kg Q3W 投与及び 10 mg/kg ２週間間隔（以下「Q2W」という。）投与の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は~~全生存期間（以下「OS」という。）~~及び~~無増悪生存期間（以下「PFS」という。）~~とされ、本剤はイピリムマブと比較して、OS |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7ページ | 表２　有効性成績（KEYNOTE-006 試験）<br>（表　略）<br>（図　略）<br>図３　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-006 試験）<br>（図　略）<br>図４　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-006 試験） | 7ページ | 及び PFS を有意に延長した。<br>表２　有効性成績（KEYNOTE-006 試験）4<br>（表　略）<br>（図　略）<br>OS の Kaplan-Meier 曲線<br>（図　略）<br>PFS の Kaplan-Meier 曲線 |
| 8ページ | ④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-054 試験）<br>完全切除後のステージⅢ(注1)の悪性黒色腫患者（日本人 15 例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。主要評価項目は無再発生存期間（以下「RFS」という。）とされ、本剤はプラセボと比較して、RFS を有意に延長した。<br>表３　有効性成績（KEYNOTE-054 試験）<br>（表　略）<br>（図　略）<br>図５　RFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-054 試験）<br>（注 1）AJCC（American Joint Committee on Cnancer）病期分類（第７版）に基づく評価、ステージⅢA ではリンパ節内の転移巣が１mm 超の場合のみ。 | | （④の追加） |
| 9ページ | 【安全性】 | 8ページ | 【安全性】 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | ①国内第Ⅰb相試験（KEYNOTE-041試験）<br>（略）<br>表4 発現率が５%以上の副作用（KEYNOTE-041 試験）（安全性解析対象集団）<br>（表　略）<br><br>なお、間質性肺疾患１例（2.4%）、大腸炎・重度の下痢２例（4.8%）、肝機能障害３例（7.1%）、下垂体機能障害２例（4.8%）、甲状腺機能障害６例（14.3%）、infusion reaction １例（2.4%）及びぶどう膜炎１例（2.4%）が認められた。また、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、副腎障害、１型糖尿病、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 | | ①国内第Ⅰb相試験（KEYNOTE-041試験）<br>（略）<br>表~~3~~ 発現率が５%以上の副作用（安全性解析対象集団）<br>（表　略）<br><br>なお、間質性肺疾患１例（2.4%）、大腸炎・重度の下痢２例（4.8%）、肝機能障害３例（7.1%）、下垂体機能障害２例（4.8%）、甲状腺機能障害６例（14.3%）、infusion reaction １例（2.4%）及びぶどう膜炎１例（2.4%）~~で~~認められた。また、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、副腎障害、１型糖尿病、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。 |
| ９ページ<br><br>10ページ | ②海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）<br>（略）<br>表5 いずれかの群で発現率が５%以上の副作用（KEYNOTE-002試験）（安全性解析対象集団） | ８ページ<br><br>９ページ | ②海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）<br>（略）<br>表~~4~~ いずれかの群で発現率が５%以上の副作用（安全性解析対象集団） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 11 ページ | （表　略）<br><br>なお、２mg/kg Q3W 群及び 10mg/kg Q3W 群においてそれぞれ、間質性肺疾患１例（0.6%）及び４例（2.2%）、大腸炎・重度の下痢１例（0.6%）及び６例（3.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）２例（1.1%）及び０例、肝機能障害 13 例（7.3%）及び 15 例（8.4%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）１例（0.6%）及び１例（0.6%）、下垂体機能障害１例（0.6%）及び３例（1.7%）、甲状腺機能障害 14 例（7.9%）及び 15 例（8.4%）、infusion reaction ２例（1.1%）及び３例（1.7%）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）１例(0.6%)及び１例(0.6%)、膵炎１例(0.6%)及び０例、重症筋無力症０例及び１例（0.6%）、脳炎・髄膜炎０例及び１例（0.6%）、並びにぶどう膜炎０例及び２例（1.1%）が認められた。また、副腎障害、１型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 | | （表　略）<br><br>なお、２mg/kg Q3W 群及び 10mg/kg Q3W 群においてそれぞれ、間質性肺疾患１例（0.6%）及び４例（2.2%）、大腸炎・重度の下痢１例（0.6%）及び６例（3.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）２例（1.1%）及び０例、肝機能障害 13 例（7.3%）及び 15 例（8.4%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）１例（0.6%）及び１例（0.6%）、下垂体機能障害１例（0.6%）及び３例（1.7%）、甲状腺機能障害 14 例（7.9%）及び 15 例（8.4%）、infusion reaction ２例（1.1%）及び３例（1.7%）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）１例(0.6%)及び１例(0.6%)、膵炎１例(0.6%)及び０例、重症筋無力症０例及び１例（0.6%）、脳炎・髄膜炎０例及び１例（0.6%）、並びにぶどう膜炎０例及び２例（1.1%）~~で~~認められた。また、副腎障害、１型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。 |
| 11 ページ | ③海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験） | 10 ページ | ③海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 12ページ | （略）<br>表６ いずれかの群で発現率が５%以上の副作用（KEYNOTE-006試験）（安全性解析対象集団）<br>（表　略）<br><br>なお、10mg/kg Q3W 群及び 10mg/kg Q2W 群においてそれぞれ、間質性肺疾患４例（1.4%）及び１例（0.4%）、大腸炎・重度の下痢 10 例（3.6%）及び 13 例（4.7%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）２例(0.7%)及び０例、肝機能障害 14 例(5.1%)及び 23 例（8.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）２例（0.7%）及び１例（0.4%）、下垂体機能障害１例（0.4%）及び１例（0.4%）、甲状腺機能障害 28 例（10.1%）及び 33 例（11.9%）、副腎障害１例(0.4%)及び２例(0.7%)、infusion reaction ７例(2.5%)及び５例(1.8%)、１型糖尿病１例(0.4%)及び０例、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）０例及び１例（0.4%）、膵炎１例（0.4%）及び１例（0.4%）、筋炎・横紋筋融解症１例（0.4%）及び０例、脳炎・髄膜炎０例及び１例（0.4%）、並びにぶどう膜炎３例（1.1%）及び１例（0.4%）が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性 | | （略）<br>表~~5~~ いずれかの群で発現率が５%以上の副作用（安全性解析対象集団）<br>（表　略）<br><br>なお、10mg/kg Q3W 群及び 10mg/kg Q2W 群においてそれぞれ、間質性肺疾患４例（1.4%）及び１例（0.4%）、大腸炎・重度の下痢 10 例（3.6%）及び 13 例（4.7%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）２例(0.7%)及び０例、肝機能障害 14 例(5.1%)及び 23 例（8.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）２例（0.7%）及び１例（0.4%）、下垂体機能障害１例（0.4%）及び１例（0.4%）、甲状腺機能障害 28 例（10.1%）及び 33 例（11.9%）、副腎障害１例(0.4%)及び２例(0.7%)、infusion reaction ７例(2.5%)及び５例(1.8%)、１型糖尿病１例(0.4%)及び０例、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）０例及び１例（0.4%）、膵炎１例（0.4%）及び１例（0.4%）、筋炎・横紋筋融解症１例（0.4%）及び０例、脳炎・髄膜炎０例及び１例（0.4%）、並びにぶどう膜炎３例（1.1%）及び１例（0.4%）~~で~~認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 | | 貧血及び赤芽球癆は認められなかった。 |
| 12 ページ<br><br><br>

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 炎１例（0.2%）並びに infusion reaction ２例（0.4%）が認められた。また、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 | | |
| 14 ページ | 【用法・用量】<br>• 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験（KEYNOTE-002 試験及び KEYNOTE-006 試験）の結果、２mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 及び 10mg/kg Q3W のいずれの用法・用量においても本剤の有効性及び安全性に差異は認められなかった。<br>• 本剤の母集団薬物動態解析の結果、悪性黒色腫患者における 200mg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$（定常状態における６週間の濃度-時間曲線下面積）の中央値［10%点, 90%点］mg･day/mL）は 2.16［1.45, 3.04］mg･day/mL であり、２mg/kg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$（1.32［0.722, 2.06］mg･day/mL）と類似し、10mg/kg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$（7.49［4.32, 11.3］mg･day/mL）を下 | | （【用法・用量】の追加） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 回った。<br>• 悪性黒色腫患者を対象とした本剤の曝露反応解析の結果、検討された用法・用量（２mg/kg Q3W 投与、10mg/kg Q2W 投与及び 10mg/kg Q3W 投与）の範囲で $AUC_{ss,6wk}$ と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められなかった。 | | |
| 15 ページ | ４．施設について<br>根治切除不能な悪性黒色腫に対する承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。<br><br>① 施設について<br>①-１下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。<br>（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、 | 11 ページ | ４．施設について<br>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。<br><br>① 施設について<br>①-１下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。<br>（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）（平成 ~~29~~ 年４月１日時点：434 施設） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 30 年４月１日時点：437 施設）<br>（略） | | （略） |
| 17 ページ | ５．投与対象となる患者<br>【有効性に関する事項】<br>① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。<br>• 化学療法歴のない及び化学療法歴のある根治切除不能な悪性黒色腫患者<br>• 完全切除後のステージⅢ（注１）の悪性黒色腫患者における術後補助療法<br>なお、*BRAF* 遺伝子変異を有する患者においては、BRAF 阻害剤による治療も考慮すること。<br><br>② 下記に該当する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。<br>• 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者<br><br>【安全性に関する事項】<br>（①　略） | 13 ページ | ５．投与対象となる患者<br>【安全性に関する事項】<br>（①　略）<br>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。<br>（略）<br>• ECOG Performance Status 3-4（注~~1~~）の患者<br>（注~~1~~）ECOG の Performance Status（PS）<br>（表　略）<br><br>【有効性に関する事項】<br>① ~~化学療法歴のない患者及び化学療法歴のある~~患者において本剤の有効性が示されている。<br>なお、BRAF 遺伝子変異を有する患者においては、BRAF 阻害剤による治療も考慮すること。<br><br>② 下記に該当する本剤の投与及び使用方法につ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 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。<br>（略）<br>• ECOG Performance Status 3-4 (注2) の患者<br>（注２）ECOG の Performance Status（PS）<br>（表　略） | | 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。<br>~~• 術後補助化学療法。~~<br>• 他の抗悪性腫瘍剤~~との併用~~。 |
| 18 ページ<br><br><br><br><br><br><br><br><br>19 ページ | ６．投与に際して留意すべき事項<br>（①～③　略）<br>④ 根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から３カ月以内、それ以降は、投与開始から１年間は６週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。<br>⑤ 完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から疾患再発まで 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は 12 カ月までとすること。 | 14 ページ | ６．投与に際して留意すべき事項<br>（①～③　略）<br>④ 本剤の臨床試験において、投与開始から３~~ヶ~~月以内、それ以降は、投与開始から１年間は６週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。<br><br>（⑤の追加） |

別添

# 最適使用推進ガイドライン

## ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 **20 mg**、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

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 20 mg、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 20 mg 及び同点滴静注 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）<br>（奏効率［95%信頼区間*3］（%）） | 17<br>（27.9［17.1, 40.8］） | 9<br>（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）<br>（奏効率［95%信頼区間*3］（%）） | 29<br>（34.9［24.8, 46.2］） | 11<br>（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（%）<br>94 例[*1] | 奏効（CR＋PR）<br>（奏効率（%）） | 例数（%）<br>39 例[*2] | 奏効（CR＋PR）<br>（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 3　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）<br>基本語（PT: Preferred Term)<br>（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 4　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）<br>基本語（PT: Preferred Term)<br>（MedDRA ver.20.1） | 例数（%）<br>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。

**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）（平成 30 年 4 月 1 日時点 : 437 施設）

(2) 特定機能病院（平成 29 年 6 月 1 日時点：85 施設）

(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（平成 28 年 7 月 1 日時点：2540 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（平成 28 年 7 月 1 日時点：1290 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・重度の下痢、肝機能障害、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（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、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆等）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
- 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。<br>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甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
- 肝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１

# 最適使用推進ガイドライン

## ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 **20 mg**、キイトルーダ点滴静注 **100 mg**）

## ～非小細胞肺癌～

平成２９年２月（平成３０年１２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 P19
5. 投与対象となる患者 P21
6. 投与に際して留意すべき事項 P23

## 1. はじめに

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

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

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

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

| | |
|---|---|
| 対象となる医薬品 | キイトルーダ点滴静注 20 mg、キイトルーダ点滴静注 100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）） |
| 対象となる効能又は効果 | 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 |
| 対象となる用法及び用量 | 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔で 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 20 mg 及び同点滴静注 100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、PD-1（programmed cell death-1）とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

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

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

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

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

## 3. 臨床成績

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

【有効性】

①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）

化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下「TPS」という。）≧50%）[*1] の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 305 例（日本人 40 例を含む）を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む標準的化学療法（以下「SOC」という。）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた[*2]。主要評価項目は無増悪生存期間（以下「PFS」という。）、副次評価項目は全生存期間（以下「OS」という。）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS、及び OS（中間解析）を有意に延長した。

*1：コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。

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

**表 1　有効性成績（KEYNOTE-024 試験）**

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

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

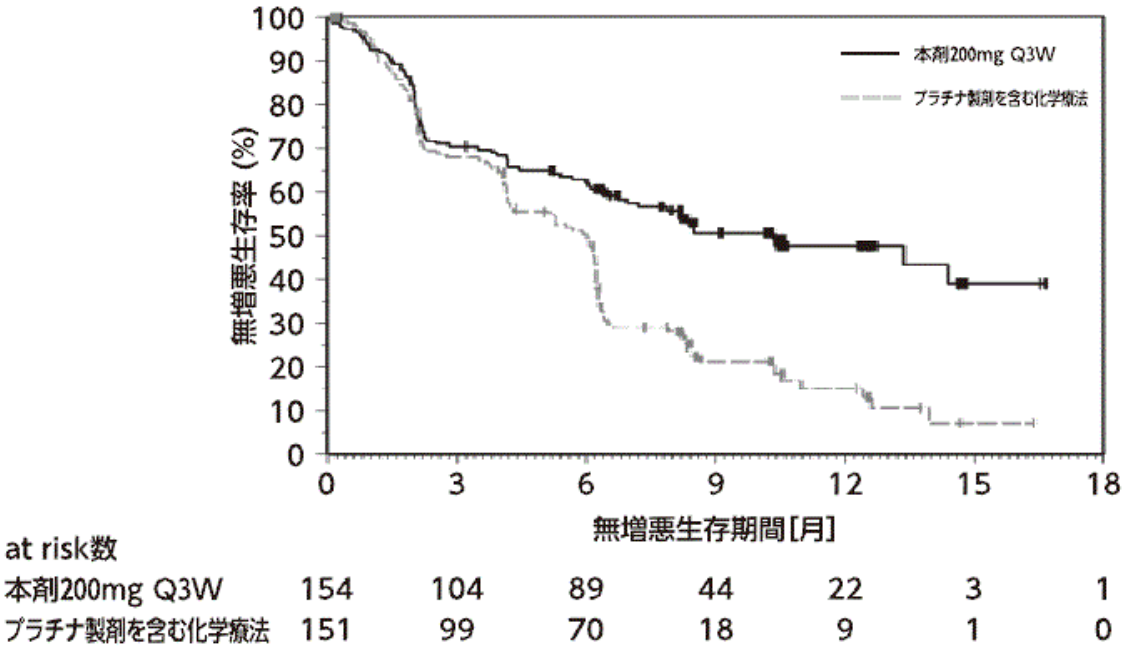



**図1　中央判定によるPFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）**
**（PD-L1陽性（TPS≧50%）の患者集団）**

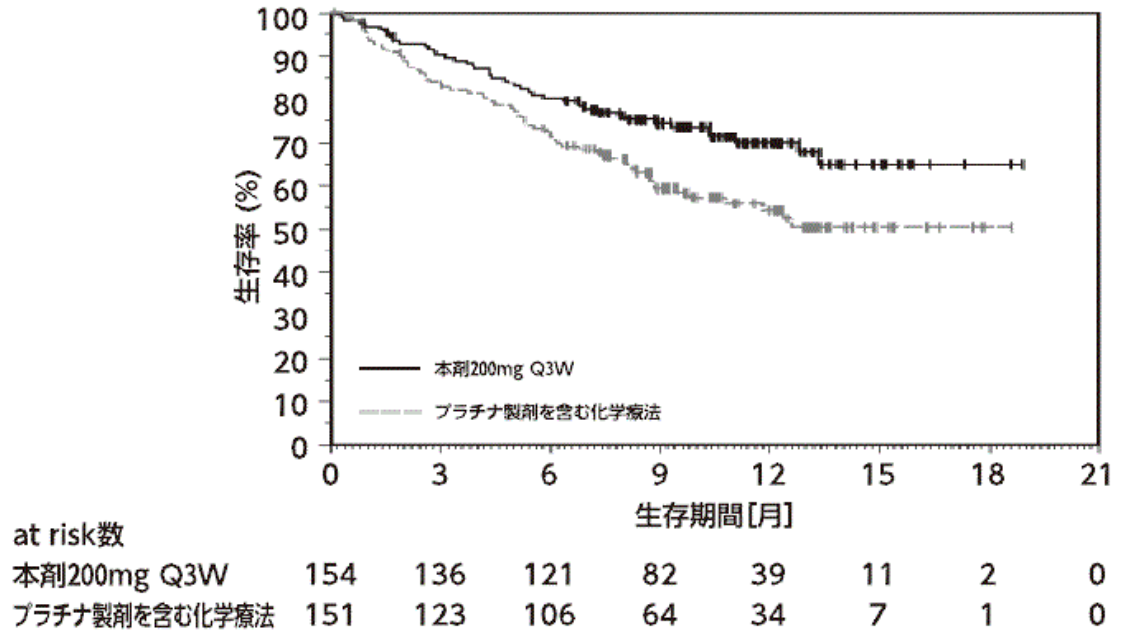



**図2　OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）**
**（PD-L1陽性（TPS≧50%）の患者集団）**

②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴[*1]を有する PD-L1 陽性（TPS≧1%）[*2]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,033 例（日本人 91 例を含む）を対象に、本剤 2 mg/kg Q3W 投与及び 10 mg/kg Q3W 投与の有効性及び安全性が、ドセタキセル水和物（以下「DOC」という。）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与継続を可能とされた[*3]。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤は DOC と比較して、OS を有意に延長した。

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

*2：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」の試作キットを用いて検査された。

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

**表 2　有効性成績（KEYNOTE-010 試験）**

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

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

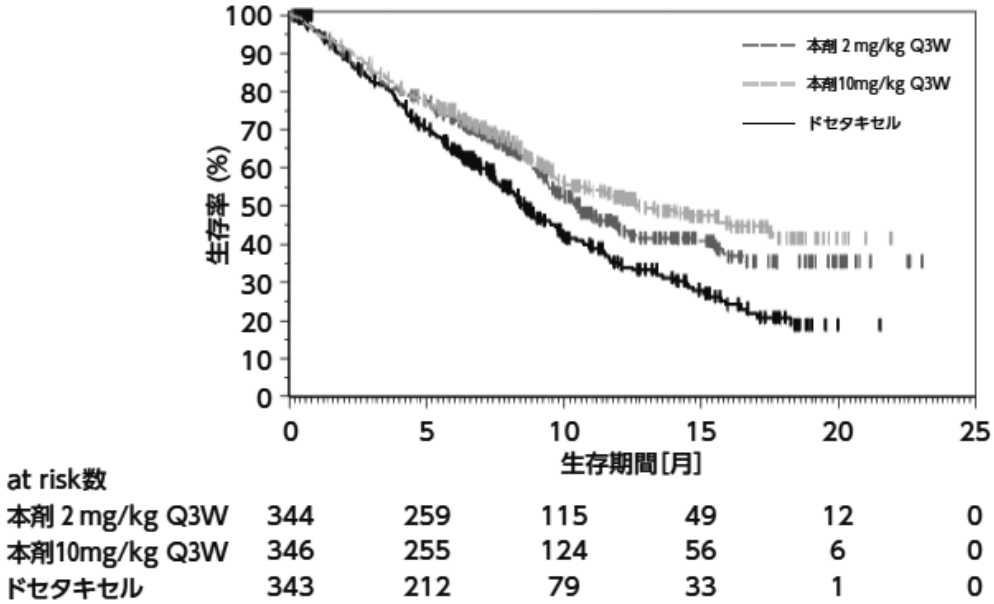



**図 3　OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-010 試験）（PD-L1 陽性（TPS≧1%）の患者集団）**

③国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189 試験）

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

*1：本剤 200 mg、ペメトレキセド 500 mg/m$^2$、シスプラチン 75 mg/m$^2$ 又はカルボプラチン AUC 5（mg・mL/min）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、本剤 200 mg 及びペメトレキセド 500 mg/m$^2$ が Q3W で投与された。

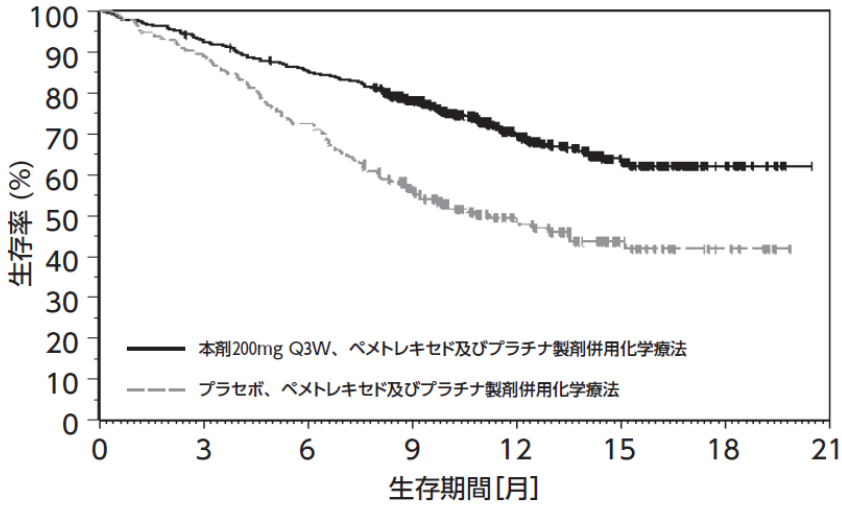
*2：プラセボ、ペメトレキセド 500 mg/m$^2$、シスプラチン 75 mg/m$^2$ 又はカルボプラチン AUC 5（mg・mL/min）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボ及びペメトレキセド 500 mg/m$^2$ が Q3W で投与された。

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

**表 3　有効性成績（KEYNOTE-189 試験）**

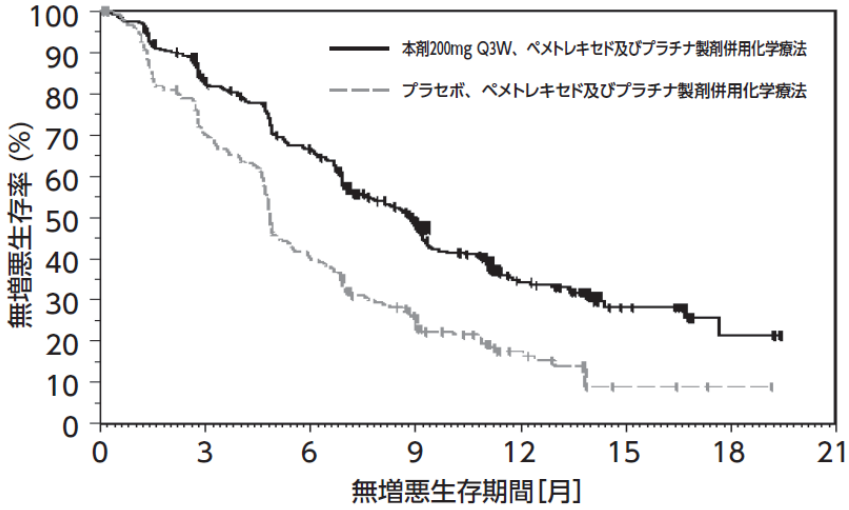
| | | 本剤併用群<br>（410 例） | 化学療法群<br>（206 例） |
|---|---|---|---|
| OS[*1] | 中央値［月］<br>（95%CI） | NE<br>（NE, NE） | 11.3<br>（8.7, 15.1） |
| | ハザード比[*2]<br>（95%CI）<br>P 値[*3] | 0.49<br>（0.38, 0.64）<br>＜0.00001 | ― |
| PFS[*1, *4] | 中央値［月］<br>（95%CI） | 8.8<br>（7.6, 9.2） | 4.9<br>（4.7, 5.5） |
| | ハザード比[*2]<br>（95%CI）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

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




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

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




| at risk数 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本剤200mg Q3W、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法 | 410 | 322 | 256 | 149 | 60 | 17 | 5 | 0 |
| プラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法 | 206 | 141 | 80 | 40 | 16 | 3 | 1 | 0 |

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

④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407 試験）

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

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

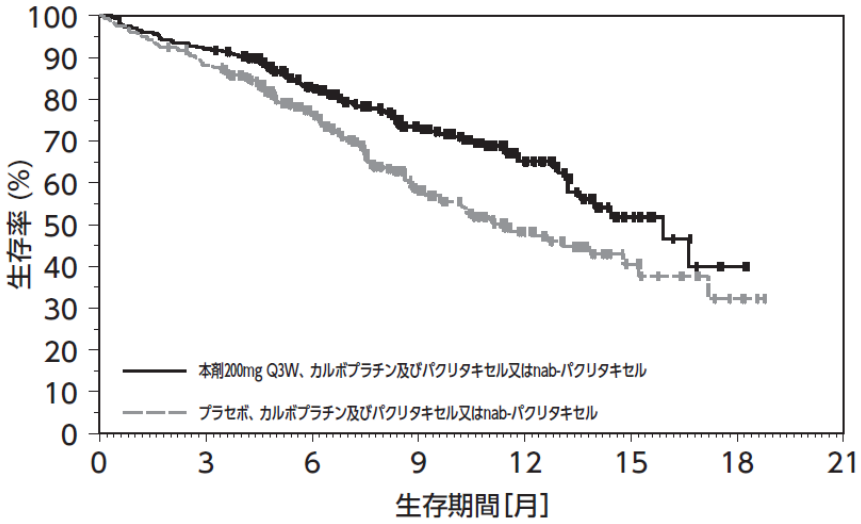
*2：プラセボ、パクリタキセル 200 mg/m$^2$ 又は nab-PTX 100 mg/m$^2$、カルボプラチン AUC 6（mg・mL/min）の順に Q3W（本剤、パクリタキセル及びカルボプラチンは各コースの 1 日目に投与、nab-PTX は各コースの 1、8、15 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボが Q3W で投与された。

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

**表 4　有効性成績（KEYNOTE-407 試験）**

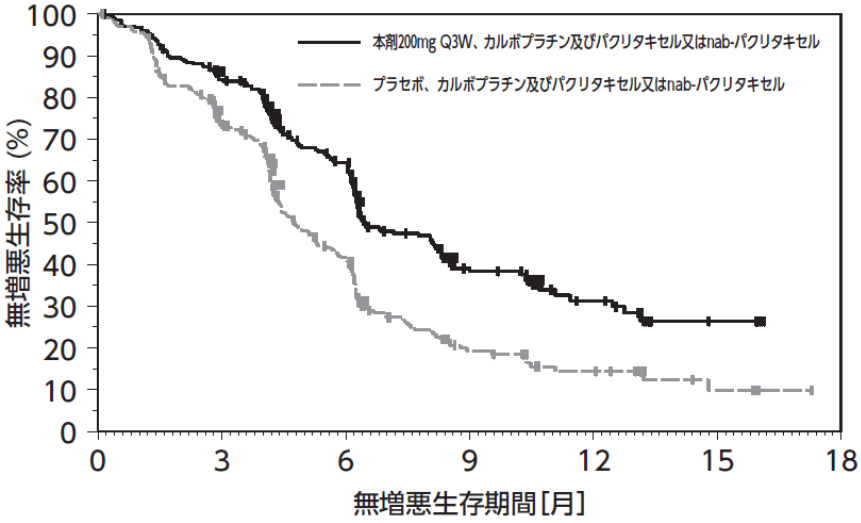
| | | 本剤併用群*1<br>（278 例） | 化学療法群*2<br>（281 例） |
|---|---|---|---|
| OS*1 | 中央値［月］<br>（95%CI） | 15.9<br>（13.2, NE） | 11.3<br>（9.5, 14.8） |
| | ハザード比*2<br>（95%CI）<br>P 値*3 | 0.64<br>（0.49, 0.85）<br>0.0008 | － |
| PFS*1, *4 | 中央値［月］<br>（95%CI） | 6.4<br>（6.2, 8.3） | 4.8<br>（4.3, 5.7） |
| | ハザード比*2<br>（95%CI）<br>P 値*3 | 0.56<br>（0.45, 0.70）<br>＜0.0001 | － |

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




| at risk数 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル | 278 | 256 | 188 | 124 | 62 | 17 | 2 | 0 |
| プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル | 281 | 246 | 175 | 93 | 45 | 16 | 4 | 0 |

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




| at risk数 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル | 278 | 223 | 142 | 57 | 23 | 5 | 0 |
| プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル | 281 | 190 | 90 | 26 | 12 | 4 | 0 |

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

⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042 試験）

化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（TPS≧1%）[*1] の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,274 例（日本人 93 例を含む）を対象に、本剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた[*2]。主要評価項目は OS とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS を有意に延長した。

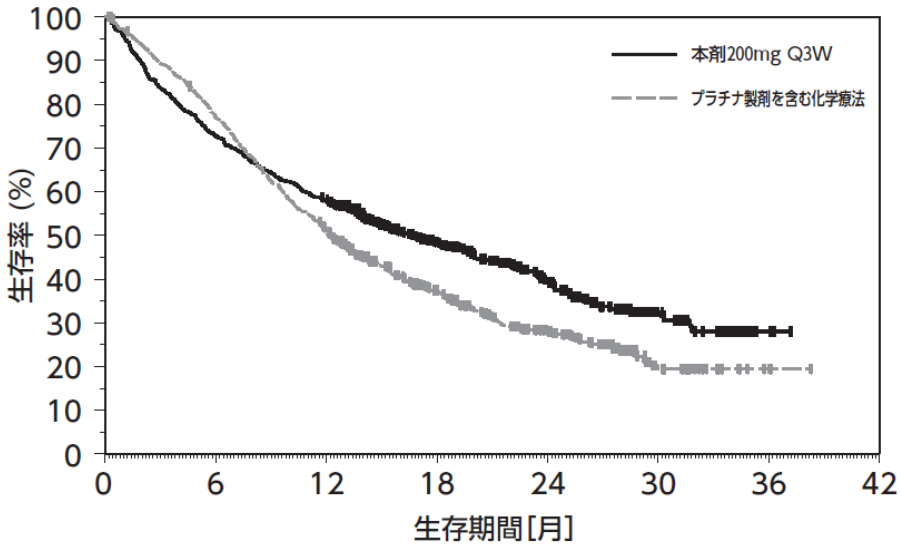
*1：コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。

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

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

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

CI：信頼区間、*1：中間解析時のデータ：2018 年 2 月 26 日カットオフ、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較、*3：層別ログランク検定




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

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

【安全性】

①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）

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

**表 6　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-024 試験）（安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.20.1） | 例数（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤群<br>154 例 | | | SOC 群<br>150 例 | | |
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| 全副作用 | 113 (73.4) | 40 (26.0) | 1 (0.6) | 135 (90.0) | 77 (51.3) | 3 (2.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | |
| 貧血 | 8 (5.2) | 3 (1.9) | 0 | 66 (44.0) | 29 (19.3) | 0 |
| 白血球減少症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 8 (5.3) | 2 (1.3) | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 34 (22.7) | 20 (13.3) | 0 |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 0 | 17 (11.3) | 8 (5.3) | 0 |
| 内分泌障害 | | | | | | |
| 甲状腺機能亢進症 | 11 (7.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 12 (7.8) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 便秘 | 6 (3.9) | 0 | 0 | 17 (11.3) | 0 | 0 |
| 下痢 | 22 (14.3) | 6 (3.9) | 0 | 20 (13.3) | 2 (1.3) | 0 |
| 悪心 | 15 (9.7) | 0 | 0 | 65 (43.3) | 3 (2.0) | 0 |
| 口内炎 | 4 (2.6) | 0 | 0 | 18 (12.0) | 2 (1.3) | 0 |
| 嘔吐 | 4 (2.6) | 1 (0.6) | 0 | 30 (20.0) | 1 (0.7) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | |
| 無力症 | 5 (3.2) | 1 (0.6) | 0 | 11 (7.3) | 2 (1.3) | 0 |
| 疲労 | 16 (10.4) | 2 (1.3) | 0 | 43 (28.7) | 5 (3.3) | 0 |
| 倦怠感 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 9 (6.0) | 0 | 0 |
| 発熱 | 16 (10.4) | 0 | 0 | 8 (5.3) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | |
| ALT 増加 | 10 (6.5) | 0 | 0 | 7 (4.7) | 0 | 0 |
| AST 増加 | 8 (5.2) | 2 (1.3) | 0 | 5 (3.3) | 0 | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 3 (1.9) | 0 | 0 | 15 (10.0) | 1 (0.7) | 0 |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 0 | 20 (13.3) | 6 (4.0) | 0 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 0 | 18 (12.0) | 9 (6.0) | 0 |
| 白血球数減少 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 16 (10.7) | 3 (2.0) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | |
| 食欲減退 | 14 (9.1) | 0 | 0 | 39 (26.0) | 4 (2.7) | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 9 (6.0) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | |
| 関節痛 | 13 (8.4) | 0 | 0 | 4 (2.7) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 味覚異常 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 15 (10.0) | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 2 (1.3) | 0 | 0 | 9 (6.0) | 1 (0.7) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | |
| 肺臓炎 | 8 (5.2) | 4 (2.6) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | |
| 脱毛症 | 0 | 0 | 0 | 12 (8.0) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 8 (5.2) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 12 (7.8) | 0 | 0 | 3 (2.0) | 0 | 0 |
| 発疹 | 11 (7.1) | 1 (0.6) | 0 | 3 (2.0) | 0 | 0 |

なお、本剤群において間質性肺疾患 9 例（5.8%）、大腸炎・重度の下痢 8 例（5.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）2 例（1.3%）、肝機能障害 22 例（14.3%）、甲状腺機能障害 21 例（13.6%）、下垂体機能障害 1 例（0.6%）、1 型糖尿病 1 例（0.6%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）1 例（0.6%）、膵炎 1 例（0.6%）、筋炎・横紋筋融解症は 1 例（0.6%）及び infusion reaction5 例（3.2%）が認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、副腎機能障害、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）

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

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

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.20.1） | 例数（%） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 mg/kg Q3W 群<br>339 例 | | | 10 mg/kg Q3W 群<br>343 例 | | | DOC 群<br>309 例 | | |
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| 全副作用 | 215 (63.4) | 41 (12.1) | 3 (0.9) | 226 (65.9) | 53 (15.5) | 3 (0.9) | 251 (81.2) | 107 (34.6) | 5 (1.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | | | | |
| 貧血 | 10 (2.9) | 3 (0.9) | 0 | 14 (4.1) | 1 (0.3) | 0 | 40 (12.9) | 5 (1.6) | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 44 (14.2) | 38 (12.3) | 0 |
| 内分泌障害 | | | | | | | | | |
| 甲状腺機能低下症 | 25 (7.4) | 0 | 0 | 23 (6.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | |
| 下痢 | 24 (7.1) | 2 (0.6) | 0 | 22 (6.4) | 0 | 0 | 56 (18.1) | 7 (2.3) | 0 |
| 悪心 | 37 (10.9) | 1 (0.3) | 0 | 31 (9.0) | 2 (0.6) | 0 | 45 (14.6) | 1 (0.3) | 0 |
| 口内炎 | 13 (3.8) | 0 | 0 | 7 (2.0) | 1 (0.3) | 0 | 43 (13.9) | 3 (1.0) | 0 |
| 嘔吐 | 12 (3.5) | 0 | 0 | 13 (3.8) | 1 (0.3) | 0 | 24 (7.8) | 2 (0.6) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | |
| 無力症 | 20 (5.9) | 1 (0.3) | 0 | 19 (5.5) | 2 (0.6) | 0 | 35 (11.3) | 6 (1.9) | 0 |
| 疲労 | 46 (13.6) | 4 (1.2) | 0 | 49 (14.3) | 6 (1.7) | 0 | 76 (24.6) | 11 (3.6) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 5 (1.5) | 0 | 0 | 4 (1.2) | 0 | 0 | 21 (6.8) | 0 | 0 |
| 発熱 | 10 (2.9) | 1 (0.3) | 0 | 14 (4.1) | 0 | 0 | 17 (5.5) | 1 (0.3) | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | | | | |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 | 24 (7.8) | 19 (6.1) | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | | | | |
| 錯感覚 | 3 (0.9) | 0 | 0 | 3 (0.9) | 0 | 0 | 17 (5.5) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | |
| 脱毛症 | 3 (0.9) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 | 101 (32.7) | 2 (0.6) | 0 |
| そう痒症 | 25 (7.4) | 0 | 0 | 32 (9.3) | 0 | 0 | 5 (1.6) | 1 (0.3) | 0 |
| 発疹 | 29 (8.6) | 1 (0.3) | 0 | 44 (12.8) | 1 (0.3) | 0 | 14 (4.5) | 0 | 0 |

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

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

③国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189 試験）

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

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

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.20.1） | 例数（%） | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤併用群 405 例 | | | | | | 化学療法群 202 例 | | | | | |
| | 全 Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | 全 Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| 全副作用 | 372 | (91.9) | 193 | (47.7) | 9 | (2.2) | 183 | (90.6) | 80 | (39.6) | 2 | (1.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | | | | | | | |
| 貧血 | 154 | (38.0) | 55 | (13.6) | 0 | | 77 | (38.1) | 27 | (13.4) | 0 | |
| 発熱性好中球減少症 | 25 | (6.2) | 24 | (5.9) | 0 | | 4 | (2.0) | 4 | (2.0) | 0 | |
| 白血球減少症 | 22 | (5.4) | 8 | (2.0) | 0 | | 12 | (5.9) | 1 | (0.5) | 0 | |
| 好中球減少症 | 101 | (24.9) | 59 | (14.6) | 0 | | 45 | (22.3) | 22 | (10.9) | 0 | |
| 血小板減少症 | 69 | (17.0) | 31 | (7.7) | 0 | | 27 | (13.4) | 13 | (6.4) | 0 | |
| 内分泌障害 | | | | | | | | | | | | |
| 甲状腺機能低下症 | 22 | (5.4) | 2 | (0.5) | 0 | | 3 | (1.5) | 0 | | 0 | |
| 眼障害 | | | | | | | | | | | | |
| 流涙増加 | 51 | (12.6) | 0 | | 0 | | 14 | (6.9) | 0 | | 0 | |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | | | | |
| 便秘 | 67 | (16.5) | 0 | | 0 | | 24 | (11.9) | 0 | | 0 | |
| 下痢 | 78 | (19.3) | 15 | (3.7) | 0 | | 22 | (10.9) | 4 | (2.0) | 0 | |
| 悪心 | 187 | (46.2) | 12 | (3.0) | 0 | | 90 | (44.6) | 4 | (2.0) | 0 | |
| 口内炎 | 26 | (6.4) | 2 | (0.5) | 0 | | 15 | (7.4) | 1 | (0.5) | 0 | |
| 嘔吐 | 74 | (18.3) | 7 | (1.7) | 0 | | 39 | (19.3) | 4 | (2.0) | 0 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | | | | |
| 無力症 | 53 | (13.1) | 16 | (4.0) | 0 | | 31 | (15.3) | 3 | (1.5) | 0 | |
| 疲労 | 134 | (33.1) | 20 | (4.9) | 0 | | 62 | (30.7) | 3 | (1.5) | 0 | |
| 粘膜の炎症 | 30 | (7.4) | 3 | (0.7) | 0 | | 14 | (6.9) | 1 | (0.5) | 0 | |
| 末梢性浮腫 | 27 | (6.7) | 0 | | 0 | | 12 | (5.9) | 0 | | 0 | |
| 発熱 | 24 | (5.9) | 1 | (0.2) | 0 | | 4 | (2.0) | 0 | | 0 | |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | | | | |
| 結膜炎 | 20 | (4.9) | 1 | (0.2) | 0 | | 10 | (5.0) | 0 | | 0 | |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | | | |
| ALT 増加 | 38 | (9.4) | 2 | (0.5) | 0 | | 16 | (7.9) | 3 | (1.5) | 0 | |
| AST 増加 | 28 | (6.9) | 0 | | 0 | | 10 | (5.0) | 1 | (0.5) | 0 | |
| 血中クレアチニン増加 | 32 | (7.9) | 1 | (0.2) | 0 | | 12 | (5.9) | 0 | | 0 | |
| 白血球数減少 | 22 | (5.4) | 7 | (1.7) | 0 | | 12 | (5.9) | 6 | (3.0) | 0 | |

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.20.1） | 例数（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤併用群<br>405 例 | | | 化学療法群<br>202 例 | | |
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | |
| 食欲減退 | 84 (20.7) | 4 (1.0) | 0 | 42 (20.8) | 1 (0.5) | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 22 (5.4) | 5 (1.2) | 0 | 3 (1.5) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 味覚異常 | 37 (9.1) | 1 (0.2) | 0 | 14 (6.9) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | |
| 皮膚乾燥 | 11 (2.7) | 0 | 0 | 12 (5.9) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 37 (9.1) | 0 | 0 | 12 (5.9) | 0 | 0 |
| 発疹 | 51 (12.6) | 5 (1.2) | 0 | 17 (8.4) | 3 (1.5) | 0 |

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

④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407 試験）

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

**表 9　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-407 試験）（安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.20.1） | 例数（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤併用群<br>278 例 | | | 化学療法群<br>280 例 | | |
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| 全副作用 | 265 (95.3) | 151 (54.3) | 10 (3.6) | 249 (88.9) | 152 (54.3) | 6 (2.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | |
| 貧血 | 123 (44.2) | 38 (13.7) | 0 | 117 (41.8) | 43 (15.4) | 0 |
| 発熱性好中球減少症 | 14 (5.0) | 14 (5.0) | 0 | 10 (3.6) | 10 (3.6) | 0 |
| 白血球減少症 | 23 (8.3) | 12 (4.3) | 0 | 19 (6.8) | 12 (4.3) | 0 |
| 好中球減少症 | 97 (34.9) | 59 (21.2) | 0 | 86 (30.7) | 63 (22.5) | 0 |
| 血小板減少症 | 81 (29.1) | 18 (6.5) | 0 | 58 (20.7) | 16 (5.7) | 0 |
| 内分泌障害 | | | | | | |
| 甲状腺機能亢進症 | 17 (6.1) | 1 (0.4) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 16 (5.8) | 0 | 0 | 3 (1.1) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 便秘 | 31 (11.2) | 1 (0.4) | 0 | 25 (8.9) | 0 | 0 |
| 下痢 | 61 (21.9) | 8 (2.9) | 0 | 47 (16.8) | 4 (1.4) | 0 |
| 悪心 | 85 (30.6) | 2 (0.7) | 0 | 71 (25.4) | 3 (1.1) | 0 |
| 嘔吐 | 36 (12.9) | 1 (0.4) | 0 | 25 (8.9) | 3 (1.1) | 0 |

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.20.1） | 例数（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤併用群<br>278 例 | | | 化学療法群<br>280 例 | | |
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | |
| 無力症 | 46 (16.5) | 3 (1.1) | 0 | 41 (14.6) | 6 (2.1) | 0 |
| 疲労 | 54 (19.4) | 7 (2.5) | 0 | 52 (18.6) | 7 (2.5) | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | |
| AST 増加 | 14 (5.0) | 0 | 0 | 5 (1.8) | 1 (0.4) | 0 |
| 好中球数減少 | 24 (8.6) | 17 (6.1) | 0 | 28 (10.0) | 24 (8.6) | 0 |
| 血小板数減少 | 23 (8.3) | 5 (1.8) | 0 | 16 (5.7) | 6 (2.1) | 0 |
| 白血球数減少 | 30 (10.8) | 11 (4.0) | 0 | 28 (10.0) | 10 (3.6) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | |
| 食欲減退 | 47 (16.9) | 5 (1.8) | 0 | 57 (20.4) | 4 (1.4) | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 15 (5.4) | 1 (0.4) | 0 | 9 (3.2) | 2 (0.7) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | |
| 関節痛 | 36 (12.9) | 1 (0.4) | 0 | 24 (8.6) | 2 (0.7) | 0 |
| 筋肉痛 | 32 (11.5) | 2 (0.7) | 0 | 26 (9.3) | 1 (0.4) | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 味覚異常 | 23 (8.3) | 0 | 0 | 7 (2.5) | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 55 (19.8) | 3 (1.1) | 0 | 37 (13.2) | 2 (0.7) | 0 |
| 錯感覚 | 15 (5.4) | 1 (0.4) | 0 | 13 (4.6) | 1 (0.4) | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 31 (11.2) | 0 | 0 | 36 (12.9) | 2 (0.7) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | |
| 脱毛症 | 126 (45.3) | 1 (0.4) | 0 | 100 (35.7) | 3 (1.1) | 0 |
| そう痒症 | 29 (10.4) | 0 | 0 | 15 (5.4) | 0 | 0 |
| 発疹 | 28 (10.1) | 0 | 0 | 20 (7.1) | 0 | 0 |

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

⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042 試験）

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

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

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.20.1） | 例数（%） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤群<br>636 例 | | | 化学療法群<br>615 例 | | |
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| 全副作用 | 399 (62.7) | 104 (16.4) | 13 (2.0) | 553 (89.9) | 246 (40.0) | 14 (2.3) |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | |
| 貧血 | 35 (5.5) | 4 (0.6) | 0 | 229 (37.2) | 80 (13.0) | 0 |
| 白血球減少症 | 10 (1.6) | 0 | 0 | 35 (5.7) | 10 (1.6) | 0 |
| 好中球減少症 | 5 (0.8) | 1 (0.2) | 0 | 88 (14.3) | 46 (7.5) | 0 |
| 血小板減少症 | 3 (0.5) | 1 (0.2) | 0 | 56 (9.1) | 10 (1.6) | 0 |
| 内分泌障害 | | | | | | |
| 甲状腺機能亢進症 | 37 (5.8) | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 69 (10.8) | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 便秘 | 8 (1.3) | 0 | 0 | 68 (11.1) | 0 | 0 |
| 下痢 | 34 (5.3) | 5 (0.8) | 0 | 46 (7.5) | 1 (0.2) | 0 |
| 悪心 | 31 (4.9) | 0 | 0 | 184 (29.9) | 7 (1.1) | 0 |
| 口内炎 | 7 (1.1) | 0 | 0 | 31 (5.0) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 15 (2.4) | 0 | 0 | 97 (15.8) | 2 (0.3) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | |
| 無力症 | 27 (4.2) | 3 (0.5) | 0 | 60 (9.8) | 10 (1.6) | 0 |
| 疲労 | 50 (7.9) | 3 (0.5) | 0 | 102 (16.6) | 8 (1.3) | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | |
| ALT 増加 | 45 (7.1) | 9 (1.4) | 0 | 53 (8.6) | 5 (0.8) | 0 |
| AST 増加 | 41 (6.4) | 4 (0.6) | 0 | 42 (6.8) | 2 (0.3) | 0 |
| 好中球数減少 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 86 (14.0) | 54 (8.8) | 0 |
| 血小板数減少 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 64 (10.4) | 20 (3.3) | 0 |
| 白血球数減少 | 3 (0.5) | 0 | 0 | 71 (11.5) | 32 (5.2) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | |
| 食欲減退 | 40 (6.3) | 5 (0.8) | 0 | 109 (17.7) | 9 (1.5) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | |
| 関節痛 | 27 (4.2) | 0 | 0 | 46 (7.5) | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 20 (3.1) | 1 (0.2) | 0 | 50 (8.1) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (0.2) | 0 | 0 | 50 (8.1) | 5 (0.8) | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 3 (0.5) | 0 | 0 | 41 (6.7) | 6 (1.0) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | |
| 肺臓炎 | 43 (6.8) | 19 (3.0) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | |
| 脱毛症 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 136 (22.1) | 7 (1.1) | 0 |
| そう痒症 | 46 (7.2) | 2 (0.3) | 0 | 15 (2.4) | 0 | 0 |
| 発疹 | 46 (7.2) | 3 (0.5) | 0 | 27 (4.4) | 0 | 0 |

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

**4. 施設について**

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

**① 施設について**

**①-1** 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 30 年 4 月 1 日時点：437 施設）

(2) 特定機能病院（平成 29 年 6 月 1 日時点：85 施設）

(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（平成 28 年 7 月 1 日時点：2540 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（平成 28 年 7 月 1 日時点：1290 施設）

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

表

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

**② 院内の医薬品情報管理の体制について**

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

③　副作用への対応について

**③-1　施設体制に関する要件**

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

**③-2　医療従事者による有害事象対応に関する要件**

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

**③-3　副作用の診断や対応に関して**

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、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（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、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

## 5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 本剤の単独投与は下記の患者において有効性が示されている。

- 化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者
- プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する PD-L1 陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（なお、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤又は ALK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者）

なお、TPSはペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」）を用いて測定すること。

② 本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。

- ペメトレキセド及びプラチナ製剤との併用投与：化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者
- カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルとの併用投与：化学療法歴のない切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者

③ 化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌患者は、PD-L1検査で PD-L1陽性（TPS≧1%）であれば、本剤の単独投与を考慮するべきである。また、標準化学療法に対する忍容性に問題がないと考えられる患者に対しては、PD-L1発現状況にかかわらず、それぞれの組織型に対して適切な標準化学療法との併用投与を考慮することができる。なお、本剤の投与にあたっては、肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）等を参照すること（注1）。

④ 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- 術後補助療法

---

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

（注2） ECOG の Performance Status（PS）

| Score | 定義 |
|---|---|
| 0 | 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。 |
| 1 | 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。<br>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。 |

- ②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【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
- ECOG Performance Status 3-4 (注2) の患者

**6. 投与に際して留意すべき事項**

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

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

④ 本剤の臨床試験において、KEYNOTE-024 試験及び KEYNOTE-042 試験では投与開始から 9 週ごとに、KEYNOTE-189 試験では投与開始から 6 週目及び 12 週目、以降は 48 週目まで 9 週ごと、その後 12 週ごとに、KEYNOTE-407 試験では投与開始から 6 週目、12 週目及び 18 週目、以降は 45 週目まで 9 週ごと、その後 12 週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考２

# 最適使用推進ガイドライン

## ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 **20 mg**、キイトルーダ点滴静注 **100 mg**）

## ～悪性黒色腫～

平成２９年２月（平成３０年１２月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 本剤の特徴、作用機序 P3
3. 臨床成績 P4
4. 施設について P15
5. 投与対象となる患者 P17
6. 投与に際して留意すべき事項 P18

## 1. はじめに

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

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

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

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

| | |
|---|---|
| 対象となる医薬品： | キイトルーダ点滴静注 20 mg、キイトルーダ点滴静注 100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）） |
| 対象となる効能又は効果： | 悪性黒色腫 |
| 対象となる用法及び用量： | 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月までとする。 |
| 製造販売業者： | MSD 株式会社 |

**2. 本剤の特徴、作用機序**

キイトルーダ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、PD-1（programmed cell death-1）とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

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

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

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

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

## 3. 臨床成績

悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①国内第Ⅰb 相試験（KEYNOTE-041 試験）

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

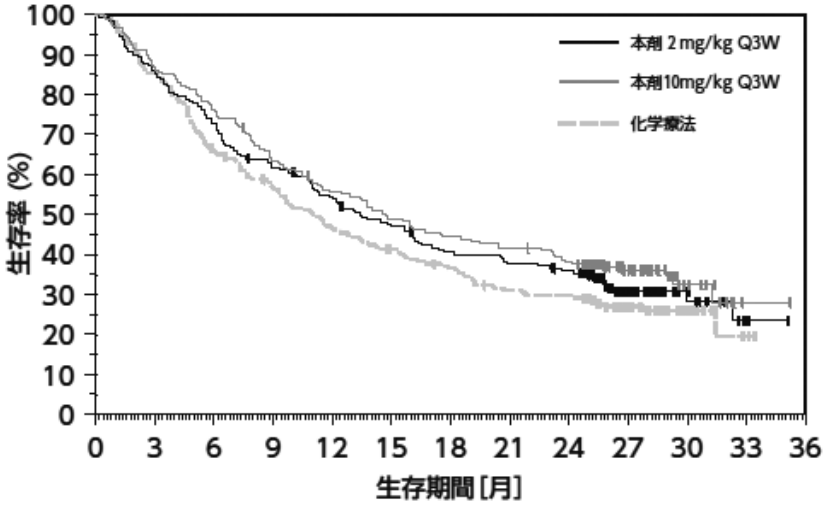
②海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002 試験）

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

**表 1　有効性成績（KEYNOTE-002 試験）**

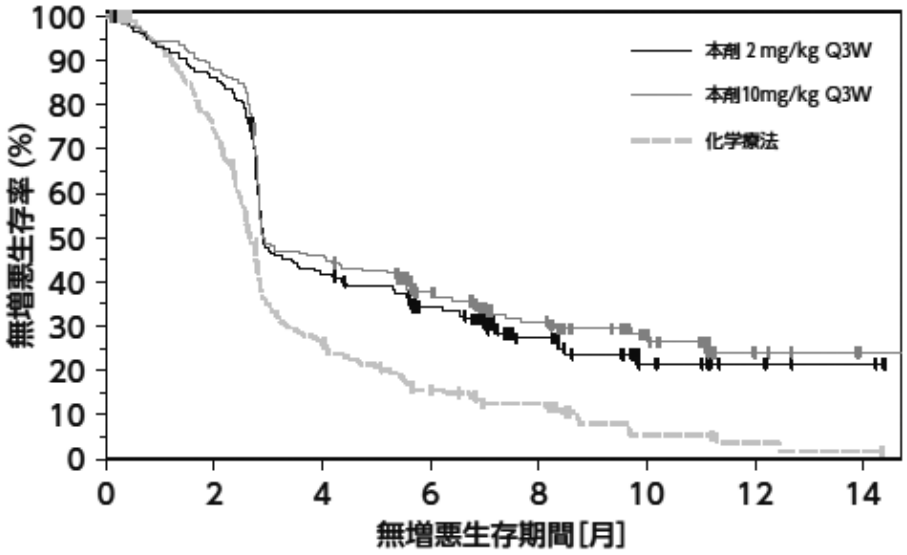
| | | 本剤 2 mg/kg Q3W（180 例） | 本剤 10 mg/kg Q3W（181 例） | 化学療法（179 例） |
|---|---|---|---|---|
| OS | 中央値［月］（95%CI） | 13.4（11.0, 16.4） | 14.7（11.3, 19.5） | 11.0（8.9, 13.8） |
| | ハザード比*2（95%CI）P 値*3 | 0.86（0.67, 1.10）0.1173 | 0.74（0.57, 0.96）0.0106 | － |
| PFS*1 | 中央値［月］（95%CI） | 2.9（2.8, 3.8） | 2.9（2.8, 4.7） | 2.7（2.5, 2.8） |
| | ハザード比*2（95%CI）P 値*3 | 0.57（0.45, 0.73）＜0.0001 | 0.50（0.39, 0.64）＜0.0001 | － |

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




| at risk数 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本剤 2 mg/kg Q3W | 180 | 131 | 95 | 70 | 61 | 11 | 0 |
| 本剤10mg/kg Q3W | 181 | 138 | 99 | 79 | 67 | 12 | 0 |
| 化学療法 | 179 | 115 | 80 | 60 | 48 | 9 | 0 |

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




| at risk数 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本剤 2 mg/kg Q3W | 180 | 153 | 74 | 53 | 26 | 9 | 4 | 2 |
| 本剤10mg/kg Q3W | 181 | 158 | 82 | 55 | 39 | 15 | 5 | 1 |
| 化学療法 | 179 | 128 | 43 | 22 | 15 | 4 | 2 | 1 |

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

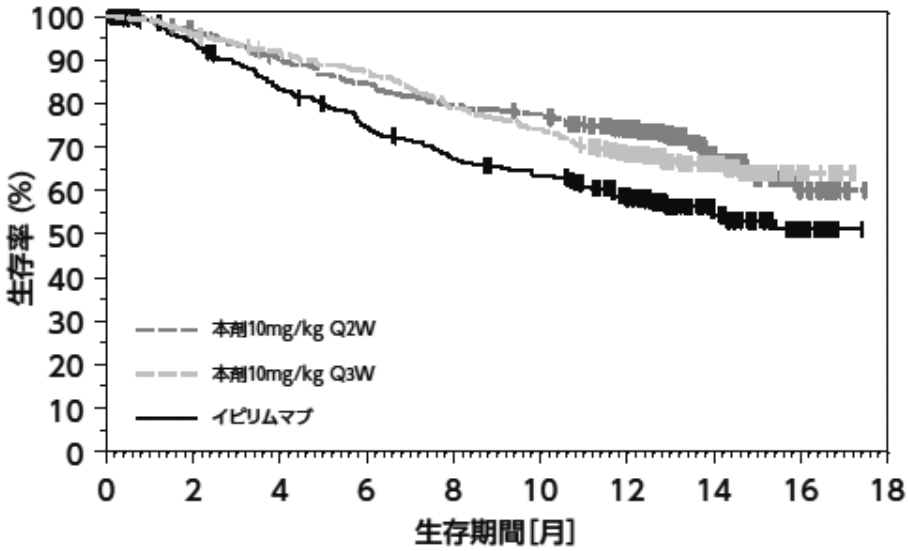
③海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）

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

**表 2　有効性成績（KEYNOTE-006 試験）**

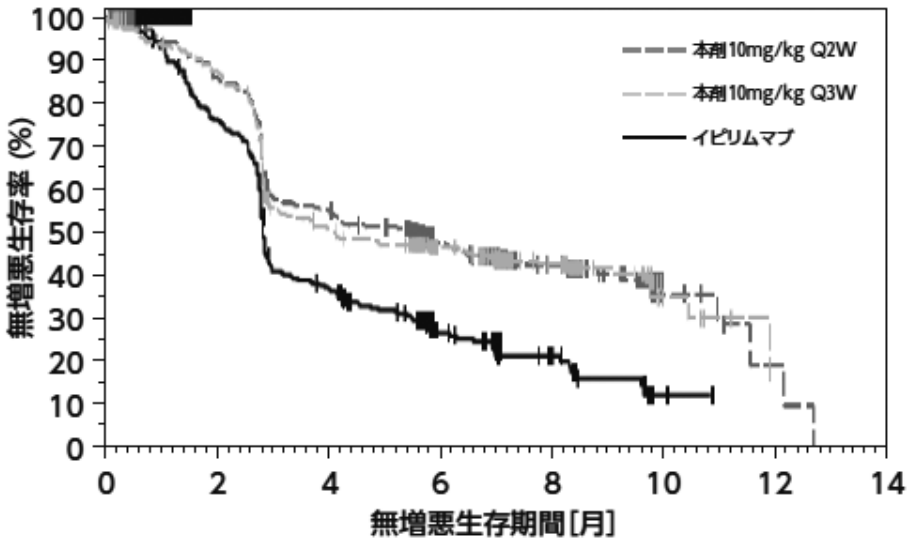
| | | 本剤 10 mg/kg Q3W（277 例） | 本剤 10 mg/kg Q2W（279 例） | イピリムマブ（278 例） |
|---|---|---|---|---|
| OS*1 | 中央値［月］（95%CI） | NE（NE, NE） | NE（NE, NE） | NE（13, NE） |
| | ハザード比*2（95%CI）<br>P 値*3 | 0.69（0.52, 0.90）<br>0.00358 | 0.63（0.47, 0.83）<br>0.00052 | － |
| PFS*4、5 | 中央値［月］（95%CI） | 4.1（2.9, 6.9） | 5.5（3.4, 6.9） | 2.8（2.8, 2.9） |
| | ハザード比*2（95%CI）<br>P 値*3 | 0.58（0.47, 0.72）<br>＜0.00001 | 0.58（0.46, 0.72）<br>＜0.00001 | － |

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




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

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




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

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

④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-054試験）

完全切除後のステージⅢ[注1]の悪性黒色腫患者（日本人15例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200 mg Q3W投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。主要評価項目は無再発生存期間（以下「RFS」という。）とされ、本剤はプラセボと比較して、RFSを有意に延長した。

**表3　有効性成績（KEYNOTE-054試験）**

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

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

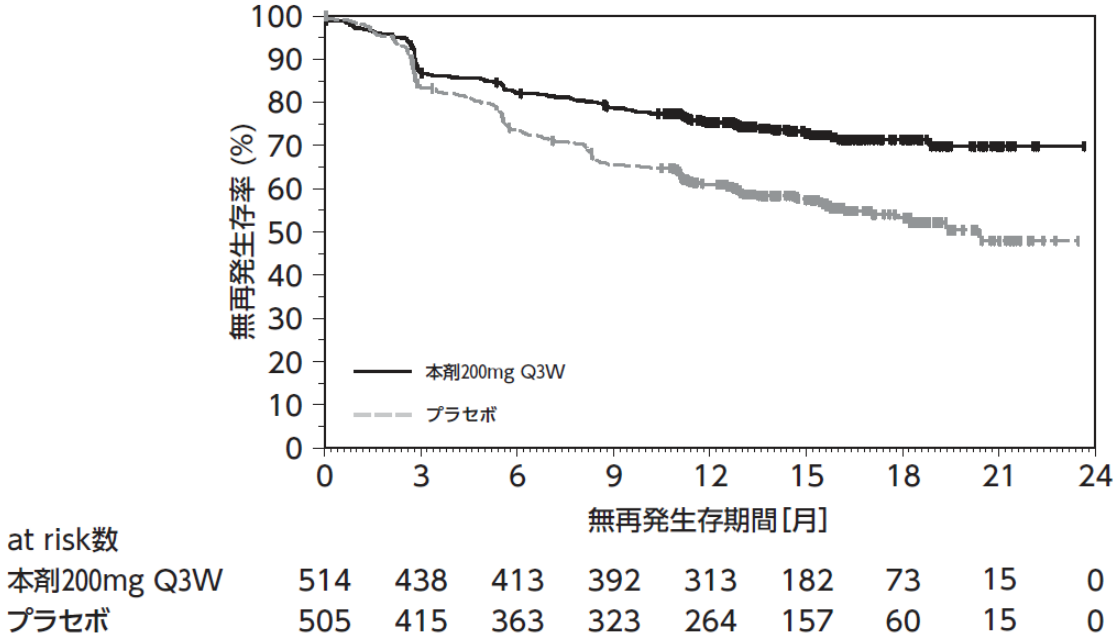



**図5　RFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-054試験）**

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

【安全性】

①国内第Ⅰb 相試験（KEYNOTE-041 試験）

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

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

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

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

②海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002 試験）

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

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

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.18.0） | 例数（%） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 mg/kg Q3W群<br>178 例 | | | 10 mg/kg Q3W群<br>179 例 | | | ICC群<br>171 例 | | |
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| 全副作用 | 121 (68.0) | 20 (11.2) | 1 (0.6) | 133 (74.3) | 25 (14.0) | 0 | 138 (80.7) | 45 (26.3) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | | | | |
| 貧血 | 5 (2.8) | 1 (0.6) | 0 | 7 (3.9) | 0 | 0 | 35 (20.5) | 9 (5.3) | 0 |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 0 | 0 (0.0) | 0 | 0 | 14 (8.2) | 6 (3.5) | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 14 (8.2) | 6 (3.5) | 0 |
| 血小板減少症 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 | 16 (9.4) | 4 (2.3) | 0 |
| 内分泌障害 | | | | | | | | | |
| 甲状腺機能低下症 | 9 (5.1) | 0 | 0 | 13 (7.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | |
| 便秘 | 5 (2.8) | 0 | 0 | 9 (5.0) | 0 | 0 | 14 (8.2) | 0 | 0 |
| 下痢 | 15 (8.4) | 0 | 0 | 19 (10.6) | 2 (1.1) | 0 | 14 (8.2) | 3 (1.8) | 0 |
| 悪心 | 8 (4.5) | 0 | 0 | 16 (8.9) | 1 (0.6) | 0 | 56 (32.7) | 4 (2.3) | 0 |
| 嘔吐 | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 10 (5.6) | 1 (0.6) | 0 | 26 (15.2) | 4 (2.3) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | |
| 無力症 | 6 (3.4) | 1 (0.6) | 0 | 8 (4.5) | 1 (0.6) | 0 | 10 (5.8) | 1 (0.6) | 0 |
| 疲労 | 40 (22.5) | 2 (1.1) | 0 | 52 (29.1) | 1 (0.6) | 0 | 62 (36.3) | 8 (4.7) | 0 |
| 発熱 | 6 (3.4) | 0 | 0 | 11 (6.1) | 0 | 0 | 8 (4.7) | 1 (0.6) | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | | | | |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 13 (7.6) | 5 (2.9) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | | |
| 食欲減退 | 8 (4.5) | 0 | 0 | 17 (9.5) | 2 (1.1) | 0 | 26 (15.2) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | | |
| 関節痛 | 13 (7.3) | 1 (0.6) | 0 | 12 (6.7) | 1 (0.6) | 0 | 9 (5.3) | 1 (0.6) | 0 |
| 筋肉痛 | 9 (5.1) | 2 (1.1) | 0 | 7 (3.9) | 0 | 0 | 10 (5.8) | 1 (0.6) | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | | | | |
| 末梢性ニューロパチー | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 (8.2) | 2 (1.2) | 0 |
| 錯感覚 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 11 (6.4) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | |
| 脱毛症 | 5 (2.8) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 35 (20.5) | 1 (0.6) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 9 (5.1) | 0 | 0 | 9 (5.0) | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 37 (20.8) | 0 | 0 | 42 (23.5) | 0 | 0 | 6 (3.5) | 0 | 0 |
| 発疹 | 21 (11.8) | 0 | 0 | 18 (10.1) | 0 | 0 | 8 (4.7) | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 5 (2.8) | 1 (0.6) | 0 | 10 (5.6) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尋常性白斑 | 10 (5.6) | 0 | 0 | 9 (5.0) | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 0 |

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

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

③海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）

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

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

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: PreferredTerm）<br>（MedDRAver.18.0） | 例数（%） | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 10mg/kgQ3W群 277例 | | | 10mg/kgQ2W群 278例 | | | IPI群 256例 | | |
| | 全Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全Grade | Grade 3-4 | Grade 5 | 全Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| 全副作用 | 202 (72.9) | 28 (10.1) | 0 | 221 (79.5) | 36 (12.9) | 1 (0.4) | 187 (73.0) | 50 (19.5) | 1 (0.4) |
| 内分泌障害 | | | | | | | | | |
| 甲状腺機能亢進症 | 7 (2.5) | 0 | 0 | 17 (6.1) | 0 | 0 | 6 (2.3) | 1 (0.4) | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 21 (7.6) | 0 | 0 | 25 (9.0) | 1 (0.4) | 0 | 2 (0.8) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | |
| 腹痛 | 5 (1.8) | 0 | 0 | 10 (3.6) | 0 | 0 | 15 (5.9) | 0 | 0 |
| 大腸炎 | 8 (2.9) | 5 (1.8) | 0 | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 0 | 19 (7.4) | 16 (6.3) | 0 |
| 下痢 | 40 (14.4) | 3 (1.1) | 0 | 47 (16.9) | 7 (2.5) | 0 | 58 (22.7) | 8 (3.1) | 0 |
| 口内乾燥 | 11 (4.0) | 0 | 0 | 20 (7.2) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 |
| 悪心 | 31 (11.2) | 1 (0.4) | 0 | 28 (10.1) | 0 | 0 | 22 (8.6) | 1 (0.4) | 0 |
| 嘔吐 | 5 (1.8) | 0 | 0 | 10 (3.6) | 1 (0.4) | 0 | 14 (5.5) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | |
| 無力症 | 31 (11.2) | 0 | 0 | 32 (11.5) | 1 (0.4) | 0 | 16 (6.3) | 2 (0.8) | 0 |
| 疲労 | 53 (19.1) | 1 (0.4) | 0 | 58 (20.9) | 0 | 0 | 39 (15.2) | 3 (1.2) | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | | | | |
| AST 増加 | 6 (2.2) | 1 (0.4) | 0 | 14 (5.0) | 0 | 0 | 6 (2.3) | 2 (0.8) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | | |
| 食欲減退 | 18 (6.5) | 0 | 0 | 17 (6.1) | 0 | 0 | 20 (7.8) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | | |
| 関節痛 | 32 (11.6) | 1 (0.4) | 0 | 26 (9.4) | 0 | 0 | 13 (5.1) | 2 (0.8) | 0 |
| 筋肉痛 | 6 (2.2) | 0 | 0 | 19 (6.8) | 1 (0.4) | 0 | 5 (2.0) | 1 (0.4) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | |
| そう痒症 | 39 (14.1) | 0 | 0 | 40 (14.4) | 0 | 0 | 65 (25.4) | 1 (0.4) | 0 |
| 発疹 | 37 (13.4) | 0 | 0 | 41 (14.7) | 0 | 0 | 37 (14.5) | 2 (0.8) | 0 |
| 尋常性白斑 | 31 (11.2) | 0 | 0 | 25 (9.0) | 0 | 0 | 4 (1.6) | 0 | 0 |

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

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

④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-054 試験）

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

**表 7　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-054 試験）（安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類（SOC: SystemOrganClass）<br>基本語（PT: PreferredTerm）<br>（MedDRAver.20.1） | 例数（%） | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤群 509例 | | | | | | Placebo群 502例 | | | | | |
| | 全Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | | 全Grade | | Grade 3-4 | | Grade 5 | |
| 全副作用 | 396 | (77.8) | 74 | (14.5) | 1 | (0.2) | 332 | (66.1) | 17 | (3.4) | 0 | |
| 内分泌障害 | | | | | | | | | | | | |
| 甲状腺機能亢進症 | 49 | (9.6) | 1 | (0.2) | 0 | | 4 | (0.8) | 0 | | 0 | |
| 甲状腺機能低下症 | 73 | (14.3) | 0 | | 0 | | 13 | (2.6) | 0 | | 0 | |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | | | | |
| 下痢 | 94 | (18.5) | 4 | (0.8) | 0 | | 82 | (16.3) | 3 | (0.6) | 0 | |
| 悪心 | 58 | (11.4) | 0 | | 0 | | 43 | (8.6) | 0 | | 0 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | | | | |
| 無力症 | 48 | (9.4) | 0 | | 0 | | 34 | (6.8) | 0 | | 0 | |
| 疲労 | 143 | (28.1) | 4 | (0.8) | 0 | | 135 | (26.9) | 2 | (0.4) | 0 | |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | | | |
| ALT 増加 | 26 | (5.1) | 3 | (0.6) | 0 | | 16 | (3.2) | 1 | (0.2) | 0 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | | | | | |
| 関節痛 | 51 | (10.0) | 3 | (0.6) | 0 | | 47 | (9.4) | 0 | | 0 | |
| 筋肉痛 | 26 | (5.1) | 0 | | 0 | | 15 | (3.0) | 0 | | 0 | |
| 神経系障害 | | | | | | | | | | | | |
| 頭痛 | 37 | (7.3) | 0 | | 0 | | 33 | (6.6) | 1 | (0.2) | 0 | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | | | | | | | |
| 呼吸困難 | 27 | (5.3) | 1 | (0.2) | 0 | | 14 | (2.8) | 0 | | 0 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | | | | |
| そう痒症 | 85 | (16.7) | 0 | | 0 | | 49 | (9.8) | 0 | | 0 | |
| 発疹 | 49 | (9.6) | 0 | | 0 | | 32 | (6.4) | 0 | | 0 | |

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

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

【用法・用量】

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

**4. 施設について**

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

**① 施設について**

**①-1** 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 30 年 4 月 1 日時点：437 施設）

(2) 特定機能病院（平成 29 年 6 月 1 日時点：85 施設）

(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（平成 28 年 7 月 1 日時点：2540 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（平成 28 年 7 月 1 日時点：1290 施設）

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

表

| |
|---|
| • 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。 |
| • 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。 |

**② 院内の医薬品情報管理の体制について**

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

③　副作用への対応について

**③-1　副作用発現時の対応体制に関する要件**

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

**③-2　医療従事者による有害事象対応に関する要件**

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

**③-3　副作用の診断や対応に関して**

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、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（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、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

## 5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。

- 化学療法歴のない及び化学療法歴のある根治切除不能な悪性黒色腫患者
- 完全切除後のステージIII（注1）の悪性黒色腫患者における術後補助療法

なお、*BRAF* 遺伝子変異を有する患者においては、BRAF 阻害剤による治療も考慮すること。

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

- 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- ECOG Performance Status 3-4（注2）の患者

（注2） ECOG の Performance Status（PS）

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

**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甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
- 肝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肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
- 投与終了後、数週間から数ヵ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
- 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

④ 根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から 3 カ月以内、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。

⑤ 完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から疾患再発まで 12 週間ごとに有効性の評価を行ってい

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

［別添２］

薬生薬審発 1221 第 9 号
平成 30 年 12 月 21 日

各 都道府県 / 保健所設置市 / 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌）の一部改正について

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

このうち、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：テセントリク点滴静注 1200mg）を非小細胞肺癌に対して使用する際の留意事項については、「アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌）について」（平成 30 年４月 17 日付け薬生薬審発 0417 第１号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示しています。

今般、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）製剤について、非小細胞肺癌における用法及び用量の一部変更が承認されたことに伴い、当該留意事項を、それぞれ別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

別紙

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

| 新 | | 旧 | |
|---|---|---|---|
| 該当ページ | （下線部追記） | 該当ページ | （取消線部削除） |
| ２ページ | 対象となる用法及び用量：<br>化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合<br>カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として１回 1200 mg を 60 分かけて３週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、２回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。<br><br>化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合<br>通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として１回 1200mg を 60 分かけて３週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、２回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。 | ２ページ | 対象となる用法及び用量：<br>通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として１回 1200mg を 60 分かけて３週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、２回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。 |
| ３ページ | （参考）<br>カルボプラチンの効能又は効果、用法及び用量 | | （参考の追加） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 効能又は効果：非小細胞肺癌<br>用法及び用量：通常、成人にはカルボプラチンとして、１日１回 300～400mg/m$^2$（体表面積）を投与し、少なくとも４週間休薬する。これを１クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。<br><br>パクリタキセルの効能又は効果、用法及び用量<br>効能又は効果：非小細胞肺癌<br>用法及び用量：通常、成人にはパクリタキセルとして、１日１回 210mg/m$^2$（体表面積）を３時間かけて点滴静注し、少なくとも３週間休薬する。これを１クールとして、投与を繰り返す。<br><br>ベバシズマブ（遺伝子組換え）の効能又は効果、用法及び用量<br>効能又は効果：扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌<br>用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として１回 15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は３週間以上とする。 | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 臨床試験における各薬剤の用法・用量は「３．臨床成績」の項（Ｐ５～）参照 | | |
| ５ページ | 【有効性】<br>①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）<br>（略）<br>最初にランダム化された 850 例（日本人 64 例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して全生存期間（以下、「OS」）の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.73［0.62, 0.87］、P=0.0003［層別 log-rank 検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で 13.8［11.8, 15.7］カ月、ドセタキセル群で 9.6［8.6, 11.2］カ月であった（図 1）。<br>＊：上皮増殖因子受容体（以下、「*EGFR*」）遺伝子変異陽性又は未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「*ALK*」）融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。<br>（図　略）<br>図１ OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）（全患者集団） | ４ページ | 【有効性】<br>国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）<br>（略）<br>最初にランダム化された 850 例（日本人 64 例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］:0.73［0.62, 0.87］、P=0.0003［層別 log-rank 検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で 13.8［11.8, 15.7］カ月、ドセタキセル群で 9.6［8.6, 11.2］カ月であった（図 1）。<br>＊：*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。<br>（図　略）<br>図１ OS の Kaplan-Meier 曲線（全患者集団） |
| ６ページ | ②国際共同第 III 相試験（IMpower150 試験） | | （②の追加） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 化学療法歴のない*1扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,202 例（日本人 93 例を含む）を対象に、本剤 1,200mg と他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル［A 群、402 例］又はカルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［B 群、400 例］）との併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［C 群、400 例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した*2。中間解析の結果、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者（157 例）を除く 1,045 例（日本人 67 例を含む）の ITT-WT 集団において、本剤併用群（B 群 359 例）で対照群（C 群 337 例）と比較して主要評価項目である OS の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.780［0.636, 0.956］、P = 0.0164、有意水準両側 0.0184［層別 log-rank 検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群 B 群で 19.2［17.0, 23.8］カ月、対照群 C 群で 14.7［13.3, 16.9］カ月であった（2018 年 1 月 22 日データカットオフ、図２）。なお、本薬併用群（A 群 349 例）については、対照群（C 群 337 例）に対する OS の有意な延長は認められなかった。 | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7ページ | ＊1：*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。<br>＊2：カルボプラチンは6mg・min/mL 相当量、パクリタキセルは 200mg/$m^2$、ベバシズマブ（遺伝子組換え）は 15mg/kg を3週間間隔で投与した。<br>（図　略）<br>図2　OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower150 試験）（ITT-WT 集団）<br><br>また、日本人患者集団における ITT-WT 集団の OS の中央値［95%信頼区間］は本剤併用群 B 群で 19.8［14.1,24.2］カ月、対照群 C 群で推定不能［13.2,推定不能］カ月、ハザード比［95%信頼区間］:1.311［0.498, 3.446］であった（図3）。<br>（図　略）<br>図3　日本人患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower150 試験）（ITT-WT 集団） | | |
| 8ページ | （PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性）<br>①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織検体において PD-L1 を | 5ページ | ~~（参考情報）~~<br>PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性<br>国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）に組み入れられ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合（以下、「PD-L1 発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率等別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。<br>（略） | | た患者のうち、腫瘍組織検体において PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1 発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率等別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。<br>（略） |
| 9ページ | 組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性は表２及び図４～５のとおりであり、扁平上皮癌の患者では、TC0 かつ IC0 群（腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも１%未満）において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められた。なお、組織型及び PD-L1 の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。<br>表２ 組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性（OAK 試験、2016 年７月７日データカットオフ）<br>（表　略）<br>（図　略）<br>図４ 扁平上皮癌患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験） | 6ページ<br><br>7ページ | 組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性は表２及び図~~2~~～~~3~~のとおりであり、扁平上皮癌の患者では、TC0 かつ IC0 群（腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも１%未満）において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められた。なお、組織型及び PD-L1 の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。<br>表２ 組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性（OAK 試験、2016 年７月７日データカットオフ）<br>（表　略）<br>（図　略）<br>図~~2~~ 扁平上皮癌患者集団における OS の |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 10ページ | （図　略）<br>図５ 扁平上皮癌患者集団における PD-L1 発現状況別での OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）（左図：TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団、右図：TC０かつ IC０の患者集団） | | Kaplan-Meier 曲線<br>（図　略）<br>図~~3~~ 扁平上皮癌患者集団における PD-L1 発現状況別での OS の Kaplan-Meier 曲線(左図:TC　1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団、右図：TC０かつ IC０の患者集団) |
| 10ページ | ②国際共同第Ⅲ相試験（IMpower150 試験）に組み入れられた患者のうち、PD-L1 発現率に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1 発現率等別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。<br><br>有効性について、PD-L1 の発現状況別の有効性の結果は、表３のとおりであった。<br>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。<br>表３ 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性（OS、ITT-WT 集団）（IMpower150 試験、2018 年 1 月 22 日データカットオフ）<br>（表　略） | | （②の追加） |
| 11ページ | 【安全性】<br>①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）<br>（略） | ８ページ | 【安全性】<br>国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）<br>（略） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 表４ 発現率が５%以上の因果関係が否定できない有害事象（OAK 試験）（安全性解析対象集団）<br>（表　略）<br><br>なお、本剤群において間質性肺疾患 10 例（1.6%）、肝機能障害 43 例（7.1%）、大腸炎・重度の下痢５例（0.8%）、１型糖尿病１例（0.2%）、甲状腺機能障害 27 例（4.4%）、副腎機能障害１例（0.2%）、下垂体機能障害１例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）11 例（1.8%）、脳炎・髄膜炎５例（0.8%）、infusion reaction ８例（1.3%）、筋炎・横紋筋融解症２例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）５例（0.8%）及び重度の皮膚障害９例（1.5%）が認められた。また、膵炎、溶血性貧血、重症筋無力症、心筋炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 | | 表~~３~~ 発現率が５%以上の因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）<br>（表　略）<br><br>なお、本剤群~~で~~間質性肺疾患~~は 14 例（2.3%）~~、肝機能障害~~は 67 例（11.0%）~~、大腸炎・重度の下痢~~は２例（0.3%）~~、~~膵炎は 1 例（0.2%）、~~１型糖尿病~~は~~１例（0.2%）、甲状腺機能障害~~は 34 例（5.6%）~~、副腎機能障害~~は３例（0.5%）、~~下垂体機能障害~~は~~１例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）~~は 39 例（6.4%）~~、脳炎・髄膜炎は５例（0.8%）、infusion reaction ~~は 12 例（2.0%）~~、筋炎・横紋筋融解症~~は~~２例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）~~は 12 例（2.0%）、~~重度の皮膚障害~~は３例（0.5%）及び溶血性貧血は１例（0.2%）で~~認められた。また、重症筋無力症、心筋炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。 |
| 11 ページ | ②国際共同第Ⅲ相試験（IMpower150 試験）<br>有害事象は本剤併用群 B 群の 386/393 例（98.2%）、対照群 C 群の 390/394 例（99.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 B 群 370/393 例（94.1%）、対照群 C 群の | | （②の追加） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 12 ページ | 377/394 例（95.7%）に認められた。本剤併用群 B 群において本剤との因果関係が否定できない有害事象は 286/393 例（72.8%）に認められ、発現率が５%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表５のとおりであった。<br>表５　発現率が５%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象（IMpower150 試験）（安全性解析対象集団）<br>（表　略）<br><br>なお、本剤併用群 B 群において間質性肺疾患 13 例（3.3%）、肝機能障害 32 例（8.1%）、大腸炎・重度の下痢 18 例（4.6%）、膵炎３例（0.8%）、甲状腺機能障害 60 例（15.3%）、副腎機能障害２例（0.5%）、下垂体機能障害３例（0.8%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）20 例（5.1%）、脳炎・髄膜炎 1 例（0.3%）、infusion reaction 13 例（3.3%）、筋炎・横紋筋融解症１例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）11 例（2.8%）、重度の皮膚障害 10 例（2.5%）及び発熱性好中球減少症 11 例（2.8%）が認められた。また、１型糖尿病、重症筋無力症、心筋炎、溶血性貧血及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現 | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 13 ページ | 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。<br><br>日本人患者集団における有害事象は本剤併用群 B 群の 36/36 例(100%)、対照群 C 群の 24/24 例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 B 群 36/36 例（100%）、対照群 C 群の 24/24 例（100%）に認められた。本剤併用群 B 群において本剤との因果関係が否定できない有害事象は 35/36 例（97.2%）に認められ、発現率が 10%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表６のとおりであった。<br>表６ 日本人患者集団において発現率が 10%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象（IMpower150 試験）（安全性解析対象集団）<br>（表　略） | | |
| 14 ページ | ４．施設について<br>化学療法歴のある患者に使用する場合には、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（全例調査）を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であっ | ９ページ | ４．施設について<br>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（全例調査）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 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 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。<br>（略） | | す施設において使用するべきである。<br>（略） |
| 15 ページ | ③-３ 副作用の診断や対応に関して<br>副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、１型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、発熱性好中球減少症（カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与時）等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。 | 10 ページ | ③-３ 副作用の診断や対応に関して<br>副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、１型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血~~及び~~免疫性血小板減少性紫斑病等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。 |
| 16 ページ | ５．投与対象となる患者<br>【有効性に関する事項】<br>① 本剤の単剤投与は下記の患者において有効性 | 11 ページ | ５．投与対象となる患者<br>【安全性に関する事項】<br>（略） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | が示されている。<br>• プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌患者（*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者ではそれぞれ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤又は ALK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴も有する患者）<br><br>② 本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。<br>• カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与：化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（ただし、*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者は除く）患者<br><br>③ 下記に該当する非小細胞肺癌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。<br>• 術後患者に対する本剤の単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与 | 12 ページ | 【有効性に関する事項】<br>① プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌（*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では~~、~~それぞれ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤又は ALK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴も有する患者）~~において本剤の有効性が検証されている。~~<br><br>~~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。<br>• ~~化学療法未治療の患者。~~<br>• 術後~~補助化学療法。~~<br>• 他の抗悪性腫瘍剤との併用~~。~~<br><br>~~③~~ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験において、全体集団においてドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、扁平上皮癌の患者では、TC0 かつ IC0 群（腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも１%未満）において、ドセタ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | • 化学療法歴のある患者に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与<br>• 化学療法歴のない扁平上皮癌患者に対する本剤の単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与<br>• 化学療法歴のない非扁平上皮癌患者に対する本剤の単独投与及び②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与<br><br>④ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）において、全体集団においてドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、扁平上皮癌の患者では、TC0 かつ IC0 群（腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも１%未満）において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められていることから、化学療法歴のある扁平上皮癌の患者においては PD-L1 発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1 発現率が TC0 かつ IC0 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。 | | キセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められていることから、扁平上皮癌の患者においては PD-L1 発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1 発現率が TC0 かつ IC0 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。<br>（略） |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 17 ページ | （略）<br><br>【安全性に関する事項】<br>（略） | | |
| 19 ページ | ⑤ OAK 試験では投与開始から 36 週まで、IMpower150 試験では投与開始から 48 週までは６週間間隔、それ以降はいずれの試験も９週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。 | 14 ページ | ⑤ ~~本剤の臨床試験において、~~投与開始から 36 週までは６週間間隔、それ以降は９週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。 |

参考

# 最適使用推進ガイドライン

## アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：テセントリク点滴静注 **1200 mg**）

～非小細胞肺癌～

平成３０年４月（平成３０年１２月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに　P2
2. 本剤の特徴，作用機序　P4
3. 臨床成績　P5
4. 施設について　P14
5. 投与対象となる患者　P16
6. 投与に際して留意すべき事項　P18

## 1. はじめに

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

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

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

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

| | |
|---|---|
| 対象となる医薬品： | テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）） |
| 対象となる効能又は効果： | 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 |
| 対象となる用法及び用量： | 化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合<br>カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。<br><br>化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合<br>通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 1200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。 |
| 製造販売業者： | 中外製薬株式会社 |

（参考）

カルボプラチンの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：非小細胞肺癌

用法及び用量：通常、成人にはカルボプラチンとして、1 日 1 回 300～400 mg/m$^2$（体表面積）を投与し、少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

パクリタキセルの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：非小細胞肺癌

用法及び用量：通常、成人にはパクリタキセルとして、1 日 1 回 210 mg/m$^2$（体表面積）を 3 時間かけて点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

ベバシズマブ（遺伝子組換え）の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3．臨床成績」の項（P5～）参照

**2．本剤の特徴、作用機序**

テセントリク点滴静注 1200 mg（一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」）は、米国の Genentech, Inc.により創製された programmed cell death ligand 1（以下、「PD-L1」）に対する免疫グロブリン G1（以下、「IgG1」）サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。

CD274（PD-L1）は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する CD279（以下、「PD-1」）及び CD80（B7-1）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Immunity 2007; 27: 111-22、Int Immunol 2007; 19: 813-24）。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Cancer Immunol Immunother 2007; 56: 739-45）が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

これらの知見から、本剤は悪性腫瘍に対する新たな治療薬になり得るものと期待され、非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性、安全性及び忍容性が確認された。

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

## 3. 臨床成績

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

【有効性】

①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴*のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,225 例（本剤群 613 例、ドセタキセル群 612 例）を対象に、本剤とドセタキセル（DOC）の有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤 1,200 mg/body 又はドセタキセル 75 mg/m$^2$ を 3 週間間隔で点滴静注した。

最初にランダム化された 850 例（日本人 64 例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して全生存期間（以下、「OS」）の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］：0.73［0.62, 0.87］、P=0.0003［層別 log-rank 検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤群で 13.8［11.8, 15.7］カ月、ドセタキセル群で 9.6［8.6, 11.2］カ月であった（図 1）。

*：上皮増殖因子受容体（以下、「*EGFR*」）遺伝子変異陽性又は未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「*ALK*」）融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

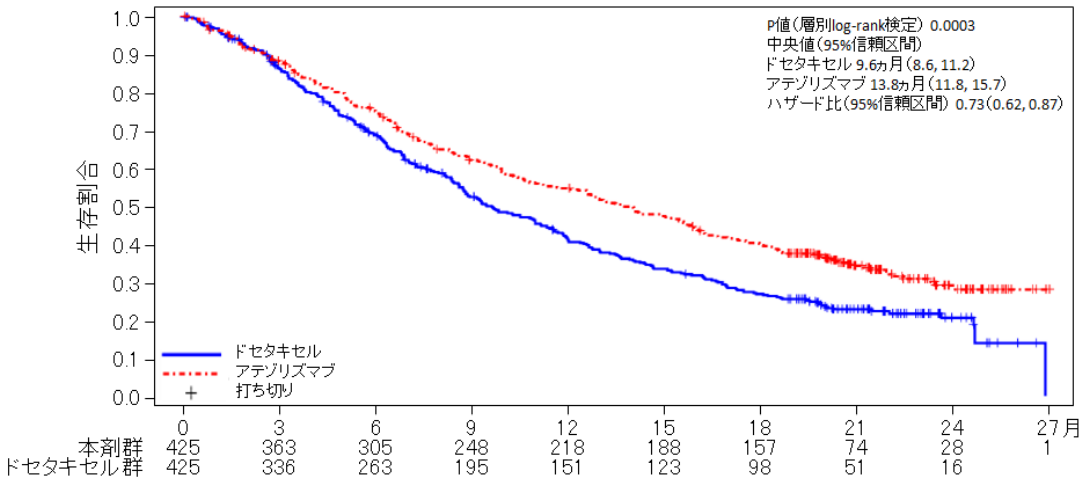



**図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）（全患者集団）**

②国際共同第 III 相試験（IMpower150 試験）

化学療法歴のない[*1]扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,202 例（日本人 93 例を含む）を対象に、本剤 1,200 mg と他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル［A 群、402 例］又はカルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［B 群、400 例］）との併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）［C 群、400 例］）と比較する第Ⅲ相試験を実施した[*2]。中間解析の結果、*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者（157 例）を除く 1,045 例（日本人 67 例を含む）の ITT-WT 集団において、本剤併用群（B 群 359 例）で対照群（C 群 337 例）と比較して主要評価項目である OS の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］: 0.780［0.636, 0.956］、P＝0.0164、有意水準両側 0.0184［層別 log-rank 検定］）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群 B 群で 19.2［17.0, 23.8］カ月、対照群 C 群で 14.7［13.3, 16.9］カ月であった（2018 年 1 月 22 日データカットオフ、図 2）。なお、本薬併用群（A 群 349 例）については、対照群（C 群 337 例）に対する OS の有意な延長は認められなかった。

*1：*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

*2：カルボプラチンは 6 mg・min/mL 相当量、パクリタキセルは 200 mg/m$^2$、ベバシズマブ（遺伝子組換え）は 15 mg/kg を 3 週間間隔で投与した。

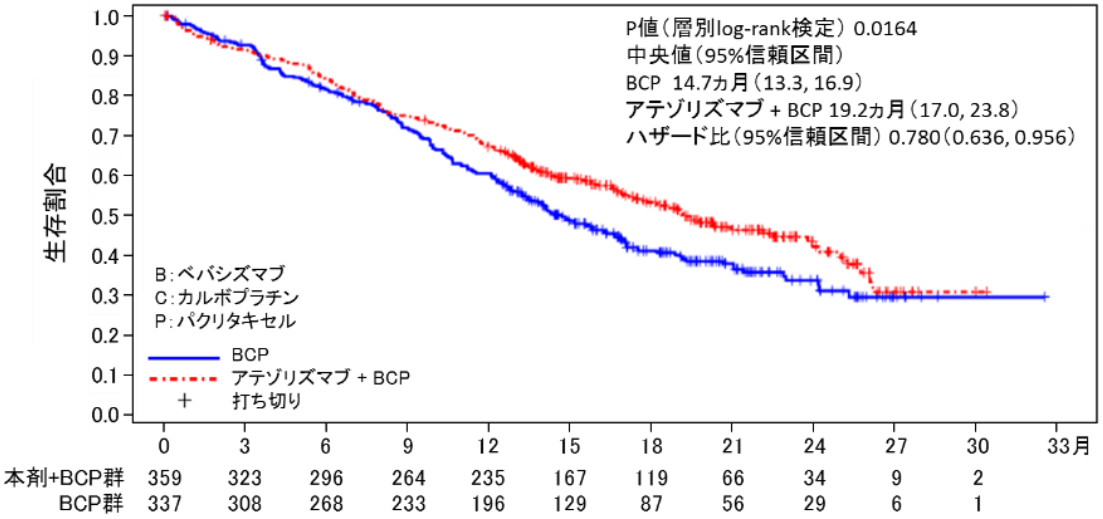



**図 2　OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower150 試験）（ITT-WT 集団）**

また、日本人患者集団における ITT-WT 集団の OS の中央値［95%信頼区間］は本剤併用群 B 群で 19.8［14.1,24.2］カ月、対照群 C 群で推定不能［13.2, 推定不能］カ月、ハザード比［95%信頼区間］: 1.311［0.498, 3.446］であった（図 3）。

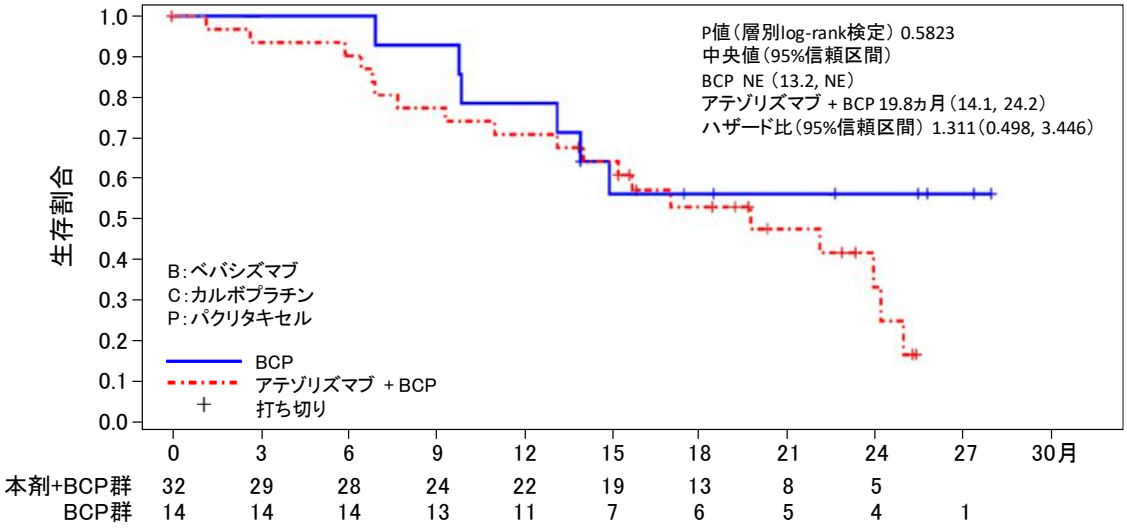



**図 3　日本人患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線（IMpower150 試験）（ITT-WT 集団）**

（PD-L1発現状況別の有効性及び安全性）

①国際共同第Ⅲ相試験（OAK試験）に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織検体においてPD-L1を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合（以下、「PD-L1発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率等別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性について、PD-L1の発現状況の有効性の結果は、表1のとおりであった。
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 1 腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性**
**（OAK 試験、2016 年 7 月 7 日データカットオフ）**

| PD-L1 (注1) | 投与群 | 例数 | OS 中央値［95%CI］（カ月） | OS ハザード比*［95%CI］ | OS 交互作用の p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| TC 0 かつ IC 0 | 本薬 | 180 | 12.6［9.6, 15.2］ | 0.78［0.61, 1.01］ | 0.8454 |
| | DOC | 199 | 8.9［7.7, 11.5］ | | |
| TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 | 本薬 | 241 | 15.7［12.6, 18.0］ | 0.74［0.58, 0.93］ | |
| | DOC | 222 | 10.3［8.8, 12.0］ | | |
| TC 0/1 かつ IC 0/1 | 本薬 | 290 | 12.7［10.0, 15.0］ | 0.79［0.64, 0.96］ | 0.4479 |
| | DOC | 284 | 9.2［8.2, 11.1］ | | |
| TC 2/3 又は IC 2/3 | 本薬 | 129 | 16.3［13.3, 20.1］ | 0.67［0.49, 0.92］ | |
| | DOC | 136 | 10.8［8.8, 12.7］ | | |
| TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 | 本薬 | 348 | 12.6［10.2, 14.2］ | 0.83［0.69, 1.00］ | 0.0031 |
| | DOC | 356 | 9.8［8.6, 11.8］ | | |
| TC 3 又は IC 3 | 本薬 | 72 | 20.5［17.5, NE］ | 0.43［0.27, 0.69］ | |
| | DOC | 65 | 8.9［5.6, 11.6］ | | |

DOC：ドセタキセル、*：PD-L1 発現（IC 0、IC 1、IC 2、IC 3）、前治療のレジメン数（1、2）及び組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）を層別因子とした層別 Cox 回帰

(注1) TC：腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合
IC：腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合
OAK 試験、IMpower150 試験で使用した TC0～3、IC0～3 は下表参照

| PD-L1発現の分類基準 | | PD-L1発現レベル |
|---|---|---|
| TC | PD-L1の陽性反応が認められない<br>又は、染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の1%未満に認められる | TC0 |
| | 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の1%以上5%未満に認められる | TC1 |
| | 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の5%以上50%未満に認められる | TC2 |
| | 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍細胞の50%以上に認められる | TC3 |
| IC | PD-L1の陽性反応が認められない<br>又は、染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の1%未満に認められる | IC0 |
| | 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の1%以上5%未満に認められる | IC1 |
| | 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の5%以上10%未満に認められる | IC2 |
| | 染色強度に関係なく、PD-L1による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の10%以上に認められる | IC3 |

組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性は表 2 及び図 4～5 のとおりであり、扁平上皮癌の患者では、TC0 かつ IC0 群（腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも 1%未満）において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められた。なお、組織型及び PD-L1 の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

**表 2　組織型及び腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性**
**（OAK 試験、2016 年 7 月 7 日データカットオフ）**

| PD-L1 (注 1) | 投与群 | 例数 | OS 中央値［95%CI］（カ月） | OS ハザード比*［95%CI］ | OS 交互作用の p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| 非扁平上皮癌 | | | | | |
| TC 0 かつ IC 0 | 本薬 | 140 | 14.0［10.1, 15.9］ | 0.75［0.57, 1.00］ | 0.8364 |
| | DOC | 150 | 11.2［8.6, 13.5］ | | |
| TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 | 本薬 | 171 | 17.6［14.2, 20.4］ | 0.72［0.55, 0.95］ | |
| | DOC | 162 | 11.3［9.3, 13.0］ | | |
| TC 0/1 かつ IC 0/1 | 本薬 | 221 | 14.1［11.7, 16.3］ | 0.79［0.62, 1.00］ | 0.2447 |
| | DOC | 212 | 11.3［8.9, 13.5］ | | |
| TC 2/3 又は IC 2/3 | 本薬 | 89 | 18.7［15.5, NE］ | 0.61［0.42, 0.88］ | |
| | DOC | 99 | 11.3［8.8, 13.0］ | | |
| TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 | 本薬 | 262 | 14.2［12.1, 16.1］ | 0.83［0.67, 1.03］ | 0.0017 |
| | DOC | 265 | 11.9［9.8, 13.9］ | | |
| TC 3 又は IC 3 | 本薬 | 49 | 22.5［18.0, NE］ | 0.35［0.21, 0.61］ | |
| | DOC | 47 | 8.7［4.7, 11.3］ | | |
| 扁平上皮癌 | | | | | |
| TC 0 かつ IC 0 | 本薬 | 40 | 7.6［4.4, 12.9］ | 0.82［0.51, 1.32］ | 0.7207 |
| | DOC | 49 | 7.1［6.0, 8.6］ | | |
| TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 | 本薬 | 70 | 9.9［7.6, 15.5］ | 0.71［0.48, 1.06］ | |
| | DOC | 60 | 8.7［6.2, 10.9］ | | |
| TC 0/1 かつ IC 0/1 | 本薬 | 69 | 7.8［6.7, 11.2］ | 0.76［0.52, 1.11］ | 0.9299 |
| | DOC | 72 | 7.3［6.3, 8.6］ | | |
| TC 2/3 又は IC 2/3 | 本薬 | 40 | 10.4［7.6, 17.5］ | 0.76［0.45, 1.29］ | |
| | DOC | 37 | 9.7［5.6, 17.2］ | | |
| TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 | 本薬 | 86 | 7.8［6.9, 10.6］ | 0.79［0.57, 1.11］ | 0.4902 |
| | DOC | 91 | 7.5［6.3, 8.7］ | | |
| TC 3 又は IC 3 | 本薬 | 23 | 17.5［7.9, 23.3］ | 0.57［0.27, 1.20］ | |
| | DOC | 18 | 11.6［5.6, 16.5］ | | |

DOC：ドセタキセル、*：非層別 Cox 回帰

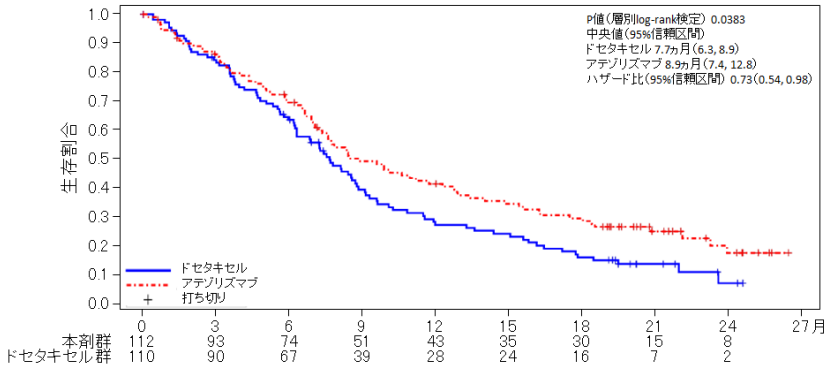



**図 4　扁平上皮癌患者集団における OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）**

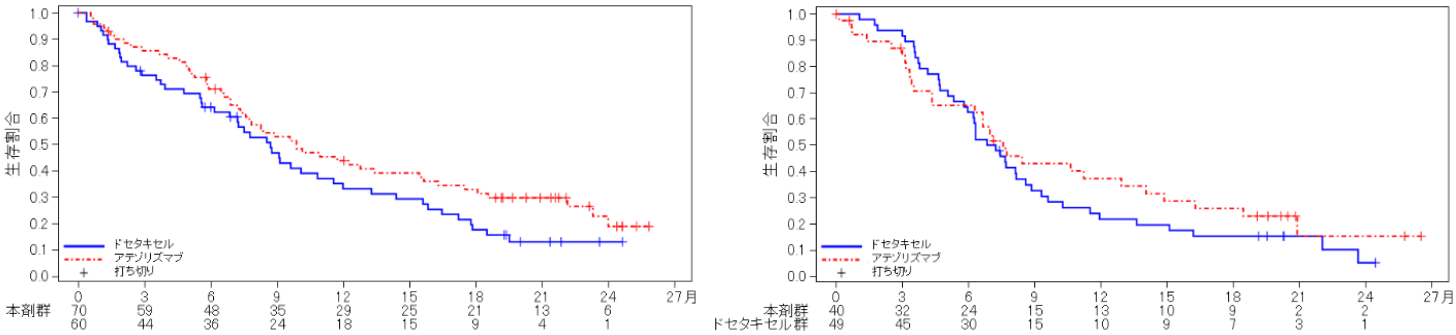



**図 5　扁平上皮癌患者集団における PD-L1 発現状況別での OS の Kaplan-Meier 曲線（OAK 試験）**
**（左図：TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 の患者集団、右図：TC 0 かつ IC 0 の患者集団）**

②国際共同第Ⅲ相試験（IMpower150試験）に組み入れられた患者のうち、PD-L1発現率に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率等別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性について、PD-L1の発現状況別の有効性の結果は、表3のとおりであった。
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　腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況別の有効性（OS、ITT-WT 集団）**
**（IMpower150 試験、2018 年 1 月 22 日データカットオフ）**

| PD-L1 (注 1) | 投与群 | 例数 | OS 中央値［95%CI］（カ月） | OS ハザード比*［95%CI］ | 交互作用の P 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| TC 0 かつ IC 0 | B 群 | 167 | 17.1［13.5, 20.4］ | 0.82［0.62, 1.08］ | 0.7283 |
| | C 群 | 172 | 14.1［12.9, 16.3］ | | |
| TC 1/2/3 又は IC 1/2/3 | B 群 | 192 | 22.5［18.2, 26.1］ | 0.77［0.58, 1.04］ | |
| | C 群 | 165 | 16.4［11.2, 22.9］ | | |
| TC 0/1 かつ IC 0/1 | B 群 | 230 | 19.1［15.8, 23.8］ | 0.77［0.60, 0.99］ | 0.8585 |
| | C 群 | 221 | 14.3［13.3, 16.4］ | | |
| TC 2/3 又は IC 2/3 | B 群 | 129 | 22.2［17.0, 26.1］ | 0.82［0.58, 1.17］ | |
| | C 群 | 116 | 16.7［10.5, 24.2］ | | |
| TC 0/1/2 かつ IC 0/1/2 | B 群 | 288 | 18.2［16.1, 21.0］ | 0.81［0.65, 1.02］ | 0.4630 |
| | C 群 | 272 | 14.4［13.3, 16.7］ | | |
| TC 3 又は IC 3 | B 群 | 71 | 25.2［18.7, NE］ | 0.70［0.43, 1.13］ | |
| | C 群 | 65 | 15.0［9.8, NE］ | | |

*：非層別 Cox 回帰

【安全性】

①国際共同第Ⅲ相試験（OAK 試験）

有害事象は本剤群の 573/609 例（94.1%）、ドセタキセル群の 555/578 例（96.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 390/609 例（64.0%）、ドセタキセル群 496/578 例（85.8%）に認められた。発現率が 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は表 4 のとおりであった。

**表 4　発現率が 5%以上の因果関係が否定できない有害事象（OAK 試験）（安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.19.0） | 本剤群（609 例） | | |
|---|---|---|---|
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| | 例数（%） | 例数（%） | 例数（%） |
| 因果関係が否定できない全有害事象 | 390 (64.0) | 90 (14.8) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 202 (33.2) | 15 (2.5) | 0 |
| 疲労 | 87 (14.3) | 8 (1.3) | 0 |
| 無力症 | 51 (8.4) | 2 (0.3) | 0 |
| 発熱 | 49 (8.0) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 136 (22.3) | 6 (1.0) | 0 |
| 悪心 | 53 (8.7) | 2 (0.3) | 0 |
| 下痢 | 47 (7.7) | 3 (0.5) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 119 (19.5) | 8 (1.3) | 0 |
| 発疹 | 42(6.9) | 2 (0.3) | 0 |
| そう痒症 | 38 (6.2) | 2 (0.3) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 86 (14.1) | 9 (1.5) | 0 |
| 食欲減退 | 52 (8.5) | 0 | 0 |

なお、本剤群において間質性肺疾患 10 例（1.6%）、肝機能障害 43 例（7.1%）、大腸炎・重度の下痢 5 例（0.8%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、甲状腺機能障害 27 例（4.4%）、副腎機能障害 1 例（0.2%）、下垂体機能障害 1 例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）11 例（1.8%）、脳炎・髄膜炎 5 例（0.8%）、infusion reaction 8 例（1.3%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）5 例（0.8%）及び重度の皮膚障害 9 例（1.5%）が認められた。また、膵炎、溶血性貧血、重症筋無力症、心筋炎及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

②国際共同第Ⅲ相試験（IMpower150 試験）

有害事象は本剤併用群 B 群の 386/393 例（98.2%）、対照群 C 群の 390/394 例（99.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 B 群 370/393 例（94.1%）、対照群 C 群の 377/394 例（95.7%）に認められた。本剤併用群 B 群において本剤との因果関係が否定できない有害事象は 286/393 例（72.8%）に認められ、発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 5 のとおりであった。

**表 5　発現率が 5%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象**

**（IMpower150 試験）（安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.20.1） | B 群（393 例） | | |
|---|---|---|---|
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| | 例数（%） | 例数（%） | 例数（%） |
| 本剤との因果関係が否定できない全有害事象 | 286 (72.8) | 104 (26.5) | 5 ( 1.3) |
| 胃腸障害 | 141 (35.9) | 25 ( 6.4) | 1 ( 0.3) |
| 下痢 | 65 (16.5) | 10 (2.5) | 0 |
| 悪心 | 53 (13.5) | 8 (2.0) | 0 |
| 便秘 | 28 (7.1) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 26 (6.6) | 3 (0.8) | 0 |
| 口内炎 | 21 (5.3) | 2 (0.5) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 141 (35.9) | 14 ( 3.6) | 0 |
| 疲労 | 64 (16.3) | 7 (1.8) | 0 |
| 無力症 | 38 (9.7) | 4 (1.0) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 129 (32.8) | 10 ( 2.5) | 0 |
| 発疹 | 50 (12.7) | 5 (1.3) | 0 |
| そう痒症 | 35 (8.9) | 1 (0.3) | 0 |
| 脱毛症 | 20 (5.1) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 73 (18.6) | 26 ( 6.6) | 0 |
| ALT 増加 | 20 (5.1) | 5 (1.3) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 70 (17.8) | 13 ( 3.3) | 0 |
| 食欲減退 | 41 (10.4) | 6 (1.5) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 69 (17.6) | 6 ( 1.5) | 0 |
| 関節痛 | 41 (10.4) | 3 (0.8) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 57 (14.5) | 20 ( 5.1) | 1 ( 0.3) |
| 貧血 | 34 (8.7) | 8 (2.0) | 0 |
| 内分泌障害 | 56 (14.2) | 4 ( 1.0) | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 39 (9.9) | 1 (0.3) | 0 |

なお、本剤併用群 B 群において間質性肺疾患 13 例（3.3%）、肝機能障害 32 例（8.1%）、大腸炎・重度の下痢 18 例（4.6%）、膵炎 3 例（0.8%）、甲状腺機能障害 60 例（15.3%）、副腎機能障害 2 例（0.5%）、下垂体機能障害 3 例（0.8%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等を含む）20 例（5.1%）、脳炎・髄膜炎 1 例（0.3%）、infusion reaction 13 例（3.3%）、筋炎・横紋筋融解症 1 例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）11 例（2.8%）、重度の皮膚障害 10 例（2.5%）及び発熱性好中球減少症 11 例（2.8%）が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、心筋炎、溶血性貧血及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

日本人患者集団における有害事象は本剤併用群 B 群の 36/36 例（100%）、対照群 C 群の 24/24 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤併用群 B 群 36/36 例（100%）、対照群 C 群の 24/24 例（100%）に認められた。本剤併用群 B 群において本剤との因果関係が否定できない有害事象は 35/36 例（97.2%）に認めら

れ、発現率が 10%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は表 6 のとおりであった。

**表 6　日本人患者集団において発現率が 10%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象（IMpower150 試験）（安全性解析対象集団）**

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.20.1） | B 群（36 例） | | |
|---|---|---|---|
| | 全 Grade | Grade 3-4 | Grade 5 |
| | 例数（%） | 例数（%） | 例数（%） |
| 本剤との因果関係が否定できない全有害事象 | 35 (97.2) | 16 (44.4) | 1 (2.8) |
| 胃腸障害 | 20 (55.6) | 3 (8.3) | 0 |
| 便秘 | 9 (25.0) | 0 | 0 |
| 悪心 | 9 (25.0) | 2 (5.6) | 0 |
| 口内炎 | 6 (16.7) | 1 (2.8) | 0 |
| 嘔吐 | 4 (11.1) | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 20 (55.6) | 2 (5.6) | 0 |
| 発疹 | 11 (30.6) | 2 (5.6) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 18 (50.0) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 14 (38.9) | 0 | 0 |
| 発熱 | 7 (19.4) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 11 (30.6) | 6 (16.7) | 0 |
| 好中球数減少 | 5 (13.9) | 5 (13.9) | 0 |
| AST 増加 | 4 (11.1) | 0 | 0 |
| ALT 増加 | 4 (11.1) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 10 (27.8) | 5 (13.9) | 0 |
| 食欲減退 | 9 (25.0) | 3 (8.3) | 0 |
| 内分泌障害 | 8 (22.2) | 0 | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 5 (13.9) | 0 | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 4 (11.1) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 7 (19.4) | 3 (8.3) | 0 |
| 発熱性好中球減少症 | 4 (11.1) | 3 (8.3) | 0 |
| 貧血 | 4 (11.1) | 2 (5.6) | 0 |

**4. 施設について**

化学療法歴のある患者に使用する場合には、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（全例調査）を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

**① 施設について**

**①-1** 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 30 年 4 月 1 日時点：437 施設）

(2) 特定機能病院（平成 29 年 6 月 1 日時点：85 施設）

(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（平成 28 年 7 月 1 日時点：2540 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（平成 28 年 7 月 1 日時点：1290 施設）

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

表

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

**② 院内の医薬品情報管理の体制について**

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

③ 副作用への対応について

**③-1 施設体制に関する要件**

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

**③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件**

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

**③-3 副作用の診断や対応に関して**

副作用（間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、膵炎、1 型糖尿病、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、infusion reaction、筋炎・横紋筋融解症、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、重度の皮膚障害、心筋炎、溶血性貧血、免疫性血小板減少性紫斑病、発熱性好中球減少症（カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与時）等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

**5. 投与対象となる患者**

【有効性に関する事項】

① 本剤の単剤投与は下記の患者において有効性が示されている。

- プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非小細胞肺癌患者（*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者ではそれぞれ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤又は ALK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴も有する患者）

② 本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。

- カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与：化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（ただし、*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者は除く）患者

③ 下記に該当する非小細胞肺癌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。

- 術後患者に対する本剤の単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 化学療法歴のある患者に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 化学療法歴のない扁平上皮癌患者に対する本剤の単独投与及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
- 化学療法歴のない非扁平上皮癌患者に対する本剤の単独投与及び②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

④ 本剤は国際共同第Ⅲ相試験（OAK試験）において、全体集団においてドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、扁平上皮癌の患者では、TC0かつIC0群（腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合がいずれも1%未満）において、ドセタキセル群と比較した際の効果の大きさが小さい傾向が認められていることから、化学療法歴のある扁平上皮癌の患者においてはPD-L1発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。PD-L1発現率がTC0かつIC0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。

なお、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：PD-L1 IHC22C3 pharmDx「ダコ」）によりPD-L1発現率（注：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬では腫瘍組織におけるPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合のみで判定される）を確認した扁平上皮癌の患者であって、本剤の診断薬（販売名：ベンタナOptiView PD-L1 (SP142)）による再検査が困難な場合には、以

下の文献等を参考に本剤の投与の可否を検討できる。

文献等）

・ Gadgeel S et al. Ann Oncol 2017; 28(suppl 5): Abstr 1296O

【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その既往のある患者
- 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
- 自己免疫疾患のある患者又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ECOG Performance Status 3-4 (注2) の患者

(注2) ECOG の Performance Status (PS)

| Score | |
|---|---|
| 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。<br>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 化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者においては腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合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、それら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、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）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。
- 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始し、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
- 甲状腺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甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
- 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。
- 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。
- 1 型糖尿病があらわれ、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 OAK 試験では投与開始から 36 週まで、IMpower150 試験では投与開始から 48 週までは 6 週間間隔、それ以降はいずれの試験も 9 週間間隔で有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

（参考：新旧対照表）

◎「抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（平成 29 年２月 14 日付け保医発 0214 第４号）の記の２

| 改　正　後 | 現　　行 |
| --- | --- |
| ２　キイトルーダ点滴静注 20mg 及び同 100mg<br>（１）（略）<br><br>（２）　悪性黒色腫<br>本製剤を悪性黒色腫の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。<br>１）次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）<br>ア　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）<br>イ　特定機能病院<br>ウ　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）<br>エ　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<br>オ　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 | ２　キイトルーダ点滴静注 20mg 及び同 100mg<br>（１）（略）<br><br>（２）　根治切除不能な悪性黒色腫<br>本製剤を根治切除不能な悪性黒色腫の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。<br>１）次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）<br>ア　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）<br>イ　特定機能病院<br>ウ　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）<br>エ　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<br>オ　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 |

| | |
|---|---|
| ２）次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）<br>ア　医師免許取得後２年の初期研修を終了した後に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なっていること。<br>イ　医師免許取得後２年の初期研修を終了した後に５年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。<br><br>（３）　切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌<br>本製剤を切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。<br><br>１）次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）<br>ア　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）<br>イ　特定機能病院<br>ウ　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）<br>エ　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 | ２）次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）<br>ア　医師免許取得後２年の初期研修を終了した後に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なっていること。<br>イ　医師免許取得後２年の初期研修を終了した後に５年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。<br><br>（３）　PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌<br>本製剤を PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。<br>１）次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）<br>ア　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）<br>イ　特定機能病院<br>ウ　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）<br>エ　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 |

| | |
|---|---|
| オ　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<br><br>２）次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）<br>ア　医師免許取得後２年の初期研修を終了した後に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なっていること。<br>イ　医師免許取得後２年の初期研修を終了した後に４年以上の臨床経験を有していること。うち、３年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。<br><br>３）本剤を単独で投与する場合、PD-L1 の発現を確認した検査の実施年月日及び検査結果（発現率）<br><br>４）本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与のうち、該当するもの（「併用投与ア」又は「併用投与イ」と記載）<br>ア　ペメトレキセド及びプラチナ製剤との併用投与<br>イ　カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルとの併用投与 | オ　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<br><br>２）次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）<br>ア　医師免許取得後２年の初期研修を終了した後に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なっていること。<br>イ　医師免許取得後２年の初期研修を終了した後に４年以上の臨床経験を有していること。うち、３年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。<br><br>３）PD-L1 陽性を確認した検査の実施年月日及び検査結果（発現率）<br><br>（新設） |

| | |
|---|---|
| （４）・（５）　（略）<br><br>（６）　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）<br>　本製剤を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）の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。<br>１）次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）<br>ア　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）<br>イ　特定機能病院<br>ウ　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）<br>エ　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<br>オ　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<br><br>２）次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又 | （４）・（５）　（略）<br><br>（新設） |

| | |
|---|---|
| は「医師要件イ」と記載）<br>ア　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。<br>イ　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。<br><br>３）MSI-High を確認した検査の実施年月日 | |

（参考：新旧対照表）

◎「抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について」（平成 30 年４月 17 日付け保医発 0417 第４号）の記

| 改　正　後 | 現　　行 |
| --- | --- |
| （１）（略）<br><br>（２）　本製剤を切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。<br>①　次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）<br>ア　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）<br>イ　特定機能病院<br>ウ　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）<br>エ　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<br>オ　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<br><br>②　次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医 | （１）（略）<br><br>（２）　本製剤を切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。<br>①　次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）<br>ア　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）<br>イ　特定機能病院<br>ウ　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）<br>エ　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<br>オ　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<br><br>②　次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医 |

| | |
|---|---|
| 師要件イ」と記載）<br>ア　医師免許取得後２年の初期研修を終了した後に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なっていること。<br>イ　医師免許取得後２年の初期研修を終了した後に４年以上の臨床経験を有していること。うち、３年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。<br><br>③　本製剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、次に掲げる併用投与を行った旨（「併用投与ア」と記載）<br>ア　カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用投与 | 師要件イ」と記載）<br>ア　医師免許取得後２年の初期研修を終了した後に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なっていること。<br>イ　医師免許取得後２年の初期研修を終了した後に４年以上の臨床経験を有していること。うち、３年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。<br><br>（新設） |