保医発１２２４第９号
令和３年１２月２４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の一部改正について

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤である「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg、同 120mg 及び同 240mg）」及び「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：キイトルーダ点滴静注 100mg）」については、「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。）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、「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（原発不明癌）の策定について」（別添１：令和３年 12 月 24 日付け薬生薬審発 1224 第６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「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（子宮体癌）の策定について」（別添２：令和３年 12 月 24 日付け薬生薬審発 1224 第 10 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

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知の記の１に(12)を、記の２に(12)を加える。

1　オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg、同 120mg 及び同 240mg

(12)　原発不明癌

本製剤を原発不明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。

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、原発不明癌に対する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）　原発不明癌と診断するにあたり実施した原発巣検索の検査等として該当するもの（「検査等ア」から「検査等ク」までのうち該当するものを記載）

ア　胸部 X 線

イ　頭頸部・胸腹部・骨盤 CT

ウ　FDG-PET、PET-CT

エ　上部・下部消化管内視鏡

オ　腫瘍マーカー測定

カ　病理学的検索

キ　免疫組織化学的検索

ク　遺伝子・染色体検査

2　キイトルーダ点滴静注 100mg

(12)　がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

本製剤をがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌の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、婦人科腫瘍のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

（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）

（傍線部分は改正部分）

改　正　後	改　正　前
１　オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg、同 120mg 及び同 240mg （１）～(11)　（略） (12)　原発不明癌 本製剤を原発不明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。 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	１　オプジーボ点滴静注 20mg、同 100mg、同 120mg 及び同 240mg （１）～(11)　（略） （新設）

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、原発不明癌に対する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）　原発不明癌と診断するにあたり実施した原発巣検索の検査等として該当するもの（「検査等ア」から「検査等ク」までのうち該当するものを記載）

ア　胸部Ｘ線

イ　頭頸部・胸腹部・骨盤 CT

ウ　FDG-PET、PET-CT

エ　上部・下部消化管内視鏡

オ　腫瘍マーカー測定

カ　病理学的検索

キ　免疫組織化学的検索

ク　遺伝子・染色体検査

2　キイトルーダ点滴静注 100mg （１）～(11)　（略） (12)　がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 本製剤をがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌の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）	2　キイトルーダ点滴静注 100mg （１）～(11)　（略） （新設）

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、婦人科腫瘍のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。	

別添１

薬生薬審発 1224 第６号
令和３年 12 月 24 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　）

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン
(原発不明癌)の作成について

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

今般、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg、同点滴静注 120mg 及び同点滴静注 240mg）について、原発不明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。

別添

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：オプジーボ点滴静注 **20 mg**、オプジーボ点滴静注 **100 mg**、オプジーボ点滴静注 **120 mg**、オプジーボ点滴静注 **240mg**）

～原発不明癌～

令和３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　P7
5. 投与対象となる患者　P9
6. 投与に際して留意すべき事項　P10

1　はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：	オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg、オプジーボ点滴静注 120 mg、オプジーボ点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果：	原発不明癌
対象となる用法及び用量：	通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240 mg を 2 週間間隔又は 1 回 480 mg を 4 週間間隔で点滴静注する。
製造販売業者：	小野薬品工業株式会社

2　本剤の特徴、作用機序

オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg 及び同点滴静注 240 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」という。）は、小野薬品工業株式会社とメダレックス社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ（BMS）社）が開発したヒト PD-1（Programmed cell death-1）に対するヒト型 IgG4 モノクローナル抗体である。

PD-1 は、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）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN-γ）によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 28: 127-37）。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている、等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん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、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

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、原発不明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

原発不明癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国内第Ⅱ相試験（NM-K2002 試験）

原発不明癌患者*1 （腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のある患者*2 は除外された）56 例を対象に、本剤 240mg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である化学療法歴のある患者（45 例）の奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 22.2%（95%信頼区間：11.2～37.1%）であった。なお、事前に設定した閾値は 5.0%であった。

また、化学療法歴のない患者（11 例）の奏効率は、18.2%（95%信頼区間：2.3～51.8%）であった。

*1：腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ胸腹部骨盤 CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検索及び必要に応じた専門的な診察（乳腺科、婦人科、泌尿器科及び耳鼻科）により、十分な全身検索を実施した上でも原発巣が特定されなかった上皮性悪性腫瘍（悪性黒色腫、悪性リンパ腫及び肉腫は除く）患者。なお、化学療法歴の有無にかかわらず対象とされた。

*2：下記のいずれかに該当する患者。

・腋窩リンパ節腫大のみを有する女性の腺癌患者
・腹膜播種（腹水）のみを有する女性の腺癌患者
・頸部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
・鼠径部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
・胚細胞腫瘍又は神経内分泌腫瘍の特徴を有する患者
・骨硬化性の骨転移のみを有し、血清又は腫瘍内の前立腺特異抗原（PSA）が高値を示す男性患者

【安全性】

国内第Ⅱ相試験（NM-K2002 試験）

有害事象は 53/56 例（94.6%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 35/56 例（62.5%）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 2　発現率が 5%以上の副作用（NM-K2002 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.22.1）	例数（%） 56 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	35 (62.5)	11 (19.6)	0
血液およびリンパ系障害			
好中球減少症	3 (5.4)	2 (3.6)	0
内分泌障害			
甲状腺機能亢進症	3 (5.4)	0	0
甲状腺機能低下症	9 (16.1)	0	0
胃腸障害			
下痢	5 (8.9)	0	0
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (7.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
肺臓炎	3 (5.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	6 (10.7)	0	0
発疹	9 (16.1)	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (5.4)	0	0

なお、甲状腺機能障害 9 例（16.1%）、肝機能障害 5 例（8.9%）、間質性肺疾患 3 例（5.4%）、横紋筋融解症/ミオパチー3 例（5.4%）、腎機能障害 3 例（5.4%）、重度の皮膚障害 2 例（3.6%）、神経障害 2 例（3.6%）、infusion reaction 1 例（1.8%）、肝不全 1 例（1.8%）及び大腸炎・小腸炎・重度の下痢 1 例（1.8%）が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、1 型糖尿病、劇症肝炎、肝炎、硬化性胆管炎、下垂体機能障害、副腎機能障害、脳炎・髄膜炎、静脈血栓塞栓症、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、ぶどう膜炎、心臓障害、赤芽球癆、腫瘍出血及び瘻孔は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与又は既承認の用法・用量等で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における平均血清中濃度（以下、「$C_{avg,ss}$」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の $C_{avg,ss}$ と類似すると予測された（下表）。また、本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の定常状態における最高血清中濃度（以下、「$C_{max,ss}$」という。）は、本剤 240 mg を 2 週間間隔で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量（10 mg/kg を 2 週間間隔で投与）で本剤を投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して低値を示すと予測された（下表）。加えて、複数の癌腫におけるデータに基づき、本剤 3 mg/kg（体重）又は 240 mg を 2 週間間隔、若しくは本剤 480 mg を 4 週間間隔で投与した際の本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、当該関連について検討が行われた結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 3　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max} (μg/mL)	C_{mind28} (μg/mL)	C_{avgd28} (μg/mL)	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	$C_{min,ss}$ (μg/mL)	$C_{avg,ss}$ (μg/mL)
3 mg/kg Q2W	51.6 (35.2, 70.8)	27.2 (16.5, 40.3)	31.0 (21.2, 43.9)	113 (75.0, 171)	62.1 (27.1, 107)	77.6 (42.1, 127)
240 mg Q2W	72.7 (51.1, 103)	38.3 (23.3, 59.0)	43.7 (30.8, 60.9)	159 (102, 254)	87.8 (41.5, 158)	109 (62.1, 187)
480 mg Q4W	145 (102, 207)	29.7 (15.5, 47.4)	53.0 (37.0, 74.8)	216 (145, 336)	71.3 (27.5, 137)	109 (62.1, 187)
10 mg/kg Q2W	193 (146, 222)	99.6 (86.5, 132)	116 (101, 148)	396 (329, 525)	214 (184, 303)	275 (236, 377)

中央値（5%点, 95%点）、Q2W : 2 週間間隔、Q4W : 4 週間間隔、C_{max} : 初回投与後の最高血清中濃度、C_{mind28} : 初回投与後 28 日目における最低血清中濃度、C_{avgd28} : 初回投与後 28 日目までの平均血清中濃度、$C_{max,ss}$: 定常状態における最高血清中濃度、$C_{min,ss}$: 定常状態における最低血清中濃度、$C_{avg,ss}$: 定常状態における平均血清中濃度

4　施設について

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

①　施設について

①-1　下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

(2) 特定機能病院

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

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

(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2　原発不明癌の診断及び診療（参考：日本臨床腫瘍学会編. 原発不明がん診療ガイドライン 改訂第 2 版. 2018.）を熟知し、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、原発不明癌に対する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、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔等）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。

- 「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）に基づき、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者

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の併用投与

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

（注1） ECOGのPerformance Status（PS）

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

6　投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 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すること。また、2 回目以降の本剤投与時に infusion reaction があらわれることもあるので、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、下垂体機能障害及び副腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 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（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。
- 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

- 本剤の臨床試験において、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画像検査で効果の確認を行うこと。

別添２

薬生薬審発 1224 第 10 号
令 和 3 年 12 月 24 日

各 (都道府県 / 保健所設置市 / 特別区) 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン(子宮体癌)の作成について

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

今般、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：キイトルーダ点滴静注 100mg）について、子宮体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。

別添

最適使用推進ガイドライン

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 **100 mg**）

～子宮体癌～

令和３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 P10
5. 投与対象となる患者 P12
6. 投与に際して留意すべき事項 P13

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品	キイトルーダ点滴静注 100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果	がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌
対象となる用法及び用量	レンバチニブメシル酸塩との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mgを 3 週間間隔又は 1 回 400 mgを 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
製造販売業者	MSD株式会社

（参考）

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

効能又は効果：がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌

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

2.　本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

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

3. 臨床成績

がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

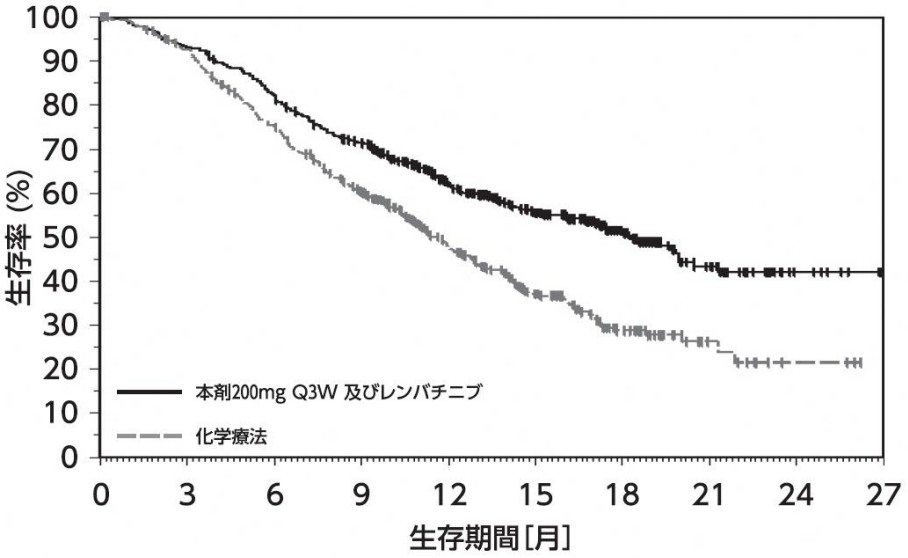
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）

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

表 1　有効性成績（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）

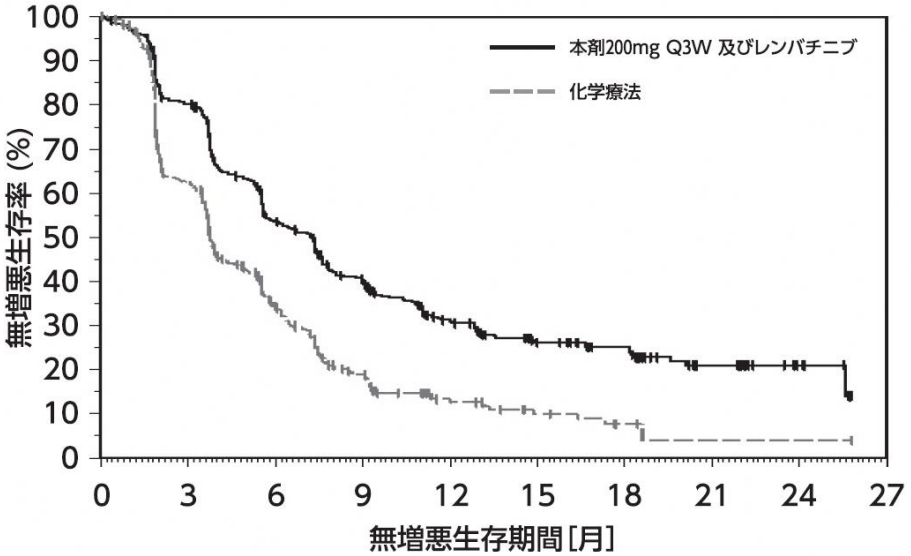
		本剤/レンバチニブ群[*1] （411 例）	化学療法群[*2] （416 例）
OS[*3]	中央値［月］ （95% CI）	18.3 （15.2, 20.5）	11.4 （10.5, 12.9）
	ハザード比[*4] （95% CI） P 値[*5]	0.62 （0.51, 0.75） <0.0001	－
PFS[*3, *6]	中央値［月］ （95% CI）	7.2 （5.7, 7.6）	3.8 （3.6, 4.2）
	ハザード比[*4] （95% CI） P 値[*5]	0.56 （0.47, 0.66） <0.0001	－

CI：信頼区間、*1：本剤 200 mg を Q3W、レンバチニブ 20 mg（経口）を 1 日 1 回で投与した。*2：ドキソルビシン 60 mg/m^2 を Q3W、又はパクリタキセル 80 mg/m^2 を各コース（1 コース 28 日間）の 1、8 及び 15 日目に投与した。*3：2020 年 10 月 26 日データカットオフ、*4：層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法（ドキソルビシン又はパクリタキセル）との比較、*5：層別ログランク検定、*6：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定



at risk数										
本剤200mg Q3W 及びレンバチニブ	411	383	337	282	198	136	81	40	7	0
化学療法	416	373	300	228	138	80	40	11	3	0

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



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

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

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）

有害事象は本剤/レンバチニブ群 405/406 例（99.8%）、化学療法群 386/388 例（99.5%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 395/406 例（97.3%）及び 364/388 例（93.8%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 2　いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）（安全性解析対象集団）

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

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

なお、本剤/レンバチニブ群において間質性肺疾患 5 例（1.2%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 50 例（12.3%）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）4 例（1.0%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）9 例（2.2%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 109 例（26.8%）、甲状腺機能障害 237 例（58.4%）、下垂体機能障害 2 例（0.5%）、副腎機能障害 4 例（1.0%）、1 型糖尿病 3 例（0.7%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）13 例（3.2%）、膵炎 4 例（1.0%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.5%）、重症筋無力症 1 例（0.2%）、脳炎・髄膜炎 1 例（0.2%）、ぶどう膜炎 3 例（0.7%）、心筋炎 1 例（0.2%）及び infusion reaction 5 例（1.2%）が認められた。また、重篤な血液障害（免疫性血小板

減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

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

表 3　本剤の薬物動態パラメータ

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

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

‡：56 例の幾何平均値（95%信頼区間）

§：41 例の幾何平均値（95%信頼区間）

NA：該当なし

4.　施設について

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

①　施設について

①-1　下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

(2) 特定機能病院

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

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

(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

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

②　院内の医薬品情報管理の体制について

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

③　副作用への対応について

③-1　施設体制に関する要件

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

③-2　医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3　副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① プラチナ製剤を含むがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌患者において、本剤とレンバチニブメシル酸塩との併用投与で有効性が示されている。

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

- 化学療法による治療歴のない患者
- ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

(注1) ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

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

④ 本剤の臨床試験において、KEYNOTE-775／E7080-309 試験では無作為割付けから 8 週間ごと（臨床的に必要な場合はより頻回）に有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。