医薬薬審発 1112 第４号
令和８年 11 月 12 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（卵巣癌、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、子宮体癌、高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する固形癌、子宮頸癌、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、胃癌、頭頸部癌、悪性胸膜中皮腫、胆道癌、古典的ホジキンリンパ腫、高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌及び結腸・直腸癌、腎細胞癌、食道癌、乳癌並びに尿路上皮癌）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ことを目的に「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。

ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)製剤を卵巣癌、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、子宮体癌、高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する固形癌、子宮頸癌、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、胃癌、頭頸部癌、悪性胸膜中皮腫、胆道癌、古典的ホジキンリンパ腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌及び結腸・直腸癌、腎細胞癌、食道癌、乳癌並びに尿路上皮癌に対して使用する際の留意事項については、「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形

癌及び結腸・直腸癌、頭頸部癌、腎細胞癌、食道癌、乳癌、子宮体癌、高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する固形癌、子宮頸癌、原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、胃癌並びに胆道癌）の一部改正について」（令和６年８月 28 日付け医薬薬審発 0828 第１号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）等により、「最適使用推進ガイドライン」として示してきたところです。

今般、新たなペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）製剤であるキイジェクト配合皮下注 395 mg、同配合皮下注 790 mg が承認されたこと等を踏まえ、最適使用推進ガイドラインを、それぞれ別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。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。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等に事務連絡するので、念のため申し添えます。

別 記

公益社団法人　日本医師会
日本医学会
一般社団法人　日本癌治療学会
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
公益社団法人　日本皮膚科学会
特定非営利活動法人　日本肺癌学会
一般社団法人　日本呼吸器学会
一般社団法人　日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会
公益社団法人　日本口腔外科学会
公益社団法人　日本歯科医師会
特定非営利活動法人　日本食道学会
一般社団法人　日本胃癌学会
一般社団法人　日本泌尿器科学会
一般社団法人　日本血液学会
公益社団法人　日本婦人科腫瘍学会
一般社団法人　日本乳癌学会
一般社団法人　日本肝胆膵外科学会
一般社団法人　日本内科学会
公益社団法人　日本薬剤師会
一般社団法人　日本病院薬剤師会
一般社団法人　日本臨床腫瘍薬学会
MSD 株式会社
独立行政法人　医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局

別紙

卵巣癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～卵巣癌～	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） ～卵巣癌～
1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（点滴静注製剤）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（皮下注製剤）（以下、両剤を「本剤」という）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画を参照すること。 （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）	1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画を参照すること。 （略）

対象となる効能又は効果：白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌 対象となる用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。	

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）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～非小細胞肺癌～	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） ～非小細胞肺癌～
1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、「皮下注製剤」）（以下、両剤を「本剤」という）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　点滴静注製剤においては、本効能又は効果のうち、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関	1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　本効能又は効果のうち、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イ

する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和6年5月）。電子化された添付文書やRMPで作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和6年5月）。 （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（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 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法 対象となる用法及び用量：＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。 ＜非小細胞肺癌における術前・術後補助療法＞ 術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマ	からハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和6年5月）。電子化された添付文書やRMPで作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和6年5月）。 （略）

ブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前補助療法は4回まで、術後補助療法は13回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は2回まで、術後補助療法は7回までとする。	
2.　臨床成績 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌における皮下注製剤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（MK-3475A-D77試験）	（追加）

化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人 23 例を含む）を対象に、皮下注製剤と化学療法との併用療法*1)（皮下注製剤群）の有効性、安全性及び薬物動態が、点滴静注製剤と化学療法との併用療法*2)（点滴静注製剤群）を対照として検討された。 本邦における有効性の主要評価項目は奏効率［RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR)］とされ、点滴静注製剤群に対する皮下注製剤群の非劣性が評価された。 *1：皮下注製剤（ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 790 mg 及び 9,600 単位）6 週間間隔投与（Q6W）（各コースの 1 日目に皮下投与）と以下の化学療法（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。なお、皮下注製剤の投与は最大 18 コースとした。 • 非扁平上皮非小細胞肺癌：ペメトレキセドナトリウム 500 mg/m^2 及びプラチナ製剤（シスプラチン 75 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量）を 3 週間間隔（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、ペメトレキセドナトリウム 500 mg/m^2 を Q3W で投与 • 扁平上皮非小細胞肺癌：カルボプラチン AUC 6 mg·min/mL 相当量 Q3W（各コースの 1 日目に投与)、パクリタキセル 200 mg/m^2 Q3W（各コース 1 日目に投与）又は nab-パクリタキセル 100 mg/m2（1 コース 21 日間、各コースの 1、8、15 日目	

に投与）を 4 コース投与 *2：点滴静注製剤 400 mg Q6W（各コース 1 日目に投与）と*1）と同一の化学療法を併用した。なお、点滴静注製剤の投与は最大 18 コースとした。 表 1　有効性成績（MK-3475A-D77 試験） （表　略） 【安全性】 国際共同第Ⅲ相試験（MK-3475A-D77 試験） 有害事象は皮下注製剤群では 249/251 例（99.2%）に、点滴静注製剤群では 123/126 例（97.6%）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、皮下注製剤群では 226/251 例（90.0%）に、点滴静注製剤群では 121/126 例（96.0%）に発現した。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 表 2　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用(MK-3475A-D77 試験)（安全性解析対象集団） （表　略） なお、皮下注製剤群において間質性肺疾患 13 例（5.2%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 5 例（2.0%）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1	

例（0.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）11 例（4.4%）、劇症肝炎･肝不全･肝機能障害･肝炎･硬化性胆管炎 53 例(21.1%)、甲状腺機能障害 43 例（17.1%）、副腎機能障害 4 例（1.6%）、1 型糖尿病 1 例（0.4%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）1 例（0.4%）、筋炎・横紋筋融解症 1 例（0.4%）、infusion reaction 6 例（2.4%）及び重度の胃炎 1 例（0.4%）が認められた。また、下垂体機能障害、膵炎・膵外分泌機能不全、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、ぶどう膜炎、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 【薬物動態】 国際共同第Ⅲ相試験（MK-3475A-D77 試験） 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に、皮下注製剤（ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 790 mg 及び 9,600 単位）又は点滴静注製剤を化学療法との併用療法にて 6 週間間隔で反復皮下投与した時の、全体集団におけるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータは表 3～5 のとおりであった。また、日本人患者 18 例における薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の最高血清中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は約 5 日（範囲：2～9 日）であった。	

表 3　皮下注投与又は静注投与におけるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の PK パラメータ （表　略） 表 4　ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の $AUC_{0\text{-}6\ wks}$（D77 試験、$AUC_{0\text{-}6\ wks}$の解析対象集団、2024 年 7 月 12 日データカットオフ） （表　略） 表 5　ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の投与前濃度（D77 試験、投与前濃度の解析対象集団、2024 年 7 月 12 日データカットオフ） （表　略） 表 6　皮下注製剤投与時のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータ （表　略）	

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）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～悪性黒色腫～	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） ～悪性黒色腫～
1.　はじめに （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（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）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロ	1.　はじめに （略） 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）） （略） 製造販売業者：MSD株式会社

リズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。	
2．本剤の特徴、作用機序 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）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り、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、「皮下注製剤」）（以下、両剤を「本剤」という）は同抗体とベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を含有する配合剤である。 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	2．本剤の特徴、作用機序 キイトルーダ点滴静注100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、以下、「本剤」という。）は、PD-1（programmed cell death-1）とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を直接阻害する、ヒト化IgG4モノクローナル抗体である。 PD-1経路はT細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫制御スイッチで、PD-1は、健康な状態において活性型T細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御する。すなわち、PD-1はリガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である。PD-L1の正常組織における発現はわずかであるが、多くのがん細胞ではT細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞におけるPD-L1の高発現は、腎細胞癌、膵臓癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌等の様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。 複数のがんの臨床的予後とPD-L1発現の相関性から、PD-1と

PD-L1の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されており、新たながん治療の標的として期待されている。 ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、一時的かつ局所的にヒアルロン酸を分解するエンドグリコシダーゼである。ヒアルロン酸は皮下組織の細胞外マトリックスに存在する多糖であり、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の活性により皮下組織の分散性及び浸透性が増し、皮下に同時投与される薬物の送達が促進される。 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。 （略）	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。 （略）
3．臨床成績 悪性黒色腫における点滴静注製剤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、点滴静注製剤 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	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

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点滴静注製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、点滴静注製剤 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点滴静注製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、点滴静注製剤は化学療法と比較して、PFS を有意に延長した。 （略） ③海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）	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。 （略） 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、点滴静注製剤 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点滴静注製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。 （略） 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点滴静注製剤 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、点滴静注製剤はプラセボと比較して、RFS を有意に延長した。 （略） ⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験） 完全切除後のステージⅡB 又はⅡC(注 2)の悪性黒色腫患者（日本人 3 例を含む）を対象に、術後補助療法として点滴静注製剤 200mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検	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。 （略） 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。 （略） ⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験） 完全切除後のステージⅡB 又はⅡC(注 2)の悪性黒色腫患者（日本人 3 例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤 200mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。

討された。主要評価項目はRFSとされ、点滴静注製剤はプラセボと比較して、RFSを有意に延長した。 （略）	主要評価項目はRFSとされ、本剤はプラセボと比較して、RFSを有意に延長した。 （略）
【安全性】 （略）	【安全性】 （略）
④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-054試験） 有害事象は点滴静注製剤群では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、点滴静注製剤群では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。 （略）	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。 （略）
なお、点滴静注製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	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

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。	皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、脳炎・髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。
⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験） 有害事象は点滴静注製剤群では 461/483 例（95.4%）に、プラセボ群では 444/486 例（91.4%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、点滴静注製剤群では 400/483 例（82.8%）に、プラセボ群では 316/486 例（65.0%）に発現した。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 （略）	⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験） 有害事象は本剤群では 461/483 例（95.4%）に、プラセボ群では 444/486 例（91.4%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群では 400/483 例（82.8%）に、プラセボ群では 316/486 例（65.0%）に発現した。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 （略）
なお、点滴静注製剤群において間質性肺疾患 8 例（1.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 22 例（4.6%)、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1 例（0.2%)、神経障害（ギラン・バレー症候群等）4 例（0.8%)、劇症肝炎･肝不全･肝機能障害･肝炎･硬化性胆管炎 59 例(12.2%)、甲状腺機能障害 101 例（20.9%)、下垂体機能障害 12 例（2.5%)、副腎機能障害 12 例（2.5%)、1 型糖尿病 2 例（0.4%)、腎機能障害（尿細管間質性腎炎､糸球体腎炎等)3 例(0.6%)､膵炎 1 例(0.2%)、筋炎・横紋筋融解症 5 例（1.0%)、重症筋無力症 2 例（0.4%)、ぶどう膜炎 1 例（0.2%)、infusion reaction 2 例（0.4%）及び重篤	なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例（1.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 22 例（4.6%)、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症､皮膚粘膜眼症候群､多形紅斑､類天疱瘡等)1 例(0.2%)、神経障害（ギラン・バレー症候群等）4 例（0.8%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 59 例（12.2%)、甲状腺機能障害 101 例（20.9%)、下垂体機能障害 12 例（2.5%)、副腎機能障害 12 例（2.5%)、1 型糖尿病 2 例（0.4%)、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）3 例（0.6%)、膵炎 1 例（0.2%)、筋炎・横紋筋融解症 5 例（1.0%)、重症筋無力症 2 例（0.4%)、ぶどう膜炎 1 例（0.2%)、infusion reaction 2 例（0.4%）及び重篤

な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）1例（0.2%）が認められた。また、脳炎・髄膜炎、心筋炎、重度の胃炎、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。	な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）1例（0.2%）が認められた。また、脳炎・髄膜炎、心筋炎、重度の胃炎、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。
【用法・用量】 • 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験（KEYNOTE-002試験及びKEYNOTE-006試験）の結果、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W及び10 mg/kg Q3Wのいずれの用法・用量においても点滴静注製剤の有効性及び安全性に差異は認められなかった。 • 点滴静注製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点滴静注製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。 • 点滴静注製剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレ	【用法・用量】 • 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験（KEYNOTE-002試験及びKEYNOTE-006試験）の結果、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W及び10 mg/kg Q3Wのいずれの用法・用量においても本剤の有効性及び安全性に差異は認められなかった。 • 本剤の母集団薬物動態解析の結果、悪性黒色腫患者における200 mg Q3W投与時の $AUC_{ss,6wk}$（定常状態における6週間の濃度-時間曲線下面積）の中央値［10%点，90%点］mg･day/mL）は2.16［1.45，3.04］mg･day/mLであり、2 mg/kg Q3W投与時の $AUC_{ss,6wk}$（1.32［0.722，2.06］mg･day/mL）と類似し、10 mg/kg Q3W投与時の $AUC_{ss,6wk}$（7.49［4.32，11.3］mg･day/mL）を下回った。 • 悪性黒色腫患者を対象とした本剤の曝露反応解析の結果、検討された用法・用量（2 mg/kg Q3W投与、10 mg/kg Q2W投与及び10 mg/kg Q3W投与）の範囲で $AUC_{ss,6wk}$ と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められなかった。 • 本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーション

ーションにより、点滴静注製剤 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。）で投与した際の点滴静注製剤の血清中濃度が検討された。その結果、点滴静注製剤 400 mg を Q6W で投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤 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（表 10）。また、点滴静注製剤 400 mg を Q6W で投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤 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・用量である点滴静注製剤 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（表 10）。さらに、悪性黒色腫患者を対象に点滴静注製剤 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（表 10）。加えて、複数のがん種における臨床試験成績に基づき、点滴静注製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、点滴静注製剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。	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、複数の癌種における臨床試験成績に基づき、本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

• 外国人の切除不能な進行悪性黒色腫患者 44 例を対象に、皮下注製剤（ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395　mg 及び 4,800 単位）投与の薬物動態等を検討することを目的とした国際共同第 I 相試験（MK-3475A-C18 試験）が実施された。皮下注製剤（ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395　mg 及び 4,800 単位）を Q3W 投与した時の、初回投与後（サイクル 1）及び 6 回目投与後（サイクル 6）のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の T_{max} の中央値は約 5 日（範囲：2～10 日）であった。 表 10　点滴静注製剤の薬物動態パラメータ （表　略） 表 11　皮下注製剤投与時のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータ（MK-3475A-C18 試験） （表　略）	 表 10　本剤の薬物動態パラメータ （表　略）
4. 施設について （略） ③-1 施設体制に関する要件	4. 施設について （略） ③-1 副作用発現時の対応体制に関する要件

（略）	（略）
6．投与に際して留意すべき事項 （略） ④根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する際には、点滴静注製剤の臨床試験において、投与開始から 3 ヵ月以内、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、点滴静注製剤の臨床試験において、投与開始から疾患再発まで 12 週間ごと又は 6 ヵ月間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は 12 ヵ月間までとすること。	6．投与に際して留意すべき事項 （略） 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 ヵ月以内、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。 ⑤完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から疾患再発まで 12 週間ごと又は 6 ヵ月間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は 12 ヵ月間までとすること。

子宮体癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～子宮体癌～	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） ～子宮体癌～
1.　はじめに （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：進行・再発の子宮体癌 対象となる用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び	1.　はじめに （略） 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）） （略） 製造販売業者：MSD株式会社

4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。	
2.　本剤の特徴、作用機序 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）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り、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、「皮下注製剤」）（以下、両剤を「本剤」という）は同抗体とベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を含有する配合剤である。 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	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。 ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、一時的かつ局所的にヒアルロン酸を分解するエンドグリコシダーゼである。ヒアルロン酸は皮下組織の細胞外マトリックスに存在する多糖であり、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の活性により皮下組織の分散性及び浸透性が増し、皮下に同時投与される薬物の送達が促進される。 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。 （略）	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。 （略）
3.　臨床成績 進行・再発の子宮体癌における点滴静注製剤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-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、点滴静注製剤 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「点滴静注製剤/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	3.　臨床成績 進行・再発の子宮体癌における本剤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-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

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、点滴静注製剤/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）。 （略）	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）。 （略）
②国際共同第Ⅲ相試験（NRG-GY018／KEYNOTE-868試験） 化学療法歴のない[*1]進行・再発の子宮体癌患者[*2]810例（日本人7例を含む）を対象に、患者のミスマッチ修復（MMR）の状態に基づきMMR正常（pMMR）（588例）又はMMR欠損（dMMR）（222例）の集団別に、点滴静注製剤と化学療法（パクリタキセル及びカルボプラチン）との併用療法及びその後の点滴静注製剤単独療法[*3]（以下「点滴静注製剤群」という。）の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法及びその後のプラセボ投与[*4]（以下「プラセボ群」という。）を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目はPFSとされ、pMMR及びdMMRのいずれの集団でも点滴静注製剤群はプラセボ群と比較してPFSを有意に延長した（表2、図3及び図4）。	②国際共同第Ⅲ相試験（NRG-GY018／KEYNOTE-868試験） 化学療法歴のない[*1]進行・再発の子宮体癌患者[*2]810例（日本人7例を含む）を対象に、患者のミスマッチ修復（MMR）の状態に基づきMMR正常（pMMR）（588例）又はMMR欠損（dMMR）（222例）の集団別に、本剤と化学療法（パクリタキセル及びカルボプラチン）との併用療法及びその後の本剤単独療法[*3]（以下「本剤群」という。）の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法及びその後のプラセボ投与[*4]（以下「プラセボ群」という。）を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目はPFSとされ、pMMR及びdMMRのいずれの集団でも本剤群はプラセボ群と比較してPFSを有意に延長した（表2、図3及び図4）。
*1：術後補助療法として化学療法歴がある患者の場合、当該化学療法終了後12ヵ月を超えて再発した患者は組入れ可能とされた。 *2：以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。 • RECIST ver.1.1に基づく測定可能病変を有する	*1：術後補助療法として化学療法歴がある患者の場合、当該化学療法終了後12ヵ月を超えて再発した患者は組入れ可能とされた。 *2：以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。 • RECIST ver.1.1に基づく測定可能病変を有する

International Federation of Gynecology and Obstetrics（以下、「FIGO」）分類（2009年版）Ⅲ期又はⅣA期の子宮体癌患者 • RECIST ver.1.1に基づく測定可能病変の有無を問わないFIGO分類（2009年版）ⅣB期又は再発の子宮体癌患者	International Federation of Gynecology and Obstetrics（以下、「FIGO」）分類（2009年版）Ⅲ期又はⅣA期の子宮体癌患者 • RECIST ver.1.1に基づく測定可能病変の有無を問わないFIGO分類（2009年版）ⅣB期又は再発の子宮体癌患者
*3：点滴静注製剤200 mg Q3W投与（各コースの1日目に投与）とパクリタキセル175 mg/m2［過敏症反応のためパクリタキセルの継続ができない患者に対しては、ドセタキセル 75 mg/m2（日本は 60-70 mg/m2）又はアルブミン懸濁型パクリタキセル175 mg/m2の投与が可能とされた］及びカルボプラチンAUC 5 mg·min/mL相当量の順にQ3W投与（各コースの1日目に投与）を6コース投与し、その後、維持療法として点滴静注製剤400 mg 6週間間隔（以下「Q6W」という。）で投与した（試験開始時、維持療法期の点滴静注製剤は 200 mg Q3W投与であったが、試験途中で400 mg Q6W投与に変更された）。	*3：本剤200 mg Q3W投与（各コースの1日目に投与）とパクリタキセル175 mg/m2［過敏症反応のためパクリタキセルの継続ができない患者に対しては、ドセタキセル 75 mg/m2（日本は60-70 mg/m2）又はアルブミン懸濁型パクリタキセル175 mg/m2の投与が可能とされた］及びカルボプラチンAUC 5 mg·min/mL相当量の順にQ3W投与（各コースの1日目に投与）を6コース投与し、その後、維持療法として本剤400 mg 6週間間隔（以下「Q6W」という。）で投与した（試験開始時、維持療法期の本剤は200 mg Q3W投与であったが、試験途中で400 mg Q6W投与に変更された）。
*4：プラセボQ3W投与（各コースの1日目に投与）と*3と同一の化学療法を6コース投与し、その後、維持療法としてプラセボQ6Wで投与した（試験開始時、維持療法期のプラセボはQ3W投与であったが、試験途中でQ6W投与に変更された）。	*4：プラセボQ3W投与（各コースの1日目に投与）と*3と同一の化学療法を6コース投与し、その後、維持療法としてプラセボQ6Wで投与した（試験開始時、維持療法期のプラセボはQ3W投与であったが、試験途中でQ6W投与に変更された）。
（略）	（略）
【安全性】 ①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309試験）	【安全性】 ①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309試験）

有害事象は点滴静注製剤/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。 （略） なお、点滴静注製剤/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。 ②国際共同第Ⅲ相試験（NRG-GY018／KEYNOTE-868 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。 （略） 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。 ②国際共同第Ⅲ相試験（NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験）

有害事象は点滴静注製剤群 376/382 例（98.4%）、プラセボ群 375/377 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 365/382 例（95.5%）及び 358/377 例（95.0%）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。 有害事象、副作用、安全性検討事項の発現割合は pMMR 及び dMMR の両集団を合算して算出した。 なお、点滴静注製剤群において間質性肺疾患 4 例（1.0%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 11 例（2.9%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）98 例（25.7%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 91 例(23.8%)、甲状腺機能障害 54 例(14.1%)、下垂体機能障害 2 例（0.5%）、副腎機能障害 3 例（0.8%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）4 例（1.0%）、膵炎 1 例（0.3%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.5%）、重症筋無力症 1 例（0.3%）、脳炎・髄膜炎・脊髄炎 1 例（0.3%）、ぶどう膜炎 2 例(0.5%)、心筋炎 1 例(0.3%)及び infusion reaction 52 例（13.6%）が認められた。また、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血球貪食症候群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。	有害事象は本剤群 376/382 例（98.4%）、プラセボ群 375/377 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 365/382 例（95.5%）及び 358/377 例（95.0%）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。 有害事象、副作用、安全性検討事項の発現割合は pMMR 及び dMMR の両集団を合算して算出した。 なお、本剤群において間質性肺疾患 4 例（1.0%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 11 例（2.9%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）98 例（25.7%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 91 例（23.8%）、甲状腺機能障害 54 例（14.1%）、下垂体機能障害 2 例（0.5%）、副腎機能障害 3 例（0.8%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）4 例（1.0%）、膵炎 1 例（0.3%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.5%）、重症筋無力症 1 例（0.3%）、脳炎・髄膜炎・脊髄炎 1 例（0.3%）、ぶどう膜炎 2 例(0.5%)、心筋炎 1 例(0.3%)及び infusion reaction 52 例（13.6%）が認められた。また、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血球貪食症候群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】 点滴静注製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、点滴静注製剤 200 mg を Q3W、400 mg を Q6W 又は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔（以下「Q2W」という。）で投与した際の点滴静注製剤の血清中濃度が検討された。その結果、点滴静注製剤 400 mg を Q6W で投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤 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、点滴静注製剤 400 mg を Q6W で投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤 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・用量である点滴静注製剤 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点滴静注製剤 400 mg を Q6W で投与した海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-555 試験）より得られた実測値に基づく薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した（下表）。加えて、複数のがん種における臨床試験成績に基づき、点滴静注製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、点滴静注製剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。	【用法・用量】 本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、本剤 200 mg を Q3W、400 mg を Q6W 又は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔（以下「Q2W」という。）で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の本剤の定常状態における平均血清中濃度（以下「$C_{avg,ss}$」という。）は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の $C_{avg,ss}$ と類似すると予測された（下表）。また、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度（以下「$C_{max,ss}$」という。）は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量である本剤 10 mg/kg（体重）を Q2W で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して低値を示すと予測された（下表）。さらに、悪性黒色腫患者を対象に本剤 400 mg を Q6W で投与した海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-555 試験）より得られた実測値に基づく薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した（下表）。加えて、複数の癌種における臨床試験成績に基づき、本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露－反応モデルが構築され、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表５　点滴静注製剤の薬物動態パラメータ （表　略）	表５　本剤の薬物動態パラメータ （表　略）
5.　投与対象となる患者 （略） 【安全性に関する事項】 （略） 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。 （略）	5.　投与対象となる患者 （略） 【安全性に関する事項】 （略） 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。 （略）
6.　投与に際して留意すべき事項 （略） ④点滴静注製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、及び NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験では最初の 9 ヵ月は 9 週間ごと、その後は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査等で効果の確認を行うこと。	6.　投与に際して留意すべき事項 （略） 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、及び NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験では最初の 9 ヵ月は 9 週間ごと、その後は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査等で効果の確認を行うこと。

高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する固形癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する固形癌～	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） ～高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する固形癌～
1.　はじめに （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） 対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395	1.　はじめに （略） 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）） （略） 製造販売業者：MSD株式会社

mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。	
2.　本剤の特徴、作用機序 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）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り、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、「皮下注製剤」）（以下、両剤を「本剤」という）は同抗体とベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を含有する配合剤である。 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	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。 ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、一時的かつ局所的にヒアルロン酸を分解するエンドグリコシダーゼである。ヒアルロン酸は皮下組織の細胞外マトリックスに存在する多糖であり、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の活性により皮下組織の分散性及び浸透性が増し、皮下に同時投与される薬物の送達が促進される。 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。 （略）	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。 （略）
3.　臨床成績 がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（以下「TMB-High」という。）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）における点滴静注製剤の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。 【有効性】 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験） 化学療法歴[*1]のある進行・再発の固形癌患者（がん種ごとに分けた A～L の各グループ[*2]において約 200～1,595 例）を対象に、点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与の	3.　臨床成績 がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（以下「TMB-High」という。）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。 【有効性】 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験） 化学療法歴[*1]のある進行・再発の固形癌患者（がん種ごとに分けた A～L の各グループ[*2]において約 200～1,595 例）を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与の有効性及

有効性及び安全性が検討された。点滴静注製剤の有効性は、FoundationOne CDxによりTMBスコア[*3]が10 mutations/megabase（mut/Mb）以上と算出された場合にTMB-Highと判定することとし、解析計画に従って、グループA～Jに登録された固形癌患者について解析が行われた。 （略） 【用法・用量】 点滴静注製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、点滴静注製剤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。）で投与した際の点滴静注製剤の血清中濃度が検討された。その結果、点滴静注製剤400 mgをQ6Wで投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤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、点滴静注製剤400 mgをQ6Wで投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤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・用量である点滴静注製剤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点滴静注製剤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	び安全性が検討された。本剤の有効性は、FoundationOne CDxによりTMBスコア[*3]が10 mutations/megabase（mut/Mb）以上と算出された場合にTMB-Highと判定することとし、解析計画に従って、グループA～Jに登録された固形癌患者について解析が行われた。 （略） 【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

物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した（下表）。加えて、複数のがん種における臨床試験成績に基づき、点滴静注製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、点滴静注製剤200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。 表 6　点滴静注製剤の薬物動態パラメータ （表　略）	て、複数のがん種における臨床試験成績に基づき、本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。 表 6　本剤の薬物動態パラメータ （表　略）
6.　投与に際して留意すべき事項 （略） ④点滴静注製剤の臨床試験において、KEYNOTE-158 試験では投与開始から 1 年間は 9 週間ごと、1 年以降は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。	6.　投与に際して留意すべき事項 （略） ④本剤の臨床試験において、KEYNOTE-158 試験では投与開始から 1 年間は 9 週間ごと、1 年以降は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

子宮頸癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～子宮頸癌～	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） ～子宮頸癌～
1.　はじめに （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：進行又は再発の子宮頸癌 局所進行子宮頸癌 対象となる用法及び用量：＜進行又は再発の子宮頸癌＞ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子	1.　はじめに （略） 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）） （略） 製造販売業者：MSD 株式会社

組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。 ＜局所進行子宮頸癌＞ シスプラチンを用いた同時化学放射線療法との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。投与期間は 24 ヵ月間までとする。	
2.　本剤の特徴、作用機序 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）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り、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、「皮下注製剤」）（以下、両剤を「本剤」という）は同抗体とベラヒアルロニダー	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。

ゼ　アルファ（遺伝子組換え）を含有する配合剤である。 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。 ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、一時的かつ局所的にヒアルロン酸を分解するエンドグリコシダーゼである。ヒアルロン酸は皮下組織の細胞外マトリックスに存在する多糖であり、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の活性により皮下組織の分散性及び浸透性が増し、皮下に同時投与される薬物の送達が促進される。 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。	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。

（略）	（略）
3.　臨床成績 　進行又は再発の子宮頸癌及び局所進行子宮頸癌における点滴静注製剤の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。 【有効性】 ①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 試験） 　根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない（化学放射線療法としての投与歴は除く）進行又は再発の子宮頸癌患者 617 例（日本人 57 例を含む）を対象に、点滴静注製剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル及びプラチナ製剤±ベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下「ベバシズマブ」という。））との併用療法（点滴静注製剤群）*1 の有効性及び安全性が、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プラセボ群）*2 を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は全生存期間（以下「OS」という。）及び無増悪生存期間（以下「PFS」という。）とされ、点滴静注製剤群はプラセボ群と比較して OS 及び PFS を有意に延長した（表 1、図 1 及び図 2）。 *1：点滴静注製剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与（各コースの 1 日目に投与）と以下の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。 • パクリタキセル 175 mg/m2 及びプラチナ製剤（シスプラチン 50 mg/m2 又はカルボプラチン AUC 5 mg･min/mL 相当量）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与、シスプラ	3.　臨床成績 　進行又は再発の子宮頸癌及び局所進行子宮頸癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。 【有効性】 ①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 試験） 　根治的治療の適応がなく、化学療法歴のない（化学放射線療法としての投与歴は除く）進行又は再発の子宮頸癌患者 617 例（日本人 57 例を含む）を対象に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤（パクリタキセル及びプラチナ製剤±ベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下「ベバシズマブ」という。））との併用療法（本剤群）*1 の有効性及び安全性が、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（プラセボ群）*2 を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は全生存期間（以下「OS」という。）及び無増悪生存期間（以下「PFS」という。）とされ、本剤群はプラセボ群と比較して OS 及び PFS を有意に延長した（表 1、図 1 及び図 2）。 *1：本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与（各コースの 1 日目に投与）と以下の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。 • パクリタキセル 175 mg/m2 及びプラチナ製剤（シスプラチン 50 mg/m2 又はカルボプラチン AUC 5 mg･min/mL 相当量）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与、シスプラ

チンは各コースの1日目又は2日目に投与）で投与。 • パクリタキセル175 mg/m2、プラチナ製剤（シスプラチン50 mg/m2又はカルボプラチンAUC 5 mg·min/mL相当量）及びベバシズマブ15 mg/kgの順にQ3W（各コースの1日目に投与、シスプラチンは各コースの1日目又は2日目に投与）で投与。 *2：プラセボQ3W投与（各コースの1日目に投与）と*1と同一の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。 （略） （PD-L1発現状況別の有効性） 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826試験）に組み入れられた患者のデータに基づき、CPS*別に解析を行った有効性（探索的な解析を含む）及び安全性の結果は以下のとおりであった。 点滴静注製剤群の有効性に関して、CPSが1未満の場合に、PFS及びOSの延長効果は小さい傾向が認められた（表2及び図3、表3及び図4）。 なお、PD-L1の発現状況によらず、点滴静注製剤の安全性プロファイルは同様であった。 （略） ②国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18試験） 未治療*1のFIGO2014進行期分類のⅠB2～ⅡB期（リンパ節転移	チンは各コースの1日目又は2日目に投与）で投与。 • パクリタキセル175 mg/m2、プラチナ製剤（シスプラチン50 mg/m2又はカルボプラチンAUC 5 mg·min/mL相当量）及びベバシズマブ15 mg/kgの順にQ3W（各コースの1日目に投与、シスプラチンは各コースの1日目又は2日目に投与）で投与。 *2：プラセボQ3W投与（各コースの1日目に投与）と*1と同一の抗悪性腫瘍剤（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。 （略） （PD-L1発現状況別の有効性） 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826試験）に組み入れられた患者のデータに基づき、CPS*別に解析を行った有効性（探索的な解析を含む）及び安全性の結果は以下のとおりであった。 本剤群の有効性に関して、CPSが1未満の場合に、PFS及びOSの延長効果は小さい傾向が認められた（表2及び図3、表3及び図4）。 なお、PD-L1の発現状況によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。 （略） ②国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18試験） 未治療*1のFIGO2014進行期分類のⅠB2～ⅡB期（リンパ節転移

陽性）又はⅢ～ⅣA 期（リンパ節転移陽性又は陰性）の局所進行子宮頸癌患者 1,060 例（日本人 90 例を含む）を対象に、点滴静注製剤と同時化学放射線療法（シスプラチン同時併用下での外部照射、及びその後の小線源治療）（以下「CCRT」という。）との併用（点滴静注製剤＋CCRT 群）*2 の有効性及び安全性が、プラセボと CCRT との併用（プラセボ＋CCRT 群）*3 を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、点滴静注製剤＋CCRT 群はプラセボ＋CCRT 群と比較して OS 及び PFS を有意に延長した（表 4、図 5 及び図 6）。 *1：子宮頸癌に対する根治的手術、放射線治療又は全身療法を受けておらず、かつ免疫療法による治療歴のない患者 *2：点滴静注製剤 200 mg を Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 5 コース、シスプラチン 40 mg/m2 を 1 週間間隔投与で 5 回又は 6 回投与及び放射線治療（外部照射とその後の小線源治療）後、点滴静注製剤 400 mg を 6 週間間隔（以下「Q6W」という。）投与（各コースの 1 日目に投与）で 15 コース投与した。 *3：プラセボを Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 5 コース及び *2 と同一の CCRT 併用後、プラセボを Q6W（各コースの 1 日目に投与）で 15 コース投与した。 （略） 【安全性】 ①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 試験） 有害事象は点滴静注製剤群 305/307 例（99.3%）、プラセボ群	陽性）又はⅢ～ⅣA 期（リンパ節転移陽性又は陰性）の局所進行子宮頸癌患者 1,060 例（日本人 90 例を含む）を対象に、本剤と同時化学放射線療法（シスプラチン同時併用下での外部照射、及びその後の小線源治療）（以下「CCRT」という。）との併用（本剤＋CCRT 群）*2 の有効性及び安全性が、プラセボと CCRT との併用（プラセボ＋CCRT 群）*3 を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤＋CCRT 群はプラセボ＋CCRT 群と比較して OS 及び PFS を有意に延長した（表 4、図 5 及び図 6）。 *1：子宮頸癌に対する根治的手術、放射線治療又は全身療法を受けておらず、かつ免疫療法による治療歴のない患者 *2：本剤 200 mg を Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 5 コース、シスプラチン 40 mg/m2 を 1 週間間隔投与で 5 回又は 6 回投与及び放射線治療（外部照射とその後の小線源治療）後、本剤 400 mg を 6 週間間隔（以下「Q6W」という。）投与（各コースの 1 日目に投与）で 15 コース投与した。 *3：プラセボを Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 5 コース及び *2 と同一の CCRT 併用後、プラセボを Q6W（各コースの 1 日目に投与）で 15 コース投与した。 （略） 【安全性】 ①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-826 試験） 有害事象は本剤群 305/307 例（99.3%）、プラセボ群 307/309 例

307/309 例（99.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 298/307 例（97.1%）及び 300/309 例（97.1%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 （略） なお、点滴静注製剤群において間質性肺疾患 3 例（1.0%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 23 例（7.5%）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1 例（0.3%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）75 例（22.4%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 56 例（18.2%）、甲状腺機能障害 70 例（22.8%）、下垂体機能障害 1 例（0.3%）、副腎機能障害 4 例（1.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）11 例（3.6%）、膵炎 2 例（0.7%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.7%）、脳炎・髄膜炎 1 例（0.3%）、心筋炎 1 例（0.3%）、重度の胃炎 2 例（0.7%）及び infusion reaction 37 例（12.1%）が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、ぶどう膜炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 ②国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18 試験） 有害事象は点滴静注製剤＋CCRT 群 525/528 例（99.4%）、プラ	（99.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 298/307 例（97.1%）及び 300/309 例（97.1%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 （略） なお、本剤群において間質性肺疾患 3 例（1.0%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 23 例（7.5%）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1 例（0.3%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）75 例（22.4%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 56 例（18.2%）、甲状腺機能障害 70 例（22.8%）、下垂体機能障害 1 例（0.3%）、副腎機能障害 4 例（1.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）11 例（3.6%）、膵炎 2 例（0.7%）、筋炎・横紋筋融解症 2 例（0.7%）、脳炎・髄膜炎 1 例（0.3%）、心筋炎 1 例（0.3%）、重度の胃炎 2 例（0.7%）及び infusion reaction 37 例（12.1%）が認められた。また、1 型糖尿病、重症筋無力症、ぶどう膜炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 ②国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-A18 試験） 有害事象は本剤＋CCRT 群 525/528 例（99.4%）、プラセボ＋CCRT

セボ＋CCRT 群 526/530 例（99.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 512/528 例（97.0%）及び 513/530 例（96.8%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 （略） なお、点滴静注製剤＋CCRT 群において間質性肺疾患 8 例（1.5%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 40 例（7.6%）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1 例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）16 例（3.0%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 139 例（26.3%）、甲状腺機能障害 147 例（27.8%）、副腎機能障害 4 例（0.8%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）10 例（1.9%）、膵炎 3 例（0.6%）、脳炎・髄膜炎・脊髄炎 1 例（0.2%）、ぶどう膜炎 1 例（0.2%）、infusion reaction 3 例（0.6%）及び重度の胃炎 2 例（0.4%）が認められた。また、下垂体機能障害、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 【用法・用量】 点滴静注製剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレー	群 526/530 例（99.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 512/528 例（97.0%）及び 513/530 例（96.8%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。 （略） なお、本剤＋CCRT 群において間質性肺疾患 8 例（1.5%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 40 例（7.6%）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1 例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）16 例（3.0%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 139 例（26.3%）、甲状腺機能障害 147 例（27.8%）、副腎機能障害 4 例（0.8%）、1 型糖尿病 1 例（0.2%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）10 例（1.9%）、膵炎 3 例（0.6%）、脳炎・髄膜炎・脊髄炎 1 例（0.2%）、ぶどう膜炎 1 例（0.2%）、infusion reaction 3 例（0.6%）及び重度の胃炎 2 例（0.4%）が認められた。また、下垂体機能障害、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。 【用法・用量】 本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションに

ションにより、点滴静注製剤 200 mg を Q3W、400 mg を Q6W 又は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔（以下「Q2W」という。）で投与した際の点滴静注製剤の血清中濃度が検討された。その結果、点滴静注製剤 400 mg を Q6W で投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤 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、点滴静注製剤 400 mg を Q6W で投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤 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・用量である点滴静注製剤 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点滴静注製剤 400 mg を Q6W で投与した海外第 I 相試験（KEYNOTE-555 試験）より得られた実測値に基づく薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した（下表）。加えて、複数のがん種における臨床試験成績に基づき、点滴静注製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、点滴静注製剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。 表 7　点滴静注製剤の薬物動態パラメータ	より、本剤 200 mg を Q3W、400 mg を Q6W 又は 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔（以下「Q2W」という。）で投与した際の本剤の血清中濃度が検討された。その結果、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の本剤の定常状態における平均血清中濃度（以下「$C_{avg,ss}$」という。）は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の $C_{avg,ss}$ と類似すると予測された（下表）。また、本剤 400 mg を Q6W で投与した際の本剤の定常状態における最高血清中濃度（以下「$C_{max,ss}$」という。）は、本剤 200 mg を Q3W で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して高値を示すと予測されたものの、日本人患者において忍容性が確認されている用法・用量である本剤 10 mg/kg（体重）を Q2W で投与した際の $C_{max,ss}$ と比較して低値を示すと予測された（下表）。さらに、悪性黒色腫患者を対象に本剤 400 mg を Q6W で投与した海外第 I 相試験（KEYNOTE-555 試験）より得られた実測値に基づく薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した（下表）。加えて、複数のがん種における臨床試験成績に基づき、本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。 表 7　本剤の薬物動態パラメータ

（表　略）	（表　略）
5.　投与対象となる患者 （略） 【安全性に関する事項】 （略） 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。 （略）	5.　投与対象となる患者 （略） 【安全性に関する事項】 （略） 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。 （略）
6.　投与に際して留意すべき事項 （略） ④点滴静注製剤の臨床試験において、KEYNOTE-826 試験では無作為割付けから、54 週目までは 9 週間ごと、それ以降は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたこと、及び KEYNOTE-A18 試験では CCRT 完了後から 2 年間は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査等で効果の確認を行うこと。	6.　投与に際して留意すべき事項 （略） ④本剤の臨床試験において、KEYNOTE-826 試験では無作為割付けから、54 週目までは 9 週間ごと、それ以降は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたこと、及び KEYNOTE-A18 試験では CCRT 完了後から 2 年間は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査等で効果の確認を行うこと。

原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫～	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） ～原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫～
1.　はじめに （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロ	1.　はじめに （略） 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）） （略） 製造販売業者：MSD株式会社

リズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。	
2.　本剤の特徴、作用機序 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）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り、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、「皮下注製剤」）（以下、両剤を「本剤」という）は同抗体とベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を含有する配合剤である。 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	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。 ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、一時的かつ局所的にヒアルロン酸を分解するエンドグリコシダーゼである。ヒアルロン酸は皮下組織の細胞外マトリックスに存在する多糖であり、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の活性により皮下組織の分散性及び浸透性が増し、皮下に同時投与される薬物の送達が促進される。 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。 （略）	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。 （略）
3.　臨床成績 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫における点滴静注製剤の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。 【有効性】 ①国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33 試験） 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者[注 1)]（7 例）を対象に、点滴静注製剤 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。 （略）	3.　臨床成績 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。 【有効性】 ①国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33 試験） 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者[注 1)]（7 例）を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与の有効性及び安全性が検討された。 （略）

②海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170 試験） 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫患者[注2)]（53 例）を対象に、点滴静注製剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が検討された。 （略） 【用法・用量】 点滴静注製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、点滴静注製剤 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。）で投与した際の点滴静注製剤の血清中濃度が検討された。その結果、点滴静注製剤 400 mg を Q6W で投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤 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、点滴静注製剤 400 mg を Q6W で投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤 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・用量である点滴静注製剤 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点滴静注製剤 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	②海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170 試験） 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫患者[注2)]（53 例）を対象に、本剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が検討された。 （略） 【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、複数の癌種における臨床試験成績に基づき、本剤の曝露量と

態パラメータと類似した（下表）。加えて、複数のがん種における臨床試験成績に基づき、点滴静注製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、点滴静注製剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。 表 5　点滴静注製剤の薬物動態パラメータ （表　略）	有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、本剤 200 mg を Q3W 又は 400 mg を Q6W で投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。 表 5　本剤の薬物動態パラメータ （表　略）
6.　投与に際して留意すべき事項 （略） ④点滴静注製剤の臨床試験において、投与開始から 12 週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。特に本疾患は病勢進行が速いことを考慮し、投与開始後 12 週までは効果に関し注意深く観察すること。	6.　投与に際して留意すべき事項 （略） ④本剤の臨床試験において、投与開始から 12 週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。特に本疾患は病勢進行が速いことを考慮し、投与開始後 12 週までは効果に関し注意深く観察すること。

胃癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～胃癌～	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） ～胃癌～
1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（点滴静注製剤）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（皮下注製剤）（以下、両剤を「本剤」という）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画を参照すること。 （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：治癒切除不能な進行・再発の胃癌	1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画を参照すること。 （略）

対象となる用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。	

頭頸部癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～頭頸部癌～	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） ～頭頸部癌～
1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（皮下注製剤）（以下、両剤を「本剤」という）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　点滴静注製剤においては、本効能又は効果のうち、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 6 年 5 月）。電子化された添付文書や RMP で	1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　本効能又は効果のうち、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 6 年 5 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与

作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和６年５月）。 （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法 対象となる用法及び用量：＜再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。 ＜局所進行頭頸部癌における術前・術後補助療法＞ 術前補助療法では、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、そ	に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和６年５月）。 （略）

	れぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を 6 週間間隔で皮下投与する。その後、術後補助療法では、放射線療法又はシスプラチンを用いた化学放射線療法との併用において、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前補助療法は2回まで、術後補助療法は15回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は1回まで、術後補助療法は8回までとする。	

悪性胸膜中皮腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～悪性胸膜中皮腫～	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） ～悪性胸膜中皮腫～
1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（点滴静注製剤）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（皮下注製剤）（以下、両剤を「本剤」という）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画を参照すること。 （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫	1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画を参照すること。 （略）

対象となる用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。	

胆道癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～胆道癌～	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） ～胆道癌～
1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（点滴静注製剤）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（皮下注製剤）（以下、両剤を「本剤」という）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画を参照すること。 （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：治癒切除不能な胆道癌	1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画を参照すること。 （略）

対象となる用法及び用量：ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。	
3.　投与対象となる患者 （略） ③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	3.　投与対象となる患者 （略） ③治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。 • 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者 • 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者 • 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 • 臓器移植歴のある患者（自家造血幹細胞移植歴を除く） • 結核の感染又は既往を有する患者 • ECOG Performance Status 3-4 (注1) の患者

古典的ホジキンリンパ腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～古典的ホジキンリンパ腫～	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） ～古典的ホジキンリンパ腫～
1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（皮下注製剤）（以下、両剤を「本剤」という）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　点滴静注製剤においては、本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 6 年 5 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべ	1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 6 年 5 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認で

き事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和６年５月）。 （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ１回 395 mg 及び 4,800 単位を３週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ１回 790 mg 及び 9,600 単位を６週間間隔で皮下投与する。	きることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和６年５月）。 （略）

高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌及び結腸・直腸癌の
最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～MSI-High を有する固形癌 （標準的な治療が困難な場合に限る）～ ～MSI-High を有する結腸・直腸癌～	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） ～MSI-High を有する固形癌 （標準的な治療が困難な場合に限る）～ ～MSI-High を有する結腸・直腸癌～
1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（皮下注製剤）（以下、両剤を「本剤」という）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　点滴静注製剤においては、本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全	1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和6年5月）。電子化された添付文書やRMPで作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和6年5月）。 （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（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）＞ ＜治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌＞ 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）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。	第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和6年5月）。電子化された添付文書やRMPで作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和6年5月）。 （略）

腎細胞癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～腎細胞癌～	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） ～腎細胞癌～
1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（皮下注製剤）（以下、両剤を「本剤」という）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　点滴静注製剤においては、本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 6 年 5 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべ	1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 6 年 5 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認で

き事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和６年５月）。 （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 腎細胞癌における術後補助療法 対象となる用法及び用量：＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。 ＜腎細胞癌における術後補助療法＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダ	きることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和６年５月）。 （略）

	ーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。投与期間は12ヵ月間までとする。	

食道癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～食道癌～	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） ～食道癌～
1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（皮下注製剤）（以下、両剤を「本剤」という）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　点滴静注製剤においては、本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 6 年 5 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべ	1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 6 年 5 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認で

き事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和６年５月）。 （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：根治切除不能な進行・再発の食道癌 対象となる用法及び用量：フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。	きることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和６年５月）。 （略）

乳癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～乳癌～	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） ～乳癌～
1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（皮下注製剤）（以下、両剤を「本剤」という）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　点滴静注製剤においては、本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 6 年 5 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべ	1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 6 年 5 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認で

き事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和６年５月）。 （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 ホルモン受容体陰性かつHER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 対象となる用法及び用量：＜PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌＞ 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。 ＜ホルモン受容体陰性かつHER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組	きることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和６年５月）。 （略）

換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前薬物療法は8回まで、術後薬物療法は9回まで、6週間間隔投与の場合、術前薬物療法は4回まで、術後薬物療法は5回までとする。	
3.　投与対象となる患者 （略） 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。 （略）	3.　投与対象となる患者 （略） 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。 （略）

尿路上皮癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
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） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） ～尿路上皮癌～	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） ～尿路上皮癌～
1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（皮下注製剤）（以下、両剤を「本剤」という）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　点滴静注製剤においては、本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 6 年 5 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべ	1.　はじめに 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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。 ※　本効能又は効果に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 6 年 5 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認で

き事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和６年５月）。 （略） 対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え） 対象となる効能又は効果：根治切除不能な尿路上皮癌 対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ１回 395 mg 及び 4,800 単位を３週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ１回 790 mg 及び 9,600 単位を６週間間隔で皮下投与する。	きることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和６年５月）。 （略）

別添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）

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・
ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

～卵巣癌～

令和８年９月（令和８年11月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 施設について P3
3. 投与対象となる患者 P5

1. はじめに

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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（点滴静注製剤）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（皮下注製剤）（以下、両剤を「本剤」という）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画を参照すること。

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：	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：	白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌
対象となる用法及び用量：	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
対象となる医薬品：	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：	白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌
対象となる用法及び用量：	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。

2. 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、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 卵巣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

本剤の電子化された添付文書において注意喚起されている副作用に対して、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。

3. 投与対象となる患者

① 下記に該当する使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- 手術の補助療法

② 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

③ 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。

別添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）

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・
ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

～非小細胞肺癌～

平成２９年２月（令和８年 11 月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 臨床成績 P4
3. 施設について P8
4. 投与対象となる患者 P10

1. はじめに

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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、「皮下注製剤」）（以下、両剤を「本剤」という）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。

※　点滴静注製剤においては、本効能又は効果のうち、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 6 年 5 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和 6 年 5 月）。

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：	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 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
対象となる用法及び用量：	＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 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。 ＜非小細胞肺癌における術前・術後補助療法＞ 術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 4 回まで、術後補助療法は 13 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 7 回までとする。

対象となる医薬品：	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（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 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
対象となる用法及び用量：	＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。 ＜非小細胞肺癌における術前・術後補助療法＞ 術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前補助療法は4回まで、術後補助療法は13回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は2回まで、術後補助療法は7回までとする。

2. 臨床成績

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌における皮下注製剤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（MK-3475A-D77 試験）

化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人 23 例を含む）を対象に、皮下注製剤と化学療法との併用療法[*1)]（皮下注製剤群）の有効性、安全性及び薬物動態が、点滴静注製剤と化学療法との併用療法[*2)]（点滴静注製剤群）を対照として検討された。

本邦における有効性の主要評価項目は奏効率［RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］とされ、点滴静注製剤群に対する皮下注製剤群の非劣性が評価された。

*1：皮下注製剤（ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 790 mg 及び 9,600 単位）6 週間間隔投与（Q6W）（各コースの 1 日目に皮下投与）と以下の化学療法（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。なお、皮下注製剤の投与は最大 18 コースとした。

- 非扁平上皮非小細胞肺癌：ペメトレキセドナトリウム 500 mg/m^2 及びプラチナ製剤（シスプラチン 75 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量）を 3 週間間隔（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、ペメトレキセドナトリウム 500 mg/m^2 を Q3W で投与
- 扁平上皮非小細胞肺癌：カルボプラチン AUC 6 mg·min/mL 相当量 Q3W（各コースの 1 日目に投与）、パクリタキセル 200 mg/m^2 Q3W（各コース 1 日目に投与）又は nab-パクリタキセル 100 mg/m^2（1 コース 21 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）を 4 コース投与

*2：点滴静注製剤 400 mg Q6W（各コース 1 日目に投与）と*1）と同一の化学療法を併用した。なお、点滴静注製剤の投与は最大 18 コースとした。

表 1　有効性成績（MK-3475A-D77 試験）

		皮下注製剤群 （251 例）	点滴静注製剤群 （126 例）
例数（%）	完全奏効（CR）	8（3.2）	2（1.6）
	部分奏効（PR）	106（42.2）	51（40.5）
奏効率（CR ＋ PR）† (%) （95%信頼区間）		45.4 （39.1, 51.8）	42.1 （33.3, 51.2）
奏効率の比‡ （95%信頼区間） P 値§		1.08 （0.85, 1.37） 0.00051	－

†：最良総合効果で CR 又は PR が確定された患者の割合 、‡：Mantel-Haenszel 法を用いた共通奏効率の比の推定 、§：Synthesis Method を用いた非劣性の仮説検定、有意水準（片側）0.025

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（MK-3475A-D77 試験）

有害事象は皮下注製剤群では 249/251 例（99.2%）に、点滴静注製剤群では 123/126 例（97.6%）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、皮下注製剤群では 226/251 例（90.0%）に、点滴静注製剤群では 121/126 例（96.0%）に発現した。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 2　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（MK-3475A-D77 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.27.0）	例数（%）											
	皮下注製剤群 251例						点滴静注製剤群 126例					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	226	(90.0)	116	(46.2)	9	(3.6)	121	(96.0)	60	(47.6)	3	(2.4)
血液およびリンパ系障害												
貧血	131	(52.2)	42	(16.7)	0		81	(64.3)	27	(21.4)	0	
白血球減少症	70	(27.9)	20	(8.0)	0		32	(25.4)	11	(8.7)	0	
好中球減少症	105	(41.8)	54	(21.5)	0		39	(31.0)	22	(17.5)	0	
血小板減少症	71	(28.3)	25	(10.0)	0		34	(27.0)	6	(4.8)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	18	(7.2)	0		0		6	(4.8)	0		0	
甲状腺機能低下症	31	(12.4)	0		0		14	(11.1)	0		0	
胃腸障害												
便秘	19	(7.6)	0		0		10	(7.9)	1	(0.8)	0	
下痢	22	(8.8)	2	(0.8)	0		12	(9.5)	1	(0.8)	0	
悪心	56	(22.3)	3	(1.2)	0		27	(21.4)	1	(0.8)	0	
嘔吐	18	(7.2)	0		0		5	(4.0)	1	(0.8)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	17	(6.8)	3	(1.2)	0		8	(6.3)	2	(1.6)	0	
疲労	33	(13.1)	2	(0.8)	0		15	(11.9)	2	(1.6)	0	
臨床検査												
ALT 増加	29	(11.6)	3	(1.2)	0		13	(10.3)	1	(0.8)	0	
AST 増加	33	(13.1)	1	(0.4)	0		12	(9.5)	3	(2.4)	0	
ALP 増加	9	(3.6)	0		0		8	(6.3)	0		0	
γ-GTP 増加	10	(4.0)	2	(0.8)	0		8	(6.3)	2	(1.6)	0	
リンパ球数減少	22	(8.8)	9	(3.6)	0		7	(5.6)	4	(3.2)	0	
代謝および栄養障害												
食欲減退	17	(6.8)	1	(0.4)	0		20	(15.9)	3	(2.4)	0	
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	8	(3.2)	0		0		7	(5.6)	0		0	
神経系障害												
末梢性ニューロパチー	11	(4.4)	1	(0.4)	0		7	(5.6)	0		0	
皮膚および皮下組織障害												
脱毛症	21	(8.4)	0		0		13	(10.3)	0		0	
そう痒症	26	(10.4)	0		0		10	(7.9)	1	(0.8)	0	
発疹	23	(9.2)	2	(0.8)	0		11	(8.7)	1	(0.8)	0	

なお、皮下注製剤群において間質性肺疾患 13 例（5.2%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 5 例（2.0%）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1 例（0.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）11 例（4.4%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 53 例（21.1%）、甲状腺機能障害 43 例（17.1%）、副腎機能障害 4 例（1.6%）、1 型糖尿病 1 例（0.4%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）1 例（0.4%）、筋炎・横紋筋融解症 1 例（0.4%）、infusion reaction 6 例（2.4%）及び重度の胃炎 1 例（0.4%）が認められた。また、下垂体機能障害、膵炎・膵外分泌機能不全、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、ぶどう膜炎、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【薬物動態】

国際共同第Ⅲ相試験（MK-3475A-D77 試験）

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に、皮下注製剤（ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 790 mg 及び 9,600 単位）又は点滴静注製剤を化学療法との併用療法にて 6 週間間隔で反復皮下投与した時の、全体集団におけるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータは表 3～5 のとおりであった。また、日本人患者 18 例における薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の最高血清中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は約 5 日（範囲：2～9 日）であった。

表 3　皮下注投与又は静注投与におけるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の PK パラメータ

投与日	投与経路	例数	投与前濃度* (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}6\ wks}$ (μg･day/mL)
第 1 サイクル第 1 日目	皮下注投与	245	19.36（52.2）	64.9（44.0）	1,633（40.4）
	静注投与	126	12.26（50.8）	130（20.8）	1,438（26.2）
第 3 サイクル第 1 日目	皮下注投与	202	39.23（43.3）	99.0（36.8）	2,798（35.5）
	静注投与	101	23.49（44.2）	148（21.6）	2,122（27.8）

幾何平均値（幾何変動係数%）、*：第 2 サイクル第 1 日目及び第 4 サイクル第 1 日目の投与前濃度

表 4　ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の $AUC_{0\text{-}6\ wks}$
（D77 試験、$AUC_{0\text{-}6\ wks}$ の解析対象集団、2024 年 7 月 12 日データカットオフ）

	皮下注製剤群	点滴静注製剤群
例数	245	126
$AUC_{0\text{-}6\ wks}$（μg･day/mL）	1,633.24（40.41）	1,437.58（26.23）
幾何平均比［96%CI］	1.14［1.06, 1.22］	

幾何平均値（幾何変動係数%）

表 5　ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の投与前濃度
（D77 試験、投与前濃度の解析対象集団、2024 年 7 月 12 日データカットオフ）

	皮下注製剤群	点滴静注製剤群
例数	202	101
投与前濃度（μg/mL）	39.23（43.29）	23.49（44.23）
幾何平均比［94%CI］	1.67［1.52, 1.84］	

幾何平均値（幾何変動係数%）

表 6　皮下注製剤投与時のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータ

投与日	投与前濃度* (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}6\ wks}$ (μg･day/mL)
第 1 サイクル第 1 日目	23.10（27.5）	69.52（24.3）	1,815（22.6）
第 3 サイクル第 1 日目	42.59（39.1）	103.8（27.0）	2,969（29.5）

幾何平均値（幾何変動係数%）、*：第 2 サイクル第 1 日目及び第 4 サイクル第 1 日目の投与前濃度

3. 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、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 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

本剤の電子化された添付文書において注意喚起されている副作用に対して、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。

4. 投与対象となる患者

① 下記に該当する使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- PD-L1 陽性（TPS≧1%）が確認されていない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する本剤単独投与

② 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

③ 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。

別添３

最適使用推進ガイドライン

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・
ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

～悪性黒色腫～

平成２９年２月（令和８年 11 月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 本剤の特徴、作用機序 P3
3. 臨床成績 P4
4. 施設について P18
5. 投与対象となる患者 P20
6. 投与に際して留意すべき事項 P21

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：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 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 ヵ月間までとする。
対象となる医薬品：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（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）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 ヵ月間までとする。

2．本剤の特徴、作用機序

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）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り、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、「皮下注製剤」）（以下、両剤を「本剤」という）は同抗体とベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を含有する配合剤である。

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。

ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、一時的かつ局所的にヒアルロン酸を分解するエンドグリコシダーゼである。ヒアルロン酸は皮下組織の細胞外マトリックスに存在する多糖であり、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の活性により皮下組織の分散性及び浸透性が増し、皮下に同時投与される薬物の送達が促進される。

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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

悪性黒色腫における点滴静注製剤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、点滴静注製剤 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点滴静注製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。

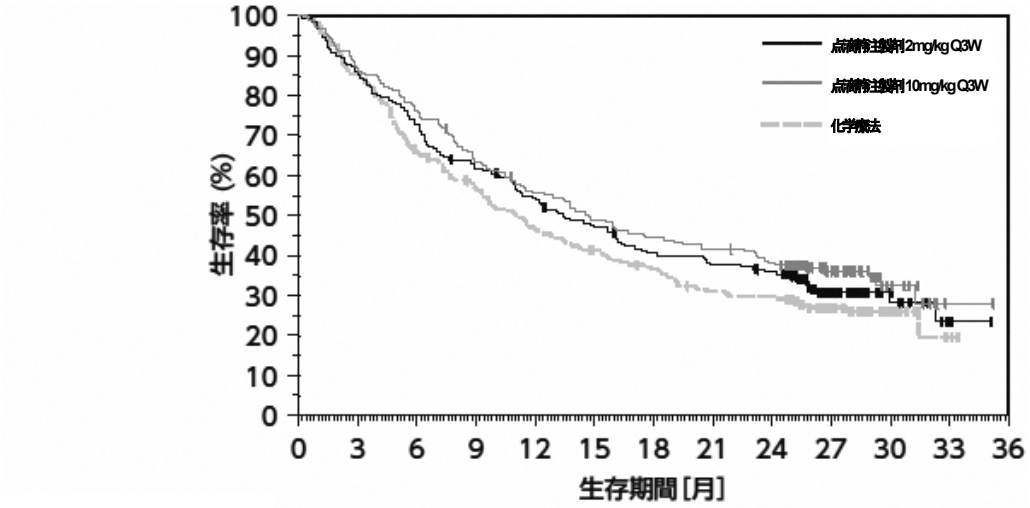
② 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002 試験）

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、点滴静注製剤 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点滴静注製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、点滴静注製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）

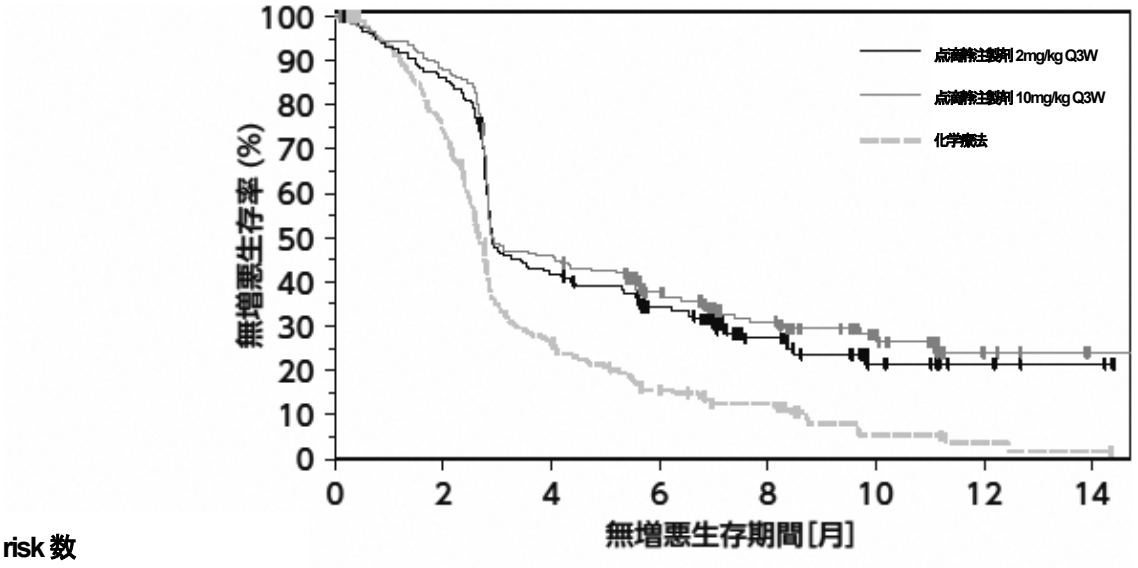
		点滴静注製剤 2 mg/kg Q3W （180 例）	点滴静注製剤 10 mg/kg Q3W （181 例）	化学療法 （179 例）
OS	中央値［月］ （95%CI）	13.4 （11.0, 16.4）	14.7 （11.3, 19.5）	11.0 （8.9, 13.8）
	ハザード比[*2] （95%CI） P 値[*3]	0.86 （0.67, 1.10） 0.1173	0.74 （0.57, 0.96） 0.0106	－
PFS[*1]	中央値［月］ （95%CI）	2.9 （2.8, 3.8）	2.9 （2.8, 4.7）	2.7 （2.5, 2.8）
	ハザード比[*2] （95%CI） 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							
点滴静注製剤 2mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0
点滴静注製剤 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								
点滴静注製剤 2mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2
点滴静注製剤 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）

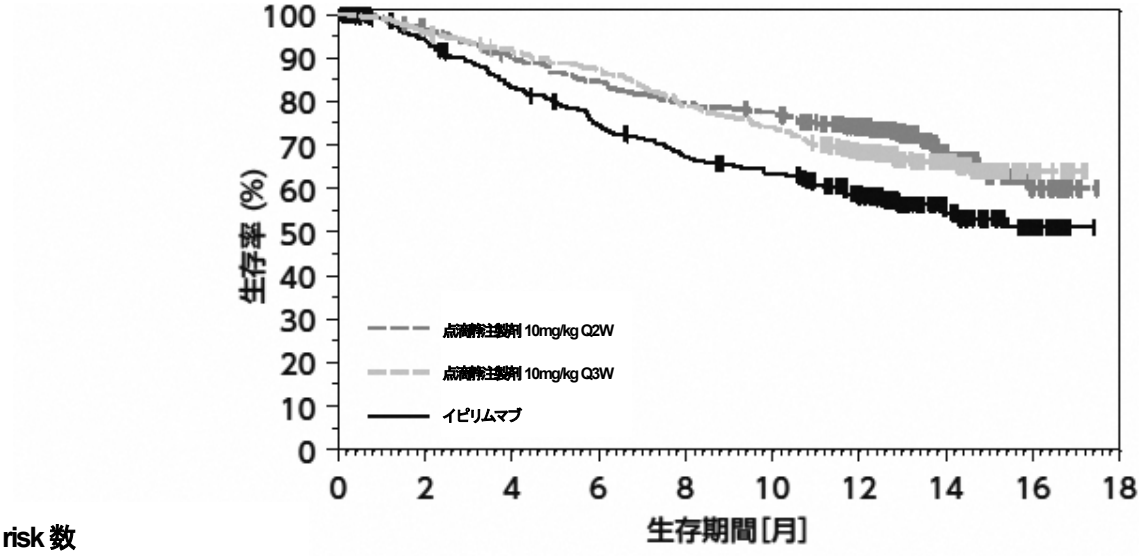
③ 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）

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、点滴静注製剤 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点滴静注製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）

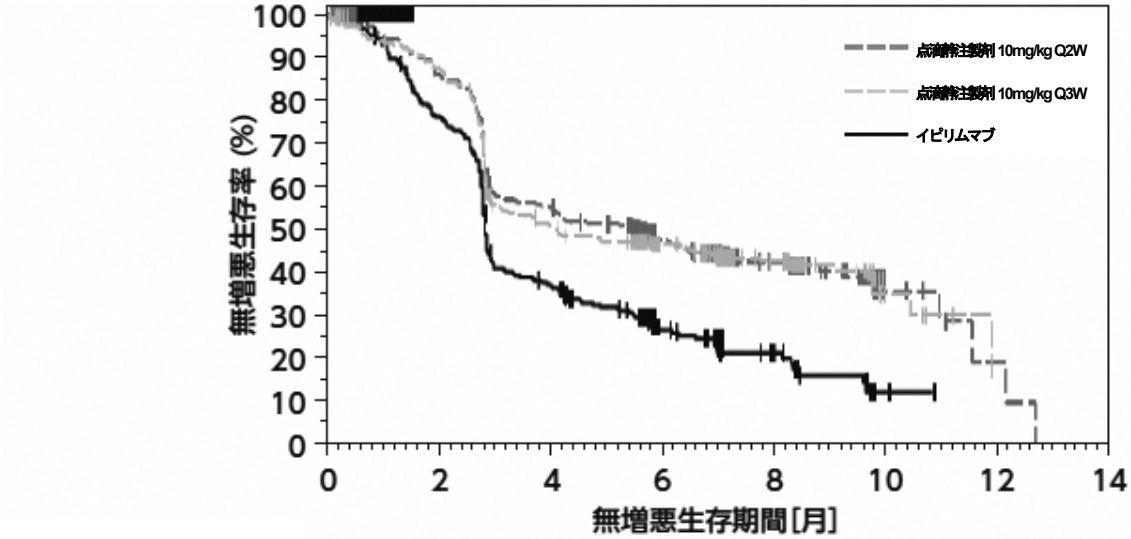
		点滴静注製剤 10 mg/kg Q3W （277 例）	点滴静注製剤 10 mg/kg Q2W （279 例）	イピリムマブ （278 例）
OS[*1]	中央値［月］ （95%CI）	NE （NE, NE）	NE （NE, NE）	NE （13, NE）
	ハザード比[*2] （95%CI） P 値[*3]	0.69 （0.52, 0.90） 0.00358	0.63 （0.47, 0.83） 0.00052	－
PFS[*4、5]	中央値［月］ （95%CI）	4.1 （2.9, 6.9）	5.5 （3.4, 6.9）	2.8 （2.8, 2.9）
	ハザード比[*2] （95%CI） P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

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



at risk 数									
点滴静注製剤 10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
点滴静注製剤 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								
点滴静注製剤 10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
点滴静注製剤 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）

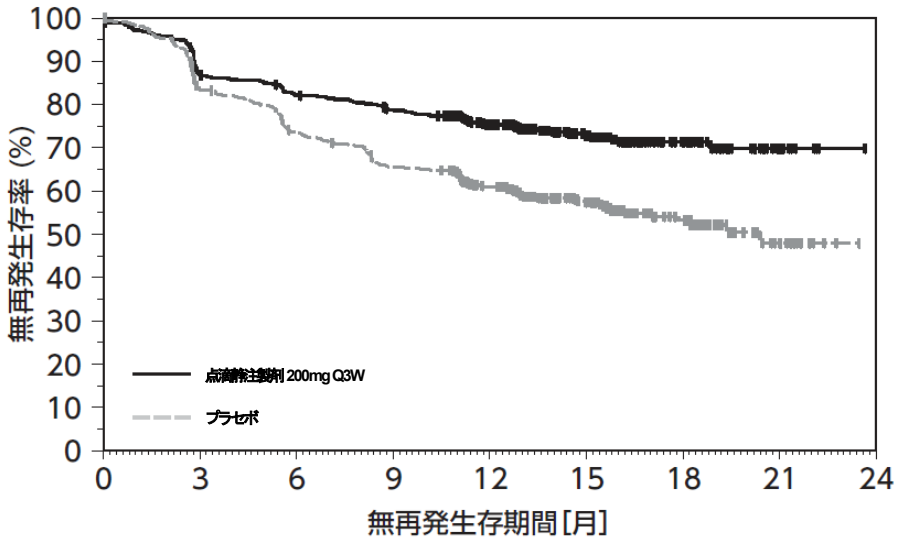
④ 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-054試験）

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点滴静注製剤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、点滴静注製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）

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

CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：中間解析時のデータ：2017 年 10 月 2 日カットオフ、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボとの比較、*3：層別ログランク検定、Q3W：3 週間間隔投与



at risk 数									
点滴静注製剤 200mg Q3W	514	438	413	392	313	182	73	15	0
プラセボ	505	415	363	323	264	157	60	15	0

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

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

⑤ 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716試験）

完全切除後のステージⅡB又はⅡC[注2]の悪性黒色腫患者（日本人3例を含む）を対象に、術後補助療法として点滴静注製剤200mg Q3W投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。主要評価項目はRFSとされ、点滴静注製剤はプラセボと比較して、RFSを有意に延長した。

表 4　有効性成績（KEYNOTE-716 試験）

		点滴静注製剤200 mg Q3W （487例）	プラセボ （489例）
RFS[*1]	中央値［月］ (95%CI)	NE （22.6, NE）	NE （NE, NE）
	1 年 RFS 率（%） (95% CI)	90.5 （87.1, 93.0）	83.1 （79.0, 86.5）
	ハザード比[*2] (95%CI) P 値[*3]	0.65 （0.46, 0.92） 0.00658	–

CI : 信頼区間、NE : 推定不可、*1 : 1 回目の中間解析時のデータ : 2020 年 12 月 4 日カットオフ、*2 : 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボとの比較、*3 : 層別ログランク検定、Q3W : 3 週間間隔投与

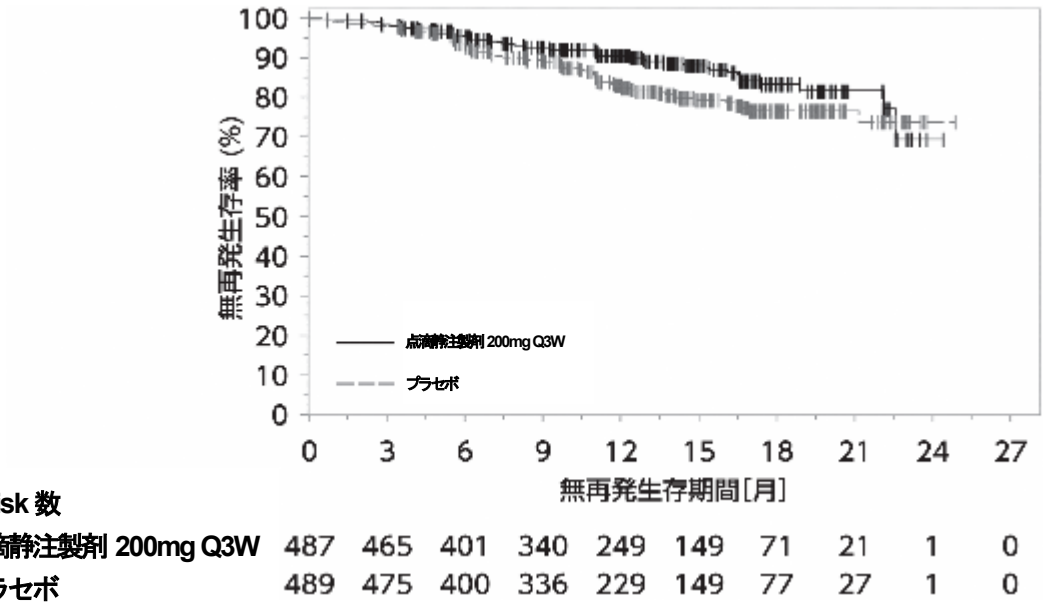


図6　RFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-716試験）

[注2] AJCC（American Joint Committee on Cancer）病期分類（第 8 版）に基づく評価。

【安全性】

① 国内第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 5 発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-041 試験）（安全性解析対象集団）

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

なお、間質性肺疾患1例（2.4%）、大腸炎・重度の下痢2例（4.8%）、肝機能障害3例（7.1%）、下垂体機能障害2例（4.8%）、甲状腺機能障害6例（14.3%）、infusion reaction 1例（2.4%）及びぶどう膜炎1例（2.4%）が認められた。また、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、副腎障害、1型糖尿病、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、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 6　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-002 試験）（安全性解析対象集団）

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

なお、2 mg/kg Q3W群及び10 mg/kg Q3W群においてそれぞれ、間質性肺疾患1例（0.6%）及び4例（2.2%）、大腸炎・重度の下痢1例（0.6%）及び6例（3.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）2例（1.1%）及び0例、肝機能障害13例（7.3%）及び15例（8.4%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）1例（0.6%）及び1例（0.6%）、下垂体機能障害1例（0.6%）及び3例（1.7%）、甲状腺機能障害14例（7.9%）及び15例（8.4%）、infusion reaction 2例（1.1%）及び3例（1.7%）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1例（0.6%）及び1例（0.6%）、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 7　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-006 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: PreferredTerm） （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）

有害事象は点滴静注製剤群では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、点滴静注製剤群では396/509例（77.8%）に、プラセボ群では332/502例（66.1%）に発現した。いずれかの群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 8　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-054 試験）（安全性解析対象集団）

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

なお、点滴静注製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。

⑤　国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716試験）

有害事象は点滴静注製剤群では461/483例（95.4%）に、プラセボ群では444/486例（91.4%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、点滴静注製剤群では400/483例（82.8%）に、プラセボ群では316/486例（65.0%）に発現した。いずれかの群で発現率が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 9　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-716 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.24.0）	例数（%）							
	点滴静注製剤群 483例			プラセボ群 486例				
	全Grade		Grade 3-4	Grade 5	全 Grade		Grade 3-4	Grade 5
全副作用	400	(82.8)	82 (17.0)	0	316	(65.0)	24 (4.9)	0
内分泌障害								
甲状腺機能亢進症	48	(9.9)	1 (0.2)	0	6	(1.2)	0	0
甲状腺機能低下症	75	(15.5)	0	0	14	(2.9)	0	0
胃腸障害								
下痢	90	(18.6)	5 (1.0)	0	55	(11.3)	1 (0.2)	0
悪心	38	(7.9)	0	0	33	(6.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
無力症	45	(9.3)	1 (0.2)	0	44	(9.1)	0	0
疲労	102	(21.1)	1 (0.2)	0	88	(18.1)	0	0
臨床検査								
ALT 増加	38	(7.9)	4 (0.8)	0	23	(4.7)	1 (0.2)	0
AST 増加	30	(6.2)	1 (0.2)	0	12	(2.5)	2 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	78	(16.1)	2 (0.4)	0	39	(8.0)	0	0
筋肉痛	32	(6.6)	2 (0.4)	0	17	(3.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害								
そう痒症	117	(24.2)	3 (0.6)	0	51	(10.5)	0	0
発疹	76	(15.7)	7 (1.4)	0	36	(7.4)	1 (0.2)	0
斑状丘疹状皮疹	35	(7.2)	2 (0.4)	0	8	(1.6)	0	0

なお、点滴静注製剤群において間質性肺疾患8例（1.7%）、大腸炎・小腸炎・重度の下

痢22例（4.6%）、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1例（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）4例（0.8%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎59例（12.2%）、甲状腺機能障害101例（20.9%）、下垂体機能障害12例（2.5%）、副腎機能障害12例（2.5%）、1型糖尿病2例（0.4%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）3例（0.6%）、膵炎1例（0.2%）、筋炎・横紋筋融解症5例（1.0%）、重症筋無力症2例（0.4%）、ぶどう膜炎1例（0.2%）、infusion reaction 2例（0.4%）及び重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）1例（0.2%）が認められた。また、脳炎・髄膜炎、心筋炎、重度の胃炎、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

- 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験（KEYNOTE-002試験及びKEYNOTE-006試験）の結果、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W及び10 mg/kg Q3Wのいずれの用法・用量においても点滴静注製剤の有効性及び安全性に差異は認められなかった。
- 点滴静注製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点滴静注製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。
- 点滴静注製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、点滴静注製剤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。）で投与した際の点滴静注製剤の血清中濃度が検討された。その結果、点滴静注製剤400 mgをQ6Wで投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤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（表10）。また、点滴静注製剤400 mgをQ6Wで投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤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・用量である点滴静注製剤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（表10）。さらに、悪性黒色腫患者を対象に点滴静注製剤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（表10）。加えて、複数のがん種における臨床試験成績に基づき、点滴静注製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、点滴静注製剤200 mgをQ3W又は400 mgをQ6Wで投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。
- 外国人の切除不能な進行悪性黒色腫患者44例を対象に、皮下注製剤（ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位）投与の薬物動態等を検討することを目的とした国際共同第I相試験（MK-3475A-C18試験）が実施された。皮下注製剤（ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位）をQ3W投与した時の、初回投与後（サイクル1）及び6回目投与後（サイクル6）のペムブロリズマブ（遺

伝子組換え）の薬物動態パラメータは表11のとおりであった。ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のT_{max}の中央値は約5日（範囲：2～10日）であった。

表 10　点滴静注製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

表 11　皮下注製剤投与時のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータ（MK-3475A-C18 試験）

	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}3wks}$ (μg·day/mL)
サイクル 1	33.0 (40.6)	20.3 (34.2)	546 (36.7)
サイクル 6（定常状態）	76.5 (39.0)	49.0 (45.8)	1,343 (39.9)

幾何平均［幾何変動係数（%）］

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

①-2 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 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。

- 化学療法歴のない及び化学療法歴のある根治切除不能な悪性黒色腫患者
- 完全切除後のステージⅡB、ⅡC（注2）又はⅢ（注1）の悪性黒色腫患者における術後補助療法

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

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

- 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

（注3）ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

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

④ 根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する際には、点滴静注製剤の臨床試験において、投与開始から 3 ヵ月以内、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、点滴静注製剤の臨床試験において、投与開始から疾患再発まで 12 週間ごと又は 6 ヵ月間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は 12 ヵ月間までとすること。

別添４

最適使用推進ガイドライン

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・
ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

～子宮体癌～

令和３年１２月（令和８年 11 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 P13
5. 投与対象となる患者 P15
6. 投与に際して留意すべき事項 P17

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	：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果	：進行・再発の子宮体癌
対象となる用法及び用量	：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
対象となる医薬品	：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果	：進行・再発の子宮体癌
対象となる用法及び用量	：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。

2．本剤の特徴、作用機序

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）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り、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、「皮下注製剤」）（以下、両剤を「本剤」という）は同抗体とベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を含有する配合剤である。

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。

ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、一時的かつ局所的にヒアルロン酸を分解するエンドグリコシダーゼである。ヒアルロン酸は皮下組織の細胞外マトリックスに存在する多糖であり、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の活性により皮下組織の分散性及び浸透性が増し、皮下に同時投与される薬物の送達が促進される。

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

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

3. 臨床成績

進行・再発の子宮体癌における点滴静注製剤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】

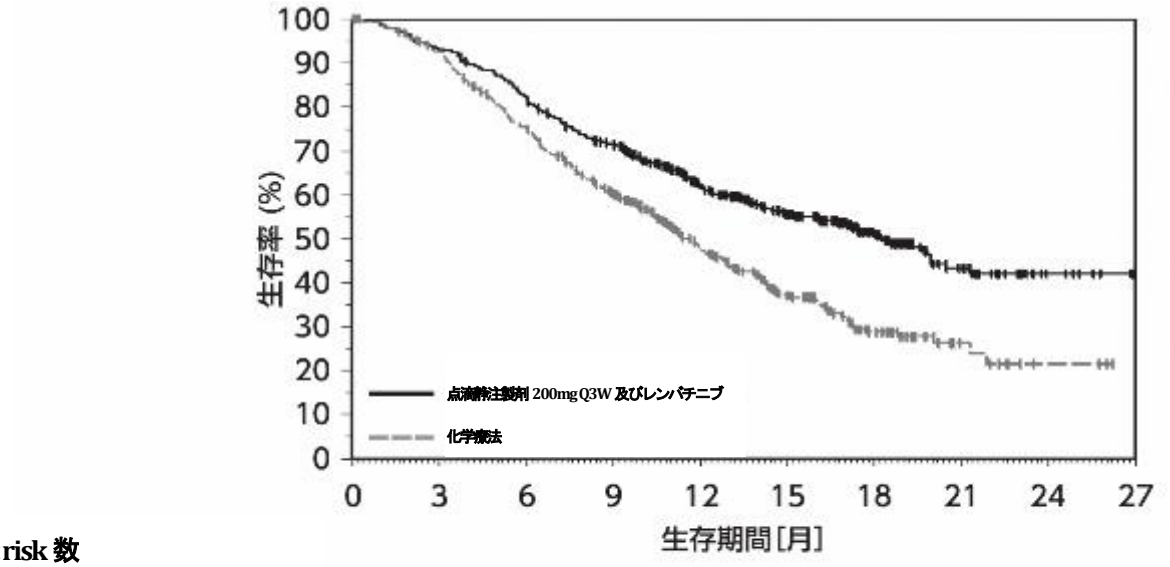
① 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309 試験）

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、点滴静注製剤 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「点滴静注製剤/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、点滴静注製剤/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）

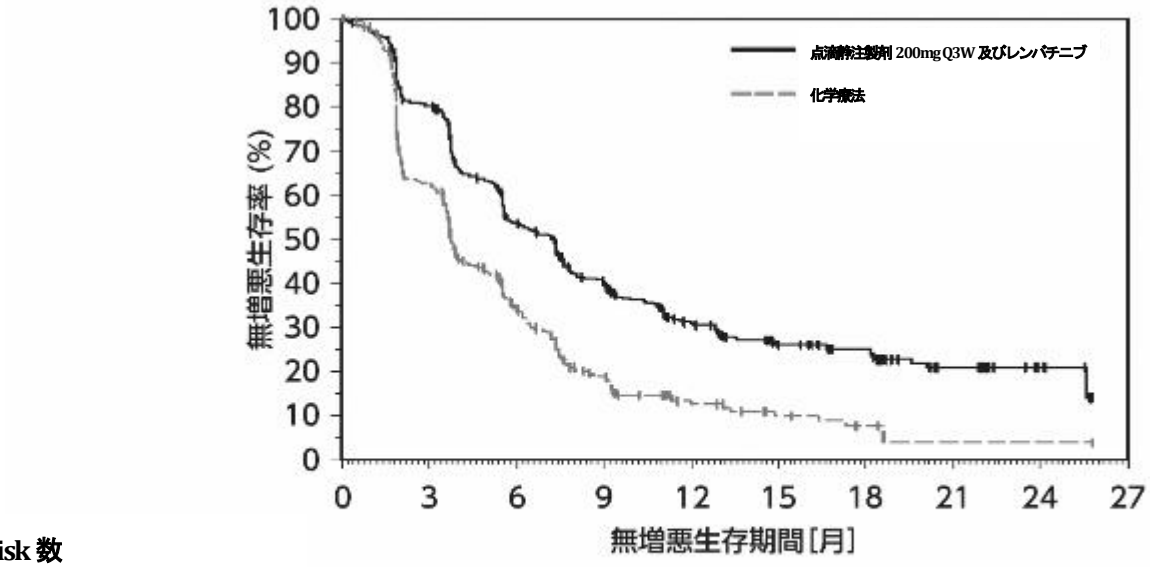
		点滴静注製剤/レンバチニブ群[*1]（411 例）	化学療法群[*2]（416 例）
OS[*3]	中央値［月］（95% CI）	18.3（15.2, 20.5）	11.4（10.5, 12.9）
	ハザード比[*4]（95% CI） P 値[*5]	0.62（0.51, 0.75） <0.0001	−
PFS[*3, *6]	中央値［月］（95% CI）	7.2（5.7, 7.6）	3.8（3.6, 4.2）
	ハザード比[*4]（95% CI） P 値[*5]	0.56（0.47, 0.66） <0.0001	−

CI：信頼区間、*1：点滴静注製剤 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										
点滴静注製剤 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										
点滴静注製剤 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）

② 国際共同第Ⅲ相試験（NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験）

化学療法歴のない[*1] 進行・再発の子宮体癌患者[*2]810 例（日本人 7 例を含む）を対象に、患者のミスマッチ修復（MMR）の状態に基づき MMR 正常（pMMR）（588 例）又は MMR 欠損（dMMR）（222 例）の集団別に、点滴静注製剤と化学療法（パクリタキセル及びカルボプラチン）との併用療法及びその後の点滴静注製剤単独療法[*3]（以下「点滴静注製剤群」という。）の有効性及び安全性が、プラセボと化学療法との併用療法及びその後のプラセボ投与[*4]（以下「プラセボ群」という。）を対照とした二重盲検試験で検討された。主要評価項目は PFS とされ、pMMR 及び dMMR のいずれの集団でも点滴静注製剤群はプラセボ群と比較して PFS を有意に延長した（表 2、図 3 及び図 4）。

*1：術後補助療法として化学療法歴がある患者の場合、当該化学療法終了後 12 ヵ月を超えて再発した患者は組入れ可能とされた。

*2：以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。

- RECIST ver.1.1 に基づく測定可能病変を有する International Federation of Gynecology and Obstetrics（以下、「FIGO」）分類（2009 年版）Ⅲ期又はⅣA 期の子宮体癌患者
- RECIST ver.1.1 に基づく測定可能病変の有無を問わない FIGO 分類（2009 年版）ⅣB 期又は再発の子宮体癌患者

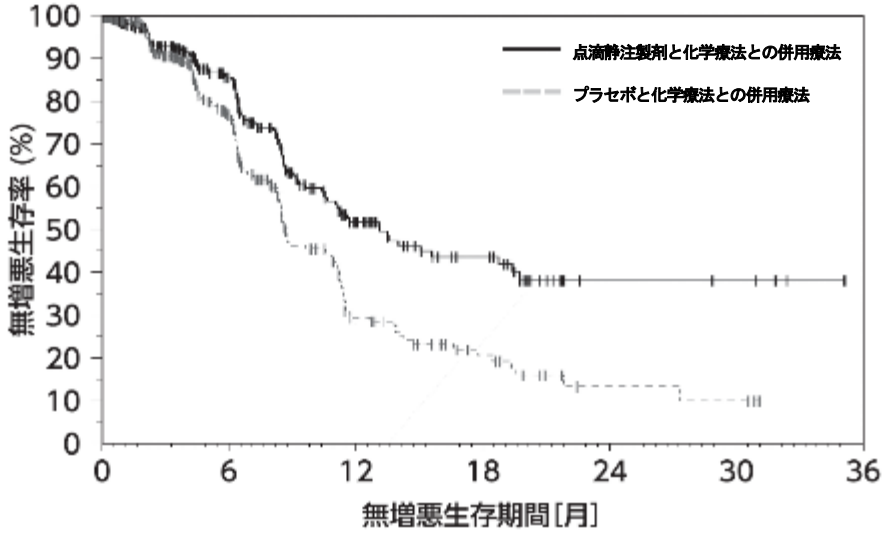
*3：点滴静注製剤 200 mg Q3W 投与（各コースの 1 日目に投与）とパクリタキセル 175 mg/m^2［過敏症反応のためパクリタキセルの継続ができない患者に対しては、ドセタキセル 75 mg/m^2（日本は 60-70 mg/m^2）又はアルブミン懸濁型パクリタキセル 175 mg/m^2 の投与が可能とされた］及びカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量の順に Q3W 投与（各コースの 1 日目に投与）を 6 コース投与し、その後、維持療法として点滴静注製剤 400 mg 6 週間間隔（以下「Q6W」という。）で投与した（試験開始時、維持療法期の点滴静注製剤は 200 mg Q3W 投与であったが、試験途中で 400 mg Q6W 投与に変更された）。

*4:プラセボ Q3W 投与（各コースの 1 日目に投与）と*3 と同一の化学療法を 6 コース投与し、その後、維持療法としてプラセボ Q6W で投与した（試験開始時、維持療法期のプラセボは Q3W 投与であったが、試験途中で Q6W 投与に変更された）。

表 2　PFS[*1] の有効性成績（NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験、MMR の状態別）

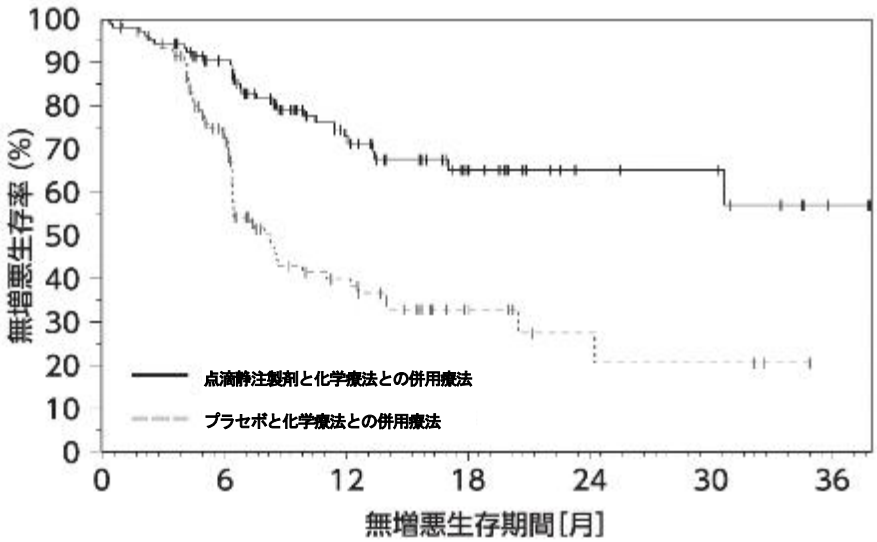
MMR の状態	投与群	例数	中央値［月］ （95% CI）	ハザード比[*4] （95% CI） P 値[*5]
pMMR[*2]	点滴静注製剤群	294	13.1 （10.6, 19.5）	0.57 （0.44, 0.74） ＜0.0001
	プラセボ群	294	8.7 （8.4, 11.0）	
dMMR[*3]	点滴静注製剤群	110	NE （30.7, NE）	0.34 （0.22, 0.53） ＜0.0001
	プラセボ群	112	8.3 （6.5, 12.3）	

CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく治験担当医師判定、*2：中間解析時のデータ：2022 年 12 月 6 日カットオフ、*3：中間解析時のデータ：2022 年 12 月 16 日カットオフ、*4：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較、*5：層別ログランク検定



at risk数							
点滴静注製剤と化学療法との併用療法	294	162	57	29	7	6	0
プラセボと化学療法との併用療法	294	144	36	15	4	3	0

図 3　PFS の Kaplan-Meier 曲線（NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験）（pMMR の患者）



at risk 数							
点滴静注製剤と化学療法との併用療法	110	85	45	24	10	9	2
プラセボと化学療法との併用療法	112	69	25	9	4	3	0

図 4　PFS の Kaplan-Meier 曲線（NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験）（dMMR の患者）

【安全性】

① 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-775／E7080-309試験）

有害事象は点滴静注製剤/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 3 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（%）											
	点滴静注製剤/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	
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	

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.23.1）	例数（%）									
	点滴静注製剤/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
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、点滴静注製剤/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。

② 国際共同第Ⅲ相試験（NRG-GY018／KEYNOTE-868試験）

有害事象は点滴静注製剤群376/382例（98.4%）、プラセボ群375/377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365/382例（95.5%）及び358/377例（95.0%）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。

有害事象、副作用、安全性検討事項の発現割合はpMMR及びdMMRの両集団を合算して算出した。

表 4　いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.26.0）	例数（%）											
	点滴静注製剤群 382 例						プラセボ群 377 例					
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	365	(95.5)	171	(44.8)	1	(0.3)	358	(95.0)	120	(31.8)	2	(0.5)
血液およびリンパ系障害												
貧血	178	(46.6)	53	(13.9)	0		162	(43.0)	29	(7.7)	0	
好中球減少症	20	(5.2)	12	(3.1)	0		19	(5.0)	8	(2.1)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	23	(6.0)	0		0		9	(2.4)	0		0	
甲状腺機能低下症	41	(10.7)	0		0		11	(2.9)	0		0	
胃腸障害												
便秘	112	(29.3)	2	(0.5)	0		90	(23.9)	1	(0.3)	0	
下痢	110	(28.8)	5	(1.3)	0		103	(27.3)	4	(1.1)	0	
悪心	146	(38.2)	4	(1.0)	0		129	(34.2)	4	(1.1)	0	
口内炎	31	(8.1)	2	(0.5)	0		15	(4.0)	0		0	
嘔吐	48	(12.6)	2	(0.5)	0		37	(9.8)	4	(1.1)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
疲労	225	(58.9)	5	(1.3)	0		197	(52.3)	7	(1.9)	0	
感染症および寄生虫症												
尿路感染	19	(5.0)	7	(1.8)	0		3	(0.8)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症												
注入に伴う反応	42	(11.0)	3	(0.8)	0		43	(11.4)	5	(1.3)	0	
臨床検査												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42	(11.0)	3	(0.8)	0		31	(8.2)	2	(0.5)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	40	(10.5)	6	(1.6)	0		18	(4.8)	0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	35	(9.2)	1	(0.3)	0		33	(8.8)	1	(0.3)	0	
血中クレアチニン増加	39	(10.2)	2	(0.5)	0		12	(3.2)	0		0	
リンパ球数減少	62	(16.2)	15	(3.9)	0		60	(15.9)	13	(3.4)	0	
好中球数減少	87	(22.8)	42	(11.0)	0		81	(21.5)	39	(10.3)	0	
血小板数減少	93	(24.3)	14	(3.7)	0		77	(20.4)	7	(1.9)	0	
体重減少	25	(6.5)	1	(0.3)	0		16	(4.2)	1	(0.3)	0	
白血球数減少	97	(25.4)	26	(6.8)	0		107	(28.4)	23	(6.1)	0	
代謝および栄養障害												
食欲減退	66	(17.3)	1	(0.3)	0		65	(17.2)	2	(0.5)	0	
高血糖	24	(6.3)	7	(1.8)	0		16	(4.2)	0		0	
低アルブミン血症	22	(5.8)	1	(0.3)	0		15	(4.0)	0		0	
低カリウム血症	31	(8.1)	3	(0.8)	0		39	(10.3)	11	(2.9)	0	
低マグネシウム血症	41	(10.7)	2	(0.5)	0		34	(9.0)	0		0	
低ナトリウム血症	32	(8.4)	4	(1.0)	0		14	(3.7)	1	(0.3)	0	
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	80	(20.9)	3	(0.8)	0		97	(25.7)	1	(0.3)	0	
骨痛	25	(6.5)	1	(0.3)	0		26	(6.9)	0		0	
筋力低下	25	(6.5)	0		0		20	(5.3)	3	(0.8)	0	
筋肉痛	61	(16.0)	2	(0.5)	0		52	(13.8)	4	(1.1)	0	
四肢痛	37	(9.7)	2	(0.5)	0		26	(6.9)	0		0	
神経系障害												
浮動性めまい	30	(7.9)	1	(0.3)	0		28	(7.4)	0		0	
味覚不全	26	(6.8)	0		0		29	(7.7)	0		0	
頭痛	32	(8.4)	1	(0.3)	0		22	(5.8)	0		0	
末梢性ニューロパチー	98	(25.7)	3	(0.8)	0		86	(22.8)	0		0	
錯感覚	27	(7.1)	1	(0.3)	0		27	(7.2)	0		0	
末梢性感覚ニューロパチー	117	(30.6)	4	(1.0)	0		113	(30.0)	2	(0.5)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害												

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.26.0）	例数（%）								
	点滴静注製剤群 382 例					プラセボ群 377 例				
	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
咳嗽	21	(5.5)	0		0	5	(1.3)	0		0
呼吸困難	34	(8.9)	2	(0.5)	0	28	(7.4)	0		0
皮膚および皮下組織障害										
脱毛症	163	(42.7)	0		0	167	(44.3)	0		0
そう痒症	47	(12.3)	1	(0.3)	0	34	(9.0)	2	(0.5)	0
発疹	44	(11.5)	3	(0.8)	0	25	(6.6)	3	(0.8)	0
斑状丘疹状皮疹	43	(11.3)	6	(1.6)	0	17	(4.5)	2	(0.5)	0

なお、点滴静注製剤群において間質性肺疾患4例（1.0%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢11例（2.9%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）98例（25.7%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎91例（23.8%）、甲状腺機能障害54例（14.1%）、下垂体機能障害2例（0.5%）、副腎機能障害3例（0.8%）、1型糖尿病1例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）4例（1.0%）、膵炎1例（0.3%）、筋炎・横紋筋融解症2例（0.5%）、重症筋無力症1例（0.3%）、脳炎・髄膜炎・脊髄炎1例（0.3%）、ぶどう膜炎2例（0.5%）、心筋炎1例（0.3%）及びinfusion reaction 52例（13.6%）が認められた。また、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血球貪食症候群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】

点滴静注製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、点滴静注製剤200 mgをQ3W、400 mgをQ6W又は10 mg/kg（体重）を2週間間隔（以下「Q2W」という。）で投与した際の点滴静注製剤の血清中濃度が検討された。その結果、点滴静注製剤400 mgをQ6Wで投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤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、点滴静注製剤400 mgをQ6Wで投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤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・用量である点滴静注製剤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点滴静注製剤400 mgをQ6Wで投与した海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-555試験）より得られた実測値に基づく薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した（下表）。加えて、複数のがん種における臨床試験成績に基づき、点滴静注製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、点滴静注製剤200 mgをQ3W又は400 mgをQ6Wで投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表5　点滴静注製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、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 子宮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、膵外分泌機能不全、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、血管炎、血球貪食症候群、結核等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 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 化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者において、本剤とパクリタキセル及びカルボプラチンとの併用投与及びその後の本剤単独投与の有効性が示されている。

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

- FIGO 分類Ⅰ期及びⅡ期の患者
- ①又は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
- 化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対する本剤とレンバチニブメシル酸塩との併用投与
- 術後補助療法

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

〔注1〕ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎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 点滴静注製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、及び NRG-GY018／KEYNOTE-868 試験では最初の 9 ヵ月は 9 週間ごと、

その後は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査等で効果の確認を行うこと。

別添５

最適使用推進ガイドライン

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・
ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

～高い腫瘍遺伝子変異量（**TMB-High**）を有する固形癌～

令和４年２月（令和８年 11 月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 本剤の特徴、作用機序 P3
3. 臨床成績 P4
4. 施設について P8
5. 投与対象となる患者 P10
6. 投与に際して留意すべき事項 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：	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：	がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
対象となる用法及び用量：	通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
対象となる医薬品：	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：	がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
対象となる用法及び用量：	通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 395 mg 及び 4,800 単位を 3 週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 1 回 790 mg 及び 9,600 単位を 6 週間間隔で皮下投与する。

2．本剤の特徴、作用機序

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）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り、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、「皮下注製剤」）（以下、両剤を「本剤」という）は同抗体とベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）を含有する配合剤である。

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。

ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）は、一時的かつ局所的にヒアルロン酸を分解するエンドグリコシダーゼである。ヒアルロン酸は皮下組織の細胞外マトリックスに存在する多糖であり、ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）の活性により皮下組織の分散性及び浸透性が増し、皮下に同時投与される薬物の送達が促進される。

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

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

3．臨床成績

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

【有効性】

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158 試験）

化学療法歴[*1]のある進行・再発の固形癌患者（がん種ごとに分けた A～L の各グループ[*2]において約 200～1,595 例）を対象に、点滴静注製剤 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。点滴静注製剤の有効性は、FoundationOne CDx により TMB スコア[*3]が 10 mutations/megabase（mut/Mb）以上と算出された場合に TMB-High と判定することとし、解析計画に従って、グループ A～J に登録された固形癌患者について解析が行われた。

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

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

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

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

表 1　有効性成績（KEYNOTE-158 試験）

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

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

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

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

表 2　がん種別の有効性成績（KEYNOTE-158 試験）

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

－：推定不可

【安全性】

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）

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

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

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

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

【用法・用量】

点滴静注製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、点滴静注製剤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。）で投与した際の点滴静注製剤の血清中濃度が検討された。その結果、点滴静注製剤400 mgをQ6Wで投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤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、点滴静注製剤400 mgをQ6Wで投与した際の点滴静注製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、点滴静注製剤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・用量である点滴静注製剤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点滴静注製剤400 mg をQ6Wで投与した海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-555試験）より得られた実測値に基づく薬物動態パラメータは、シミュレーションにより予測した薬物動態パラメータと類似した（下表）。加えて、複数のがん種における臨床試験成績に基づき、点滴静注製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、点滴静注製剤200 mgをQ3W又は400 mgをQ6Wで投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表6　点滴静注製剤の薬物動態パラメータ

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

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

‡：56 例の幾何平均値（95%信頼区間）

§：41 例の幾何平均値（95%信頼区間）

NA：該当なし

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

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

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

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

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。

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

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

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

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

- 手術の補助療法
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

〔注1〕ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

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

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

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
- 投与終了後、数週間から数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 点滴静注製剤の臨床試験において、KEYNOTE-158 試験では投与開始から 1 年間は 9 週間ごと、1 年以降は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

ﯼ ● ▬ ♪ ! ▬ fi

ᗡ ⊦ Ⱪ ⁱ ☼ ✓ Ⱪ غ ﻉ

ᗡ ⊦ Ⱪ ⁱ ☼ ✓ Ⱪ غ ﻉ ח

ʒ ! ⊄ ▪ ⁱ ﻩ ♬ ♭ ↄ ♀ ▪ ⁱ ɦ □ غ ﻉ

خ خ 11

ﻟ