

薬生薬審発 0214 第 4 号
平成 29 年 2 月 14 日

公益社団法人 日本医師会長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長



ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌及び悪性黒色腫）について

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

今般、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg 及び同 100mg）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：キイトルーダ点滴静注 20mg 及び同 100mg）について、非小細胞肺癌又は悪性黒色腫に対して使用する際の留意事項を別添 1～別添 4 のとおり都道府県、保健所設置市及び特別区の衛生主管部（局）長宛て通知しましたので、御了知いただくとともに、貴会会員への周知方よろしく申し上げます。



薬生薬審発 0214 第 1 号
平成 29 年 2 月 14 日

各

都	道	府	県		
保	健	所	設	置	市
特	別	区			

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌及び悪性黒色腫）について

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

今般、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg 及び同 100mg）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：キイトルーダ点滴静注 20mg 及び同 100mg）について、非小細胞肺癌又は悪性黒色腫に対して使用する際の留意事項を別添 1～別添 4 のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

別添 1

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

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

～非小細胞肺癌～

平成29年2月

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P10
5. 投与対象となる患者	P12
6. 投与に際して留意すべき事項	P14

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））

対象となる効能又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

対象となる用法及び用量：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。

製造販売業者：小野薬品工業株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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

PD-1 は、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群）に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている（Cancer 2010; 116: 1757-66）。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ（IFN- γ ）によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある（Sci Transl Med 2012; 28: 127ra37）。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている、等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

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

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

3. 臨床成績

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌及び非扁平上皮癌）の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

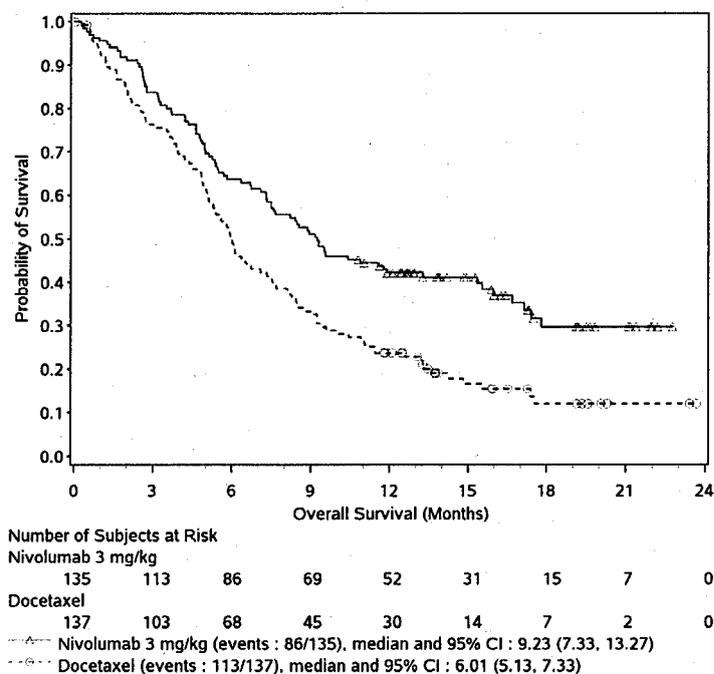
〈扁平上皮癌〉

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）35 例を対象に、本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。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 CR 又は PR）は 25.7%（95%信頼区間：14.2～42.1%）であった。なお、事前に設定した閾値は 9.0%であった。

②海外第Ⅲ相試験（CA209017 試験）（N Engl J Med 2015; 373: 123-35）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮癌患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）272 例（本剤群 135 例、ドセタキセル群 137 例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である全生存期間（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤群で 9.23 [7.33～13.27] カ月、ドセタキセル群で 6.01 [5.13～7.33] カ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.59 [96.85%信頼区間：0.43～0.81]、 $p=0.0002$ [層別 log-rank 検定]）。



OS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線（無作為化された集団）

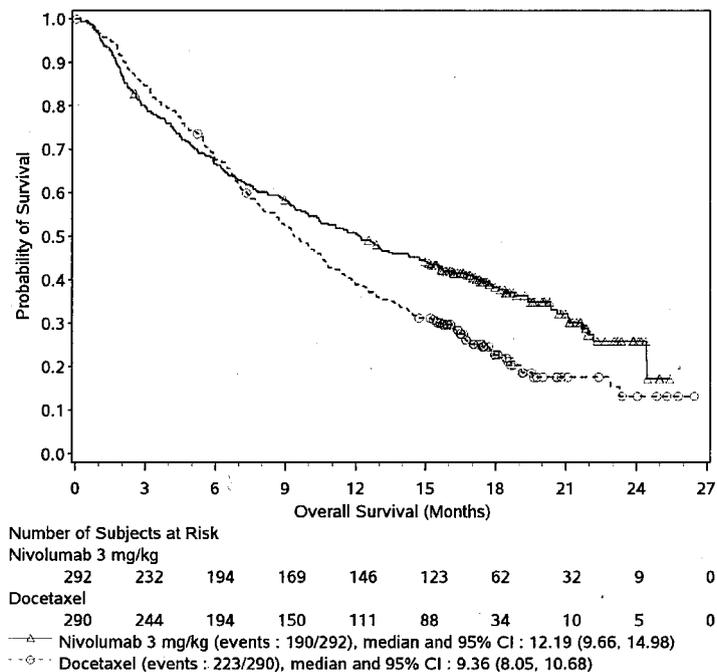
〈非扁平上皮癌〉

①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-06 試験)

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮癌患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 76 例を対象に、本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。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 CR 又は PR) は 19.7% (95%信頼区間: 12.3~30.0%) であった。なお、事前に設定した閾値は 9.0% であった。

②海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) (N Engl J Med 2015; 373: 1627-39)

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮癌患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 582 例 (本剤群 292 例、ドセタキセル群 290 例) を対象に、ドセタキセルを対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤群で 12.19 [9.66~14.98] カ月、ドセタキセル群で 9.36 [8.05~10.68] カ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.73 [95.92%信頼区間: 0.59~0.89]、 $p=0.0015$ [層別 log-rank 検定])。



OSの中間解析のKaplan-Meier曲線 (無作為化された集団)

(参考情報)

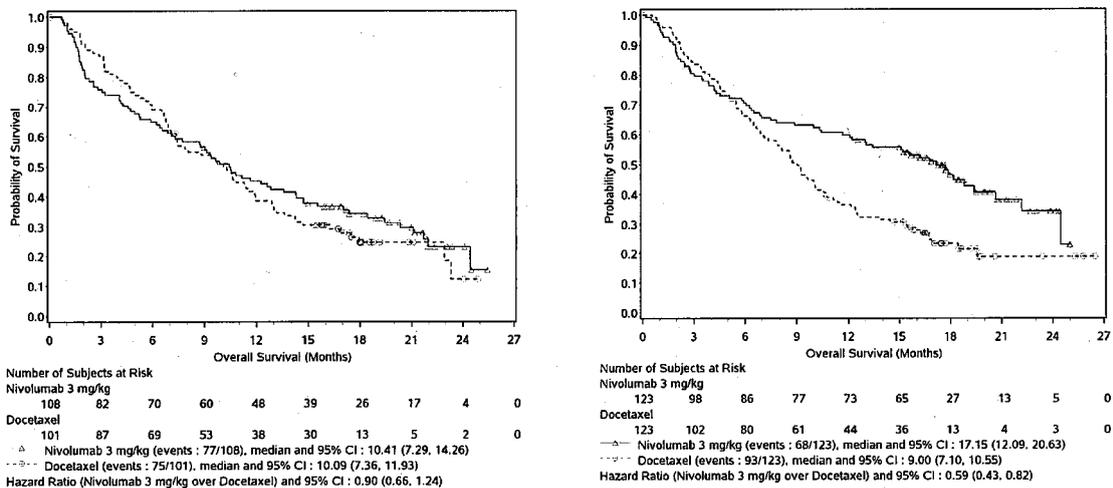
PD-L1発現状況別の有効性及び安全性

海外第Ⅲ相試験（CA209017試験及びCA209057試験）に組み入れられた患者のうち、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下「PD-L1発現率」という。）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性に関しては、扁平上皮癌では、PD-L1の発現率によらず、ドセタキセル群と比較して本剤群でOSが延長する傾向が認められた。

非扁平上皮癌では、PD-L1発現率が1%未満の場合にドセタキセル群とほぼ同様の結果であった（下図）。

なお、扁平上皮癌、非扁平上皮癌ともに、PD-L1の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。



CA209057試験のPD-L1発現率別でのOSの中間解析のKaplan-Meier曲線

(左図：PD-L1<1%の患者集団、右図：PD-L1≥1%の患者集団)

【安全性】

〈扁平上皮癌〉

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05試験）

発現率が5%以上の副作用

Grade 副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	35		35		35	
全体	24	(68.6)	2	(5.7)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	2	(5.7)				
貧血	2	(5.7)				
内分泌障害	4	(11.4)				
自己免疫性甲状腺炎	2	(5.7)				
胃腸障害	5	(14.3)				
下痢	2	(5.7)				
悪心	3	(8.6)				
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(31.4)				
倦怠感	5	(14.3)				
末梢性浮腫	2	(5.7)				
発熱	5	(14.3)				
免疫系障害	2	(5.7)				
過敏症	2	(5.7)				
臨床検査	8	(22.9)	2	(5.7)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(5.7)				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(5.7)				
リンパ球数減少	3	(8.6)	2	(5.7)		
代謝および栄養障害	7	(20.0)				
低アルブミン血症	2	(5.7)				
食欲減退	5	(14.3)				
筋骨格系および結合組織障害	2	(5.7)				
関節痛	2	(5.7)				
神経系障害	3	(8.6)				
末梢性感覚ニューロパシー	2	(5.7)				
呼吸器、胸部および縦隔障害	5	(14.3)				
肺出血	2	(5.7)				
皮膚および皮下組織障害	10	(28.6)				
ざ瘡様皮膚炎	2	(5.7)				
紅斑	2	(5.7)				
発疹	5	(14.3)				
斑状丘疹状皮疹	2	(5.7)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

GradeはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4日本語訳JCOG版に準じる。

なお、間質性肺疾患 2 例 (5.7%)、大腸炎・重度の下痢 2 例 (5.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 3 例 (8.6%)、肝機能障害は 2 例 (5.7%)、甲状腺機能障害は 3 例 (8.6%)、副腎機能障害 1 例 (2.9%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) は 1 例 (2.9%) 及び infusion reaction は 2 例 (5.7%) で認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、1 型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。

②海外第Ⅲ相試験（CA209017試験）（N Engl J Med 2015; 373: 123-35）

発現率が5%以上の副作用

Grade 副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	131		131		131	
全体	76	(58.0)	9	(6.9)	0	(0.0)
胃腸障害	24	(18.3)	1	(0.8)		
下痢	10	(7.6)				
悪心	12	(9.2)				
一般・全身障害および投与部位の状態	41	(31.3)	1	(0.8)		
無力症	13	(9.9)				
疲労	21	(16.0)	1	(0.8)		
代謝および栄養障害	18	(13.7)	1	(0.8)		
食欲減退	14	(10.7)	1	(0.8)		
筋骨格系および結合組織障害	17	(13.0)				
関節痛	7	(5.3)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

GradeはCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4に準じる。

なお、間質性肺疾患6例（4.6%）、大腸炎・重度の下痢11例（8.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）13例（9.9%）、肝機能障害は4例（3.1%）、甲状腺機能障害は5例（3.8%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）は4例（3.1%）、重症筋無力症1例（0.8%）、及びinfusion reactionは1例（0.8%）で認められた。また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、下垂体機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、膵炎、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。

〈非扁平上皮癌〉

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06試験）

発現率が5%以上の副作用

Grade 副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	76		76		76	
全体	64	(84.2)	16	(21.1)	0	(0.0)
内分泌障害	9	(11.8)				
甲状腺機能低下症	7	(9.2)				
胃腸障害	26	(34.2)	2	(2.6)		
便秘	5	(6.6)				
下痢	4	(5.3)				
悪心	8	(10.5)				
口内炎	4	(5.3)				
嘔吐	4	(5.3)				
一般・全身障害および投与部位の状態	29	(38.2)	1	(1.3)		
疲労	9	(11.8)	1	(1.3)		
倦怠感	11	(14.5)				
発熱	11	(14.5)				
臨床検査	18	(23.7)	3	(3.9)		
リンパ球数減少	6	(7.9)	2	(2.6)		
代謝および栄養障害	17	(22.4)	3	(3.9)		
低ナトリウム血症	4	(5.3)	2	(2.6)		
食欲減退	11	(14.5)	1	(1.3)		
神経系障害	10	(13.2)	1	(1.3)		
浮動性めまい	4	(5.3)	1	(1.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	(15.8)	4	(5.3)		

間質性肺疾患	4	(5.3)	2	(2.6)
皮膚および皮下組織障害	26	(34.2)	1	(1.3)
そう痒症	6	(7.9)	1	(1.3)
発疹	11	(14.5)		
斑状丘疹状皮膚	4	(5.3)		

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 17.0Jを用いて読み替えた。

GradeはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4日本語訳JCOG版に準じる。

なお、間質性肺疾患4例 (5.3%)、大腸炎・重度の下痢5例 (6.6%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 10例 (13.2%)、肝機能障害は5例 (6.6%)、甲状腺機能障害は10例 (13.2%)、副腎機能障害1例 (1.3%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) は4例 (5.3%) 及びinfusion reactionは3例 (3.9%) で認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、1型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。

②海外第Ⅲ相試験 (CA209057 試験) (N Engl J Med 2015; 373: 1627-39)

発現率が5%以上の副作用

Grade 副作用項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	287		287		287	
全体	199	(69.3)	30	(10.5)	0	(0.0)
内分泌障害	24	(8.4)				
甲状腺機能低下症	19	(6.6)				
胃腸障害	74	(25.8)	4	(1.4)		
下痢	22	(7.7)	2	(0.7)		
悪心	34	(11.8)	2	(0.7)		
嘔吐	15	(5.2)				
一般・全身障害および投与部位の状態	90	(31.4)	4	(1.4)		
無力症	29	(10.1)	1	(0.3)		
疲労	46	(16.0)	3	(1.0)		
代謝および栄養障害	43	(15.0)	2	(0.7)		
食欲減退	30	(10.5)				
筋骨格系および結合組織障害	36	(12.5)	3	(1.0)		
関節痛	16	(5.6)				
皮膚および皮下組織障害	60	(20.9)	3	(1.0)		
そう痒症	24	(8.4)				
発疹	27	(9.4)	1	(0.3)		

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた。

GradeはCTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4に準じる。

なお、間質性肺疾患 10例 (3.5%)、大腸炎・重度の下痢 22例 (7.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 26例 (9.1%)、肝機能障害は 15例 (5.2%)、甲状腺機能障害は 27例 (9.4%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) は 7例 (2.4%)、脳炎・髄膜炎 1例 (0.3%) 及びinfusion reactionは 8例 (2.8%) で認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 28 年 10 月 1 日時点：427 施設）
- (2) 特定機能病院（平成 28 年 9 月 1 日時点：84 施設）
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 27 年 7 月 1 日時点：2538 施設）
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 27 年 7 月 1 日時点：1284 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

<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、溶血性貧血等）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

【安全性】

- 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
 - ECOG Performance Status 3-4^(注1)の患者

【有効性】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。
 - プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮癌患者
 - プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB 期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮癌患者なお、非扁平上皮癌でEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子陽性患者においては、原則としてEGFRチロキシンキナーゼ阻害剤又はALKチロキシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者。
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - 化学療法未治療の患者。
 - 術後補助化学療法。
 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用。

(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。

- ③ 肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）において、ECOG Performance Status 0～1^(注1)で75歳以上、又はECOG Performance Status 2^(注1)の患者では、第3世代抗癌剤（ドセタキセル等）の単剤投与が推奨されており、プラチナ製剤の使用推奨度は低いため使用されないケースがある。この場合、プラチナ製剤の前治療がなくとも第3世代抗癌剤単剤での治療歴を有する患者においては、本剤の投与を考慮できる。
- ④ 本剤は海外第Ⅲ相試験において、扁平上皮癌及び非扁平上皮癌のいずれの患者においてもドセタキセル群に対して優越性が検証されている。ただし、非扁平上皮癌の患者では、PD-L1発現率により有効性の傾向が異なることが示唆される結果が得られていることから、非扁平上皮癌の患者においてはPD-L1発現率も確認した上で本剤の投与可否の判断をすることが望ましい。
- PD-L1発現率が1%未満であることが確認された非扁平上皮癌患者においては、原則、ドセタキセル等の本剤以外の抗悪性腫瘍剤の投与を優先する。^(注2)
 - ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のコンパニオン診断薬（販売名：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」）によりPD-L1発現率を確認した非扁平上皮癌の患者であって、本剤の診断薬（販売名：PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 「ダコ」）による再検査が困難な場合には、以下の文献等を参考に本剤の投与の可否を検討できる。

文献等)

- Andreas H Scheel1 et al. : Mod Pathol. 2016; 29: 1165-72
- Fred R. Hirsch et al. : J Thorac. Oncol. 2016; 10.1016/j.jtho.2016.11.2228
- Marianne J. Ratcliffe et al. : Poster presented at the American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2016; New Orleans, LA, USA; April 16-20, 2016

^(注2) ただし、他の抗悪性腫瘍剤の投与について、禁忌、慎重投与に該当することの他、臨床問題となる副作用の発現のおそれがある等、医学薬学上不適当と判断された患者（別紙参照）についてはその限りではない。

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 非扁平上皮癌においては、PD-L1 発現率も確認した上で本剤の投与可否を判断することが望ましいが、PD-L1 発現率が確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。
- ④ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2 回目以降の本剤投与時に infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
 - 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮する。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意する。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から 9 週目、それ以降は、投与開始から 1 年間は 3 回投与終了ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

禁忌、慎重投与、臨床上問題となる副作用の参考事例

<ドセタキセルが禁忌となる患者>

重篤な骨髄抑制のある患者
感染症を合併している患者
発熱を有し感染症の疑われる患者
使用薬剤に過敏症の既往歴のある患者
妊婦又は妊娠している可能性のある患者

<ドセタキセルが慎重投与となる患者>

骨髄抑制のある患者
間質性肺炎又は肺線維症のある患者
肝障害のある患者
腎障害のある患者
浮腫のある患者
妊娠する可能性のある患者

<ドセタキセルの重大な副作用>

骨髄抑制
ショック症状・アナフィラキシー
黄疸、肝不全、肝機能障害
急性腎不全
間質性肺炎、肺線維症
心不全
播種性血管内凝固症候群 (DIC)
腸管穿孔、胃腸出血、虚血性大腸炎、大腸炎
イレウス
急性呼吸促迫症候群
急性膵炎
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、多形紅斑
心タンポナーデ、肺水腫、浮腫・体液貯留
心筋梗塞、静脈血栓塞栓症
感染症
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)
重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall 現象

別添 2

最適使用推進ガイドライン

ニボルマブ（遺伝子組換え）

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

～悪性黒色腫～

平成 29 年 2 月

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品： オプジーボ点滴静注 20 mg、オプジーボ点滴静注 100 mg（一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え））

対象となる効能又は効果： 根治切除不能な悪性黒色腫

対象となる用法及び用量： <化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合>
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。
<化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合>
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回 3mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。

製造販売業者：小野薬品工業株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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

PD-1 は、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞) 及び骨髄系細胞に発現する CD28 ファミリー (T 細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群) に属する受容体である。PD-1 は抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (PD-L1 及び PD-L2) と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している。PD-1 リガンドは抗原提示細胞以外にヒトの様々な腫瘍組織に発現しており、悪性黒色腫患者から切除した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に負の相関関係があることが報告されている (Cancer 2010; 116: 1757-66)。また、悪性黒色腫患者では組織浸潤 T 細胞が産生するインターフェロンガンマ (IFN- γ) によって PD-L1 の発現が誘導され、転移した腫瘍組織における PD-L1 の発現と術後の生存期間との間に正の相関関係があるとの報告もある (Sci Transl Med 2012; 28: 127ra37)。さらに、PD-L1 を強制発現させたがん細胞は、抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の細胞傷害活性を減弱させるが、抗 PD-L1 抗体で PD-1 と PD-L1 との結合を阻害するとその細胞傷害活性が回復することが示されている、等のことから PD-1/PD-1 リガンド経路は、がん細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、薬理試験の結果から PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている。

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

3. 臨床成績

根治切除不能な悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02 試験）

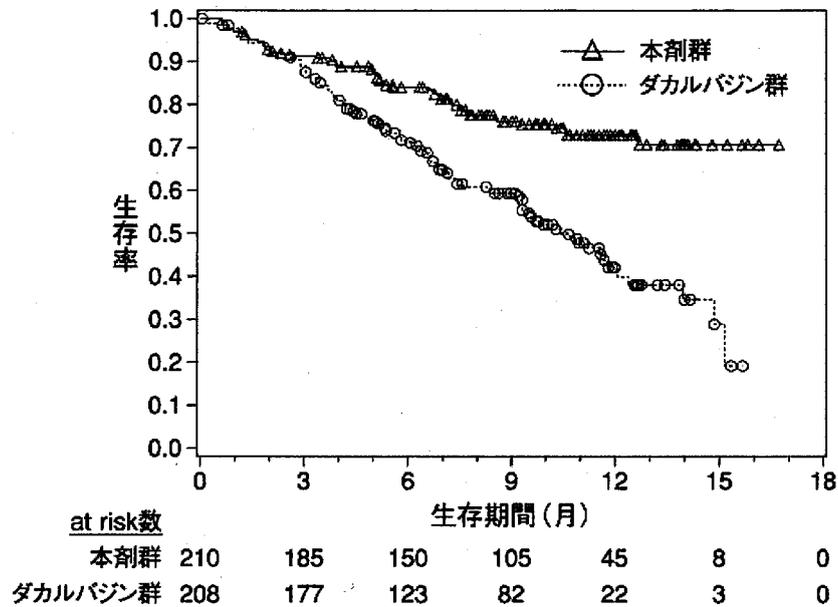
ダカルバジン（以下、「DTIC」）による化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）35 例を対象に、本剤 2 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR）は 22.9%（90%信頼区間：13.4～36.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は 12.5%であった。

②国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08 試験）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）24 例を対象に、本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。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 CR 又は PR）は 29.2%（90%信頼区間：16.7～45.9%）であった。なお、事前に設定した閾値は 6.0%であった。

③海外第Ⅲ相試験（CA209066 試験）¹⁾

v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1（以下、「BRAF」） V600 変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者（ECOG Performance Status 0 及び 1）418 例（本剤群 210 例、DTIC 群 208 例）を対象に、DTIC を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤群は NE [NE～NE] カ月、DTIC 群で 10.84 [9.33～12.09] カ月であり、本剤は DTIC に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.42 [99.79%信頼区間：0.25～0.73]、 $p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]）。



OS の Kaplan-Meier 曲線

④海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験) ²⁾

イピリムマブ (遺伝子組換え) 又は BRAF 阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者 (ECOG Performance Status 0 及び 1) 405 例 (本剤群 272 例、化学療法 (DTIC 又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用) 群 133 例) を対象に、化学療法を対照として本剤 3 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。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 CR 又は PR) は、本剤が投与された最初の 120 例が解析対象集団とされ、本剤群で 31.7% (95%信頼区間: 23.5~40.8%) であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) について 182 例のイベント (死亡) 数にて中間解析を行った結果、本剤群は 15.47 [12.39~NE] カ月、化学療法群で 13.67 [11.50~NE] カ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった (ハザード比 0.93 [95%信頼区間: 0.68~1.26]、 $p=0.6299$ [層別 log-rank 検定])。

【安全性】

①国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 30/35 例 (85.7%) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

発現率が5%以上の副作用

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	30 (85.7)	9 (25.7)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	5 (14.3)	0
胃腸障害		
下痢	4 (11.4)	1 (2.9)
悪心	2 (5.7)	1 (2.9)
口内炎	2 (5.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	5 (14.3)	0
倦怠感	2 (5.7)	0
発熱	3 (8.6)	0
肝胆道系障害		
肝障害	2 (5.7)	2 (5.7)
臨床検査		
ALT 増加	4 (11.4)	1 (2.9)
AST 増加	5 (14.3)	2 (5.7)
血中アルブミン減少	2 (5.7)	0
血中 CK 増加	5 (14.3)	3 (8.6)
血中クレアチニン増加	2 (5.7)	0
血中ブドウ糖増加	2 (5.7)	0
血中 LDH 増加	5 (14.3)	1 (2.9)
血中 TSH 減少	3 (8.6)	0
血中 TSH 増加	7 (20.0)	0
CRP 増加	5 (14.3)	1 (2.9)
好酸球数増加	4 (11.4)	0
γ-GTP 増加	4 (11.4)	4 (11.4)
尿中ブドウ糖陽性	2 (5.7)	0
ヘモグロビン減少	3 (8.6)	1 (2.9)
リンパ球数減少	5 (14.3)	1 (2.9)
好中球数減少	2 (5.7)	1 (2.9)
酸素飽和度低下	2 (5.7)	0
血小板数減少	2 (5.7)	1 (2.9)
赤血球数減少	2 (5.7)	1 (2.9)
白血球数減少	6 (17.1)	0
遊離 T3 増加	2 (5.7)	0
遊離 T3 減少	8 (22.9)	0
遊離 T4 減少	6 (17.1)	0
遊離 T4 増加	2 (5.7)	0
リウマチ因子増加	3 (8.6)	0
血中 ALP 増加	5 (14.3)	1 (2.9)
抗甲状腺抗体陽性	3 (8.6)	0
細胞マーカー増加	2 (5.7)	0
抗核抗体増加	2 (5.7)	0
サーファクタントプロテイン増加	4 (11.4)	0
血中 CK 減少	2 (5.7)	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋痙縮	2 (5.7)	0
神経系障害		
味覚障害	2 (5.7)	0
末梢性ニューロパチー	2 (5.7)	0
皮膚および皮下組織障害		
白斑	6 (17.1)	0
そう痒症	11 (31.4)	0
発疹	2 (5.7)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (5.7)	0
脂漏性皮膚炎	2 (5.7)	0
皮膚色素減少	4 (11.4)	0

なお、間質性肺疾患 1 例 (2.9%)、大腸炎・重度の下痢 1 例 (2.9%)、神経障害 4 例 (11.4%)、肝機能障害 5 例 (14.3%)、腎機能障害 2 例 (5.7%)、甲状腺機能障害 8 例 (22.9%)、副腎障害 1 例 (2.9%)、重度の皮膚障害 1 例 (2.9%) 及びぶどう膜炎 1 例 (2.9%) で認められた。また、下垂体機能障害、infusion reaction、1 型糖尿病、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

②国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08 試験)

有害事象は 22/24 例 (91.7%) 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 18/24 例 (75.0%) 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。

発現率が 5%以上の副作用		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.18.0)	例数 (%) 24 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	18 (75.0)	2 (8.3)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	6 (25.0)	0
胃腸障害		
悪心	2 (8.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	4 (16.7)	0
臨床検査		
体重減少	2 (8.3)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	2 (8.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
発声障害	2 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害		
白斑	5 (20.8)	0
そう痒症	5 (20.8)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (8.3)	0

なお、大腸炎・重度の下痢 2 例 (8.3%)、肝機能障害 1 例 (4.2%)、下垂体機能障害 1 例 (4.2%) 及び甲状腺機能障害 7 例 (29.2%) で認められた。また、間質性肺疾患、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、infusion reaction、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、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

③海外第Ⅲ相試験 (CA209066 試験)¹⁾

有害事象は本薬群 192/206 例 (93.2%)、DTIC 群 194/205 例 (94.6%) 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本薬群 153/206 例 (74.3%)、DTIC 群 155/205 例 (75.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が5%以上の副作用

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%)			
	本薬群 206 例		DTIC 群 205 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	153 (74.3)	24 (11.7)	155 (75.6)	36 (17.6)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	0	0	23 (11.2)	9 (4.4)
血小板減少症	0	0	21 (10.2)	10 (4.9)
胃腸障害				
便秘	22 (10.7)	0	25 (12.2)	0
下痢	33 (16.0)	2 (1.0)	32 (15.6)	1 (0.5)
悪心	34 (16.5)	0	85 (41.5)	0
嘔吐	13 (6.3)	1 (0.5)	43 (21.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	21 (10.2)	0	25 (12.2)	1 (0.5)
疲労	41 (19.9)	0	30 (14.6)	2 (1.0)
発熱	15 (7.3)	0	10 (4.9)	1 (0.5)
代謝および栄養障害				
食欲減退	11 (5.3)	0	19 (9.3)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	12 (5.8)	0	3 (1.5)	0
神経系障害				
頭痛	9 (4.4)	0	14 (6.8)	0
皮膚および皮下組織障害				
紅斑	13 (6.3)	0	4 (2.0)	0
光線過敏性反応	3 (1.5)	0	11 (5.4)	0
そう痒症	35 (17.0)	1 (0.5)	11 (5.4)	0
発疹	31 (15.0)	1 (0.5)	6 (2.9)	0
尋常性白斑	22 (10.7)	0	1 (0.5)	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 3 例 (1.5%)、大腸炎・重度の下痢 6 例 (2.9%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 28 例 (13.6%)、肝機能障害 7 例 (3.4%)、腎機能障害 4 例 (1.9%)、下垂体機能障害 4 例 (1.9%)、甲状腺機能障害 13 例 (6.3%)、infusion reaction 15 例 (7.3%)、1 型糖尿病 1 例 (0.5%)、重度の皮膚障害 3 例 (1.5%) 及びぶどう膜炎 1 例 (0.5%) で認められた。また、副腎障害、膵炎、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

④海外第Ⅲ相試験 (CA209037 試験)²⁾

有害事象は本薬群 265/268 例 (98.9%)、化学療法群 98/102 例 (96.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 199/268 例 (74.3%)、化学療法群 85/102 例 (83.3%) 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。

いずれかの群で発現率が5%以上の副作用

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	本薬群 268 例		化学療法群 102 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	199 (74.3)	33 (12.3)	85 (83.3)	35 (34.3)
血液およびリンパ系障害				
貧血	18 (6.7)	3 (1.1)	24 (23.5)	5 (4.9)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	本薬群 268 例		化学療法群 102 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
白血球減少症	1 (0.4)	0	8 (7.8)	2 (2.0)
好中球減少症	0	0	20 (19.6)	16 (15.7)
血小板減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	12 (11.8)	6 (5.9)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	18 (6.7)	0	0	0
胃腸障害				
便秘	11 (4.1)	0	15 (14.7)	1 (1.0)
下痢	42 (15.7)	1 (0.4)	16 (15.7)	2 (2.0)
悪心	33 (12.3)	0	39 (38.2)	2 (2.0)
嘔吐	12 (4.5)	1 (0.4)	21 (20.6)	3 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	14 (5.2)	0	7 (6.9)	0
疲労	82 (30.6)	3 (1.1)	41 (40.2)	4 (3.9)
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	4 (1.5)	1 (0.4)	9 (8.8)	0
臨床検査				
ALT 増加	14 (5.2)	3 (1.1)	1 (1.0)	0
AST 増加	15 (5.6)	2 (0.7)	2 (2.0)	0
好中球数減少	0	0	7 (6.9)	3 (2.9)
血小板数減少	1 (0.4)	0	8 (7.8)	3 (2.9)
白血球数減少	3 (1.1)	0	8 (7.8)	2 (2.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	18 (6.7)	0	17 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	15 (5.6)	0	13 (12.7)	1 (1.0)
筋肉痛	11 (4.1)	0	8 (7.8)	0
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	0	10 (9.8)	1 (1.0)
錯感覚	3 (1.1)	0	10 (9.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	13 (4.9)	0	8 (7.8)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	2 (0.7)	0	28 (27.5)	0
そう痒症	51 (19.0)	0	2 (2.0)	0
発疹	34 (12.7)	1 (0.4)	5 (4.9)	0
斑状丘疹状皮疹	16 (6.0)	0	2 (2.0)	0
尋常性白斑	24 (9.0)	0	0	0

なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例 (3.0%)、大腸炎・重度の下痢 4 例 (1.5%)、神経障害 33 例 (12.3%)、肝機能障害 22 例 (8.2%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 5 例 (1.9%)、甲状腺機能障害 23 例 (8.6%)、副腎障害 1 例 (0.4%)、infusion reaction 10 例 (3.7%)、重度の皮膚障害 1 例 (0.4%)、膵炎 2 例 (0.7%) 及びぶどう膜炎 3 例 (1.1%) で認められた。また、下垂体機能障害、1 型糖尿病、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、筋炎、肝炎、横紋筋融解症及び免疫性血小板減少性紫斑病は認められなかった。

- 1) Robert C. et al. : N.Engl.J.Med., 372 : 320, 2015 (CA209066 試験)
- 2) Weber J.S. et al. : Lancet Oncol., 16 : 375, 2015 (CA209037 試験)

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 28 年 10 月 1 日時点：427 施設）
- (2) 特定機能病院（平成 28 年 9 月 1 日時点：84 施設）
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 27 年 7 月 1 日時点：2538 施設）
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 27 年 7 月 1 日時点：1284 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

<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 5 年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。

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 副作用の対応について

③-1 副作用発現時の対応体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、重度の下痢、1 型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害（腎不全・尿細管間質性腎炎を含む）、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、溶血性貧血等）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

【安全性】

- 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
 - ECOG Performance Status 3-4^(注1)の患者

【有効性】

- ① 化学療法歴のない患者及び化学療法歴のある患者において本剤の有効性が示されている。
- 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 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- 術後補助化学療法。
 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用。

(注1) ECOGのPerformance Status (PS)

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

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - 本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2 回目以降の本剤投与時に infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定する等、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。
 - 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 3 ヶ月以内、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。

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）

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

～非小細胞肺癌～

平成 29 年 2 月

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P9
5. 投与対象となる患者	P11
6. 投与に際して留意すべき事項	P13

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 20 mg、キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムブロリズマブ (遺伝子組換え))

対象となる効能又は効果：PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

対象となる用法及び用量：通常、成人には、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

製造販売業者：MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

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

3. 臨床成績

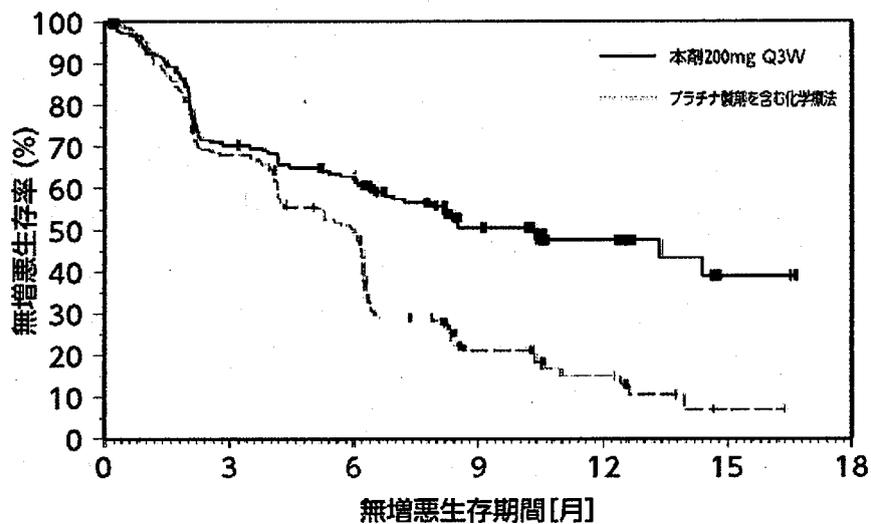
PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024 試験)

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

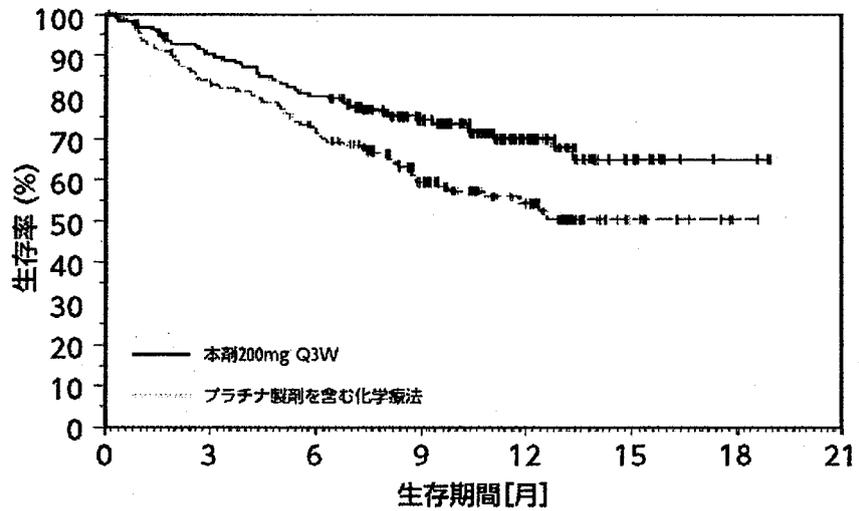
*: コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」を用いて検査された。



at risk数

	0	3	6	9	12	15	18
本剤200mg Q3W	154	104	89	44	22	3	1
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1	0

中央判定によるPFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (PD-L1陽性 ($\geq 50\%$) の患者集団)



at risk数

	0	3	6	9	12	15	18	21
本剤200mg Q3W	154	136	121	82	39	11	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7	1	0

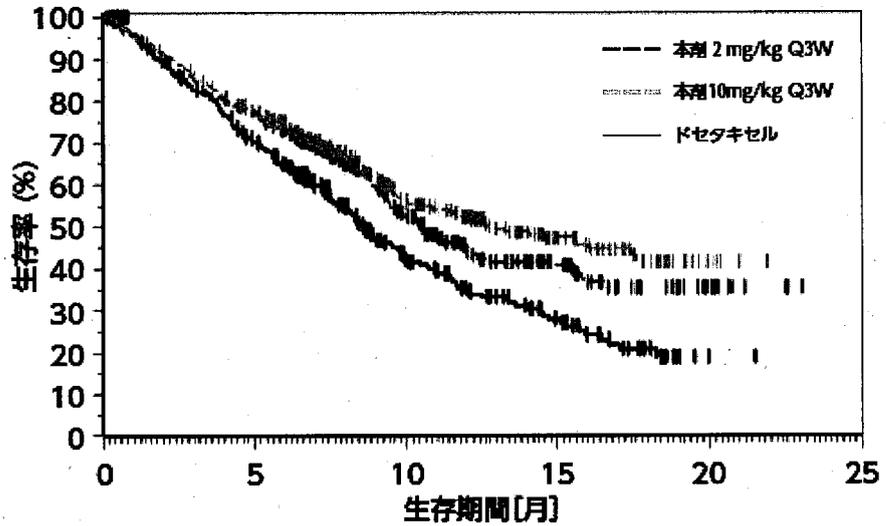
OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (PD-L1陽性 (≥50%) の患者集団)

②国際共同第II/III相試験 (KEYNOTE-010 試験)

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

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

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



at risk数	生存期間[月]					
	0	5	10	15	20	25
本剤 2 mg/kg Q3W	344	259	115	49	12	0
本剤 10 mg/kg Q3W	346	255	124	56	6	0
ドセタキセル	343	212	79	33	1	0

OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (PD-L1陽性 (≥1%)の患者集団)

【安全性】

①国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024 試験)

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

いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (安全性解析対象集団)

SOC PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)							
	本剤群 154例				SOC 群 150例			
	全 Grade		Grade 3以上		全 Grade		Grade 3以上	
全副作用	113	(73.4)	41	(26.6)	135	(90.0)	80	(53.3)
血液およびリンパ系障害								
貧血	8	(5.2)	3	(1.9)	66	(44.0)	29	(19.3)
白血球減少症	1	(0.6)	0		8	(5.3)	2	(1.3)
好中球減少症	1	(0.6)	0		34	(22.7)	20	(13.3)
血小板減少症	0		0		17	(11.3)	8	(5.3)
内分泌障害								
甲状腺機能亢進症	11	(7.1)	0		0		0	
甲状腺機能低下症	12	(7.8)	0		1	(0.7)	0	
胃腸障害								
便秘	6	(3.9)	0		17	(11.3)	0	
下痢	22	(14.3)	6	(3.9)	20	(13.3)	2	(1.3)
悪心	15	(9.7)	0		65	(43.3)	3	(2.0)
口内炎	4	(2.6)	0		18	(12.0)	2	(1.3)

嘔吐	4	(2.6)	1	(0.6)	30	(20.0)	1	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態								
無力症	5	(3.2)	1	(0.6)	11	(7.3)	2	(1.3)
疲労	16	(10.4)	2	(1.3)	43	(28.7)	5	(3.3)
倦怠感	1	(0.6)	0		9	(6.0)	0	
発熱	16	(10.4)	0		8	(5.3)	0	
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	(6.5)	0		7	(4.7)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(5.2)	2	(1.3)	5	(3.3)	0	
血中クレアチニン増加	3	(1.9)	0		15	(10.0)	1	(0.7)
好中球数減少	0		0		20	(13.3)	6	(4.0)
血小板数減少	0		0		18	(12.0)	9	(6.0)
白血球数減少	1	(0.6)	0		16	(10.7)	3	(2.0)
代謝および栄養障害								
食欲減退	14	(9.1)	0		39	(26.0)	4	(2.7)
低マグネシウム血症	1	(0.6)	0		9	(6.0)	0	
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	13	(8.4)	0		4	(2.7)	0	
神経系障害								
味覚異常	1	(0.6)	0		15	(10.0)	0	
末梢性ニューロパチー	2	(1.3)	0		9	(6.0)	1	(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
肺臓炎	8	(5.2)	4	(2.6)	1	(0.7)	1	(0.7)
皮膚および皮下組織障害								
脱毛症	0		0		12	(8.0)	0	
皮膚乾燥	8	(5.2)	0		1	(0.7)	0	
そう痒症	12	(7.8)	0		3	(2.0)	0	
発疹	11	(7.1)	1	(0.6)	3	(2.0)	0	

なお、本剤群で間質性肺疾患は 9 例 (5.8%)、大腸炎・重度の下痢は 8 例 (5.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) は 2 例 (1.3%)、肝機能障害は 22 例 (14.3%)、甲状腺機能障害は 21 例 (13.6%)、下垂体機能障害は 1 例 (0.6%)、1 型糖尿病は 1 例 (0.6%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) は 1 例 (0.6%)、膵炎は 1 例 (0.6%)、筋炎・横紋筋融解症は 1 例 (0.6%) 及び infusion reaction は 5 例 (3.2%) で認められた。また、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、副腎機能障害、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。

②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KEYNOTE-010 試験)

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

いずれかの群で発現率が5%以上の副作用 (安全性解析対象集団)

SOC PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)					
	2 mg/kg Q3W 群 339例		10 mg/kg Q3W 群 343例		DOC 群 309例	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
全副作用	215 (63.4)	43 (12.7)	226 (65.9)	55 (16.0)	251 (81.2)	109 (35.3)
血液およびリンパ系障害						
貧血	10 (2.9)	3 (0.9)	14 (4.1)	1 (0.3)	40 (12.9)	5 (1.6)
好中球減少症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	44 (14.2)	38 (12.3)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	25 (7.4)	0	23 (6.7)	0	1 (0.3)	0
胃腸障害						
下痢	24 (7.1)	2 (0.6)	22 (6.4)	0	56 (18.1)	7 (2.3)
悪心	37 (10.9)	1 (0.3)	31 (9.0)	2 (0.6)	45 (14.6)	1 (0.3)
口内炎	13 (3.8)	0	7 (2.0)	1 (0.3)	43 (13.9)	3 (1.0)
嘔吐	12 (3.5)	0	13 (3.8)	1 (0.3)	24 (7.8)	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	20 (5.9)	1 (0.3)	19 (5.5)	2 (0.6)	35 (11.3)	6 (1.9)
疲労	46 (13.6)	4 (1.2)	49 (14.3)	6 (1.7)	76 (24.6)	11 (3.6)
末梢性浮腫	5 (1.5)	0	4 (1.2)	0	21 (6.8)	0
発熱	10 (2.9)	1 (0.3)	14 (4.1)	0	17 (5.5)	1 (0.3)
臨床検査						
好中球数減少	0	0	2 (0.6)	0	24 (7.8)	19 (6.1)
白血球数減少	0	0	3 (0.9)	0	16 (5.2)	10 (3.2)
代謝および栄養障害						
食欲減退	46 (13.6)	3 (0.9)	33 (9.6)	1 (0.3)	49 (15.9)	3 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	13 (3.8)	0	19 (5.5)	2 (0.6)	18 (5.8)	0
筋肉痛	9 (2.7)	0	10 (2.9)	0	29 (9.4)	0
神経系障害						
味覚異常	4 (1.2)	0	7 (2.0)	0	16 (5.2)	0
末梢性ニューロパチー	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	28 (9.1)	1 (0.3)
錯感覚	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	17 (5.5)	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	3 (0.9)	0	2 (0.6)	0	101 (32.7)	2 (0.6)
そう痒症	25 (7.4)	0	32 (9.3)	0	5 (1.6)	1 (0.3)
発疹	29 (8.6)	1 (0.3)	44 (12.8)	1 (0.3)	14 (4.5)	0

なお、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群でそれぞれ、間質性肺疾患は15例(4.4%)及び14例(4.1%)、大腸炎・重度の下痢は5例(1.5%)及び2例(0.6%)、重度の皮膚障害(皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)は1例(0.3%)及び1例(0.3%)、神経障害(ギラン・バレー症候群等)は2例(0.6%)及び3例(0.9%)、肝機能障害は23例(6.8%)及び22例(6.4%)、甲状腺機能障害は32例(9.4%)及び35例(10.2%)、下垂体機能障害は1例(0.3%)及び1例(0.3%)、副腎機能障害は2例(0.6%)及び1例(0.3%)、1型糖尿病は1例(0.3%)及び2例(0.6%)、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)は4例(1.2%)及び0例、膵炎は1例(0.3%)及び0例、筋炎・横紋筋融解症は1例(0.3%)及び0例、infusion reactionは2例(0.6%)及び6例(1.7%)で認められた。また、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 28 年 10 月 1 日時点：427 施設）
- (2) 特定機能病院（平成 28 年 9 月 1 日時点：84 施設）
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 27 年 7 月 1 日時点：2538 施設）
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 27 年 7 月 1 日時点：1284 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

<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎等）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

【安全性】

- 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
 - 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
- 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
 - ECOG Performance Status 3-4 ^(注1) の患者

【有効性】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が検証されている。
- 化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性 (TPS \geq 50%) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者
 - プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する PD-L1 陽性 (TPS \geq 1%) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (なお、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、それぞれ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤又は ALK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する患者)
- なお、TPSはペムプロリズマブ (遺伝子組換え) のコンパニオン診断薬 (販売名: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」) を用いて測定すること。
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
- 術後補助化学療法。
 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用。

(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。

- ③ 肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会編）において、ECOG Performance Status 0～1^(注1) で75歳以上、又はECOG Performance Status 2^(注1) の患者では、第3世代抗癌剤（ドセタキセル等）の単剤投与が推奨されており、プラチナ製剤の使用推奨度は低いため使用されないケースがある。化学療法歴を有する患者に使用する場合、プラチナ製剤の前治療がなくとも第3世代抗癌剤単剤での治療歴を有する患者においては、本剤の投与を考慮できる。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
 - 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
 - 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 9 週目、それ以降は、投与開始から 1 年間は 3 回投与終了ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

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）

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

～悪性黒色腫～

平成 29 年 2 月

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 20 mg、キイトルーダ点滴静注 100 mg (一般名：ペムブロリズマブ (遺伝子組換え))

対象となる効能又は効果：根治切除不能な悪性黒色腫

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 2mg/kg (体重) を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

製造販売業者：MSD株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

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

3. 臨床成績

根治切除不能な悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

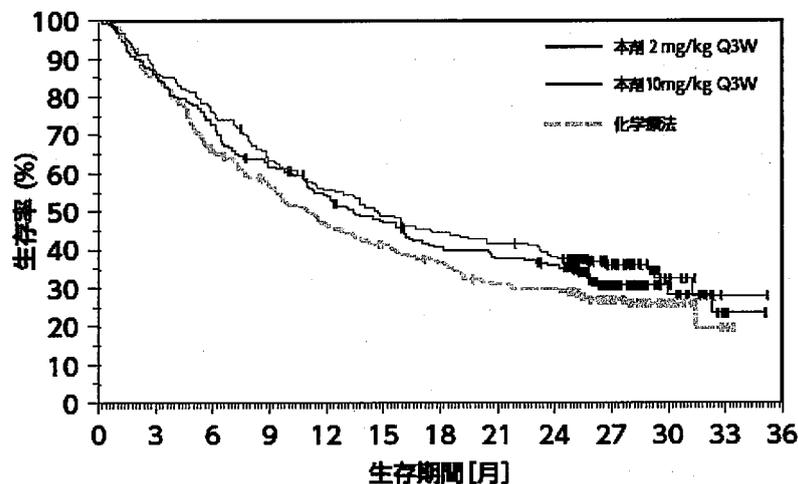
【有効性】

①国内第I b相試験 (KEYNOTE-041 試験)

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

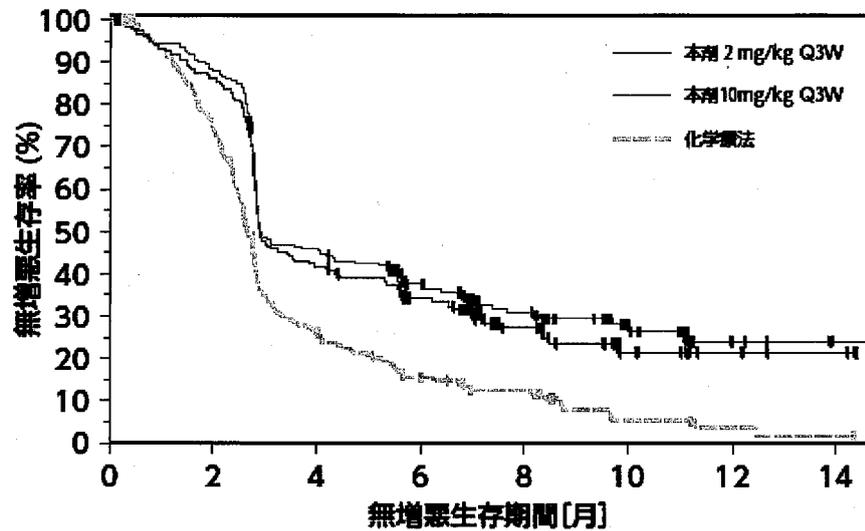
②海外第II相試験 (KEYNOTE-002 試験)

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薬の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ、本剤は化学療法と比較して、PFSを有意に延長した。



at risk数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
本剤 2 mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0						
本剤 10 mg/kg Q3W	181	138	99	79	67	12	0						
化学療法	179	115	80	60	48	9	0						

OSのKaplan-Meier曲線

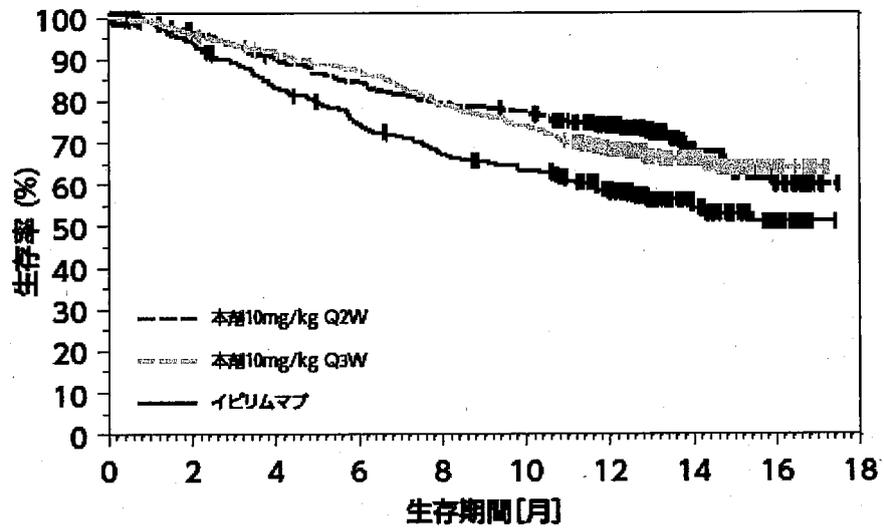


at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14
本剤 2 mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2
本剤 10 mg/kg Q3W	181	158	82	55	39	15	5	1
化学療法	179	128	43	22	15	4	2	1

PFS の Kaplan-Meier 曲線

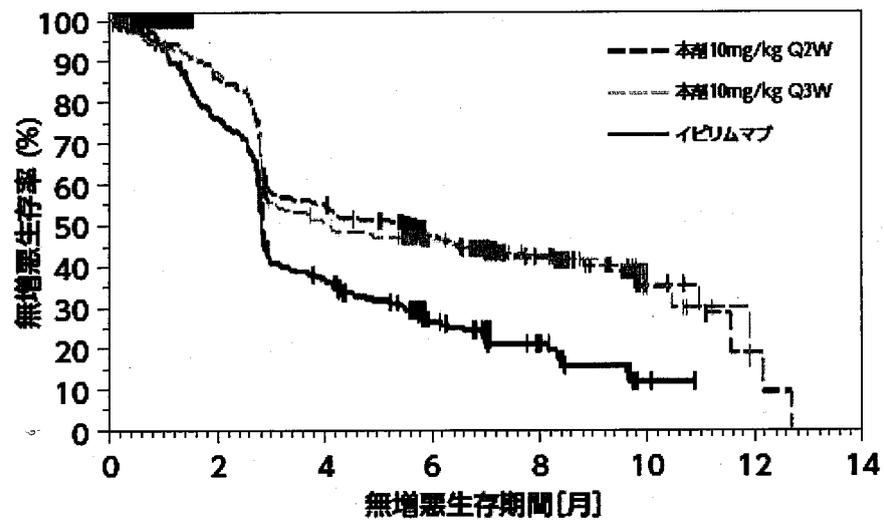
③海外第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-006 試験)

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



at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
本剤10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
本剤10mg/kg Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
イピリウムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

OS の Kaplan-Meier 曲線



at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14
本剤10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
本剤10mg/kg Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
イピリウムマブ	278	186	88	42	18	2	0	0

PFS の Kaplan-Meier 曲線

【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 発現率が5%以上の副作用 (安全性解析対象集団)

SOC PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)			
	2 mg/kg Q3W群 42例			
	全Grades		Grades 3 以上	
全副作用	34	(81.0)	8	(19.0)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	4	(9.5)	0	(0.0)
胃腸障害				
下痢	3	(7.1)	0	(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	(0.0)
臨床検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(7.1)	0	(0.0)
好酸球数増加	3	(7.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	6	(14.3)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	6	(14.3)	0	(0.0)
尋常性白斑	3	(7.1)	0	(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%) で認められた。また、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、副腎障害、1 型糖尿病、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎及び心筋炎は認められなかった。

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 いずれかの群で発現率が5%以上の副作用（安全性解析対象集団）

SOC PT (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Grades	Grades 3以上	全Grades	Grades 3以上	全Grades	Grades 3以上				
全副作用	121 (68.0)	20 (11.2)	133 (74.3)	25 (14.0)	138 (80.7)	45 (26.3)				
血液およびリンパ系障害										
貧血	5 (2.8)	1 (0.6)	7 (3.9)	0 (0.0)	35 (20.5)	9 (5.3)				
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (8.2)	6 (3.5)				
好中球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	14 (8.2)	6 (3.5)				
血小板減少症	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	16 (9.4)	4 (2.3)				
内分泌障害										
甲状腺機能低下症	9 (5.1)	0 (0.0)	13 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)				
胃腸障害										
便秘	5 (2.8)	0 (0.0)	9 (5.0)	0 (0.0)	14 (8.2)	0 (0.0)				
下痢	15 (8.4)	0 (0.0)	19 (10.6)	2 (1.1)	14 (8.2)	3 (1.8)				
悪心	8 (4.5)	0 (0.0)	16 (8.9)	1 (0.6)	56 (32.7)	4 (2.3)				
嘔吐	2 (1.1)	1 (0.6)	10 (5.6)	1 (0.6)	26 (15.2)	4 (2.3)				
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)	8 (4.5)	1 (0.6)	10 (5.8)	1 (0.6)				
疲労	40 (22.5)	2 (1.1)	52 (29.1)	1 (0.6)	62 (36.3)	8 (4.7)				
発熱	6 (3.4)	0 (0.0)	11 (6.1)	0 (0.0)	8 (4.7)	1 (0.6)				
臨床検査										
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	13 (7.6)	5 (2.9)				
代謝および栄養障害										
食欲減退	8 (4.5)	0 (0.0)	17 (9.5)	2 (1.1)	26 (15.2)	0 (0.0)				
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	13 (7.3)	1 (0.6)	12 (6.7)	1 (0.6)	9 (5.3)	1 (0.6)				
筋肉痛	9 (5.1)	2 (1.1)	7 (3.9)	0 (0.0)	10 (5.8)	1 (0.6)				
神経系障害										
末梢性ニューロパチー	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (8.2)	2 (1.2)				
錯感覚	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	11 (6.4)	0 (0.0)				
皮膚および皮下組織障害										
脱毛症	5 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	35 (20.5)	1 (0.6)				
皮膚乾燥	9 (5.1)	0 (0.0)	9 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)				
そう痒症	37 (20.8)	0 (0.0)	42 (23.5)	0 (0.0)	6 (3.5)	0 (0.0)				
発疹	21 (11.8)	0 (0.0)	18 (10.1)	0 (0.0)	8 (4.7)	0 (0.0)				
斑状丘疹状皮疹	5 (2.8)	1 (0.6)	10 (5.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)				
尋常性白斑	10 (5.6)	0 (0.0)	9 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (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%)で認められた。また、副腎障害、1型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症及び心筋炎は認められなかった。

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 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (安全性解析対象集団)

SOC PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)											
	10 mg/kg Q3W群 277例				10 mg/kg Q2W群 278例				IPI群 256例			
	全Grades	Grades 3以上	全Grades	Grades 3以上	全Grades	Grades 3以上	全Grades	Grades 3以上				
全副作用	202	(72.9)	28	(10.1)	221	(79.5)	37	(13.3)	187	(73.0)	51	(19.9)
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	7	(2.5)	0	(0.0)	17	(6.1)	0	(0.0)	6	(2.3)	1	(0.4)
甲状腺機能低下症	21	(7.6)	0	(0.0)	25	(9.0)	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)
胃腸障害												
腹痛	5	(1.8)	0	(0.0)	10	(3.6)	0	(0.0)	15	(5.9)	0	(0.0)
大腸炎	8	(2.9)	5	(1.8)	4	(1.4)	4	(1.4)	19	(7.4)	16	(6.3)
下痢	40	(14.4)	3	(1.1)	47	(16.9)	7	(2.5)	58	(22.7)	8	(3.1)
口内乾燥	11	(4.0)	0	(0.0)	20	(7.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
悪心	31	(11.2)	1	(0.4)	28	(10.1)	0	(0.0)	22	(8.6)	1	(0.4)
嘔吐	5	(1.8)	0	(0.0)	10	(3.6)	1	(0.4)	14	(5.5)	0	(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	(0.0)	32	(11.5)	1	(0.4)	16	(6.3)	2	(0.8)
疲労	53	(19.1)	1	(0.4)	58	(20.9)	0	(0.0)	39	(15.2)	3	(1.2)
臨床検査												
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(2.2)	1	(0.4)	14	(5.0)	0	(0.0)	6	(2.3)	2	(0.8)
代謝および栄養障害												
食欲減退	18	(6.5)	0	(0.0)	17	(6.1)	0	(0.0)	20	(7.8)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	32	(11.6)	1	(0.4)	26	(9.4)	0	(0.0)	13	(5.1)	2	(0.8)
筋肉痛	6	(2.2)	0	(0.0)	19	(6.8)	1	(0.4)	5	(2.0)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	39	(14.1)	0	(0.0)	40	(14.4)	0	(0.0)	65	(25.4)	1	(0.4)
皮疹	37	(13.4)	0	(0.0)	41	(14.7)	0	(0.0)	37	(14.5)	2	(0.8)
尋常性白斑	31	(11.2)	0	(0.0)	25	(9.0)	0	(0.0)	4	(1.6)	0	(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%) で認められた。また、重症筋無力症及び心筋炎は認められなかった。

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 28 年 10 月 1 日時点：427 施設）
- (2) 特定機能病院（平成 28 年 9 月 1 日時点：84 施設）
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 27 年 7 月 1 日時点：2538 施設）
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 27 年 7 月 1 日時点：1284 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

<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行なっていること。
<ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 5 年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 副作用発現時の対応体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎等）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

【安全性】

- 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
 - 妊婦又は妊娠している可能性のある患者

- 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
 - ECOG Performance Status 3-4^(注1) の患者

【有効性】

- ① 化学療法歴のない患者及び化学療法歴のある患者において本剤の有効性が示されている。
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。
 - 術後補助化学療法。
 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用。

(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。
 - 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。
 - 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
 - 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、投与開始から 3 ヶ月以内、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。

