



薬生薬審発 1221 第 5 号
平成 30 年 12 月 21 日

各 都 道 府 県
保健所設置市 衛生主管部 (局) 長 殿
特 別 区

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

ペムプロリズマブ (遺伝子組換え) 製剤の最適使用推進ガイド
ライン (高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High)
を有する固形癌) の作成及び最適使用推進ガイドライン (非小
細胞肺癌、悪性黒色腫) の一部改正について

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

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

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

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

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

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	(下線部追記)	該当ページ	(取消線部削除)
2 ページ	対象となる効能又は効果： 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	2 ページ	対象となる効能又は効果： PD-L1 陽性の 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
3 ページ	2. 本剤の特徴、作用機序 キイトルーダ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 100 mg (一般名：ペムプロリズマブ (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。 (略)	3 ページ	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。 (略)
4 ページ	3. 臨床成績 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。	4 ページ	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。
4 ページ	【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	4 ページ	【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%）*¹の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 305 例（日本人 40 例を含む）を対象に、本剤 200mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む標準的化学療法（以下「SOC」という。）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた*²。主要評価項目は無増悪生存期間（以下「PFS」という。）、副次評価項目は全生存期間（以下「OS」という。）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS、及び OS（中間解析）を有意に延長した。

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

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

表 1 有効性成績（KEYNOTE-024 試験）
（表 略）

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 200mg 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。

表 1 有効性成績（KEYNOTE-024 試験）

（表 略）

（図 略）

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）

5 ページ	<p>(図 略)</p> <p>図 1 中央判定による PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-024 試験) (PD-L1 陽性 (TPS\geq50%) の患者集団)</p> <p>(図 略)</p> <p>図 2 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-024 試験) (PD-L1 陽性 (TPS\geq50%) の患者集団)</p>		<p>(図 略)</p> <p>OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (PD-L1 陽性 (\geq50%) の患者集団)</p>
6 ページ	<p>②国際共同第 II/III 相試験 (KEYNOTE-010 試験)</p> <p>プラチナ製剤を含む化学療法歴*¹を有する PD-L1 陽性 (TPS\geq1%) *²の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,033 例 (日本人 91 例を含む) を対象に、本剤 2 mg/kg Q3W 投与及び 10 mg/kg Q3W 投与の有効性及び安全性が、ドセタキセル水和物 (以下「DOC」という。) を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与継続を可能とされた*³。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤は DOC と比較して、OS を有意に延長した。</p> <p>*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</p>	6 ページ	<p>②国際共同第 II/III 相試験 (KEYNOTE-010 試験)</p> <p>プラチナ製剤を含む化学療法歴*¹を有する PD-L1 陽性 (TPS\geq1%) *²の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (1,033 例、日本人 91 例を含む) を対象に、本剤 2 mg/kg 3 週間間隔投与及び 10 mg/kg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、ドセタキセル水和物 (以下「DOC」という。) を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与継続を可能とされた。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤は DOC と比較して、OS を有意に延長した。</p> <p>*1 : EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽</p>

	<p>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。</p> <p>*2 : PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」の試作キットを用いて検査された。</p> <p>*3 : <u>24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。</u></p> <p>表 2 有効性成績 (KEYNOTE-010 試験) (表 略) (図 略)</p> <p><u>図 3 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-010 試験) (PD-L1 陽性 (TPS\geq1%) の患者集団)</u></p>		<p>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。</p> <p>*2 : PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」の試作キットを用いて検査された。</p> <p>表 2 有効性成績 (KEYNOTE-010 試験) (表 略) (図 略)</p> <p>OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (PD-L1 陽性 (\geq1%) の患者集団)</p>
7 ページ	<p><u>③国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-189 試験)</u></p> <p><u>化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者 616 例 (日本人 10 例を含む) を対象に、本剤 200mg (Q3W)、ペメトレキセドナトリウム水和物 (以下「ペメトレキセド」という。) 及びプラチナ製剤 (シスプラチン又はカルボプラチン) の併用投与 (本剤併用群) *1 の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセド及びプラチ</u></p>		(③の追加)

ナ製剤の併用投与（化学療法群）*²を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、プラチナ製剤は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドの併用投与を継続することが可能とされた*³。主要評価項目はOS及びPFSとされ、本剤、ペメトレキセド及びプラチナ製剤の併用投与はプラセボ、ペメトレキセド及びプラチナ製剤の併用投与と比較して、OS及びPFSを有意に延長した。

*1：本剤 200mg、ペメトレキセド 500mg/m²、シスプラチン 75mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 (mg・mL/min) の順に Q3W (各コースの1日目に投与) で4コース投与後、本剤 200 mg 及びペメトレキセド 500 mg/m²が Q3W で投与された。

*2：プラセボ、ペメトレキセド 500mg/m²、シスプラチン 75mg/m²又はカルボプラチン AUC 5 (mg・mL/min) の順に Q3W (各コースの1日目に投与) で4コース投与後、プラセボ及び

<p>8 ページ</p>	<p><u>ペメトレキセド 500mg/m²が Q3W で投与された。</u></p> <p><u>*3 : 24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。</u></p> <p><u>表 3 有効性成績 (KEYNOTE-189 試験)</u></p> <p>(表 略)</p> <p>(図 略)</p> <p><u>図 4 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-189 試験)</u></p> <p>(図 略)</p> <p><u>図 5 盲検下中央判定による PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-189 試験)</u></p>		
<p>9 ページ</p>	<p><u>④国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-407 試験)</u></p> <p><u>化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 559 例(日本人 50 例を含む)を対象に、本剤 200mg (Q3W)、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル (アルブミン懸濁型) (以下「nab-PTX」という。)の併用投与 (本剤併用群) *¹の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-PTX の併用投与 (化学療法群) *²を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタ</u></p>		<p>(④の追加)</p>

キセル又は nab-PTX は、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた*3。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-PTX の併用投与はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-PTX の併用投与と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した。

*1：本剤 200mg、パクリタキセル 200mg/m² 又は nab-PTX100 mg/m²、カルボプラチン AUC 6 (mg・mL/min) の順に Q3W (本剤、パクリタキセル及びカルボプラチンは各コースの1日目に投与、nab-PTX は各コースの1、8、15日目に投与) で4コース投与後、本剤 200 mg が Q3W で投与された。

*2：プラセボ、パクリタキセル 200mg/m² 又は nab-PTX 100mg/m²、カルボプラチン AUC 6 (mg・mL/min) の順に Q3W (本剤、パクリタキセル及びカルボプラチンは各コースの1日目に投与、nab-PTX は各コースの1、8、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	<p><u>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。</u></p>		
19 ページ	<p>4. 施設について</p> <p>本剤の単独投与に対して、承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、<u>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。</u></p> <p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>（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 <u>30</u> 年 4 月 1 日時点：437 施設）</p>	10 ページ	<p>4. 施設について</p> <p>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。</p> <p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>（1）厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 29 年 4 月 1 日時点：434 施設）</p> <p>（略）</p>

	(略)		
21 ページ	<p>5. 投与の対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>① <u>本剤の単独投与は下記の患者において有効性が示されている。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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 $\geq 1\%$) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する PD-L1 陽性 (TPS $\geq 1\%$) 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) <p>なお、TPS はペムブロリズマブ (遺伝子組換え) のコンパニオン診断薬 (販売名: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」) を用いて測定すること。</p> <p>② <u>本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ペメトレキセド及びプラチナ製剤との併 	12 ページ	<p>5. 投与の対象となる患者</p> <p>【安全性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>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。</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ECOG Performance Status 3-4 (注1) の患者 <p>(注1) ECOG の Performance Status (PS)</p> <p>(表 略)</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>① 下記の患者において有効性が示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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

用投与：化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者

- カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルとの併用投与：化学療法歴のない切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者

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

(注1) 例えば、肺癌診療ガイドライン (日本肺癌学会編) において、遺伝子変異陰性かつ① ECOG Performance Status 0~1^(注2) で 75 歳以上、又は② ECOG Performance Status 2 (注2)

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。

- 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2) の患者では、第 3 世代抗癌剤 (ドセタキセル等) の単剤投与が推奨されており、プラチナ製剤の使用推奨度は低いため使用されないケースがある。化学療法歴を有する患者に使用する場合、プラチナ製剤の前治療がなくとも第 3 世代抗癌剤単剤での治療歴を有する患者においては、本剤の投与を考慮できる。~~

22 ページ	<p><u>の患者では、第3世代抗癌剤(ドセタキセル等)の単剤投与が推奨されており、このような患者では、標準化学療法に対する忍容性に問題があると考えられる。</u></p> <p>(注2) ECOG の Performance Status (PS) (表 略)</p> <p>④ 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 術後補助療法 • <u>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</u> <p>【安全性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>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。</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG Performance Status 3-4 (注2) の患者 		
23 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項	14 ページ	6. 投与に際して留意すべき事項

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

悪性黒色腫の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所 (新旧対照表)

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

	<p>キイトルーダ点滴静注 20mg 及び同点滴静注 100mg (一般名：ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」という。) は、PD-1 (programmed cell death-1) とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。</p> <p>(略)</p>		<p>キイトルーダ点滴静注 20mg 及び 100mg (一般名：ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)、以下「本剤」という。) は、PD-1 (programmed cell death-1) とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を直接阻害する、ヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。</p> <p>(略)</p>
4 ページ	<p>3. 臨床成績</p> <p>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。</p> <p>(略)</p>	4 ページ	<p>3. 臨床成績</p> <p>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。</p> <p>(略)</p>
4 ページ	<p>②海外第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-002 試験)</p> <p>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 10mg/kg Q3W 投与の有効性及び安全性が、化学療法 (ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル、以下「ICC 群」という。) を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項</p>	4 ページ	<p>②海外第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-002 試験)</p> <p>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 10mg/kg Q3W 投与の有効性及び安全性が、化学療法 (ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル、以下「ICC 群」という。) を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本薬の投与を継続することが可能とされた。主要評価</p>

<p>5 ページ</p>	<p>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。</p> <p>表1 有効性成績（KEYNOTE-002 試験） （表 略） （図 略）</p> <p>図1 OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002 試験） （図 略）</p> <p>図2 PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002 試験）</p>	<p>5 ページ</p>	<p>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。</p> <p>表1 有効性成績（KEYNOTE-002 試験） （表 略） （図 略）</p> <p>OSのKaplan-Meier曲線 （図 略）</p> <p>PFSのKaplan-Meier曲線</p>
<p>6 ページ</p>	<p>③海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）</p> <p>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。</p>	<p>6 ページ</p>	<p>③海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）</p> <p>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</p>

7 ページ	<p>表 2 有効性成績 (KEYNOTE-006 試験) (表 略) (図 略)</p> <p>図 3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-006 試験) (図 略)</p> <p>図 4 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-006 試験)</p>	7 ページ	<p>及び PFS を有意に延長した。</p> <p>表 2 有効性成績 (KEYNOTE-006 試験) 4 (表 略) (図 略)</p> <p>OS の Kaplan-Meier 曲線 (図 略)</p> <p>PFS の Kaplan-Meier 曲線</p>
8 ページ	<p>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。</p> <p>表 3 有効性成績 (KEYNOTE-054 試験) (表 略) (図 略)</p> <p>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。</p>		(④の追加)
9 ページ	【安全性】	8 ページ	【安全性】

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

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

(略)

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

なお、10mg/kg Q3W 群及び 10mg/kg Q2W 群においてそれぞれ、間質性肺疾患 4 例 (1.4%) 及び 1 例 (0.4%)、大腸炎・重度の下痢 10 例 (3.6%) 及び 13 例 (4.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 2 例 (0.7%) 及び 0 例、肝機能障害 14 例 (5.1%) 及び 23 例 (8.3%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 2 例 (0.7%) 及び 1 例 (0.4%)、下垂体機能障害 1 例 (0.4%) 及び 1 例 (0.4%)、甲状腺機能障害 28 例 (10.1%) 及び 33 例 (11.9%)、副腎障害 1 例 (0.4%) 及び 2 例 (0.7%)、infusion reaction 7 例 (2.5%) 及び 5 例 (1.8%)、1 型糖尿病 1 例 (0.4%) 及び 0 例、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) 0 例及び 1 例 (0.4%)、膵炎 1 例 (0.4%) 及び 1 例 (0.4%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.4%) 及び 0 例、脳炎・髄膜炎 0 例及び 1 例 (0.4%)、並びにぶどう膜炎 3 例 (1.1%) 及び 1 例 (0.4%) が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性

(略)

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

なお、10mg/kg Q3W 群及び 10mg/kg Q2W 群においてそれぞれ、間質性肺疾患 4 例 (1.4%) 及び 1 例 (0.4%)、大腸炎・重度の下痢 10 例 (3.6%) 及び 13 例 (4.7%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 2 例 (0.7%) 及び 0 例、肝機能障害 14 例 (5.1%) 及び 23 例 (8.3%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 2 例 (0.7%) 及び 1 例 (0.4%)、下垂体機能障害 1 例 (0.4%) 及び 1 例 (0.4%)、甲状腺機能障害 28 例 (10.1%) 及び 33 例 (11.9%)、副腎障害 1 例 (0.4%) 及び 2 例 (0.7%)、infusion reaction 7 例 (2.5%) 及び 5 例 (1.8%)、1 型糖尿病 1 例 (0.4%) 及び 0 例、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) 0 例及び 1 例 (0.4%)、膵炎 1 例 (0.4%) 及び 1 例 (0.4%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.4%) 及び 0 例、脳炎・髄膜炎 0 例及び 1 例 (0.4%)、並びにぶどう膜炎 3 例 (1.1%) 及び 1 例 (0.4%) で認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性

	貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。		貧血及び赤芽球癆は認められなかった。
12 ページ	<p>④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-054 試験）</p> <p>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。治療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。</p> <p>表 7 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-054 試験）（安全性解析対象集団） （表 略）</p>		(④の追加)
13 ページ	<p>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%）、腓炎 2 例（0.4%）、重症筋無力症 1 例（0.2%）、心筋</p>		

	<p>炎 1 例 (0.2%) 並びに infusion reaction 2 例 (0.4%) が認められた。また、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、脳炎・髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は当該事象の関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。</p>		
14 ページ	<p>【用法・用量】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 10mg/kg Q3W のいずれの用法・用量においても本剤の有効性及び安全性に差異は認められなかった。 本剤の母集団薬物動態解析の結果、悪性黒色腫患者における 200mg Q3W 投与時の $AUC_{ss, 6wk}$ (定常状態における 6 週間の濃度-時間曲線下面積) の中央値 [10%点, 90%点] mg·day/mL) は 2.16 [1.45, 3.04] mg·day/mL であり、2 mg/kg Q3W 投与時の $AUC_{ss, 6wk}$ (1.32 [0.722, 2.06] mg·day/mL) と類似し、10mg/kg Q3W 投与時の $AUC_{ss, 6wk}$ (7.49 [4.32, 11.3] mg·day/mL) を下 		<p>(【用法・用量】の追加)</p>

	<p><u>回った。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>悪性黒色腫患者を対象とした本剤の曝露反応解析の結果、検討された用法・用量（2mg/kg Q3W 投与、10mg/kg Q2W 投与及び 10mg/kg Q3W 投与）の範囲で AUC_{ss,6wk} と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められなかった。</u> 		
15 ページ	<p>4. 施設について</p> <p><u>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。</u></p> <p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>（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、</p>	11 ページ	<p>4. 施設について</p> <p>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。</p> <p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>（1）厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 29 年 4 月 1 日時点：434 施設）</p>

	<p>地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など) (平成 30 年 4 月 1 日時点 : 437 施設)</p> <p>(略)</p>		(略)
17 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>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</u> ・ <u>完全切除後のステージⅢ^(注1)の悪性黒色腫患者における術後補助療法</u> <p>なお、<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する患者においては、<i>BRAF</i> 阻害剤による治療も考慮すること。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者</u> <p>【安全性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p>	13 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【安全性に関する事項】</p> <p>(① 略)</p> <p>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。</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ECOG Performance Status 3-4^(注1)の患者 <p>(注1) ECOG の Performance Status (PS)</p> <p>(表 略)</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>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。</p> <p>なお、<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する患者においては、<i>BRAF</i> 阻害剤による治療も考慮すること。</p> <p>② 下記に該当する本剤の投与及び使用方法につ</p>

	<p>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。</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG Performance Status 3-4 ^(注2) の患者 <p>(注2) ECOG の Performance Status (PS)</p> <p>(表 略)</p>		<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 術後補助化学療法。 • 他の抗悪性腫瘍剤との併用。
<p>18 ページ</p> <p>19 ページ</p>	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>(①～③ 略)</p> <p>④ <u>根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から3カ月以内、それ以降は、投与開始から1年間は6週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。</u></p> <p>⑤ <u>完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から疾患再発まで12週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は12カ月までとすること。</u></p>	<p>14 ページ</p>	<p>6. 投与に際して留意すべき事項</p> <p>(①～③ 略)</p> <p>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。</p> <p>(⑤の追加)</p>