

福岡医発第 1111 号 (地)

令和 5 年 7 月 26 日

各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会

会 長 蓮 澤 浩 明

(公 印 省 略)

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う
留意事項の一部改正について

標記の件につきまして、厚生労働省保険局医療課より日本医師会を通じて別添のとおり連絡がありましたのでお知らせいたします。

革新的かつ高額な医薬品については、国民負担や医療保険財政に与える影響が懸念される一方で、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は、そ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は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されることが重要であるとの観点から「最適使用推進ガイドライン」を策定することとされております。

今般、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：キイトルーダ点滴静注 100mg）について、最適使用推進ガイドラインが策定されたことに伴い、本製剤に係る留意事項が改正されました。

つきましては、貴会会員への周知方よろしくお願い申し上げます。

なお、本件につきましては、日本医師会ホームページのメンバーズルーム中、医療保険の「医薬品の保険上の取扱い等」に掲載が予定されていることを申し添えます。

(添付資料)

- ・ 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について（令和 5 年 6 月 26 日付け保医発 0626 第 2 号厚生労働省保険局医療課長）

〔別添〕として、下記通知を含む

- ・ 令和 5 年 6 月 26 日付け薬生薬審発 0626 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長「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（原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）の作成及び最適使用推進ガイドライン（古典的ホジキンリンパ腫）の一部改正について」

小郡三井医師会より

医療保険担当理事 肥山淳一郎

会長 島田昇二郎

日医発第709号（保険）
令和 5 年 7 月 12 日

都道府県医師会長 殿

日 本 医 師 会 長
松 本 吉 郎
(公印省略)

抗PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う
留意事項の一部改正について

革新的かつ高額な医薬品については、国民負担や医療保険財政に与える影響が懸念される一方で、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は、そ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は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されることが重要であるとの観点から、「最適使用推進ガイドライン」を策定することとされております。

今般、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：キイトルーダ点滴静注 100mg）に関して、最適使用推進ガイドラインが策定されたことに伴い、本製剤に係る留意事項が改正されましたのでご連絡申し上げます。

つきましては、本件について貴会会員に周知くださるようお願い申し上げます。

本件につきましては、日本医師会ホームページのメンバーズルーム中、医療保険の「医薬品の保険上の取扱い等」に掲載を予定しております。

(添付資料)

- ・抗PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について
(令和 5 年 6 月 26 日付け 保医発 0626 第 2 号 厚生労働省保険局医療課長)

[別添] として、下記通知を含む

- ・令和 5 年 6 月 26 日付け 薬生薬審発 0626 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長「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（原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）の作成及び最適使用推進ガイドライン（古典的ホジキンリンパ腫）の一部改正について」

保医発 0626 第 2 号
令和 5 年 6 月 26 日

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

厚生労働省保険局医療課長
(公 印 省 略)

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について

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

今般、「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（原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）の作成及び最適使用推進ガイドライン（古典的ホジキンリンパ腫）の一部改正について」（別添：令和 5 年 6 月 26 日付け薬生薬審発 0626 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）のとおり、最適使用推進ガイドラインが改訂されたことに伴い、本製剤に係る留意事項を下記のとおり改正するので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤留意事項通知の記の 2 に（17）を加える。

2 キイトルーダ点滴静注 100mg

（17）再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

本製剤を再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療に用いる場

合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

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

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

イ 特定機能病院

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

エ 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 2 の施設基準に係る届出を行っている施設

オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。

イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、造血器悪性腫瘍のがん薬物療法を含む臨床血液学の研修を行っていること。

(参考：新旧対照表)

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

の記の 2

(傍線部分は改正部分)

改 正 後	改 正 前
1 (略)	1 (略)
2 キイトルーダ点滴静注 100mg (1)～(16) (略) <u>(17) 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫</u> <u>本製剤を再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。</u> <u>1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載)</u> <u>ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)</u> <u>イ 特定機能病院</u> <u>ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)</u> <u>エ 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1 又は外来腫瘍化学療法診療料 2 の施設基準に係る届出を行っている施設</u>	2 キイトルーダ点滴静注 100mg (1)～(16) (略) (新設)

オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を
行っている施設

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

ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以
上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以
上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行って
いること。

イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以
上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、造血
器悪性腫瘍のがん薬物療法を含む臨床血液学の研修を
行っていること。

薬生薬審発 0626 第 1 号
令和 5 年 6 月 26 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）の作成及び最適使用推進ガイドライン（古典的ホジキンリンパ腫）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することとしています。

今般、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：キイトルーダ点滴静注 100mg）について、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫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、その使用にあたっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

また、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：キイトルーダ点滴静注 100mg）を古典的ホジキンリンパ腫に対して使用する際の留意事項については、「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（子宮頸癌）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、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、腎細胞癌、頭頸部癌、食道癌、乳癌、子宮体癌並びに高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する固形癌）の一部改正につい

て」(令和4年9月26日付け薬生薬審発 0926 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)により示してきたところです。

今般、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)製剤について、古典的ホジキンリンパ腫を対象とした新たな臨床試験成績に関する評価が独立行政法人医薬品医療機器総合機構により行われたこと等に伴い、当該ガイドラインを、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、別記の関係団体宛て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
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
一般社団法人 日本癌治療学会
一般社団法人 日本血液学会
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

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）

新		旧	
該当ページ	（下線部追記）	該当ページ	（取消線部削除）
5 ページ	<u>②国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-204 試験）</u> <u>自家造血幹細胞移植施行後に再発、又は自家造血幹細胞移植の適応とならない、1 レジメン以上の化学療法歴を有する再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 304 例（日本人 16 例を含む）を対象に、本剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、ブレンツキシマブ ベドチン 1.8 mg/kg Q3W 投与を対照として検討された。主要評価項目は自家造血幹細胞移植後又は同種造血幹細胞移植後の臨床データ及び画像データを含む無増悪生存期間（以下「PFS」という。）、並びに全生存期間とされ、第 2 回中間解析の結果、本剤はブレンツキシマブ ベドチンと比較して、PFS を有意に延長した（表 2 及び図 1）。</u> <u>表 2 有効性成績（KEYNOTE-204 試験）</u> <u>（表 略）</u> <u>（図 略）</u> <u>図 1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-204 試験）</u>		（追加）
7 ページ	<u>②国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-204 試験）</u>		（追加）

	有害事象は本剤群 145/148 例 (98.0%) 及びブレンツキシマブ ベドチン群 143/152 例 (94.1%) に認められ、副作用は、それぞれ 110/148 例 (74.3%) 及び 117/152 例 (77.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は表 4 のとおりであった。 表 4 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-204 試験) (安全性解析対象集団) (表 略) なお、間質性肺疾患は 15 例 (10.1%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢は 3 例 (2.0%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) は 3 例 (2.0%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎は 12 例 (8.1%)、甲状腺機能障害は 25 例 (16.9%)、副腎機能障害は 1 例 (0.7%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等) は 2 例 (1.4%)、膵炎は 1 例 (0.7%)、筋炎・横紋筋融解症は 1 例 (0.7%)、脳炎・髄膜炎は 1 例 (0.7%)、ぶどう膜炎は 1 例 (0.7%)、心筋炎は 2 例 (1.4%)、infusion reaction は 6 例 (4.1%) 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、赤芽球瘍、無顆粒球症等) は 3 例 (2.0%) で認められた。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)、下垂体機能障害、1 型糖尿病、重症筋無力症、		
--	---	--	--

	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。		
10 ページ	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、<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>	7 ページ	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。
12 ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 略 【安全性に関する事項】 ①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。 ・間質性肺疾患の合併又は既往のある患者	9 ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 略 【安全性に関する事項】 ①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。 ・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(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		・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
--	--	--	--

最適使用推進ガイドライン

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

（販売名：キイトルーダ点滴静注100 mg）

～原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫～

令和5年6月

厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P9
5. 投与対象となる患者	P11
6. 投与に際して留意すべき事項	P12

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果：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）として、1回200 mgを3週間間隔又は1回400 mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
製造販売業者：MSD株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

キイトルーダ点滴静注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。

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

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。

主要評価項目である奏効率〔改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の割合〕は、表1のとおりであった。

注1)（i）自家造血幹細胞移植後に再発が認められた患者、（ii）自家造血幹細胞移植後60日以内にCR若しくはPRが得られなかった患者、又は（iii）自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者

表1 有効性成績（KEYNOTE-A33試験）

		7例
例数 (%)	完全奏効（CR）	1（14.3）
	部分奏効（PR）	2（28.6）
	安定（SD）	1（14.3）
	進行（PD）	3（42.9）
奏効率（CR＋PR）（%） （95%信頼区間）		42.9 (9.9, 81.6)

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。

主要評価項目である奏効率〔改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の割合〕は、表2のとおりであった。

注2)（i）自家造血幹細胞移植後に再発が認められた患者、（ii）自家造血幹細胞移植後60日以内にCR若しくはPRが得られなかった患者、又は（iii）自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者

表 2 有効性成績（KEYNOTE-170試験）

		53例
例数 (%)	完全奏効（CR）	10（18.9）
	部分奏効（PR）	14（26.4）
	安定（SD）	5（9.4）
	進行（PD）	13（24.5）
	評価不能	11（20.8）
奏効率（CR＋PR）（%）		45.3
（95%信頼区間）		（31.6, 59.6）

【安全性】

①国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-A33試験）

有害事象は試験全体で7/7例（100.0%）に認められ、副作用は5/7例（71.4%）に認められた。副作用は表3のとおりであった。

表3 副作用（KEYNOTE-A33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/J ver.25.0）	例数（%）			
	試験全体 7例			
	全 Grade		Grade 3-4	Grade 5
全副作用	5	(71.4)	2 (28.6)	0
血液およびリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	1	(14.3)	1 (14.3)	0
好中球減少症	2	(28.6)	2 (28.6)	0
神経系障害				
頭痛	1	(14.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	1	(14.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害				
紅斑	1	(14.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	2	(28.6)	0	0
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(28.6)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(28.6)	0	0

なお、肝機能障害は2例（28.6%）で認められた。また、間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、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、腭炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、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）、脳炎・髄膜炎、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）、重度の胃炎、血球貪食症候群、infusion reaction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海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170試験）

有害事象は試験全体で50/53例（94.3%）に認められ、副作用は30/53例（56.6%）に認められた。発現率が5%以上の副作用は表4のとおりであった。

表4 発現率が5%以上の副作用（KEYNOTE-170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/J ver.25.0）	例数（%）			
	試験全体 53例			
	全 Grade		Grade 3-4	Grade 5
全副作用	30	(56.6)	12 (22.6)	0
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	10	(18.9)	7 (13.2)	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	4	(7.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	5	(9.4)	1 (1.9)	0
疲労	3	(5.7)	0	0
発熱	3	(5.7)	0	0

なお、肝機能障害は4例（7.5%）、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）は5例（9.4%）及び神経障害（ギラン・バレー症候群等）は1例（1.9%）で認められた。また、間質性肺疾患、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、腭炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、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）、重度の胃炎、血球貪食症候群、infusion reaction及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

【用法・用量】

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

用法・用量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
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

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

①-2 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ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4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、造血器悪性腫瘍のがん薬物療法を含む臨床血液学の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、腭炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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 下記に該当する患者において本剤の有効性が示されている。
- ・ 自家造血幹細胞移植後に再発が認められた患者
 - ・ 自家造血幹細胞移植後60日以内にCR又はPRが得られなかった患者
 - ・ 自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者
- ② 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。
- ・ 化学療法未治療の患者
 - ・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用

【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

(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、ALP、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - ぶどう膜炎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。

最適使用推進ガイドライン
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
（販売名：キイトルーダ点滴静注 100 mg）
～古典的ホジキンリンパ腫～

平成 2 9 年 1 1 月（令和 5 年 6 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	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事が重要である。

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血液学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 100 mg（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果：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）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔又は 1 回 400 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
製造販売業者：MSD 株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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

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

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

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

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

3. 臨床成績

再発又は難治性の古典的ホジキン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国際共同第II相試験（KEYNOTE-087 試験）

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（210 例、日本人 10 例を含む）の以下の 3 つのコホートを対象に、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。

- ・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート 1）
- ・自家造血幹細胞移植非適応であり、かつブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート 2）
- ・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療（一次治療又は救援化学療法の一環としてのブレンツキシマブ ベドチンによる前治療は含まない）を受けていない患者（コホート 3）

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（改訂 IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の割合）は表 1 のとおりであった。なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも 20%であった。

表 1 有効性成績（KEYNOTE-087 試験）

		コホート 1 (69 例)	コホート 2 (81 例)	コホート 3 (60 例)
例数 (%)	完全奏効（CR）	15 (21.7)	18 (22.2)	13 (21.7)
	部分奏効（PR）	35 (50.7)	35 (43.2)	27 (45.0)
	安定（SD）	13 (18.8)	9 (11.1)	13 (21.7)
	進行（PD）	3 (4.3)	17 (21.0)	7 (11.7)
	評価不能	3 (4.3)	2 (2.5)	0
奏効率（CR+PR）（%） （95%CI）		72.5 (60.4, 82.5)	65.4 (54.0, 75.7)	66.7 (53.3, 78.3)

CI：信頼区間

②国際共同第III相試験（KEYNOTE-204 試験）

自家造血幹細胞移植施行後に再発、又は自家造血幹細胞移植の適応とならない、1 レジメン以上の化学療法歴を有する再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者 304 例（日本人 16 例を含む）を対象に、本剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、ブレンツキシマブ ベドチン 1.8 mg/kg Q3W 投与を対照として検討された。主要評価項目は自家造血幹細胞移植後又は同種造血幹細胞移植後の臨床データ及び画像データを含む無増悪生存期間（以下「PFS」という。）、並びに全生存期間とされ、第 2 回中間解析の結果、本剤はブレンツキシマブ ベドチンと比較して、PFS を有意に延長した（表 2 及び図 1）。

表 2 有効性成績（KEYNOTE-204 試験）

		本剤 200 mg Q3W (151 例)	ブレンツキシマブ ベドチン (153 例)
PFS ^{*1, *2}	中央値 [月] (95%CI)	13.2 (10.9, 19.4)	8.3 (5.7, 8.8)
	ハザード比 ^{*3} (95%CI)	0.65 (0.48, 0.88)	—
	P 値 (片側) ^{*4}	0.0027	

CI：信頼区間、*1：第 2 回中間解析時のデータ：2020 年 1 月 16 日カットオフ、*2：改訂 IWG criteria（2007）に基づく独立中央判定、*3：層別 Cox 比例ハザードモデルによるブレンツキシマブ ベドチンとの比較、*4：層別ログランク検定、有意水準（片側）0.0043

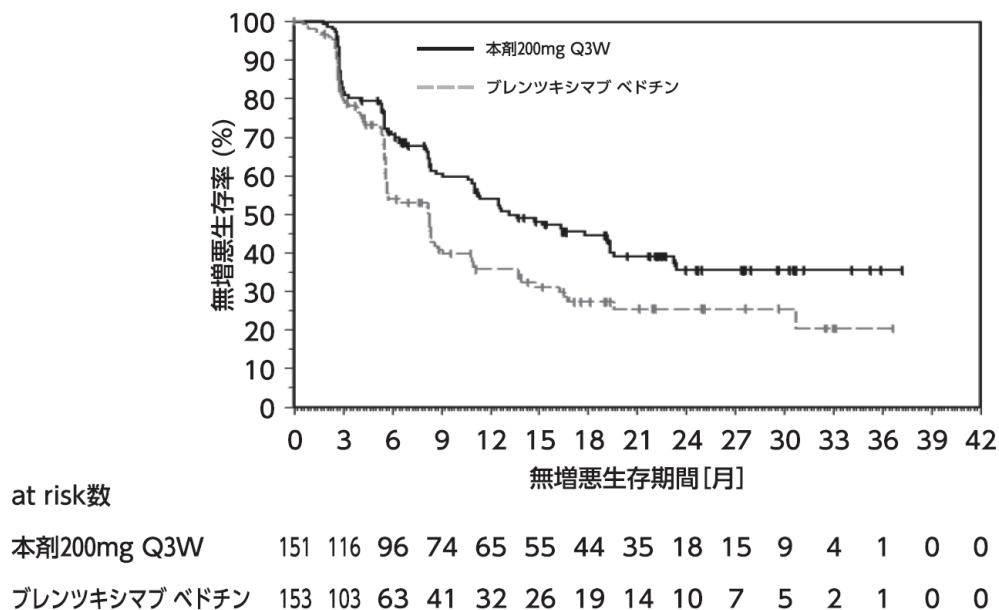


図 1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-204 試験）

【安全性】

①国際共同第II相試験（KEYNOTE-087 試験）

有害事象は試験全体で 202/210 例（96.2%）に認められ、副作用は 144/210 例（68.6%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は表 3 のとおりであった。

表 3 発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-087 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/J ver.20.1）	例数（%）				
	試験全体 210 例				
	全	Grade	Grade 3-4	Grade 5	
全副作用	144	(68.6)	23	(11.0)	0
血液およびリンパ系障害					
好中球減少症	11	(5.2)	5	(2.4)	0
内分泌障害					
甲状腺機能低下症	26	(12.4)	1	(0.5)	0
胃腸障害					
下痢	15	(7.1)	2	(1.0)	0
悪心	12	(5.7)	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	19	(9.0)	1	(0.5)	0
発熱	22	(10.5)	1	(0.5)	0
神経系障害					
頭痛	13	(6.2)	0		0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	12	(5.7)	1	(0.5)	0
皮膚および皮下組織障害					
発疹	16	(7.6)	0		0

なお、間質性肺疾患は 6 例（2.9%）、大腸炎・重度の下痢は 3 例（1.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）は 1 例（0.5%）、肝機能障害は 8 例（3.8%）、甲状腺機能障害は 29 例（13.8%）、筋炎・横紋筋融解症は 2 例（1.0%）、infusion reaction は 17 例（8.1%）、ぶどう膜炎は 2 例（1.0%）及び心筋炎は 1 例（0.5%）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、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、腓炎、重症筋無力症、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。

②国際共同第III相試験（KEYNOTE-204 試験）

有害事象は本剤群 145/148 例（98.0%）及びブレンツキシマブ ベドチン群 143/152 例（94.1%）に認められ、副作用は、それぞれ 110/148 例（74.3%）及び 117/152 例（77.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は表 4 のとおりであった。

表 4 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-204 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.22.1）	例数（%）									
	本剤群 148 例					ブレンツキシマブ ベドチン群 152 例				
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade
全副作用	110 (74.3)	29 (19.6)	1 (0.7)	117 (77.0)	38 (25.0)	0				
血液およびリンパ系障害										
好中球減少症	5 (3.4)	3 (2.0)	0	15 (9.9)	11 (7.2)	0				
内分泌障害										
甲状腺機能亢進症	8 (5.4)	0	0	0	0	0				
甲状腺機能低下症	23 (15.5)	0	0	2 (1.3)	0	0				
胃腸障害										
便秘	3 (2.0)	0	0	8 (5.3)	0	0				
下痢	14 (9.5)	2 (1.4)	0	7 (4.6)	0	0				
悪心	6 (4.1)	0	0	20 (13.2)	0	0				
嘔吐	6 (4.1)	1 (0.7)	0	15 (9.9)	0	0				
一般・全身障害および投与部位の状態										
疲労	13 (8.8)	0	0	16 (10.5)	0	0				
発熱	19 (12.8)	1 (0.7)	0	9 (5.9)	0	0				
傷害、中毒および処置合併症										
注入に伴う反応	5 (3.4)	0	0	12 (7.9)	3 (2.0)	0				
臨床検査										
好中球数減少	3 (2.0)	1 (0.7)	0	10 (6.6)	7 (4.6)	0				
神経系障害										
末梢性ニューロパチー	3 (2.0)	1 (0.7)	0	28 (18.4)	5 (3.3)	0				
錯感覚	2 (1.4)	0	0	10 (6.6)	2 (1.3)	0				
末梢性感覚ニューロパチー	3 (2.0)	0	0	20 (13.2)	2 (1.3)	0				
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
肺臓炎	12 (8.1)	6 (4.1)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0				
皮膚および皮下組織障害										
そう痒症	16 (10.8)	0	0	8 (5.3)	0	0				
発疹	8 (5.4)	0	0	7 (4.6)	0	0				

なお、間質性肺疾患は 15 例（10.1%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢は 3 例（2.0%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）は 3 例（2.0%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎は 12 例（8.1%）、甲状腺機能障害は 25 例（16.9%）、副腎機能障害は 1 例（0.7%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）は 2 例（1.4%）、腓炎は 1 例（0.7%）、筋炎・横紋筋融解症は 1 例（0.7%）、脳炎・髄膜炎は 1 例（0.7%）、ぶどう膜炎は 1 例（0.7%）、心筋炎は 2 例（1.4%）、infusion reaction は 6 例（4.1%）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）は3例（2.0%）で認められた。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）、下垂体機能障害、1型糖尿病、重症筋無力症、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】

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

用法・用量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)
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

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

①-2 古典的ホジキンリンパ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 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、造血器悪性腫瘍のがん薬物療法を含む臨床血液学の研修を行っていること。 |

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、重度の胃炎、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 自家造血幹細胞移植に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において本剤の有効性が示されている。
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - 化学療法未治療の患者
 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用

【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
 - 臓器移植歴のある患者（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

(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、ALP、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 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。