

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）  
～食道癌～

令和 2 年 8 月（令和 4 年 9 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    | P4  |
| 3. 臨床成績          | P5  |
| 4. 施設について        | P14 |
| 5. 投与対象となる患者     | P16 |
| 6. 投与に際して留意すべき事項 | P17 |

## 1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び特定非営利活動法人日本食道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：根治切除不能な進行・再発の食道癌

対象となる用法及び用量：フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）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。がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本薬を単独投与することもできる。

製造販売業者：MSD 株式会社

（参考）

フルオロウラシルの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法  
頭頸部癌、食道癌

用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m<sup>2</sup>（体表面積）までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

シスプラチンの効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：食道癌

用法及び用量：食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。

A法：シスプラチンとして15～20mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。  
B法：シスプラチンとして50～70mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。  
なお、疾患、症状により適宜増減する。

臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項（P5～）参照

## 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

①がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び②化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道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-181試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者 628 例（日本人 152 例を含む）を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン）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。）とされ、主解析対象として設定された (i) PD-L1 陽性 (CPS\* $\geq$ 10) 集団、(ii) 扁平上皮癌集団及び (iii) ITT 集団における OS の結果は表 1 のとおりであり、いずれの集団においても事前に規定された基準を満たさなかった。

\*：PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値。

表 1 主解析対象とされた患者集団における OS の成績 (KEYNOTE-181 試験)

| 患者集団          | 投与群              | 例数  | イベント数<br>(%)  | 中央値<br>[95%CI]<br>(カ月) | ハザード比<br>[95%CI]     | p 値<br>(片側) |
|---------------|------------------|-----|---------------|------------------------|----------------------|-------------|
| CPS $\geq$ 10 | 本剤 200 mg<br>Q3W | 107 | 88<br>(82.2)  | 9.3 [6.6, 12.5]        | 0.70 [0.52, 0.94] *1 | 0.00855*2   |
|               | 化学療法             | 115 | 103<br>(89.6) | 6.7 [5.1, 8.2]         |                      |             |
| 扁平上皮癌         | 本剤 200 mg<br>Q3W | 198 | 166<br>(83.8) | 8.2 [6.7, 10.3]        | 0.77 [0.63, 0.96] *3 | 0.00894*4   |
|               | 化学療法             | 203 | 182<br>(89.7) | 7.1 [6.1, 8.2]         |                      |             |
| ITT           | 本剤 200 mg<br>Q3W | 314 | 271<br>(86.3) | 7.1 [6.2, 8.1]         | 0.89 [0.75, 1.05] *1 | 0.08431*5   |
|               | 化学療法             | 314 | 284<br>(90.4) | 7.1 [6.3, 8.0]         |                      |             |

CI : 信頼区間、\*1 : 地域 (アジア、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2 : 地域 (アジア、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00853、\*3 : 地域 (アジア、その他) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*4 : 地域 (アジア、その他) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00766、\*5 : 地域 (アジア、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 maximum weighted log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.00772

一方、PD-L1 陽性 (CPS $\geq$ 10) かつ扁平上皮癌の患者 167 例 (日本人 77 例を含む) において以下の有効性成績が得られた (表 2 及び図 1)。なお、当該解析集団は事前規定された解析対象集団ではなく、探索的な解析結果である。

表 2 有効性成績 (KEYNOTE-181 試験)  
(PD-L1 陽性 (CPS $\geq$ 10) かつ扁平上皮癌の患者、探索的な解析結果)

|    |                    | 本剤200 mg<br>Q3W<br>(85 例) | 化学療法<br>(82 例)    |
|----|--------------------|---------------------------|-------------------|
| OS | 中央値 (月)<br>[95%CI] | 10.3<br>[7.0, 13.5]       | 6.7<br>[4.8, 8.6] |
|    | ハザード比*<br>[95%CI]  | 0.64<br>[0.46, 0.90]      | —                 |

CI: 信頼区間、\*: 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較

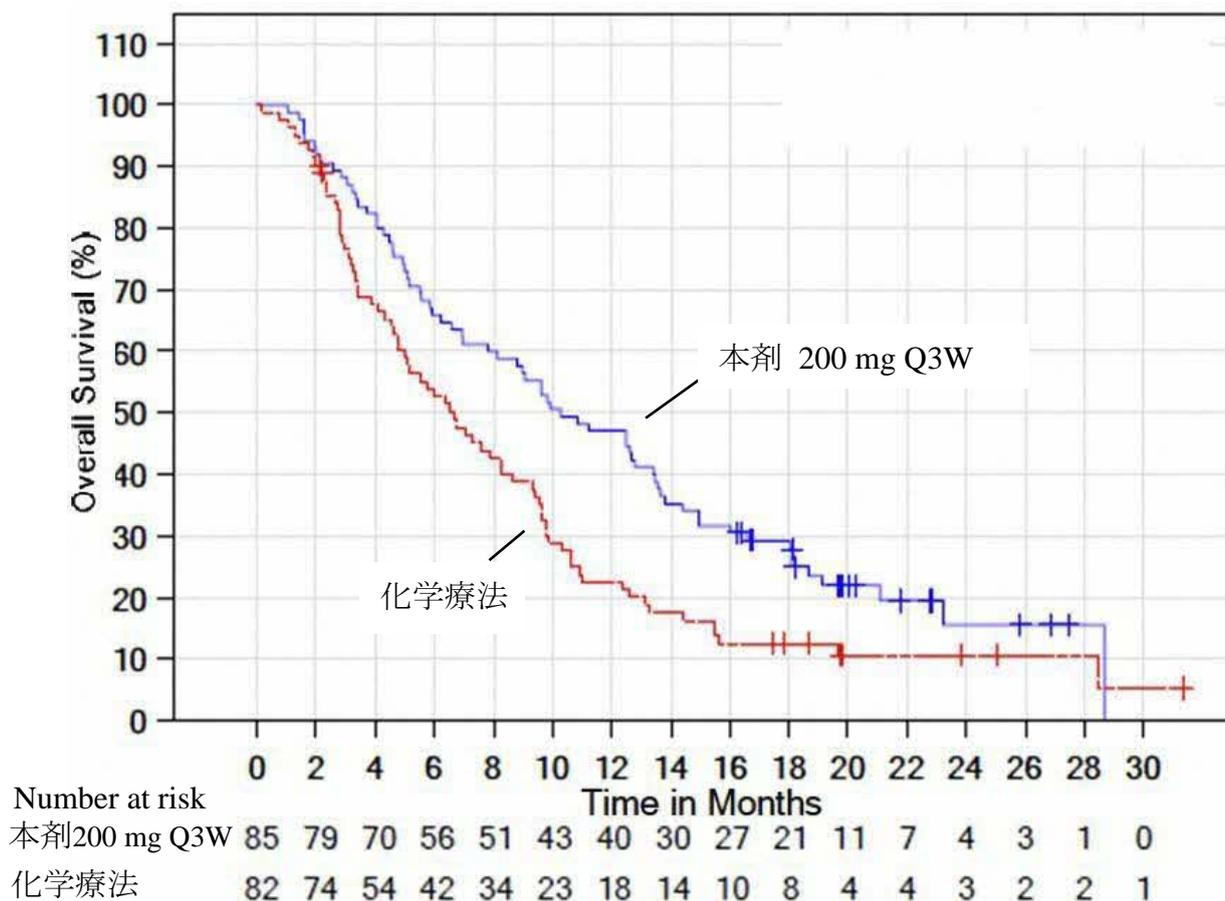


図 1 OS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-181 試験)  
(PD-L1 陽性 (CPS $\geq$ 10) かつ扁平上皮癌の患者、探索的な解析結果)

②国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590試験）

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者\*1749例（日本人141例を含む）を対象に、本剤、5-フルオロウラシル（以下「5-FU」という。）及びシスプラチン併用療法\*2の有効性及び安全性が、プラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法\*3を対照として検討された。シスプラチンの投与は最大6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5-FU及びシスプラチンの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目はOS及び無増悪生存期間（以下「PFS」という。）とされ、本剤、5-FU及びシスプラチン併用療法群（以下「本剤群」という。）はプラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法群（以下「プラセボ群」という。）と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表3、図2及び図3）。

\*1：食道の扁平上皮癌及び腺癌患者並びに食道胃接合部（Siewert分類type I）の腺癌患者が対象とされた。

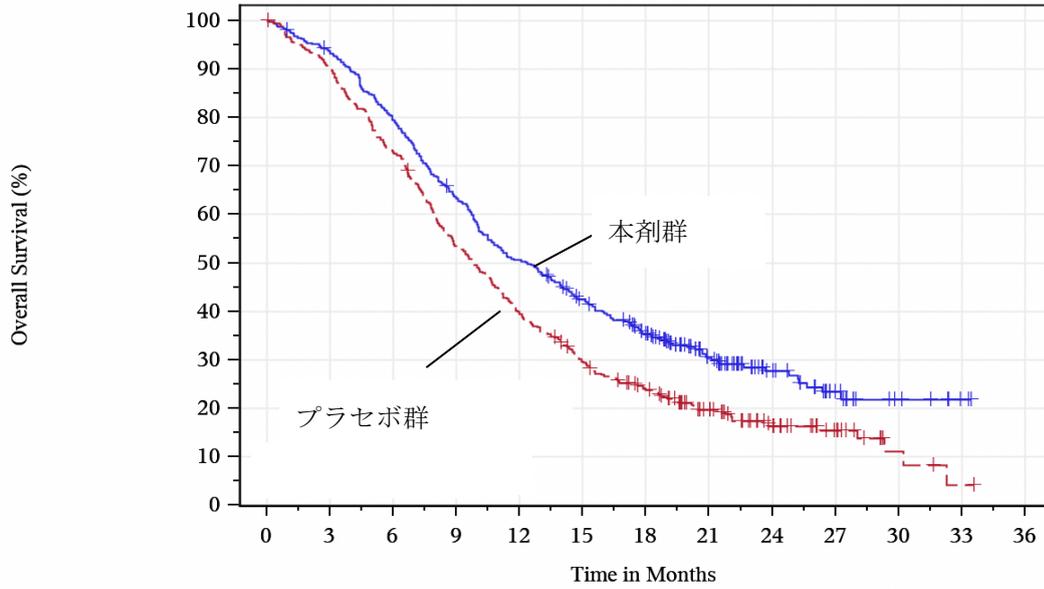
\*2：本剤200 mg、シスプラチン80 mg/m<sup>2</sup>及び5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/day（5日間持続点滴投与）の順にQ3Wで6コース投与後、本剤200 mg及び5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/day（5日間持続点滴投与）をQ3Wで投与された。

\*3：プラセボ、シスプラチン80 mg/m<sup>2</sup>及び5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/day（5日間持続点滴投与）の順にQ3Wで6コース投与後、プラセボ及び5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/day（5日間持続点滴投与）をQ3Wで投与された。

表3 有効性成績（KEYNOTE-590 試験）

|       |                             | 本剤群<br>(373例)                   | プラセボ群<br>(376例)    |
|-------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------|
| OS*1  | 中央値（月）<br>[95%CI]           | 12.4<br>[10.5, 14.0]            | 9.8<br>[8.8, 10.8] |
|       | ハザード比*2<br>[95%CI]<br>P 値*3 | 0.73<br>[0.62, 0.86]<br><0.0001 | —                  |
|       | 中央値（月）<br>[95%CI]           | 6.3<br>[6.2, 6.9]               | 5.8<br>[5.0, 6.0]  |
| PFS*1 | ハザード比*2<br>[95%CI]<br>P 値*3 | 0.65<br>[0.55, 0.76]<br><0.0001 | —                  |

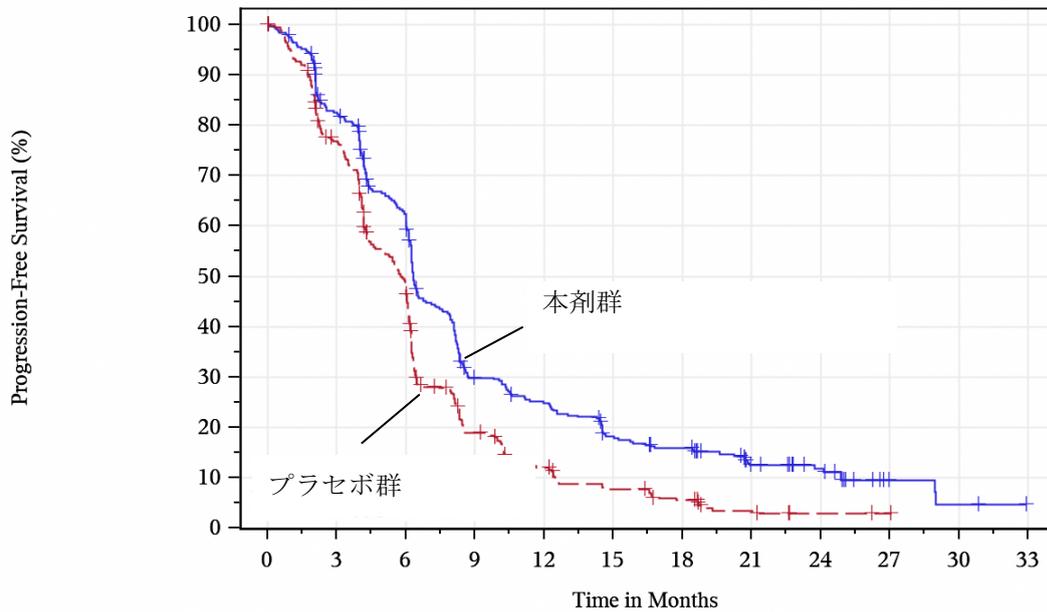
CI：信頼区間、\*1：2020年7月2日カットオフ（PFSはRECIST 1.1を用いた治験担当医師による評価）、\*2：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較、\*3：層別ログランク検定



Number at risk  
 本剤群  
 プラセボ群

|     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |   |   |   |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|---|
| 373 | 348 | 295 | 235 | 187 | 151 | 118 | 68 | 36 | 17 | 7 | 2 | 0 |
| 376 | 338 | 274 | 200 | 147 | 108 | 82  | 51 | 28 | 15 | 4 | 1 | 0 |

図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-590試験、2020年7月2日カットオフ)



Number at risk  
 本剤群  
 プラセボ群

|     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |
|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| 373 | 289 | 210 | 96 | 79 | 55 | 45 | 25 | 17 | 4 | 2 | 0 |
| 376 | 278 | 172 | 62 | 36 | 22 | 14 | 6  | 2  | 1 | 0 | 0 |

図3 RECIST 1.1を用いた治験担当医師の評価に基づくPFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-590試験、2020年7月2日カットオフ)

【安全性】

①国際共同第III相試験（KEYNOTE-181試験）

PD-L1 陽性（CPS $\geq$ 10）かつ扁平上皮癌の患者において、有害事象は本剤群 81/85 例（95.3%）、化学療法群 78/82 例（95.1%）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 55/85 例（64.7%）及び 67/82 例（81.7%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 4 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（KEYNOTE-181 試験）（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類（SOC:<br>System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.21.0） | 例数（%）       |        |           |         |   |               |           |         |    |        |   |       |
|--|-------------|--------|-----------|---------|---|---------------|-----------|---------|----|--------|---|-------|
|  | 本剤群<br>85 例 |        |           |         |   | 化学療法群<br>82 例 |           |         |    |        |   |       |
|  | 全           | Grade  | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 | Grade         | Grade 3-4 | Grade 5 |    |        |   |       |
| 全副作用   | 55          | (64.7) | 19        | (22.4)  | 1 | (1.2)         | 67        | (81.7)  | 32 | (39.0) | 2 | (2.4) |
| 血液およびリンパ系障害  |             |        |           |         |   |               |           |         |    |        |   |       |
| 貧血   | 4           | (4.7)  | 2         | (2.4)   | 0 |               | 22        | (26.8)  | 7  | (8.5)  | 0 |       |
| 発熱性好中球減少症  | 0           |        | 0         |         | 0 |               | 8         | (9.8)   | 8  | (9.8)  | 0 |       |
| 好中球減少症   | 0           |        | 0         |         | 0 |               | 6         | (7.3)   | 5  | (6.1)  | 0 |       |
| 内分泌障害  |             |        |           |         |   |               |           |         |    |        |   |       |
| 甲状腺機能低下症   | 7           | (8.2)  | 0         |         | 0 |               | 0         |         | 0  |        | 0 |       |
| 胃腸障害   |             |        |           |         |   |               |           |         |    |        |   |       |
| 下痢   | 4           | (4.7)  | 0         |         | 0 |               | 13        | (15.9)  | 0  |        | 0 |       |
| 悪心   | 5           | (5.9)  | 0         |         | 0 |               | 17        | (20.7)  | 1  | (1.2)  | 0 |       |
| 口内炎  | 3           | (3.5)  | 0         |         | 0 |               | 11        | (13.4)  | 0  |        | 0 |       |
| 一般・全身障害および投与部位の状態  |             |        |           |         |   |               |           |         |    |        |   |       |
| 無力症  | 5           | (5.9)  | 0         |         | 0 |               | 9         | (11.0)  | 1  | (1.2)  | 0 |       |
| 疲労   | 10          | (11.8) | 0         |         | 0 |               | 16        | (19.5)  | 0  |        | 0 |       |
| 倦怠感  | 7           | (8.2)  | 0         |         | 0 |               | 5         | (6.1)   | 0  |        | 0 |       |
| 発熱   | 5           | (5.9)  | 0         |         | 0 |               | 9         | (11.0)  | 0  |        | 0 |       |
| 臨床検査   |             |        |           |         |   |               |           |         |    |        |   |       |
| 好中球数減少   | 1           | (1.2)  | 1         | (1.2)   | 0 |               | 17        | (20.7)  | 7  | (8.5)  | 0 |       |
| 白血球数減少   | 0           |        | 0         |         | 0 |               | 22        | (26.8)  | 10 | (12.2) | 0 |       |
| 代謝および栄養障害  |             |        |           |         |   |               |           |         |    |        |   |       |
| 食欲減退   | 10          | (11.8) | 1         | (1.2)   | 0 |               | 16        | (19.5)  | 0  |        | 0 |       |
| 筋骨格系および結合組織障害  |             |        |           |         |   |               |           |         |    |        |   |       |
| 筋肉痛  | 0           |        | 0         |         | 0 |               | 8         | (9.8)   | 0  |        | 0 |       |
| 神経系障害  |             |        |           |         |   |               |           |         |    |        |   |       |
| 味覚異常   | 0           |        | 0         |         | 0 |               | 6         | (7.3)   | 0  |        | 0 |       |
| 末梢性ニューロパチー   | 1           | (1.2)  | 0         |         | 0 |               | 5         | (6.1)   | 1  | (1.2)  | 0 |       |
| 末梢性感覚ニューロパチー   | 0           |        | 0         |         | 0 |               | 22        | (26.8)  | 1  | (1.2)  | 0 |       |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害  |             |        |           |         |   |               |           |         |    |        |   |       |
| 肺臓炎  | 7           | (8.2)  | 0         |         | 1 | (1.2)         | 0         |         | 0  |        | 0 |       |
| 皮膚および皮下組織障害  |             |        |           |         |   |               |           |         |    |        |   |       |
| 脱毛症  | 1           | (1.2)  | 0         |         | 0 |               | 28        | (34.1)  | 0  |        | 0 |       |
| 発疹   | 4           | (4.7)  | 0         |         | 0 |               | 6         | (7.3)   | 0  |        | 0 |       |
| 斑状丘疹状皮疹  | 2           | (2.4)  | 0         |         | 0 |               | 6         | (7.3)   | 0  |        | 0 |       |

なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例 (9.4%)、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) 1 例 (1.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 2 例 (2.4%)、肝機能障害 9 例 (10.6%)、甲状腺機能障害 7 例 (8.2%)、1 型糖尿病 1 例 (1.2%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (1.2%) 及び infusion reaction 1 例 (1.2%) が認められた。また、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、下垂体機能障害、副腎機能障害、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、ぶどう膜炎、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球瘡、無顆粒球症等)、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

## ②国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-590試験)

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者において、有害事象は本剤群370/370例 (100.0%)、プラセボ群368/370例 (99.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ364/370例 (98.4%) 及び360/370例 (97.3%) に認められた。いずれかの群で発現割合が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 5 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-590 試験) (安全性解析対象集団)

| 器官別大分類 (SOC: System Organ Class)<br>基本語 (PT: Preferred Term)<br>(MedDRA ver.23.0) | 例数 (%)      |        |           |        |         |               |     |           |     |         |   |       |
|---|-------------|--------|-----------|--------|---------|---------------|-----|-----------|-----|---------|---|-------|
|   | 本剤群<br>370例 |        |           |        |         | プラセボ群<br>370例 |     |           |     |         |   |       |
|   | 全 Grade     |        | Grade 3-4 |        | Grade 5 | 全 Grade       |     | Grade 3-4 |     | Grade 5 |   |       |
| 全副作用  | 364         | (98.4) | 261       | (70.5) | 9       | (2.4)         | 360 | (97.3)    | 248 | (67.0)  | 5 | (1.4) |
| 血液およびリンパ系障害   |             |        |           |        |         |               |     |           |     |         |   |       |
| 貧血  | 143         | (38.6) | 46        | (12.4) | 0       |               | 162 | (43.8)    | 54  | (14.6)  | 0 |       |
| 白血球減少症  | 24          | (6.5)  | 6         | (1.6)  | 0       |               | 28  | (7.6)     | 11  | (3.0)   | 0 |       |
| 好中球減少症  | 96          | (25.9) | 53        | (14.3) | 0       |               | 88  | (23.8)    | 60  | (16.2)  | 0 |       |
| 血小板減少症  | 25          | (6.8)  | 5         | (1.4)  | 0       |               | 33  | (8.9)     | 10  | (2.7)   | 0 |       |
| 耳および迷路障害  |             |        |           |        |         |               |     |           |     |         |   |       |
| 耳鳴  | 33          | (8.9)  | 2         | (0.5)  | 0       |               | 25  | (6.8)     | 0   |         | 0 |       |
| 内分泌障害   |             |        |           |        |         |               |     |           |     |         |   |       |
| 甲状腺機能亢進症  | 19          | (5.1)  | 0         |        | 0       |               | 2   | (0.5)     | 0   |         | 0 |       |
| 甲状腺機能低下症  | 38          | (10.3) | 0         |        | 0       |               | 22  | (5.9)     | 0   |         | 0 |       |
| 胃腸障害  |             |        |           |        |         |               |     |           |     |         |   |       |
| 便秘  | 50          | (13.5) | 0         |        | 0       |               | 63  | (17.0)    | 0   |         | 0 |       |
| 下痢  | 97          | (26.2) | 11        | (3.0)  | 1       | (0.3)         | 85  | (23.0)    | 7   | (1.9)   | 0 |       |
| 悪心  | 233         | (63.0) | 26        | (7.0)  | 0       |               | 220 | (59.5)    | 24  | (6.5)   | 0 |       |
| 口内炎   | 96          | (25.9) | 21        | (5.7)  | 0       |               | 93  | (25.1)    | 14  | (3.8)   | 0 |       |
| 嘔吐  | 110         | (29.7) | 23        | (6.2)  | 0       |               | 99  | (26.8)    | 18  | (4.9)   | 0 |       |
| 一般・全身障害および投与部位の状態   |             |        |           |        |         |               |     |           |     |         |   |       |
| 無力症   | 45          | (12.2) | 12        | (3.2)  | 0       |               | 35  | (9.5)     | 4   | (1.1)   | 0 |       |
| 疲労  | 135         | (36.5) | 23        | (6.2)  | 0       |               | 107 | (28.9)    | 20  | (5.4)   | 0 |       |
| 倦怠感   | 43          | (11.6) | 2         | (0.5)  | 0       |               | 39  | (10.5)    | 4   | (1.1)   | 0 |       |
| 粘膜の炎症   | 59          | (15.9) | 12        | (3.2)  | 0       |               | 65  | (17.6)    | 13  | (3.5)   | 0 |       |

| 器官別大分類 (SOC: System Organ Class)<br>基本語 (PT: Preferred Term)<br>(MedDRA ver.23.0) | 例数 (%)       |        |           |        |         |                |        |           |        |         |
|---|--------------|--------|-----------|--------|---------|----------------|--------|-----------|--------|---------|
|   | 本剤群<br>370 例 |        |           |        |         | プラセボ群<br>370 例 |        |           |        |         |
|   | 全 Grade      |        | Grade 3-4 |        | Grade 5 | 全 Grade        |        | Grade 3-4 |        | Grade 5 |
| <b>臨床検査</b>   |              |        |           |        |         |                |        |           |        |         |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加   | 18           | (4.9)  | 3         | (0.8)  | 0       | 19             | (5.1)  | 2         | (0.5)  | 0       |
| 血中クレアチニン増加  | 67           | (18.1) | 5         | (1.4)  | 0       | 70             | (18.9) | 1         | (0.3)  | 0       |
| リンパ球数減少   | 21           | (5.7)  | 7         | (1.9)  | 0       | 20             | (5.4)  | 5         | (1.4)  | 0       |
| 好中球数減少  | 135          | (36.5) | 84        | (22.7) | 0       | 109            | (29.5) | 62        | (16.8) | 0       |
| 血小板数減少  | 61           | (16.5) | 7         | (1.9)  | 0       | 56             | (15.1) | 17        | (4.6)  | 0       |
| 体重減少  | 43           | (11.6) | 4         | (1.1)  | 0       | 47             | (12.7) | 8         | (2.2)  | 0       |
| 白血球数減少  | 89           | (24.1) | 32        | (8.6)  | 0       | 69             | (18.6) | 18        | (4.9)  | 0       |
| <b>代謝および栄養障害</b>  |              |        |           |        |         |                |        |           |        |         |
| 食欲減退  | 145          | (39.2) | 13        | (3.5)  | 0       | 119            | (32.2) | 16        | (4.3)  | 0       |
| 脱水  | 20           | (5.4)  | 8         | (2.2)  | 0       | 16             | (4.3)  | 8         | (2.2)  | 0       |
| 低カリウム血症   | 34           | (9.2)  | 17        | (4.6)  | 0       | 41             | (11.1) | 19        | (5.1)  | 0       |
| 低マグネシウム血症   | 21           | (5.7)  | 2         | (0.5)  | 0       | 14             | (3.8)  | 3         | (0.8)  | 0       |
| 低ナトリウム血症  | 32           | (8.6)  | 20        | (5.4)  | 0       | 40             | (10.8) | 20        | (5.4)  | 0       |
| <b>神経系障害</b>  |              |        |           |        |         |                |        |           |        |         |
| 味覚不全  | 34           | (9.2)  | 0         |        | 0       | 32             | (8.6)  | 0         |        | 0       |
| 末梢性ニューロパチー  | 32           | (8.6)  | 1         | (0.3)  | 0       | 32             | (8.6)  | 0         |        | 0       |
| 末梢性感覚ニューロパチー  | 34           | (9.2)  | 1         | (0.3)  | 0       | 29             | (7.8)  | 1         | (0.3)  | 0       |
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>  |              |        |           |        |         |                |        |           |        |         |
| しゃっくり   | 40           | (10.8) | 0         |        | 0       | 33             | (8.9)  | 0         |        | 0       |
| 肺臓炎   | 20           | (5.4)  | 6         | (1.6)  | 1       | (0.3)          | 0      | 0         |        | 0       |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>  |              |        |           |        |         |                |        |           |        |         |
| 脱毛症   | 51           | (13.8) | 0         |        | 0       | 39             | (10.5) | 0         |        | 0       |
| そう痒症  | 23           | (6.2)  | 1         | (0.3)  | 0       | 8              | (2.2)  | 0         |        | 0       |
| 発疹  | 29           | (7.8)  | 0         |        | 0       | 18             | (4.9)  | 1         | (0.3)  | 0       |

なお、本剤群において間質性肺疾患 22 例 (5.9%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 20 例 (5.4%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 45 例 (12.2%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等、糸球体腎炎等) 18 例 (4.9%)、下垂体機能障害 3 例 (0.8%)、甲状腺機能障害 50 例 (13.5%)、副腎機能障害 4 例 (1.1%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.3%)、膵炎 2 例 (0.5%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 32 例 (8.6%) 及び infusion reaction 6 例 (1.6%) が認められた。また、ぶどう膜炎、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)、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

## 【用法・用量】

本剤の母集団薬物動態モデルを利用したシミュレーションにより、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 6 本剤の薬物動態パラメータ

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

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

‡ : 56 例の幾何平均値 (95%信頼区間)

§ : 41 例の幾何平均値 (95%信頼区間)

NA : 該当なし

#### 4. 施設について

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

##### ① 施設について

①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1 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 食道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"><li>• 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。</li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、消化器癌のがん薬物療法を含む5年以上の消化器外科学の修練を行っていること。</li></ul>                       |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• 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、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること。</li></ul> |

##### 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（尿細管間質性腎炎等、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、本剤の有効性が検証されている。
  - がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性\*（CPS $\geq$ 10）の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌の患者（本剤単独投与）  
\*：本剤のコンパニオン診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」が承認されている。
  - 化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者（本剤、5-FU及びシスプラチンの併用投与）
- ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
  - 手術の補助療法

### 【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
  - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
  - 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
  - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
  - 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
  - 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
  - 結核の感染又は既往を有する患者
  - ECOG Performance Status 3-4<sup>(注1)</sup>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。<br>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、 $\gamma$ -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 週間間隔で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。

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）  
～乳癌～

令和 3 年 8 月（令和 4 年 9 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        | P14 |
| 5. 投与対象となる患者     | P16 |
| 6. 投与に際して留意すべき事項 | P17 |

## 1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び一般社団法人日本乳癌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：PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌  
ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法

対象となる用法及び用量：PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の切除不能又は再発乳癌  
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 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。

ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法  
通常、成人には、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 200 mg を3週間間隔又は1回 400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前薬物療法は8回まで、術後薬物療法は9回まで、6週間間隔投与の場合、術前薬物療法は4回まで、術後薬物療法は5回までとする。

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

PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（以下「HER2」という。）陰性の手術不能又は再発乳癌及びホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法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-355 試験パート 2）

転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のないホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者 847 例（日本人 87 例を含む）を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与＋化学療法<sup>\*1</sup>（ゲムシタビン塩酸塩（以下「ゲムシタビン」という。）及びカルボプラチン、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-パクリタキセル」という。））の併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ＋化学療法<sup>\*2</sup>（ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセル）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。）及び全生存期間とされ、本剤＋化学療法の併用療法はプラセボ＋化学療法の併用療法と比較して、PD-L1 陽性（CPS<sup>\*3</sup>≥10）の患者 323 例（日本人 28 例を含む）において PFS を有意に延長した（表 1 及び図 1）。

\*1：本剤 200 mg Q3W と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した [ゲムシタビン 1,000 mg/m<sup>2</sup> 及びカルボプラチン AUC 2 mg・min/mL 相当量（1 コース 21 日間、各コースの 1、8 日目に投与）、パクリタキセル 90 mg/m<sup>2</sup>（1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）又は nab-パクリタキセル 100 mg/m<sup>2</sup>（1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）]

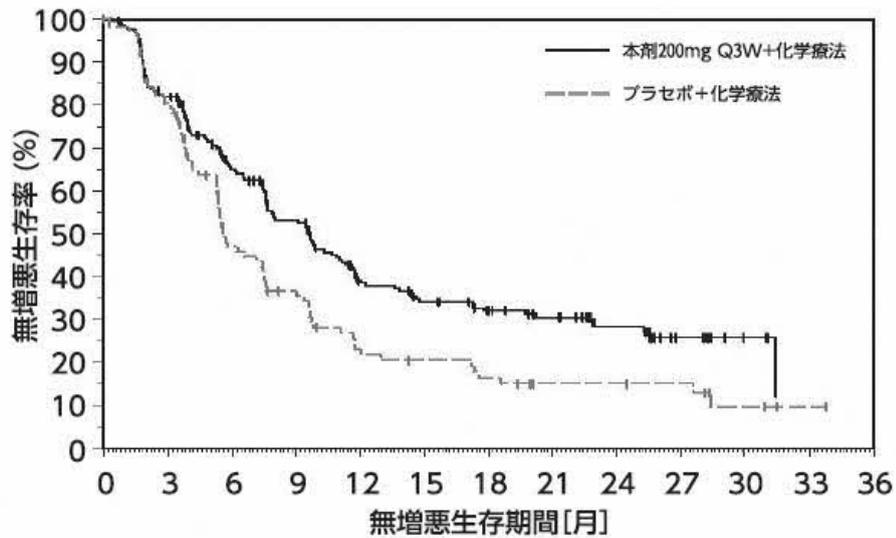
\*2：プラセボ Q3W と以下の化学療法（担当医師が患者ごとに選択）を併用した [ゲムシタビン 1,000 mg/m<sup>2</sup> 及びカルボプラチン AUC 2 mg・min/mL 相当量（1 コース 21 日間、各コースの 1、8 日目に投与）、パクリタキセル 90 mg/m<sup>2</sup>（1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）又は nab-パクリタキセル 100 mg/m<sup>2</sup>（1 コース 28 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）]。

\*3：PD-L1 を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値

表 1 有効性成績 (KEYNOTE-355 試験、PD-L1 陽性 (CPS $\geq$ 10) の患者)

|       |                    | 本剤+化学療法<br>(220 例)   | プラセボ+化学療法<br>(103 例) |
|-------|--------------------|----------------------|----------------------|
| PFS*1 | 中央値 [月]<br>(95%CI) | 9.7<br>(7.6, 11.3)   | 5.6<br>(5.3, 7.5)    |
|       | ハザード比*2<br>(95%CI) | 0.65<br>(0.49, 0.86) | —                    |
|       | P 値*3              | 0.0012               | —                    |

CI : 信頼区間、\*1 : RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定、\*2 : 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較、\*3 : 層別ログランク検定、有意水準 (片側) 0.00411



at risk数

|                  |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |
|------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| 本剤200mg Q3W+化学療法 | 220 | 173 | 122 | 96 | 63 | 52 | 44 | 37 | 25 | 12 | 5 | 0 | 0 |
| プラセボ+化学療法        | 103 | 80  | 41  | 30 | 18 | 15 | 12 | 8  | 8  | 7  | 3 | 1 | 0 |

図 1 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-355 試験、PD-L1 陽性 (CPS $\geq$ 10) の患者)

② 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-522 試験）

ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスク\*1 の術期の乳癌患者 1,174 例（日本人 76 例を含む）を対象に、術前薬物療法としての本剤と化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としての本剤単独療法の有効性及び安全性が、術前薬物療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としてのプラセボ投与を対照として検討された\*2。主要評価項目の一つは無イベント生存期間（以下「EFS」という。）とされ、本剤群はプラセボ群と比較して EFS を有意に延長した（表 2 及び図 2）。

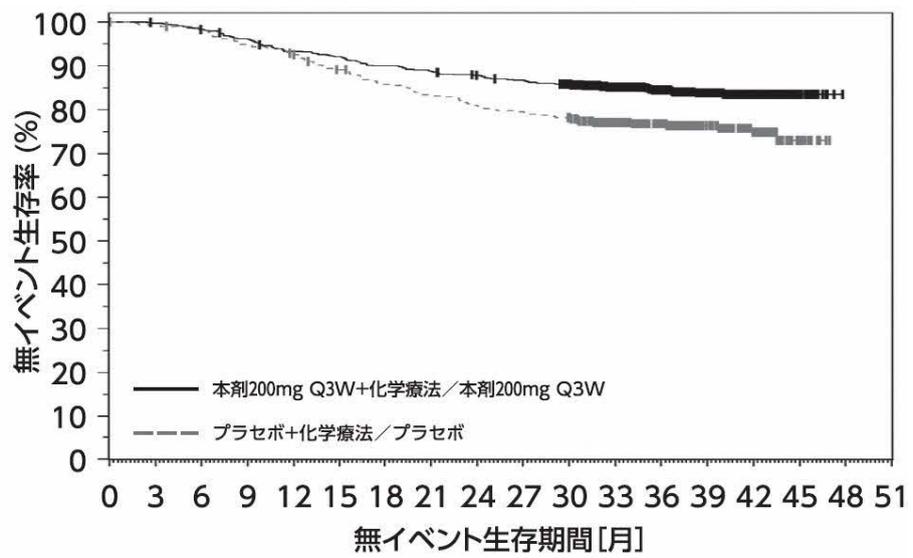
\*1：術前薬物療法施行前の時点において、画像診断又は臨床診断により TNM 分類で T1c かつ N1～2、又は T2～4 かつ N0～2 に該当する遠隔転移を有しない患者が対象とされた。なお、TNM 分類について、治験実施計画書第 1 版では American Joint Committee on Cancer（以下、「AJCC」という。）第 7 版が、治験実施計画書改訂第 2 版以降は AJCC 第 8 版が用いられた。

\*2：用法・用量は、術前にカルボプラチン及びパクリタキセル 4 サイクルとの併用で本剤 200 mg 又はプラセボを Q3W で 4 回静脈内投与後、ドキシソルビシン塩酸塩又はエピルビシン塩酸塩+シクロホスファミド水和物（以下、「AC 又は EC」という。）4 サイクルとの併用で本剤 200 mg 又はプラセボを Q3W で 4 回静脈内投与、及び術後に本剤 200 mg 又はプラセボを Q3W で 9 回静脈内投与された。

表 2 有効性成績（KEYNOTE-522 試験）

|       |                         | 本剤群<br>(784例)        | プラセボ群<br>(390例)      |
|-------|-------------------------|----------------------|----------------------|
| EFS*1 | 3年 EFS 率 (%)<br>(95%CI) | 84.5<br>(81.7, 86.9) | 76.8<br>(72.2, 80.7) |
|       | ハザード比*2<br>(95%CI)      | 0.63<br>(0.48, 0.82) | —                    |
|       | P値*3                    | 0.00031              |                      |

CI：信頼区間、\*1：2021年3月23日データカットオフ、\*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較、\*3：層別ログランク検定、有意水準（片側）0.00516941



at risk数

|                                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |   |   |
|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|---|
| 本剤200mg Q3W+化学療法/<br>本剤200mg Q3W | 784 | 781 | 769 | 751 | 728 | 718 | 702 | 692 | 681 | 671 | 652 | 551 | 433 | 303 | 165 | 28 | 0 | 0 |
| プラセボ+化学療法/プラセボ                   | 390 | 386 | 382 | 368 | 358 | 342 | 328 | 319 | 310 | 304 | 297 | 250 | 195 | 140 | 83  | 17 | 0 | 0 |

図2 EFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-522試験)

【安全性】

①国際共同第III相試験（KEYNOTE-355 試験）

PD-L1 陽性（CPS $\geq$ 10）の患者における安全性解析対象例 219 例において、有害事象は本剤併用群 216/219 例（98.6%）、化学療法群 100/103 例（97.1%）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 212/219 例（96.8%）及び 97/103 例（94.2%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 3 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（KEYNOTE-355 試験）（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.22.1） | 例数（%）          |        |           |        |         |                |    |           |    |         |   |
|---|----------------|--------|-----------|--------|---------|----------------|----|-----------|----|---------|---|
|   | 本剤併用群<br>219 例 |        |           |        |         | 化学療法群<br>103 例 |    |           |    |         |   |
|   | 全 Grade        |        | Grade 3-4 |        | Grade 5 | 全 Grade        |    | Grade 3-4 |    | Grade 5 |   |
| 全副作用  | 212            | (96.8) | 155       | (70.8) | 2       | (0.9)          | 97 | (94.2)    | 67 | (65.0)  | 0 |
| 血液およびリンパ系障害   |                |        |           |        |         |                |    |           |    |         |   |
| 貧血  | 107            | (48.9) | 36        | (16.4) | 0       |                | 48 | (46.6)    | 13 | (12.6)  | 0 |
| 白血球減少症  | 41             | (18.7) | 25        | (11.4) | 0       |                | 22 | (21.4)    | 11 | (10.7)  | 0 |
| 好中球減少症  | 87             | (39.7) | 68        | (31.1) | 0       |                | 40 | (38.8)    | 31 | (30.1)  | 0 |
| 血小板減少症  | 41             | (18.7) | 19        | (8.7)  | 0       |                | 22 | (21.4)    | 16 | (15.5)  | 0 |
| 内分泌障害   |                |        |           |        |         |                |    |           |    |         |   |
| 甲状腺機能低下症  | 39             | (17.8) | 2         | (0.9)  | 0       |                | 2  | (1.9)     | 0  |         | 0 |
| 胃腸障害  |                |        |           |        |         |                |    |           |    |         |   |
| 便秘  | 32             | (14.6) | 1         | (0.5)  | 0       |                | 15 | (14.6)    | 0  |         | 0 |
| 下痢  | 48             | (21.9) | 2         | (0.9)  | 0       |                | 10 | (9.7)     | 3  | (2.9)   | 0 |
| 消化不良  | 11             | (5.0)  | 0         |        | 0       |                | 6  | (5.8)     | 0  |         | 0 |
| 悪心  | 90             | (41.1) | 5         | (2.3)  | 0       |                | 39 | (37.9)    | 1  | (1.0)   | 0 |
| 口内炎   | 17             | (7.8)  | 0         |        | 0       |                | 7  | (6.8)     | 0  |         | 0 |
| 嘔吐  | 44             | (20.1) | 6         | (2.7)  | 0       |                | 10 | (9.7)     | 3  | (2.9)   | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態   |                |        |           |        |         |                |    |           |    |         |   |
| 無力症   | 31             | (14.2) | 1         | (0.5)  | 0       |                | 13 | (12.6)    | 1  | (1.0)   | 0 |
| 疲労  | 64             | (29.2) | 6         | (2.7)  | 0       |                | 22 | (21.4)    | 3  | (2.9)   | 0 |
| 倦怠感   | 12             | (5.5)  | 1         | (0.5)  | 0       |                | 7  | (6.8)     | 0  |         | 0 |
| 末梢性浮腫   | 13             | (5.9)  | 0         |        | 0       |                | 4  | (3.9)     | 0  |         | 0 |
| 発熱  | 22             | (10.0) | 1         | (0.5)  | 0       |                | 10 | (9.7)     | 1  | (1.0)   | 0 |
| 臨床検査  |                |        |           |        |         |                |    |           |    |         |   |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加  | 47             | (21.5) | 16        | (7.3)  | 0       |                | 17 | (16.5)    | 5  | (4.9)   | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加   | 39             | (17.8) | 9         | (4.1)  | 0       |                | 15 | (14.6)    | 3  | (2.9)   | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加   | 9              | (4.1)  | 0         |        | 0       |                | 7  | (6.8)     | 1  | (1.0)   | 0 |
| 好中球数減少  | 52             | (23.7) | 41        | (18.7) | 0       |                | 20 | (19.4)    | 15 | (14.6)  | 0 |
| 血小板数減少  | 41             | (18.7) | 19        | (8.7)  | 0       |                | 14 | (13.6)    | 9  | (8.7)   | 0 |
| 体重減少  | 12             | (5.5)  | 1         | (0.5)  | 0       |                | 3  | (2.9)     | 1  | (1.0)   | 0 |
| 白血球数減少  | 39             | (17.8) | 21        | (9.6)  | 0       |                | 20 | (19.4)    | 13 | (12.6)  | 0 |
| 代謝および栄養障害   |                |        |           |        |         |                |    |           |    |         |   |
| 食欲減退  | 40             | (18.3) | 1         | (0.5)  | 0       |                | 10 | (9.7)     | 0  |         | 0 |

| 器官別大分類 (SOC: System Organ Class)<br>基本語 (PT: Preferred Term)<br>(MedDRA ver.22.1) | 例数 (%)         |           |         |                |           |         |
|---|----------------|-----------|---------|----------------|-----------|---------|
|   | 本剤併用群<br>219 例 |           |         | 化学療法群<br>103 例 |           |         |
|   | 全 Grade        | Grade 3-4 | Grade 5 | 全 Grade        | Grade 3-4 | Grade 5 |
| <b>筋骨格系および結合組織障害</b>  |                |           |         |                |           |         |
| 関節痛   | 25 (11.4)      | 4 (1.8)   | 0       | 9 (8.7)        | 1 (1.0)   | 0       |
| 筋肉痛   | 15 (6.8)       | 0         | 0       | 9 (8.7)        | 1 (1.0)   | 0       |
| <b>神経系障害</b>  |                |           |         |                |           |         |
| 味覚不全  | 21 (9.6)       | 0         | 0       | 1 (1.0)        | 0         | 0       |
| 頭痛  | 18 (8.2)       | 1 (0.5)   | 0       | 8 (7.8)        | 0         | 0       |
| 末梢性ニューロパチー  | 25 (11.4)      | 2 (0.9)   | 0       | 17 (16.5)      | 1 (1.0)   | 0       |
| 末梢性感覚ニューロパチー  | 17 (7.8)       | 2 (0.9)   | 0       | 2 (1.9)        | 0         | 0       |
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>  |                |           |         |                |           |         |
| 咳嗽  | 14 (6.4)       | 0         | 0       | 1 (1.0)        | 0         | 0       |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>  |                |           |         |                |           |         |
| 脱毛症   | 76 (34.7)      | 2 (0.9)   | 0       | 37 (35.9)      | 2 (1.9)   | 0       |
| そう痒症  | 16 (7.3)       | 1 (0.5)   | 0       | 8 (7.8)        | 0         | 0       |
| 発疹  | 36 (16.4)      | 2 (0.9)   | 0       | 11 (10.7)      | 0         | 0       |
| 斑状丘疹状皮疹   | 11 (5.0)       | 2 (0.9)   | 0       | 2 (1.9)        | 0         | 0       |

なお、本剤併用群において間質性肺疾患 3 例 (1.4%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 5 例 (2.3%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 25 例 (11.4%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 65 例 (29.7%)、甲状腺機能障害 43 例 (19.6%)、副腎機能障害 2 例 (0.9%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等) 2 例 (0.9%)、膵炎 1 例 (0.5%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.5%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.5%)、ぶどう膜炎 1 例 (0.5%)、心筋炎 1 例 (0.5%) 及び infusion reaction 10 例 (4.6%) が認められた。また、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、下垂体機能障害、1 型糖尿病、重症筋無力症、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、血球貪食症候群及び結核は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

② 国際共同第III相試験（KEYNOTE-522 試験）

安全性解析対象例 783 例において、有害事象は本剤群 777/783 例（99.2%）、プラセボ群 389/389 例（100%）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 774/783 例（98.9%）及び 388/389 例（99.7%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 4 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（KEYNOTE-522 試験）（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類（SOC: System Organ Class）<br>基本語（PT: Preferred Term）<br>（MedDRA ver.24.0） | 例数（%）        |        |           |        |         |                |     |           |     |         |   |       |
|---|--------------|--------|-----------|--------|---------|----------------|-----|-----------|-----|---------|---|-------|
|   | 本剤群<br>783 例 |        |           |        |         | プラセボ群<br>389 例 |     |           |     |         |   |       |
|   | 全 Grade      |        | Grade 3-4 |        | Grade 5 | 全 Grade        |     | Grade 3-4 |     | Grade 5 |   |       |
| 全副作用  | 774          | (98.9) | 604       | (77.1) | 4       | (0.5)          | 388 | (99.7)    | 285 | (73.3)  | 1 | (0.3) |
| 血液およびリンパ系障害   |              |        |           |        |         |                |     |           |     |         |   |       |
| 貧血  | 429          | (54.8) | 141       | (18.0) | 0       |                | 215 | (55.3)    | 58  | (14.9)  | 0 |       |
| 発熱性好中球減少症   | 144          | (18.4) | 139       | (17.8) | 0       |                | 65  | (16.7)    | 62  | (15.9)  | 0 |       |
| 白血球減少症  | 87           | (11.1) | 33        | (4.2)  | 0       |                | 49  | (12.6)    | 16  | (4.1)   | 0 |       |
| 好中球減少症  | 367          | (46.9) | 270       | (34.5) | 0       |                | 185 | (47.6)    | 130 | (33.4)  | 0 |       |
| 血小板減少症  | 104          | (13.3) | 21        | (2.7)  | 0       |                | 65  | (16.7)    | 11  | (2.8)   | 0 |       |
| 内分泌障害   |              |        |           |        |         |                |     |           |     |         |   |       |
| 甲状腺機能低下症  | 105          | (13.4) | 4         | (0.5)  | 0       |                | 19  | (4.9)     | 0   |         | 0 |       |
| 胃腸障害  |              |        |           |        |         |                |     |           |     |         |   |       |
| 腹痛  | 65           | (8.3)  | 2         | (0.3)  | 0       |                | 22  | (5.7)     | 1   | (0.3)   | 0 |       |
| 上腹部痛  | 39           | (5.0)  | 0         |        | 0       |                | 22  | (5.7)     | 2   | (0.5)   | 0 |       |
| 便秘  | 188          | (24.0) | 0         |        | 0       |                | 85  | (21.9)    | 0   |         | 0 |       |
| 下痢  | 238          | (30.4) | 20        | (2.6)  | 0       |                | 98  | (25.2)    | 5   | (1.3)   | 0 |       |
| 口内乾燥  | 49           | (6.3)  | 0         |        | 0       |                | 20  | (5.1)     | 0   |         | 0 |       |
| 消化不良  | 71           | (9.1)  | 1         | (0.1)  | 0       |                | 39  | (10.0)    | 0   |         | 0 |       |
| 胃食道逆流性疾患  | 41           | (5.2)  | 0         |        | 0       |                | 24  | (6.2)     | 0   |         | 0 |       |
| 悪心  | 495          | (63.2) | 27        | (3.4)  | 0       |                | 245 | (63.0)    | 6   | (1.5)   | 0 |       |
| 口内炎   | 132          | (16.9) | 11        | (1.4)  | 0       |                | 55  | (14.1)    | 1   | (0.3)   | 0 |       |
| 嘔吐  | 200          | (25.5) | 19        | (2.4)  | 0       |                | 86  | (22.1)    | 6   | (1.5)   | 0 |       |
| 一般・全身障害および投与部位の状態   |              |        |           |        |         |                |     |           |     |         |   |       |
| 無力症   | 198          | (25.3) | 28        | (3.6)  | 0       |                | 102 | (26.2)    | 9   | (2.3)   | 0 |       |
| 疲労  | 330          | (42.1) | 28        | (3.6)  | 0       |                | 151 | (38.8)    | 6   | (1.5)   | 0 |       |
| 粘膜の炎症   | 103          | (13.2) | 8         | (1.0)  | 0       |                | 45  | (11.6)    | 3   | (0.8)   | 0 |       |
| 末梢性浮腫   | 35           | (4.5)  | 2         | (0.3)  | 0       |                | 21  | (5.4)     | 0   |         | 0 |       |
| 発熱  | 138          | (17.6) | 8         | (1.0)  | 0       |                | 41  | (10.5)    | 0   |         | 0 |       |
| 傷害、中毒および処置合併症   |              |        |           |        |         |                |     |           |     |         |   |       |
| 注入に伴う反応   | 73           | (9.3)  | 8         | (1.0)  | 0       |                | 25  | (6.4)     | 2   | (0.5)   | 0 |       |
| 臨床検査  |              |        |           |        |         |                |     |           |     |         |   |       |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加  | 204          | (26.1) | 43        | (5.5)  | 0       |                | 98  | (25.2)    | 9   | (2.3)   | 0 |       |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加   | 157          | (20.1) | 20        | (2.6)  | 0       |                | 63  | (16.2)    | 1   | (0.3)   | 0 |       |
| 血中アルカリホスファターゼ増加   | 29           | (3.7)  | 2         | (0.3)  | 0       |                | 20  | (5.1)     | 2   | (0.5)   | 0 |       |
| 好中球数減少  | 185          | (23.6) | 146       | (18.6) | 0       |                | 112 | (28.8)    | 90  | (23.1)  | 0 |       |
| 血小板数減少  | 74           | (9.5)  | 21        | (2.7)  | 0       |                | 34  | (8.7)     | 4   | (1.0)   | 0 |       |

| 器官別大分類 (SOC: System Organ Class)<br>基本語 (PT: Preferred Term)<br>(MedDRA ver.24.0) | 例数 (%)       |        |           |       |         |                |        |           |       |         |
|---|--------------|--------|-----------|-------|---------|----------------|--------|-----------|-------|---------|
|   | 本剤群<br>783 例 |        |           |       |         | プラセボ群<br>389 例 |        |           |       |         |
|   | 全 Grade      |        | Grade 3-4 |       | Grade 5 | 全 Grade        |        | Grade 3-4 |       | Grade 5 |
| 白血球数減少  | 108          | (13.8) | 60        | (7.7) | 0       | 52             | (13.4) | 20        | (5.1) | 0       |
| 代謝および栄養障害   |              |        |           |       |         |                |        |           |       |         |
| 食欲減退  | 153          | (19.5) | 6         | (0.8) | 0       | 57             | (14.7) | 1         | (0.3) | 0       |
| 筋骨格系および結合組織障害   |              |        |           |       |         |                |        |           |       |         |
| 関節痛   | 121          | (15.5) | 4         | (0.5) | 0       | 59             | (15.2) | 0         |       | 0       |
| 筋肉痛   | 112          | (14.3) | 3         | (0.4) | 0       | 49             | (12.6) | 0         |       | 0       |
| 神経系障害   |              |        |           |       |         |                |        |           |       |         |
| 浮動性めまい  | 61           | (7.8)  | 1         | (0.1) | 0       | 29             | (7.5)  | 0         |       | 0       |
| 味覚不全  | 124          | (15.8) | 0         |       | 0       | 49             | (12.6) | 0         |       | 0       |
| 頭痛  | 100          | (12.8) | 2         | (0.3) | 0       | 42             | (10.8) | 1         | (0.3) | 0       |
| 末梢性ニューロパチー  | 154          | (19.7) | 15        | (1.9) | 0       | 84             | (21.6) | 4         | (1.0) | 0       |
| 錯感覚   | 45           | (5.7)  | 0         |       | 0       | 28             | (7.2)  | 0         |       | 0       |
| 末梢性感覚ニューロパチー  | 148          | (18.9) | 11        | (1.4) | 0       | 72             | (18.5) | 5         | (1.3) | 0       |
| 精神障害  |              |        |           |       |         |                |        |           |       |         |
| 不眠症   | 42           | (5.4)  | 3         | (0.4) | 0       | 13             | (3.3)  | 0         |       | 0       |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害   |              |        |           |       |         |                |        |           |       |         |
| 咳嗽  | 52           | (6.6)  | 1         | (0.1) | 0       | 13             | (3.3)  | 0         |       | 0       |
| 呼吸困難  | 46           | (5.9)  | 2         | (0.3) | 0       | 23             | (5.9)  | 1         | (0.3) | 0       |
| 鼻出血   | 76           | (9.7)  | 0         |       | 0       | 41             | (10.5) | 0         |       | 0       |
| 皮膚および皮下組織障害   |              |        |           |       |         |                |        |           |       |         |
| 脱毛症   | 471          | (60.2) | 0         |       | 0       | 220            | (56.6) | 0         |       | 0       |
| ざ瘡様皮膚炎  | 45           | (5.7)  | 2         | (0.3) | 0       | 10             | (2.6)  | 0         |       | 0       |
| 皮膚乾燥  | 47           | (6.0)  | 1         | (0.1) | 0       | 20             | (5.1)  | 0         |       | 0       |
| 爪変色   | 48           | (6.1)  | 0         |       | 0       | 31             | (8.0)  | 0         |       | 0       |
| そう痒症  | 116          | (14.8) | 2         | (0.3) | 0       | 38             | (9.8)  | 0         |       | 0       |
| 発疹  | 196          | (25.0) | 12        | (1.5) | 0       | 66             | (17.0) | 1         | (0.3) | 0       |
| 斑状丘疹状皮疹   | 50           | (6.4)  | 12        | (1.5) | 0       | 23             | (5.9)  | 0         |       | 0       |
| 血管障害  |              |        |           |       |         |                |        |           |       |         |
| ほてり   | 55           | (7.0)  | 3         | (0.4) | 0       | 45             | (11.6) | 0         |       | 0       |

なお、本剤群において間質性肺疾患 13 例 (1.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 31 例 (4.0%)、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等) 4 例 (0.5%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 154 例 (19.7%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 271 例 (34.6%)、甲状腺機能障害 137 例 (17.5%)、下垂体機能障害 15 例 (1.9%)、副腎機能障害 18 例 (2.3%)、1 型糖尿病 4 例 (0.5%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等) 16 例 (2.0%)、膝炎 5 例 (0.6%)、筋炎・横紋筋融解症 3 例 (0.4%)、重症筋無力症 1 例 (0.1%)、脳炎・髄膜炎 3 例 (0.4%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.3%)、心筋炎 5 例 (0.6%)、重度の胃炎 2 例 (0.3%)、infusion reaction 122 例 (15.6%) 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) 2 例 (0.3%) が認

められた。また、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、複数のがん種における臨床試験成績に基づき、本剤の曝露量と有効性又は安全性との関連を検討する曝露反応モデルが構築され、本剤200 mgをQ3W又は400 mgをQ6Wで投与した際の曝露量と有効性又は安全性との関連について検討された結果、上記の用法・用量の間で有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

表 5 本剤の薬物動態パラメータ

| 用法・用量                     | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ )    | $C_{avg}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $C_{min}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $C_{max,ss}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $C_{avg,ss}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $C_{min,ss}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) |
|---------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 200 mg Q3W <sup>†</sup>   | 59.1<br>(58.5, 59.7)                 | 27.9<br>(27.7, 28.1)              | 18.1<br>(17.8, 18.3)              | 92.8<br>(91.7, 94.1)                 | 50.4<br>(49.8, 51.0)                 | 30.9<br>(30.5, 31.4)                 |
| 400 mg Q6W <sup>†</sup>   | 123<br>(122, 124)                    | 32.4<br>(32.0, 32.7)              | 10.6<br>(10.4, 10.8)              | 148<br>(146, 149)                    | 50.7<br>(50.1, 51.3)                 | 20.3<br>(19.8, 20.9)                 |
| 400 mg Q6W<br>(実測値)       | 136.0 <sup>‡</sup><br>(135.6, 136.4) | NA                                | 14.9 <sup>§</sup><br>(14.4, 15.4) | NA                                   | NA                                   | NA                                   |
| 10 mg/kg Q2W <sup>†</sup> | 220<br>(218, 223)                    | 144<br>(143, 145)                 | 119<br>(117, 121)                 | 428<br>(424, 433)                    | 279<br>(276, 282)                    | 197<br>(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 乳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"><li>• 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。</li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上の乳癌のがん薬物療法を含む乳腺腫瘍学の臨床研修を行っていること。</li></ul>                          |

##### 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 転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない PD-L1 陽性 (CPS $\geq$ 10) のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者において、本剤と化学療法 (ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセル) との併用投与で有効性が示されている。

なお、CPS に関する本剤のコンパニオン診断薬として、販売名：PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」が承認されている。

- ② ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者において、術前薬物療法として本剤と化学療法 (パクリタキセル及びカルボプラチンの投与後、AC 又は EC 投与) との併用療法、及び術後薬物療法として本剤単独療法の有効性が示されている。
- ③ ①及び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。

### 【安全性に関する事項】

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

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者
- 結核の感染又は既往を有する患者
- ECOG Performance Status 3-4 <sup>(注1)</sup> 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。<br>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、 $\gamma$ -GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
  - ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
  - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
  - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
  - 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ④ 本剤の臨床試験において、KEYNOTE-355 試験では投与開始から 24 週までは 8 週間ごと、以降、最初の 1 年間は 9 週間ごとに、その後は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

- ⑤ ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者における術前・術後薬物療法として使用する際には、KEYNOTE-522 試験において、本剤の各投与前に忍容性に問題がないかを確認し、必要に応じて画像検査を行った上で投与の可否を判断していたことを参考に、本剤の各投与前に継続の可否を検討すること。なお、本剤の投与回数は、Q3W 投与の場合、術前薬物療法は 8 回まで、術後薬物療法は 9 回まで、Q6W 投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。