

薬生薬審発 1130 第 1 号
平成 29 年 11 月 30 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

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（古典的ホジキンリンパ腫）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 20mg 及び同 100mg）について、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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤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、「ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌及び悪性黒色腫）について」（平成 29 年 2 月 14 日付け薬生薬審発 0214 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、それぞれ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）製剤の使用上の注意が改訂されたことに伴い、当該留意事項について、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)																							
4 ページ	<p>表 1 有効性成績 (KEYNOTE-024 試験)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 200 mg Q3W (154 例)</th> <th>プラチナ製 剤を含む 化学療法 (151 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">PFS*1</td> <td>中央値 [月] (95%CI)</td> <td>10.3 (6.7, NE)</td> <td>6.0 (4.2, 6.2)</td> </tr> <tr> <td>ハザード ド比*2 (95%CI)</td> <td>0.50 (0.37, 0.68)</td> <td>＝</td> </tr> <tr> <td>P 値*3</td> <td><0.001</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">OS*4</td> <td>中央値 [月] (95%CI)</td> <td>NE (NE, NE)</td> <td>NE (9.4, NE)</td> </tr> <tr> <td>ハザード ド比*4 (95%CI)</td> <td>0.60 (0.41, 0.89)</td> <td>＝</td> </tr> <tr> <td>P 値*3</td> <td>0.005</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>CI : 信頼区間、NE : 推定不可、*1 : RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立中央判定、*2 : 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤</p>		本剤 200 mg Q3W (154 例)	プラチナ製 剤を含む 化学療法 (151 例)	PFS*1	中央値 [月] (95%CI)	10.3 (6.7, NE)	6.0 (4.2, 6.2)	ハザード ド比*2 (95%CI)	0.50 (0.37, 0.68)	＝	P 値*3	<0.001		OS*4	中央値 [月] (95%CI)	NE (NE, NE)	NE (9.4, NE)	ハザード ド比*4 (95%CI)	0.60 (0.41, 0.89)	＝	P 値*3	0.005		4 ページ	(表 1 の追加)
	本剤 200 mg Q3W (154 例)	プラチナ製 剤を含む 化学療法 (151 例)																								
PFS*1	中央値 [月] (95%CI)	10.3 (6.7, NE)	6.0 (4.2, 6.2)																							
	ハザード ド比*2 (95%CI)	0.50 (0.37, 0.68)	＝																							
	P 値*3	<0.001																								
OS*4	中央値 [月] (95%CI)	NE (NE, NE)	NE (9.4, NE)																							
	ハザード ド比*4 (95%CI)	0.60 (0.41, 0.89)	＝																							
	P 値*3	0.005																								

	を含む化学療法との比較、*3：層別ログランク検定、*4：中間解析時のデータ：2016年5月9日カットオフ														
6 ページ	<p>表 2 有効性成績 (KEYNOTE-010 試験)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 2 mg/kg Q3W (344 例)</th> <th>本剤 10 mg/kg Q3W (346 例)</th> <th>ドセタキ セル (343 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS</td> <td>中央値 [月] (95%CI)</td> <td>10.4 (9.4, 11.9)</td> <td>12.7 (10.0, 17.3)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ハザード ド比*1 (95%CI) P 値*2</td> <td>0.71 (0.58, 0.88) <0.001</td> <td>0.61 (0.49, 0.75) <0.001 =</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI：信頼区間、*1：層別 Cox 比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較、*2：層別ログランク検定</p>		本剤 2 mg/kg Q3W (344 例)	本剤 10 mg/kg Q3W (346 例)	ドセタキ セル (343 例)	OS	中央値 [月] (95%CI)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)		ハザード ド比*1 (95%CI) P 値*2	0.71 (0.58, 0.88) <0.001	0.61 (0.49, 0.75) <0.001 =	6 ページ	(表 2 の追加)
	本剤 2 mg/kg Q3W (344 例)	本剤 10 mg/kg Q3W (346 例)	ドセタキ セル (343 例)												
OS	中央値 [月] (95%CI)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)												
	ハザード ド比*1 (95%CI) P 値*2	0.71 (0.58, 0.88) <0.001	0.61 (0.49, 0.75) <0.001 =												
7 ページ	<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>器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term)</p>	6 ページ	<p>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>SOC PT</p>												

	(MedDRA ver. 19.0)		(MedDRA ver. 19.0)
8 ページ	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、 <u>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</u> は認められなかった。	7 ページ	また、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、副腎機能障害、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。
9 ページ	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） <u>器官別大分類 (SOC: System Organ Class)</u> <u>基本語 (PT: Preferred Term)</u> (MedDRA ver. 18.0)	8 ページ	いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（安全性解析対象集団） SOC PT (MedDRA ver. 18.0)
9 ページ	また、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、 <u>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</u> は認められなかった。	8 ページ	また、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎及び心筋炎は認められなかった。
10 ページ	①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。 (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 29 年 4 月 1 日時点：434 施設） (2) 特定機能病院（平成 29 年 6 月 1 日時点：85 施設） (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院	9 ページ	①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。 (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 28 年 10 月 1 日時点：427 施設） (2) 特定機能病院（平成 28 年 9 月 1 日時点：84 施設）

	<p>(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)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 28 年 7 月 1 日時点: 2540 施設)</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 28 年 7 月 1 日時点: 1290 施設)</p>		<p>(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)</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 27 年 7 月 1 日時点: 2538 施設)</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 (平成 27 年 7 月 1 日時点: 1284 施設)</p>
11 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用 (間質性肺疾患に加え、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、内分泌障害 (下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、腓炎、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆等) 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</p>	10 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用 (間質性肺疾患に加え、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、内分泌障害 (下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、腓炎、重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、心筋炎等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し (副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>

	る体制が整っていること。		
--	--------------	--	--

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)																						
4 ページ	主要評価項目である奏効率 [RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] は、24% (95%信頼区間：12～41) であった。 <u>なお、事前に設定した閾値は 10%であった。</u>	4 ページ	主要評価項目である奏効率 [RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] は、24% (95%信頼区間：12～41) であった。																						
4 ページ	<p>表 1 有効性成績 (KEYNOTE-002 試験)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 2 mg/kg Q3W (180 例)</th> <th>本剤 10 mg/kg Q3W (181 例)</th> <th>化学療 法 (179 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">OS</td> <td>中央値 [月] (95%CI)</td> <td>13.4 (11.0, 16.4)</td> <td>14.7 (11.3, 19.5)</td> <td>11.0 (8.9, 13.8)</td> </tr> <tr> <td>ハザード 比*2 (95%CI)</td> <td>0.86 (0.67, 1.10)</td> <td>0.74 (0.57, 0.96)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>P 値*3</td> <td>0.1173</td> <td>0.0106</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PFS*1</td> <td>中央値</td> <td>2.9</td> <td>2.9</td> <td>2.7</td> </tr> </tbody> </table>		本剤 2 mg/kg Q3W (180 例)	本剤 10 mg/kg Q3W (181 例)	化学療 法 (179 例)	OS	中央値 [月] (95%CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)	ハザード 比*2 (95%CI)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	—	P 値*3	0.1173	0.0106		PFS*1	中央値	2.9	2.9	2.7	4 ページ	(表 1 の追加)
	本剤 2 mg/kg Q3W (180 例)	本剤 10 mg/kg Q3W (181 例)	化学療 法 (179 例)																						
OS	中央値 [月] (95%CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)																					
	ハザード 比*2 (95%CI)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	—																					
	P 値*3	0.1173	0.0106																						
PFS*1	中央値	2.9	2.9	2.7																					

		<u>[月]</u> <u>(95%CI)</u>	<u>(2.8,</u> <u>3.8)</u>	<u>(2.8,</u> <u>4.7)</u>	<u>(2.5,</u> <u>2.8)</u>			
		<u>ハザード</u> <u>比*2</u> <u>(95%CI)</u>	<u>0.57</u> <u>(0.45,</u> <u>0.73)</u>	<u>0.50</u> <u>(0.39,</u> <u>0.64)</u>	<u>—</u>			
		<u>P 値*3</u>	<u>≤</u> <u>0.0001</u>	<u>≤</u> <u>0.0001</u>				
	CI：信頼区間、*1：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく放射線科医及び腫瘍専門医による評価、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較、*3：層別ログランク検定							
6 ページ	表 2 有効性成績 (KEYNOTE-006 試験)					6 ページ	(表 2 の追加)	
			<u>本剤 10</u> <u>mg/kg</u> <u>Q3W</u> <u>(277</u> <u>例)</u>	<u>本剤 10</u> <u>mg/kg</u> <u>Q2W</u> <u>(279</u> <u>例)</u>	<u>イピリ</u> <u>ムマブ</u> <u>(278</u> <u>例)</u>			
	<u>OS*1</u>	<u>中央値</u> <u>[月]</u> <u>(95%CI)</u>	<u>NE</u> <u>(NE,</u> <u>NE)</u>	<u>NE</u> <u>(NE,</u> <u>NE)</u>	<u>NE</u> <u>(13,</u> <u>NE)</u>			
		<u>ハザード</u> <u>比*2</u> <u>(95%CI)</u>	<u>0.69</u> <u>(0.52,</u> <u>0.90)</u>	<u>0.63</u> <u>(0.47,</u> <u>0.83)</u>	<u>—</u>			
		<u>P 値*3</u>	<u>0.00358</u>	<u>0.00052</u>				
	<u>PFS*4,5</u>	<u>中央値</u> <u>[月]</u>	<u>4.1</u> <u>(2.9,</u>	<u>5.5</u> <u>(3.4,</u>	<u>2.8</u> <u>(2.8,</u>			

	<table border="1"> <tr> <td>(95%CI)</td> <td>6.9)</td> <td>6.9)</td> <td>2.9)</td> </tr> <tr> <td>ハザード比*2</td> <td>0.58 (0.47, 0.72)</td> <td>0.58 (0.46, 0.72)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>P 値*3</td> <td>< 0.00001</td> <td>< 0.00001</td> <td></td> </tr> </table>	(95%CI)	6.9)	6.9)	2.9)	ハザード比*2	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	—	P 値*3	< 0.00001	< 0.00001			
(95%CI)	6.9)	6.9)	2.9)												
ハザード比*2	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	—												
P 値*3	< 0.00001	< 0.00001													
	<p>CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ、*2：層別Cox比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較、*3：層別ログランク検定、*4：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価、*5：中間解析時のデータ（2014年9月3日カットオフ）</p>														
8 ページ	<p>表 3 発現率が 5%以上の副作用（安全性解析対象集団）</p> <p>器官別大分類 (SOC: System Organ Class)</p> <p>基本語 (PT: Preferred Term)</p> <p>(MedDRA ver. 18.0)</p>	7 ページ	<p>表 発現率が 5%以上の副作用（安全性解析対象集団）</p> <p>SOC</p> <p>PT</p> <p>(MedDRA ver. 18.0)</p>												
8 ページ	<p>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）、腓炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、</p>	7 ページ	<p>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）、腓炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎及び心筋炎</p>												

	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。		は認められなかった。
9 ページ	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) 器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver. 18.0)	8 ページ	表 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (安全性解析対象集団) SOC PT (MedDRA ver. 18.0)
9 ページ	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。	8 ページ	また、副腎障害、1 型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症及び心筋炎は認められなかった。
10 ページ	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) 器官別大分類 (SOC: System Organ Class) 基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver. 18.0)	9 ページ	表 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (安全性解析対象集団) SOC PT (MedDRA ver. 18.0)
10 ページ	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。	9 ページ	また、重症筋無力症及び心筋炎は認められなかった。
11 ページ	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	10 ページ	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、

	<p>域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（平成 <u>29</u> 年 <u>4</u> 月 1 日時点： <u>434</u> 施設）</p> <p>(2) 特定機能病院（平成 <u>29</u> 年 <u>6</u> 月 1 日時点： <u>85</u> 施設）</p> <p>(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）</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 <u>28</u> 年 7 月 1 日時点： <u>2540</u> 施設）</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 <u>28</u> 年 7 月 1 日時点： <u>1290</u> 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 28 年 10 月 1 日時点： 427 施設）</p> <p>(2) 特定機能病院（平成 28 年 9 月 1 日時点： 84 施設）</p> <p>(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）</p> <p>(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 27 年 7 月 1 日時点： 2538 施設）</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 27 年 7 月 1 日時点： 1284 施設）</p>
12 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、</p>	11 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、</p>

	<p>心筋炎、<u>免疫性血小板減少性紫斑病</u>、<u>溶血性貧血</u>、<u>赤芽球癆</u>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。</p>		<p>心筋炎等) に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し(副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること)、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------