参考２

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**）

～悪性黒色腫～

平成２９年２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 P18
5. 投与対象となる患者 P20
6. 投与に際して留意すべき事項 P21

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品	キイトルーダ点滴静注 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	悪性黒色腫
対象となる用法及び用量	通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12 カ月間までとする。
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、非小細胞肺癌等の様々ながんで予後不良因子であり、低い生存率との相関性が報告されている。

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

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

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

3. 臨床成績

悪性黒色腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

①国内第Ⅰb 相試験（KEYNOTE-041 試験）

化学療法歴のない又はイピリムマブ（遺伝子組換え）（以下「イピリムマブ」という。）を含まない 2 レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 42 例（有効性解析対象 37 例）を対象に、本剤 2 mg/kg 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、24%（95%信頼区間：12～41）であった。なお、事前に設定した閾値は 10%であった。

②海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002 試験）

イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤 2 mg/kg Q3W 投与及び 10 mg/kg Q3W 投与の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン＋パクリタキセル、以下「ICC 群」という。）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（以下「OS」という。）及び無増悪生存期間（以下「PFS」という。）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFS を有意に延長した。

表 1　有効性成績（KEYNOTE-002 試験）

		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）P 値*3	0.86（0.67, 1.10）0.1173	0.74（0.57, 0.96）0.0106	－
PFS*1	中央値［月］（95%CI）	2.9（2.8, 3.8）	2.9（2.8, 4.7）	2.7（2.5, 2.8）
	ハザード比*2（95%CI）P 値*3	0.57（0.45, 0.73）＜0.0001	0.50（0.39, 0.64）＜0.0001	－

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

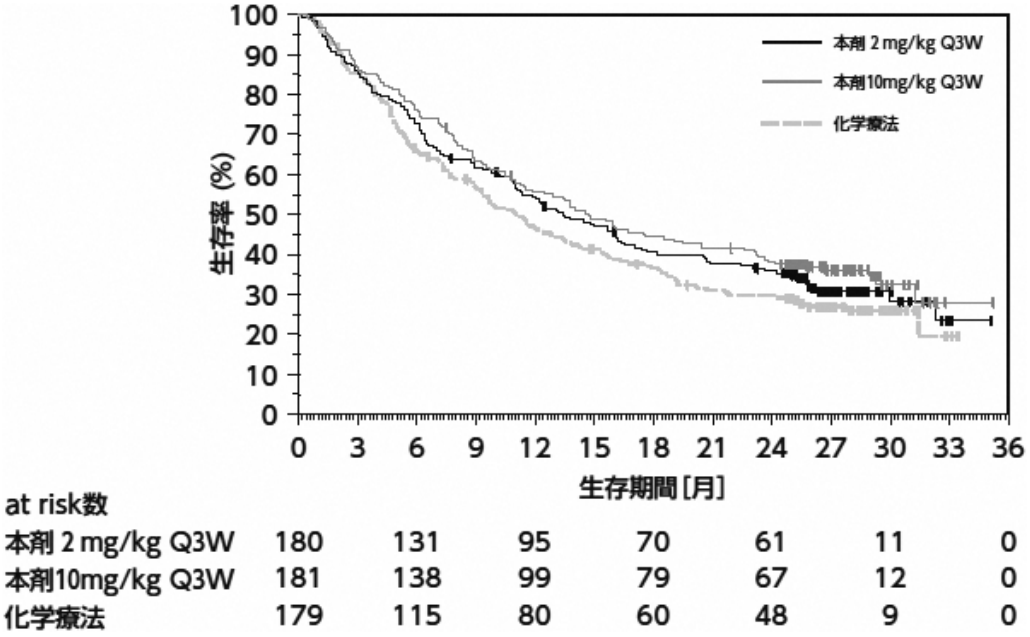


図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-002 試験）

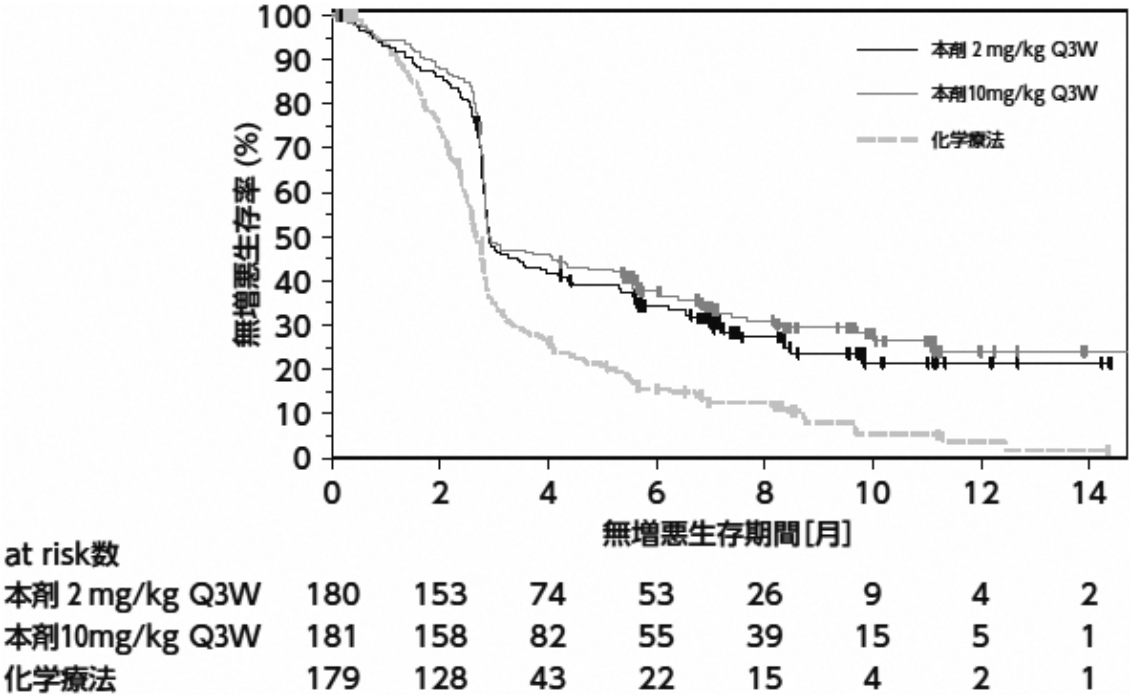


図 2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-002 試験）

③海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）

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

表 2　有効性成績（KEYNOTE-006 試験）

		本剤 10 mg/kg Q3W（277 例）	本剤 10 mg/kg Q2W（279 例）	イピリムマブ（278 例）
OS*1	中央値［月］（95%CI）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）	NE（13, NE）
	ハザード比*2（95%CI） P 値*3	0.69（0.52, 0.90） 0.00358	0.63（0.47, 0.83） 0.00052	－
PFS*4、5	中央値［月］（95%CI）	4.1（2.9, 6.9）	5.5（3.4, 6.9）	2.8（2.8, 2.9）
	ハザード比*2（95%CI） P 値*3	0.58（0.47, 0.72） ＜0.00001	0.58（0.46, 0.72） ＜0.00001	－

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）

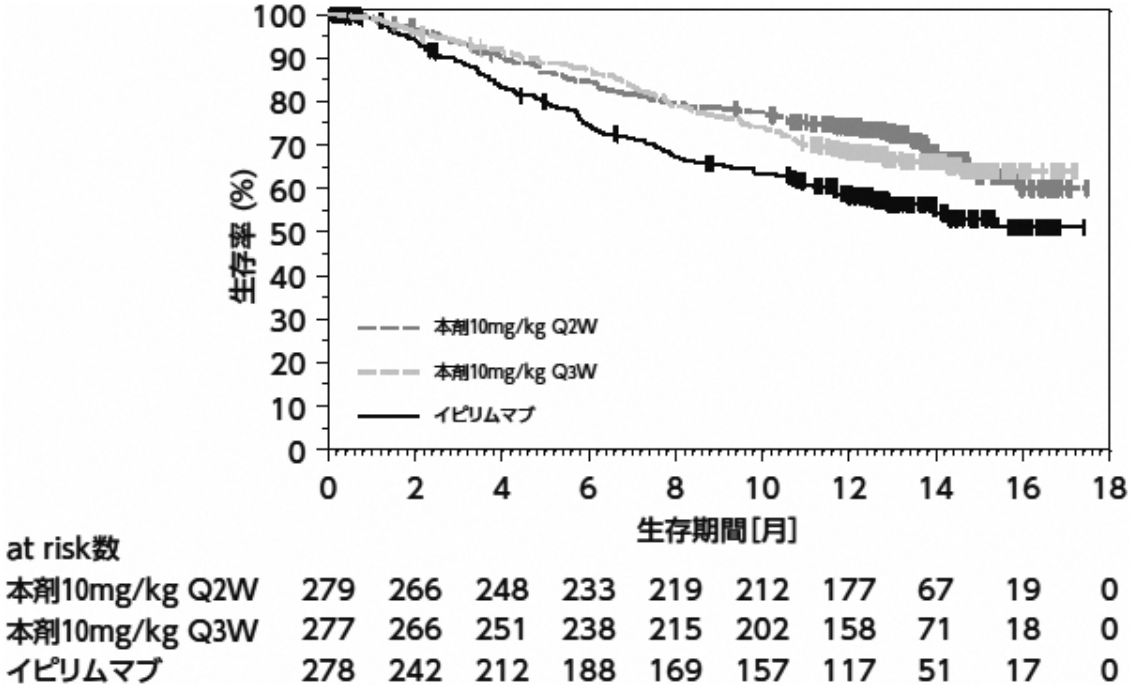


図 3　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-006 試験）

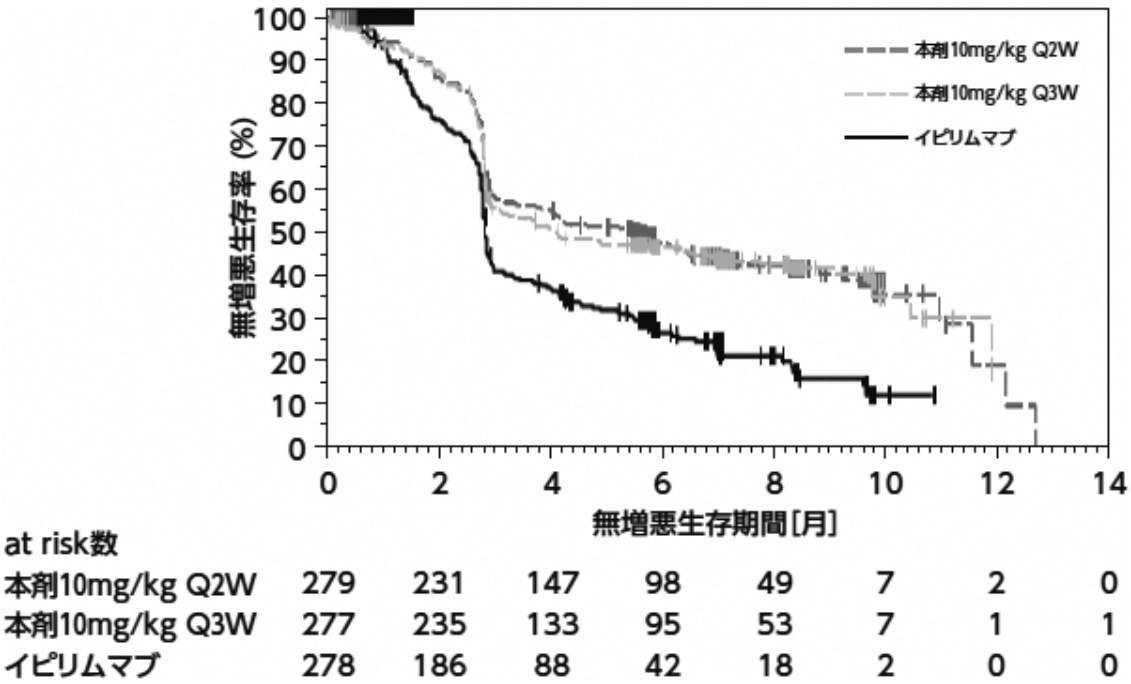


図 4　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-006 試験）

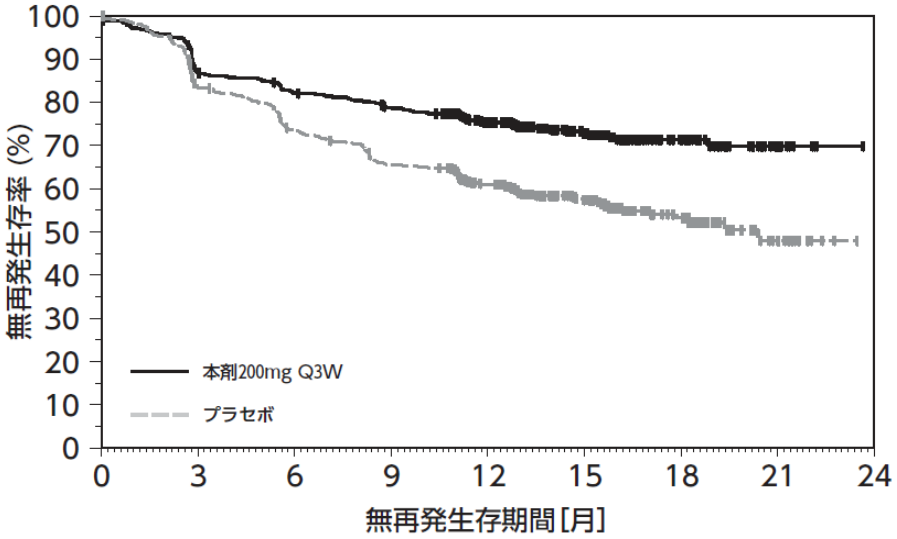
④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-054 試験）

完全切除後のステージⅢ[注1]の悪性黒色腫患者（日本人 15 例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。主要評価項目は無再発生存期間（以下「RFS」という。）とされ、本剤はプラセボと比較して、RFS を有意に延長した。

表 3　有効性成績（KEYNOTE-054 試験）

		本剤200 mg Q3W（514例）	プラセボ（505例）
RFS*1	中央値［月］（95%CI）	NE（NE, NE）	20.4（16.2, NE）
	ハザード比*2（98%CI） P 値*3	0.57（0.43, 0.74） <0.0001	–

CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：中間解析時のデータ：2017 年 10 月 2 日カットオフ、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボとの比較、*3：層別ログランク検定、Q3W：3 週間間隔投与



at risk数									
本剤200mg Q3W	514	438	413	392	313	182	73	15	0
プラセボ	505	415	363	323	264	157	60	15	0

図 5　RFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-054 試験）

[注1] AJCC（American Joint Committee on Cancer）病期分類（第 7 版）に基づく評価、ステージⅢA ではリンパ節内の転移巣が 1 mm 超の場合のみ。

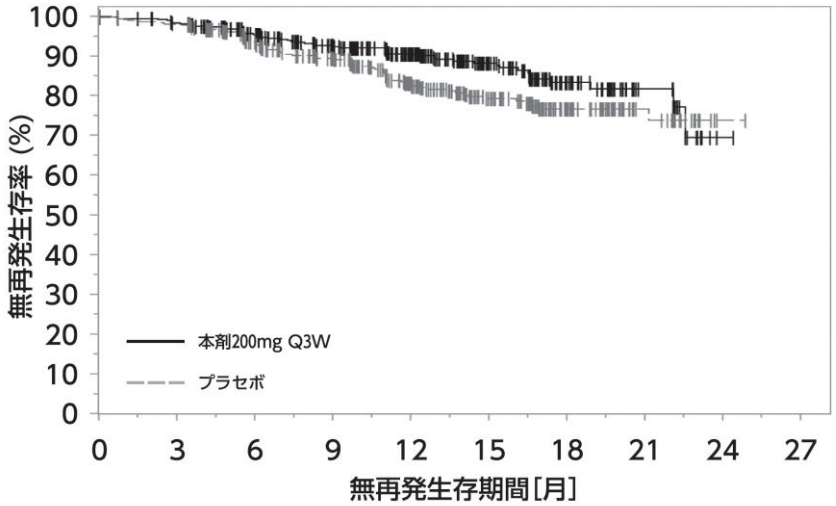
⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験）

完全切除後のステージⅡB 又はⅡC [注2] の悪性黒色腫患者（日本人 3 例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤 200mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。主要評価項目は RFS とされ、本剤はプラセボと比較して、RFS を有意に延長した。

表 4　有効性成績（KEYNOTE-716 試験）

		本剤200 mg Q3W （487例）	プラセボ （489例）
RFS*1	中央値［月］ （95%CI）	NE （22.6, NE）	NE （NE, NE）
	1 年 RFS 率（%） （95% CI）	90.5 （87.1, 93.0）	83.1 （79.0, 86.5）
	ハザード比*2 （95%CI） P 値*3	0.65 （0.46, 0.92） 0.00658	–

CI : 信頼区間、NE : 推定不可、*1 : 1 回目の中間解析時のデータ : 2020 年 12 月 4 日カットオフ、*2 : 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボとの比較、*3 : 層別ログランク検定、Q3W : 3 週間間隔投与



at risk数										
本剤200mg Q3W	487	465	401	340	249	149	71	21	1	0
プラセボ	489	475	400	336	229	149	77	27	1	0

図 6　RFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-716 試験）

[注2] AJCC（American Joint Committee on Cancer）病期分類（第 8 版）に基づく評価。

【安全性】

①国内第Ⅰb 相試験（KEYNOTE-041 試験）

有害事象は、41/42 例（97.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、34/42 例（81.0%）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 5　発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-041 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.20.1）	例数（%）					
	2 mg/kg Q3W群 42例					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	34	(81.0)	7	(16.7)	2	(4.8)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	4	(9.5)	0		0	
胃腸障害						
下痢	3	(7.1)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態						
倦怠感	5	(11.9)	0		0	
臨床検査						
AST 増加	3	(7.1)	0		0	
好酸球数増加	3	(7.1)	0		0	
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	6	(14.3)	0		0	
斑状丘疹状皮疹	6	(14.3)	0		0	
尋常性白斑	3	(7.1)	0		0	

なお、間質性肺疾患 1 例（2.4%）、大腸炎・重度の下痢 2 例（4.8%）、肝機能障害 3 例（7.1%）、下垂体機能障害 2 例（4.8%）、甲状腺機能障害 6 例（14.3%）、infusion reaction 1 例（2.4%）及びぶどう膜炎 1 例（2.4%）が認められた。また、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、副腎障害、1 型糖尿病、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（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-002 試験）

有害事象は、2 mg/kg Q3W 群 172/178 例（96.6%）、10 mg/kg Q3W 群 178/179 例（99.4%）及び ICC 群 167/171 例（97.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 121/178 例（68.0%）、133/179 例（74.3%）及び 138/171 例（80.7%）に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 6　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-002 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.18.0）	例数（%）								
	2 mg/kg Q3W群 178 例			10 mg/kg Q3W群 179 例			ICC群 171 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	121 (68.0)	20 (11.2)	1 (0.6)	133 (74.3)	25 (14.0)	0	138 (80.7)	45 (26.3)	0
血液およびリンパ系障害									
貧血	5 (2.8)	1 (0.6)	0	7 (3.9)	0	0	35 (20.5)	9 (5.3)	0
白血球減少症	0	0	0	0 (0.0)	0	0	14 (8.2)	6 (3.5)	0
好中球減少症	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	14 (8.2)	6 (3.5)	0
血小板減少症	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	16 (9.4)	4 (2.3)	0
内分泌障害									
甲状腺機能低下症	9 (5.1)	0	0	13 (7.3)	0	0	0	0	0
胃腸障害									
便秘	5 (2.8)	0	0	9 (5.0)	0	0	14 (8.2)	0	0
下痢	15 (8.4)	0	0	19 (10.6)	2 (1.1)	0	14 (8.2)	3 (1.8)	0
悪心	8 (4.5)	0	0	16 (8.9)	1 (0.6)	0	56 (32.7)	4 (2.3)	0
嘔吐	2 (1.1)	1 (0.6)	0	10 (5.6)	1 (0.6)	0	26 (15.2)	4 (2.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
無力症	6 (3.4)	1 (0.6)	0	8 (4.5)	1 (0.6)	0	10 (5.8)	1 (0.6)	0
疲労	40 (22.5)	2 (1.1)	0	52 (29.1)	1 (0.6)	0	62 (36.3)	8 (4.7)	0
発熱	6 (3.4)	0	0	11 (6.1)	0	0	8 (4.7)	1 (0.6)	0
臨床検査									
血小板数減少	0	0	0	1 (0.6)	0	0	13 (7.6)	5 (2.9)	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	8 (4.5)	0	0	17 (9.5)	2 (1.1)	0	26 (15.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	13 (7.3)	1 (0.6)	0	12 (6.7)	1 (0.6)	0	9 (5.3)	1 (0.6)	0
筋肉痛	9 (5.1)	2 (1.1)	0	7 (3.9)	0	0	10 (5.8)	1 (0.6)	0
神経系障害									
末梢性ニューロパチー	2 (1.1)	0	0	0	0	0	14 (8.2)	2 (1.2)	0
錯感覚	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)	0	0	11 (6.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害									
脱毛症	5 (2.8)	0	0	1 (0.6)	0	0	35 (20.5)	1 (0.6)	0
皮膚乾燥	9 (5.1)	0	0	9 (5.0)	0	0	2 (1.2)	0	0
そう痒症	37 (20.8)	0	0	42 (23.5)	0	0	6 (3.5)	0	0
発疹	21 (11.8)	0	0	18 (10.1)	0	0	8 (4.7)	0	0
斑状丘疹状皮疹	5 (2.8)	1 (0.6)	0	10 (5.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
尋常性白斑	10 (5.6)	0	0	9 (5.0)	0	0	2 (1.2)	0	0

なお、2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群においてそれぞれ、間質性肺疾患 1 例（0.6%）及び 4 例（2.2%）、大腸炎・重度の下痢 1 例（0.6%）及び 6 例（3.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）2 例（1.1%）及び 0 例、肝機能障害 13 例（7.3%）及び 15 例（8.4%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）1 例（0.6%）及び 1 例（0.6%）、下垂体機能障害 1 例（0.6%）及び 3 例（1.7%）、甲状腺機能障害 14 例（7.9%）及び 15 例（8.4%）、infusion reaction 2 例（1.1%）及び 3 例（1.7%）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）1 例（0.6%）及び 1 例（0.6%）、膵炎 1 例（0.6%）及び 0 例、重症筋無力症 0 例及び 1 例（0.6%）、脳炎・髄膜炎 0 例及び 1 例（0.6%）、

並びにぶどう膜炎 0 例及び 2 例（1.1%）が認められた。また、副腎障害、1 型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

③海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）

有害事象は、10 mg/kg Q3W 群 264/277 例（95.3%）、10 mg/kg Q2W 群 275/278 例（98.9%）及び IPI 群 239/256 例（93.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 202/277 例（72.9%）、221/278 例（79.5%）及び 187/256 例（73.0%）に認められた。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 7　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-006 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: PreferredTerm） （MedDRAver.18.0）	例数（%）											
	10mg/kgQ3W群 277例			10mg/kgQ2W群 278例			IPI群 256例		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	202 (72.9)	28 (10.1)	0	221 (79.5)	36 (12.9)	1 (0.4)	187 (73.0)	50 (19.5)	1 (0.4)
内分泌障害									
甲状腺機能亢進症	7 (2.5)	0	0	17 (6.1)	0	0	6 (2.3)	1 (0.4)	0
甲状腺機能低下症	21 (7.6)	0	0	25 (9.0)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0
胃腸障害									
腹痛	5 (1.8)	0	0	10 (3.6)	0	0	15 (5.9)	0	0
大腸炎	8 (2.9)	5 (1.8)	0	4 (1.4)	4 (1.4)	0	19 (7.4)	16 (6.3)	0
下痢	40 (14.4)	3 (1.1)	0	47 (16.9)	7 (2.5)	0	58 (22.7)	8 (3.1)	0
口内乾燥	11 (4.0)	0	0	20 (7.2)	0	0	1 (0.4)	0	0
悪心	31 (11.2)	1 (0.4)	0	28 (10.1)	0	0	22 (8.6)	1 (0.4)	0
嘔吐	5 (1.8)	0	0	10 (3.6)	1 (0.4)	0	14 (5.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
無力症	31 (11.2)	0	0	32 (11.5)	1 (0.4)	0	16 (6.3)	2 (0.8)	0
疲労	53 (19.1)	1 (0.4)	0	58 (20.9)	0	0	39 (15.2)	3 (1.2)	0
臨床検査									
AST 増加	6 (2.2)	1 (0.4)	0	14 (5.0)	0	0	6 (2.3)	2 (0.8)	0
代謝および栄養障害									
食欲減退	18 (6.5)	0	0	17 (6.1)	0	0	20 (7.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	32 (11.6)	1 (0.4)	0	26 (9.4)	0	0	13 (5.1)	2 (0.8)	0
筋肉痛	6 (2.2)	0	0	19 (6.8)	1 (0.4)	0	5 (2.0)	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害									
そう痒症	39 (14.1)	0	0	40 (14.4)	0	0	65 (25.4)	1 (0.4)	0
発疹	37 (13.4)	0	0	41 (14.7)	0	0	37 (14.5)	2 (0.8)	0
尋常性白斑	31 (11.2)	0	0	25 (9.0)	0	0	4 (1.6)	0	0

なお、10 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q2W 群においてそれぞれ、間質性肺疾患 4 例（1.4%）及び 1 例（0.4%）、大腸炎・重度の下痢 10 例（3.6%）及び 13 例（4.7%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）2 例（0.7%）及び 0 例、肝機能障害 14 例（5.1%）及び 23 例（8.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）2 例（0.7%）及び 1 例（0.4%）、下垂体機能障害 1 例（0.4%）及び 1 例（0.4%）、甲状腺機能障害 28 例（10.1%）及び 33

例（11.9%）、副腎障害 1 例（0.4%）及び 2 例（0.7%）、infusion reaction 7 例（2.5%）及び 5 例（1.8%）、1 型糖尿病 1 例（0.4%）及び 0 例、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）0 例及び 1 例（0.4%）、膵炎 1 例（0.4%）及び 1 例（0.4%）、筋炎・横紋筋融解症 1 例（0.4%）及び 0 例、脳炎・髄膜炎 0 例及び 1 例（0.4%）、並びにぶどう膜炎 3 例（1.1%）及び 1 例（0.4%）が認められた。また、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性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。

④国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-054 試験）

有害事象は本剤群では 475/509 例（93.3%）に、プラセボ群では 453/502 例（90.2%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群では 396/509 例（77.8%）に、プラセボ群では 332/502 例（66.1%）に発現した。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 8　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-054 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: SystemOrganClass） 基本語（PT: PreferredTerm） （MedDRAver.20.1）	例数（%）											
	本剤群 509例						プラセボ群 502例					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	396	(77.8)	74	(14.5)	1	(0.2)	332	(66.1)	17	(3.4)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	49	(9.6)	1	(0.2)	0		4	(0.8)	0		0	
甲状腺機能低下症	73	(14.3)	0		0		13	(2.6)	0		0	
胃腸障害												
下痢	94	(18.5)	4	(0.8)	0		82	(16.3)	3	(0.6)	0	
悪心	58	(11.4)	0		0		43	(8.6)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	48	(9.4)	0		0		34	(6.8)	0		0	
疲労	143	(28.1)	4	(0.8)	0		135	(26.9)	2	(0.4)	0	
臨床検査												
ALT 増加	26	(5.1)	3	(0.6)	0		16	(3.2)	1	(0.2)	0	
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	51	(10.0)	3	(0.6)	0		47	(9.4)	0		0	
筋肉痛	26	(5.1)	0		0		15	(3.0)	0		0	
神経系障害												
頭痛	37	(7.3)	0		0		33	(6.6)	1	(0.2)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
呼吸困難	27	(5.3)	1	(0.2)	0		14	(2.8)	0		0	
皮膚および皮下組織障害												
そう痒症	85	(16.7)	0		0		49	(9.8)	0		0	
発疹	49	(9.6)	0		0		32	(6.4)	0		0	

なお、本剤群において間質性肺疾患 15 例（2.9%）、大腸炎・重度の下痢 23 例（4.5%）、肝機能障害 46 例（9.0%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）2 例（0.4%）、下垂体機能障害 11 例（2.2%）、甲状腺機能障害 105 例（20.6%）、副腎機能障害 5 例（1.0%）、

1 型糖尿病 5 例（1.0%）、ぶどう膜炎 2 例（0.4%）、筋炎・横紋筋融解症 1 例（0.2%）、膵炎 2 例（0.4%）、重症筋無力症 1 例（0.2%）、心筋炎 1 例（0.2%）並びに infusion reaction 2 例（0.4%）が認められた。また、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血及び赤芽球癆は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験）

有害事象は本剤群では 461/483 例（95.4%）に、プラセボ群では 444/486 例（91.4%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群では 400/483 例（82.8%）に、プラセボ群では 316/486 例（65.0%）に発現した。いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 9　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（KEYNOTE-716 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.24.0）	例数（%）							
	本剤群 483例				プラセボ群 486例			
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5	全 Grade		Grade 3-4		Grade 5
全副作用	400	(82.8)	82	(17.0)	0	316	(65.0)	24	(4.9)	0
内分泌障害										
甲状腺機能亢進症	48	(9.9)	1	(0.2)	0	6	(1.2)	0		0
甲状腺機能低下症	75	(15.5)	0		0	14	(2.9)	0		0
胃腸障害										
下痢	90	(18.6)	5	(1.0)	0	55	(11.3)	1	(0.2)	0
悪心	38	(7.9)	0		0	33	(6.8)	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	45	(9.3)	1	(0.2)	0	44	(9.1)	0		0
疲労	102	(21.1)	1	(0.2)	0	88	(18.1)	0		0
臨床検査										
ALT 増加	38	(7.9)	4	(0.8)	0	23	(4.7)	1	(0.2)	0
AST 増加	30	(6.2)	1	(0.2)	0	12	(2.5)	2	(0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	78	(16.1)	2	(0.4)	0	39	(8.0)	0		0
筋肉痛	32	(6.6)	2	(0.4)	0	17	(3.5)	0		0
皮膚および皮下組織障害										
そう痒症	117	(24.2)	3	(0.6)	0	51	(10.5)	0		0
発疹	76	(15.7)	7	(1.4)	0	36	(7.4)	1	(0.2)	0
斑状丘疹状皮疹	35	(7.2)	2	(0.4)	0	8	(1.6)	0		0

なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例（1.7%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 22 例（4.6%）、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（0.2%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）4 例（0.8%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 59 例（12.2%）、甲状腺機能障害 101

例（20.9%）、下垂体機能障害 12 例（2.5%）、副腎機能障害 12 例（2.5%）、1 型糖尿病 2 例（0.4%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）3 例（0.6%）、膵炎 1 例（0.2%）、筋炎・横紋筋融解症 5 例（1.0%）、重症筋無力症 2 例（0.4%）、ぶどう膜炎 1 例（0.2%）、infusion reaction 2 例（0.4%）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）1 例（0.2%）が認められた。また、脳炎・髄膜炎、心筋炎、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】

- 根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験（KEYNOTE-002 試験及び KEYNOTE-006 試験）の結果、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 及び 10 mg/kg Q3W のいずれの用法・用量においても本剤の有効性及び安全性に差異は認められなかった。
- 本剤の母集団薬物動態解析の結果、悪性黒色腫患者における 200 mg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$（定常状態における 6 週間の濃度-時間曲線下面積）の中央値［10%点, 90%点］mg･day/mL）は 2.16［1.45, 3.04］mg･day/mL であり、2 mg/kg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$（1.32［0.722, 2.06］mg･day/mL）と類似し、10 mg/kg Q3W 投与時の $AUC_{ss,6wk}$（7.49［4.32, 11.3］mg･day/mL）を下回った。
- 悪性黒色腫患者を対象とした本剤の曝露反応解析の結果、検討された用法・用量（2 mg/kg Q3W 投与、10 mg/kg Q2W 投与及び 10 mg/kg Q3W 投与）の範囲で $AUC_{ss,6wk}$ と有効性及び安全性との間に明確な関連は認められなかった。
- 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 10　本剤の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max} （μg/mL）	C_{avg} （μg/mL）	C_{min} （μg/mL）	$C_{max,ss}$ （μg/mL）	$C_{avg,ss}$ （μg/mL）	$C_{min,ss}$ （μg/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

根治切除不能な悪性黒色腫に対する承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

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 悪性黒色腫の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

• 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 5 年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③　副作用への対応について

③-1　副作用発現時の対応体制に関する要件

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

③-2　医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3　副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・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 下記の患者において本剤の有効性が示されている。

- 化学療法歴のない及び化学療法歴のある根治切除不能な悪性黒色腫患者
- 完全切除後のステージⅡB、ⅡC（注2）又はIII（注1）の悪性黒色腫患者における術後補助療法

なお、*BRAF* 遺伝子変異を有する患者においては、BRAF 阻害剤による治療も考慮すること。

② 下記に該当する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【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（注3）の患者

（注3） 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、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、数週間から数ヵ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 根治切除不能な悪性黒色腫患者に使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から 3 カ月以内、それ以降は、投与開始から 1 年間は 6 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。

⑤ 完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法として使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から疾患再発まで 12 週間ごと又は 6 カ月間ごとに有効性

の評価を行っていたことを参考に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は 12 カ月間までとすること。