別添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）

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・
ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

～非小細胞肺癌～

平成２９年２月（令和８年 11 月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 臨床成績 P4
3. 施設について P8
4. 投与対象となる患者 P10

1. はじめに

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、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「点滴静注製剤」）及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（以下、「皮下注製剤」）（以下、両剤を「本剤」という）を使用する施設に求められる要件及び投与対象となる患者を示す。作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等については、最新の電子化された添付文書及び医薬品リスク管理計画（以下、「RMP」）を参照すること。

※　点滴静注製剤においては、本効能又は効果のうち、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に係る再審査における評価の結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断された（令和 6 年 5 月）。電子化された添付文書や RMP で作用機序、臨床成績、投与に際して留意すべき事項等の内容が確認できることから、これらの説明を省略したガイドラインに切り替えた（令和 6 年 5 月）。

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、特定非営利活動法人日本肺癌学会及び一般社団法人日本呼吸器学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：	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：	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
対象となる用法及び用量：	＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 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。 ＜非小細胞肺癌における術前・術後補助療法＞ 術前補助療法では、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。その後、術後補助療法では、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、術前補助療法は 4 回まで、術後補助療法は 13 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前補助療法は 2 回まで、術後補助療法は 7 回までとする。

対象となる医薬品：	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）・ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法
対象となる用法及び用量：	＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。 ＜非小細胞肺癌における術前・術後補助療法＞ 術前補助療法では、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）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。その後、術後補助療法では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回395 mg及び4,800単位を3週間間隔又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ1回790 mg及び9,600単位を6週間間隔で皮下投与する。投与回数は、3週間間隔投与の場合、術前補助療法は4回まで、術後補助療法は13回まで、6週間間隔投与の場合、術前補助療法は2回まで、術後補助療法は7回までとする。

2. 臨床成績

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌における皮下注製剤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】

国際共同第III相試験（MK-3475A-D77 試験）

化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人 23 例を含む）を対象に、皮下注製剤と化学療法との併用療法[*1)]（皮下注製剤群）の有効性、安全性及び薬物動態が、点滴静注製剤と化学療法との併用療法[*2)]（点滴静注製剤群）を対照として検討された。

本邦における有効性の主要評価項目は奏効率［RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく盲検下独立中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］とされ、点滴静注製剤群に対する皮下注製剤群の非劣性が評価された。

*1：皮下注製剤（ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 790 mg 及び 9,600 単位）6 週間間隔投与（Q6W）（各コースの 1 日目に皮下投与）と以下の化学療法（治験担当医師が患者ごとに選択）のいずれかを併用した。なお、皮下注製剤の投与は最大 18 コースとした。

- 非扁平上皮非小細胞肺癌：ペメトレキセドナトリウム 500 mg/m^2 及びプラチナ製剤（シスプラチン 75 mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5 mg·min/mL 相当量）を 3 週間間隔（Q3W）（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、ペメトレキセドナトリウム 500 mg/m^2 を Q3W で投与
- 扁平上皮非小細胞肺癌：カルボプラチン AUC 6 mg·min/mL 相当量 Q3W（各コースの 1 日目に投与）、パクリタキセル 200 mg/m^2 Q3W（各コース 1 日目に投与）又は nab-パクリタキセル 100 mg/m^2（1 コース 21 日間、各コースの 1、8、15 日目に投与）を 4 コース投与

*2：点滴静注製剤 400 mg Q6W（各コース 1 日目に投与）と*1）と同一の化学療法を併用した。なお、点滴静注製剤の投与は最大 18 コースとした。

表 1　有効性成績（MK-3475A-D77 試験）

		皮下注製剤群 （251 例）	点滴静注製剤群 （126 例）
例数（%）	完全奏効（CR）	8（3.2）	2（1.6）
	部分奏効（PR）	106（42.2）	51（40.5）
奏効率（CR ＋ PR）† (%) （95%信頼区間）		45.4 （39.1, 51.8）	42.1 （33.3, 51.2）
奏効率の比‡ （95%信頼区間） P 値§		1.08 （0.85, 1.37） 0.00051	－

†：最良総合効果で CR 又は PR が確定された患者の割合 、‡：Mantel-Haenszel 法を用いた共通奏効率の比の推定 、§：Synthesis Method を用いた非劣性の仮説検定、有意水準（片側）0.025

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（MK-3475A-D77 試験）

有害事象は皮下注製剤群では 249/251 例（99.2%）に、点滴静注製剤群では 123/126 例（97.6%）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、皮下注製剤群では 226/251 例（90.0%）に、点滴静注製剤群では 121/126 例（96.0%）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 2　いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用（MK-3475A-D77 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.27.0）	例数（%）											
	皮下注製剤群 251例						点滴静注製剤群 126例					
	全Grade		Grade 3-4		Grade 5		全 Grade		Grade 3-4		Grade 5	
全副作用	226	(90.0)	116	(46.2)	9	(3.6)	121	(96.0)	60	(47.6)	3	(2.4)
血液およびリンパ系障害												
貧血	131	(52.2)	42	(16.7)	0		81	(64.3)	27	(21.4)	0	
白血球減少症	70	(27.9)	20	(8.0)	0		32	(25.4)	11	(8.7)	0	
好中球減少症	105	(41.8)	54	(21.5)	0		39	(31.0)	22	(17.5)	0	
血小板減少症	71	(28.3)	25	(10.0)	0		34	(27.0)	6	(4.8)	0	
内分泌障害												
甲状腺機能亢進症	18	(7.2)	0		0		6	(4.8)	0		0	
甲状腺機能低下症	31	(12.4)	0		0		14	(11.1)	0		0	
胃腸障害												
便秘	19	(7.6)	0		0		10	(7.9)	1	(0.8)	0	
下痢	22	(8.8)	2	(0.8)	0		12	(9.5)	1	(0.8)	0	
悪心	56	(22.3)	3	(1.2)	0		27	(21.4)	1	(0.8)	0	
嘔吐	18	(7.2)	0		0		5	(4.0)	1	(0.8)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態												
無力症	17	(6.8)	3	(1.2)	0		8	(6.3)	2	(1.6)	0	
疲労	33	(13.1)	2	(0.8)	0		15	(11.9)	2	(1.6)	0	
臨床検査												
ALT 増加	29	(11.6)	3	(1.2)	0		13	(10.3)	1	(0.8)	0	
AST 増加	33	(13.1)	1	(0.4)	0		12	(9.5)	3	(2.4)	0	
ALP 増加	9	(3.6)	0		0		8	(6.3)	0		0	
γ-GTP 増加	10	(4.0)	2	(0.8)	0		8	(6.3)	2	(1.6)	0	
リンパ球数減少	22	(8.8)	9	(3.6)	0		7	(5.6)	4	(3.2)	0	
代謝および栄養障害												
食欲減退	17	(6.8)	1	(0.4)	0		20	(15.9)	3	(2.4)	0	
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	8	(3.2)	0		0		7	(5.6)	0		0	
神経系障害												
末梢性ニューロパチー	11	(4.4)	1	(0.4)	0		7	(5.6)	0		0	
皮膚および皮下組織障害												
脱毛症	21	(8.4)	0		0		13	(10.3)	0		0	
そう痒症	26	(10.4)	0		0		10	(7.9)	1	(0.8)	0	
発疹	23	(9.2)	2	(0.8)	0		11	(8.7)	1	(0.8)	0	

なお、皮下注製剤群において間質性肺疾患 13 例（5.2%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 5 例（2.0%）、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）1 例（0.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）11 例（4.4%）、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 53 例（21.1%）、甲状腺機能障害 43 例（17.1%）、副腎機能障害 4 例（1.6%）、1 型糖尿病 1 例（0.4%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）1 例（0.4%）、筋炎・横紋筋融解症 1 例（0.4%）、infusion reaction 6 例（2.4%）及び重度の胃炎 1 例（0.4%）が認められた。また、下垂体機能障害、膵炎・膵外分泌機能不全、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、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。

【薬物動態】

国際共同第Ⅲ相試験（MK-3475A-D77 試験）

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に、皮下注製剤（ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として、それぞれ 790 mg 及び 9,600 単位）又は点滴静注製剤を化学療法との併用療法にて 6 週間間隔で反復皮下投与した時の、全体集団におけるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータは表 3～5 のとおりであった。また、日本人患者 18 例における薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の最高血清中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は約 5 日（範囲：2～9 日）であった。

表 3　皮下注投与又は静注投与におけるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の PK パラメータ

投与日	投与経路	例数	投与前濃度* (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}6\ wks}$ (μg･day/mL)
第 1 サイクル第 1 日目	皮下注投与	245	19.36（52.2）	64.9（44.0）	1,633（40.4）
	静注投与	126	12.26（50.8）	130（20.8）	1,438（26.2）
第 3 サイクル第 1 日目	皮下注投与	202	39.23（43.3）	99.0（36.8）	2,798（35.5）
	静注投与	101	23.49（44.2）	148（21.6）	2,122（27.8）

幾何平均値（幾何変動係数%）、*：第 2 サイクル第 1 日目及び第 4 サイクル第 1 日目の投与前濃度

表 4　ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の $AUC_{0\text{-}6\ wks}$
（D77 試験、$AUC_{0\text{-}6\ wks}$ の解析対象集団、2024 年 7 月 12 日データカットオフ）

	皮下注製剤群	点滴静注製剤群
例数	245	126
$AUC_{0\text{-}6\ wks}$（μg･day/mL）	1,633.24（40.41）	1,437.58（26.23）
幾何平均比［96%CI］	1.14［1.06, 1.22］	

幾何平均値（幾何変動係数%）

表 5　ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の投与前濃度
（D77 試験、投与前濃度の解析対象集団、2024 年 7 月 12 日データカットオフ）

	皮下注製剤群	点滴静注製剤群
例数	202	101
投与前濃度（μg/mL）	39.23（43.29）	23.49（44.23）
幾何平均比［94%CI］	1.67［1.52, 1.84］	

幾何平均値（幾何変動係数%）

表 6　皮下注製剤投与時のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の薬物動態パラメータ

投与日	投与前濃度* (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}6\ wks}$ (μg･day/mL)
第 1 サイクル第 1 日目	23.10（27.5）	69.52（24.3）	1,815（22.6）
第 3 サイクル第 1 日目	42.59（39.1）	103.8（27.0）	2,969（29.5）

幾何平均値（幾何変動係数%）、*：第 2 サイクル第 1 日目及び第 4 サイクル第 1 日目の投与前濃度

3. 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、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 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 肺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

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

本剤の電子化された添付文書において注意喚起されている副作用に対して、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。

4. 投与対象となる患者

① 下記に該当する使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- PD-L1 陽性（TPS≧1%）が確認されていない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する本剤単独投与

② 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

③ 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1] の患者

[注1] ECOG の Performance Status（PS）

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。