

薬生薬審発 0225 第 6 号
令和 4 年 2 月 25 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（高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-H i g h）を有する固形癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（腎細胞癌）の一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしています。

今般、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：キイトルーダ点滴静注 100mg）について、高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-H i g h）を有する固形癌に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用にあたっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

また、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤を腎細胞癌に対して使用する際の留意事項については、「ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（乳癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌、悪性黒色腫、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MS I-H i g h）を有する固形癌、腎細胞癌、頭頸部癌及び食道癌）の一部改正について」（令和3年8月25日付け薬生薬審発 0825 第5号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤について、腎細胞癌における用

法及び用量の一部変更が承認されたことに伴い、当該ガイドラインを別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。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。

腎細胞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)
2 ページ	対象となる用法及び用量： 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。	2 ページ	対象となる用法及び用量： アキシチニブ 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。
4 ページ	【有効性】 ①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426 試験）	4 ページ	【有効性】 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426 試験）
6 ページ	②国際共同第Ⅲ相試験（E7080-307/KEYNOTE-581 試験） 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者*1 712 例（日本人 73 例を含む）を対象に、スニチニブ*2 を対照として、本剤とレンバチニブメシル酸塩（以下「レンバチニブ」という。）の併用投与（以下「本剤/レンバチニブ」という。）*3 の有効性及び安全性が検討された。本剤/レンバチニブは、主要評価項目とされた PFS、副次評価項目の一つとされた OS を、スニチニブと比較して有意に延長した（表 2、図 3 及び図 4）。 *1：腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡		（追加）

	<p><u>明細胞が確認された患者が対象とされた。</u></p> <p><u>*2 : 50 mg 1 日 1 回 4 週間投与後 2 週間休薬</u></p> <p><u>*3 : 本剤 200 mg Q3W で静脈内投与し、レンバチニブを 20 mg 1 日 1 回経口投与した。</u></p> <p><u>表 2 有効性成績 (E7080-307 / KEYNOTE-581 試験)</u></p> <p><u>(表 略)</u></p> <p><u>(図 略)</u></p> <p><u>図 3 OS の Kaplan-Meier 曲線 (E7080-307 / KEYNOTE-581 試験)</u></p> <p><u>(図 略)</u></p> <p><u>図 4 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (E7080-307 / KEYNOTE-581 試験)</u></p>		
8 ページ	<p><u>①国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-426 試験)</u></p> <p>有害事象は本剤 / アキシチニブ群 422/429 例 (98.4%) 及びスニチニブ群 423/425 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 413/429 例 (96.3%) 及び 415/425 例 (97.6%) 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。</p>	6 ページ	<p>国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-426 試験)</p> <p>有害事象は本剤 / アキシチニブ群 422/429 例 (98.4%) 及びスニチニブ群 423/425 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 413/429 例 (96.3%) 及び 415/425 例 (97.6%) 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。</p>

	<p>表 3 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-426 試験) (安全性解析対象集団) (表 略)</p>		<p>表 2 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-426 試験) (安全性解析対象集団) (表 略)</p>
<p>10 ページ</p>	<p><u>②国際共同第Ⅲ相試験 (E7080-307/KEYNOTE-581 試験)</u> <u>有害事象は本剤/レンバチニブ群 351/352 例 (99.7%) 及びスニチニブ群 335/340 例 (98.5%) 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 341/352 例 (96.9%) 及び 313/340 例 (92.1%) 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。</u></p> <p><u>表 4 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (E7080-307/KEYNOTE-581 試験) (安全性解析対象集団) (表 略)</u></p> <p><u>なお、本剤/レンバチニブ群において間質性肺疾患 19 例 (5.4%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 36 例 (10.2%)、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) 2 例 (0.6%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・</u></p>		<p>(追加)</p>

	<p>硬化性胆管炎 79 例 (22.4%)、甲状腺機能障害 156 例 (44.3%)、下垂体機能障害 3 例 (0.9%)、副腎機能障害 18 例 (5.1%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等) 8 例 (2.3%)、膵炎 8 例 (2.3%)、筋炎・横紋筋融解症 3 例 (0.9%)、重症筋無力症 1 例 (0.3%)、脳炎・髄膜炎 3 例 (0.9%)、心筋炎 3 例 (0.9%) 及び infusion reaction 5 例 (1.4%) が認められた。また、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、ぶどう膜炎、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。</p>		
12 ページ	表 5 本剤の薬物動態パラメータ	8 ページ	表 3 本剤の薬物動態パラメータ
15 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>①本剤の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は下記の患者において有効性が示されている。</p> <p>・アキシチニブ又はレンバチニブとの併用投与： 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者</p>	11 ページ	<p>5. 投与対象となる患者</p> <p>【有効性に関する事項】</p> <p>①化学療法歴のない根治切除不能又は転移性において、本剤とアキシチニブとの併用投与の有効性が示されている。</p> <p>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</p>

	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・術後補助療法 ・本剤の単独投与 ・<u>アキシチニブ又はレンバチニブ以外</u>の抗悪性腫瘍剤との併用投与 		<p>らず、本剤の投与対象とならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・術後補助療法 ・本剤の単独投与 ・④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
16 ページ	<p>④本剤の臨床試験において、<u>KEYNOTE-426 試験</u>では投与開始から 12 週目、以降は 54 週目まで 6 週ごと、その後 12 週ごと、<u>E7080-307/KEYNOTE-581 試験</u>では投与開始から 8 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。</p>	12 ページ	<p>④本剤の臨床試験において、投与開始から 12 週目、以降は 54 週目まで 6 週ごと、その後 12 週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。</p>