

薬生薬審発 0821 第 1 号
令和 2 年 8 月 21 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（食道癌）の作成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、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（MSI-High）を有する固形癌、腎細胞癌及び頭頸部癌）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、食道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（MSI-High）を有する固形癌、腎細胞癌及び頭頸部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（腎細胞癌、頭頸部癌）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、尿路上皮癌及び高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌）の一部改正について」（令和元年12月20日付け薬生薬審発1220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、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（MSI-High）を有する固形癌、腎細胞癌及び頭頸部癌に対する用法及び用量の一部変更が承認されたこと等に伴い、当該ガイドラインを、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)
2 ページ	<p>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)) (略)</p> <p>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 <u>1 回 400 mg を 6 週間間隔</u> で 30 分間かけて点滴静注する。 (略)</p>	2 ページ	<p>対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 20 mg、 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)) (略)</p> <p>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 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 (略)</p>
3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p>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。</p>	3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p>キイトルーダ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 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。</p>
4 ページ	<p>【有効性】</p> <p>①国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024 試験)</p> <p>化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融 合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性 (PD-L1 を発現した</p>	4 ページ	<p>【有効性】</p> <p>①国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024 試験)</p> <p>化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融 合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性 (PD-L1 を発現した</p>

	<p>腫瘍細胞が占める割合（以下「TPS」という。）\geq 50%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 305 例（日本人 40 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、プラチナ製剤を含む標準的化学療法（以下「SOC」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*。主要評価項目は無増悪生存期間（以下「PFS」という。）、副次評価項目は全生存期間（以下「OS」という。）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS、及び OS（中間解析）を有意に延長した。</p> <p>*：24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。</p>		<p>腫瘍細胞が占める割合（以下「TPS」という。）\geq 50%）*1の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 305 例（日本人 40 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、プラチナ製剤を含む標準的化学療法（以下「SOC」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*2。主要評価項目は無増悪生存期間（以下「PFS」という。）、副次評価項目は全生存期間（以下「OS」という。）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS、及び OS（中間解析）を有意に延長した。</p> <p>*1：コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」を用いて検査された。</p> <p>*2：24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。</p>
6 ページ	②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）プラチナ製剤を含む化学療法歴*1を有する PD-L1	6 ページ	②国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）プラチナ製剤を含む化学療法歴*1を有する PD-L1

陽性 (TPS \geq 1%) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,033 例 (日本人 91 例を含む) 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、ドセタキセル水和物 (以下「DOC」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継続を可能とされた*₂。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤は DOC と比較して、OS を有意に延長した。

*1 : EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

*1 : EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

*2 : 24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を

陽性 (TPS \geq 1%) *₂ の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,033 例 (日本人 91 例を含む) 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、ドセタキセル水和物 (以下「DOC」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継続を可能とされた*₃。主要評価項目は OS 及び PFS とされ、本剤は DOC と比較して、OS を有意に延長した。

*1 : EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

*1 : EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

*2 : PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「~~ダコ~~」の試作キット

	中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。		トを用いて検査された。 * 3 : 24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。
11 ページ	<p>⑤国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-042 試験)</p> <p>化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性 (TPS\geq1%) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,274 例 (日本人 93 例を含む) を対象に、本剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法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 とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS を有意に延長した。</p> <p>* : 24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合に投与再開できることとされた。</p>	11 ページ	<p>⑤国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-042 試験)</p> <p>化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性 (TPS\geq1%) ^{*)}の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,274 例 (日本人 93 例を含む) を対象に、本剤 200 mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法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 とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS を有意に延長した。</p> <p>*1 : コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」を用いて検査された。</p> <p>*2 : 24 カ月まで投与された場合は本剤の投与を中止し、その後、疾患進行が認められた場合</p>

			に投与再開できることとされた。
19 ページ	<p>【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</p>		<p>（【用法・用量】 追加）</p>

	<p>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。</p> <p>(表 略)</p>		
20 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(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)</p> <p>(2) 特定機能病院</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</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係</p>	19 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ～ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(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) (令和元年 7 月 1 日時点 : 436 施設)</p> <p>(2) 特定機能病院 (平成 31 年 4 月 1 日時点 : 86 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</p>

	る届出を行っている施設		係る届出を行っている施設(平成29年7月1日時点:2531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(平成29年7月1日時点:1287施設)
21 ページ	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、肝機能障害・硬化性胆管炎、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(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)、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。	20 ページ	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、肝機能障害・硬化性胆管炎、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)、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、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。

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)
2 ページ	<p>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)) (略)</p> <p>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 <u>1 回 400 mg を 6 週間間隔</u>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 カ月までとする。 (略)</p>	2 ページ	<p>対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 20 mg、 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)) (略)</p> <p>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 カ月ま でとする。 (略)</p>
3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p>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。</p>	3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p>キイトルーダ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 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。</p>
14 ページ	<p>【用法・用量】 (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> 悪性黒色腫患者を対象とした本剤の曝露反応 	14 ページ	<p>【用法・用量】 (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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

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。

	<p><u>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。</u></p> <p>(表 略)</p>		
16 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(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)</p> <p>(2) 特定機能病院</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>	15 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(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) (令和元年 7 月 1 日時点 : 436 施設)</p> <p>(2) 特定機能病院 (平成 31 年 4 月 1 日時点 : 86 施設)</p> <p>(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院</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</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</p>		<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29年7月1日時点:2531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29年7月1日時点:1287施設)</p>
17 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・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、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(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)、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</p>	16 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・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、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、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、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</p>

	<p>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>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>
--	--	--	---

古典的ホジキンリンパ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)
2 ページ	<p>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)) (略) 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 <u>1 回 400 mg を 6 週間間隔</u>で 30 分間かけて点滴静注する。 (略)</p>	2 ページ	<p>対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 20 mg、 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)) (略) 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 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 (略)</p>
3 ページ	<p>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。</p>	3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序 キイトルーダ点滴静注 20 mg 及び 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。</p>
4 ページ	3. 臨床成績	4 ページ	3. 臨床成績

	<p>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。</p> <p>【有効性】 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 試験） 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（210 例、日本人 10 例を含む）の以下の 3 つのコホートを対象に、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検討された。</p> <p>（略）</p>		<p>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。</p> <p>【有効性】 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 試験） 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（210 例、日本人 10 例を含む）の以下の 3 つのコホートを対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。</p> <p>（略）</p>
6 ページ	<p>【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</p>		<p>【用法・用量】 追加)</p>

	<p>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。</p> <p>(表 略)</p>		
7 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(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</p>	6 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(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</p>

	<p>病院など)</p> <p>(2) 特定機能病院</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</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</p>		<p>病院など)―(令和元年7月1日時点：436施設)―</p> <p>(2) 特定機能病院―(平成31年4月1日時点：86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29年7月1日時点：2531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29年7月1日時点：1287施設)―</p>
8ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p>副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、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（<u>中毒性表皮壊死融解症</u>、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</p>	7ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p>副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、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</p>

	<p>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）、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。</p>		<p>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）、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。</p>
--	---	--	---

尿路上皮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	<p>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）） （略） 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。 （略）</p>	2 ページ	<p>対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 20 mg、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）） （略） 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週間間隔で30分間かけて点滴静注する。 （略）</p>
3 ページ	<p>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。）</p>	3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序 キイトルーダ点滴静注 20 mg 及び 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。）</p>

	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。		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。
4 ページ	<p>3. 臨床成績</p> <p>がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。</p> <p>【有効性】</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-045 試験)</p> <p>プラチナ製剤を含む化学療法歴*1を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者 542 例 (日本人 52 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 vinflunine) *2を対照として検討された。</p> <p>(略)</p>	4 ページ	<p>3. 臨床成績</p> <p>がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。</p> <p>【有効性】</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-045 試験)</p> <p>プラチナ製剤を含む化学療法歴*1を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者 542 例 (日本人 52 例を含む) を対象に、本剤 200 mg 3 週間間隔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 vinflunine) *2を対照として検討された。</p> <p>(略)</p>
6 ページ	<p>【安全性】</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-045 試験)</p> <p>有害事象は本剤群 248/266 例 (93.2%) 及び化学療法群 250/255 例 (98.0%) に認められ、副作用はそれぞれ 162/266 例 (60.9%) 及び 230/255 例 (90.2%) に認められた。本剤群で発現率が 5%以上の副作用</p>	6 ページ	<p>【安全性】</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-045 試験)</p> <p>有害事象は本剤群 248/266 例 (93.2%) 及び化学療法群 250/255 例 (98.0%) に認められ、副作用はそれぞれ 162/266 例 (60.9%) 及び化学療法群 230/255 例 (90.2%) に認められた。本剤群で発現率が 5%</p>

	<p>は下表のとおりであった。</p> <p>(表 略)</p> <p>なお、本剤群において間質性肺疾患 10 例 (3.8%)、大腸炎・重度の下痢 7 例 (2.6%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 1 例 (0.4%)、肝機能障害 14 例 (5.3%)、甲状腺機能障害 23 例 (8.6%)、副腎機能障害 1 例 (0.4%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 1 例 (0.4%) 及び infusion reaction 1 例 (0.4%) が認められた。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)、下垂体機能障害、1 型糖尿病、腓炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、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。</p>		<p>以上の副作用は下表のとおりであった。</p> <p>(表 略)</p> <p>なお、本剤群で、副作用として間質性肺疾患は 10 例 (3.8%)、大腸炎・重度の下痢は 7 例 (2.6%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) は 1 例 (0.4%)、肝機能障害は 14 例 (5.3%)、甲状腺機能障害は 23 例 (8.6%)、副腎機能障害は 1 例 (0.4%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) は 1 例 (0.4%) 及び Infusion reaction は 1 例 (0.4%) に認められた。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)、下垂体機能障害、1 型糖尿病、腓炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、脳炎・髄膜炎、ぶどう膜炎、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。</p>
7 ページ	<p>【用法・用量】</p> <p>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</p>		<p>(【用法・用量】 追加)</p>

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 略）

<p>8 ページ</p>	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(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)</p> <p>(2) 特定機能病院</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</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</p>	<p>7 ページ</p>	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の(1)～(5)のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(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)―(令和元年7月1日時点:436施設)―</p> <p>(2) 特定機能病院―(平成31年4月1日時点:86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29年7月1日時点:2531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29年7月1日時点:1287施設)―</p>
<p>9 ページ</p>	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p>副作用(間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能</p>	<p>8 ページ</p>	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p>副作用(間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能</p>

	<p>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、膝炎、重度の皮膚障害（<u>中毒性表皮壊死融解症</u>、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）、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。</p>		<p>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、膝炎、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、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、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。</p>
10 ページ	<p>5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 (① 略) 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。 ・ プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者。 ・ 手術の補助療法。</p>	9 ページ	<p>5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 (① 略) 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。 ・ プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者。 ・ 手術の補助化学療法。</p>

・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用。	・ 他の抗悪性腫瘍剤との併用。
-----------------	-----------------

高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-high) を有する固形癌の
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	<p>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)) (略)</p> <p>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。 (略)</p>	2 ページ	<p>対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 20 mg、 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)) (略)</p> <p>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 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 (略)</p>
3 ページ	<p>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。</p>	3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序 キイトルーダ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 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。</p>
9 ページ	<p>【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</p>		<p>(【用法・用量】 追加)</p>

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

	<p>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。</p> <p>(表 略)</p>		
10 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(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)</p> <p>(2) 特定機能病院</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</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</p>	9 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(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) (令和元年 7 月 1 日時点 : 436 施設)</p> <p>(2) 特定機能病院 (平成 31 年 4 月 1 日時点 : 86 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 29 年 7 月 1 日時点 : 2531 施設)</p> <p>(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係</p>

			る届出を行っている施設(平成29年7月1日時点:1287施設)
11 ページ	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、肝機能障害・硬化性胆管炎、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(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)、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。	10 ページ	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、肝機能障害・硬化性胆管炎、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)、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、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。

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	<p>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)) (略)</p> <p>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。 (略)</p>	2 ページ	<p>対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 20 mg、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)) (略)</p> <p>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 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 (略)</p>
3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p>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。</p>	3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p>キイトルーダ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 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。</p>
7 ページ	<p>なお、本剤/アキシチニブ群において間質性肺疾患 12 例 (2.8%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 40 例 (9.3%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 2 例 (0.5%)、肝機能障害 (ALT 及び AST 増加などの肝機能検査値異常を含む) 150 例 (35.0%)、甲状腺機能障害 165 例 (38.5%)、下垂体機能障害 5 例 (1.2%)、副腎機能障害 10 例 (2.3%)、1 型糖尿病</p>	7 ページ	<p>なお、本剤/アキシチニブ群において間質性肺疾患 12 例 (2.8%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 39 例 (9.1%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 2 例 (0.5%)、肝機能障害 (ALT 及び AST 増加などの肝機能検査値異常を含む) 150 例 (35.0%)、甲状腺機能障害 165 例 (38.5%)、下垂体機能障害 5 例 (1.2%)、副腎機能障害 10 例 (2.3%)、1 型糖尿病</p>

	<p>1例 (0.2%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 9例 (2.1%)、筋炎・横紋筋融解症 4例 (0.9%)、重症筋無力症 4例 (0.9%)、心筋炎 2例 (0.5%)、ぶどう膜炎 1例 (0.2%) 及び infusion reaction 2例 (0.5%) が認められた。</p> <p>(略)</p>		<p>1例 (0.2%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 9例 (2.1%)、筋炎・横紋筋融解症 4例 (0.9%)、重症筋無力症 4例 (0.9%)、心筋炎 2例 (0.5%)、ぶどう膜炎 1例 (0.2%) 及び infusion reaction 2例 (0.5%) が認められた。</p> <p>(略)</p>
<p>8 ページ</p>	<p>【用法・用量】</p> <p><u>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</u></p>		<p>(【用法・用量】 追加)</p>

	<p>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。</p> <p>(表 略)</p>		
9 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(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)</p> <p>(2) 特定機能病院</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</p>	8 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の (1) ~ (5) のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>(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) (令和元年 7 月 1 日時点 : 436 施設)</p> <p>(2) 特定機能病院 (平成 31 年 4 月 1 日時点 : 86 施設)</p>

	<p>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</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</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29年7月1日時点:2531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29年7月1日時点:1287施設)</p>
10 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p>副作用(間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、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(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)、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</p>	9 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p>副作用(間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、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、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、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</p>

	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。		（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。
--	---	--	--

頭頸部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	<p>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）） （略）</p> <p>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。 （略）</p>	2 ページ	<p>対象となる医薬品：キイトルーダ点滴静注 20 mg、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）） （略）</p> <p>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週間間隔で30分間かけて点滴静注する。 （略）</p>
3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p>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。</p>	3 ページ	<p>2. 本剤の特徴、作用機序</p> <p>キイトルーダ点滴静注 20 mg 及び同点滴静注 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。</p>

4 ページ	<p>【有効性】 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048 試験） （略） また、本剤単独療法は化学療法と比較して、ITT 集団において、OS は非劣性を示し、combined positive score*⁴（以下「CPS」という。）が1以上の患者集団において、OS の有意な延長が認められた。</p> <p>*4：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 を乗じた数値。</p>	4 ページ	<p>【有効性】 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048 試験） （略） また、本剤単独療法は化学療法と比較して、ITT 集団において、OS は非劣性を示し、combined positive score*⁴（以下「CPS」という。）が1以上の患者集団において、OS の有意な延長が認められた。</p> <p>*4：腫瘍組織におけるPD-L1 を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞（マクロファージ及びリンパ球）の数を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた数値。</p>
11 ページ	<p>【用法・用量】 <u>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</u></p>		<p>【用法・用量】 追加)</p>

	<p>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。</p> <p>（表 略）</p>		
12 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>（1）厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点</p>	11 ページ	<p>① 施設について</p> <p>①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。</p> <p>（1）厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点</p>

	<p>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）</p> <p>(2) 特定機能病院</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</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</p>		<p>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）—(令和元年7月1日時点：436施設)—</p> <p>(2) 特定機能病院—(平成31年4月1日時点：86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29年7月1日時点：2531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29年7月1日時点：1287施設)—</p>
13 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p>副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、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（中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘</p>	12 ページ	<p>③-3 副作用の診断や対応に関して</p> <p>副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、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、</p>

	<p>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)、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。</p>		<p>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)、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。</p>
14 ページ	<p>5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 (① 略) ②本剤は国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-048 試験)において、全体集団においてセツキシマブ、5-FU 及びプラチナ製剤の併用投与と比較して、本剤、5-FU 及びプラチナ製剤の併用投与及び本剤単独投与の有効性が示されている。ただし、<u>PD-L1 発現率(CPS)</u>により有効性が異なる傾向が示唆される結果が得られていること(p7~8参照)から、CPS*も確認した上で本剤投与の可否の判断をすることが望ましい。CPS が1未満であることが確認された患者においては、本剤以外の治療選択肢も考慮</p>	13 ページ	<p>5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 (① 略) ②本剤は国際共同第Ⅲ相試験(KEYNOTE-048 試験)において、全体集団においてセツキシマブ、5-FU 及びプラチナ製剤の併用投与と比較して、本剤、5-FU 及びプラチナ製剤の併用投与及び本剤単独投与の有効性が示されている。ただし、<u>腫瘍組織における総腫瘍細胞数に対する PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞(マクロファージ及びリンパ球)の割合(CPS)</u>により有効性が異なる傾向が示唆される結果が得られていること(p7~8参照)から、CPS*も確認した上で本剤投与の可否の判断</p>

	する。 (略)		をすることが望ましい。CPS が1未満であることが確認された患者においては、本剤以外の治療選択肢も考慮する。 (略)
--	------------	--	---