

広島県収受		
第	号	
- 311.25		
処理期限	月	日
分類記号	保存年限	

薬生薬審発 1125 第 3 号
令和 3 年 11 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（食道癌）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。

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤を食道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（MSI-High）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、食道癌における効能又は効果、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。



食道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	対象となる効能又は効果： 根治切除不能な進行・再発の食道癌 対象となる用法及び用量： <u>フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、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。がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本薬を単独投与することもできる。</u>	2 ページ	対象となる効能又は効果： がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌 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。
2 ページ	<u>（参考）</u> <u>フルオロウラシルの効能又は効果、用法及び用量</u> <u>効能又は効果：以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</u> <u>頭頸部癌、食道癌</u> <u>用法及び用量：他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして 1 日 1000mg/m²（体表面積）までを、4～5 日間連日で</u>	2 ページ	（参考 追加）

	<u>持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも 3 週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。</u> <u>なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</u> <u>シスプラチンの効能又は効果、用法及び用量</u> <u>効能又は効果：食道癌</u> <u>用法及び用量：食道癌には、B 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により A 法を選択する。</u> <u>A 法：シスプラチンとして 15～20mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。</u> <u>B 法：シスプラチンとして 50～70mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。</u> <u>なお、疾患、症状により適宜増減する。</u> <u>臨床試験における各薬剤の用法・用量は「3. 臨床成績」の項 P5～) 参照</u>		
5 ページ	3. 臨床成績 ①がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び②化学	4 ページ	3. 臨床成績 がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌の承認時に評

	<u>療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。</u> 【有効性】 ①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181 試験）		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（KEYNOTE-181 試験）
8 ページ	②国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-590 試験） <u>化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者*1 1749 例（日本人 141 例を含む）を対象に、本剤、5-フルオロウラシル（以下「5-FU」という。）及びシスプラチン併用療法*2 の有効性及び安全性が、プラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法*3 を対照として検討された。シスプラチンの投与は最大 6 コースまでとした。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と 5-FU 及びシスプラチンの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は OS 及び無増悪生存期間（以下「PFS」という。）とされ、本剤、5-FU 及びシスプラチン併用療法群（以下「本剤群」という。）はプラセボ、5-FU 及びシスプラチン併用療法群（以下「プラセボ群」という。）と比較して、OS 及び PFS</u>		((② 追加)

	<u>を有意に延長した（表 3、図 2 及び図 3）。</u> <u>*1：食道の扁平上皮癌及び腺癌患者並びに食道胃接合部（Siewert 分類 type I）の腺癌患者が対象とされた。</u> <u>*2：本剤 200 mg、シスプラチン 80 mg/m² 及び 5-FU 800 mg/m²/day（5 日間持続点滴投与）の順に Q3W で 6 コース投与後、本剤 200 mg 及び 5-FU 800 mg/m²/day（5 日間持続点滴投与）を Q3W で投与された。</u> <u>*3：プラセボ、シスプラチン 80 mg/m² 及び 5-FU 800 mg/m²/day（5 日間持続点滴投与）の順に Q3W で 6 コース投与後、プラセボ及び 5-FU 800 mg/m²/day（5 日間持続点滴投与）を Q3W で投与された。</u> <u>表 3 有効性成績（KEYNOTE-590 試験）</u> <u>（表 略）</u> <u>（図 略）</u> <u>図 2 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-590 試験、2020 年 7 月 2 日カットオフ）</u> <u>（図 略）</u>		
--	---	--	--

	<u>図 3 RECIST 1.1 を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-590 試験、2020 年 7 月 2 日カットオフ)</u>		
10 ページ	【安全性】 <u>①国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-181 試験)</u>	6 ページ	【安全性】 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-181 試験)
11 ページ	<u>②国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-590 試験)</u> <u>化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者において、有害事象は本剤群 370/370 例 (100.0%)、プラセボ群 368/370 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 364/370 例 (98.4%) 及び 360/370 例 (97.3%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。</u> <u>表 5 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-590 試験) (安全性解析対象集団)</u> <u>(表 略)</u> <u>なお、本剤群において間質性肺疾患 22 例 (5.9%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 20 例 (5.4%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 45 例 (12.2%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等、糸</u>		(② 追加)

	球体腎炎等) 18 例 (4.9%)、下垂体機能障害 3 例 (0.8%)、甲状腺機能障害 50 例 (13.5%)、副腎機能障害 4 例 (1.1%)、1 型糖尿病 1 例 (0.3%)、筋炎・横紋筋融解症 1 例 (0.3%)、膵炎 2 例 (0.5%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 32 例 (8.6%)、脳炎・髄膜炎 1 例 (0.3%) 及び infusion reaction 6 例 (1.6%) が認められた。また、ぶどう膜炎、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)、重症筋無力症、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。		
16 ページ	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検証されている。 ・<u>がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性*</u> (CPS$\geq$10) の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌の患者 (本剤単独投与) *: 本剤のコンパニオン診断薬として、販売名: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」が承認されている。	11 ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ①化学療法歴を有するPD-L1 陽性 (CPS$\geq$10) の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌の患者において本剤の有効性が示されている。 なお、CPS はペムブロリズマブ (遺伝子組換え) のコンパニオン診断薬 (販売名: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」) を用いて測定すること。

	<u>・化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者（本剤、5-FU 及びシスプラチンの併用投与）</u> 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。 ・手術の補助療法		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。 ・化学療法歴のない患者 ・手術の補助療法 ・他の抗悪性腫瘍剤との併用
--	--	--	---