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）

（販売名：キイトルーダ点滴静注 **20 mg**、キイトルーダ点滴静注 **100 mg**）

～頭頸部癌～

令和元年１２月

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 P11
5. 投与対象となる患者 P13
6. 投与に際して留意すべき事項 P15

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、一般社団法人日本耳鼻咽喉科学会及び公益社団法人日本口腔外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 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））
対象となる効能又は効果	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
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 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
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 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。

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、非小細胞肺癌など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

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌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（KEYNOTE-048 試験）

化学療法歴のない、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者 882 例（日本人 67 例を含む）を対象[*1]に、セツキシマブ（遺伝子組換え）（以下「セツキシマブ」という。）、フルオロウラシル（以下「5-FU」という。）及びプラチナ製剤の併用投与（化学療法群）[*2]を対照として、5-FU とプラチナ製剤の併用下で本剤投与（本剤併用投与群）[*3]及び本剤 200 mg を 3 週間間隔（以下「Q3W」という。）投与（本剤単独投与群）の有効性及び安全性が検討された。主要評価項目の一つとされた全生存期間（以下「OS」という。）について、ITT 集団において、本剤併用療法は化学療法と比較して有意に延長した。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。

*1：局所病変に対する治療として化学療法を含む治療が実施されていた患者では、当該治療の最終治療日から6カ月以上経過している場合は、組み入れ可能とされた（ただし、当該治療完了後6ヵ月以内に疾患進行した場合は除く）。

*2：セツキシマブ（初回400 mg/m^2、2回目以降250 mg/m^2）、シスプラチン100 mg/m^{2}又はカルボプラチン AUC 5（mg・min/mL）及び5-FU 1000 mg/m^2/day（4日間持続点滴投与）の順に Q3W（セツキシマブのみ1週間間隔）で最大6コース投与後、セツキシマブ250 mg/m^{2}を1週間間隔で投与した。

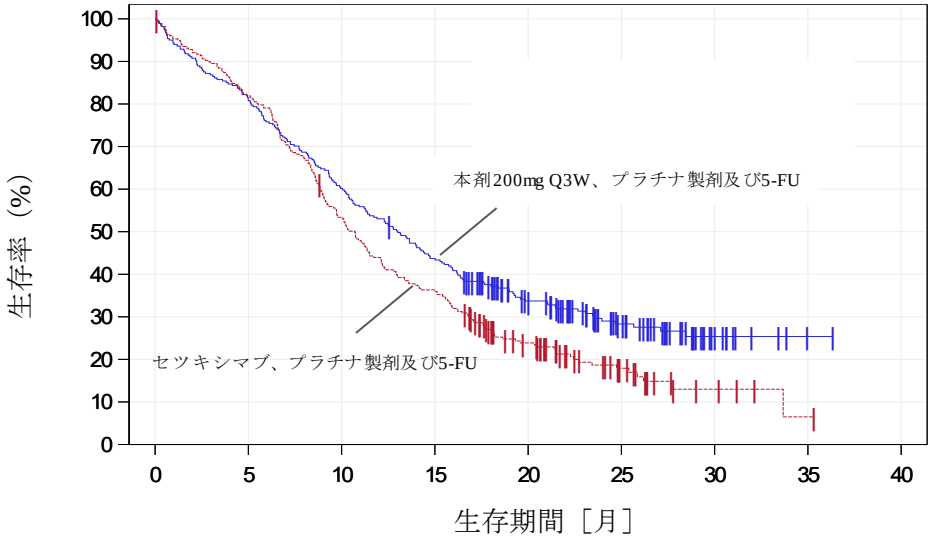
*3：本剤200 mg、シスプラチン100 mg/m^{2}又はカルボプラチン AUC 5（mg・min/mL）及び5-FU 1,000 mg/m^2/day（4日間持続点滴投与）の順に Q3W で最大6コース投与後、本剤200 mg を Q3W で投与した。

*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。

表 1　本剤併用投与の有効性成績（KEYNOTE-048 試験）

		本剤併用投与群 （281例）	化学療法群 （278例）
OS[*1]	中央値（月） ［95% CI］	13.0 ［10.9, 14.7］	10.7 ［9.3, 11.7］
	ハザード比[*2] ［95% CI］ P 値[*3]	0.77 ［0.63, 0.93］ 0.00335	－

CI：信頼区間、*1：中間解析時のデータ（2018年6月13日カットオフ）、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法群との比較、*3：層別ログランク検定



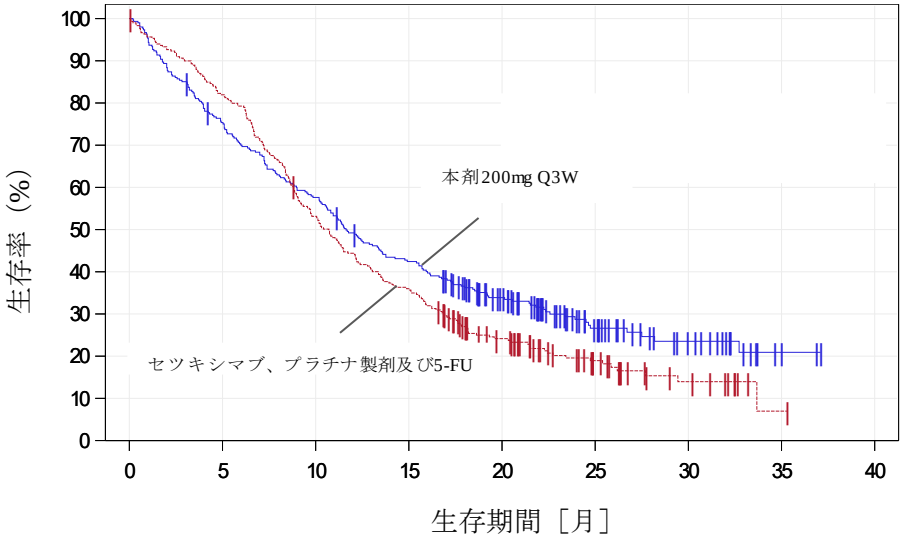
at risk数									
本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU	281	227	169	122	75	40	10	1	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	278	227	147	100	51	20	5	1	0

図 1　本剤併用投与の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-048 試験）

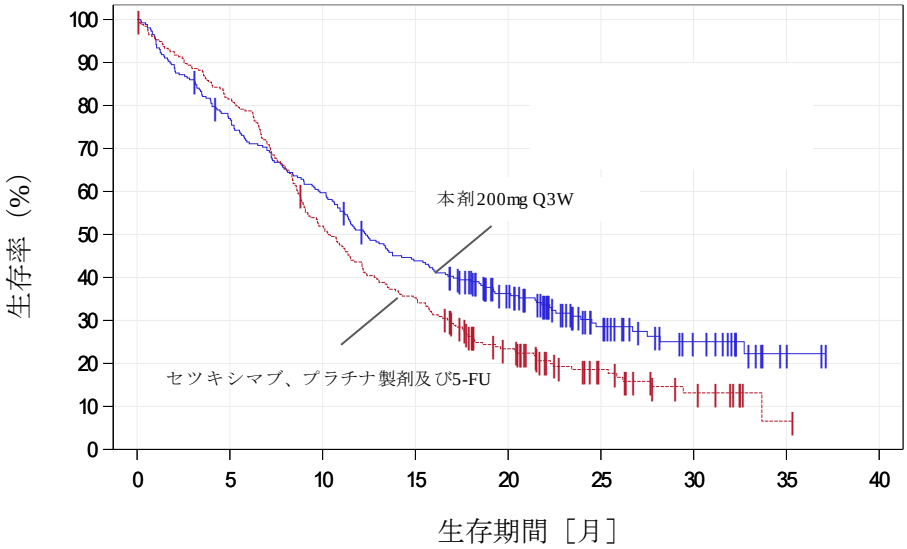
表 2　本剤単独投与の有効性成績（KEYNOTE-048 試験）

			本剤単独投与群	化学療法群
ITT 集団	OS*1	例数	301例	300例
		中央値（月） ［95% CI］	11.6 ［10.5, 13.6］	10.7 ［9.3, 11.7］
		ハザード比*2 ［95% CI］ P 値*3	0.85 ［0.71, 1.03］ 0.00014	―
CPS≧1の患者集団	OS*1	例数	257例	255例
		中央値（月） ［95% CI］	12.3 ［10.8, 14.9］	10.3 ［9.0, 11.5］
		ハザード比*2 ［95% CI］ P 値*4	0.78 ［0.64, 0.96］ 0.0086	―

CI：信頼区間、*1：中間解析時のデータ（2018年6月13日カットオフ）、*2：層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法群との比較、*3：層別ログランク検定（非劣性 P 値）、*4：層別ログランク検定（優越性 P 値）



at risk数									
本剤200mg Q3W	301	225	172	125	81	37	18	2	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	300	245	158	107	57	26	10	1	0



at risk数									
本剤200mg Q3W	257	196	152	110	74	34	17	2	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	255	207	131	89	47	21	9	1	0

図2　本剤単独投与の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-048試験）
（上図：ITT 集団、下図：CPS≧1の患者集団）

（PD-L1 発現状況別の有効性）

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048 試験）に組み入れられた患者のデータに基づき、CPS 別に解析を行った有効性（探索的な解析を含む）及び安全性の結果は以下のとおりであった。

本剤化学療法併用の有効性に関して、CPS が 1 未満の場合に化学療法群とほぼ同様の結果であった（表 3、図 3）。

本剤単独投与の有効性に関して、CPS が低いほど化学療法群に対する本剤単独投与群のハザード比が大きくなる傾向が認められ、CPS が 1 未満の場合にはハザード比が 1 を上回った（表 4 及び図 4）。

なお、PD-L1の発現状況によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

表 3　KEYNOTE-048 試験における本剤化学療法併用群の CPS 別での OS[*1]

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比［95%CI］	交互作用の p 値
CPS＜1	本剤併用投与群	39	11.3［9.5, 14.0］	1.07［0.66, 1.74］[*2]	0.25
	化学療法群	43	10.7［8.5, 15.9］		
1≦CPS＜20	本剤併用投与群	116	12.7［9.4, 15.3］	0.75［0.57, 1.01］[*2]	
	化学療法群	125	9.9［8.6, 11.5］		
CPS≧20	本剤併用投与群	126	14.7［10.3, 19.3］	0.69［0.51, 0.94］[*3]	
	化学療法群	110	11.0［9.2, 13.0］		

CI：信頼区間、*1：中間解析時のデータ（2018 年 6 月 13 日カットオフ）*2：非層別 Cox 比例ハザードモデル（探索的解析）、*3：ECOG PS（0、1）及び HPV 感染（陽性、陰性）を層別因子とした Cox 比例ハザードモデル

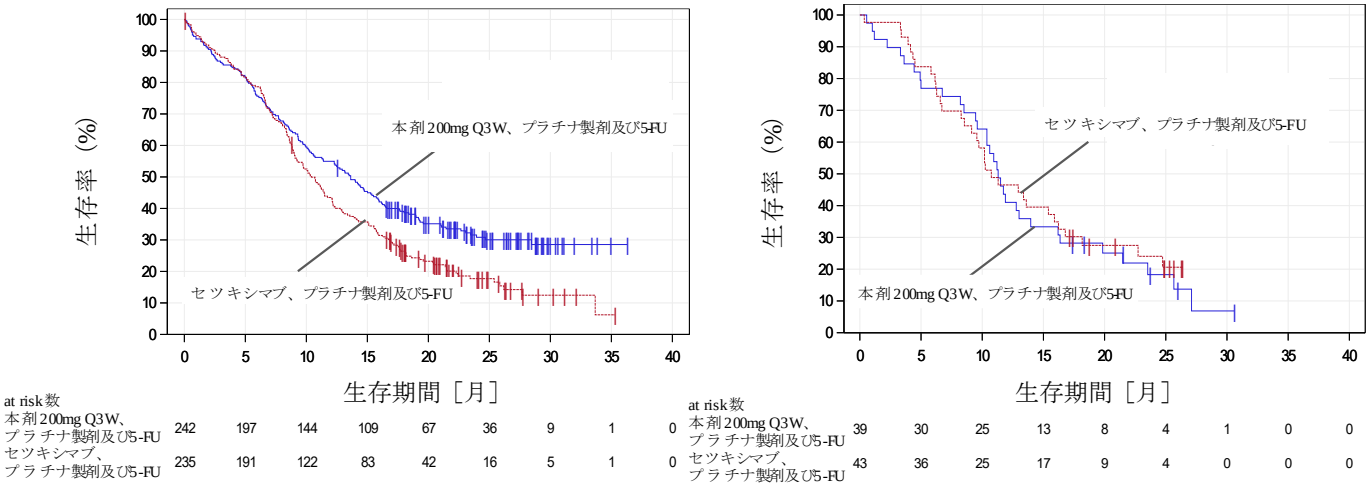


図 3　KEYNOTE-048 試験における本剤併用投与群の CPS 別での OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（左図：CPS≧1 の患者集団、右図：CPS＜１の患者集団）

表 4　KEYNOTE-048 試験における本剤単独投与の CPS 別での OS[*1]

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比［95%CI］	交互作用の p 値
CPS＜1	本剤単独投与群	44	7.9［4.7, 13.6］	1.37［0.86, 2.20］[*2]	0.028
	化学療法群	45	11.3［9.1, 15.9］		
1≦CPS＜20	本剤単独投与群	124	10.8［9.0, 12.6］	0.90［0.68, 1.18］[*2]	
	化学療法群	133	10.1［8.7, 12.1］		
CPS≧20	本剤単独投与群	133	14.9［11.6, 21.5］	0.61［0.45, 0.83］[*3]	
	化学療法群	122	10.7［8.8, 12.8］		

CI：信頼区間、*1：中間解析時のデータ（2018年6月13日カットオフ）*2：非層別Cox比例ハザードモデル（探索的解析）、*3：ECOG PS（0、1）及びHPV感染（陽性、陰性）を層別因子としたCox比例ハザードモデル

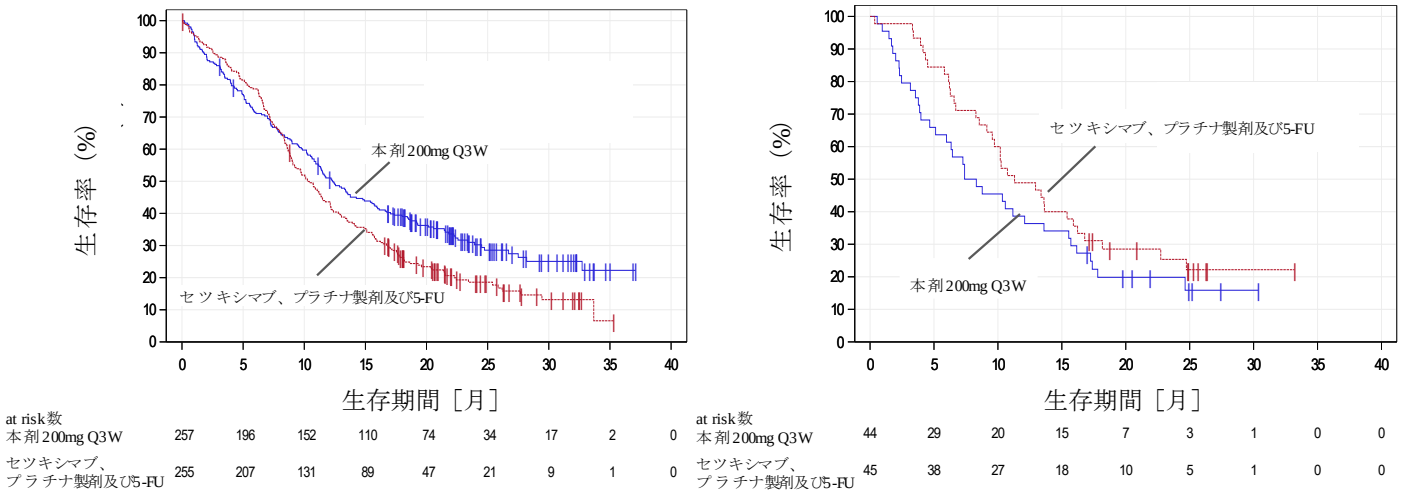


図 4　KEYNOTE-048 試験における本剤単独投与群の CPS 別での OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（左図：CPS≧1 の患者集団、右図：CPS＜１の患者集団）

【安全性】

①国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048 試験）

有害事象は本剤併用投与群 271/276 例（98.2%）、本剤単独投与群 290/300 例（96.7%）及び化学療法群 286/287 例（99.7%）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 263/276 例（95.3%）、175/300 例（58.3%）及び 278/287 例（96.9%）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。

表 5　いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（KEYNOTE-048 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.21.0）	例数（%）																	
	本剤併用投与群 276 例						本剤単独投与群 300 例						化学療法群 287 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	263	(95.3)	196	(71.0)	10	(3.6)	175	(58.3)	49	(16.3)	3	(1.0)	278	(96.9)	195	(67.9)	8	(2.8)
血液およびリンパ系障害																		
貧血	133	(48.2)	52	(18.8)	0		12	(4.0)	2	(0.7)	0		118	(41.1)	42	(14.6)	0	
発熱性好中球減少症	21	(7.6)	21	(7.6)	0		0		0		0		12	(4.2)	12	(4.2)	0	
白血球減少症	34	(12.3)	8	(2.9)	0		2	(0.7)	0		0		38	(13.2)	16	(5.6)	0	
好中球減少症	91	(33.0)	50	(18.1)	0		3	(1.0)	0		0		90	(31.4)	59	(20.6)	0	
血小板減少症	75	(27.2)	24	(8.7)	0		4	(1.3)	1	(0.3)	0		63	(22.0)	24	(8.4)	0	
耳および迷路障害																		
耳鳴	15	(5.4)	0		0		0		0		0		16	(5.6)	0		0	
内分泌障害																		
甲状腺機能低下症	35	(12.7)	0		0		39	(13.0)	0		0		1	(0.3)	0		0	
胃腸障害																		
便秘	28	(10.1)	0		0		9	(3.0)	0		0		31	(10.8)	0		0	
下痢	49	(17.8)	3	(1.1)	0		16	(5.3)	1	(0.3)	0		75	(26.1)	5	(1.7)	0	
悪心	124	(44.9)	15	(5.4)	0		12	(4.0)	0		0		131	(45.6)	16	(5.6)	0	
口内炎	67	(24.3)	22	(8.0)	0		2	(0.7)	0		0		69	(24.0)	10	(3.5)	0	
嘔吐	75	(27.2)	7	(2.5)	0		7	(2.3)	0		0		64	(22.3)	5	(1.7)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態																		
無力症	33	(12.0)	8	(2.9)	0		7	(2.3)	1	(0.3)	0		30	(10.5)	6	(2.1)	0	
疲労	84	(30.4)	19	(6.9)	0		43	(14.3)	3	(1.0)	0		83	(28.9)	11	(3.8)	0	
倦怠感	18	(6.5)	0		0		4	(1.3)	0		0		9	(3.1)	0		0	
粘膜の炎症	77	(27.9)	26	(9.4)	0		8	(2.7)	2	(0.7)	0		76	(26.5)	14	(4.9)	0	
発熱	16	(5.8)	0		0		10	(3.3)	0		0		12	(4.2)	0		0	
感染症および寄生虫症																		
爪囲炎	0		0		0		0		0		0		33	(11.5)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症																		
注入に伴う反応	2	(0.7)	0		0		1	(0.3)	0		0		16	(5.6)	3	(1.0)	0	
臨床検査																		
ALT 増加	10	(3.6)	2	(0.7)	0		7	(2.3)	0		0		15	(5.2)	2	(0.7)	0	
血中クレアチニン増加	30	(10.9)	1	(0.4)	0		2	(0.7)	0		0		15	(5.2)	0		0	
好中球数減少	46	(16.7)	28	(10.1)	0		1	(0.3)	0		0		54	(18.8)	35	(12.2)	0	
血小板数減少	51	(18.5)	14	(5.1)	0		1	(0.3)	0		0		46	(16.0)	9	(3.1)	0	
体重減少	21	(7.6)	2	(0.7)	0		9	(3.0)	1	(0.3)	0		30	(10.5)	1	(0.3)	0	
白血球数減少	36	(13.0)	15	(5.4)	0		2	(0.7)	0		0		43	(15.0)	22	(7.7)	0	
代謝および栄養障害																		
食欲減退	62	(22.5)	12	(4.3)	0		16	(5.3)	1	(0.3)	0		62	(21.6)	8	(2.8)	0	
低カリウム血症	16	(5.8)	8	(2.9)	0		4	(1.3)	1	(0.3)	0		36	(12.5)	11	(3.8)	0	
低マグネシウム血症	29	(10.5)	4	(1.4)	0		3	(1.0)	0		0		95	(33.1)	11	(3.8)	0	
低ナトリウム血症	23	(8.3)	10	(3.6)	0		9	(3.0)	6	(2.0)	0		20	(7.0)	9	(3.1)	0	
低リン酸血症	6	(2.2)	2	(0.7)	0		1	(0.3)	0		0		19	(6.6)	5	(1.7)	0	
神経系障害																		
味覚異常	16	(5.8)	0		0		6	(2.0)	0		0		15	(5.2)	0		0	
末梢性感覚ニューロパチー	15	(5.4)	3	(1.1)	0		1	(0.3)	0		0		6	(2.1)	2	(0.7)	0	

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.21.0）	例数（%）								
	本剤併用投与群 276 例			本剤単独投与群 300 例			化学療法群 287 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
腎および尿路障害									
急性腎障害	15 (5.4)	4 (1.4)	0	4 (1.3)	1 (0.3)	0	6 (2.1)	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害									
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.4)	0	0	6 (2.0)	0	0	82 (28.6)	6 (2.1)	0
皮膚乾燥	5 (1.8)	0	0	6 (2.0)	0	0	27 (9.4)	2 (0.7)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.4)	0	0	1 (0.3)	0	0	20 (7.0)	2 (0.7)	0
そう痒症	14 (5.1)	0	0	21 (7.0)	0	0	24 (8.4)	1 (0.3)	0
発疹	22 (8.0)	1 (0.4)	0	25 (8.3)	2 (0.7)	0	101 (35.2)	17 (5.9)	0
皮膚亀裂	2 (0.7)	0	0	0	0	0	36 (12.5)	0	0

なお、本剤併用投与群において間質性肺疾患 13 例（4.7%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 9 例（3.3%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）9 例（3.3%）、肝機能障害 27 例（9.8%）、甲状腺機能障害 40 例（14.5%）、下垂体機能障害 1 例（0.4%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）21 例（7.6%）、心筋炎 1 例（0.4%）及び infusion reaction3 例（1.1%）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）、副腎機能障害、1 型糖尿病、膵炎、筋炎・横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、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。

本剤単独投与群において間質性肺疾患 16 例（5.3%）、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 4 例（1.3%）、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（0.3%）、肝機能障害 15 例（5.0%）、甲状腺機能障害 42 例（14.0%）、下垂体機能障害 1 例（0.3%）、副腎機能障害 1 例（0.3%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）5 例（1.7%）、脳炎・髄膜炎 1 例（0.3%）、ぶどう膜炎 1 例（0.3%）、膵炎 2 例（0.7%）及び infusion reaction1 例（0.3%）が認められた。また、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、1 型糖尿病、筋炎・横紋筋融解症、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。

4. 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）（令和元年 7 月 1 日時点：436 施設）

(2) 特定機能病院（平成 31 年 4 月 1 日時点：86 施設）

(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）

(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）

①-2 頭頸部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又は歯科医師（下表のいずれかに該当する医師又は歯科医師）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 年以上の耳鼻咽喉科領域の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、がん薬物療法を含む頭頸部悪性腫瘍診療の臨床研修を行っていること。
• 医師免許又は歯科医師免許取得後の初期研修を修了した後に 5 年以上の口腔外科の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、がん薬物療法を含む口腔外科のがん治療の臨床研修を行っていること。 なお、本剤による治療においては副作用等の全身的管理を要するため、患者の治療に当たる歯科医師は上の表のいずれかに示す条件を満たす医師（頭頸部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）との緊密な連携のもとに診療すること。

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

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。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者において、本剤単独投与並びに本剤、5-FU及びプラチナ製剤の併用投与の有効性が示されている。

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、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）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する。

*：本剤の診断薬として、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」（販売名）が承認されている。

③ 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。

- 術後補助療法
- ①で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

【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。

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 CPS も確認した上で、本剤の投与可否を判断することが望ましいが、CPS が確認できない場合には、本剤の使用の適否を適切に判断した上で投与すること。

④ 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。
- 肝機能障害、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、数週間から数カ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。

⑤ 本剤の臨床試験において、投与開始から 9 週目、以降は 1 年目まで 6 週ごと、その後 9 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。