

薬生薬審発 0926 第 3 号
令和 4 年 9 月 26 日

公益社団法人 日本口腔外科学会 理事長 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（子宮頸癌）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）を有する固形癌及び結腸・直腸癌、腎細胞癌、頭頸部癌、食道癌、乳癌、子宮体癌並びに高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する固形癌）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、標記について、別添写しのとおり都道府県、保健所設置市及び特別区の衛生主管部（局）長宛て通知しましたので、御了知いただくとともに、貴会会員への周知につきご配慮よろしくお願いします。





薬生薬審発 0926 第 1 号
令和 4 年 9 月 26 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（子宮頸癌）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）を有する固形癌及び結腸・直腸癌、腎細胞癌、頭頸部癌、食道癌、乳癌、子宮体癌並びに高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する固形癌）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 100 mg）について、子宮頸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（販売名：キイトルーダ点滴静注 100mg）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）を有する固形癌及び結腸・直腸癌、腎細胞癌、頭頸部癌、食道癌、乳癌、子宮体癌並びに高い腫瘍遺伝

子変異量（TMB-High）を有する固形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（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）を有する固形癌及び結腸・直腸癌、腎細胞癌、頭頸部癌、食道癌、乳癌、子宮体癌並びに高い腫瘍遺伝子変異量 TMB High）を有する固形癌）の一部改正について」（令和4年8月24日付け薬生薬審発 0824 第4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、悪性黒色腫を対象とした新たな臨床試験成績に関する評価が独立行政法人医薬品医療機器総合機構により行われたこと、乳癌に対する効能又は効果並びに用法及び用量の一部変更が承認されたこと、添付文書の使用上の注意を改めるよう「使用上の注意」の改訂について」（令和4年6月14日付け薬生安発 0614 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）等により指示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)
21 ページ	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、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）、<u>重度の胃炎</u>、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。	21 ページ	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・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。

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）
9 ページ	<u>⑤国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-716 試験）</u> <u>完全切除後のステージⅡB 又はⅡC^{（注2）}の悪性黒色腫患者（日本人3例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200mg Q3W 投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。主要評価項目はRFSとされ、本剤はプラセボと比較して、RFSを有意に延長した。</u> <u>表4 有効性成績（KEYNOTE-716 試験）</u> （表 略） <u>（図 略）</u> <u>図6 RFSのKaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-716 試験）</u> <u>（注2）AJCC（American Joint Committee on Cancer）病期分類（第8版）に基づく評価。</u>		（追加）
10 ページ	表 <u>5</u>	9 ページ	表4
11 ページ	表 <u>6</u>	10 ページ	表5
12 ページ	表 <u>7</u>	11 ページ	表6
13 ページ	表 <u>8</u>	12 ページ	表7

14 ページ	⑤国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-716 試験) <u>有害事象は本剤群では 461/483 例 (95.4%) に、プラセボ群では 444/486 例 (91.4%) 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、本剤群では 400/483 例 (82.8%) に、プラセボ群では 316/486 例 (65.0%) 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。</u> <u>表 9 いずれかの群で発現率が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-716 試験) (安全性解析対象集団)</u> <u>(表 略)</u> なお、本剤群において間質性肺疾患 8 例 (1.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 22 例 (4.6%)、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 (0.2%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 4 例 (0.8%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 59 例 (12.2%)、甲状腺機能障害 101 例 (20.9%)、下垂体機能障害 12 例 (2.5%)、副腎機能障害 12 例 (2.5%)、1 型糖尿病 2 例 (0.4%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等) 3 例 (0.6%)、膵炎 1 例 (0.2%)、筋炎・横紋筋融解症 5 例 (1.0%)、重症筋無力症 2 例 (0.4%)、	(追加)
--------	--	------

	<u>ぶどう膜炎 1 例 (0.2%)、infusion reaction 2 例 (0.4%) 及び重篤な血液障害 (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) 1 例 (0.2%) が認められた。また、脳炎・髄膜炎、心筋炎、重度の胃炎、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。</u>		
17 ページ	表 10	15 ページ	表 8
19 ページ	副作用 (間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)、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)、<u>重度の胃炎、血球貪食症候群、結核等</u>) 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	17 ページ	副作用 (間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・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。

	体制が整っていること。		
20 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示されている。 ・化学療法歴のない及び化学療法歴のある根治切除不能な悪性黒色腫患者 ・完全切除後のステージⅡB、ⅡC^(注2)又はⅢ^(注1)の悪性黒色腫患者における術後補助療法	18 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示されている。 ・化学療法歴のない及び化学療法歴のある根治切除不能な悪性黒色腫患者 ・完全切除後のステージⅢ^(注1)の悪性黒色腫患者における術後補助療法
20 ページ	【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。 (略) ・ECOG Performance Status 3-4^(注3)の患者 (注3) ECOG の Performance Status (PS)	18 ページ	【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。 (略) ・ECOG Performance Status 3-4^(注2)の患者 (注2) ECOG の Performance Status (PS)
21 ページ	⑤完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法と	19 ページ	⑤完全切除後の悪性黒色腫患者への術後補助療法と

して使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から疾患再発まで 12 週間ごと又は 6 カ月間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は 12 カ月間までとすること。	して使用する際には、本剤の臨床試験において、投与開始から疾患再発まで 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤の投与中は定期的に効果の確認を行うこと。なお、術後補助療法として使用する場合には、本剤の投与期間は 12 カ月間までとすること。
---	---

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)
8 ページ	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、<u>糸球体腎炎等</u>）、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、赤芽球瘍、無顆粒球症等）、<u>重度の胃炎</u>、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	8 ページ	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・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、赤芽球瘍、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

	(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。		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。
--	--	--	--

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)
9 ページ	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、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）、 <u>重度の胃炎</u> 、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。	9 ページ	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・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。

高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌及び結腸・直腸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)
15 ページ	副作用 (間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)、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)、 <u>重度の胃炎</u> 、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。	15 ページ	副作用 (間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・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。
16 ページ	なお、MSI-High に関する本剤のコンパニオン診断薬として、MSI 検査キット (FALCO)、FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル、Guardant360 CDx がん遺	16 ページ	なお、MSI-High に関する本剤のコンパニオン診断薬として、販売名÷MSI 検査キット (FALCO) 及び販売名÷FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルが

伝子パネル、ベンタナ OptiView PMS2 (A16-4)、ベンタナ OptiView MSH2 (G219-1129)、ベンタナ OptiView MSH6 (SP93) 及びベンタナ OptiView MLH1 (M1) が承認されている (いずれも販売名)。	承認されている。
---	----------

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)
16 ページ	副作用 (間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)、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、脾炎、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)、 <u>重度の胃炎</u> 、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	16 ページ	副作用 (間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)、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、脾炎、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

体制が整っていること。	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）
13 ページ	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、 <u>糸球体腎炎等</u> ）、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、脾炎、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、 <u>類天疱瘡等</u> ）、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、赤芽球瘍、無顆粒球症等）、 <u>重度の胃炎</u> 、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。	13 ページ	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・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、脾炎、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、 <u>類天疱瘡等</u> ）、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、赤芽球瘍、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。

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)
15 ページ	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、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、赤芽球瘍、無顆粒球症等）、<u>重度の胃炎</u>、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。	15 ページ	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、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、赤芽球瘍、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。

乳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： PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 <u>ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法</u> 対象となる用法及び用量： <u>PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の切除不能又は再発乳癌</u> 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。 <u>ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法</u> <u>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。投与回数は、3 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 8 回</u>	2 ページ	対象となる効能又は効果： PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 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。

	まで、術後薬物療法は 9 回まで、6 週間間隔投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。		
4 ページ	3. 臨床成績 PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 (以下「HER2」という。) 陰性の手術不能又は再発乳癌及びホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。	4 ページ	3. 臨床成績 PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 (以下「HER2」という。) 陰性の手術不能又は再発乳癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。
6 ページ	②国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-522 試験) ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスク^{*1}の周術期の乳癌患者 1,174 例 (日本人 76 例を含む) を対象に、術前薬物療法としての本剤と化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としての本剤単独療法の有効性及び安全性が、術前薬物療法としてのプラセボと化学療法との併用療法、及び術後薬物療法としてのプラセボ投与を対照として検討された^{*2}。主要評価項目の一つは無イベント生存期間 (以下「EFS」という。) とされ、本剤群はプラセボ群と比較して EFS を有意に延長した (表 2 及び図 2)。 ^{*1}: 術前薬物療法施行前の時点において、画像診断又は臨床診断により TNM 分類で T1c かつ N1~2、又		(追加)

	はT2～4 かつ N0～2 に該当する遠隔転移を有しない患者が対象とされた。なお、TNM 分類について、治験実施計画書第 1 版では American Joint Committee on Cancer (以下、「AJCC」という。) 第 7 版が、治験実施計画書改訂第 2 版以降は AJCC 第 8 版が用いられた。 *2：用法・用量は、術前にカルボプラチン及びパクリタキセル 4 サイクルとの併用で本剤 200 mg 又はプラセボを Q3W で 4 回静脈内投与後、ドキソルビシン塩酸塩又はエピルビシン塩酸塩+シクロホスファミド水和物 (以下、「AC 又は EC」という。) 4 サイクルとの併用で本剤 200 mg 又はプラセボを Q3W で 4 回静脈内投与、及び術後に本剤 200 mg 又はプラセボを Q3W で 9 回静脈内投与された。 表 2 有効性成績 (KEYNOTE-522 試験) (表 略) (図 略) 図 2 EFS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-522 試験)		
8 ページ	表 3	6 ページ	表 2
10 ページ	②国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-522 試験) 安全性解析対象例 783 例において、有害事象は本剤		(追加)

群 777/783 例 (99.2%)、プラセボ群 389/389 例 (100%) 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 774/783 例 (98.9%) 及び 388/389 例 (99.7%) 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 4 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用 (KEYNOTE-522 試験) (安全性解析対象集団) (表 略)

なお、本剤群において間質性肺疾患 13 例 (1.7%)、大腸炎・小腸炎・重度の下痢 31 例 (4.0%)、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) 4 例 (0.5%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 154 例 (19.7%)、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎 271 例 (34.6%)、甲状腺機能障害 137 例 (17.5%)、下垂体機能障害 15 例 (1.9%)、副腎機能障害 18 例 (2.3%)、1 型糖尿病 4 例 (0.5%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等) 16 例 (2.0%)、膵炎 5 例 (0.6%)、筋炎・横紋筋融解症 3 例 (0.4%)、重症筋無力症 1 例 (0.1%)、脳炎・髄膜炎 3 例 (0.4%)、ぶどう膜炎 2 例 (0.3%)、心筋炎 5 例 (0.6%)、重度の胃炎 2 例

	(0.3%)、infusion reaction 122 例 (15.6%) 及び重篤な血液障害（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）2 例 (0.3%) が認められた。また、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。		
13 ページ	表 5	8 ページ	表 3
15 ページ	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、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）、 <u>重度の胃炎、血球貪食症候群、結核等</u> ）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	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、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。

16 ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ①転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない PD-L1 陽性 (CPS$\geq$10) のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者において、本剤と化学療法 (ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセル) との併用投与で有効性が示されている。 なお、CPS に関する本剤のコンパニオン診断薬として、販売名: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 「ダコ」が承認されている。 ②<u>ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者において、術前薬物療法として本剤と化学療法 (パクリタキセル及びカルボプラチンの投与後、AC 又は EC 投与) との併用療法、及び術後薬物療法として本剤単独療法の有効性が示されている。</u> ③①及び②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。	11 ページ	5. 投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 ①転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない PD-L1 陽性 (CPS$\geq$10) のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者において、本剤と化学療法 (ゲムシタビン及びカルボプラチン、パクリタキセル又は nab-パクリタキセル) との併用投与で有効性が示されている。 なお、CPS に関する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。 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。 →①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 →術前・術後薬物療法
18 ページ	⑤ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌患者における術前・術後薬物療法として使用する際には、KEYNOTE-522 試験において、本剤の		(追加)

各投与前に忍容性に問題がないかを確認し、必要に応じて画像検査を行った上で投与の可否を判断していたことを参考に、本剤の各投与前に継続の可否を検討すること。なお、本剤の投与回数は、Q3W 投与の場合、術前薬物療法は 8 回まで、術後薬物療法は 9 回まで、Q6W 投与の場合、術前薬物療法は 4 回まで、術後薬物療法は 5 回までとする。		
--	--	--

子宮体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)
11 ページ	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、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、赤芽球瘍、無顆粒球症等）、<u>重度の胃炎、血球貪食症候群、結核等</u>）に対して、当該施設	11 ページ	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、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、赤芽球瘍、無顆粒球症等）、<u>血球貪食症候群、結核等</u>）に対して、当該施設又は近隣医

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。	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。
---	---

高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-H i g h）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）
9 ページ	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、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、脾炎、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）、 <u>重度の胃炎、血球貪食症候群、結核等</u> ）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	9 ページ	副作用（間質性肺疾患に加え、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、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、脾炎、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

	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。		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。
--	-------------------------------------	--	-------------------------------