

## 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

## 1. 要望内容に関連する事項

<b>要望者</b> （該当するものにチェックする。）	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 （学会名；日本産科婦人科学会、日本婦人科腫瘍学会、日本絨毛性疾患研究会） <input type="checkbox"/> 患者団体 （患者団体名；） <input type="checkbox"/> 個人 （氏名；）	
<b>要望する医薬品</b>	<b>成分名</b> （一般名）	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
	<b>販売名</b>	キイトルーダ®点滴静注 100mg
	<b>会社名</b>	MSD 株式会社
	<b>国内関連学会</b>	日本産科婦人科学会 日本婦人科腫瘍学会 日本絨毛性疾患研究会 （選定理由）絨毛癌、high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN)、胎盤部トロホプラスト腫瘍 (placental site trophoblastic tumor; PSTT)、類上皮性トロホプラスト腫瘍 (epithelioid trophoblastic tumor; ETT) などの絨毛性腫瘍の治療を行っている医師のほとんどが所属しているため。
	<b>未承認薬・適応外薬の分類</b> （必ずいずれかをチェックする。）	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
<b>要望内容</b>	<b>効能・効果</b> （要望する効能・効果について記載する。）	がん化学療法後に増悪した絨毛性腫瘍 （絨毛癌*、PSTT、ETT） *臨床的絨毛癌、high-risk GTN を含む
	<b>用法・用量</b> （要望する用法・用量について記載する。）	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 200mg を 3 週間間隔又は 1回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

	備 考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 11 人 <推定方法> 絨毛性腫瘍は胎盤や胞状奇胎等の絨毛細胞から発生する女性に特有の腫瘍である。絨毛癌、PSTT、ETT は病理組織診断で診断される。一方、臨床的絨毛癌は病理組織診断なしで診断・治療が行われる疾患である。日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の報告によると、2016年から2020年までの平均で、年間15.6例の絨毛癌、8.4例の臨床的絨毛癌、1.8例のPSTT、1.2例のETTが新規に発症し、これらを合わせた絨毛性腫瘍の新規発症例は年間27例である[1-5]。このうち、本要望の対象であるがん化学療法後に増悪した絨毛性腫瘍について、化学療法後の増悪率(一次化学療法での寛解なし、または寛解後の再発)を約40%と見込み、上記を推定した。	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 効能又は効果 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 悪性黒色腫</li> <li>● 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</li> <li>● 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</li> <li>● がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌</li> <li>● がん化学療法後に増悪した進行・再発の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(標準的な治療が困難な場合に限る)<sup>注)</sup></li> <li>● 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</li> <li>● 腎細胞癌における術後補助療法</li> <li>● 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌</li> <li>● 根治切除不能な進行・再発の食道癌</li> <li>● 治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌</li> <li>● 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</li> <li>● 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</li> <li>● がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌</li> </ul>	

- がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)
- 進行又は再発の子宮頸癌
- 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫  
注) 条件付き早期承認対象

#### 用法及び用量

- 〈悪性黒色腫〉

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 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 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 ヶ月間までとする。

- 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した TMB-High を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫〉

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 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

- 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、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、進行又は再発の子宮頸癌〉

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 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

- 〈腎細胞癌における術後補助療法〉

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 200mg を 3 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与期間は 12 ヶ月間までとする。

- 〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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 200mg

	<p>を3週間間隔又は1回400mg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、本剤を単独投与することもできる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 〈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〉</li> </ul> <p>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200mgを3週間間隔又は1回400mg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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌〉</li> </ul> <p>レンバチニブメシル酸塩との併用において、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200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性（該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</li> <li><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> <li><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</li> </ul> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>再発・難治性絨毛性腫瘍（がん化学療法後に増悪した絨毛性腫瘍）は、既存の多剤併用化学療法で寛解しなかった腫瘍であるため、致命的な疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</li> <li><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</li> <li><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</li> </ul> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>欧米等6カ国では要望した効能・効果に対する承認はないものの、NCCNガイドライン（Gestational Trophoblastic Neoplasia (version 1. 2023), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [6]）に記載されている（詳細は「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」の項に記載）。また英国国民保健サービス（National Health Service: NHS）のUrgent Clinical Commissioning Policy Statement [7]で推奨されている（詳細は「2. 要望内容に係る欧米での承認</p>

	等の状況」の項に記載)。加えて、本薬と類似の作用機序を有する免疫チェックポイント阻害薬を使用した症例報告、ケースシリーズ報告、後方視コホート研究、前向き第2相試験などを含めたシステマティックレビューからは、多剤併用化学療法抵抗性絨毛性腫瘍 118 例中 77 例（65%）で完全寛解、本薬ペムブロリズマブに限ると 13 例中 12 例（92%）で完全寛解が得られていた[8]。絨毛癌/high-risk GTN に対する2次治療（標準レジメンである EP/EMA 療法）の寛解率は 35%と報告[9]されており、ランダム化比較試験の報告はないものの、再発難治性絨毛性腫瘍に対する治療としては、奏効率は高いと考えられ、上記ウに該当すると考えた。
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 （必ずいずれかをチェックする。）
備考	希少疾患のため、前向き臨床試験は実施困難である状況から、公知申請による承認をお願いしたい。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）	
	米国	販売名（企業名）	KEYTRUDA
		効能・効果	国内承認と同等
		用法・用量	国内承認と同等
備考		要望した効能・効果に対する承認はない (2023年9月30日現在)	
英国	販売名（企業名）	KEYTRUDA	
	効能・効果	国内承認と同等	
	用法・用量	国内承認と同等	
	備考	要望した効能・効果に対する承認はない (2023年9月30日現在)	

			NHS の Urgent Clinical Commissioning Policy Statement がある。 Pembrolizumab for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (NHS England Reference: 170027P [7])
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	独国	販売名 (企業名)	KEYTRUDA
		効能・効果	国内承認と同等
		用法・用量	国内承認と同等
		備考	要望した効能・効果に対する承認はない (2023 年 9 月 30 日現在)
	仏国	販売名 (企業名)	KEYTRUDA
		効能・効果	国内承認と同等
		用法・用量	国内承認と同等
		備考	要望した効能・効果に対する承認はない (2023 年 9 月 30 日現在)
	加国	販売名 (企業名)	KEYTRUDA
		効能・効果	国内承認と同等
		用法・用量	国内承認と同等
		備考	要望した効能・効果に対する承認はない (2023 年 9 月 30 日現在)
	豪州	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	添付文書情報確認できず
	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
米国	ガイドライ ン名	Gestational Trophoblastic Neoplasia (version 1. 2023), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [6]	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	[原文] (GTN-B 5 OF 6) <b>SYSTEMIC THERAPY FOR GTN</b> <u>High-Risk GTN:</u> Additional Agents/Regimens Shown to Have Some <u>Activity in Treating Multiagent</u> <u>Chemotherapy-Resistant GTN<sup>c,f</sup></u>	

		<p>• PD-1/PD-L1 inhibitors (eg, <u>pembrolizumab</u> [preferred], nivolumab [preferred], avelumab)</p> <p>° Dosing schedules also apply to the Intermediate Trophoblastic Tumor (PSTT and ETT) regimens listed on GTN-B 6 of 6.</p> <p>† Recommend referral to center that specializes in the treatment of GTN.</p> <p>[邦訳] 妊娠性絨毛性腫瘍に対する全身療法 高リスク妊娠性絨毛性腫瘍： 多剤化学療法抵抗性妊娠性絨毛性腫瘍に対して 何らかの有効性が示された追加薬物/レジメン</p> <p>• PD-1/PD-L1 阻害薬 (例、ペムブロリズマブ (好ましい)、ニボルマブ (好ましい)、アベルマブ)</p> <p>° 用法・用量は、GTN-B 6/6 に掲載の中間型トロホプラスト腫瘍(PSTT and ETT) レジメンにも適用する</p> <p>† 妊娠性絨毛性腫瘍治療専門センターへの紹介を推奨</p> <p>[原文] (GTN-B 6 OF 6) SYSTEMIC THERAPY FOR GTN <u>Intermediate Trophoblastic Tumor (PSTT and ETT)</u> Useful in Certain Circumstances Additional agents/regimens shown to have some activity in treating multiagent <u>chemotherapy-resistant GTN:</u></p> <p>• PD-1/PD-L1 inhibitors (eg, <u>pembrolizumab</u>, nivolumab, avelumab)</p>
--	--	---

		<p>[邦訳]</p> <p>妊娠性絨毛性腫瘍に対する全身療法 中間型トロホプラスト腫瘍(PSTT and ETT) : 特定の状況下で有用 多剤化学療法抵抗性妊娠性絨毛性腫瘍に何らかの有効性が示された追加薬物/レジメン</p> <p>・ PD-1/PD-L1 阻害薬 (例、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、アベルマブ)</p>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>Pembrolizumab 200 mg IV every 3 weeks or 400 mg IV every 6 weeks</u>
	ガイドラインの根拠論文	Ghorani E, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. Lancet. 2017, 390:2343-2345 [10]
	備考	
英国	ガイドライン名	英国国民保健サービス (National Health Service) Urgent Clinical Commissioning Policy Statement: Pembrolizumab for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (NHS England Reference: 170027P) [7]
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	<p>[原文]</p> <p><u>Clinical commissioning criteria (page 4-5)</u> <u>Pembrolizumab is commissioned for GTN patients as third line treatment following standard regimes for GTN patients assessed as high risk (gestational trophoblastic neoplasia International Federation of Obstetrics and Gynaecology (FIGO) staging score of seven or more as described in Seckl 2010).</u> <u>Pembrolizumab will also be commissioned for</u></p>



		<p><u>patients with poor risk placental site trophoblastic tumours or epithelioid trophoblastic tumours</u> (described in Seckl 2010) and may have received the first and second line treatments described above and are then being considered for high dose chemotherapy.</p> <p><u>Pembrolizumab will be given intravenously at a dose of 2mg/kg (outpatient treatment should be clinically appropriate for most patients) delivered once every 3 weeks.</u></p> <p>[邦訳]      効能・効果： (4-5 ページ)  <b>High-risk GTN</b> に対する 3 次治療      臨床的投与基準      ペムブロリズマブは、高リスクと評価された GTN 患者に、標準治療後の第三次選択治療として投与される。      予後不良の PSTT または ETT の一次治療・二次治療の後の治療      ペムブロリズマブは、予後不良リスクの PSTT または ETT 患者で一次治療および二次治療を受け、その後高用量化学療法を検討している患者にも投与される。</p> <p>用法・用量：      ペムブロリズマブは 2mg/kg を 3 週間に 1 回静脈内投与する（ほとんどの患者には外来治療が臨床的に適切）。</p> <p>典拠文献：      Huang M, et al. Complete Serologic Response to Pembrolizumab in a Woman With Chemoresistant Metastatic Choriocarcinoma. J Clin Oncol. 2017, 35:3172-3174 [11]      Ghorani E, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. Lancet. 2017, 390:2343-2345 [10]</p>
	独国	ガイドライ 不明

		ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	

	る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) PubMed において((((choriocarcinoma) OR ("epithelioid trophoblastic tumor"[All Fields])) OR ("placental site trophoblastic tumor"[All Fields])) OR ("gestational trophoblastic neoplasia"[All Fields])) AND (("pembrolizumab"[All Fields]) OR (Keytruda)) で 2023 年 9 月に検索し得られた結果のうち high-risk GTN、絨毛癌、臨床的絨毛癌、PSTT、ETT を対象とした論文を選択した。

2) ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)において 2023 年 9 月に、Condition or disease に choriocarcinoma, trophoblastic neoplasia で検索された結果のうち、pembrolizumab による試験を選択した。

<海外における臨床試験等>

1) 無作為化比較試験は行われていない。現在韓国で化学療法抵抗性絨毛性腫瘍を対象としたペムブロリズマブの固定用量 (200mg/body, 3 週ごと) 投与の第 2 相試験が進行中である(NCT04303884) [12]。

<日本における臨床試験等※>

1) 臨床試験は行われていない。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

#### (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Braga A, Balthar E, Souza LCS, et al.: Immunotherapy in the treatment of chemoresistant gestational trophoblastic neoplasia - systematic review with a presentation of the first 4 Brazilian cases. Clinics (Sao Paulo). 2023, 78:100260 [13]

自験例 4 例を記載するとともに、絨毛腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬 avelumab/pembrolizumab の使用に関する研究をスクリーニングし、12 の症例報告のシステマティックレビューを実施した。Pembrolizumab 単剤治療に関する 11 論文を総括した結果、多剤併用レジメンに対して薬剤抵抗性であった 15 例中、13 例が Pembrolizumab 単剤治療で寛解した。寛解までの投与サイクル数の中央値は 3.5 サイクル(四分位範囲: 2.75–5.75 サイクル)、追加治療の中央値は 4 サイクル(四分位範囲: 3–5 サイクル)である。グレード 3 の有害事象として、末梢神経障害が 1 例、50%減量で対応可能

な肝機能障害が 1 例確認された。根拠論文は、Ghorani E, et al. *Lancet*. 2017, 390:2343-234 [10]、Huang M, et al. *J Clin Oncol*. 2017, 35:3172-3174 [11]、Choi MC, et al. *Eur J Cancer*. 2019, 121:94-97 [14]、Clair KH, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2020, 34:100625 [15]、Goldfarb JA, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2020, 32:100574 [16]、Pisani D, et al. *Curr Oncol*. 2021, 28:5346-5355 [17]、Bell SG, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2021, 37:100819 [18]、Porter A, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2021, 36:100782 [19]、Polnaszek B, et al. *Obstet Gynecol*. 2021, 138:115-118 [20]、Paspalj V, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2021, 37:100817 [21]、Wong AJ, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2022, 40:100955 [22]

2) Mangili G, Sabetta G, Cioffi R, et al.: Current Evidence on Immunotherapy for Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN). *Cancers (Basel)*. 2022, 14 [23].

絨毛腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬の使用に関する研究をスクリーニングし、pembrolizumab 単剤療法を施行した 8 の症例報告における 12 名の患者の治療結果を総括した。12 名中、8 名が complete response を示し、3 名が partial response、1 名が disease progression であった。根拠論文は、Ghorani E, et al. *Lancet*. 2017, 390:2343-2345 [10]、Huang M, et al. *J Clin Oncol*. 2017, 35:3172-3174 [11]、Choi MC, et al. *Eur J Cancer*. 2019, 121:94-97 [14]、Clair KH, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2020, 34:100625 [15]、Goldfarb JA, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2020, 32:100574 [16]、Pisani D, et al. *Curr Oncol*. 2021, 28:5346-5355 [17]、Bell SG, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2021, 37:100819 [18]、Paspalj V, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2021, 37:100817 [21]

3) Baas IO, Westermann AM, You B, et al.: Immunotherapy for GTN: a new paradigm. *Gynecol Obstet Invest*. 2023 [8]

絨毛腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬の使用に関する症例報告、ケースシリーズ報告、後方視コホート研究、前向き第 2 相試験などの研究をスクリーニングした。再発多剤併用化学療法抵抗性絨毛性腫瘍 118 例中、77 例 (65%) が完全寛解を示した。ペムブロリズマブに限定すると、13 例中 12 例 (92%) が完全寛解であった。根拠論文は、Ghorani E, et al. *Lancet*. 2017, 390:2343-2345 [10]、Huang M, et al. *J Clin Oncol*. 2017, 35:3172-3174 [11]、Choi MC, et al. *Eur J Cancer*. 2019, 121:94-97 [14]、Goldfarb JA, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2020, 32:100574 [16]、Clair KH, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2020, 34:100625 [15]、Bell SG, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2021, 37:100819 [18]、Pisani D, et al. *Curr Oncol*. 2021, 28:5346-5355 [17]、Paspalj V, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2021, 37:100817 [21]、Polnaszek B, et al. *Obstet Gynecol*. 2021, 138:115-118 [20]

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Diagnosis and Treatment of Rare Gynecologic Cancers [24] Chapter 21, page 357  
免疫チェックポイント阻害薬は再発例に対する有望な選択肢として注目されている。PD-L1 はトロホブラストで普遍的に発現しており、ペムブロリズマブによって、厳格な前治療を受けた患者が寛解することが報告されている。

根拠文献は、Ghorani E et al., Lancet. 2017;390:2343-5[10], Huang M et al., J Clin Oncol. 2017;35:3172-4[11], Clair KH et al., Gynecol Oncol Rep. 2020;34:100625 [15], Goldfarb JA et al., Gynecol Oncol Rep. 2020;32:100574 [16]

<日本における教科書等>

1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for gestational trophoblastic neoplasia (ver.1.2023), National Comprehensive Cancer Network (米国) [6]

<日本におけるガイドライン等>

1) 子宮体がん治療ガイドライン 2023 年版, 日本婦人科腫瘍学会編[9]に以下のとおり、本治療に関し言及されている。

CQ36; 202 頁: 従来の化学療法に抵抗性を示す難治性絨毛性腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性が報告され始めている。抗 PD-1 抗体である Pembrolizumab の奏効例, Camrelizumab (抗 PD-1 抗体, 国内未承認) と Apatinib (VEGFR2 選択的チロシンキナーゼ阻害薬, 国内未承認) を併用した第 2 相試験 [奏効率 55%(11/20), 完全奏効率 50%(10/20)] の結果が報告されている。

CQ38; 208 頁: 近年, PSTT, ETT に対して抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブを使用した報告が増えてきており, 有効性を認めている。II 期以上で先行妊娠から 48 カ月以上経過した症例や, IV 期の症例に対しては, プラチナ製剤を含む多剤併用療法が奏効しない場合に, 抗 PD-1 抗体や大量化学療法の有効性が報告されている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 本邦からは、再発難治性絨毛癌に対して本薬の投与後、多剤併用化学療法を含めて寛解に至った論文 (症例報告) が 1 報報告された[25]。また、再発難治性絨毛癌、PSTT に対して本薬の投与に関する以下の学会報告 (学会抄録) が存在する。再発難治性絨毛癌、PSTT を合わせて 5 報告[26-29]、6 名の患者に対する本薬の投与が確認された。再発難治性絨毛癌は 3 名、PSTT は 3 名である。学会抄録のため、本薬の用量は特定できないが、本薬の単独投与が行われている。再発難治性絨毛癌 3 名中、1 名が本薬で寛解し、1 名は本薬の部分奏

効後に増悪したが、その後の多剤併用化学療法レジメンで寛解した[25]。1名は増悪した。PSTT3名の治療経過は明らかでない。有害事象に関する記載は見当たらなかった。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) がん化学療法後に増悪した絨毛性腫瘍（絨毛癌\*、PSTT、ETT）

\*臨床的絨毛癌、high-risk GTNを含む。

絨毛癌は、既存の多剤併用化学療法の奏効性が高く、初回治療で約80%程度寛解する[24]。このため、標準的な一次治療を省略し、本薬の投与を先行させることは適切でない。そこで、多剤併用化学療法1レジメンを終了した二次治療以降を対象とすることを要望する。

<要望用法・用量について>

1) ペムブロリズマブ単剤療法

成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

これまでの症例報告、ケースシリーズ報告では、ペムブロリズマブ単剤療法が使用されている。NCCNガイドラインや英国NHSの推奨においても、ペムブロリズマブ単剤投与法が記載されている。本邦では、MSI-HighまたはTMB-Highを持つ固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）等に対して、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注、または1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注のいずれかの用法・用量が使用されており、その安全性も確認されている。よって、上記を要望用法・用量とした。

<臨床的位置づけについて>

1) 絨毛癌に対する一次治療は、メトトレキサート、アクチノマイシンD、エトポシドを含む多剤併用化学療法である[24]。また、PSTTおよびETTは手術に加えエトポシド、シスプラチンを含む多剤併用療法が行われる[24]。しかしながら、二次治療以降に使用可能なレジメンは限られている。免疫チェックポイント阻害薬特有の有害事象（免疫関連有害事象）を引き起こす可能性があるが、国内における安全性は、別のがん種における多くの使用経験により確認されている。症例報告、ケースシリーズ報告、総説等に記載されている奏効率から、再発難治性絨毛癌、PSTT、ETTの救済治療のレジメンとなることが期待される。

## 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 安全性に関して、要望される用法・用量は、本邦で他のがん腫に対して承認されている用法・用量の範囲内である。このため、日本人における安全性情報は蓄積されていると考えられ、がん化学療法に熟知した医師のもとでの管理が可能であると判断される。多剤併用化学療法に抵抗性を示す難治性絨毛癌、PSTT、ETT に対する本薬の有効性を明確にするためには、奏効性や寛解割合を前向きに評価する試験が必要である。しかし、本疾患の希少性や、本薬使用時の患者背景の多様性を考慮すると、比較試験の設計は困難である。そのため、再発難治性絨毛性腫瘍に対するペムブロリズマブ療法は公知申請が可能かつ望ましいと考えられる。
- 全使用例に対する予後調査を通じての奏効性の評価が望ましい。

## 5. 備考

--

## 6. 参考文献一覧

- 1) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会. 婦人科腫瘍委員会報告 2016 年度患者年報. 日産婦誌. 2018;70:1371
- 2) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会. 婦人科腫瘍委員会報告 2017 年度患者年報. 日産婦誌. 2019;71:724
- 3) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会. 婦人科腫瘍委員会報告 2018 年患者年報. 日産婦誌. 2020;72:856
- 4) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会. 婦人科腫瘍委員会報告 2019 年患者年報. 日産婦誌. 2021;73:852
- 5) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会. 婦人科腫瘍委員会報告 2020 年患者年報. 日産婦誌. 2022;74:2042
- 6) Gestational Trophoblastic Neoplasia (version 1. 2023). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: <https://www.nccn.org/>
- 7) NHS England. Urgent Clinical Commissioning Policy Statement: Pembrolizumab for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (NHS England Reference: 170027P). 2019
- 8) Baas IO, Westermann AM, You B, Bolze PA, Seckl M, Ghorani E. Immunotherapy for GTN: a new paradigm. Gynecol Obstet Invest. 2023
- 9) 日本婦人科腫瘍学会編. 子宮体がん治療ガイドライン 2023 年版: 金原出版; 2023. 202 頁, 206 頁
- 1 0) Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, Akarca A, Marafioti T, Quezada SA, Sarwar N, Seckl MJ. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. Lancet. 2017;390:2343-5
- 1 1) Huang M, Pinto A, Castillo RP, Slomovitz BM. Complete Serologic Response

- to Pembrolizumab in a Woman With Chemo-resistant Metastatic Choriocarcinoma. J Clin Oncol. 2017;35:3172-4
- 1 2 ) ClinicalTrials.gov: NCT04303884.  
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04303884?term=NCT04303884&rank=1>
  - 1 3 ) Braga A, Balthar E, Souza LCS, Samora M, Rech M, Madi JM, Junior JA, Filho JR, Elias KM, Horowitz NS, Sun SY, Berkowitz RS. Immunotherapy in the treatment of chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasia - systematic review with a presentation of the first 4 Brazilian cases. Clinics (Sao Paulo). 2023;78:100260
  - 1 4 ) Choi MC, Oh J, Lee C. Effective anti-programmed cell death 1 treatment for chemo-resistant gestational trophoblastic neoplasia. Eur J Cancer. 2019;121:94-7
  - 1 5 ) Clair KH, Gallegos N, Bristow RE. Successful treatment of metastatic refractory gestational choriocarcinoma with pembrolizumab: A case for immune checkpoint salvage therapy in trophoblastic tumors. Gynecol Oncol Rep. 2020;34:100625
  - 1 6 ) Goldfarb JA, Dinoi G, Mariani A, Langstraat CL. A case of multi-agent drug resistant choriocarcinoma treated with Pembrolizumab. Gynecol Oncol Rep. 2020;32:100574
  - 1 7 ) Pisani D, Calleja-Agius J, Di Fiore R, O'Leary JJ, Beirne JP, O'Toole SA, Felix A, Said-Huntingford I. Epithelioid Trophoblastic Tumour: A Case with Genetic Linkage to a Child Born over Seventeen Years Prior, Successfully Treated with Surgery and Pembrolizumab. Curr Oncol. 2021;28:5346-55
  - 1 8 ) Bell SG, Uppal S, Sakala MD, Sciallis AP, Rolston A. An extrauterine extensively metastatic epithelioid trophoblastic tumor responsive to pembrolizumab. Gynecol Oncol Rep. 2021;37:100819
  - 1 9 ) Porter A, Barcelon JM, Budker RL, Marsh L, Moriarty JM, Aguiar X, Rao J, Ghorani E, Kaur B, Maher G, Seckl MJ, Konecny GE, Cohen JG. Treatment of metastatic placental site trophoblastic tumor with surgery, chemotherapy, immunotherapy and coil embolization of multiple pulmonary arteriovenous fistulate. Gynecol Oncol Rep. 2021;36:100782
  - 2 0 ) Polnaszek B, Mullen M, Bligard K, Raghuraman N, Massad LS. Term Pregnancy After Complete Response of Placental Site Trophoblastic Tumor to Immunotherapy. Obstet Gynecol. 2021;138:115-8
  - 2 1 ) Paspalj V, Polterauer S, Poetsch N, Reinthaller A, Grimm C, Bartl T. Long-term survival in multiresistant metastatic choriocarcinoma after pembrolizumab treatment: A case report. Gynecol Oncol Rep. 2021;37:100817
  - 2 2 ) Wong AJ, Finch L, Pearson JM, Pinto A, Huang M. Retreatment of chemotherapy-resistant metastatic choriocarcinoma with immunotherapy.



Gynecol Oncol Rep. 2022;40:100955

- 2 3) Mangili G, Sabetta G, Cioffi R, Rabaiotti E, Candotti G, Pella F, Candiani M, Bergamini A. Current Evidence on Immunotherapy for Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN). *Cancers (Basel)*. 2022;14
- 2 4) Frumovitz M, Frumovitz M, Leitao M, Ramalingam P, ScienceDirect. Diagnosis and treatment of rare gynecologic cancers. Chapter 21, page 357, Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2023
- 2 5) Niimi K, Yamamoto E, Oda Y, Nishiko Y, Shibata M, Nishino K, Kajiyama H. A case of complete remission of intractable gestational choriocarcinoma with subsequent chemotherapy after pembrolizumab. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2023;62:745-8
- 2 6) 水本泰成. 婦人科稀少腫瘍の診断と治療(公募) 胎盤部トロホプラスト腫瘍(PSTT)における免疫逃避機構と PD-1 標的治療. *日本婦人科腫瘍学会雑誌*. 2021;39:197
- 2 7) 中橋一嘉, 宇佐美知香, 井上彩, 恩地裕史, 加藤宏章, 安岡稔晃, 森本明美, 松原裕子, 藤岡徹, 松原圭一, 松元隆, 杉山隆. 化学療法抵抗性の難治性絨毛癌に対して Pembrolizumab を投与した 1 例. *日本婦人科腫瘍学会学術講演会プログラム・抄録集*. 2022;64 回:290
- 2 8) 木下敏史, 今谷稜子, 清時毅典, 清水美幸, 川田昭徳. MDS を発症した MTX 抵抗性絨毛癌に pembrolizumab にて生化学的 CR を得た一例. *日本産科婦人科学会雑誌*. 2023;75:S-302
- 2 9) 坂元優太, 穂西実加, 中野和俊, 長安実加, 安川久吉, 赤田忍. 当院での Pembrolizumab の使用経験について. *産婦人科の進歩*. 2023;75:179

#### 論文の詳細

1 0) Ghorani E ら, *Lancet*. 2017;390:2343-5

化学療法抵抗性絨毛性腫瘍 4 症例の症例報告である。

症例 10-①: 39 歳女性。化学療法 6 レジメンで治療後増悪した絨毛癌患者に対して、ペムブロリズマブ 2 mg/kg を 3 週間間隔で 4 サイクル投与し、hCG が陰性化した。5 サイクル追加投与し、24 か月間完全寛解(complete response: CR)を維持している。

症例 10-②: 44 歳女性。子宮全摘術、肺病巣切除術、化学療法 2 レジメンで治療中に増悪した ETT 患者に対して、ペムブロリズマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で 5 サイクル投与する中、病状進行(progressive disease: PD)した。

症例 10-③: 47 歳女性。化学療法 4 レジメンで治療後に寛解しない PSTT 患者に対して、ペムブロリズマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔で 8 サイクル投与し、hCG が陰性化した。5 サイクル追加投与し、15 か月間 CR を維持している。

症例 10-④: 37 歳女性。肺病巣切除術 2 回、化学療法 4 レジメンで治療後寛解

しない絨毛癌患者に対して、ペムブロリズマブ 3 mg/kg を 3 週間間隔 で 2 サイクル投与し、hCG が陰性化した。5 サイクル追加投与し、5 か月間 CR を維持している。

1 1) Huang M ら, J Clin Oncol. 2017;35:3172-4

症例 11 : 26 歳女性。化学療法 3 レジメン、脳転移に対してガンマナイフ治療後に増悪した絨毛癌患者に対して、ペムブロリズマブ 200mg/body を 3 週間間隔 で 2 サイクル投与し、有害事象のため 100 mg/body に減量し継続、1 サイクル投与し、hCG が陰性化した。

1 3) Braga A ら, Clinics (Sao Paulo). 2023;78:100260

化学療法抵抗性絨毛性腫瘍 4 症例の症例報告である。

症例 13-① : 26 歳女性。絨毛癌のため子宮全摘術後に増悪した患者に対して、アベルマブ (免疫チェックポイント阻害薬; ヒト型抗ヒト PD-L1 モノクローナル抗体、用法・用量不明) を 9 サイクル投与した。一旦奏効したが、PD となった。その後 EMA/CO 療法 2 サイクル投与し、hCG が陰性化した。3 サイクル追加投与し、18 か月間 CR を維持している。

症例 13-② : 26 歳女性。化学療法 2 レジメンで治療後寛解しない絨毛癌患者に対して、ペムブロリズマブ 200mg/body (用法不明) を 3 サイクル投与し、hCG が陰性化した。3 サイクル追加投与し、22 か月間 CR を維持している。その後、満期自然分娩した (健児、2,900 g)。

症例 13-③ : 29 歳女性。化学療法 2 レジメン、子宮全摘術で寛解しない絨毛癌患者に対して、ペムブロリズマブ 2 mg/kg (用法不明) を 3 サイクル投与し、hCG が陰性化した。5 サイクル追加投与し、24 か月間 CR を維持している。

症例 13-④ : 41 歳女性。化学療法 4 レジメンで寛解しない high-risk GTN 患者に対して、ペムブロリズマブ 200 mg/body (用法不明) を 9 サイクル投与し、hCG が陰性化した。3 サイクル追加投与し、13 か月間 CR を維持している。

1 4) Choi MC ら, Eur J Cancer. 2019;121:94-7

症例 14-① : 39 歳女性。化学療法 2 レジメンで治療後増悪した PSTT 患者に対して、ペムブロリズマブ 200mg/body を 3 週間間隔 で 1 サイクル投与し、hCG が陰性化した。4 サイクル投与し画像上 CR となり、8 サイクル追加投与し 5 か月間 CR を維持している。

症例 14-② : 49 歳女性。化学療法 6 レジメンの治療 (6 年間) で寛解しない ETT 患者に対して、ペムブロリズマブ 200mg/body を 3 週間間隔 で 11 サイクル投与し、hCG が陰性化した。4 サイクル追加投与し、ペムブロリズマブ継続中である。

1 5) Clair KH ら, Gynecol Oncol Rep. 2020;34:100625

症例 15 : 30 歳女性。肺病巣切除術、子宮全摘術、脳転移に対する放射線治療、化学療法 6 レジメンの治療で寛解しない絨毛癌患者に対して、ペムブロリズマブ 200mg/body を 3 週間間隔で、10 サイクル投与し、hCG が陰性化した。

1 6) Goldfarb JA ら, Gynecol Oncol Rep. 2020;32:100574

症例 16 : 50 歳女性。子宮全摘術、肺病巣切除術、化学療法 6 レジメンの治療後寛解しない絨毛癌患者に対して、ペムブロリズマブ (用法・用量不明) を 6 サイクル投与し、hCG が陰性化した。休薬中に hCG 再上昇し、ペムブロリズマブ投与を再開した。

1 7) Pisani D ら, Curr Oncol. 2021;28:5346-55

症例 17 : 49 歳女性。子宮全摘術が行われた ETT 患者の術後補助治療として、ペムブロリズマブ 200mg/body を 3 週間間隔で、6 サイクル投与した。20 か月間 CR を維持している。

1 8) Bell SG ら, Gynecol Oncol Rep. 2021;37:100819

症例 18 : 47 歳女性。肺転移、縦隔転移、腹膜播種のある進行 ETT 患者に対して、ペムブロリズマブ (用法・用量不明) を 29 サイクル投与し、継続中である。hCG は陰性化した。画像上病変が残存しており、ペムブロリズマブ投与を継続している。

1 9) Porter A ら, Gynecol Oncol Rep. 2021;36:100782

症例 19 : 34 歳女性。子宮全摘術、肺病巣切除術、化学療法 2 レジメンの治療で寛解しない PSTT 患者に対して、ペムブロリズマブ 200mg/body を 3 週間間隔で投与した。ペムブロリズマブ 3 サイクル終了の時点で、hCG が陰性化した (3 サイクルは、EPEMA 療法と併用)。その後ペムブロリズマブ単剤で 10 サイクル追加投与し、7 か月間 CR を維持している。

2 0) Polnaszek B ら, Obstet Gynecol. 2021;138:115-8

症例 20 : 23 歳女性。子宮病変の生検で診断された子宮に局限した PSTT 患者が標準治療である子宮全摘を拒否し、子宮温存を希望した。ペムブロリズマブ 200mg/body (点滴静注) を 2 週間間隔で 3 サイクル投与し、hCG が陰性化した。4 サイクル開始前に新たな妊娠が判明した。ペムブロリズマブ投与を中止し、妊娠を継続した。満期自然分娩後 hCG が陰性化していることが確認された。

2 1) Paspalj V ら, Gynecol Oncol Rep. 2021;37:100817

症例 21 : 31 歳女性。化学療法 3 レジメンの治療で寛解しない絨毛癌患者に対して、ペムブロリズマブ 200mg/body を 3 週間間隔で投与した。ペムブロリズマブ 4 サイクル終了の時点で、hCG が陰性化した。子宮全摘術後、ペムブロリ

ズマブ 4 サイクル追加投与し、24 か月間 CR を維持している。

2 2) Wong AJ ら, *Gynecol Oncol Rep.* 2022;40:100955

症例 22 : 44 歳女性。化学療法 2 レジメンの治療で寛解後に再発した絨毛癌患者に対して、ペムブロリズマブ 200mg/body(点滴静注)を 3 週間間隔で投与した。ペムブロリズマブ 2 サイクル終了の時点で、hCG が陰性化した。5 サイクル追加投与し、CR を維持していたが、6 か月後に再発した。肺左下葉切除、ペムブロリズマブ 25 サイクル投与で終了し、24 か月間 CR を維持している。

2 5) Niimi K ら, *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2023;62:745-8

症例 25 : 38 歳女性。子宮全摘術、脳転移に対するガンマナイフ療法、化学療法 9 レジメンの治療で寛解しない絨毛癌患者に対して、ペムブロリズマブ 200 mg/body を 3 週間間隔で 10 サイクル投与し、一旦奏効したが、PD となった。その後 TC/TE 療法 5 サイクル投与し、hCG が陰性化した。3 サイクル追加投与し、2 年間 CR を維持している。