

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	MSD 株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-190
	成分名 (一般名)	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 100mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	☐ 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 ☐ あり ☐ なし
		☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 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
	用法・用量 (要望された 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)
		☐ 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 <u>13</u> 人 <推定方法> 絨毛性腫瘍は胎盤の栄養膜細胞から発生する女性に特有の腫瘍である。絨毛癌、胎盤部トロホブラスト腫瘍（PSTT）、類上皮性トロホブラスト腫瘍（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。最新の全国がん登録の報告では、2016年から2018年までの胎盤の絨毛性腫瘍の3年平均の罹患数は、47例であり、その多くは絨毛癌（45例）と報告されている[1]。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は、絨毛癌患者における化学療法による寛解率（約80%）及び寛解後の再発率（約10%）を基に[2]、上記の患者数が推定される。
現在の国内の開発状況	☐現在開発中 [☐治験実施中 ☐承認審査中] ☒現在開発していない [☐承認済み ☐国内開発中止 ☐国内開発なし] （特記事項等）
意思 企業としての開発の	☒あり ☐なし （開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>）

「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、分類した根拠について記載する。)	1. 適応疾病の重篤性 ☒ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐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 ☐ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 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、致死的な疾患である。 2. 医療上の有用性 ☐ア 既存の療法が国内にない ☐イ 欧米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 ☒ウ 欧米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 ☐エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 欧米等 6 か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 [Clinical Practice Guidelines in Oncology for Gestational Trophoblastic Neoplasia (version 1. 2024)] に記載されている[3]（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 で推奨されている[4]（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）。加えて、本薬及び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、レトロスペクティブコホート研究、プロスペクティブ第Ⅱ相試験などを含めたシステマティックレビューからは、再発又は多剤併用化学療法抵抗性絨毛性腫瘍に対する寛解率は 65%（118 例中 77 例）であり、本薬に限ると寛解率は 83%（12 例中 10 例）であった [5]。絨毛癌／high-risk 妊娠性絨毛性腫瘍（GTN）に対する 2 次治療の標準レジメンであるエトポシド、メトトレキサート、アクチノマイシン D にシスプラチンを加えた 4 剤併用（EP/EMA）療法の寛解率が 35%と報告されていることを考慮すると[6]、無作為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。
備考	希少疾患のため、プロスペクティブ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。

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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。)	☐米国 ☐英国 ☐独国 ☐仏国 ☐加国 ☐豪州 〔欧米等 6 か国での承認内容〕 <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			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）	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		豪国	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考	
	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）	承認なし																																																									
	効能・効果																																																										
	用法・用量																																																										
	備考																																																										
英国	販売名（企業名）	承認なし																																																									
	効能・効果																																																										
	用法・用量																																																										
	備考																																																										
独国	販売名（企業名）	承認なし																																																									
	効能・効果																																																										
	用法・用量																																																										
	備考																																																										
仏国	販売名（企業名）	承認なし																																																									
	効能・効果																																																										
	用法・用量																																																										
	備考																																																										
加国	販売名（企業名）	承認なし																																																									
	効能・効果																																																										
	用法・用量																																																										
	備考																																																										
豪国	販売名（企業名）	承認なし																																																									
	効能・効果																																																										
	用法・用量																																																										
	備考																																																										
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)	☐米国 ☐英国 ☐独国 ☐仏国 ☐加国 ☐豪州 〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕 <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所の下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for</td> </tr> </tbody> </table>			欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所の下線）		米国	ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for																																																			
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所の下線）																																																										
米国	ガイドライン名	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology for																																																									

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。）			Gestational Trophoblastic Neoplasia (version 1. 2024) [3]
		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 6 OF 7) SYSTEMIC THERAPY FOR GTN <u>High-Risk GTN:</u> Additional Agents/Regimens Shown to Have Some Activity in Treating Multiagent Chemotherapy-Resistant GTN^{c,f} • PD-1/PD-L1 inhibitors (eg, <u>pembrolizumab</u> [preferred], nivolumab [preferred], avelumab) ^c Dosing schedules also apply to the Intermediate Trophoblastic Tumor (PSTT and ETT) regimens listed on GTN-B 7 of 7. ^f Recommend referral to center that specializes in the treatment of GTN. [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^{c,f} • 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] ^c 用法・用量は、GTN-B 7/7 に掲載の中間型トロホプラスト腫瘍（PSTT 及び ETT）レジメンにも適用する ^f 妊娠性絨毛性腫瘍治療専門センターへの紹介を推奨 [原文]

			(GTN-B 7 OF 7) SYSTEMIC THERAPY FOR GTN <u>Intermediate Trophoblastic Tumor (PSTT and ETT)</u> Useful in Certain Circumstances Additional agents/regimens shown to have some <u>activity in treating multiagent chemotherapy-resistant GTN</u>: • PD-1/PD-L1 inhibitors (eg, <u>pembrolizumab</u>, nivolumab, avelumab) [邦訳] 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 及び 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 • 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)
		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 [9]
		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) [4]
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	[原文] <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</u>

		Obstetrics and Gynaecology (FIGO) staging score of seven or more as described in Seckl 2010). <u>Pembrolizumab will also be commissioned for 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. [邦訳] 臨床コミッショニング基準： (4-5 ページ) 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妊娠性絨毛性腫瘍患者に、標準治療後の3次選択治療として投与される。 ペムブロリズマブは、予後不良リスクのPSTT又はETT患者で1次治療及び2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。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	[原文] <u>Clinical commissioning criteria (page 4-5)</u> <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> [邦訳] 臨床コミッショニング基準： (4-5 ページ) 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）。
	ガイドラインの根拠論文	Huang M, et al. Complete Serologic Response to Pembrolizumab in a Woman With Chemoresistant Metastatic Choriocarcinoma. J Clin Oncol. 2017, 35:3172-3174 [10] Ghorani E, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia.

			Lancet. 2017, 390:2343-2345 [9]
		備考	
	独国	ガイドライ 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	
		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	
		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	
	豪州	ガイドライ 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	

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 2024 年 2 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 2024 年 2 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 GTN を対象としたペムブロリズマブの固定用量（200 mg、3 週間ごと）投与の第Ⅱ相試験が進行中である(NCT04303884) [7]。

＜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 [8]

自験例 4 例を記載するとともに、GTN に対する免疫チェックポイント阻害薬であるアベルマブ又はペムブロリズマブ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。ペムブロリズマブ単剤治療に関する 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 例がペムブロリズマブ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、投与中止を必要とした末梢神経障害が 1 例、投与量の 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, 390:2343-2345 [9]、Huang M, et al. *J Clin Oncol*. 2017, 35:3172-3174 [10]、Choi MC, et al. *Eur J Cancer*. 2019, 121:94-97 [11]、Clair KH, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2020, 34:100625 [12]、Goldfarb JA, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2020, 32:100574 [13]、Pisani D, et al. *Curr Oncol*. 2021, 28:5346-5355 [14]、Bell SG, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2021, 37:100819 [15]、Porter A, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2021, 36:100782 [16]、Polnaszek B, et al. *Obstet Gynecol*. 2021, 138:115-118 [17]、Paspalj V, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2021, 37:100817 [18]及び Wong AJ, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2022, 40:100955 [19]である。

- 2) Mangili G, Sabetta G, Cioffi R, et al. Current Evidence on Immunotherapy for Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN). *Cancers (Basel)*. 2022, 14, 2782 [20].

GTN 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、ペムブロリズマブ単剤治療を施行した 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、9 名が完全奏効を示し、2 名が部分奏効、1 名が疾患進行であった。根拠論文は、Ghorani E, et al. *Lancet*. 2017, 390:2343-2345 [9]、Huang M, et al. *J Clin Oncol*. 2017, 35:3172-3174 [10]、Choi MC, et al. *Eur J Cancer*. 2019, 121:94-97 [11]、Clair KH, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2020, 34:100625 [12]、Goldfarb JA, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2020, 32:100574 [13]、Pisani D, et al. *Curr Oncol*. 2021, 28:5346-5355 [14]、Bell SG, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2021, 37:100819 [15]及び Paspalj V, et al. *Gynecol Oncol Rep*. 2021, 37:100817 [18]である。

- 3) Baas IO, Westermann AM, You B, et al. Immunotherapy for GTN: a new paradigm. *Gynecol Obstet Invest.* 2023 [5]

GTN 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、レトロスペクティブコホート研究、プロスペクティブ第II相試験などの研究をスクリーニングした。多剤併用化学療法抵抗性の再発絨毛癌 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、12 例中 10 例（83%）が完全寛解であった。根拠論文は、Ghorani E, et al. *Lancet.* 2017, 390:2343-2345 [9]、Huang M, et al. *J Clin Oncol.* 2017, 35:3172-3174 [10]、Choi MC, et al. *Eur J Cancer.* 2019, 121:94-97 [11]、Goldfarb JA, et al. *Gynecol Oncol Rep.* 2020, 32:100574 [13]、Clair KH, et al. *Gynecol Oncol Rep.* 2020, 34:100625 [12]、Pisani D, et al. *Curr Oncol.* 2021, 28:5346-5355 [14]、Bell SG, et al. *Gynecol Oncol Rep.* 2021, 37:100819 [15] 及び Paspalj V, et al. *Gynecol Oncol Rep.* 2021, 37:100817 [18]である。

（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, Chapter 21, Gestational trophoblastic disease* [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 はトロホプラストで普遍的に発現しており、厳格な前治療を受けた患者において、ペムブロリズマブによる寛解が報告されている。根拠論文は、Ghorani E et al. *Lancet.* 2017;390:2343-2345[9]、Huang M et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:3172-3174[10]、Clair KH et al. *Gynecol Oncol Rep.* 2020;34:100625 [12]、Goldfarb JA et al. *Gynecol Oncol Rep.* 2020;32:100574 [13]及び Bolze PA, et al. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(3):554–561 [22]である。

<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 (version1.2024)*（米国）[3]

<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）の絨毛性疾患の治療の章において、絨毛性腫瘍に対する本薬を用いた治療に関して言及されている[23]。
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 抗体であるペムブロリズマブの奏効例、Camrelizumab（抗 PD-1 抗体、国内未承認）と Apatinib（VEGFR-2 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Ⅱ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、再発難治性絨毛性腫瘍に対してペムブロリズマブを投与し、その後の多剤併用化学療法で寛解に至った論文（症例報告）、及びペムブロリズマブを投与したものの hCG の低下がみられず疾患進行となった症例報告が行われている[24][25]。また、再発難治性絨毛癌及び PSTT に対してペムブロリズマブの投与に関する以下の学会報告（学会抄録）が存在する[26-28]。再発難治性絨毛癌及び PSTT を合わせた 5 つの報告より、6 名の患者に対するペムブロリズマブの投与が確認された。再発難治性絨毛癌は 3 名、PSTT は 3 名であった。学会抄録のため、ペムブロリズマブの単独投与が行われていることは確認できるものの、用いられた用量及び用量は特定できない。再発難治性絨毛癌 3 名中 1 名は寛解し、1 名は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。1 名は増悪した。PSTT の 3 名の治療経過は明らかでない。再発難治性絨毛性腫瘍に対する症例報告では、ペムブロリズマブに続発する有害事象の発現が認められなかったことが記載されているものの[24]、その他の報告からは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が標準的な 1 次治療として用いられており、その奏効性が高く、約 80%の患者が寛解する[29]。このことから、標準的な 1 次治療を省略し、本薬の単独投与を先行させることは適切でない。そのため、少なくとも多剤併用化学療法 1 レジメンを終了し、その後に再発した患者における 2 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独投与

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、ペムブロリズマブが単独投与されている。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、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）又は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）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 週間間隔又は 1 回 400mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する用法・用量が承認されており、その安全性も確認されている[30]。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 1 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[2]。また、PSTT 及び 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[31]。しかしながら、2 次治療以降に使用可能なレジメンは限られている。本薬は免疫チェックポイント阻害薬に特有の有害事象（免疫関連有害事象）を引き起こす可能性があるものの、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 及び 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、要望する用法・用量は、本邦で他のがん種に対して承認されている用法・用量と同一である。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 及び ETT に対する本薬の有効性を明確にするためには、奏効性や寛解率を前向きに評価する比較試験が必要である。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る。
また、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と考

える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 令和4年度厚労科研費がん対策推進総合研究事業「国際比較可能ながん登録データの精度管理および他の統計を併用したがん対策への効果的活用の研究」班. 希少がんデータブックウェブサイト[Internet].希少がんと一般がんの RARECAREnet list に基づく罹患数、罹患割合、粗罹患率、年齢調整罹患率（全国がん登録 2016-2018 年） [cited 2024 March 21].
<http://ncc.utj.co.jp/>.
- 2) 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. p201.
- 3) NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology for Gestational Trophoblastic Neoplasia (version 1. 2024). <https://www.nccn.org/>.
- 4) NHS England. Urgent Clinical Commissioning Policy Statement: Pembrolizumab for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (NHS England Reference: 170027P). <https://www.england.nhs.uk/>.
- 5) Baas IO, Westermann AM, You B, et al. Immunotherapy for GTN: a new paradigm. Gynecol Obstet Invest. 2023;1-16.
- 6) 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. p202.
- 7) ClinicalTrials.gov. Phase 2 Trial for Chemo-Resistant Gestational Trophoblastic Neoplasias With Pembrolizumab (CR-GTP)(CR-GTP)(ClinicalTrials.gov ID: NCT04303884).
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04303884?term=NCT04303884&rank=1>.
- 8) 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.
- 9) Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. Lancet. 2017;25:2343-5.
- 10) Huang M, Pinto A, Castillo RP, et al. Complete Serologic Response to Pembrolizumab in a Woman With Chemoresistant Metastatic Choriocarcinoma. J Clin Oncol. 2017;35:3172-4.
- 11) Choi MC, Oh J, Lee C. Effective anti-programmed cell death 1 treatment for chemoresistant gestational trophoblastic neoplasia. Eur J Cancer. 2019;121:94-7.

- 12) 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.
- 13) Goldfarb JA, Dinoi G, Mariani A, et al. A case of multi-agent drug resistant choriocarcinoma treated with Pembrolizumab. *Gynecol Oncol Rep.* 2020;32:100574.
- 14) Pisani D, Calleja-Agius J, Di Fiore R, et al. 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.
- 15) Bell SG, Uppal S, Sakala MD, et al. An extrauterine extensively metastatic epithelioid trophoblastic tumor responsive to pembrolizumab. *Gynecol Oncol Rep.* 2021;37:100819.
- 16) Porter A, Barcelon JM, Budker RL, et al. 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.
- 17) Polnaszek B, Mullen M, Bligard K, et al. Term Pregnancy After Complete Response of Placental Site Trophoblastic Tumor to Immunotherapy. *Obstet Gynecol.* 2021;138:115-8.
- 18) Paspalj V, Polterauer S, Poetsch N, et al. Long-term survival in multiresistant metastatic choriocarcinoma after pembrolizumab treatment: A case report. *Gynecol Oncol Rep.* 2021;37:100817
- 19) Wong AJ, Finch L, Pearson JM, et al. Retreatment of chemotherapy-resistant metastatic choriocarcinoma with immunotherapy. *Gynecol Oncol Rep.* 2022;40:100955.
- 20) Mangili G, Sabetta G, Cioffi R, et al. Current Evidence on Immunotherapy for Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN). *Cancers (Basel).* 2022;14:2782.
- 21) Frumovitz M, Leitao MM, Ramalingam P. Gestational trophoblastic disease. In: *Diagnosis and treatment of rare gynecologic cancers*, Elsevier; 2023. p357.
- 22) Bolze PA, Patrier S, Massardier J, et al. PD-L1 expression in premalignant and malignant trophoblasts from gestational trophoblastic diseases is ubiquitous and independent of clinical outcomes. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27:554–61.
- 23) 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. p202 及び p208.
- 24) Niimi K, Yamamoto E, Oda Y, et al. A case of complete remission of intractable gestational choriocarcinoma with subsequent chemotherapy after pembrolizumab. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2023;62:745-8.
- 25) 中橋一嘉, 宇佐美知香, 井上彩, 他. 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. 現代産婦人科. 2023;72:pp13-8.
- 26) 水本 泰成.胎盤部トロホブラスト腫瘍 (PSTT) における免疫逃避機構と PD-1 標的治療. 第 62 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 日本婦人科腫瘍学会雑誌. 2021;39:197.
- 27) 木下敏史, 今谷稜子, 清時毅典, 他. 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.
- 28) 坂元優太, 穂西実加, 中野和俊, 他. 当院での Pembrolizumab の使用経験について. 産婦人科の進歩. 2023;75:179
- 29) 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. p194 及び p195.
- 30) キイトルーダ®点滴静注 100mg 添付文書 (第 17 版) 2024 年 1 月改訂.
- 31) 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. p207 及び p208.

論文の詳細

8) Braga, A., et al 2023

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 8-①: 26 歳女性。化学療法 1 レジメンで治療後に増悪した絨毛癌に対して子宮全摘術を行い、その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剤; 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。毒性は認められなかったものの、疾患進行となった。その後、エトポシド、メトトレキサート、アクチノマイシン D、シクロホスファミド及びビンクリスチンの 5 剤併用療法 (EMA/CO 療法) を 2 サイクル投与し、寛解した。3 サイクルを追加投与し、寛解を 18 ヶ月間維持している。

症例 8-②: 26 歳女性。化学療法 3 レジメンで治療するも寛解しない絨毛癌患者に対して、ペムブロリズマブ 200 mg (用法不明) を 3 サイクル投与し、寛解した。3 サイクルを追加投与した。22 ヶ月間の寛解を維持し、正常な妊娠の後に、満期自然分娩した (アプガースコア: 正常、2,900 g)。

症例 8-③: 29 歳女性。化学療法 4 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、寛解した。5 サイクルを追加投与し、寛解を 24 ヶ月間維持している。

症例 8-④: 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 (用法不明) を 9 サイクル投与し、寛解した。3 サイクル追加投与し、寛解を 13 ヶ月間維持した後、妊娠した。

9) Ghorani, E., et al 2017

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 9-①：39 歳女性。肺病巣切除術、化学療法 5 レジメンの治療中に増悪した（化学療法は 6 レジメンで治療）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、完全寛解を 24 ヶ月間維持している。

症例 9-②：44 歳女性。子宮全摘術と術後の化学療法で寛解するもの、その後に再発した PSTT/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 サイクル投与した後、疾患進行を認めた。

症例 9-③：47 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 ヶ月間寛解を維持している。

症例 9-④：37 歳女性。2 回の肺病巣切除術、化学療法 4 レジメンで治療後に寛解しない絨毛癌患者に対して、ペムブロリズマブ 200 mg を 2 週間間隔で 2 サイクル投与し、hCG が陰性化した。5 サイクルを追加投与し、寛解を 5 ヶ月間維持している。

10) Huang, M., et al 2017

症例 10：26 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 200 mg を 3 週間間隔で 2 サイクル投与後に hCG が陰性化した。有害事象のためにペムブロリズマブを休薬し、改善後に 100 mg に減量して 2 回の投与を受けた。

11) Choi, MC., et al 2019

症例 11-①：39 歳女性。化学療法 2 レジメンでの治療後増悪した PSTT 患者に対して、ペムブロリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で 1 サイクル投与し、hCG が陰性化した。さらに 4 サイクルを投与し、画像上で完全寛解となり、8 サイクルを追加投与して完全寛解を 5 ヶ月間維持している。

症例 11-②：49 歳女性。化学療法 6 レジメンによる 6 年間の治療でも寛解しない ETT 患者に対して、ペムブロリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で 11 サイクル投与した後、残存腫瘍が排尿時に自然排出され、hCG が陰性化した。4 サイクルのペムブロリズマブを追加投与し、投与は継続中である。

12) Clair, KH., et al 2020

症例 12：30 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 200 mg を 3 週間間隔で 10 サイクル投与し、hCG が陰性化した。

13) Goldfarb, JA., et al 2020

症例 13：50 歳女性。子宮全摘術、膣上部切断術、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、3サイクル後にhCGが陰性化した。最終投与8ヵ月後からhCGの再上昇がみられ、最終投与22ヵ月後にPET及びCTで再発の徴候がみられたことから、ペムブロリズマブの投与を再開した。

14) Pisani, D., et al 2021

症例14:49歳女性。子宮全摘術が行われたETT患者の術後補助療法として、ペムブロリズマブ 200 mg を3週間間隔で投与し、12ヵ月の間、再発が認められていない。

15) Bell, SG., et al 2021

症例15:47歳女性。化学療法1レジメンの治療後寛解しない、胸郭、心臓内及び腹部への転移のある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、hCGは2未満に減少したものの、画像上では病変が残存していることから、ペムブロリズマブの投与を継続している。

16) Porter, A., et al 2021

症例16:34歳女性。子宮全摘術、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 200 mg を3週間間隔で投与した。ペムブロリズマブ3回投与の終了の時点で、hCGが陰性化した(5サイクルはEP/EMA療法と併用)。その後ペムブロリズマブ単剤で継続し、7ヵ月の間、再発を認めていない。

17) Polnaszek, B., et al 2021

症例17:23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 200 mg 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。帝王切開後の経膈分娩後hCGが陰性化していることが確認された。

18) Paspalj, V., et al 2021

症例18:31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 200 mg を3週間間隔で投与した。ペムブロリズマブ4サイクル後に子宮全摘術を実施し、その後にhCGが陰性化した。ペムブロリズマブ3サイクル追加投与し、完全寛解を24ヵ月間維持している。

19) Wong, AJ., et al 2022

症例19:44歳女性。化学療法2レジメンの治療でhCG陰性化後に再発した絨毛癌患者に対して、ペムブロリズマブ 200 mg 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サイクルを追加

投与し、完全奏効を維持していたが、6ヵ月後に再発した。肺左下葉切除後、ペムブロリズマブの25サイクル開始前の画像検査では再発は認められず、hCG陰性化を24ヵ月間維持している。

24) Niimi, K., et al 2023

症例 24：38 歳女性。子宮全摘術、化学療法 10 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 15 mg を 3 週間間隔で 10 サイクル投与し、ペムブロリズマブの投与期間中に脳転移に対するガンマナイフ療法をした上で一旦奏効を認めたものの、疾患進行となった。その後、カルボプラチン+カルボプラチン/パクリタキセル+エトポシド療法（TC/TE 療法）を 5 サイクル投与し、hCG が陰性化した。3 サイクルを追加投与し、2 年間再発はみられていない。

25) 中橋一嘉, 他 2023

症例 25：53 歳女性。子宮全摘術、肺病巣切除術、化学療法 3 レジメンで治療後に増悪した難治性絨毛癌に対して、ペムブロリズマブ 2 mg/kg で 3 サイクル投与した後、疾患進行を認めた。