

## 適応追加に伴う添付文書改訂のお知らせ

2016年12月

抗悪性腫瘍剤

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

**キイトルーダ<sup>®</sup>** 点滴静注 20mg

**キイトルーダ<sup>®</sup>** 点滴静注 100mg

(ペムブロリズマブ (遺伝子組み換え) 製剤)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の添付文書を以下の通り改訂しましたのでお知らせ致します。

今後のご使用に際しましては新しい添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

弊社製品のご使用にあたって、副作用等臨床上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

製造販売元 MSD株式会社

販売提携 大鵬薬品工業株式会社

### 《改訂概要》

改訂項目	改訂内容
【効能・効果】 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞	非小細胞肺癌の適応追加に伴い、記載を追加・整備しました。
【用法・用量】 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞	
副作用の発現状況の概要	
重大な副作用及びその他の副作用	
その他の注意	
薬物動態	
臨床成績	
主要文献	

・改訂後の添付文書全文は、医薬品医療機器総合機構の情報提供ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>)  
ならびに弊社ホームページ (<https://www.msconnect.jp/>) に掲載しております。

《効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の改訂内容》

改訂後	改訂前
<p><b>【効能・効果】</b> 根治切除不能な悪性黒色腫 PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞  <u>(1)本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</u>  <u>＜PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞</u>  <u>(2)PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。</u>  <u>(3)臨床試験に組み入れられた患者の EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u></p>	<p><b>【効能・効果】</b> 根治切除不能な悪性黒色腫</p> <p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</p>

( \_\_\_\_\_ 部：改訂、 \_\_\_\_\_ 部：削除、 \_\_\_\_\_ 部：移動)

改訂後			改訂前		
<p><b>【用法・用量】</b>            &lt;根治切除不能な悪性黒色腫&gt;            通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。            &lt;PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌&gt;            通常、成人には、ペムプロリズマブ（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する。</p> <p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;            (1)省略（変更なし）            (2)本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。〔「警告」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕</p>			<p><b>【用法・用量】</b>            通常、成人には、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</p> <p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;            (1)省略            (2)本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。〔「警告」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕</p>		
副作用	程度	処置	副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。なお、4週間を超えてGrade 1以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を3週間として再開する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。	間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。なお、4週間を超えてGrade 1以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を4週間として再開する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
(中略)			(中略)		
肝機能障害	AST (GOT) 若しくはALT (GPT) が基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 ・AST (GOT) 若しくはALT (GPT) が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST (GOT) 又はALT (GPT) が治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合	左記の基準以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後も左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。  本剤を中止する。	肝機能障害	AST (GOT) 若しくはALT (GPT) が基準値上限の3～5倍 <del>＝</del> 又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 ・AST (GOT) 若しくはALT (GPT) が基準値上限の5倍以上、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍以上に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST (GOT) 又はALT (GPT) が治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合	左記の基準以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後も左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。  本剤を中止する。
(中略)			(中略)		
Infusion reaction	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。	Infusion reaction	Grade 3以上の場合 <del>＝</del> 又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	・Grade 4の副作用 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	本剤を中止する。	上記以外の副作用	・Grade 4の副作用 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・本剤の最終投与後12週間以内に、副作用がGrade 1以下まで回復しない場合	本剤を中止する。
GradeはNCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0に準じる。			GradeはNCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0に準じる。		

(\_\_\_\_\_部：改訂、=====部：削除、.....部：移動)

改訂後	改訂前
<p>3. 副作用            &lt;根治切除不能な悪性黒色腫&gt;            省略 (変更なし)            &lt;PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌&gt;            国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-024 試験) で、本剤 200mg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 154 例中 113 例 (73.4%) (日本人 21 例中 20 例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、下痢 22 例 (14.3%)、疲労 16 例 (10.4%) 及び発熱 16 例 (10.4%) であった。            国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (KEYNOTE-010 試験) で、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 339 例中 215 例 (63.4%) (日本人 28 例中 22 例を含む)、及び本剤 10mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 343 例中 226 例 (65.9%) (日本人 34 例中 30 例) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、本剤 2mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 46 例 (13.6%)、食欲減退 46 例 (13.6%) 及び悪心 37 例 (10.9%)、本剤 10mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 49 例 (14.3%) 及び発疹 44 例 (12.8%) であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患            間質性肺疾患 (3.1%) があらわれることがあるので、(以降省略、変更なし)</p> <p>2) 大腸炎、重度の下痢            大腸炎 (1.7%)、重度の下痢 (1.3%) があらわれることがあるので、(以降省略、変更なし)</p> <p>3) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑            省略 (変更なし)</p> <p>4) 類天疱瘡            類天疱瘡 (0.2%) があらわれることがあるので、(以降省略、変更なし)</p> <p>5) 神経障害            末梢性ニューロパチー (0.7%)、ギラン・バレー症候群 (0.1%) 等の神経障害があらわれることがあるので、(以降省略、変更なし)</p> <p>6) 肝機能障害、肝炎            AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (8.3%)、肝炎 (0.7%) があらわれることがあるので、(以降省略、変更なし)</p> <p>7) 甲状腺機能障害            甲状腺機能低下症 (8.0%)、甲状腺機能亢進症 (4.0%)、甲状腺炎 (0.7%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、(以降省略、変更なし)</p> <p>8) 下垂体機能障害            下垂体炎 (0.4%)、下垂体機能低下症 (0.3%) 等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、(以降省略、変更なし)</p> <p>9) 副腎機能障害            副腎機能不全 (0.4%) 等の副腎機能障害があらわれることがあるので、(以降省略、変更なし)</p> <p>10) 1 型糖尿病            1 型糖尿病 (0.3%) があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、(以降省略、変更なし)</p> <p>11) 腎障害            腎不全 (0.4%)、尿細管間質性腎炎 (0.2%) 等の腎障害があらわれることがあるので、(以降省略、変更なし)</p> <p>12) 肺炎            省略 (変更なし)</p> <p>13) 筋炎、横紋筋融解症            筋炎 (0.2%)、横紋筋融解症 (頻度不明) があらわれることがあるので、(以降省略、変更なし)</p> <p>14) 重症筋無力症            重症筋無力症 (0.1%) があらわれることがあるので、(以降省略、変更なし)</p> <p>15) 脳炎、髄膜炎            省略 (変更なし)</p> <p>16) Infusion reaction            Infusion reaction (1.6%) があらわれることがあるので、(以降省略、変更なし)</p>	<p>3. 副作用            &lt;根治切除不能な悪性黒色腫&gt;            省略</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患            間質性肺疾患 (1.2%) があらわれることがあるので、(以降省略)</p> <p>2) 大腸炎、重度の下痢            大腸炎 (2.0%)、重度の下痢 (1.3%) があらわれることがあるので、(以降省略)</p> <p>3) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑            省略</p> <p>4) 類天疱瘡            類天疱瘡 (0.1%) があらわれることがあるので、(以降省略)</p> <p>5) 神経障害            末梢性ニューロパチー (0.3%)、ギラン・バレー症候群 (0.1%) 等の神経障害があらわれることがあるので、(以降省略)</p> <p>6) 肝機能障害、肝炎            AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (7.1%)、肝炎 (1.2%) があらわれることがあるので、(以降省略)</p> <p>7) 甲状腺機能障害            甲状腺機能低下症 (7.7%)、甲状腺機能亢進症 (3.6%)、甲状腺炎 (0.5%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、(以降省略)</p> <p>8) 下垂体機能障害            下垂体炎 (0.5%)、下垂体機能低下症 (0.3%) 等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、(以降省略)</p> <p>9) 副腎機能障害            副腎機能不全 (0.3%) 等の副腎機能障害があらわれることがあるので、(以降省略)</p> <p>10) 1 型糖尿病            1 型糖尿病 (0.1%) があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、(以降省略)</p> <p>11) 腎障害            腎不全 (0.3%)、尿細管間質性腎炎 (0.2%) 等の腎障害があらわれることがあるので、(以降省略)</p> <p>12) 肺炎            省略</p> <p>13) 筋炎、横紋筋融解症            筋炎 (0.1%)、横紋筋融解症 (頻度不明) があらわれることがあるので、(以降省略)</p> <p>14) 重症筋無力症            重症筋無力症 (頻度不明) があらわれることがあるので、(以降省略)</p> <p>15) 脳炎、髄膜炎            省略</p> <p>16) Infusion reaction            Infusion reaction (1.9%) があらわれることがあるので、(以降省略)</p>

( )部：改訂、——部：削除、.....部：移動)

改訂後				改訂前			
(2) その他の副作用 以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。				(2) その他の副作用 以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。			
	10%以上	1～10%未満	1%未満		10%以上	1～10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害		貧血	リンパ球減少症、好酸球増加症、血小板減少症	血液及びリンパ系障害		貧血	血小板減少症
眼障害		眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎	耳及び迷路障害			回転性めまい
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐、便秘、口内乾燥、腹痛、口内炎	上腹部痛、腹部膨満	眼障害			ぶどう膜炎、眼乾燥、霧視、結膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、悪寒、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、倦怠感	疼痛、粘膜の炎症	胃腸障害	下痢	悪心、嘔吐、口内乾燥、腹痛、便秘、上腹部痛	腹部膨満
感染症及び寄生虫症			肺炎、結膜炎	一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、悪寒、末梢性浮腫、倦怠感、インフルエンザ様疾患	粘膜の炎症
臨床検査		ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、体重減少、血中Al-P増加、血中クレアチニン増加、血中TSH増加、血中ビリルビン増加、リンパ球数減少	γ-GTP増加、血中TSH減少、血中コレステロール増加、好中球数減少	臨床検査		ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、Al-P増加、体重減少、血中ビリルビン増加	血中クレアチニン増加、 <del>甲状腺機能</del> 血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、リンパ球数減少、好中球数減少
代謝及び栄養障害		食欲減退、高トリグリセリド血症	低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、高血糖、高尿酸血症	代謝及び栄養障害		食欲減退、低カルシウム血症	<del>脱水</del> 高血糖、高トリグリセリド血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙攣	関節炎、筋骨格痛、筋骨格硬直	筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙攣	筋骨格硬直、関節炎、 <del>関節硬直</del> 筋骨格痛
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい	不眠症、錯感覚、嗜眠、末梢性感覚ニューロパチ	精神・神経系障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい	記憶障害、錯感覚、不眠症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難		呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	口腔咽頭痛、喘鳴
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	尋常性白斑、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、紅斑、湿疹、皮膚色素減少、そう痒性皮疹	脱毛症、寝汗、皮膚病変、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、多汗症、乾癬、毛髪変色、丘疹、全身性そう痒症	皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	尋常性白斑、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、紅斑、皮膚色素減少、脱毛症、そう痒性皮疹	寝汗、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、毛髪変色、多汗症、丘疹、光線過敏性反応、皮膚病変、 <del>蕁麻疹</del>
血管障害			ほてり、高血圧、潮紅	血管障害			潮紅、ほてり、高血圧
<p>頻度は、悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌患者を対象とした国内試験(KEYNOTE-041試験)、海外試験(KEYNOTE-002及び006試験)又は国際共同試験(KEYNOTE-010及び024試験)で本剤2mg/kg若しくは200mgを3週間間隔又は10mg/kgを2週間若しくは3週間間隔で投与した患者で発現した副作用の併合解析結果に基づく。その他の試験及び海外製造販売後で報告された事象は頻度不明とした。</p>				<p>頻度は、国内第Ⅰ相試験(KEYNOTE-041試験)、海外第Ⅱ相試験(KEYNOTE-002試験)及び海外第Ⅲ相試験(KEYNOTE-006試験)で本剤2mg/kgを3週間間隔又は10mg/kgを2週間若しくは3週間間隔で投与した患者で発現した副作用の併合解析結果に基づく。その他の試験及び海外製造販売後で報告された事象は頻度不明とした。</p>			

( )部：改訂、＝部：削除、.....部：移動

改訂後	改訂前
9. その他の注意 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。	9. その他の注意 海外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

( \_\_\_\_\_部：改訂、 \_\_\_\_\_部：削除、 \_\_\_\_\_部：移動)

## 《使用上の注意の改訂理由》

### < 効能・効果に関連する使用上の注意 >

PD-L1 の検査実施と *EGFR* 遺伝子の変異・*ALK* 融合遺伝子の有無について「臨床成績」の項の内容を熟知いただき、本剤の有効性及び安全性を十分に理解いただいた上で適切な患者選択を行っていただくため記載しました。

### < 用法・用量に関連する使用上の注意 >

Grade2 の初発間質性肺疾患が Grade1 以下に回復した場合の本剤の投与間隔については、悪性黒色腫の臨床試験では4週間間隔としていましたが、非小細胞肺癌以降の臨床試験では3週間間隔としたため変更しました。その他、記載整備を行いました。

## 副作用の発現状況の概要

非小細胞肺癌患者対象の臨床試験（KEYNOTE-010 試験及び 024 試験）の結果を追加しました。

## 重大な副作用及びその他の副作用

悪性黒色腫患者対象の臨床試験（KEYNOTE-002 試験、006 試験及び 041 試験）と、非小細胞肺癌患者対象の臨床試験（KEYNOTE-010 試験及び 024 試験）の結果を併合集計した結果を記載しました。

## その他の注意

従来は、海外臨床試験にて本剤に対する抗体の産生が認められた旨を記載していましたが、国内外の臨床試験及び国際共同試験でも同様に認められたことから、冒頭部分を「国内外の臨床試験」と改めました。



製造販売元

**MSD 株式会社**

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12  
ホームページ <http://www.msd.co.jp/>

販売提携

**大鵬薬品工業株式会社**

東京都千代田区神田錦町1-27  
<http://www.taiho.co.jp/>

製品情報お問い合わせ先

MSD カスタマーサポートセンター

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

<受付時間> 9:00~17:30 (土日祝日・当社休日を除く)

2016年12月

改訂連絡番号：16-27