

## 「効能又は効果」「用法及び用量」追加及び電子添文改訂のお知らせ

2022年2-3月

—抗悪性腫瘍剤—

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

### 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「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加に伴い電子添文を以下のとおり改訂しましたのでお知らせいたします。

今後のご使用に際しましては最新の電子添文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。

MSD 株式会社

#### 《改訂概要》

改訂項目	改訂内容
4. 効能又は効果	「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)」の適応追加及び「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の用法及び用量変更に伴い、記載を追加・整備しました。
5. 効能又は効果に関連する注意	
6. 用法及び用量	
7. 用法及び用量に関連する注意	
11. 副作用	
17. 臨床成績	
23. 主要文献	

- ・ 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報 (DSU) No.307 (2022年4月) に掲載されます。
- ・ 改訂後の電子添文全文は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」 (<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 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。
- ・ 添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を用いて、以下のGS1バーコードを読み取ることで、PMDAホームページ上の最新の電子添文等をご覧いただけます。

キイトルーダ点滴静注 (MSD)



## 《改訂内容》

改訂後	改訂前
<p>4. 効能又は効果 略（変更なし） <u>〇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）</u></p>	<p>4. 効能又は効果 略 ←追記</p>
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1～5.8 略（変更なし） 〈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）〉</p> <p>5.9 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、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、<u>関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等によるMSI検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</u>なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</a></p> <p>5.10～5.11 略（変更なし）</p> <p>5.12 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17.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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12、17.1.13 参照]</p> <p>5.13～5.25 略 〈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）〉</p> <p>5.26 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、<u>TMB-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考に、先行の化学療法等によるTMB検査結果への影響及び検査に用いる検体の採取時期について確認し、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</u>なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</a></p> <p>5.27 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。</p> <p>5.28 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>5.29 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17.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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.22 参照]</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1～5.8 略 〈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）〉</p> <p>5.9 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、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌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用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</a></p> <p>5.10～5.11 略</p> <p>5.12 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「17.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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.12、17.1.13 参照]</p> <p>5.13～5.25 略 ←追記</p>

( 部：一変承認に伴う改訂)

改訂後	改訂前																												
<p>6. 用法及び用量</p> <p>略（変更なし）</p> <p>〈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）〉</p> <p>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>〈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〉</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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>中略（変更なし）</p> <p style="text-align: right;">削除→</p> <p>後略（変更なし）</p>	<p>6. 用法及び用量</p> <p>略</p> <p>〈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〉</p> <p>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>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</p> <p><del>チキシチニブとの併用において、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週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</del></p> <p>中略</p> <p>〈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〉</p> <p><del>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</del></p> <p>後略</p>																												
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1~7.2 略（変更なし）</p> <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</p> <p>7.3 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 [17.1.14、17.1.15 参照]</p> <p>〈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〉</p> <p>略</p> <p>〈悪性黒色腫、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）、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）〉</p> <p>7.5 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>7.6 略（変更なし）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>程度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略（変更なし）</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">肝機能障害</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>略（変更なし）</li> <li>腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合</li> </ul> </td> <td>Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>略（変更なし）</li> <li>腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合</li> </ul> </td> <td>本剤を中止する。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略（変更なし）</td> </tr> </tbody> </table> <p>略（変更なし）</p>	副作用	程度	処置	略（変更なし）			肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>略（変更なし）</li> <li>腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合</li> </ul>	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>略（変更なし）</li> <li>腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合</li> </ul>	本剤を中止する。	略（変更なし）			<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1~7.2 略</p> <p>←追記</p> <p>〈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〉</p> <p>略</p> <p>〈悪性黒色腫、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）、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉</p> <p>7.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>7.5 略</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>程度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">肝機能障害</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>略</li> <li>腎細胞癌患者における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合</li> </ul> </td> <td>Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>略</li> <li>腎細胞癌患者における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合</li> </ul> </td> <td>本剤を中止する。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> </tbody> </table> <p>略</p>	副作用	程度	処置	略			肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>略</li> <li>腎細胞癌患者における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合</li> </ul>	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>略</li> <li>腎細胞癌患者における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合</li> </ul>	本剤を中止する。	略		
副作用	程度	処置																											
略（変更なし）																													
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>略（変更なし）</li> <li>腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合</li> </ul>	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。																											
	<ul style="list-style-type: none"> <li>略（変更なし）</li> <li>腎細胞癌患者でのアキシチニブとの併用における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合</li> </ul>	本剤を中止する。																											
略（変更なし）																													
副作用	程度	処置																											
略																													
肝機能障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>略</li> <li>腎細胞癌患者における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合</li> </ul>	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休業する。12週間を超える休業後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。																											
	<ul style="list-style-type: none"> <li>略</li> <li>腎細胞癌患者における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合</li> </ul>	本剤を中止する。																											
略																													

( \_\_\_\_\_ 部：一変承認に伴う改訂、 ..... 部：移動、=====部：削除)

改訂後	改訂前
<p>11. 副作用 略 (変更なし)</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 間質性肺疾患 (4.0%) 後略 (変更なし)</p> <p>11.1.2 大腸炎 (2.1%)、小腸炎 (0.1%)、重度の下痢 (2.4%) 後略 (変更なし)</p> <p>11.1.3 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満)、多形紅斑 (0.1%)</p> <p>11.1.4 略 (変更なし)</p> <p>11.1.5 神経障害 末梢性ニューロパチー (2.3%)、ギラン・バレー症候群 (0.1%未満) 等の神経障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎 (頻度不明)、肝不全 (0.1%)、AST、ALT、<math>\gamma</math>-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (13.3%)、肝炎 (1.1%)、硬化性胆管炎 (0.1%未満) があらわれることがある。[8.4 参照]</p> <p>11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (15.3%)、甲状腺機能亢進症 (5.5%)、甲状腺炎 (1.0%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]</p> <p>11.1.8 略 (変更なし)</p> <p>11.1.9 副腎機能障害 副腎機能不全 (0.9%) 等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]</p> <p>11.1.10~11.1.12 略 (変更なし)</p> <p>11.1.13 筋炎 (0.3%)、横紋筋融解症 (頻度不明) [8.7 参照]</p> <p>11.1.14 略 (変更なし)</p> <p>11.1.15 心筋炎 (0.2%) [8.9 参照]</p> <p>11.1.16 脳炎 (0.1%)、髄膜炎 (0.1%)</p> <p>11.1.17~11.1.20 略 (変更なし)</p>	<p>11. 副作用 略</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 間質性肺疾患 (3.9%) 後略</p> <p>11.1.2 大腸炎 (2.1%)、小腸炎 (0.1%)、重度の下痢 (2.1%) 後略</p> <p>11.1.3 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満)、多形紅斑 (0.1%)</p> <p>11.1.4 略</p> <p>11.1.5 神経障害 末梢性ニューロパチー (2.5%)、ギラン・バレー症候群 (0.1%未満) 等の神経障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎 (頻度不明)、肝不全 (0.1%)、AST、ALT、<math>\gamma</math>-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (12.9%)、肝炎 (1.1%)、硬化性胆管炎 (0.1%未満) があらわれることがある。[8.4 参照]</p> <p>11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (13.9%)、甲状腺機能亢進症 (5.4%)、甲状腺炎 (1.1%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]</p> <p>11.1.8 略</p> <p>11.1.9 副腎機能障害 副腎機能不全 (0.6%) 等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]</p> <p>11.1.10~11.1.12 略</p> <p>11.1.13 筋炎 (0.2%)、横紋筋融解症 (頻度不明) [8.7 参照]</p> <p>11.1.14 略</p> <p>11.1.15 心筋炎 (0.1%) [8.9 参照]</p> <p>11.1.16 脳炎 (0.1%未満)、髄膜炎 (0.1%)</p> <p>11.1.17~11.1.20 略</p>

( ) 部：一変承認に伴う改訂

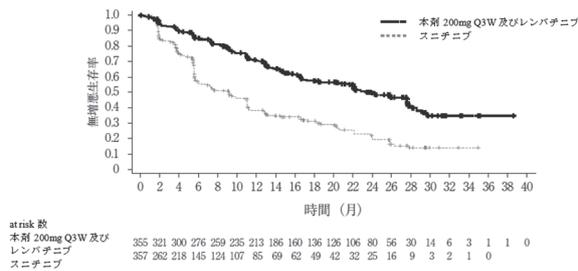
改訂後				改訂前				
11.2 その他の副作用				11.2 その他の副作用				
	10%以上	1～10%未満	1%未満		10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
略(変更なし)				略				
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎 <sup>(注)</sup> 、虹彩毛様体炎 <sup>(注)</sup> 、虹彩炎 <sup>(注)</sup> 、 <u>フォークト・小柳・原田症候群</u>	眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎 <sup>(注)</sup> 、虹彩毛様体炎 <sup>(注)</sup> 、虹彩炎 <sup>(注)</sup>	<u>フォークト・小柳・原田症候群</u>
略(変更なし)				略				
代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、 <u>リパーゼ増加、アミラーゼ増加、脱水、高血糖、高トリグリセリド血症、低リン酸血症</u>	低カルシウム血症、高カリウム血症、 <u>血中コレステロール増加、高コレステロール血症、高尿酸血症</u>	代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、 <u>脱水、高血糖</u>	低カルシウム血症、 <u>低リン酸血症、リパーゼ増加、高トリグリセリド血症、高カリウム血症、アミラーゼ増加、血中コレステロール増加、高尿酸血症</u>	
略(変更なし)				略				
その他		体重減少	<u>血中LDH増加、血中CK増加、体重増加、サルコイドシス</u>	その他		体重減少	<u>血中LDH増加、体重増加、サルコイドシス</u>	

( \_\_\_\_\_ 部：一変承認に伴う改訂、 \_\_\_\_\_ 部：移動)

改訂後	改訂前																										
<p><b>17. 臨床成績</b></p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1~17.1.12 略 (変更なし)</p> <p>17.1.13 国際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-158試験) 略 (変更なし)</p> <p>本試験に登録された94例におけるがん種別の奏効率 [RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] は表13のとおりであった。[5.12 参照]</p> <p>表13 <u>がん種別の有効性成績 (KEYNOTE-158試験)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">がん種</th> <th>例数 (%)</th> <th rowspan="2">奏効 (CR+PR) [奏効率 (%)]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>94例</td> </tr> </tbody> </table> <p>後略 (変更なし)</p> <p>17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-426試験) 略 (変更なし)</p> <p>主な副作用 (20%以上) は、下痢210例 (49.0%)、高血圧179例 (41.7%)、甲状腺機能低下症135例 (31.5%)、疲労130例 (30.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群119例 (27.7%)、ALT増加102例 (23.8%)、発声障害98例 (22.8%)、AST増加97例 (22.6%)、食欲減退94例 (21.9%) 及び悪心91例 (21.2%) であった。[7.3 参照]</p> <p>後略 (変更なし)</p> <p>17.1.15 国際共同第Ⅲ相試験 (E7080-307/KEYNOTE-581試験)</p> <p>化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者<sup>注12)</sup> 712例 (日本人73例を含む) を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とレンパチニブ20mg 1日1回投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブ50mg 1日1回4週間投与後2週間休薬を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS) とされ、本剤とレンパチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較してPFSを有意に延長した (表15及び図17)<sup>9)</sup>。安全性解析対象例352例中341例 (96.9%) (日本人42例中42例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (20%以上) は、下痢192例 (54.5%)、高血圧184例 (52.3%)、甲状腺機能低下症150例 (42.6%)、食欲減退123例 (34.9%)、口内炎113例 (32.1%)、疲労113例 (32.1%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群99例 (28.1%)、蛋白尿97例 (27.6%)、悪心94例 (26.7%)、発声障害87例 (24.7%)、発疹77例 (21.9%) 及び無力症71例 (20.2%) であった。[7.3 参照]</p> <p>注12) 腫瘍組織において組織学的又は細胞学的に淡明細胞が確認された患者が対象とされた。</p> <p>表15 有効性成績 (E7080-307/KEYNOTE-581試験)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>本剤200mg Q3W、 レンパチニブ<sup>注13)</sup></th> <th>スニチニブ<sup>注14)</sup></th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>(355例)</th> <th>(357例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">PFS<sup>†</sup></td> <td>中央値 [月] (95%信頼区間)</td> <td>23.9 (20.8, 27.7)</td> <td>9.2 (6.0, 11.0)</td> </tr> <tr> <td>ハザード比<sup>‡</sup> (95%信頼区間)</td> <td>0.39 (0.32, 0.49)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>P値<sup>§</sup></td> <td>&lt;0.0001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>†: RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定 ‡: 層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較 §: 層別ログランク検定によるP値 (両側)</p> <p>注13) 本剤200mgをQ3W、レンパチニブ20mg (経口) をqdで投与した。 注14) スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。 Q3W: 3週間間隔投与、qd: 1日1回</p>	がん種	例数 (%)	奏効 (CR+PR) [奏効率 (%)]	94例			本剤200mg Q3W、 レンパチニブ <sup>注13)</sup>	スニチニブ <sup>注14)</sup>			(355例)	(357例)	PFS <sup>†</sup>	中央値 [月] (95%信頼区間)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)	ハザード比 <sup>‡</sup> (95%信頼区間)	0.39 (0.32, 0.49)	—	P値 <sup>§</sup>	<0.0001		<p><b>17. 臨床成績</b></p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1~17.1.12 略</p> <p>17.1.13 国際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-158試験) 略</p> <p>本試験に登録された94例における癌腫別の奏効率 [RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] は表13のとおりであった。[5.12 参照]</p> <p>表13 <u>癌腫別の有効性成績 (KEYNOTE-158試験)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">癌腫</th> <th>例数 (%)</th> <th rowspan="2">奏効 (CR+PR) [奏効率 (%)]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>94例</td> </tr> </tbody> </table> <p>後略</p> <p>17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-426試験) 略</p> <p>主な副作用 (20%以上) は、下痢210例 (49.0%)、高血圧179例 (41.7%)、甲状腺機能低下症135例 (31.5%)、疲労130例 (30.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群119例 (27.7%)、ALT増加102例 (23.8%)、発声障害98例 (22.8%)、AST増加97例 (22.6%)、食欲減退94例 (21.9%) 及び悪心91例 (21.2%) であった。</p> <p>後略</p> <p>←追記</p>	癌腫	例数 (%)	奏効 (CR+PR) [奏効率 (%)]	94例
がん種		例数 (%)		奏効 (CR+PR) [奏効率 (%)]																							
	94例																										
		本剤200mg Q3W、 レンパチニブ <sup>注13)</sup>	スニチニブ <sup>注14)</sup>																								
		(355例)	(357例)																								
PFS <sup>†</sup>	中央値 [月] (95%信頼区間)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)																								
	ハザード比 <sup>‡</sup> (95%信頼区間)	0.39 (0.32, 0.49)	—																								
	P値 <sup>§</sup>	<0.0001																									
癌腫	例数 (%)	奏効 (CR+PR) [奏効率 (%)]																									
	94例																										

( ) 部: 一変承認に伴う改訂)

図17 PFSのKaplan-Meier曲線  
(E7080-307/KEYNOTE-581試験)



17.1.16~17.1.21 略 (以降番号繰り下げ)

〈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)〉

17.1.22 国際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-158試験 グループA~J)

化学療法歴<sup>注27)</sup>のある進行・再発の固形癌患者<sup>注28)</sup>を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。本剤の有効性は、TMBスコア<sup>注29)</sup>が10以上の場合をTMB-Highと事前に定義し、解析計画に従って、グループA~Jに登録された固形癌患者に対して解析を行った。TMB-Highを有する102例 (日本人6例を含む) 及びTMB-Highを有しない689例 (日本人71例を含む) における、主要評価項目である奏効率 [RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] は表24のとおりであった。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

グループA~Jに登録されTMB-Highを有すると判定された安全性解析対象例105例中67例 (63.8%) (日本人6例中5例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、疲労17例 (16.2%)、甲状腺機能低下症13例 (12.4%)、無力症13例 (12.4%)、食欲減退11例 (10.5%) 及びそう痒症11例 (10.5%) であった。

注27) 一次治療として標準的に実施されている化学療法並びに日常診療で用いられている手術及び放射線療法を含む治療に抵抗性又は不耐容の患者を組み入れることとされた。

注28) 各グループにおいて、それぞれ以下の患者が組み入れられた。  
A: 肛門癌 (扁平上皮癌)、B: 胆道癌 (胆嚢及び胆管の腺癌、ただしファーター膨大部腫瘍を除く)、C: 肺、虫垂、小腸、結腸、直腸及び膵臓由来の神経内分泌腫瘍 (高分化型又は中分化型神経内分泌腫瘍)、D: 子宮内膜癌 (肉腫又は間葉系腫瘍を除く)、E: 子宮頸癌 (扁平上皮癌)、F: 外陰癌 (扁平上皮癌)、G: 小細胞肺癌、H: 中皮腫、I: 甲状腺癌、J: 唾液腺癌 (肉腫又は間葉系腫瘍を除く)

注29) 5%以上のアレレル頻度で検出された同義変異及び非同義変異から、生殖細胞系列の変異及び既知又は機能的意義があると考えられる変異を除いた百万塩基あたりの変異の数 (mutations/megabase)。

表24 有効性成績 (KEYNOTE-158試験)

		TMB-High 102例	Non TMB-High 689例
例数 (%)	完全奏効 (CR)	4 (3.9)	11 (1.6)
	部分奏効 (PR)	26 (25.5)	32 (4.6)
	安定 (SD)	14 (13.7)	228 (33.1)
	Non-CR/Non-PD <sup>†</sup>	0	3 (0.4)
	疾患進行 (PD)	48 (47.1)	349 (50.7)
	評価不能 (NE)	10 (9.8)	66 (9.6)
奏効率 (CR+PR) (%) (95%信頼区間)		29.4 (20.8, 39.3)	6.2 (4.6, 8.3)

†: 中央判定で登録時点では測定病変なしとされ、治験薬投与後にNon-CR/Non-PDと評価された患者

TMB-Highを有する102例 (日本人6例を含む) 及びTMB-Highを有しない689例 (日本人71例を含む) における、がん種別の奏効率 [RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR)] は表25のとおりであった (2019年6月27日データカットオフ)。[5.29 参照]

←追記

17.1.15~17.1.20 略

( 部: 一変承認に伴う改訂)

改訂後		改訂前		
表25 がん種別の有効性成績 (KEYNOTE-158試験)		←追記		
がん種	TMB-High		Non TMB-High	
	例数 102例	奏効 (CR+PR) [奏効率 (%)]	例数 689例	奏効 (CR+PR) [奏効率 (%)]
小細胞肺癌	34	10 (29.4)	42	4 (9.5)
子宮頸癌	16	5 (31.3)	59	7 (11.9)
子宮内膜癌	15	7 (46.7)	67	4 (6.0)
肛門癌	14	1 (7.1)	75	8 (10.7)
外陰癌	12	2 (16.7)	60	2 (3.3)
神経内分泌腫瘍	5	2 (40.0)	82	1 (1.2)
唾液腺癌	3	1 (33.3)	79	3 (3.8)
甲状腺癌	2	2 (100)	78	3 (3.8)
中皮腫	1	0	84	9 (10.7)
胆道癌	0	—	63	2 (3.2)
—：推定不可				

( )部：一変承認に伴う改訂

### 《改訂理由》

4. 効能又は効果、5. 効能又は効果に関連する注意、6. 用法及び用量、7. 用法及び用量に関連する注意、11. 副作用、17. 臨床成績、23. 主要文献

「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)」の適応追加及び「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」におけるレンバチニブメシル酸塩との併用療法の承認に伴い、記載を追加・整備しました。なお、前項《改訂内容》の5.効能又は効果に関連する注意、7.用法及び用量に関連する注意及び17.臨床成績では、本適応追加に基づく主な変更箇所のみを記載し、23.主要文献では記載を省略しています。

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

(抗がん剤専用) 0120-024-905

<受付時間>9:00~17:30 (土日祝日・当社休日を除く)

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/>

2022年2月

改訂連絡番号：22-01