

電子添文改訂のお知らせ

2023年6-7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^{注)}

キイトルーダ[®] 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	「再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫」の適応追加及び「医薬品添付文書改訂相談」に基づく再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験の追加に伴い、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.319 (2023年8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） ○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</p>	<p>4. 効能又は効果 略 ○進行又は再発の子宮頸癌 ←追記</p>
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.4 略（変更なし） 5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.11、17.1.12 参照] 5.6～5.31 略 〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉 5.32 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.28、17.1.29 参照]</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.4 略 5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.11 参照] 5.6～5.31 略 ←追記</p>
<p>6. 用法及び用量 略（変更なし） 〈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、治療切除不能な進行・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〉 略（変更なし）</p>	<p>6. 用法及び用量 略 〈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、治療切除不能な進行・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）〉 ←追記 略</p>

() 部：改訂)

改訂後	改訂前																		
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1～7.5 略 〈進行又は再発の子宮頸癌〉</p> <p>7.6 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。[17.1.27 参照] 〈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）、腎細胞癌における術後補助療法、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）、<u>再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫</u>〉</p> <p>7.7 略（変更なし） 〈効能共通〉</p> <p>7.8 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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">副作用</th> <th style="width: 35%;">程度</th> <th style="width: 50%;">処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略（変更なし）</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">上記以外の副作用</td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・ Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・ 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ロン換算で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 </td> <td style="vertical-align: top;"> 以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の<u>原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫</u>患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。 </td> </tr> </tbody> </table> <p>GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。</p>	副作用	程度	処置	略（変更なし）			上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・ Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・ 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ロン換算で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 	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の <u>原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫</u> 患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1～7.5 略 〈進行又は再発の子宮頸癌〉</p> <p>7.6 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。[17.1.26 参照] 〈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）、腎細胞癌における術後補助療法、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>←追記</p> <p>7.7 略 〈効能共通〉</p> <p>7.8 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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">副作用</th> <th style="width: 35%;">程度</th> <th style="width: 50%;">処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">上記以外の副作用</td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・ Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・ 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ロン換算で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 </td> <td style="vertical-align: top;"> 以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。 </td> </tr> </tbody> </table> <p>GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。</p>	副作用	程度	処置	略			上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・ Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・ 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ロン換算で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 	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
副作用	程度	処置																	
略（変更なし）																			
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・ Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・ 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ロン換算で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 	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の <u>原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫</u> 患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。																	
副作用	程度	処置																	
略																			
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> ・ Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・ Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・ 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ロン換算で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 	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。																	

（ ）部：改訂）

改訂後	改訂前
<p>11. 副作用</p> <p>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（3.6%） [1.2、8.2、9.1.2 参照]</p> <p>11.1.2 大腸炎（2.1%）、小腸炎（0.1%）、重度の下痢（2.3%） 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.3～11.1.4 略（変更なし）</p> <p>11.1.5 神経障害 末梢性ニューロパチー（4.3%）、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%未満）、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（15.0%）、肝炎（1.2%）、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（5.9%）、甲状腺炎（1.2%）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（1.1%）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（0.1%未満） [8.7 参照]</p> <p>11.1.14～11.1.16 略（変更なし）</p> <p>11.1.17 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病（0.1%）、溶血性貧血（0.1%未満）、赤芽球癆（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.18～11.1.22 略（変更なし）</p>	<p>11. 副作用</p> <p>略</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 間質性肺疾患（3.5%） [1.2、8.2、9.1.2 参照]</p> <p>11.1.2 大腸炎（2.2%）、小腸炎（0.1%）、重度の下痢（2.3%） 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.3～11.1.4 略</p> <p>11.1.5 神経障害 末梢性ニューロパチー（4.4%）、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%未満）、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（15.1%）、肝炎（1.2%）、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（15.4%）、甲状腺機能亢進症（5.9%）、甲状腺炎（1.2%）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（1.2%）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（0.3%）、横紋筋融解症（頻度不明） [8.7 参照]</p> <p>11.1.14～11.1.16 略</p> <p>11.1.17 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病（0.1%未満）、溶血性貧血（0.1%未満）、赤芽球癆（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.18～11.1.22 略</p>

（ ）部：改訂

改訂後

改訂前

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1～17.1.11 略(変更なし)

17.1.12 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-204試験)

1レジメン以上の化学療法歴を有する再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者^{注8)} 304例(日本人16例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、ブレンツキシマブ ベドチン1.8mg/kg 3週間間隔投与を対照として検討された。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS)^{注9)} 及び全生存期間 (OS) とされ、本剤はブレンツキシマブ ベドチンと比較して、PFSを有意に延長した(表11及び図15)⁸⁾。

安全性解析対象例148例中110例(74.3%)(日本人9例中8例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(10%以上)は、甲状腺機能低下症23例(15.5%)、発熱19例(12.8%)、そう痒症16例(10.8%)であった。[5.5 参照]

注8) 自家造血幹細胞移植施行後に再発、又は自家造血幹細胞移植の適応とならない患者が対象とされた。

注9) 自家造血幹細胞移植後又は同種造血幹細胞移植後の臨床データ及び画像データを含めて評価を行うこととされた。

表11 有効性成績 (KEYNOTE-204試験)

		本剤200mg Q3W (151例)	ブレンツキシマブ ベドチン (153例)
PFS ^{†‡}	中央値 [月] (95%信頼区間)	13.2 (10.9, 19.4)	8.3 (5.7, 8.8)
	ハザード比 [§] (95%信頼区間)	0.65 (0.48, 0.88)	—
	P値	0.0027	—

†: 中間解析時のデータ: 2020年1月16日カットオフ

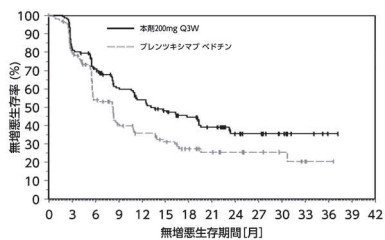
‡: 改訂IWG criteria (2007) に基づく独立中央判定

§: 層別Cox比例ハザードモデルによるブレンツキシマブ ベドチンとの比較

||: 層別ログランク検定

Q3W: 3週間間隔投与

図15 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-204試験)



at risk数

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
本剤200mg Q3W	151	116	96	74	65	55	44	35	18	15	9	4	1	0	0
ブレンツキシマブ ベドチン	153	103	63	41	32	26	19	14	10	7	5	2	1	0	0

17.1.13～17.1.27 略(番号繰下げ)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1～17.1.11 略

←追記

17.1.12～17.1.26 略

()部: 改訂)

改訂後

改訂前

〈再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫〉

17.1.28 国内第Ⅰ相試験 (KEYNOTE-A33試験)

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者^{注38)} (7例)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。主要評価項目である奏効率〔改訂IWG criteria (2007)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33のとおりであった。

安全性解析対象例7例中5例 (71.4%) に副作用が認められた。副作用 (10%以上、本試験においては全副作用) は、ALT増加、AST増加、好中球減少症及び発熱各2例 (28.6%)、咳嗽、紅斑、発熱性好中球減少症及び頭痛各1例 (14.3%) であった。〔5.32 参照〕

注38) 自家造血幹細胞移植後に再発が認められた、又は自家造血幹細胞移植後60日以内にCR若しくはPRが得られなかった患者、又は自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者が組み入れられた。

表33 有効性成績 (KEYNOTE-A33試験)

		7例
例数 (%)	完全奏効 (CR)	1 (14.3)
	部分奏効 (PR)	2 (28.6)
	安定 (SD)	1 (14.3)
	疾患進行 (PD)	3 (42.9)
奏効率 (CR+PR) (%) (95%信頼区間)		42.9 (9.9, 81.6)

17.1.29 海外第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-170試験)

再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者^{注39)} 53例を対象に、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。主要評価項目である奏効率〔改訂IWG criteria (2007)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34のとおりであった。

安全性解析対象例53例中30例 (56.6%) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、好中球減少症10例 (18.9%) であった。〔5.32 参照〕

注39) 自家造血幹細胞移植後に再発が認められた、又は自家造血幹細胞移植後60日以内にCR若しくはPRが得られなかった患者、又は自家造血幹細胞移植に不適格である場合、2種類以上の前治療を受け、無効若しくは直近の治療後に再発した患者が組み入れられた。

表34 有効性成績 (KEYNOTE-170試験)

		53例
例数 (%)	完全奏効 (CR)	10 (18.9)
	部分奏効 (PR)	14 (26.4)
	安定 (SD)	5 (9.4)
	疾患進行 (PD)	13 (24.5)
	評価不能	11 (20.8)
奏効率 (CR+PR) (%) (95%信頼区間)		45.3 (31.6, 59.6)

←追記

() 部：改訂)

改訂後	改訂前
23. 主要文献 1) ~7) 略 (変更なし) 8) Kuruvilla J, et al. Lancet Oncol. 2021;22:512-24. 9) ~17) 略 (番号繰下げ)	23. 主要文献 1) ~7) 略 ←追記 8) ~16) 略

(9部：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

「再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫」の適応追加及び「医薬品添付文書改訂相談」に基づく再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした臨床試験の追加に伴い、記載を追加・整備しました。

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 <https://www.msd.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
（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）

2023年6月
改訂連絡番号：23-09