

効能・効果追加及び添付文書改訂のお知らせ

2017年11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)}

キイトルダ[®] 点滴静注 20mg

キイトルダ[®] 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、標記製品での効能・効果の追加に伴い添付文書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＞	「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」の効能・効果の追加承認を取得したため、改訂を行います。
【用法・用量】 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞	
【使用上の注意】 3. 副作用 (1) 重大な副作用 (2) その他の副作用 9. その他の注意	
【臨床成績】	
【承認条件】	

- ・ 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報 (DSU) No.265号 (2017年12月) に掲載されます。
- ・ 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MSD株式会社ホームページ (<https://www.msconnect.jp/>) に掲載しております。
- ・ 流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、本改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

《【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>【効能・効果】 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 <u>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</u></p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意> 略（変更なし） <再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫> <u>臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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>【効能・効果】 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 ←追記</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意> 略 ←追記</p>																				
<p>【用法・用量】 <根治切除不能な悪性黒色腫> 略（変更なし） <PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、<u>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</u>> 略（変更なし）</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意> (1)略（変更なし） (2)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">略（変更なし）</td> </tr> <tr> <td>上記以外の副作用</td> <td>・ 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><u>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。</u></td> </tr> </tbody> </table>			副作用	程度	処置	略（変更なし）			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	<u>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。</u>	<p>【用法・用量】 <根治切除不能な悪性黒色腫> 略 <PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌> 略</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意> (1)略 (2)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">略</td> </tr> <tr> <td>上記以外の副作用</td> <td>・ 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>本剤を中止する。</td> </tr> </tbody> </table>			副作用	程度	処置	略			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	本剤を中止する。
副作用	程度	処置																					
略（変更なし）																							
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	<u>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。</u>																					
副作用	程度	処置																					
略																							
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	本剤を中止する。																					

(部：改訂、 部：削除、 部：移動)

改訂後	改訂前
<p>【使用上の注意】</p> <p>3.副作用</p> <p><根治切除不能な悪性黒色腫> 略(変更なし)</p> <p><PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌> 略(変更なし)</p> <p><再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫> 国際共同第Ⅱ相試験(KEYNOTE-087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210例中144例(68.6%) (日本人10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26例(12.4%)及び発熱22例(10.5%)であった。(承認時)</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)略(変更なし)</p> <p>2)大腸炎、重度の下痢 大腸炎(1.6%)、重度の下痢(1.3%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照]</p> <p>3)～5)略(変更なし)</p> <p>6)肝機能障害、肝炎 AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害(7.8%)、肝炎(0.7%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>7)甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症(8.5%)、甲状腺機能亢進症(3.9%)、甲状腺炎(0.6%)等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>8)～9)略(変更なし)</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>3.副作用</p> <p><根治切除不能な悪性黒色腫> 略</p> <p><PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌> 略</p> <p>←追記</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)略</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、観察を十分に行い、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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照]</p> <p>3)～5)略</p> <p>6)肝機能障害、肝炎 AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-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、観察を十分に行い、異常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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び「重要な基本的注意」の項参照]</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、観察を十分に行い、異常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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>8)～9)略</p>

(部：改訂、 部：削除、 部：移動)

改訂後	改訂前
<p>10) 1 型糖尿病 1 型糖尿病 (<u>劇症 1 型糖尿病を含む</u>) (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、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>11)～12)略 (変更なし)</p> <p>13) 筋炎、横紋筋融解症 筋炎 (0.3%)、横紋筋融解症 (頻度不明) があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>14)略 (変更なし)</p> <p>15) 心筋炎 心筋炎 (0.1%) があらわれることがあるので、胸痛、CK (CPK) 上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>16)略 (変更なし)</p> <p>17) 免疫性血小板減少性紫斑病 <u>免疫性血小板減少性紫斑病 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>18) 溶血性貧血 <u>溶血性貧血 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>19) 赤芽球癆 <u>赤芽球癆 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>20) Infusion reaction Infusion reaction (2.3%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</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、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>11)～12)略</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、筋力低下、筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>14)略</p> <p>15) 心筋炎 心筋炎 (頻度不明) があらわれることがあるので、胸痛、CK (CPK) 上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>16)略</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p> <p>17) Infusion reaction Infusion reaction (1.6%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</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、好中球減少、血小板減少	好酸球増加症、白血球数減少	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
内分泌障害		血中TSH増加	血中TSH減少	←追記			
略(変更なし)				略			
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、消化不良	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
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、胸痛、粘膜の炎症	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
感染症及び寄生虫症			肺炎、上気道感染、結膜炎	感染症及び寄生虫症			肺炎、結膜炎
削除→				臨床検査			
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、低リン酸血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、高血糖、血中コレステロール増加、高尿酸血症	代謝及び栄養障害		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、血中ゼラリン増加、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
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、筋痙縮、四肢痛	関節炎、筋骨格痛、骨痛、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、筋痙縮	関節炎、筋骨格痛、筋骨格硬直
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加		←追記			
略(変更なし)				略			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	労作性呼吸困難	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	
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、脱毛症	そう痒性皮疹、寝汗、皮膚病変、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、多汗症、乾癬、蕁麻疹、光線過敏性反応、毛髪変色、丘疹、全身性そう痒症、斑状皮疹	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
略(変更なし)				略			
その他		体重減少	体重増加	←追記			
<p>頻度は、根治切除不能な悪性黒色腫患者、PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者及び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、024及び087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、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>			

(部：改訂、—部：削除、.....部：移動)

改訂後	改訂前
<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 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。</p> <p>(2) 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>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。</p>

(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＞

臨床試験に組み入れられた患者集団は、前治療歴等により、すべての再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を網羅する集団ではないことから、適応患者の選択について注意喚起することが適切と判断し、記載しました。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

臨床試験で使用した副作用管理アルゴリズムを基に、特に本剤の休薬又は中止が必要と考えられる免疫関連の副作用に対する処置を、使用上の注意として設定しました。

副作用

古典的ホジキンリンパ腫患者対象の臨床試験（KEYNOTE-087試験）の結果を追加しました。

重大な副作用、その他の副作用

悪性黒色腫患者の臨床試験（KEYNOTE-002試験、006試験及び041試験）、非小細胞肺癌患者対象の臨床試験（KEYNOTE-010試験及び024試験）並びに古典的ホジキンリンパ腫患者対象の臨床試験（KEYNOTE-087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

古典的ホジキンリンパ腫患者対象の臨床試験（KEYNOTE-013試験及び087試験）において、本剤投与終了後に同種造血幹細胞移植を受けた患者で急性移植片対宿主病等の移植関連合併症が発現していることから記載しました。

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.msdd.co.jp/>

販売提携

大鵬薬品工業株式会社

〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
<https://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
（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）

2017年11月
改訂連絡番号：17-13