

効能・効果追加及び添付文書改訂のお知らせ

2017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

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 20mg

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
【禁忌】	「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を削除します。
【効能・効果】 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞	「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」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】	
【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 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	
【臨床成績】	
【承認条件】	
【主要文献】	

- ・ 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報 (DSU) No.266号 (2018年2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>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>
<p>【効能・効果】 略（変更なし） <u>がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌</u></p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意> 略（変更なし） <u><がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌></u> (1)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。 (2)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。 (3)本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。</p>	<p>【効能・効果】 略 ←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】 略（変更なし） <u><PD-L1 陽性の切除不能な進行・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></u> 略（変更なし）</p>	<p>【用法・用量】 略 <u><PD-L1 陽性の切除不能な進行・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></u> 略</p>

(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 略（変更なし）</p> <p><u>＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞</u> 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045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266例中162例（60.9%）（日本人30例中16例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症52例（19.5%）、疲労37例（13.9%）及び悪心29例（10.9%）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（<u>3.2%</u>）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。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>2)大腸炎、重度の下痢 大腸炎（1.6%）、重度の下痢（<u>1.2%</u>）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)皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満）、多形紅斑（0.1%未満）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。</p> <p>4)類天疱瘡 類天疱瘡（<u>0.1%</u>）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談し、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</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%未満）等の神経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。</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（<u>7.5%</u>）、肝炎（<u>0.6%</u>）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（<u>8.1%</u>）、甲状腺機能亢進症（3.8%）、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)下垂体機能障害 下垂体炎（<u>0.3%</u>）、下垂体機能低下症（0.2%）等の下垂体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>9)略（変更なし）</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>3.副作用 略 ←追記</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)間質性肺疾患 間質性肺疾患（<u>3.1%</u>）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。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>2)大腸炎、重度の下痢 大腸炎（1.6%）、重度の下痢（<u>1.3%</u>）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)皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%）、多形紅斑（0.1%）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。</p> <p>4)類天疱瘡 類天疱瘡（<u>0.2%</u>）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談し、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</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、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。</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（<u>7.8%</u>）、肝炎（<u>0.7%</u>）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（<u>8.5%</u>）、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)下垂体機能障害 下垂体炎（<u>0.4%</u>）、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、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>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（劇症 1 型糖尿病を含む）(0.2%) 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 (0.2%)、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) 重症筋無力症 重症筋無力症（0.1%未満）があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクラーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。</p> <p>15) 心筋炎 心筋炎（0.1%未満）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) 脳炎、髄膜炎 脳炎（0.1%未満）、髄膜炎（0.1%）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。</p> <p>17)～19)略（変更なし）</p> <p>20) Infusion reaction Infusion reaction（2.1%）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（劇症 1 型糖尿病を含む）(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 (0.3%)、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) 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、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクラーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。</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) 脳炎、髄膜炎 脳炎（0.1%）、髄膜炎（0.1%）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。</p> <p>17)～19)略</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>

(_____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
略(変更なし)				略			
眼障害			眼乾燥、霧視、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎	眼障害		眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎
略(変更なし)				略			
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、高血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加	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
略(変更なし)				略			
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、斑状丘疹状皮膚疹、紅斑、湿疹、皮膚色素減少	脱毛症、そう痒性皮膚疹、寝汗、蕁麻疹、皮膚病変、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、多汗症、乾癬光線過敏性反応、毛髪変色、丘疹、全身性そう痒症、斑状皮膚疹	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、斑状丘疹状皮膚疹、紅斑、湿疹、皮膚色素減少、脱毛症	そう痒性皮膚疹、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、斑状皮膚疹
略(変更なし)				略			
<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、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者及びがん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮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、024、045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、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>			
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与				5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与			
<p>(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。〕</p> <p>(2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。〕</p>				<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の婦人に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。〕</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。〕</p>			

()部：改訂、——部：削除、.....部：移動)

《【使用上の注意】の改訂理由》

【禁忌】

現在までに本剤投与による催奇形性のリスクに関する情報は得られていないこと、本剤の対象疾患の重篤性を考慮すると、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項等で注意喚起した上で、本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、当該注意喚起が患者又はその家族に対して十分に説明されることを前提として、本剤の臨床使用は可能と判断し、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を削除しました。

＜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さんの前治療歴等や有効性、安全性を十分に理解いただいた上で、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。

副作用

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者対象の臨床試験（KEYNOTE-045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

悪性黒色腫患者対象の臨床試験（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）、古典的ホジキンリンパ腫患者対象の臨床試験（KEYNOTE-087 試験）並びに尿路上皮癌患者対象の臨床試験（KEYNOTE-045 試験）の結果を併合集計した結果を記載しました。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことを原則としていますが、やむを得ず投与する場合には、以下の点を十分に理解いただいた上で治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与していただくため、注意喚起として記載しました。

- ・本剤投与により流産等のリスクがあること。
- ・本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されておらず、本剤の催奇形性のリスクは不明であること。

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

〒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12月
改訂連絡番号：17-14