

効能・効果追加及び添付文書改訂のお知らせ

2018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＞	「悪性黒色腫」、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」及び「がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)」の効能・効果の追加並びに悪性黒色腫における用法・用量の変更に伴い、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＞	
【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	
【薬物動態】	
【臨床成績】	
【承認条件】	
【主要文献】	
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞	本剤の中止基準を追加しました。
【使用上の注意】 3. 副作用 (1) 重大な副作用	

- ・ 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報 (DSU) No.276 (2019年1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/>) ならびに弊社ホームページ (<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】 悪性黒色腫 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>がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)</u></p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意> <悪性黒色腫> <u>臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「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> <切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌> (1)略 (変更なし) (2)本剤を単独で投与する場合には、<u>PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。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」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用いること。</u> (3)略 (変更なし) <再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫> 略 (変更なし) <がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌> (1)略 (変更なし) (2)略 (変更なし) (3)本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。 <u><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) ></u> (1)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>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薬を用いること。</u> (2)結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (3)結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、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。 (4)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。 (5)臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、<u>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。</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 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 ←追記</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意> <根治切除不能な悪性黒色腫> 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> <p><PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌> (1)略 (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。 (3)略 <再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫> 略 <がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌> (1)略 (2)略 (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。 ←追記</p>

(部：改訂、 部：削除)

改訂後	改訂前																																		
<p>【用法・用量】 <悪性黒色腫> 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。<u>ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。</u> <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）> 略（変更なし） <用法・用量に関連する使用上の注意> <切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌> 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 <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）> 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。 <効能共通> 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> <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">大腸炎／下痢</td> <td>Grade 2 又は 3 の場合</td> <td>Grade 1 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 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>Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合</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> <tr> <td>上記以外の副作用</td> <td> <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> 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（変更なし）			大腸炎／下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 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 Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。	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。	<p>【用法・用量】 <根治切除不能な悪性黒色腫> 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。 <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> 略 <用法・用量に関連する使用上の注意> ←追記</p> <p>(注)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。 (注)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> <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">大腸炎／下痢</td> <td>Grade 2 又は 3 の場合</td> <td>Grade 1 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 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>Grade 4 の場合</td> <td>本剤を中止する。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td>上記以外の副作用</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 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 </td> <td> 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			大腸炎／下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 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 Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。	Grade 4 の場合	本剤を中止する。	略			上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> 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 	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）																																			
大腸炎／下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 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 Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。																																	
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。																																	
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																																			
大腸炎／下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 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 Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。																																	
	Grade 4 の場合	本剤を中止する。																																	
略																																			
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> 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 	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、——部：削除

改訂後	改訂前
<p>3. 副作用</p> <p><悪性黒色腫></p> <p>1) 略 (変更なし)</p> <p>2) 略 (変更なし)</p> <p>3) 国際共同臨床試験</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験 (EORTC-1325-MG/KEYNOTE-054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509例中396例 (77.8%) (日本人9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143例 (28.1%)、下痢94例 (18.5%)、そう痒症85例 (16.7%)、甲状腺機能低下症73例 (14.3%)、悪心58例 (11.4%) 及び関節痛51例 (10.0%) であった。(承認時)</p> <p><切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌></p> <p>併用投与時</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-189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405例中372例 (91.9%) (日本人4例中3例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (20%以上) は、悪心187例 (46.2%)、貧血154例 (38.0%)、疲労134例 (33.1%)、好中球減少症101例 (24.9%) 及び食欲減退84例 (20.7%) であった。</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-407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278例中265例 (95.3%) (日本人22例中22例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (20%以上) は、脱毛症126例 (45.3%)、貧血123例 (44.2%)、好中球減少症97例 (34.9%)、悪心85例 (30.6%)、血小板減少症81例 (29.1%) 及び下痢61例 (21.9%) であった。(承認時)</p> <p>単独投与時</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-042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636例中399例 (62.7%) (日本人47例中34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69例 (10.8%) であった。</p> <p>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></p> <p>略 (変更なし)</p> <p><がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌></p> <p>略 (変更なし)</p> <p><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>国際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-164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61例中35例 (57.4%) (日本人7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、関節痛10例 (16.4%)、悪心9例 (14.8%)、下痢8例 (13.1%)、無力症7例 (11.5%) 及びそう痒症7例 (11.5%) であった。</p> <p>国際共同第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-158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94例中58例 (61.7%) (日本人7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11例 (11.7%) 及びそう痒症11例 (11.7%) 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</p> <p>間質性肺疾患 (4.0%) 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</p> <p>大腸炎 (1.8%)、重度の下痢 (1.4%) 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. 副作用</p> <p><根治切除不能な悪性黒色腫></p> <p>1) 略</p> <p>2) 略</p> <p>←追記</p> <p><PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌></p> <p>←追記</p> <p>略</p> <p><再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫></p> <p>略</p> <p><がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌></p> <p>略</p> <p>←追記</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患</p> <p>間質性肺疾患 (3.2%) 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</p> <p>大腸炎 (1.6%)、重度の下痢 (1.2%) 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>

()部：改訂、——部：削除)

改訂後	改訂前
<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%) 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 (0.1%未満) 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 (1.9%)、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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>6) 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、AI-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (9.2%)、肝炎 (0.9%)、硬化性胆管炎 (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 (8.7%)、甲状腺機能亢進症 (4.9%)、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 (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、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) 副腎機能障害 略 (変更なし)</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) 腎障害 腎不全 (0.9%)、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、定期的に腎機能検査を行い、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」の項参照〕</p> <p>12) 肺炎 略 (変更なし)</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、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 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。〔「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 (0.1%) 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、硬化性胆管炎 AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、AI-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (7.5%)、肝炎 (0.6%)、硬化性胆管炎 (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 (8.1%)、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 (0.3%)、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) 副腎機能障害 略</p> <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) 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、定期的に腎機能検査を行い、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」の項参照〕</p> <p>12) 肺炎 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) 重症筋無力症 略</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>

() 部：改訂)

改訂後				改訂前			
<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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照〕</p> <p>17) 免疫性血小板減少性紫斑病 略 (変更なし)</p> <p>18) 溶血性貧血 略 (変更なし)</p> <p>19) 赤芽球癆 略 (変更なし)</p> <p>20) 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>				<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) 免疫性血小板減少性紫斑病 略</p> <p>18) 溶血性貧血 略</p> <p>19) 赤芽球癆 略</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>			
(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、好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少	発熱性好中球減少症、好酸球増加症	血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少、血小板減少、好中球減少	好酸球増加症、白血球数減少
内分泌障害		血中TSH増加、血中TSH減少		内分泌障害		血中TSH増加	血中TSH減少
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎	眼障害			眼乾燥、霧視、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内乾燥、腹痛、口内炎、上腹部痛	消化不良、腹部膨満	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
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症、悪寒、倦怠感	疼痛、胸痛	一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、悪寒、インフルエンザ様疾患、倦怠感、末梢性浮腫	疼痛、粘膜の炎症、胸痛
感染症及び寄生虫症			結膜炎、肺炎、上気道感染	感染症及び寄生虫症			肺炎、上気道感染、結膜炎
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、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖、低カリウム血症、脱水、高トリグリセリド血症、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、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
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	筋骨格痛、関節炎、筋力低下、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、筋痙縮、四肢痛	筋骨格痛、関節炎、骨痛、筋骨格硬直
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚	不眠症、嗜眠	精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい	不眠症、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、嗜眠
略 (変更なし)				略			
呼吸器、胸部及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	しゃっくり、鼻出血、胸水、鼻漏、労作性呼吸困難	呼吸器、胸部及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	労作性呼吸困難

()部：改訂、.....部：移動、——部：削除)

改訂後				改訂前			
	10%以上	1～10%未満	1%未満		10%以上	1～10%未満	1%未満
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、尋常性白斑、紅斑、湿疹	ざ瘡様皮膚炎、皮膚色素減少、そう痒性皮疹、皮膚炎、蕁麻疹、全身性そう痒症、寝汗、皮膚病変、斑状皮疹、光線過敏性反応、多汗症、乾癬、丘疹、毛髪変色	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、 <u>皮膚色素減少</u>	脱毛症、そう痒性皮疹、寝汗、蕁麻疹、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、皮膚病変、多汗症、光線過敏性反応、全身性そう痒症、乾癬、毛髪変色、丘疹、斑状皮疹
略（変更なし）				略			
<p>頻度は、悪性黒色腫患者、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、<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患者及び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）患者を対象とし、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、042、045、054、087、158及び164試験）、本剤200mgとペメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を3週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189試験）、本剤200mgとカルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）の併用療法を3週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407試験）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。</u></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、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>			

（ 部：改訂、 部：移動、 部：削除）

《【効能・効果】、【用法・用量】及び【使用上の注意】の改訂理由》

【効能・効果】、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞、【用法・用量】、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、副作用、重大な副作用、その他の副作用

「悪性黒色腫」における術後補助療法、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」における化学療法剤との併用療法及び「がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」の効能・効果の追加並びに悪性黒色腫における用法・用量の変更に伴い、記載を追加・整備しました。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、重大な副作用

海外を含む集積情報に基づき、事象の重症度や中止基準を検討した結果、新たに中止基準を追加しました。本追加に伴い、重大な副作用に参照先を追加しました。

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.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）

2018年12月
改訂連絡番号：18-24