

「効能又は効果」「用法及び用量」追加及び添付文書改訂のお知らせ

2019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「効能又は効果」及び「用法及び用量」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。

MSD 株式会社

《改訂概要》

| 改訂項目 | 改訂内容 |
|----------------------|--|
| 4. 効能又は効果 | 「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」の適応追加及び新記載要領に基づく改訂等に伴い、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 | |
| 8. 重要な基本的注意 | |
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 | |
| 11. 副作用 | |
| 16. 薬物動態 | |
| 17. 臨床成績 | |

- ・ 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報 (DSU) No.286 (2020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 (<https://www.pmda.go.jp/>) ならびに弊社ホームページ (<https://www.msdconnect.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。

《改訂内容》

| 改訂後 | 改訂前 |
|--|---|
| <p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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 ○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） ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 <p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1～5.13 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>5.14 <u>本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</u></p> <p>〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉</p> <p>5.15 <u>本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</u></p> <p>5.16 <u>本剤単独投与の延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞（マクロファージ及びリンパ球）が占める割合（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS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。</u></p> <p>5.17 <u>「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。</u></p> <p>6. 用法及び用量</p> <p>〈悪性黒色腫〉</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〉</p> <p>通常、成人には、ペムブロリズマブ（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。</p> <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</p> <p><u>アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（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></p> | <p>【効能・効果】</p> <p>悪性黒色腫</p> <p>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</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>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）</p> <p>←追記</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>略</p> <p>←追記</p> <p>【用法・用量】</p> <p><悪性黒色腫></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）></p> <p>通常、成人には、ペムブロリズマブ（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。</p> <p>←追記</p> |

（ ）部：一変承認に伴う改訂

| 改訂後 | 改訂前 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|----|----------|--|--|-------|--|--|--|----------|----------|--|--|---|-----|----|----|---|--|--|-------|---|--|--|----------|---|--|--|
| <p>7. 用法及び用量に関連する注意 (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌) 7.1 略 (変更なし) (再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌) 7.2 本剤の用法及び用量は「17. 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、選択すること。</u> (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)) 7.3 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) 7.4 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> | <p><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> 略 ←追記</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)> 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">肝機能障害</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> AST若しくはALTが基準値上限の3~5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍に増加した場合 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 </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> <ul style="list-style-type: none"> AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 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 </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> | 副作用 | 程度 | 処置 | 略 (変更なし) | | | 肝機能障害 | <ul style="list-style-type: none"> AST若しくはALTが基準値上限の3~5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍に増加した場合 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 | 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。 | <ul style="list-style-type: none"> AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 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 | 本剤を中止する。 | 略 (変更なし) | | | <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"> AST=(GOT)若しくはALT=(GPT)が基準値上限の3~5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍に増加した場合 ←追記 </td> <td> 左記の基準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左記の基準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"> AST=(GOT)若しくはALT=(GPT)が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 肝転移がある患者では、AST=(GOT)又はALT=(GPT)が治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 ←追記 </td> <td>本剤を中止する。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> </tbody> </table> | 副作用 | 程度 | 処置 | 略 | | | 肝機能障害 | <ul style="list-style-type: none"> AST=(GOT)若しくはALT=(GPT)が基準値上限の3~5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍に増加した場合 ←追記 | 左記の基準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左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。 | <ul style="list-style-type: none"> AST=(GOT)若しくはALT=(GPT)が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 肝転移がある患者では、AST=(GOT)又はALT=(GPT)が治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 ←追記 | 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"> AST若しくはALTが基準値上限の3~5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍に増加した場合 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 | 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 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 | 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"> AST=(GOT)若しくはALT=(GPT)が基準値上限の3~5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍に増加した場合 ←追記 | 左記の基準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左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> AST=(GOT)若しくはALT=(GPT)が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 肝転移がある患者では、AST=(GOT)又はALT=(GPT)が治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 ←追記 | 本剤を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 略 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

(部：一変承認に伴う改訂、 部：削除)

| 改訂後 | 改訂前 |
|--|--|
| <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1～8.2 略 (変更なし)</p> <p>8.3 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、<u>内分泌機能検査 (TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定) を定期的に行うこと。</u>また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。<u>[11.1.7-11.1.9 参照]</u></p> <p>8.4 肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、<u>肝機能検査を定期的 (特にアキシチニブとの併用投与時は頻回) に行い、患者の状態を十分に観察すること。</u>[11.1.6 参照]</p> <p>8.5 <u>1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、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。</u>[11.1.10 参照]</p> <p>8.6 <u>腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。</u>[11.1.11参照]</p> <p>8.7 <u>筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK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うこと。</u>[11.1.13 参照]</p> <p>8.8 <u>重症筋無力症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うこと。</u>[11.1.14 参照]</p> <p>8.9 <u>心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。</u>[11.1.15 参照]</p> <p>8.10 <u>ぶどう膜炎 (虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む) 等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。</u>また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。<u>[11.2 参照]</u></p> | <p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(2)略</p> <p>(3)甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、<u>定期的に甲状腺機能検査 (TSH、遊離T3、遊離T4等の測定) を行い、患者の状態を十分に観察すること。</u>また、必要に応じて<u>血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。</u>〔<u>用法・用量に関連する使用上の注意</u>〕及び〔<u>副作用</u>〕の項参照〕</p> <p>(4)AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔<u>用法・用量に関連する使用上の注意</u>〕及び〔<u>副作用</u>〕の項参照〕</p> <p>(5)ぶどう膜炎 (虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む) 等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。〔<u>副作用</u>〕の項参照〕</p> <p>(6)Infusion reactionがあらわれることがある。Infusion reactionが認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。〔<u>用法・用量に関連する使用上の注意</u>〕及び〔<u>副作用</u>〕の項参照〕</p> |

(部：一変承認に伴う改訂、部：削除、 部：新記載要領への移行に伴う改訂)

| 改訂後 | 改訂前 |
|--|--|
| <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。</p> <p>9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]</p> <p>9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。</p> <p>9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。[11.1.19 参照]</p> <p>9.4 生殖能を有する者 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。[9.5 参照]</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。[9.4 参照]</p> <p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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>9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。</p> | <p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。〕</p> <p>(2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。〔警告〕〔用法・用量に関連する使用上の注意〕〔重要な基本的注意〕及び〔副作用〕の項参照〕</p> <p>(3) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕</p> <p>(4) 結核の感染又は既往を有する患者〔結核を発症するおそれがある。〔副作用〕の項参照〕</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <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>6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p> <p>4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> |

（ ）部：新記載要領への移行に伴う改訂）

| 改訂後 | 改訂前 |
|---|---|
| <p>11. 副作用 <u>次の副作用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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 間質性肺疾患 (4.1%) <u>[1.2、8.2、9.1.2 参照]</u></p> <p>11.1.2 大腸炎 (1.9%)、小腸炎 (0.1%)、重度の下痢 (1.8%) 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 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 類天疱瘡 (0.1%未満) 水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。</p> <p>11.1.5 神経障害 末梢性ニューロパチー (1.8%)、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 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (11.1%)、肝炎 (1.0%)、硬化性胆管炎 (0.1%未満) があらわれることがある。<u>[8.4 参照]</u></p> <p>11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (11.0%)、甲状腺機能亢進症 (5.2%)、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。<u>[8.3 参照]</u></p> <p>11.1.8 下垂体機能障害 下垂体炎 (0.5%)、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。<u>[8.3 参照]</u></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。<u>[8.3 参照]</u></p> <p>11.1.10 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。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。<u>[8.5 参照]</u></p> | <p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患 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。<u>〔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</u></p> <p>2) 大腸炎、小腸炎、重度の下痢 大腸炎 (1.8%)、小腸炎 (頻度不明)、重度の下痢 (1.4%) があらわれることがあり、腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。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。<u>〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照</u></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%) 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。<u>〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照</u></p> <p>6) 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 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 (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。<u>〔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</u></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。<u>〔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</u></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。<u>〔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</u></p> <p>9) 副腎機能障害 副腎機能不全 (0.4%) 等の副腎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。<u>〔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</u></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、<u>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。</u>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。<u>〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照</u></p> |

()部：一変承認に伴う改訂、——部：削除、~~~~部：新記載要領への移行に伴う改訂)

| 改訂後 | 改訂前 |
|--|--|
| <p>11.1.11 腎障害 腎不全 (1.4%)、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。<u>[8.6 参照]</u></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。<u>[[用法・用量に関連する使用上の注意]の項参照]</u></p> |
| <p>11.1.12 膵炎 (0.3%)</p> | <p>12) 膵炎 膵炎 (0.3%) 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。</p> |
| <p>11.1.13 筋炎 (0.2%)、横紋筋融解症 (頻度不明) <u>[8.7 参照]</u></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>11.1.14 重症筋無力症 (0.1%) 重症筋無力症によるクリ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。<u>[8.8 参照]</u></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リ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>11.1.15 心筋炎 (0.1%) <u>[8.9 参照]</u></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。<u>[[用法・用量に関連する使用上の注意]の項参照]</u></p> |
| <p>11.1.16 脳炎 (0.1%未満)、髄膜炎 (0.1%)</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。<u>[[用法・用量に関連する使用上の注意]の項参照]</u></p> |
| <p>11.1.17 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病 (頻度不明)、溶血性貧血 (頻度不明)、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>17) 重篤な血液障害 免疫性血小板減少性紫斑病 (頻度不明)、溶血性貧血 (頻度不明)、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>11.1.18 血球貪食症候群 (頻度不明)</p> | <p>18) 血球貪食症候群 血球貪食症候群 (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。</p> |
| <p>11.1.19 結核 (頻度不明) <u>[9.1.4 参照]</u></p> | <p>19) 結核 結核 (頻度不明) を発症することがあるので、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。<u>[[慎重投与]の項参照]</u></p> |
| <p>11.1.20 Infusion reaction (1.4%) アナフィラキシーを含むInfusion reaction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とともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</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。<u>[[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]</u></p> |

(_____ 部：一変承認に伴う改訂、_____ 部：新記載要領への移行に伴う改訂)

| 改訂後 | | | | |
|--------------|---------|---|---|------|
| 11.2 その他の副作用 | | | | |
| | 10%以上 | 1～10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
| 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 | |
| 耳及び迷路障害 | | | 耳鳴 | |
| 内分泌障害 | | 血中TSH増加 | 血中TSH減少 | |
| 略(変更なし) | | | | |
| 胃腸障害 | 悪心、下痢 | 嘔吐、便秘、口内炎、口内乾燥、腹痛、上腹部痛、消化不良 | 口腔内痛、嚥下障害、胃炎、腹部膨満 | |
| 略(変更なし) | | | | |
| 感染症及び寄生虫症 | | | 肺炎、結膜炎、口腔カンジダ症、上気道感染 | |
| 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、高血糖 | 低リン酸血症、脱水、低カルシウム血症、高カリウム血症、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 | |
| 略(変更なし) | | | | |
| 腎及び尿路障害 | | 血中クレアチニン増加、蛋白尿 | | |
| 呼吸器、胸部及び縦隔障害 | | 呼吸困難、咳嗽、発声障害 | 鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、労作性呼吸困難、胸水、鼻漏 | |
| 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、手掌・足底発赤知覚不全症候群、尋常性白斑、紅斑、湿疹 | ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、全身性そう痒症、じん麻疹、斑状皮疹、皮膚病変、寝汗、乾癬、多汗症、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色 | |
| 血管障害 | | 高血圧 | ほてり、潮紅 | |
| 略(変更なし) | | | | |
| 注) [8.10 参照] | | | | |

| 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。 | | | | |
| | 10%以上 | 1～10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
| 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 | |
| ←追記 | | | | |
| 内分泌障害 | | 血中TSH増加、血中TSH減少 | | |
| 略 | | | | |
| 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 | |
| 略 | | | | |
| 感染症及び寄生虫症 | | | 結膜炎、肺炎、上気道感染 | |
| 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 | |
| 略 | | | | |
| 腎及び尿路障害 | | 血中クレアチニン増加 | | |
| 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 | |
| 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 | |
| 血管障害 | | | 高血圧、ほてり、潮紅 | |
| 略 | | | | |
| 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、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。 | | | | |

()部：一変承認に伴う改訂、——部：削除、~~~~部：新記載要領への移行に伴う改訂、.....部：移動)

改訂後

16. 薬物動態

略 (変更なし)

注) 本剤の承認用法及び用量は、悪性黒色腫の場合、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。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。

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の場合、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。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、ア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週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

17. 臨床成績

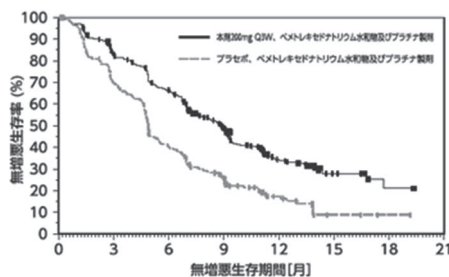
略 (変更なし)

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-189試験)

略 (変更なし)

図7 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-189試験)



| at risk数 | | | | | | | | | |
|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|--|
| 本剤200mg Q3W, ペムプロリズマブ水和物及びプラチナ製剤 | 410 | 322 | 256 | 148 | 60 | 17 | 5 | 0 | |
| プラセボ, ペムプロリズマブ水和物及びプラチナ製剤 | 206 | 141 | 80 | 40 | 16 | 3 | 1 | 0 | |

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-407試験)

略 (変更なし)

表5 有効性成績 (KEYNOTE-407試験)

| | | 本剤200mg Q3W, カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル ^{注4)} (278例) | プラセボ, カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル ^{注5)} (281例) |
|-------------------|------------------------------|--|---|
| OS [†] | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 15.9 (13.2, NE) | 11.3 (9.5, 14.8) |
| | ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 0.64 (0.49, 0.85) | — |
| | P値 [§] | 0.0008 | — |
| PFS ^{††} | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 6.4 (6.2, 8.3) | 4.8 (4.2, 5.7) |
| | ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 0.56 (0.45, 0.70) | — |
| | P値 [§] | <0.0001 | — |

略 (変更なし)

改訂前

【薬物動態】

略

注) 本剤の承認用法—用量は、悪性黒色腫の場合、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。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。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) の場合、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。

←追記

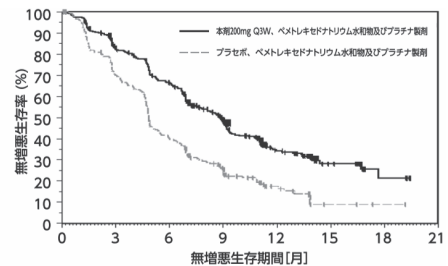
【臨床成績】

略

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

5. 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-189試験)

略



| at risk数 | | | | | | | | | |
|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|--|
| 本剤200mg Q3W, ペムプロリズマブ水和物及びプラチナ製剤 | 410 | 322 | 256 | 149 | 60 | 17 | 5 | 0 | |
| プラセボ, ペムプロリズマブ水和物及びプラチナ製剤 | 206 | 141 | 80 | 40 | 16 | 3 | 1 | 0 | |

図10 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-189試験)

6. 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-407試験)

略

表7 有効性成績 (KEYNOTE-407試験)

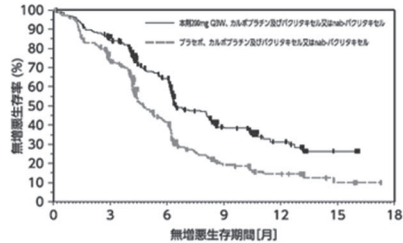
| | | 本剤200mg Q3W, カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル ^{注5)} (278例) | プラセボ, カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル ^{注6)} (281例) |
|-------------------|------------------------------|--|---|
| OS [†] | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 15.9 (13.2, NE) | 11.3 (9.5, 14.8) |
| | ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 0.64 (0.49, 0.85) | — |
| | P値 [§] | 0.0008 | — |
| PFS ^{††} | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 6.4 (6.2, 8.3) | 4.8 (4.3, 5.7) |
| | ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 0.56 (0.45, 0.70) | — |
| | P値 [§] | <0.0001 | — |

略

(_____ 部：一変承認に伴う改訂、 _____ 部：記載整備)

改訂後

図9 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-407試験)



| at risk数 | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 |
|---|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| 本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル | 278 | 223 | 142 | 57 | 23 | 5 | 0 |
| プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル | 281 | 190 | 90 | 26 | 12 | 4 | 0 |

17.1.7~17.1.13 略 (変更なし)

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-426試験)

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861例 (日本人94例を含む) を対象に、本剤200mg3週間間隔投与とアキシチニブ開始用量として5mg1日2回投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブ50mg1日1回4週間投与後2週間休業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本剤とアキシチニブの併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) とされ、本剤とアキシチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較してOS及びPFSを有意に延長した (表14、図15及び図16)。

安全性解析対象例429例中413例 (96.3%) (日本人44例中44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。

表14 有効性成績 (KEYNOTE-426試験)

| | | 本剤200mg Q3W、 アキシチニブ ^{注15)} | スニチニブ ^{注16)} |
|------|----------------------|--|-----------------------|
| | | (432例) | (429例) |
| OS† | 中央値 [月] (95%信頼区間) | NE (NE, NE) | NE (NE, NE) |
| | ハザード比‡ (95%信頼区間) | 0.53 (0.38, 0.74) | — |
| | P値§ | 0.00005 | — |
| PFS† | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 15.1 (12.6, 17.7) | 11.0 (8.7, 12.5) |
| | ハザード比‡ (95%信頼区間) | 0.69 (0.56, 0.84) | — |
| | P値§ | 0.00012 | — |

†：中間解析時のデータ：2018年8月24日カットオフ

‡：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

||：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

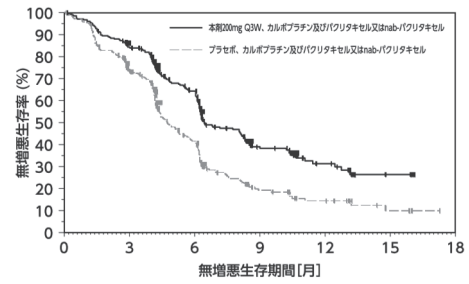
注15) 本剤200mgをQ3W、アキシチニブ開始用量として5mg (経口) をbidで投与した。

注16) スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休業した。

Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1日2回、qd：1日1回

改訂前

図12 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-407試験)



| at risk数 | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 |
|---|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| 本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル | 278 | 223 | 142 | 57 | 23 | 5 | 0 |
| プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル | 281 | 190 | 90 | 26 | 12 | 4 | 0 |

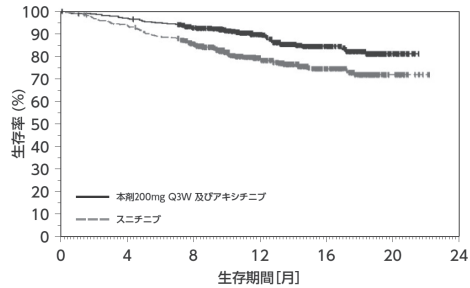
図12 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-407試験)

略

←追記

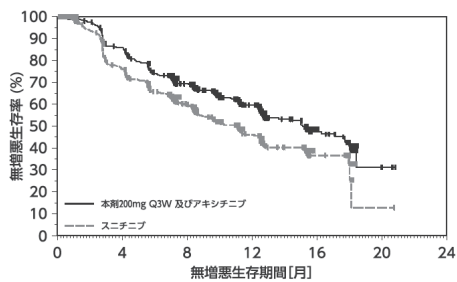
() 部：一変承認に伴う改訂)

図15 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-426試験)



| at risk数 | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| 本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ | 432 | 417 | 378 | 256 | 136 | 18 | 0 |
| スニチニブ | 429 | 401 | 341 | 211 | 110 | 20 | 0 |

図16 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-426試験)



| at risk数 | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| 本剤200mg Q3W 及びアキシチニブ | 432 | 357 | 251 | 140 | 42 | 3 | 0 |
| スニチニブ | 429 | 302 | 193 | 89 | 29 | 1 | 0 |

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17.1.15 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-048試験)

化学療法歴のない、再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌^{注17)}患者882例(日本人67例を含む)を対象に、本剤200mg3週間間隔投与、プラチナ製剤及び5-FU併用療法、又は本剤200mg3週間間隔投与単独療法の有効性及び安全性が、セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法を対照として検討された。プラチナ製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)は担当医師が選択し、プラチナ製剤及び5-FUの投与は最大6コースまでとした。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とプラチナ製剤及び5-FUの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とされ、本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して、OSを有意に延長した(表15及び図17)。また、本剤の単独療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して、OSは非劣性を示した(表16及び図18)。

本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法において、安全性解析対象例276例中263例(95.3%)(日本人25例中25例を含む)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は、貧血133例(48.2%)、悪心124例(44.9%)、好中球減少症91例(33.0%)、疲労84例(30.4%)、粘膜の炎症77例(27.9%)、血小板減少症75例(27.2%)、嘔吐75例(27.2%)、口内炎67例(24.3%)及び食欲減退62例(22.5%)であった。本剤単独療法において、安全性解析対象例300例中175例(58.3%)(日本人23例中17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43例(14.3%)及び甲状腺機能低下症39例(13.0%)であった。

←追記

←追記

()部：一変承認に伴う改訂

改訂後

改訂前

表15 本剤併用療法の有効性成績 (KEYNOTE-048試験)

| | | 本剤200mg Q3W、 プラチナ製剤及び5-FU [†] (注18) | セツキシマブ、プラチ ナ製剤及び5-FU [†] (注19) |
|-----------------|---------------------------------|---|--|
| | | (281例) | (278例) |
| OS [†] | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 13.0 (10.9, 14.7) | 10.7 (9.3, 11.7) |
| | ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 0.77 (0.63, 0.93) | — |
| | P値 [§] | 0.00335 | — |
| | | | |

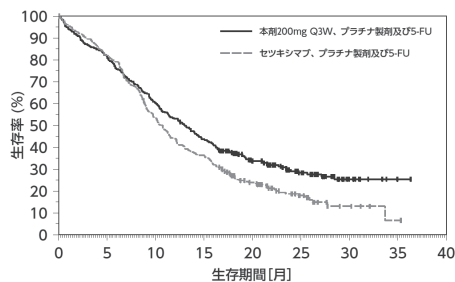
†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ

‡：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較

§：層別ログランク検定

Q3W：3週間間隔投与

図17 本剤併用療法のOSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-048試験)



at risk数

| | 本剤200mg Q3W、 プラチナ製剤及び5-FU | セツキシマブ、 プラチナ製剤及び5-FU |
|-----|------------------------------|-------------------------|
| 281 | 227 | 169 |
| 122 | 75 | 40 |
| 10 | 1 | 0 |
| 0 | 0 | 0 |

表16 本剤単独療法の有効性成績 (KEYNOTE-048試験)

| | | 本剤200mg Q3W (301例) | セツキシマブ、プラチ ナ製剤及び5-FU [†] (注19) |
|-----------------|---------------------------------|-----------------------|--|
| | | (301例) | (300例) |
| OS [†] | 中央値 [月] (95%信頼区間) | 11.6 (10.5, 13.6) | 10.7 (9.3, 11.7) |
| | ハザード比 [‡] (95%信頼区間) | 0.85 (0.71, 1.03) | — |
| | P値 [§] | 0.00014 | — |
| | | | |

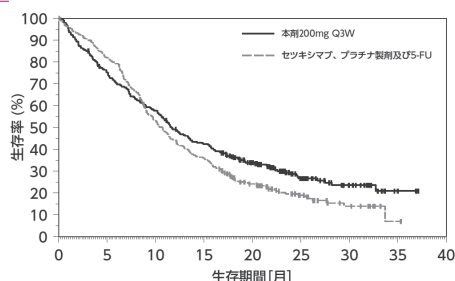
†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ

‡：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較

§：層別ログランク検定 (非劣性P値)

Q3W：3週間間隔投与

図18 本剤単独療法のOSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-048試験)



at risk数

| | 本剤200mg Q3W | セツキシマブ、 プラチナ製剤及び5-FU |
|-----|-------------|-------------------------|
| 301 | 225 | 172 |
| 125 | 81 | 37 |
| 18 | 2 | 0 |
| 0 | 0 | 0 |

腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞 (マクロファージ及びリンパ球) が占める割合 (CPS) に関する部分集団に基づき、CPS別に解析を行った。

() 部：一変承認に伴う改訂

←追記

| 改訂後 | | | | | 改訂前 |
|---|---|-----|----------------------|------------------------|-----|
| 表17 本剤単独療法のOS [†] の有効性成績 (KEYNOTE-048試験、PD-L1発現状況別) | | | | | ←追記 |
| PD-L1 発現 | 投与群 | 例数 | 中央値 [月] (95%信頼区間) | ハザード比 (95%信頼区間) | |
| CPS<1 | 本剤200mg Q3W | 44 | 7.9 (4.7, 13.6) | 1.37 (0.86, 2.20) ‡ | |
| | セツキシマブ、 プラチナ製剤 及び5-FU ^{§19)} | 45 | 11.3 (9.1, 15.9) | | |
| 1 ≤ CPS<20 | 本剤200mg Q3W | 124 | 10.8 (9.0, 12.6) | 0.90 (0.68, 1.18) ‡ | |
| | セツキシマブ、 プラチナ製剤 及び5-FU ^{§19)} | 133 | 10.1 (8.7, 12.1) | | |
| CPS ≥ 20 | 本剤200mg Q3W | 133 | 14.9 (11.6, 21.5) | 0.61 (0.45, 0.83) § | |
| | セツキシマブ、 プラチナ製剤 及び5-FU ^{§19)} | 122 | 10.7 (8.8, 12.8) | | |
| †：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ ‡：非層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較（探索的な解析） §：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較 Q3W：3週間間隔投与 注17) 頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。 注18) 本剤200mg、シスプラチン100mg/m ² 又はカルボプラチンAUC 5 (mg/mL/min) 及び5-FU 1000mg/m ² /day (4日間持続点滴投与)の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mgを3週間間隔で投与した。 注19) セツキシマブ (初回400mg/m ² 、2回目以降250mg/m ²)、シスプラチン100mg/m ² 又はカルボプラチンAUC 5 (mg/mL/min) 及び5-FU 1000mg/m ² /day (4日間持続点滴投与)の順に3週間間隔 (セツキシマブのみ1週間間隔) で6コース投与後、セツキシマブ250mg/m ² を1週間間隔で投与した。 | | | | | |

() 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、8. 重要な基本的注意、9. 特定の背景を有する患者に関する注意、11. 副作用、16. 薬物動態、17. 臨床成績「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌」の適応追加及び新記載要領に基づく改訂等に伴い、記載を追加・整備しました。

なお、適応追加に伴い、その他の副作用に追記された事象がありますのでご注意ください。

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/>

2019年12月
改訂連絡番号：19-24