

## 「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

2021年8-9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<sup>注)</sup>

### キイトルダ<sup>®</sup> 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	「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌」及び「PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌」の適応追加に伴い、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.302 (2021年9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.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。

## 《改訂内容》

改訂後	改訂前
<p>4. 効能又は効果 略（変更なし） <u>○治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌</u> <u>○PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌</u></p>	<p>4. 効能又は効果 略 ←追記</p>
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.9 略（変更なし）</p> <p style="text-align: right;">削除→</p> <p>5.10～5.19 略（変更なし、番号繰り上げ） <u>〈治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉</u> 5.20 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、MSI-High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用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</a></p> <p>5.21 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>〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉</u></p> <p>5.22 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>5.23 PD-L1発現率（CPS）について、「17.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用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</a></p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.9 略 〈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）〉 <del>5.10 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。</del> 5.11～5.20 略 ←追記</p>

（ \_\_\_\_\_ 部：一変承認に伴う改訂、——部：削除）

改訂後	改訂前
<p>6. 用法及び用量</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、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌、<u>治療切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌</u>〉</p> <p>略（変更なし）</p> <p>〈<u>PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌</u>〉</p> <p><u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、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週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</u></p>	<p>6. 用法及び用量</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）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉</p> <p>略</p> <p>←追記</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1～7.2 略（変更なし）</p> <p>〈<u>PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌</u>〉</p> <p>7.3 <u>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。</u></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）、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌、<u>治療切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌</u>〉</p> <p>7.4～7.5 略（変更なし、番号繰り下げ）</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1～7.2 略</p> <p>←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）、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉</p> <p>←追記</p> <p>7.3～7.4 略</p>

（ ）部：一変承認に伴う改訂）

改訂後	改訂前
<p>11. 副作用 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（<u>4.0%</u>） 後略（変更なし）</p> <p>11.1.2 大腸炎（<u>1.9%</u>）、小腸炎（0.1%）、重度の下痢（1.8%） 後略（変更なし）</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（<u>2.1%</u>）、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。</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、<math>\gamma</math>-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（<u>11.9%</u>）、肝炎（<u>1.1%</u>）、硬化性胆管炎（0.1%未満）があらわれることがある。</p> <p>11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（<u>11.2%</u>）、甲状腺機能亢進症（<u>5.1%</u>）、甲状腺炎（<u>1.1%</u>）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。</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（<u>0.6%</u>）等の副腎機能障害があらわれることがある。</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）（<u>0.2%</u>）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。</p> <p>11.1.11～11.1.18 略（変更なし）</p> <p>11.1.19 結核（<u>0.1%</u>未満） 後略（変更なし）</p> <p>11.1.20 Infusion reaction（<u>1.5%</u>） 後略（変更なし）</p>	<p>11. 副作用 略</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 間質性肺疾患（<u>4.1%</u>） 後略</p> <p>11.1.2 大腸炎（<u>1.8%</u>）、小腸炎（0.1%）、重度の下痢（1.8%） 後略</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（<u>1.8%</u>）、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。</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、<math>\gamma</math>-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（<u>11.1%</u>）、肝炎（<u>1.0%</u>）、硬化性胆管炎（0.1%未満）があらわれることがある。</p> <p>11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（<u>11.0%</u>）、甲状腺機能亢進症（<u>5.2%</u>）、甲状腺炎（<u>1.0%</u>）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.8 略</p> <p>11.1.9 副腎機能障害 副腎機能不全（<u>0.5%</u>）等の副腎機能障害があらわれることがある。</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）（<u>0.3%</u>）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。</p> <p>11.1.11～11.1.18 略</p> <p>11.1.19 結核（<u>頻度不明</u>） 後略</p> <p>11.1.20 Infusion reaction（<u>1.4%</u>） 後略</p>

（          部：一変承認に伴う改訂）

改訂後					改訂前				
11.2 その他の副作用					11.2 その他の副作用				
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明		10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
略 (変更なし)					略				
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、胃炎、嚥下障害、 <u>鼓腸</u> 、腹部膨満		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)					略				
感染症及び寄生虫症		<u>肺炎</u>	結膜炎、口腔カンジダ症、上気道感染		感染症及び寄生虫症			<u>肺炎</u> 、 <u>結膜炎</u> 、 <u>口腔カンジダ症</u> 、 <u>上気道感染</u>	
略 (変更なし)					略				
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、 <u>筋痙縮</u>	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、四肢痛、背部痛	<u>筋痙縮</u> 、筋骨格痛、関節炎、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直	
略 (変更なし)					略				
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、 <u>ざ瘡</u> 様皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚炎、皮膚色素減少、じん麻疹、寝汗、乾癬、斑状皮疹、皮膚病変、多汗症、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色		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、 <u>湿疹</u>	<u>ざ瘡</u> 様皮膚炎、皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、 <del>全身性</del> <u>そう痒症</u> 、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	<u>低血圧</u> 、ほてり、潮紅		血管障害		高血圧	ほてり、潮紅	
その他		体重減少	体重増加、 <u>血中LDH増加</u> 、サルコイドーシス		その他		体重減少	体重増加、サルコイドーシス	

(      部：一変承認に伴う改訂、部：削除、      部：移動)

## 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

17.1.1~17.1.16 略 (変更なし)

〈治療切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌〉

## 17.1.17 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-177試験)

化学療法歴のない(術後補助療法を除く)治療切除不能な進行・再発のミスマッチ修復 (MMR) 欠損又はMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者307例 (日本人22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、担当医師の選択する化学療法 [5-FU・ホリナート・オキサリプラチン療法 (mFOLFOX6)、mFOLFOX6とペバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法、5-FU・ホリナート・イリノテカン療法 (FOLFIRI)、又はFOLFIRIとペバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法] 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の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) とされ、本剤は化学療法と比較してPFSを有意に延長した (表19及び図20)<sup>9)</sup>。安全性解析対象例153例中122例 (79.7%) (日本人12例中10例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、下痢38例 (24.8%)、疲労32例 (20.9%)、そう痒症21例 (13.7%)、悪心19例 (12.4%)、AST増加17例 (11.1%)、発疹17例 (11.1%)、関節痛16例 (10.5%) 及び甲状腺機能低下症16例 (10.5%) であった。

表19 有効性成績 (KEYNOTE-177試験)

		本剤200mg Q3W (153例)	化学療法 <sup>注16)</sup> (154例)
PFS <sup>†</sup>	中央値 [月] (95%信頼区間)	16.5 (5.4, 32.4)	8.2 (6.1, 10.2)
	ハザード比 <sup>‡</sup> (95%信頼区間)	0.60 (0.45, 0.80)	—
	P値 <sup>§</sup>	0.0002	—

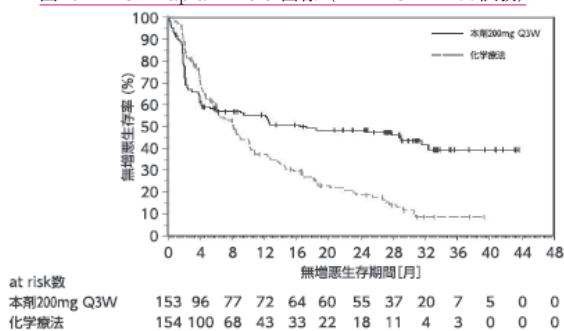
†: RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定

‡: Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較

§: ログランク検定

Q3W: 3週間間隔投与

図20 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-177試験)



( ) 部: 一変承認に伴う改訂)

## 17. 臨床成績

## 17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1~17.1.16 略

←追記

改訂後	改訂前
<p>注16) 化学療法の各レジメンは以下のとおり投与した。</p> <p>mFOLFOX6： オキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>、ホリナート400mg/m<sup>2</sup>又はレボホリナート200mg/m<sup>2</sup>、5-FU 400mg/m<sup>2</sup> (急速静注)、5-FU 2400mg/m<sup>2</sup> (46～48時間持続静注)を2週間間隔で投与した。</p> <p>FOLFIRI： イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m<sup>2</sup>、ホリナート400mg/m<sup>2</sup>又はレボホリナート200mg/m<sup>2</sup>、5-FU 400mg/m<sup>2</sup> (急速静注)、5-FU 2400mg/m<sup>2</sup> (46～48時間持続静注)を2週間間隔で投与した。</p> <p>ペバシズマブ： 5mg/kgを2週間間隔で投与した。</p> <p>セツキシマブ： 初回は400mg/m<sup>2</sup>、2回目以降は250mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で投与した。</p> <p>〈PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉</p> <p>17.1.18 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-355試験)</p> <p>転移・再発乳癌に対する全身性の前治療歴のない転移・再発又は局所進行性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌患者847例 (日本人87例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与+化学療法 (ゲムシタピン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル)の併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ+化学療法 (ゲムシタピン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセル)の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、ゲムシタピン及びカルボプラチン、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択した。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の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) とされ、本剤+化学療法の併用療法はプラセボ+化学療法の併用療法と比較して、PD-L1陽性 (CPS<sup>注17)</sup> ≥10)の患者323例 (日本人28例を含む)においてPFSを有意に延長した (表20及び図21)<sup>10)</sup>。</p> <p>PD-L1陽性 (CPS≥10)の患者における安全性解析対象例219例中212例 (96.8%) (日本人19例中19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107例 (48.9%)、悪心90例 (41.1%)、好中球減少症87例 (39.7%)、脱毛症76例 (34.7%)、疲労64例 (29.2%)、好中球数減少52例 (23.7%)、下痢48例 (21.9%)、ALT増加47例 (21.5%)及び嘔吐44例 (20.1%)であった。</p> <p>注17) PD-L1を発現した細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球)を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値</p>	<p>←追記</p> <p>←追記</p>

( )部：一変承認に伴う改訂)

## 改訂後

## 改訂前

表20 有効性成績 (KEYNOTE-355試験)  
[PD-L1陽性 (CPS $\geq$ 10) の患者]

		本剤200mg Q3W + 化学療法 <sup>注18)</sup> (220例)	プラセボ + 化学療法 <sup>注19)</sup> (103例)
PFS <sup>†</sup>	中央値 [月] (95%信頼区間)	9.7 (7.6, 11.3)	5.6 (5.3, 7.5)
	ハザード比 <sup>‡</sup> (95%信頼区間)	0.65 (0.49, 0.86)	—
	P値 <sup>§</sup>	0.0012	

†: RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定

‡: 層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ+化学療法との比較

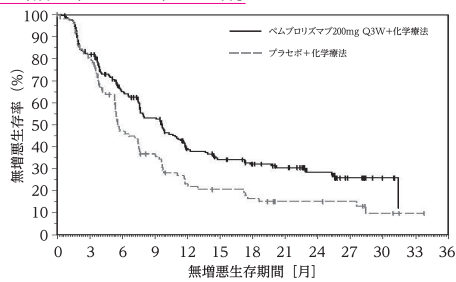
§: 層別ログランク検定

Q3W: 3週間間隔投与

注18) 本剤200mg Q3W (各コースの1日目に投与) と以下の化学療法 (担当医師が患者ごとに選択) を併用した [ゲムシタピン1000mg/m<sup>2</sup>及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量 (1コース21日間、各コースの1、8日目に投与)、パクリタキセル90mg/m<sup>2</sup> (1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与) 又はnab-パクリタキセル100mg/m<sup>2</sup> (1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与)]。

注19) プラセボQ3W (各コースの1日目に投与) と以下の化学療法 (担当医師が患者ごとに選択) を併用した [ゲムシタピン1000mg/m<sup>2</sup>及びカルボプラチンAUC 2mg・min/mL相当量 (1コース21日間、各コースの1、8日目に投与)、パクリタキセル90mg/m<sup>2</sup> (1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与) 又はnab-パクリタキセル100mg/m<sup>2</sup> (1コース28日間、各コースの1、8、15日目に投与)]。

図21 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-355試験)  
[PD-L1陽性 (CPS $\geq$ 10) の患者]



at risk数

ペムブロリズマブ200mg Q3W + 化学療法	220	173	122	96	63	52	44	37	25	12	5	0	0
プラセボ + 化学療法	103	80	41	30	18	15	12	8	8	7	3	1	0

←追記

( ) 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、  
11. 副作用、17. 臨床成績、23. 主要文献

「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌」及び「PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌」の適応追加に伴い、記載を追加・整備しました。なお、前項の《改訂内容》では、5.効能又は効果に関連する注意、7.用法及び用量に関連する注意及び17.臨床成績では、本適応追加に基づく主な変更箇所のみを記載し、23.主要文献については記載を省略しています。

**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/>

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）

2021年8月  
改訂連絡番号：21-15