

「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11-12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最新の電子化された添付文書（以下、電子添文）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	「根治切除不能な進行・再発の食道癌」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.305（2022年1月）に掲載されます。
- ・ 改訂後の電子添文全文は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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。
- ・ 添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」を用いて、以下のGS1バーコードを読み取ることで、PMDAホームページ上の最新の電子添文等をご覧いただけます。

キイトルーダ点滴静注 (MSD)



《改訂内容》

改訂後	改訂前
<p>4. 効能又は効果 略（変更なし） ○<u>根治切除不能な進行・再発の食道癌</u></p> <p>略（変更なし）</p>	<p>4. 効能又は効果 略 ○<u>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></p> <p>略</p>
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.16 略（変更なし） <u>〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉</u></p> <p style="text-align: right;">削除→ 移動→</p> <p>5.17 <u>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に対して、本剤を単独で投与する場合には、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：</u> https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html [17.1.17 参照]</p> <p>5.18 <u>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。</u></p> <p>5.19～5.22 略（変更なし、番号繰り上げ）</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.16 略 <u>〈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></p> <p>5.17 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。</p> <p>5.18 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。</p> <p>5.19 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： https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html [17.1.16 参照]</p> <p>5.20～5.23 略</p>
<p>6. 用法及び用量 略（変更なし） 〈<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）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌</u>〉</p> <p>略（変更なし） 〈<u>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u>〉 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>根治切除不能な進行・再発の食道癌</u>〉 フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、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>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に対しては、本剤を単独投与することもできる。</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〉 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。</p>	<p>6. 用法及び用量 略 〈<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）、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、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌</u>〉 略 〈<u>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u>〉 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週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</p> <p>←追記</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〉 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。</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.1～7.3 略（変更なし） 〈<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）、治癒切除不能な進行・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）</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.1～7.3 略 〈<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）、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、治癒切除不能な進行・再発のMSI-Highを有する結腸・直腸癌</u>〉</p> <p>7.4～7.5 略</p>

()部：一変承認に伴う改訂、——部：削除、.....部：移動

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>4.1%</u>） 後略（変更なし）</p> <p>11.1.2 大腸炎（1.9%）、小腸炎（0.1%）、重度の下痢（<u>1.9%</u>） 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>2.5%</u>）、ギラン・バレー症候群（<u>0.1%未満</u>）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、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（<u>12.0%</u>）、肝炎（1.1%）、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（11.2%）、甲状腺機能亢進症（5.1%）、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>11.1.8～11.1.10 略（変更なし）</p> <p>11.1.11 腎障害 腎不全（<u>1.6%</u>）、尿細管間質性腎炎（0.2%）、糸球体腎炎（0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.12～11.1.15 略（変更なし）</p> <p>11.1.16 脳炎（0.1%未満）、髄膜炎（<u>0.2%</u>）</p> <p>11.1.17～11.1.20 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>4.0%</u>） 後略</p> <p>11.1.2 大腸炎（1.9%）、小腸炎（0.1%）、重度の下痢（<u>1.8%</u>） 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>2.1%</u>）、ギラン・バレー症候群（<u>0.1%</u>）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、γ-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（1.1%）、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（11.2%）、甲状腺機能亢進症（5.1%）、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>11.1.8～11.1.10 略</p> <p>11.1.11 腎障害 腎不全（<u>1.4%</u>）、尿細管間質性腎炎（0.2%）、糸球体腎炎（0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.12～11.1.15 略</p> <p>11.1.16 脳炎（0.1%未満）、髄膜炎（<u>0.1%</u>）</p> <p>11.1.17～11.1.20 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
血液及びリンパ系障害	貧血、 <u>好中球減少</u>	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	<u>好中球減少</u> 、 <u>血小板減少</u> 、 <u>白血球減少</u> 、 <u>リンパ球減少</u> 、 <u>発熱性好中球減少症</u>	好酸球増加症	
耳及び迷路障害		<u>耳鳴</u>			耳及び迷路障害			<u>耳鳴</u>	
内分泌障害		<u>血中TSH増加</u> 、 <u>血中TSH減少</u>			内分泌障害		<u>血中TSH増加</u>	<u>血中TSH減少</u>	
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、消化不良、上腹部痛	口腔内痛、嚥下障害、胃炎、腹部膨満、鼓腸、 <u>口腔内潰瘍形成</u>		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、鼓腸、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、粘膜の炎症、倦怠感、末梢性浮腫、悪寒、インフルエンザ様疾患	<u>胸痛</u> 、 <u>浮腫</u> 、 <u>疼痛</u>		一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、粘膜の炎症、末梢性浮腫、倦怠感、悪寒、インフルエンザ様疾患	胸痛、疼痛	
略（変更なし）					略				
代謝及び栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症、 <u>脱水</u> 、 <u>高血糖</u> 、 <u>低リン酸血症</u>	低カルシウム血症、高カリウム血症、高尿酸血症、高トリグリセリド血症、血中コレステロール増加		代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、 <u>高血糖</u>	<u>低リン酸血症</u> 、 <u>脱水</u> 、 <u>低カルシウム血症</u> 、 <u>高カリウム血症</u> 、 <u>高トリグリセリド血症</u> 、 <u>高尿酸血症</u> 、 <u>血中コレステロール増加</u>	
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> 、 <u>筋骨格痛</u> 、 <u>関節炎</u> 、 <u>筋力低下</u> 、 <u>骨痛</u> 、 <u>筋骨格硬直</u>		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	
精神・神経障害		味覚異常、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、錯感覚、 <u>不眠症</u>	<u>嗜眠</u> 、 <u>感覚鈍麻</u>		精神・神経障害		味覚異常、頭痛、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚	<u>不眠症</u> 、 <u>嗜眠</u>	
略（変更なし）					略				
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、 <u>発声障害</u> 、 <u>しゃっくり</u> 、 <u>鼻出血</u>	口腔咽頭痛、胸水、鼻漏、 <u>労作性呼吸困難</u>		呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、 <u>発声障害</u>	<u>鼻出血</u> 、 <u>しゃっくり</u> 、 <u>口腔咽頭痛</u> 、 <u>胸水</u> 、 <u>鼻漏</u> 、 <u>労作性呼吸困難</u>	
略（変更なし）					略				

(_____ 部：一変承認に伴う改訂、 _____ 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

17.1.1~17.1.15 略 (変更なし)

《根治切除不能な進行・再発の食道癌》

17.1.16 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-590試験)

化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌並びに食道胃接合部 (Siewert分類type 1) の腺癌患者749例 (日本人141例を含む) を対象に、本剤200mg3週間間隔投与、5-FU及びシスプラチン併用療法の有効性及び安全性が、プラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法を対照として二重盲検試験で検討された。シスプラチンの投与は最大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5-FU及びシスプラチン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、5-FU及びシスプラチン併用療法はプラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した (表18、図19及び図20) ⁹⁾。

安全性解析対象例370例中364例 (98.4%) (日本人74例中73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233例 (63.0%)、食欲減退145例 (39.2%)、貧血143例 (38.6%)、疲労135例 (36.5%)、好中球数減少135例 (36.5%)、嘔吐110例 (29.7%)、下痢97例 (26.2%)、好中球減少症96例 (25.9%)、口内炎96例 (25.9%) 及び白血球数減少89例 (24.1%) であった。

表18 有効性成績 (KEYNOTE-590試験)

		本剤200mg Q3W、 5-FU及びシスプラチン ^{注15)} (373例)	プラセボ、5-FU及び シスプラチン ^{注16)} (376例)
OS [†]	中央値 [月] (95%信頼区間)	12.4 (10.5, 14.0)	9.8 (8.8, 10.8)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間) P値 [§]	0.73 (0.62, 0.86) <0.0001	—
PFS	中央値 [月] (95%信頼区間)	6.3 (6.2, 6.9)	5.8 (5.0, 6.0)
	ハザード比 [‡] (95%信頼区間) P値 [§]	0.65 (0.55, 0.76) <0.0001	—

†：中間解析時のデータ：2020年7月2日カットオフ

‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、5-FU及びシスプラチン併用療法との比較

§：層別ログランク検定

||：治験担当医師による評価

Q3W：3週間間隔投与

注15) 本剤200mg、シスプラチン80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day (5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及び5-FU 800mg/m²/day (5日間持続点滴投与) を3週間間隔で投与した。

注16) プラセボ、シスプラチン80mg/m²及び5-FU 800mg/m²/day (5日間持続点滴投与) の順に3週間間隔で6コース投与後、プラセボ及び5-FU 800mg/m²/day (5日間持続点滴投与) を3週間間隔で投与した。

() 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

17.1.1~17.1.15 略

←追記

改訂後	改訂前																																																						
<p>図19 OSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-590試験)</p> <p>at risk数</p> <table border="1"> <tr> <td>本剤200mg Q3W, 5-FU及びシスプラチン</td> <td>373</td> <td>348</td> <td>295</td> <td>235</td> <td>187</td> <td>151</td> <td>118</td> <td>68</td> <td>36</td> <td>17</td> <td>7</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>プラセボ, 5-FU及びシスプラチン</td> <td>376</td> <td>338</td> <td>274</td> <td>200</td> <td>147</td> <td>108</td> <td>82</td> <td>51</td> <td>28</td> <td>15</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </table> <p>図20 PFSのKaplan-Meier曲線 (KEYNOTE-590試験)</p> <p>at risk数</p> <table border="1"> <tr> <td>本剤200mg Q3W, 5-FU及びシスプラチン</td> <td>373</td> <td>289</td> <td>210</td> <td>96</td> <td>79</td> <td>55</td> <td>45</td> <td>25</td> <td>17</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>プラセボ, 5-FU及びシスプラチン</td> <td>376</td> <td>278</td> <td>172</td> <td>62</td> <td>36</td> <td>22</td> <td>14</td> <td>6</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">削除→</p> <p>17.1.17~17.1.19 略 (変更なし、番号繰り下げ)</p>	本剤200mg Q3W, 5-FU及びシスプラチン	373	348	295	235	187	151	118	68	36	17	7	2	0	プラセボ, 5-FU及びシスプラチン	376	338	274	200	147	108	82	51	28	15	4	1	0	本剤200mg Q3W, 5-FU及びシスプラチン	373	289	210	96	79	55	45	25	17	4	2	0	プラセボ, 5-FU及びシスプラチン	376	278	172	62	36	22	14	6	2	1	0	0	<p>←追記</p> <p>〈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〉 17.1.16~17.1.18 略</p>
本剤200mg Q3W, 5-FU及びシスプラチン	373	348	295	235	187	151	118	68	36	17	7	2	0																																										
プラセボ, 5-FU及びシスプラチン	376	338	274	200	147	108	82	51	28	15	4	1	0																																										
本剤200mg Q3W, 5-FU及びシスプラチン	373	289	210	96	79	55	45	25	17	4	2	0																																											
プラセボ, 5-FU及びシスプラチン	376	278	172	62	36	22	14	6	2	1	0	0																																											

(部：一変承認に伴う改訂、 部：削除)

《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

「根治切除不能な進行・再発の食道癌」の適応追加に伴い、記載を追加・整備しました。なお、前項《改訂内容》の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.主要文献では記載を省略しています。

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/>

2021年11月
改訂連絡番号：21-19