

2017年1月13日

医療関係者各位

キイトルーダ[®]適正使用委員会
MSD 株式会社／大鵬薬品工業株式会社

キイトルーダ[®]点滴静注 20 mg・100 mg 適正使用のお願い

2016年12月19日に抗悪性腫瘍剤「キイトルーダ[®]点滴静注 20 mg・100 mg」（一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え））は「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果が追加承認され、以下の承認条件が付されました。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

本効能・効果において、化学療法未治療患者における適応は、抗 PD-1 抗体薬では初めての承認となります。医療関係者各位に於かれましては、患者の安全性確保の観点より、以下の点にご留意いただき、適正使用へのご協力をお願い申し上げます。

<適正使用の留意点>

1. 適切な患者選択

添付文書及び適正使用ガイドを参照し、慎重に患者を選択したうえで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与してください。

区分	患者	理由
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため。
	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人	妊婦への使用経験はなく安全性は確立していないため。
慎重投与	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ため。
	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ため。
特定患者への注意	PS2 以上の患者。特に、全身状態不良と考えられる <u>PS3 以上の患者では投与を控えてください。</u>	治験時は患者登録基準が ECOG Performance Status (PS) 0-1 であったため、PS2 以上の患者に対する有効性、安全性は検討されておりません。

2. 効能・効果に関する注意点

- ・ 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ため、治療法として選択しないでください。
- ・ 腫瘍細胞のうち PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合（tumor proportion score: TPS）について、化学療法未治療患者では TPS \geq 50%、化学療法既治療患者では TPS \geq 1%が投与対象となります。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、上記 PD-L1 の発現が確認された患者に投与してください。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いてください。
- ・ EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者でそれぞれの分子標的薬未治療患者は本剤の投与対象となりません（当該患者における本剤の有効性及び安全性は確立していません）。

3. 用法・用量に関する注意点

- ・ 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ため、併用しないでください。
- ・ 既承認の「根治切除不能な悪性黒色腫」と用量が異なりますので、ご注意ください。

<PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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 **200 mg** を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

4. 特に注意すべき副作用

添付文書に記載している重大な副作用は、間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、類天疱瘡、神経障害、肝機能障害、肝炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、腎障害、膵炎、筋炎、横紋筋融解症、重症筋無力症、脳炎、髄膜炎、Infusion reaction です。副作用発現時には、添付文書及び適正使用ガイドを参照し、症状ごとに対処してください。必要に応じて専門医と連携し、適切な処置を行ってください。特に劇症 1 型糖尿病は、1 週間前後以内にケトアシドーシスに陥るなど、適切な処置をしなければ死亡に至るリスクが想定されます。早期発見や適切な治療を速やかに行うため、糖尿病専門医との緊密な連携をお願い致します（薬生安発 1024 第 1 号,第 2 号,第 3 号）。

投与前に治療法、本剤の効果並びに起こり得る副作用及びその対策を患者やその家族に対して十分に説明してください。また、異常が発現した場合は、直ちに医療機関又は主治医に連絡するよう、十分説明を行ってください。

また、本剤の類薬である抗 PD-1 抗体薬の前治療歴がある非小細胞肺癌患者に対して、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）を投与した際に、重篤な間質性肺疾患を発現した症例が複数報告されています（薬生安発 0722 第 3 号,第 4 号）。本剤で間質性肺疾患が発現した場合には完全に回復したことを確認してから後治療に移行するなど、最大限のご注意をお願い致します。

今後、全例調査による副作用データを収集し、評価結果を随時ご提供させていただきます。つきましては、副作用詳細調査へのご協力、特に間質性肺疾患では画像データを含む詳細情報のご提供をお願い申し上げます。

<本剤使用における施設及び医師の要件>

添付文書では、本剤は緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで投与することとされています。本剤を使用する施設及び医師について、以下の要件を設定しています。ご理解とご協力をお願い致します。

1. 使用可能な施設は、(1)～(5)の要件をすべて満たす施設とします。

(1) 次に示す①～③のいずれかの要件を満たす施設

① 日本呼吸器学会の指導医又は専門医及び以下に該当する医師が在籍している施設

医師国家試験合格後2年の初期研修を終了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、肺がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。

② 日本臨床腫瘍学会のがん薬物療法指導医又は専門医が当該診療科に在籍している施設

③ がん診療連携拠点病院^{注1)}若しくは特定機能病院、又は肺がんを取り扱う外来化学療法室^{注2)}を設置している施設であり、当該施設に所属する日本臨床腫瘍学会のがん薬物療法指導医又は専門医の協力が得られる施設

(2) 副作用の診断や対応が当該施設の関連診療科又は近隣の医療機関との連携に基づいて適切に行うことができる施設

(3) CT画像検査を直ちに実施できる施設

(4) 緊急時に十分な対応ができる施設(入院設備が完備しており、かつ24時間の診療が可能な施設)

(5) 全例調査(使用成績調査)に協力・契約が可能な施設

2. 使用可能な医師は、(1)～(5)の要件をすべて満たす常勤医師とします。

(1) 5年以上のがん化学療法の経験があり、肺がんの診断・治療に十分な知識・経験を有する医師

(2) 間質性肺疾患等の副作用発現に対して他科と連携して適切な処置が可能な医師

(3) 全例調査に理解が得られ、事前患者登録に協力可能な医師

(4) 医薬情報担当者が定期的に訪問可能な医師

(5) 医薬情報担当者による適正使用ガイドの説明を受けた医師

注1) 厚生労働省が認可する「がん診療連携拠点病院」とする。

注2) 外来化学療法室を設置している施設とは、特掲診療料の「外来化学療法加算1」を取得している施設とする。

最新の添付文書及び適正使用ガイドを熟読の上、本剤の適正使用をお願い致します。ご不明な点は、MSD株式会社及び大鵬薬品工業株式会社の医薬情報担当者又はMSDカスタマーサポートセンター(抗がん剤専用)0120-024-905にお問い合わせください。

[キイトルーダ®適正使用委員会]

国立がん研究センター中央病院	総合内科・歯科・がん救急科	大橋 健
神奈川県立がんセンター	呼吸器内科	加藤 晃史
愛知県がんセンター中央病院	薬物療法部／外来化学療法センター	室 圭
国立がん研究センター中央病院	皮膚腫瘍科	山崎 直也
和歌山県立医科大学	内科学第三講座（呼吸器内科・腫瘍内科）	山本 信之 (順不同)