

## 使用上の注意改訂のお知らせ

2018年4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>

**キイトルーダ<sup>®</sup>** 点滴静注 20mg

**キイトルーダ<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「使用上の注意」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
2. 重要な基本的注意	薬生安通知 <sup>*</sup> に基づき、『硬化性胆管炎』を追記しました。
3. 副作用 (1) 重大な副作用	
(2) その他の副作用	

\*平成30年4月19日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 (薬生安通知)

- 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報 (DSU) No.269 (2018年5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。

## 《改訂内容》

改訂後	改訂前																								
<p><b>2.重要な基本的注意</b>            (1)～(3)略 (変更なし)            (4)AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、AI-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、<u>硬化性胆管炎</u>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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕            (5)～(6)略 (変更なし)</p> <p><b>3.副作用</b>            (1)重大な副作用            1)～5)略 (変更なし)            6)<u>肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎</u>            AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-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%)、<u>硬化性胆管炎 (頻度不明)</u> 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〕            7)～20)略 (変更なし)</p> <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。</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>10%以上</td> <td>1～10%未満</td> <td>1%未満</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3" style="text-align: center;">略 (変更なし)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>体重減少</td> <td><u>体重増加、サルコイドーシス</u></td> </tr> </table>		10%以上	1～10%未満	1%未満		略 (変更なし)			その他		体重減少	<u>体重増加、サルコイドーシス</u>	<p><b>2.重要な基本的注意</b>            (1)～(3)略            (4)AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、AI-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕            (5)～(6)略</p> <p><b>3.副作用</b>            (1)重大な副作用            1)～5)略            6)<u>肝機能障害、肝炎</u>            AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-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%) 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〕            7)～20)略</p> <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。</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>10%以上</td> <td>1～10%未満</td> <td>1%未満</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>体重減少</td> <td>体重増加</td> </tr> </table>		10%以上	1～10%未満	1%未満		略			その他		体重減少	体重増加
	10%以上	1～10%未満	1%未満																						
	略 (変更なし)																								
その他		体重減少	<u>体重増加、サルコイドーシス</u>																						
	10%以上	1～10%未満	1%未満																						
	略																								
その他		体重減少	体重増加																						

(          部：薬生安通知、          部：自主改訂)

## 《改訂理由》

### 重要な基本的注意

重大な副作用への硬化性胆管炎の追記に伴い、本項においても硬化性胆管炎を追記し、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察いただくこととしました。

### 重大な副作用

国内において硬化性胆管炎の副作用報告が集積されたことから、薬生安通知に基づき、重大な副作用の6)肝機能障害、肝炎の項に、硬化性胆管炎 (頻度不明) を追記しました。

### その他の副作用

海外においてサルコイドーシスの副作用報告が集積されたことから、その他の副作用の「その他」の項の1%未満の区分にサルコイドーシスを新たに記載しました。

副作用発現症例  
(国内症例)

副作用名	患者背景		1日投与量 投与期間	経過及び処置・転帰					
	年齢 性別	使用理由 (合併症)							
硬化性胆管炎 報告された副作用： 胆管炎	80代 女	肺扁平上皮癌 (慢性腎障害)	200mg 3週おきに 3コース	投与開始日 投与終了日 終了14日後 (発現日) 終了17日後 終了19日後 終了20日後 終了24日後 終了26日後 終了31日後 終了35日後 終了36日後	前化学療法歴なし。本剤投与開始。 本剤3コース目投与(最終投与)。 定期受診時に背部痛の訴えあり。血液検査でALP、 $\gamma$ GTP高値あり、消化器科にコンサルトとした。腹部エコーで肝内胆管拡張を認められ、レボフロキサシン水和物が処方され帰宅した。 炎症反応上昇、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ GTP増悪あり、消化器科に入院。禁食、補液、セフォゾブラン塩酸塩を投与開始した。 上部消化管内視鏡、内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography)を施行した。胆・膵管拡張あるもsmooth、腫瘤なし。 炎症反応改善傾向あり、経口摂取を開始した。 肝胆道系酵素の上昇あり。ウルソデオキシコール酸の内服を開始した。 ALP、 $\gamma$ GTP上昇あり、ERCP施行し、びまん性の狭窄・硬化像を認め、硬化性胆管炎に矛盾しない所見であった。胆汁の細胞診ではClass II、肝転移なし。胆石なし。胆管壁の生検は未実施。右肝管に内視鏡的経鼻胆管ドレナージ(ENBD: endoscopic nasobiliary drainage)留置とした。その後は緩やかに肝胆道系酵素の改善を認めた。 抗核抗体、IgE、IgG4陰性。炎症反応改善傾向。 メチルプレドニゾロン500mg/日を開始した。 朝から呼吸状態増悪あり、動脈血ガス分析で呼吸性アシドーシス、CO <sub>2</sub> ナルコーシスによる意識障害あり。非侵襲的換気療法(NPPV: noninvasive positive pressure ventilation)で対処困難、バックバルブマスクで対処行ったが改善得られず、死亡した。COPD急性増悪による呼吸不全の診断。死亡時、胆管炎は未回復(Grade4)。				
臨床検査値									
	検査日	投与前	終了 14日後	終了 17日後	終了 20日後	終了 24日後	終了 26日後	終了 31日後	終了 35日後
	ALP (U/L)	-	1,693	2,545	1,640	3,712	3,880	4,716	3,619
	$\gamma$ -GTP (U/L)	-	603	934	672	-	1,370	1,378	1,099
	AST (U/L)	17	201	405	53	-	313	112	149
	ALT (U/L)	6	230	374	121	-	241	130	89
	T-Bil (mg/dL)	-	0.6	1.2	0.4	1.4	1.2	2.2	0.9
	D-Bil (mg/dL)	-	-	0.6	-	0.9	0.7	1.4	0.5
	WBC (万個/ $\mu$ L)	-	1.12	1.12	0.65	-	1.10	0.76	0.69
	CRP (mg/dL)	-	11.43	19.74	7.92	8.77	7.97	7.90	3.32
自己免疫関連検査(終了31日後)									
IgG4 (TIA): 36.8mg/dL、IgE (RIST): 22IU/mL、抗核抗体(ANA): 40倍未満 PR3-ANCA: 1.0U/mL未満、MPO-ANCA: 1.0U/mL未満、抗ミトコンドリアM2抗体: 1.5未満									
併用薬: なし									
出典: 未公表社内資料									

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4月  
改訂連絡番号：18-09