

添付文書改訂のお知らせ

2019年7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。

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
【使用上の注意】 3. 副作用 (1) 重大な副作用	薬生安通知*に基づき、新たに『小腸炎』を追加しました。また、腸炎から穿孔、イレウスに至る例があることを追記しました。
【臨床成績】	KEYNOTE-042試験の文献を追加しました。
【主要文献】	

* 令和元年7月9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.281 (2019年7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
【使用上の注意】 3. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 略 (変更なし) 2) 大腸炎、 <u>小腸炎</u> 、 <u>重度の下痢</u> 大腸炎 (1.8%)、 <u>小腸炎 (頻度不明)</u> 、 <u>重度の下痢 (1.4%)</u> があらわれることがあり、 <u>腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている</u> 。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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照 3)-20) 略 (変更なし)	【使用上の注意】 3. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 略 2) 大腸炎、 <u>重度の下痢</u> 大腸炎 (1.8%)、 <u>重度の下痢 (1.4%)</u> があらわれることがあるので、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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照 3)-20) 略

(部：薬生安通知、 部：自主改訂)

《改訂理由》

重大な副作用

小腸炎の副作用報告が集積されたことから、追加しました。また、腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されているため、追記しました。

副作用発現症例
(国内症例①)

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 60代	肺扁平上皮癌 〔術後再発〕	200mg 3週おきに 7コース	小腸炎、食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎	
			投与開始日	本剤1コース目投与。
			開始134日後 (投与終了日)	本剤7コース目投与(最終投与)。
			終了14日後 (発現日)	食思不振と微熱あり。
			終了16日後	腹痛発現。
			終了20日後	腹痛悪化し、救急要請されたが、明らかな所見なく、経過観察。
			終了21日後	腹痛悪化にて入院。胸部腹部造影CTにて食道から胃、十二指腸、空腸にかけて広範囲に壁肥厚及び浮腫の所見を認めた。 注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(80mg×1回/日)で治療開始。絶食補液にて加療。 身体所見として、体温上昇(37.7度)及び臍部周囲の圧痛が認められた。 下痢はなかった。血液検査により白血球数増加(好中球優位)及びC-反応性蛋白増加が認められた。
			終了24日後	待機的に上部消化管内視鏡検査をしたところ、食道潰瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の所見を認めた。胃の上部にびらん及び、幽門輪付近に斑状発赤が認められた。十二指腸全体に小さな潰瘍及び発赤が散在していた。また、食道の生検で、上皮のびらん及び上皮下のリンパ球浸潤が認められた。胃及び十二指腸の生検で、粘膜固有層にリンパ球優位の浸潤が認められ、異型上皮はわずかであった。胃の生検で好酸球浸潤、ヘリコバクター・ピロリ感染、及びサイトメガロウイルス感染を示す組織学的所見は認められなかった。いずれも内視鏡所見では非特異的な所見であり、生検の病理所見では炎症細胞の浸潤を伴う潰瘍病変として了解可能な病変を認めた。
			終了27日後	注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(60mg×1回/日)に減量。
			終了32日後	上部消化管内視鏡検査を再検。改善を確認。
			終了35日後	CTを再検。改善を確認。注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(40mg×1回/日)に減量。
			終了39日後	注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(20mg×1回/日)に減量。
			終了42日後	退院。
			終了43日後	プレドニゾロン10mg内服に変更。
			終了49日後	再診。再診時の採血データでCRP:5.36mg/dLと上昇あり、レボフロキサシン水和物内服を追加。
			終了53日後	再診。採血実施。自覚症状は改善したため、食道炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、小腸炎は軽快と判断。CT検査は未実施。 レボフロキサシン水和物、プレドニゾロン内服ともに投与終了。
併用薬：不明				
出典：未公表社内資料				

副作用発現症例
(国内症例②)

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 60代	肺腺癌 [cT2aN2M1c、 stage IVB] (骨 転移、胸水、 リンパ節転 移、副腎転移)	200mg 3週おきに 1コース	小腸炎、腸炎、腸管気腫症 投与開始日 (投与終了日) 終了8日後 終了51日後 終了58日後 (発現日) 終了61日後 終了63日後 終了66日後 終了75日後 終了78日後 終了90日後 終了99日後 終了113日後 終了126日後 終了135日後	本剤1コース目投与 (最終投与)。 Grade 3の薬剤性間質性肺炎を発現し入院。メチルプレドニゾロンパルス療法で軽快。その後、プレドニゾロン40mg/日で開始。 プレドニゾロン10mg/日まで漸減。間質性肺炎が回復し退院。 下腹部痛と繰り返す下痢で救急外来受診し再入院。CTで小腸、大腸に高度の腸管壁浮腫を認めた。腹水少量、明らかな閉塞機転、腸液貯留はなし。腹痛継続。 Grade 3の薬剤性腸炎として、メチルプレドニゾロン125mg点滴、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム投与開始。 少量の下痢発現。β-D(-)、便培養 C. Difficile(-)。 タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム投与終了。プレドニゾロン40mg/日を投与開始。 下痢改善。プレドニゾロン35mgに変更。 小腸炎は軽快。 発熱と腹部圧痛軽度あったため検査を実施。腹部XP、CTで腸管気腫高度、free airの存在も疑われた。腸管気腫併発疑いや腸管穿孔、腸管壊死も否定できず、緊急開腹術施行。腸管気腫のみで穿孔や腸管壊死なし。観察のみで閉腹。 腸管気腫は軽快。 プレドニゾロン25mgに変更。 プレドニゾロン20mgに変更。 プレドニゾロン15mgに変更。 腹部症状、小腸炎・大腸炎、腸管気腫軽快し退院。 プレドニゾロン15mg内服。
併用薬：トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合錠、ランソプラゾール、酸化マグネシウム 出典：未公表社内資料				

副作用発現症例
(国内症例③)

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 80代	肺腺癌 [cT1cN0M1b] (骨転移、心 房細動、高血 圧、前立腺肥 大、胃炎、心 不全)	200mg 3週おきに 6コース	大腸炎、大腸穿孔	<p>骨転移第4胸椎 (Th4) に対して放射線治療後、本剤を投与開始。</p> <p>本剤最終投与 (総投与回数:6コース)。</p> <p>Grade 2の下痢発現。</p> <p>大腸ファイバーにて大腸にびらんを確認。</p> <p>Grade 3の血便、下痢 (悪化) を来たし入院。プレドニゾン40mgにて加療開始。</p> <p>大腸ファイバーにて高度の浮腫、潰瘍、易出血性あり。絶食し輸液処置。</p> <p>流動食開始。下痢は改善。</p> <p>プレドニゾン35mgに減量。</p> <p>プレドニゾン30mgに減量。</p> <p>大腸ファイバーにてS状結腸に潰瘍を残すも改善傾向を確認。</p> <p>腹痛悪化。レントゲン、CTで腹腔内にフリーエアあり、腸穿孔と診断し、他院消化器外科に転院。緊急手術で開腹すると膿性の腹水は認めるものの比較的少量。また直腸S状部にピンホール状に穿孔部分を認めたが、同部位からの便汁の流出は認めず。S状結腸穿孔と診断され、穿孔部分切除を含めたハルトマン術も考慮されたが、ステロイド投与中であり、腸管切除は行わずドレナージとS状結腸双孔式人工肛門造設術で救命。</p> <p>その後人工肛門閉鎖。術後経過は良好で、理学療法目的で転院。</p>
併用薬：ミラベグロン、シロドシン、オオウメガサソウエキス・ハコヤナギエキス、ベニジピン塩酸塩、テルミサルタン、フロセミド、レバミピド、ピソプロロールフマル酸塩				
出典：未公表社内資料				

副作用発現症例
(国内症例④)

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 50代	肺腺癌 [cT4N2M0、 stage IIIB] (肺 内転移、糖尿 病、高血圧、 副鼻腔炎、慢 性閉塞性肺疾 患)	200mg 3週おきに 1コース (継続中)	急性腸炎、麻痺性イレウス	
			投与開始日	2nd lineで本剤を投与開始。
			開始105日後	本剤6コース目を施行。当日は腹痛なく発熱もなし。当日の化学療法前の血液検査でも、WBC : 7500/ μ L、CRP : 0.12mg/dLと明らかな炎症反応の上昇もなし。
			開始106日後 (発現日)	昼ごろより腹痛あり。
			開始107日後	腹痛持続したため外来受診。排便、排ガスはあったが臍部周囲の圧痛を認めた。腹部X-Pにて小腸ガス著明、ニボー確認。腹部エコーにて腸間膜動脈末梢の虚血が疑われる所見あり。造影胸腹部CTにて小腸ガス著明かつ液貯留あり、臍レベル腹壁直下の腸管壁の肥厚を認めたため、腸炎によるイレウスと判断。ホスホマイシンカルシウム水和物500mg 6錠分3、酪酸菌製剤3錠分3、ジメチコン40mg 3錠分3、大建中湯2.5g/包 3包分3毎食間を処方し、安静加療とした。WBC : 7900/ μ L、CRP : 0.59mg/dL。
			開始108日後	経過フォローのため再受診。症状軽快し、排ガスと下痢を認めた。腹部X-Pでは小腸ガスやや残存するも軽快。上記の処方を3日分追加処方し、飲み切り終了とした。その後腹痛の訴えなく経過。
			開始110日後	麻痺性イレウス、急性腸炎は回復。
			開始126日後	血液検査にて、WBC : 8000/ μ L、CRP : 0.15mg/dLと改善。症状もないため、減量せず本剤7コース目投与。
			開始147日後	その後もイレウスを疑う症状なく経過。予定通り本剤8コース目投与。
併用薬 : シロスタゾール、オセルタミビルリン酸塩、アセトアミノフェン、ウメクリジニウム臭化物・ピランテロールトリフェニル酢酸塩、センノシド、アムロジピンベシル酸塩、テルミサルタン、カルボシステイン				
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）

2019年7月
改訂連絡番号：19-14