

添付文書改訂のお知らせ

2021年6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。

MSD 株式会社

《改訂概要》

改訂項目	改訂内容
【規制区分】	薬生安通知 [*] に基づき『(一部) 条件付き早期承認品目』を追記しました。
4. 効能又は効果	薬生安通知 [*] に基づき『注) 条件付き早期承認対象』を追記しました。
8. 重要な基本的注意	薬生安通知 ^{**} に基づき8.4の項に新たに『劇症肝炎』、『肝不全』を追記しました。 記載整備のため8.4の項に新たに『肝炎』を追記しました。
11. 副作用 11.1 重大な副作用	薬生安通知 ^{**} に基づき「肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎」の項に新たに『劇症肝炎』、『肝不全』を追記しました。
14. 適用上の注意	薬剤調製時における新たな注意喚起の追記及び希釈後保存時間等の変更を行いました。

* 令和2年8月31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)

** 令和3年6月15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.300 (2021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
【規制区分】 最適使用推進ガイドライン対象品目 <u>(一部) 条件付き早期承認品目</u>	【規制区分】 最適使用推進ガイドライン対象品目 ←追記
4. 効能又は効果 略 (変更なし) ○がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る) ^{注)} 略 (変更なし) ○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>注) 条件付き早期承認対象</u>	4. 効能又は効果 略 ○がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る) 略 ○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 ←追記
8. 重要な基本的注意 8.1～8.3 略 (変更なし) 8.4 <u>劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎</u> があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的 (特にアキシチニブとの併用投与時は頻回) に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照] 8.5～8.10 略 (変更なし)	8. 重要な基本的注意 8.1～8.3 略 8.4 肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的 (特にアキシチニブとの併用投与時は頻回) に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照] 8.5～8.10 略
11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.5 略 (変更なし) 11.1.6 <u>劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎</u> <u>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 (11.1%)、肝炎 (1.0%)、硬化性胆管炎 (0.1%未満) があらわれることがある。[8.4 参照]</u> 11.1.7～11.1.20 略 (変更なし)	11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.5 略 11.1.6 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (11.1%)、肝炎 (1.0%)、硬化性胆管炎 (0.1%未満) があらわれることがある。[8.4 参照] 11.1.7～11.1.20 略

(部：薬生安通知、 部：自主改訂)

改訂後	改訂前
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製前の注意</p> <p>14.1.1～14.1.2 略（変更なし）</p> <p>14.1.3 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、<u>バイアルを廃棄すること。</u></p> <p>14.2 薬剤調製時の注意</p> <p>14.2.1 必要量（4mL以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。<u>過度に振盪すると、半透明から白色のタンパク質性の粒子がみられることがある。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。</u>バイアル中の残液は廃棄すること。</p> <p>14.2.2 希釈液は凍結させないこと。</p> <p>14.2.3 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で96時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。</p> <p>14.3 薬剤投与時の注意</p> <p>14.3.1 本剤の<u>投与にあたっては、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用すること。</u></p> <p>14.3.2 略（変更なし）</p>	<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製前の注意</p> <p>14.1.1～14.1.2 略</p> <p>14.1.3 投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。</p> <p>14.2 薬剤調製時の注意</p> <p>14.2.1 必要量（4mL以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。</p> <p>←追記</p> <p>14.2.2 希釈液は凍結させないこと。</p> <p>14.2.3 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で合計24時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。</p> <p>14.3 薬剤投与時の注意</p> <p>14.3.1 本剤は、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用すること。</p> <p>14.3.2 略</p>

（ 部：自主改訂、部：削除）

《改訂理由》

【規制区分】、4. 効能又は効果

条件付き早期承認制度が適用された医薬品であり、一部の効能又は効果が対象であるため、追記しました。

8. 重要な基本的注意

国内市販後において、『劇症肝炎』、『肝不全』の副作用報告が集積されたことから、追記しました。『肝炎』は記載整備のため、追記しました。

11.1 重大な副作用

国内市販後において、『劇症肝炎』、『肝不全』の副作用報告が集積されたことから、追記しました。

14. 適用上の注意

社内試験結果に基づく追記並びに記載整備を行いました。

副作用発現症例

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 90代	悪性黒色腫 心筋梗塞、 肺気腫、胸 水、骨溶解)	111mg 1コースのみ	急性肝不全非昏睡型	
			投与前	鼻閉感と鼻出血を自覚。近医耳鼻科を受診し、頭蓋骨の骨融解を伴う鼻腔腫瘍の指摘を受けた。
			投与44日前	当院耳鼻科初診。生検実施。
			投与35日前	粘膜メラノーマの診断。
			投与28日前	T-Bil : 0.4mg/dL、AST : 18U/L、ALT : 12U/L、LDH : 123U/L、好酸球 : 2.6%、血小板数 : 239×1000/μL、白血球数 : 7.8×1000/μL、CRP : 1.25mg/dL、HBs抗体 : 陽性、HBs抗体価 : 159.0mIU/ml、HBe抗体 : 陽性、HBe抗体 : 4.9S/CO、抗核抗体 : <20倍。
			投与開始日 (最終投与)	粘膜メラノーマ (初発、TNM分類 : T4a,N0,M1、部位 : 鼻副鼻腔、他部位への転移 : 縦隔リンパ節) に対して1次治療として本剤1コース目単剤投与 (最終投与)。 合併症 : 心筋梗塞、肺気腫、胸水、骨溶解 既往歴 : HBV既感染 (HBsAg陰性、HBsAb陽性、HBeAb陽性) Performance Status : 0 肝疾患、飲酒歴、喫煙歴、アレルギー歴、自己免疫性疾患、原疾患以外の癌の合併・既往、過去に今回発現した有害事象と同様の有害事象の発現、放射線照射療法、手術歴、イピリムマブ、ニボルマブ、その他免疫チェックポイント阻害薬の使用歴はなかった。
			終了7日後	T-Bil : 0.5mg/dL、AST : 40U/L、ALT : 28U/L。
			終了21日後 (発現日)	本剤2回目の投与を予定されていたが、血液検査で高度黄疸と肝障害を認めたため肝臓内科へ緊急入院となった。本剤2回目投与中止。検査所見でHBVの既往感染を認めたものの、その他の肝炎ウイルスマーカーについて異常はみられなかった、コンピュータ断層撮影 (CT) で肝萎縮は認められず、急性肝障害に矛盾しない所見であった。肝性脳症の発現はなし。 ステロイドパルス : メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1g/日 (3日間)、グリチルリチン・グリシン・L-システイン80ml (37日間)、メナテトレノン20mg (36日間) 投与開始。 ALB : 2.5g/dL、T-Bil : 6.0mg/dL、ALT : 1985U/L、AST : 2660U/L、LDH : 789U/L、ALP : 755U/L、好酸球 : 1.2%、血小板数 : 177×1000/μL、白血球数 : 11.3×1000/μL、CRP : 11.05mg/dL、PT活性 : 42%、HBV核酸定量C : 検出せず、HBV核酸定量I : 検出せず。
			終了22日後	PT活性が40%未満となり、急性肝不全非昏睡型と診断された。
			終了23日後	T-Bil : 4.9mg/dL、D-Bil : 3.41mg/dL、ALT : 1161U/L、AST : 612U/L、LDH : 284U/L、好酸球 : 0.0%、血小板数 : 260×1000/μL、白血球数 : 16.1×1000/μL、PT活性 : 38%、PT比 : 1.52、PT-INR : 1.56。
			終了24日後	プレドニゾロン60mg/日投与開始。PT活性低下に対しては新鮮凍結血漿輸血で対応した。
			終了26日後	T-Bil : 3.0mg/dL、D-Bil : 1.92mg/dL、PT活性 : 62%、PT比 : 1.23、PT-INR : 1.24。
			終了30日後	T-Bil : 2.5mg/dL、AST : 64U/L、ALT : 238U/Lまで改善がみられた。
			終了31日後	プレドニゾロン50mgに減量。
			終了35日後	減量後に肝障害の再増悪がみられたため、ステロイドパルス (ミニパルス、2回目) : メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム500mg/日に漸減し再開 (3日間) スピロラクトン投与開始。サイトメガロアンチゲネミア : 陰性。
			終了38日後	3日間のパルス療法を行った上でプレドニゾロン60mg/日にテーパリング。その後、肝障害改善はみられたが、肝萎縮の傾向があり治療継続。
			終了52日後	プレドニゾロン50mg/日に減量。
			終了62日後	プレドニゾロン40mg/日に減量。

		<p>終了63日後 T-Bil : 3.8mg/dL、D-Bil : 2.24mg/dL、ALT : 55U/L、AST : 53U/L、LDH : 417U/L、血小板数 : 66×1000/μL、白血球数 : 7.3×1000/μL、CRP : 4.0mg/dL、PT活性 : 93%、PT比 : 1.02、PT-INR : 1.02。サイトメガロアンチゲネミア : 陽性 (陽性数スライド1 : 21個、陽性数スライド2 : 21個)。</p> <p>終了65日後 効果判定PET PD、メラノーマ増悪傾向であった。</p> <p>終了69日後 プレドニゾロン30mg/日に減量。</p> <p>終了76日後 プレドニゾロン25mg/日に減量。肝萎縮 (線維化による不可逆的変化)、ヒトサイトメガロウイルス (CMV) 陽性のためガンシクロビル開始。</p> <p>終了83日後 プレドニゾロン20mg/日に減量。</p> <p>終了85日後 サイトメガロアンチゲネミア : 陰性。</p> <p>終了100日後 徐々に意識レベル悪化、下顎呼吸。死亡確認。死因は原疾患進行であった。急性肝不全非昏睡型の転帰は未回復。肝生検の実施なし。</p>
併用薬 : なし		
出典 : 未公開社内資料		

検査項目	単位	正常値 下限	正常値 上限	投与 28日前	投与 開始日 (最終投与)	終了 7日後	終了 21日後 (発現日)	終了 23日後	終了 26日後	終了 30日後	終了 40日後	終了 47日後	終了 63日後
アルブミン	g/dL						2.5						
T-Bil	mg/dL	0.3	1.2	0.4	0.4	0.5	6	4.9	3	2.5	3.7	3.6	3.8
D-Bil	mg/dL	0	0.2					3.41	1.92		2.47	2.09	2.24
ALT	U/L	8	42	12	13	28	1985	1161		238	138		55
AST	U/L	13	33	18	20	40	2660	612		64	61		53
LDH	U/L	119	229	123	126		789	284			247		417
ALP	U/L						755						
好酸球	%	0.5	7.3	2.6	3.3		1.2	0			0		
白血球数	1000/μL	4	9.6	7.8	7.6		11.3	16.1			10.1		7.3
血小板数	1000/μL	160	350	239	213		177	260			51		66
CRP	mg/dL		0.1	1.25	1.97		11.05				0.58		4
PT比		0.85	1.23					1.52	1.23		1.09	1.04	
PT活性	%	70	130				42	38	62		77	87	93
PT-INR								1.56	1.24		1.1	1.04	

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6月
改訂連絡番号：21-09