

電子添文改訂のお知らせ

2022年6-7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、標記製品の電子添文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
9.1 合併症・既往歴等のある患者	参照先の項目番号を繰り下げました。
11.1 重大な副作用	薬生安通知*に基づき新たに『重度の胃炎』を追加しました。

* 令和4年6月14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.309 (2022年7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>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1～9.1.3 略（変更なし）</p> <p>9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。[11.1.20 参照]</p> <p>9.4～9.8 略（変更なし）</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1～9.1.3 略</p> <p>9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。[11.1.19 参照]</p> <p>9.4～9.8 略</p>
<p>11. 副作用</p> <p>略（変更なし）</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1～11.1.17 略（変更なし）</p> <p>11.1.18 <u>重度の胃炎（0.1%）</u> <u>免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎があらわれ</u> <u>ることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホ</u> <u>ルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</u></p> <p>11.1.19～11.1.21 略（番号のみ繰り下げ、他変更なし）</p>	<p>11. 副作用</p> <p>略</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1～11.1.17 略</p> <p>←追記</p> <p>11.1.18～11.1.20 略</p>

（ 部：薬生安通知、 部：自主改訂）

《改訂理由》

国内市販後において、『重度の胃炎』の副作用報告が集積されたことから、追記しました。

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	
女 60代	肺腺癌第4期(高血圧、脂質異常症、胸椎転移)	200mg 3週おきに1コース(計25回)	<p>薬剤性胃炎</p> <p>投与開始日 非小細胞肺癌(肺腺癌)(原発部位:左上葉、胸椎転移あり、病期:ステージIVA、cT4N2M1b)に対して、2次治療として本剤200mg×1回/3週を開始。本剤投与前の患者のPerformance Status:0であった。 高血圧、脂質異常症、の合併症、放射線治療歴あり(照射部位:胸椎(TH)3、総線量(Gy):37.5)、シスプラチン、ペメトレキセドナトリウム水和物、ペバシズマブの治療歴があった。アルコール摂取あり。 原疾患に対する手術歴、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAID)による治療歴、ピロリ菌感染、消化器疾患はなかった。</p> <p>投与2年後(最終投与日) 本剤の最終投与(総投与回数:25回)。 最終投与(25回)day12頃から食思不振が出現した。day19で定期外来を受診し悪液質を疑いベタメタゾン2mg/day内服で1週間外来にて加療されたが改善なし。</p> <p>終了33日後(発現日) 嘔気・嘔吐が出現し食事摂取困難となり、精査加療目的に報告者施設に入院となった。嘔気の原因精査のため行った頭部造影MRI検査では脳転移を示唆する所見はなく、甲状腺・ACTHを含めた内分泌検査でも異常は見られなかった。腹部造影CT検査では、胃壁に全周性の浮腫状の肥厚を認めた。上部消化管内視鏡検査では、胃全体に白色粘液と著明な発赤・びらんを認め、炎症性腸疾患に類似した肉眼所見であった。生検では、好中球・形質細胞・リンパ球の浸潤がみられ胃底腺内に微小膿瘍がみられた(ヘリコバクター・ピロリやサイトメガロウイルス感染を示唆する所見はみられず)。下部消化管内視鏡検査では大腸炎の所見はみられなかった。薬剤性胃炎が示唆され、ペムプロリズマブが被疑薬として強く推測されたため投与は中止とし、水溶性プレドニン40mgの静脈内投与を開始し、速やかに自覚症状は改善した。上部内視鏡検査を再検したところ、再生上皮がまだらにみられ、びらんは改善傾向であった(ステロイド治療開始17日後)。経過良好で以後ステロイドを漸減した。(投与スケジュールは後述する)。</p> <p>終了42日後 水溶性プレドニン40mg投与開始(2週間)。治療開始後、悪心及び食欲喪失などの症状は直ちに回復した。</p> <p>終了56日後 水溶性プレドニン35mgに減量(2週間)。</p> <p>終了70日後 経口プレドニン30mgに切り替え(19日間)。</p> <p>終了72日後 患者は退院。</p> <p>終了89日後 経口プレドニン25mgに減量(2週間)。</p> <p>終了103日後 経口プレドニン20mgに減量(2週間)。</p> <p>終了117日後 経口プレドニン15mgに減量(2週間)。</p> <p>終了131日後 経口プレドニン10mgに減量(2週間)。</p> <p>終了145日後 経口プレドニン5mgに減量(2週間。その後ステロイド治療終了)。 患者の状態は改善し、以降、胃炎の再発はなかった。</p>	
併用薬:アトルバスタチンカルシウム水和物、ランソプラゾール				
出典: Hayama Noriko, Ihara Hiroaki, Honma Yuichirou, Itoigawa Yukinari, Kaira Kyoichi, Fujii Mitsuhiro "Severe gastritis due to pembrolizumab treatment in a lung cancer patient." Respirology Case Reports; 2020; 8(7); 1-6				

(弊社管理番号: 1905JPN001687J)

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	
女 70代	右中葉肺 扁平上皮 癌(2型糖 尿病)	200mg 3週おきに10 コース	胃炎	
			投与前	アルコール摂取歴は不明。非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) による治療歴、ピロリ菌感染、消化器系疾患はなかった。喫煙歴があった (50年間、20本/日)。アレルギー歴、呼吸器系疾患 (間質性肺疾患、COPD、喘息等) の合併・既往、自己免疫性疾患の合併・既往はなかった。本剤投与開始前の原疾患に対する療法 (放射線照射療法、手術、抗がん剤)、本剤投与後の原疾患に対する療法 (放射線照射療法、手術) はなかった。イピリムマブ、ニボルマブ、その他の免疫チェックポイント阻害薬の使用歴はなかった。
			投与開始日	右中葉肺扁平上皮癌 (初発、原発部位: 右中葉、TNM分類: cT4N2M1c病期: StageIVB) に対して1次治療として本剤1コース目単剤投与。 合併症: 2型糖尿病 既往歴: 子宮筋腫 (手術済) 他部位への転移: 肺転移、骨転移、胸膜転移 Performance Status (PS): 1
			開始190日後 (投与終了日、 発現日)	本剤10コース目の予定受診時に、心窩部痛・胃痛、嘔気、嘔吐、食欲低下等の胃炎 (グレード: 1) を疑う訴えあり。同日、本剤投与し帰宅 (最終投与)。H2受容体拮抗剤、消化管運動機能改善剤、胃粘膜保護剤投与開始。
			終了10日後	陽電子放射断層撮影 (PET) CTで胃壁の全周性肥厚とフルオロデオキシグルコース (FDG) 集積あり。
			終了14日後	胃炎 (グレード: 2) となる。H2受容体拮抗剤、消化管運動機能改善剤、胃粘膜保護剤を投与したが症状改善なし。
			終了17日後	消化器内科へのコンサルテーション実施。 上部消化管内視鏡 (GIF): 胃前庭部から幽門にかけ易出血性の粘膜浮腫、発赤、びらん、幽門狭窄 あり。急性胃粘膜障害あり。生検: 粘膜に高度の好中球浸潤あり。
			終了21日後	胃炎 (グレード: 3) となり、入院。絶食、補液、オメプラゾール点滴静注開始。対症療法を実施したが改善なし。
			終了28日後	オメプラゾール点滴静注投与終了。 ランソプラゾール15mg×1回/日を投与開始。
			終了37日後	消化器内科へのコンサルテーション実施。 GIF: 内腔所見に改善なく、全周性の発赤、びらん、浮腫、易出血性は増悪傾向。呼吸ウレアーゼテスト: (-)、H. ピロリ便中抗原: (-)、H. ピロリIgG抗体: 6U/ml (0-9 U/ml)。生検: 初回生検と同様、間質に好中球を混じったリンパ球主体の炎症細胞浸潤、形質細胞浸潤が主体、好中球浸潤は軽度、好酸球浸潤は極わずか。H. ピロリ: (-) ギムザ染色、CMV: (-)、アミロイド沈着: (-)、悪性リンパ腫: (-)。以上の結果よりCMV感染症、アミロイドーシス、アレルギー性胃炎、悪性リンパ腫などを否定し、本剤による免疫関連有害事象 (irAE) 胃炎と診断。
			終了38日後	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム30mg×1回/日を投与開始。
			終了41日後	胃炎 (グレード: 2) に軽快。
			終了43日後	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム30mg×1回/日を投与終了。
			終了44日後	プレドニゾロン30mg×1回/日で投与開始。
			終了46日後	退院。
			終了52日後	プレドニゾロン25mg×1回/日に減量。
			終了70日後	プレドニゾロン20mg×1回/日に減量。
			終了80日後	GIF: 全周性の発赤は軽快。胃炎は軽快。
			終了91日後	プレドニゾロンを15mg×1回/日に減量。
			終了112日後	プレドニゾロンを10mg×1回/日に減量。
			終了133日後	プレドニゾロンを5mg×1回/日に減量。
			終了146日後	プレドニゾロンを5mg×1回/日を終了。

			終了183日後 終了184日後 終了190日後	ランソプラゾール15mg×1回/日を投与終了。 ボノプラザンフマル酸塩20mg×1回/日を投与開始。 GIF：慢性非活動性胃炎（萎縮性胃炎を残すのみ）。以降、PPI内服は漸減しているが症状再燃なし。
併用薬：なし				
出典：丹澤 盛, 春山 輝亘, 落合 亮介, 石原 昌志, 坂本 貴彦, 本田 健et al. 49 Pembrolizumabによる薬剤性胃炎を発症した肺扁平上皮癌の1例 第186回日本肺癌学会関東支部学術集会；28頁				

(弊社管理番号：2001JPN000826J)

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）

2022年6月
改訂連絡番号：22-05