

電子添文改訂のお知らせ

2024年1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
11.1 重大な副作用	通知*に基づき脳炎、髄膜炎の項に『脊髄炎』を追加しました。
11.2 その他の副作用	新たに『視神経炎』を追加しました。

* 令和6年1月10日付 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知

- 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報 (DSU) No.323 (2024年1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			
11. 副作用 略（変更なし）				11. 副作用 略			
11.1 重大な副作用				11.1 重大な副作用			
11.1.1～11.1.15 略（変更なし）				11.1.1～11.1.15 略			
11.1.16 脳炎（0.1%）、髄膜炎（0.1%）、 <u>脊髄炎</u> （0.1%未満）				11.1.16 脳炎（0.1%）、髄膜炎（0.1%）			
11.1.17～11.1.22 略（変更なし）				11.1.17～11.1.22 略			
11.2 その他の副作用				11.2 その他の副作用			
	10%以上	1～10%未満	1%未満		10%以上	1～10%未満	1%未満
略（変更なし）				略			
精神・神経障害		味覚異常、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、錯感覚、不眠症	感覚鈍麻、嗜眠、多発ニューロパチー、 <u>視神経炎</u>	精神・神経障害		味覚異常、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、錯感覚、不眠症	感覚鈍麻、嗜眠、多発ニューロパチー
略（変更なし）				略			

(_____ 部：通知、 _____ 部：自主改訂)

《改訂理由》

11.1 重大な副作用

『脊髄炎』の副作用報告が集積されたことから、追記しました。

11.2 その他の副作用

『視神経炎』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

<脊髄炎>

No.	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	
1	女 40代	肺扁平上皮癌第4期（転移性脳腫瘍、多発転移、バセドウ病）	200mg、3週おきに1コース（計3コース） ↓ 休薬後再開	脊髄炎	<p>投与83日前 転移性脳腫瘍が判明。</p> <p>投与55日前 扁平上皮癌転移が判明、肺癌原発の診断。</p> <p>投与12日前 仙骨転移による殿部～大腿部痛、膀胱直腸障害に対して緩和的放射線照射療法を施行（総線量：40Gy、部位：仙骨、投与9日後まで）。以降もしびれ感の拡大、両足に広がり、両下肢脱力感も加わった。</p> <p>投与開始日 転移性脳腫瘍を契機に診断された非小細胞肺癌（肺扁平上皮癌、cT1cN0M1c、stage IVB）、多発転移に対し、本剤投与開始。</p> <p>投与42日後（投与終了日） 本剤3コース目投与。</p> <p>終了3日後（発現日） 両上肢と前胸部以下すべての異常感覚が出現。投与開始前からの両下肢しびれ感、脱力感の増悪に、両手しびれ感と前胸部の異常感覚（冷感）も自覚、動かしにくさが新たに出現した。予定外受診、下位頸髄領域以下全体の表在覚鈍麻と深部感覚失調性運動障害が見られた。発現日以降、本剤休薬とした。</p> <p>終了8日後 脳神経内科受診。左手指ごく軽度筋力低下と上肢腱反射亢進、左優位の四肢遠位に強い自覚的なしびれ感（感覚鈍麻はなし）。 頸椎MRI：C2-3レベル頸髄の中心部主体の広範な異常信号、造影効果を伴う頸胸髄の後索主体病変を認めた。 胸椎MRI：Th3-4レベル胸髄にも頸髄同様の小病変。 頭部MRI：左頭頂葉の転移性腫瘍摘出後の変化のみ、造影も含め、新規病変は認めなかった。 髄液検査：初圧13cmH₂O、終圧8cmH₂O、細胞数6/μL（多核球：単球1：16）、髄液培養陰性、細胞診陰性、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ抗原陰性、ミエリン塩基性タンパク陰性、オリゴクローナルバンド陰性、特異的異常を認めなかった。 アデノシンデアミナーゼ（髄液）：2.0U/L未満、アルブミン（髄液）：188mg/L、IgA（髄液）：0.5mg/dL、IgG（髄液）：9mg/dL、IgM（髄液）：1mg/dL（未満）、色調：無色、混濁：無、グルコース（髄液）：56mg/dL、総蛋白（髄液）：35mg/dL、LDH（髄液）：13U/L、Na（髄液）：145mmol/L、K（髄液）：3.0mmol/L、Cl（髄液）：121mmol/L。 血液検査：抗アクアポリン4抗体（1.5未満）陰性、抗MOG抗体陰性。 IgA（血清）：142mg/dL、IgG（血清）：2197mg/dL、IgM（血清）：134mg/dL、末梢神経伝導検査：（右正中、脛骨・腓腹神経）ほぼ正常範囲内。 髄液、血液検査で特異的異常を認めず、薬剤性の自己免疫性脊髄炎と判断した。本人希望で一旦帰宅。</p> <p>終了10日後 嘔気と四肢しびれ感増悪で入院。</p> <p>終了11日後 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム500mg×1回/日を3日間静脈内点滴投与。</p> <p>終了17日後 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム500mg×1回/日を再度3日間静脈内点滴投与し症状が徐々に改善、病変も消退した。以後再燃なし。免疫グロブリン製剤/血漿交換の実施、抗生剤/抗ウイルス剤の実施はなかった。</p> <p>終了20日後 四肢しびれ感、脱力感は徐々に軽快。</p> <p>終了21日後 頸椎MRI上の異常信号の強度低下、範囲縮小。</p> <p>終了38日後 脊髄炎は軽快。</p> <p>終了65日後頃（再投与開始日） 患者希望により本剤再投与開始。</p> <p>再投与594日後 本剤は継続、脊髄炎の再発やそのほか目立った副作用はなかった。</p>
併用薬：プレガバリン、レベチラセタム、オキシシドン塩酸塩水和物、オランザピン、ナルデメジントシル酸塩、酸化マグネシウム、沈降炭酸Ca・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム、ランソプラゾール、ロキソプロフェンナトリウム水合物、デノスマブ（遺伝子組換え）					

	<p>出典：大喜多賢治，山本清花，前野健，大村眞弘，豊田剛成，川嶋将司，水野将行，藤岡哲平，松川則之 60 ペムプロリズマブによる脊髄炎の一例 第153回日本神経学会東海北陸地方会；40</p> <p>藤井藍，前野健，大貫友博，西山裕乃，山本清花，井上芳次，武田典久，福光研介，福田悟史，金光禎寛，上村剛大，田尻智子，大久保仁嗣，伊藤穰，新実彰男，大喜多賢治 A-19 ペムプロリズマブによる脊髄炎の一例 第134回日本結核病学会東海地方学会，第116回日本呼吸器学会東海地方学会，第19回日本サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会中部支部会；24</p>
--	--

(弊社管理番号：1903JPN000493J)

No.	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	
2	男 60代	膀胱癌 (心房細動)	200mg、3 週おきに1 コース(総 投与回数: 不明)	<p>脊髄炎, 辺縁系脳炎</p> <p><既往歴> 心原性一過性脳虚血発作</p> <p>投与開始日 膀胱癌に対し、本剤投与開始。</p> <p>投与92日後 (投与終了日) 本剤投与終了(総投与回数:不明)。</p> <p>終了548日後 (発現日) 記憶障害(健忘)、左下肢しびれ、一過性の下肢脱力が出現。</p> <p>終了554日後 MRI実施。</p> <p>終了634日後 MRI実施。</p> <p>終了640日後頃 両大腿しびれ、脱力感が出現。その後、2週間の経過で症状悪化。車イス使用、起き上がり困難となった。</p> <p>終了645日後 呂律困難、痰の絡みあり。</p> <p>終了652日後 他院MRIで両側側頭葉内側T2高信号、Th7から腰膨大部の灰白質領域に異常信号を認めた。</p> <p>終了653日後 当院へ転院搬送。両下肢弛緩性麻痺、両下肢感覚障害、短期記憶障害あり。 抗AQP4抗体:陰性、サイログロブリン抗体:13、ペルオキシダーゼ抗体:<9。 画像所見:本剤投与終了554日後に実施のMRIと比べ、右扁桃体にT1WIで低信号、T2WIやFLAIRで高信号域が出現している。DWIの信号上昇もわずかに疑うが、拡散低下は見られない。左扁桃体にもFLAIRでわずかに信号上昇を疑う。両側大脳白質に加齢性虚血性変化が見られるが著変ない。脳血管に異常を認めない。Th6以下の胸髄灰白質にT2WIで高信号域が認められる。腰膨大部で最も病変が大きい。矢状断像では病変はわかりにくい、本剤投与終了634日後に実施のMRIでも同部に病変が存在する可能性がある。 血液検査:CRP:4.67、免疫グロブリンIgG:2550、免疫グロブリンIgA:339、免疫グロブリンIgM:134、補体C3:113、補体C4:33、HbA1c:5.2、補正Ca値:10.7、梅毒定性 RPR:(-)、RPR R.U.:0.0、ビタミンB12:1800、葉酸:5.5、遊離トリヨードサイロニン:1.45、遊離サイロキシン:0.98、甲状腺刺激ホルモン:0.495、TSH_IFCC:0.540、WBC:8.4×10³/μL、抗アクアポリン4抗体:<1.5、IGE(非特異):849.0、ビタミンB1:27、ACE:7.4、PR3-ANCA:1.0未満、MPO-ANCA:1.0未満、抗核抗体(蛍光法):40、Homogeneous(均質型):検出せず、Speckled(斑紋型):40、Nucleolar(核小体型):検出せず、Peripheral(辺縁型):検出せず、Discrete Sp.(セントロメア型):検出せず。 髄液検査:髄液-色調:無色透明、髄液総細胞数:17、髄液WBC:17、単核球:16、多形核球:1、その他細胞:0、髄液赤血球数:300、髄液潜血反応:(2+)、髄液-蛋白:121、髄液-Cl:118、髄液-糖:51、髄液IgG:35、髄液IgA:3、髄液IgM:1。</p> <p>終了653日後頃 アシクロビル675mg開始(終了日:不明)。</p> <p>終了655日後 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1000mg×1回/日を3日間静脈内点滴投与(ステロイドパルス1回目)。</p> <p>終了662日後 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1000mg×1回/日を3日間静脈内点滴投与(ステロイドパルス2回目)。画像所見において改善あり。</p> <p>終了663日後 嗄声、球症状の出現あり。</p> <p>終了667日後 未明に血圧低下、低換気、呼吸不全を生じICU入室。挿管・人工呼吸器管理を開始。延髄病変拡大あり。ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン(IVIg)25gを5日間静脈内点滴投与。</p> <p>終了680日後 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1000mg×1回/日を3日間静脈内点滴投与(ステロイドパルス3回目)。</p> <p>終了695日後 血漿交換療法を9回施行し、意識障害、高次脳機能障害、下肢感覚障害、辺縁系脳炎は改善、重度球麻痺と弛緩性対麻痺が残存した。抗MOG抗体等の各種抗体陰性であり、中枢神経系免疫関連有害事象(irAE)と診断した。</p> <p>終了735日後 状態安定し、リハビリ目的で転院。 その後、弛緩性対麻痺不変で離床進まず、褥創感染あり。</p>	

			<p>終了778日後</p> <p>終了829日後</p>	<p>下肢しびれ、疼痛の訴えあり。リハビリ先病院で再燃疑われ当院転院。MRI上、再燃は否定的であったが、褥創感染、気道感染をくり返し、CO₂貯留傾向を認めた。意識水準も低下。治療方針の検討にて緩和方向となり呼吸器管理とせず。脊髄炎、辺縁系脳炎の後遺症として重度対麻痺、膀胱直腸障害、重度の感覚障害あり。</p> <p>呼吸不全で死亡した。</p>
		併用薬：不明		
		<p>出典：伊藤理樹，渡邊はづき，加藤暉康，大河内建，福野貴仁，三澤尚史，谷本由佳，近藤隼人，本田大祐，後藤洋二，真野和夫 “B-25 免疫チェックポイント阻害薬投与から1年以上後に辺縁系脳炎と脊髄炎を発症した一例” 第164回日本神経学会東海北陸地方会；24</p>		

(弊社管理番号：2210JPN003574J)

<視神経炎>

No.	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	
3	男 70代	肺扁平上皮癌第3期 (関節リウマチ、不安定狭心症)	200mg、3 週おきに1 コース(計 9コース)	<p>急性視神経炎、関節痛</p> <p><既往歴> 胃癌(60代) <現病歴・前治療歴> 手術歴：外科切除(胸腔鏡下左上大区域切除、下葉部分切除、ND2a-1) 術後病理病期：pT4N0M0、StageIIIA 術後化学療法：シスプラチン+ビンoreルビン酒石酸塩(CDDP+VNR)療法4コース施行</p> <p>投与343日前 梅毒脂質抗原使用検査(凝集反応)と梅毒トレポネーマ抗原使用検査は陰性。</p> <p>投与66日前 抗核抗体の上昇はなかった。</p> <p>投与開始日 PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(肺扁平上皮癌)に対して、本剤1コース目投与。本剤投与開始前の視力は不明。</p> <p>投与42日後 本剤3コース目投与。関節リウマチによる手指関節の腫脹が増強(関節痛発現)。</p> <p>投与43日後 関節リウマチに対して投与していたプレドニゾロンを5mg/日から10mg/日に増量。</p> <p>投与63日後 プレドニゾロン投与で関節痛は著明に改善。</p> <p>投与77日後 他院眼科での視力測定結果は、右眼1.2、左眼1.2。</p> <p>投与189日後(投与終了日) 本剤最終投与(総投与回数：9回)。</p> <p><u>終了3日後(発現日)</u> 本剤9コース施行後に右眼視力の低下を自覚し眼科受診。</p> <p>終了5日後 視力は右眼1.2から0.15まで低下、左眼は1.2。ゴールドマン視野検査では両側マリオット盲点拡大と左上方視野欠損を認めた。光干渉断層計にて両視神経乳頭腫脹がみられ、限界フリッカー値(CFF)低下(右眼7.0Hz、左眼18.8Hz)、相対性求心性瞳孔反応欠損も認め、急性視神経炎と診断。 頭部造影MRIでは脳腫瘍や脱髄所見はみられなかった。 本剤による免疫関連の有害事象(Grade3)が疑われ、急性視神経炎のため本剤投与中止を決定。プレドニゾロン内服は10mg/日を維持。</p> <p>終了12日後 右眼にトリアムシノロンアセトニド40mg経テノン嚢球後注射を単回投与。</p> <p>終了18日後 左眼の視力の低下も見られ、左眼にも右眼同様の所見がみられた。視力は右眼0.15、左眼0.5。</p> <p>終了19日後 左眼にトリアムシノロンアセトニド40mg経テノン嚢球後注射を単回投与。</p> <p>終了28日後 視力は右眼0.4、左眼0.7と改善がみられ、CFFも右眼11.6Hz、左眼24.8Hzと上昇。以降、視力低下は認めなかった。</p>	
併用薬：スボレキサント、ゾルピデム酒石酸塩、プレドニゾロン、モサプリドクエン酸塩水和物、ボノプラザンフマル酸塩、アスピリン・ダイアルミネート、プレガバリン、プロチゾラム					
出典：小川 操希，立石 遥子，鈴木 博貴，富田 勇樹，宮崎 幹規，佐野 正明，“CASE REPORT ペムプロリズマブ療法後に急性視神経炎を発症した非小細胞肺癌の1例”肺癌；2020；60；385-389 小川 操希，立石 遥子，鈴木 博貴，富田 勇樹，宮崎 幹規，佐野 正明，“P52-8 Pembrolizumab治療中に急性視神経炎を発症した肺扁平上皮癌の1例”肺癌第59回日本肺癌学会学術集会；2018；58；683					

(弊社管理番号：1708JPN000059J)

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 <https://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）

2024年1月
改訂連絡番号：24-01