

添付文書改訂のお知らせ

2019年2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『無顆粒球症』を追加し、従来記載していた免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆と併せて『重篤な血液障害』としました。
	薬生安通知*に基づき、新たに『血球貪食症候群』を追加しました。
【臨床成績】	KEYNOTE-407試験の文献を追加しました。
【主要文献】	

*平成31年2月12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.277 (2019年3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。

《【使用上の注意】の改訂内容》

改訂後	改訂前
<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)-16) 略 (変更なし)</p> <p>17) <u>重篤な血液障害</u> 免疫性血小板減少性紫斑病 (頻度不明)、溶血性貧血 (頻度不明)、赤芽球癆 (頻度不明)、<u>無顆粒球症 (頻度不明) 等の重篤な血液障害</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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p style="text-align: right;">削除→</p> <p style="text-align: right;">削除→</p> <p>18) <u>血球貪食症候群</u> <u>血球貪食症候群 (頻度不明) 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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>19) Infusion reaction 略 (変更なし)</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)-16) 略</p> <p>17) <u>免疫性血小板減少性紫斑病</u> 免疫性血小板減少性紫斑病 (頻度不明) 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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>18) <u>溶血性貧血</u> 溶血性貧血 (頻度不明) 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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>19) <u>赤芽球癆</u> 赤芽球癆 (頻度不明) 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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>←追記</p> <p>20) Infusion reaction 略</p>

(部：薬生安通知、 部：自主改訂、 部：削除)

《【使用上の注意】の改訂理由》

重大な副作用

- ・『無顆粒球症』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、『無顆粒球症』を追記し、従来記載していた免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆と併せて『重篤な血液障害』としました。
- ・『血球貪食症候群』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、『血球貪食症候群』を追記しました。

副作用発現症例
(国内症例①)

副作用名	患者背景		1回投与量 投与期間	経過及び処置・転帰					
	年齢 性別	使用理由 (合併症)							
無顆粒球症 報告された 副作用： 無顆粒球症 (発熱性好中 球減少症)	80代 男	非小細胞肺癌 (右上縦隔転 移、右胸膜 転移、心房 細動)	200mg 3週おきに 3コース	投与開始日	前化学療法歴なし。本剤投与開始。				
				投与開始45日後 (投与終了日)	本剤3コース目投与(最終投与)。				
				終了21日後 (発現日)	発熱を認め、好中球数68/ μ Lにて発熱性好中球減少症と診断し入院。体温：37.8℃、白血球数：2600/ μ L、好中球：2.6%、抗核抗体：40倍				
				終了22日後	メロペネム水和物1g 8時間毎で投与。 体温：38.4℃。				
				終了23日後	血液内科コンサルト、骨髄穿刺施行。 骨髄穿刺所見：好中球のみ低下し異形成なく、その他の血球成分は保たれていた。				
				終了24日後	抗好中球抗体：陽性 抗好中球抗体陽性及び骨髄穿刺所見の結果から無顆粒球症と診断。末梢血で好中球のみ低下。ウイルス感染は採血、身体所見から否定的。リンパ節腫脹なし。血液培養2セットを2回施行するも陰性。				
				終了25日後	G-CSFフィルグラスチム(遺伝子組換え)75mg、バンコマイシン塩酸塩1g12時間毎で投与。				
				終了26日後	ミカファンギンナトリウム150mg/dayを投与。				
				終了28日後	好中球の改善確認し、G-CSF終了。				
				終了30日後	解熱認め、抗菌薬終了。				
				終了34日後	無顆粒球症(発熱性好中球減少症)は回復。体温：36.8℃、好中球：55.7%、白血球数：7600/ μ L。				
				終了35日後	G-CSF終了後も好中球の減少が無いことを確認し、退院。				
検査項目名(単位)				投与 開始日	終了 21日後	終了 22日後	終了 25日後	終了 28日後	終了 34日後
体温(℃)				36.4	37.8	38.4	-	37.3	36.8
白血球数(/ μ L)				8000	2600	-	2300	12300	7600
好中球(%)				67.9	2.6	-	4.4	61.0	55.7
好中球数(/ μ L)				-	68	-	-	-	-
併用薬：なし									
出典：未公表社内資料									

副作用発現症例
(国内症例②)

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)									
血球貪食症 候群 報告された 副作用： 血球貪食症 候群	70代 男	非小細胞肺癌 (縦隔リンパ 節転移、高 血圧、自己 免疫性溶血 性貧血)	200mg 1コース のみ	本剤投与前	ベースとして自己免疫性溶血性貧血があったと考えられる。						
				投与開始日	前化学療法歴なし。本剤投与開始(最終投与)。						
				終了9日後	急激な貧血の進行とビリルビン上昇を認め、直接クームス試験、寒冷凝集素反応陽性であったことから、自己免疫性溶血性貧血と診断。						
				終了23日後 (発現日)	高熱、黄疸、倦怠感で搬送。炎症反応上昇。凝固亢進、褐色尿(+)、敗血症として入院し、セフェピム塩酸塩水和物、ミノサイクリン塩酸塩開始。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(ステロイドパルス療法) 1g/day 静脈点滴投与(3日間) LDH: 1533U/L、フェリチン: 35400ng/mL						
				終了27日後	プレドニゾロン50mg/dayに減量。						
				終了29日後	骨髓検査では血球を貪食した組織球の浸潤を認めた。LDHとフェリチンが高値であり、骨髓検査結果から、血球貪食症候群と診断。						
				終了30日後	DICと判断し、腓酵素も上昇していたため、ガベキサートメシル酸塩を投与。						
				終了31日後	ガベキサートメシル酸塩、抗生剤を中止。						
				終了33日後	血液検査で全ての項目のピークアウトを認めた。						
				終了45日後	プレドニゾロン40mg/dayに減量。						
				終了52日後	プレドニゾロン30mg/dayに減量。						
				終了59日後	プレドニゾロン20mg/dayに減量。						
				終了97日後	血球貧血症候群は軽快し、退院。						
					検査項目名(単位)	投与前	終了 9日後	終了 23日後	終了 30日後	終了 52日後	終了 65日後
					ビリルビン (mg/dL)	-	4以上	3.8	1.3	0.5	0.4
					ヘモグロビン (g/dL)	-	7以下	8.2	8.5	8.4	8.5
					白血球 (×10 ³ /μL)	-	-	15.2	24.3	8.0	6.0
					血小板 (×10 ³ μL)	-	-	254	329	204	173
					LDH (U/L)	-	-	1533	7685	255	204
					フェリチン (ng/mL)	-	-	35400	-	-	183
					IL-2R (U/mL)	-	-	4325	-	-	1217
					FDP (μg/mL)	-	-	59.3	>120	2.5	-
					D-dimer (ng/mL)	-	-	5.28	>100	0.9	-
					TG (mg/dL)	-	-	93	-	-	-
					抗核抗体	-	40倍	40倍	-	-	-
					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）

2019年2月
改訂連絡番号：19-02