

電子添文改訂のお知らせ

2022年10-11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
8. 重要な基本的注意	「虹彩炎」、「虹彩毛様体炎」を削除しました。
9.1 合併症・既往歴等のある患者	参照先の項目番号を繰下げました。
11.1 重大な副作用	薬生安通知 [*] に基づき新たに『ぶどう膜炎』を追加しました。
11.2 その他の副作用	「ぶどう膜炎」、「虹彩炎」、「虹彩毛様体炎」を削除しました。
	「フォークト・小柳・原田症候群」から「フォークト・小柳・原田病」に変更しました。

* 令和4年10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.312（2022年11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>8. 重要な基本的注意 8.1～8.9 略（変更なし） 8.10 ぶどう膜炎等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.19参照]</p>	<p>8. 重要な基本的注意 8.1～8.9 略 8.10 ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.2参照]</p>																																
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1～9.1.3 略（変更なし） 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。[11.1.21参照]</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1～9.1.3 略 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>11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.18 略（変更なし） 11.1.19 <u>ぶどう膜炎（0.2%）</u> <u>[8.10参照]</u> 11.1.20～11.1.22 略（番号繰下げ） 11.2 その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1～10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="3" style="text-align: center;">略（変更なし）</td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td></td> <td>眼乾燥、流涙増加</td> <td>霧視、フォークト・小柳・原田病</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3" style="text-align: center;">略（変更なし）</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">削除→</p>		10%以上	1～10%未満	1%未満		略（変更なし）			眼障害		眼乾燥、流涙増加	霧視、フォークト・小柳・原田病		略（変更なし）			<p>11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.18 略 ←追記 11.1.19～11.1.21 略 11.2 その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1～10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td></td> <td>眼乾燥、流涙増加</td> <td>霧視、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、フォークト・小柳・原田症候群</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</td> </tr> </tbody> </table> <p>注）[8.10参照]</p>		10%以上	1～10%未満	1%未満		略			眼障害		眼乾燥、流涙増加	霧視、 ぶどう膜炎 、 虹彩毛様体炎 、 虹彩炎 、フォークト・小柳・原田症候群		略		
	10%以上	1～10%未満	1%未満																														
	略（変更なし）																																
眼障害		眼乾燥、流涙増加	霧視、フォークト・小柳・原田病																														
	略（変更なし）																																
	10%以上	1～10%未満	1%未満																														
	略																																
眼障害		眼乾燥、流涙増加	霧視、 ぶどう膜炎 、 虹彩毛様体炎 、 虹彩炎 、フォークト・小柳・原田症候群																														
	略																																

（ 部：薬生安通知、 部：自主改訂、 部：削除）

《改訂理由》

9.1 合併症・既往歴等のある患者、11.1 重大な副作用

『ぶどう膜炎』について、国内市販後の副作用集積状況を踏まえ、「その他の副作用」から「重大な副作用」に移動しました。これに伴い、関連する相互参照の記載整備を行いました。

8. 重要な基本的注意、11.2 その他の副作用

「虹彩炎」、「虹彩毛様体炎」はぶどう膜炎に包含されることから、重大な副作用の追加に伴い記載整備を行いました。

11.2 その他の副作用

「フォークト・小柳・原田症候群」から「フォークト・小柳・原田病」への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 60代	悪性黒色腫 (右耳下腺転 移、肺転移、 肝転移、多臓 器転移、腹腔 内リンパ節転 移、慢性腎不 全、慢性心不 全、糖尿病、 薬剤性肝障 害、白斑、原 田病様ぶどう 膜炎、右肺門 部リンパ節転 移、右頸部リ ンパ節腫脹、 毛髪変色)	2mg/kg、3週 おきに1コー ス	原田病様ぶどう膜炎の悪化	
			投与開始前	本剤投与以前に悪性黒色腫に対してベムラフェニブを8ヵ月間使用した。同時期に右眼網膜下液の出現及び投与中止後の網膜下液減少が確認されていた。HLAはDR4とDR13が陽性であった。視力：右眼(R) 0.5 (0.7×sph-1.25D)、左眼(L) 0.4 (1.2×sph-LODOcyl-1.75 DAx80°)。眼圧は右眼20mmHg、左眼18mmHg。光干渉断層計(OCT)では右眼に黄斑前膜を認めた。その後ニボルマブを計10回投与したところ転移巣に拡大傾向を認めた為イピリムマブに変更したが、肝障害が出現した為、2回で投与を中止した。
			投与開始日	根治切除不能な悪性黒色腫(初発、部位：顔、首、頭、右耳介、病型：末端黒子型黒色腫、TNM分類：T4a,N3,M1c、病期：ステージIV、根治切除不能)に対して、2次治療として本剤(2mg/kg×1回/3週)を開始。本剤投与前の患者のPerformance Status:0であった。
			投与58日後	視力矯正：R：1.0×S-0.75DC-0.50DA70、L：1.2×S-0.75DC-1.50DA90。
			投与約4ヵ月後	視力低下を自覚し、右眼に軽度硝子体混濁が出現した。
			投与149日後	裸眼：R：0.5P、矯正：R：0.7P×S-0.50DC-0.50DA50、L：1.2×S-0.75DC-1.50DA90。 軽度硝子体混濁は当初糖尿病網膜症からの硝子体出血と考えていたため経過をみていたが、前房内浮遊細胞も出現し両眼性の硝子体混濁となったことから原因検索目的に血液検査を実施した。血液検査：可溶性IL-2レセプターが966U/mlと高値であったが、内科的にはサルコイドーシスは否定的であった。同時にHLA抗原を調べたところHLA-DR4が陽性であった。原因として本剤による薬剤性の副作用が考えられた。トリアムシノロン(両眼トリアムシノロンTenon)囊下注射を施行した。
			投与約7ヵ月後 (発現日)	患者は視力障害を報告した。初期症状：視力低下。眼科検査にて左眼の硝子体混濁も出現し、ぶどう膜炎を明らかにした。眼科専門医への紹介、フルオレセイン蛍光眼底造影検査を実施したところ、網膜血管の透過性亢進を示し、網膜血管炎および視神経乳頭炎の所見を認めた(確認診断名：ぶどう膜炎(両眼の後部)。本剤10回投与後に、両側の後部ぶどう膜炎を発症し、本剤によるぶどう膜炎(原田病様ぶどう膜炎の悪化)と診断した。HLA-DR4：陽性。
			投与191日後	原田病様ぶどう膜炎の悪化のため、本剤休薬。
			終了21日後	裸眼：R：0.4、L：0.1、矯正：R：0.6×S+0.00DC-0.15DA80、L：1.2×S-0.50DC-1.50DA90。
			終了28日後	HLA-DR検査：陽性。
			終了35日後	後部ぶどう膜炎(硝子体白濁)がみられ、副腎皮質ステロイド、トリアムシノロンアセトニド局注を施行。施行後硝子体白濁の改善はみられたが、白濁続いたためプレドニゾン10mg内服となった。フルオレセイン蛍光眼底造影検査：網膜血管炎および視神経乳頭炎の所見を認めた。1週間程度で白濁は著明に改善し、プレドニゾン5mg内服継続とした。
			終了63日後	矯正：R：0.9×S-0.50DC-0.50DA70、L：1.2×S-0.50DC-1.00DA80。
			終了84日後	本剤再開。
			終了131日後	その後は硝子体混濁、ぶどう膜炎の再燃なく経過している。
併用薬：なし				
出典： ●吉田 諭，宇都宮 亮，西原 克彦，白石 研，森 秀樹，佐山 浩二，水戸 毅「Pembrolizumab治療中に全身の白斑と後部ぶどう膜炎を生じた転移性悪性黒色腫の1例」(第70回日本皮膚科学会西部支部学術大会148 O-112 (P-107)) ●立花 亮祐，水戸 毅，上甲 武志，白石 敦「《原著》免疫チェックポイント阻害薬と低分子性分子標的治療により発症、遷延化した原田病様ぶどう膜炎」(あたらしい眼科. 2019;36:957-961) ●立花 亮祐，水戸 毅，上甲 武志，白石 敦「抗PD-1抗体とBRAF阻害剤投与中に異なる臨床像を呈したぶどう膜炎の1例(眼科臨床紀要第57回日本網膜硝子体学会総会、2019.11.15；12(11)；855) ●Yoshida S, Shiraiishi K, Mito T, Sayama K. “Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome induced by immune checkpoint inhibitors in a patient with melanoma.” (Clinical and Experimental Dermatology. 2020;45(7)：908-11)				

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10月
改訂連絡番号：22-12