

キイトルーダ[®]点滴静注20mg
キイトルーダ[®]点滴静注100mgに係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はMSD株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

MSD株式会社

キイトルーダ®点滴静注 20mg、キイトルーダ®点滴静注 100mg に係る

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	キイトルーダ®点滴静注20mg キイトルーダ®点滴静注100mg	有効成分	ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	874291
提出年月	令和元年6月		

1.1. 安全性検討事項				
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な特定されたリスク】	頁	
間質性肺炎患	4	神経障害 (ギラン・バレー症候群等)	14	臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者への使用 21
大腸炎・重度の下痢	6	重度の皮膚障害 (皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)	15	【重要な潜在的リスク】 頁
肝機能障害・硬化性胆管炎	7	脳炎・髄膜炎	16	ペムプロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加 [造血器悪性腫瘍]
腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)	8	重症筋無力症	17	22
内分泌障害 (下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)	9	心筋炎	18	胚・胎児毒性 23
1型糖尿病	10	重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)	18	【重要な不足情報】 頁
ぶどう膜炎	11	血球貪食症候群	19	該当なし 24
筋炎・横紋筋融解症	12	Infusion reaction	20	
膝炎	13			
1.2. 有効性に関する検討事項				
使用実態下における根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する有効性				25頁
使用実態下における PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する有効性				25頁
使用実態下における再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者に対する有効性				25頁
使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する有効性				25頁

↑上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		26
追加の医薬品安全性監視活動		
悪性黒色腫患者に対する使用成績調査 (全例調査)		26
非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査 (全例調査)		27
古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査 (全例調査)		28
尿路上皮癌患者に対する使用成績調査 (全例調査)		29
がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査		31
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験 (010試験) の継続試験		32
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (024試験) の継続試験		32
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅱ相臨床試験 (087試験) の継続試験		33
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (204試験) の継続試験		33
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (045試験) の継続試験		34
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (189試験) の継続試験		34
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (407試験) の継続試験		35
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (042試験) の継続試験		35
国際共同第Ⅲ相臨床試験 (054試験) の継続試験		36
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (252試験) の継続試験		36
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
悪性黒色腫患者に対する使用成績調査 (全例調査)		38
非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査 (全例調査)		38

↓上記に基づく安全性監視のための活動

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査 (全例調査)		38
尿路上皮癌患者に対する使用成績調査 (全例調査)		38
がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査		38
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験 (010試験) の継続試験		39
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (024試験) の継続試験		39
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅱ相臨床試験 (087試験) の継続試験		39
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (204試験) の継続試験		39
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (045試験) の継続試験		39

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		40
追加のリスク最小化活動		
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び提供		40
患者向け資材 (治療ハンドブック) の作成及び提供		40

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和元年6月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区九段北一丁目 13 番 12 号

北の丸スクエア

氏 名 : MSD 株式会社 代表取締役社長

ヨハネス・ヤクアベス・ウェストハイゼン 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年9月28日	薬効分類	874291
再審査期間	1. 10年 2. 5年10ヵ月 3. 平成29年11月30日～平成34年10月18日 4. 平成29年12月25日～平成34年10月18日 5. 平成30年12月21日～平成34年12月20日	承認番号	①22800AMX00697000 ②22800AMX00696000
国際誕生日	2014年9月4日		
販売名	① キイトルーダ®点滴静注20 mg ② キイトルーダ®点滴静注100 mg		
有効成分	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)		
含量及び剤型	① キイトルーダ®点滴静注20 mg 本剤1バイアル中にペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 20 mg を含有する。 ② キイトルーダ®点滴静注100 mg 本剤1バイアル中にペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 100 mg を含有する。		
用法及び用量	悪性黒色腫 通常、成人には、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化		

	<p>学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）</p> <p>通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</p>
<p>効能又は効果</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 悪性黒色腫 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 3. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 4. がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 5. がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
<p>承認条件</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p><根治切除不能な悪性黒色腫、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌></p> <p>国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> <p><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）></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者を対象に実施中の2つの第II相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。 2. MSI-High を有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
<p>備考</p>	<p>効能・効果の追加承認取得日：</p> <p>PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：2016年12月19日</p> <p>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫：2017年11月30日</p> <p>がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌：2017年12月25日</p> <p>がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）：2018年12月21日</p> <p>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：2018年12月21日</p> <p>悪性黒色腫：2018年12月21日</p>

<p>変更の履歴</p>
<p>前回提出日：<u>平成31年2月20日</u></p>

変更内容の概要：

- 1 使用成績調査「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の患者に対する使用成績調査」の下記資料の変更
✓ 調査票①
- 2 使用成績調査「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）を有する固形癌の患者に対する使用成績調査」の下記資料の軽微変更
✓ 調査票②
- 3 医薬品安全性監視計画の概要
追加の医薬品安全性監視活動に記載した使用成績調査実施計画書の軽微変更

変更理由：

1. 使用成績調査にて収集される本剤投与開始後の併用理由を明確化するため
2. 誤記修正のため
3. 使用成績調査実施計画書 調査に係る業務の一部委託先の氏名、住所及び委託した業務の範囲に記載している受託業者の会社統合による名称・住所の記載変更

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク				
間質性肺疾患				
重要な特定されたリスクとした理由： 以下に示す臨床試験及び海外製造販売後において死亡例を含む重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。				
悪性黒色腫：海外臨床試験結果				
有害事象名	002, 006試験 (n=912)			
	全 Grade		Grade3以上	
肺臓炎	18(2.0%)		7(0.8%)	
間質性肺疾患	2(0.2%)		1(0.1%)	
悪性黒色腫（術後補助療法）：国際共同臨床試験結果				
有害事象名	054試験 (n=509)			
	全 Grade		Grade3以上	
肺臓炎	16(3.1%)		3(0.6%)	
間質性肺疾患	1(0.2%)		1(0.2%)	
非小細胞肺癌（単独投与時）：国際共同臨床試験結果				
有害事象名	010試験 ^{注1)} (n=682)		024試験 ^{注2)} , 042試験 ^{注3)} (n=790)	
	全 Grade	Grade3以上	全 Grade	Grade3以上
肺臓炎	28(4.1%)	14(2.1%)	55(7.0%)	24(3.0%)
間質性肺疾患	3(0.4%)	0(0.0%)	7(0.9%)	2(0.3%)
器質化肺炎	0(0.0%)	0(0.0%)	2(0.3%)	1(0.1%)
注1) プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する PD-L1陽性 (TPS \geq 1%) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした試験 注2) 化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及び PD-L1陽性 (TPS \geq 50%) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした試験 注3) 化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性及び PD-L1陽性 (TPS \geq 1%) の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした試験				
非小細胞肺癌（化学療法との併用投与時）：国際共同臨床試験結果				
有害事象名	189試験 ^{注4)} , 407試験 ^{注5)} (n=683)			
	全 Grade		Grade3以上	
肺臓炎	33(4.8%)		18(2.6%)	
間質性肺疾患	3(0.4%)		0(0.0%)	
注4) 化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした試験 注5) 化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした試験				
古典的ホジキンリンパ腫：国際共同臨床試験結果				
有害事象名	087試験 (n=210)			
	全 Grade		Grade3以上	
肺臓炎	6(2.9%)		0(0.0%)	

尿路上皮癌：国際共同臨床試験結果

有害事象名	045試験 (n=266)	
	全 Grade	Grade3以上
肺臓炎	10(3.8%)	5(1.9%)
間質性肺疾患	1(0.4%)	1(0.4%)

MSI-High を有する固形癌：国際共同臨床試験結果

有害事象名	158試験 ^{注6)} (n=94)		164試験 ^{注7)} (n=61)	
	全 Grade	Grade3以上	全 Grade	Grade3以上
肺臓炎	4(4.3%)	1(1.1%)	1(1.6%)	0(0.0%)

注6) MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象とした試験

注7) MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした試験

010試験において間質性肺疾患による死亡例が認められた。また、042、045、189及び407試験において肺臓炎による死亡例が認められた。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
 - ・ 添付文書の「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
 - ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する注意を促すため。

大腸炎・重度の下痢

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験 (n=3,524)	
	全 Grade	Grade3以上
自己免疫性大腸炎	6(0.2%)	3(0.1%)
大腸炎	61(1.7%)	35(1.0%)
顕微鏡的大腸炎	3(0.1%)	1(<0.1%)
重度の下痢	48(1.4%)	48(1.4%)
腸炎	4(0.1%)	1(<0.1%)

化学療法との併用投与時：

有害事象名	189, 407試験 (n=683)	
	全 Grade	Grade3以上
大腸炎	13(1.9%)	8(1.2%)
重度の下痢	32(4.7%)	32(4.7%)
腸炎	3(0.4%)	1(0.1%)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常 of 医薬品安全性監視活動
- 2) 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常 of リスク最小化活動
 - ・ 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
 - ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

肝機能障害・硬化性胆管炎

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験において自己免疫性肝炎をはじめとする重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

†本項で示す「肝機能障害」は、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害である。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験 (n=3,524)	
	全 Grade	Grade3以上
肝機能障害†	585(16.6%)	175(5.0%)
自己免疫性肝炎	18(0.5%)	14(0.4%)
肝炎	13(0.4%)	10(0.3%)
薬物性肝障害	3(0.1%)	3(0.1%)
急性肝炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)

化学療法との併用投与時：

有害事象名	189, 407試験 (n=683)	
	全 Grade	Grade3以上
肝機能障害†	130(19.0%)	24(3.5%)
自己免疫性肝炎	6(0.9%)	6(0.9%)
肝炎	4(0.6%)	3(0.4%)
硬化性胆管炎	1(0.1%)	1(0.1%)

国内製造販売後（2018年3月5日時点）において、硬化性胆管炎が関連事象も含めて7例（重篤：7例）報告されている。なお、硬化性胆管炎は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性も考えられることから、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）（肝機能障害）
 - ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）（肝機能障害）
 - ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）（肝機能障害）
 - ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）（肝機能障害）
 - ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
 - ・ 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供 <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>		
腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）			
<p>重要な特定されたリスクとした理由： 以下に示す臨床試験において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。</p>			
<p>単独投与時：</p>			
有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験（n=3,524）		
	<table border="1"> <tr> <td>全 Grade</td> <td>Grade3以上</td> </tr> </table>	全 Grade	Grade3以上
全 Grade	Grade3以上		
急性腎障害	50(1.4%)		
腎不全	26(0.7%)		
尿細管間質性腎炎	6(0.2%)		
	3(0.1%)		
<p>化学療法との併用投与時：</p>			
有害事象名	189, 407試験（n=683）		
	<table border="1"> <tr> <td>全 Grade</td> <td>Grade3以上</td> </tr> </table>	全 Grade	Grade3以上
全 Grade	Grade3以上		
急性腎障害	31(4.5%)		
腎不全	9(1.3%)		
尿細管間質性腎炎	4(0.6%)		
	3(0.4%)		
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>			
<p>【内容】</p>			
<p>1) 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査） ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査） ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査） ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査） ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査 			
<p>【選択理由】</p>			
<p>製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。</p>			
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>			
<p>【内容】</p>			
<p>1) 通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。 <p>2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供 			
<p>【選択理由】</p>			
<p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>			

内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験 (n=3,524)	
	全 Grade	Grade3以上
下垂体炎	16(0.5%)	7(0.2%)
下垂体機能低下症	9(0.3%)	7(0.2%)
甲状腺炎	27(0.8%)	0(0.0%)
自己免疫性甲状腺炎	11(0.3%)	0(0.0%)
甲状腺機能低下症	366(10.4%)	2(0.1%)
甲状腺機能亢進症	197(5.6%)	4(0.1%)
原発性甲状腺機能低下症	1(<0.1%)	0(0.0%)
甲状腺障害	4(0.1%)	0(0.0%)
副腎機能不全	19(0.5%)	7(0.2%)
急性副腎皮質機能不全	2(0.1%)	2(0.1%)
続発性副腎皮質機能不全	1(<0.1%)	1(<0.1%)

化学療法との併用投与時：

有害事象名	189, 407試験 (n=683)	
	全 Grade	Grade3以上
下垂体炎	3(0.4%)	1(0.1%)
下垂体機能低下症	3(0.4%)	1(0.1%)
甲状腺炎	1(0.1%)	0(0.0%)
自己免疫性甲状腺炎	2(0.3%)	1(0.1%)
甲状腺機能低下症	49(7.2%)	3(0.4%)
甲状腺機能亢進症	36(5.3%)	1(0.1%)
甲状腺障害	1(0.1%)	0(0.0%)
副腎機能不全	1(0.1%)	1(0.1%)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。 <p>2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>
--	---

1型糖尿病

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験及び海外製造販売後において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験 (n=3,524)	
	全 Grade	Grade3以上
糖尿病性ケトアシドーシス	5(0.1%)	5(0.1%)
1型糖尿病	9(0.3%)	8(0.2%)
劇症1型糖尿病	1(<0.1%)	1(<0.1%)

化学療法との併用投与時：

有害事象名	189, 407試験 (n=683)	
	全 Grade	Grade3以上
1型糖尿病	1(0.1%)	1(0.1%)

002、006、010、024、087及び045試験以外の国内外の臨床試験及び国内外の製造販売後（2017年8月15日時点）において劇症1型糖尿病が13例（重篤：13例）に認められている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・ 悪性黒色腫に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
 - ・ 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供 <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>														
ぶどう膜炎															
<p>重要な特定されたリスクとした理由： 以下に示す臨床試験において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。</p> <p>単独投与時：</p> <table border="1" data-bbox="322 663 1402 851"> <thead> <tr> <th rowspan="2">有害事象名</th> <th colspan="2">002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験 (n=3,524)</th> </tr> <tr> <th>全 Grade</th> <th>Grade3以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ぶどう膜炎</td> <td>7(0.2%)</td> <td>0(0.0%)</td> </tr> <tr> <td>虹彩炎</td> <td>2(0.1%)</td> <td>1(<0.1%)</td> </tr> <tr> <td>虹彩毛様体炎</td> <td>3(0.1%)</td> <td>0(0.0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>化学療法との併用投与時（189、407試験）にはぶどう膜炎は認められなかった。</p>		有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験 (n=3,524)		全 Grade	Grade3以上	ぶどう膜炎	7(0.2%)	0(0.0%)	虹彩炎	2(0.1%)	1(<0.1%)	虹彩毛様体炎	3(0.1%)	0(0.0%)
有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験 (n=3,524)														
	全 Grade	Grade3以上													
ぶどう膜炎	7(0.2%)	0(0.0%)													
虹彩炎	2(0.1%)	1(<0.1%)													
虹彩毛様体炎	3(0.1%)	0(0.0%)													
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 通常の医薬品安全性監視活動 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査） ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査） ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査） ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査） ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。</p>															
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供 <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>															

筋炎・横紋筋融解症

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験及び海外製造販売後において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験 (n=3,524)	
	全 Grade	Grade3以上
筋炎	9(0.3%)	2(0.1%)
ミオパチー	4(0.1%)	0(0.0%)

化学療法との併用投与時：

有害事象名	189,407試験 (n=683)	
	全 Grade	Grade3以上
ミオパチー	1(0.1%)	0(0.0%)

海外の製造販売後（自発報告、2016年2月29日時点）において、本剤との因果関係を否定されない筋炎が3例（重篤：0例）、横紋筋融解症が3例（重篤：3例）及びミオパチーが1例（重篤：1例）報告された。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
 - ・ 添付文書の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
 - ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

膵炎

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験において自己免疫性膵炎をはじめとする重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験 (n=3,524)	
	全 Grade	Grade3以上
膵炎	13(0.4%)	7(0.2%)
自己免疫性膵炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
急性膵炎	2(0.1%)	2(0.1%)

化学療法との併用投与時：

有害事象名	189, 407試験 (n=683)	
	全 Grade	Grade3以上
膵炎	2(0.3%)	1(0.1%)
急性膵炎	1(0.1%)	1(0.1%)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
 - ・ 添付文書の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
 - ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

神経障害（ギラン・バレー症候群等）

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験及び海外製造販売後において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験 (n=3,524)	
	全 Grade	Grade3以上
末梢性ニューロパチー	52(1.5%)	0(0.0%)
軸索型ニューロパチー	1(<0.1%)	0(0.0%)
ギラン・バレー症候群	2(0.1%)	2(0.1%)

化学療法との併用投与時：

有害事象名	189, 407試験 (n=683)	
	全 Grade	Grade3以上
末梢性ニューロパチー	74(10.8%)	3(0.4%)

海外の製造販売後（自発報告、2016年2月29日時点）において、本剤との因果関係を否定されない末梢性ニューロパチーが2例（重篤：0例）、ギラン・バレー症候群が1例（重篤：1例）、末梢性運動ニューロパチーが1例（重篤：0例）、多発ニューロパチーが1例（重篤：0例）及び脱髄性多発ニューロパチーが1例（重篤：1例）報告された。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
 - ・ 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
 - ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す海外臨床試験及び海外製造販売後において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験 (n=3,524)	
	全 Grade	Grade3以上
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1(<0.1%)	1(<0.1%)
類天疱瘡	2(0.1%)	2(0.1%)
多形紅斑	4(0.1%)	2(0.1%)

化学療法との併用投与時（189、407試験）には重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）は認められなかった。

海外の製造販売後（自発報告、2016年2月29日時点）において、本剤との因果関係を否定されない類天疱瘡が3例（重篤：3例）報告された。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
 - ・ 添付文書の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
 - ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

脳炎・髄膜炎

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験及び海外製造販売後において重篤な脳炎及び髄膜炎が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験 (n=3,524)	
	全 Grade	Grade3以上
非感染性髄膜炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
脳炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
髄膜炎	1(<0.1%)	1(<0.1%)
髄膜症	1(<0.1%)	0(0.0%)

化学療法との併用投与時：

有害事象名	189, 407試験 (n=683)	
	全 Grade	Grade3以上
髄膜症	1(0.1%)	0(0.0%)

海外の製造販売後（自発報告、2016年2月29日時点）において、本剤との因果関係を否定されない硬膜炎が1例（重篤：1例）及び無菌性髄膜炎が1例（重篤：1例）報告された。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
 - ・ 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
 - ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

重症筋無力症

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験及び海外製造販売後において重篤な重症筋無力症が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験 (n=3,524)	
	全 Grade	Grade3以上
重症筋無力症	1(<0.1%)	0(0.0%)
筋無力症候群	1(<0.1%)	1(<0.1%)

化学療法との併用投与時（189、407試験）には重症筋無力症は認められなかった。

海外の製造販売後（自発報告、2016年2月29日時点）において、本剤との因果関係を否定されない重症筋無力症が5例（重篤：5例）、筋無力症候群が1例（重篤：1例）及び重症筋無力症クリーゼが1例（重篤：1例）報告された。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常 of 医薬品安全性監視活動
- 2) 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常 of リスク最小化活動
 - ・ 添付文書の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
 - ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

心筋炎

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示す臨床試験及び海外製造販売後において重篤な心筋炎が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験 (n=3,524)	
	全 Grade	Grade3以上
心筋炎	3(0.1%)	3(0.1%)

化学療法との併用投与時（189、407試験）には心筋炎は認められなかった。

002、006、010、024、087及び045試験以外の海外臨床試験及び海外製造販売後（2016年12月8日時点）において、心筋炎が19例（重篤：17例、非重篤：2例）及び自己免疫性心筋炎が1例（重篤：1例）に認められている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
 - ・ 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
 - ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）

重要な特定されたリスクとした理由：

002、006、010、024、087、045、158、164、054、042、189及び407試験以外の海外臨床試験及び国内外の製造販売後（2017年8月31日時点）において、免疫性血小板減少性紫斑病が17例（重篤：16例、非重篤：1例）、溶血性貧血が12例（重篤：12例）、自己免疫性溶血性貧血が9例（重篤：9例）、温式溶血性貧血が2例（重篤：2例）及び赤芽球癆が7例（重篤：7例）に認められている。国内製造販売後（2018年10月23日時点）において、無顆粒球症が関連事象も含め5例（重篤：5例）報告されている。また、薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性も考えられることから、重要

	<p>な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 通常の医薬品安全性監視活動 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆） ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆） ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆） ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆） ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>
<p>血球貪食症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内製造販売後（2018年10月23日時点）において、血球貪食症候群が7例（重篤：7例）報告されている。また、薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性も考えられることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>血球貪食症候群の発現割合は低いと考えられるため、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供 <p>【選択理由】</p>

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

Infusion reaction

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤は Infusion related reaction をはじめとする過敏反応を誘発する可能性がある。

以下に示す臨床試験において重篤な有害事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

単独投与時：

有害事象名	002, 006, 010, 024, 087, 045, 158, 164, 054, 042試験 (n=3,524)	
	全 Grade	Grade3以上
サイトカイン放出症候群	7(0.2%)	1(<0.1%)
注入に伴う反応	35(1.0%)	0(0.0%)
アナフィラキシー反応	7(0.2%)	4(0.1%)
アナフィラキシー様反応	1(<0.1%)	1(<0.1%)
過敏症	29(0.8%)	1(<0.1%)
薬物過敏症	11(0.3%)	2(0.1%)

化学療法との併用投与時：

有害事象名	189, 407試験 (n=683)	
	全 Grade	Grade3以上
サイトカイン放出症候群	1(0.1%)	1(0.1%)
注入に伴う反応	8(1.2%)	3(0.4%)
アナフィラキシー反応	2(0.3%)	1(0.1%)
過敏症	5(0.7%)	0(0.0%)
薬物過敏症	3(0.4%)	0(0.0%)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
 - ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
 - ・ 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」並びに患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供 <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>
臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用	
<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外（2017年6月21日時点）において、固形臓器移植歴のある患者で拒絶反応が9例（重篤：8例）認められている。また、海外（2017年3月31日時点）において、同種造血幹細胞移植歴もしくは骨髄移植歴のある患者で移植片対宿主病が6例（重篤：6例）認められている。PD-1/PD-L1経路は同種免疫寛容において重要な役割を担っている¹⁾ ²⁾。以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Riella et al. Role of the PD-1 pathway in the immune response. Am J Transplant. 2012 Oct;12(10):2575-87. 2) McGrath et al. The role of coinhibitory signaling pathways in transplantation and tolerance. Front Immunol. 2012 Mar 19;3:47. 	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 通常の医薬品安全性監視活動 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査） ・ 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査） ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査） ・ 尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】 製造販売後における発現割合及び発現事象の特徴を把握するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 添付文書の「慎重投与」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供 <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>	

重要な潜在的リスク

ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の臨床試験（013試験及び087試験）において、本剤投与終了後に同種造血幹細胞移植（Allo-SCT）を受けた患者は23例であった。これら23例のうち、6例（26.1%）に急性移植片対宿主病（GVHD）が発現し1例が死亡した。さらに Allo-SCT を受けたこれら23例のうち、2例（8.7%、1例は急性 GVHD との重複発現）に肝静脈塞栓症が発現し1例が死亡した。全7例中5例で本剤による治療後（Allo-SCT 前）に多種の化学療法剤が投与されており、交絡因子となっていた。

また、ヒストリカルデータと厳密に比較することは困難だが、文献で報告されている allo-SCT 後の GVHD の発現割合は30～53%と報告されている^{1)~4)}。

本検討で評価されたデータは、本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加に対する根拠としては不十分と考えられる。しかし、ニボルマブの投与後に Allo-SCT を施行された古典的ホジキンリンパ腫患者の82.4%（14/17例）で急性 GVHD の発現が認められた旨が報告されており（平成28年10月17日付オプジーボ点滴静注20 mg、同点滴静注100 mg 審査報告書引用）、また抗 PD-1抗体の作用機序から GVHD の発現が想定されることから、重要な潜在的リスクとした。

- 1) Robinson S, Canals C, et al.: J Clin Oncol. 2008 ;26:455-62. Epub 2007 Dec 17.
- 2) Robinson SP, Sureda A, Canals C, et al.: Haematologica. 2009 ;94:230-8. doi: 10.3324/haematol.13441. Epub 2008 Dec 9.
- 3) Marçais A, Porcher R, Robin M, et al.: Haematologica. 2013 ;98:1467-75. doi: 10.3324/haematol.2012.080895. Epub 2013 Mar 28.
- 4) Kako S, Izutsu K, Kato K, et al.: Am J Hematol. 2015 ;90:132-8. doi: 10.1002/ajh.23897. Epub 2014 Nov 24.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・ 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）

【選択理由】

古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査にて、調査期間終了時まで同種造血幹細胞移植及び移植に伴う重度合併症の発現状況を追跡し、発現事象の特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
 - ・ 添付文書の「その他の注意」に、関連する情報を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供

【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

胚・胎児毒性

重要な潜在的リスクとした理由：

国内及び海外の臨床試験並びに製造販売後において、本剤に関する胚胎児毒性を示唆する報告はない。PD-1/PD-L1経路は、同種異系交配した妊娠マウスの母体胎児間免疫寛容の維持に必須であり、抗マウス PD-L1抗体投与により流産および死産の割合が増加する報告がある。また、ヒト IgG4（免疫グロブリン）である本剤は胎盤を移行すると推測される。以上より、重要な潜在的リスクとした。

- 1) Guleria et al. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. J Exp Med. 2005 Jul;18;202(2):231-7

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - ・尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）

【選択理由】

製造販売後における妊娠時の本剤曝露症例の把握、及び事象発現の有無、特徴を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
 - ・添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び患者向医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供
 - ・患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における本剤の有効性に関する情報を収集するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、有効性に与える要因を検討する。
使用実態下における PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における本剤の有効性に関する情報を収集するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、有効性に与える要因を検討する。
使用実態下における再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における本剤の有効性に関する情報を収集するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、有効性に与える要因を検討する。
使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌について、臨床試験に組み入れられた癌腫は限られていることから、結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する有効性の情報を可能な限り収集するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において、有効性に関する情報を収集する。

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）	
【安全性検討事項】 間質性肺疾患、大腸炎・重度 of 下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度 of 皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、Infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用	
【目的】 使用実態下における悪性黒色腫患者に対するキイトルーダ〔一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）〕 of 安全性及び有効性に影響を与える要因について把握する。	
【実施計画】 症例登録期間：2017年2月15日～2018年3月31日 実施予定期間：2017年2月15日～2020年3月31日 2018年3月31日までの投与開始症例をもって調査票 of 回収を前提とした症例登録を終了する。また、承認条件解除までの期間は、調査票 of 回収を伴わない症例登録（以下、症例把握）に移行し、必要に応じて調査票 of 回収が可能となるよう症例把握を継続する。なお、2018年3月31日までに投与を開始した全症例を調査票 of 回収対象症例とする。 調査予定症例数：根治切除不能な悪性黒色腫患者250例 実施方法：販売開始日以降、本剤を使用開始した全症例を対象として中央登録方式にて実施する。 観察期間：本剤 of 投与開始から1年間	
【実施計画 of 根拠】 予定症例数 of 設定根拠 安全性検討事項のうち海外臨床試験（002試験及び006試験）及び国内臨床試験（041試験）954例で発現した主な副作用である甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、大腸炎、重度 of 下痢及び肺臓炎 of 発現頻度はそれぞれ7.5%（72/954）、3.6%（34/954）、1.9%（18/954）、1.6%（15/954）及び1.0%（10/954）であった。製造販売後での発現割合を同等と仮定し、90% of 信頼度で1例以上 of 発現情報が把握可能な症例数として250例を設定した。なお、上記 of 事象以外 of 安全性検討事項に設定した副作用については、可能な限り情報収集を行う。	
観察期間 of 設定根拠 本剤 of 安全性検討事項とした間質性肺疾患をはじめとした有害事象 of 海外臨床試験（002試験及び006試験）及び国内臨床試験（041試験）における予定用法・用量（2 mg/kg、3週間間隔）群における初回発現は多くの患者で本剤投与から1年以内に発現していることから観察期間として1年を設定する。	

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 調査開始から2年もしくは目標症例数の半数（125例）のデータが集積された時点で中間集計を実施し、中間報告書を作成する。
- ・ 調査で登録された全例のデータが集積された時点で最終集計を実施し、最終報告書を作成する。
- ・ 安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

- 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。
- ・ 安全性検討事項に該当する事象について、新たな情報が得られた場合にはリスク最小化策の変更の要否を検討する。
 - ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更の要否を検討する。
 - ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の変更の要否を検討する。

非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）

【安全性検討事項】

間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、Infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用

【目的】

使用実態下における PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対するキイトルーダ [一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）] の安全性及び有効性に影響を与える要因について把握する。

【実施計画】

症例登録期間：2016年12月19日～2017年6月23日

実施予定期間：2016年12月19日～2019年6月23日

注：非小細胞肺癌患者の一部を対象とした倫理的無償供給の期間（非小細胞肺癌に対する一変承認取得日から薬価収載まで）を含む。

2017年6月23日までの投与開始症例をもって調査票の回収を前提とした症例登録を終了する。また、承認条件解除までの期間は、調査票の回収を伴わない症例登録（以下、症例把握）に移行し、必要に応じて調査票の回収が可能となるよう症例把握を継続する。

なお、2017年6月23日までに投与を開始した全症例を調査票の回収対象症例とする。

調査予定症例数：PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の患者1000例

実施方法：非小細胞肺癌に対する一変承認取得日から2017年6月23日までに本剤を使用開始した非小細胞肺癌患者全症例を対象として中央登録方式にて実施する。化学療法歴のない PD-L1陽性（TPS* \geq 50%）の非小細胞肺癌患者及び化学療法歴のある PD-L1陽性（TPS* \geq 1%）の非小細胞肺癌患者について偏りなく情報収集するため、それぞれ500例収集されるまでは全症例を登録する。

*TPS：PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合

観察期間：本剤の投与開始から1年間

【実施計画の根拠】

予定症例数の設定根拠

本剤の安全性検討事項のうち間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、Infusion reaction、1型糖尿病等の主要な事象の010試験、024試験及び両試験の併合での発現頻度は0.5%以上であった。

製造販売後での発現割合を同等と仮定し、99%の信頼度で1例以上の発現情報が把握可能な症例数として1000例を設定した。なお、上記の事象以外の安全性検討事項に設定した副作用については、可能な限り情報収集を行う。

観察期間の設定根拠

非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験（010試験及び024試験）において、間質性肺疾患をはじめ本剤の安全性検討事項とした有害事象の大部分が本剤投与開始から12ヵ月以内に発現したことに加え、本剤投与開始から12ヵ月以降のみで初めて発現した有害事象又は9～12ヵ月や12ヵ月以上で発現頻度が増加する有害事象は認められなかったことから、観察期間として1年を設定する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 調査開始から1年6ヵ月もしくは目標症例数の半数（500例）のデータが集積された時点で中間集計を実施し、中間報告書を作成する。
- ・ 調査で登録された全例のデータが集積された時点で最終集計を実施し、最終報告書を作成する。
- ・ 安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・ 安全性検討事項に該当する事象について、新たな情報が得られた場合にはリスク最小化策の変更の可否を検討する。
- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更の可否を検討する。
- ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の変更の可否を検討する。

古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）

【安全性検討事項】

間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、Infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、ペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕

【目的】

使用実態下における古典的ホジキンリンパ腫患者に対するキイトルーダ〔一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）〕の安全性及び有効性に影響を与える要因について把握する。

【実施計画】

<p>症例登録期間：古典的ホジキンリンパ腫に対する一変承認取得日～2年間（予定） 実施予定期間：古典的ホジキンリンパ腫に対する一変承認取得日～4年間（予定） 調査予定症例数：再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の患者100例 実施方法：古典的ホジキンリンパ腫に対する一変取得日から2年間に本剤を使用開始した全症例を対象として中央登録方式にて実施する。 観察期間：本剤の投与開始から9ヵ月</p> <p>【実施計画の根拠】 予定症例数の設定根拠 安全性検討事項のうち国際共同臨床試験（087試験）210例で認められた甲状腺機能障害、肝機能障害、Infusion reaction、神経障害（ギラン・バレー症候群等）及び間質性肺疾患の有害事象発現割合はそれぞれ15.2%（32/210）、9.5%（20/210）、9.0%（19/210）、3.8%（8/210）及び2.9%（6/210）であった。製造販売後での発現割合を同等と仮定し、90%の信頼度で1例以上の発現情報が把握可能な症例数として100例を設定した。なお、上記の事象以外の安全性検討事項に設定した有害事象については、可能な限り情報収集を行う。</p> <p>観察期間の設定根拠 国際共同臨床試験（087試験）において、本剤の安全性検討事項とした事象のすべてが本剤投与開始後9ヵ月以内に発現したことから観察期間として9ヵ月と設定する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査開始から2年もしくは目標症例数の半数（50例）のデータが集積された時点で中間集計を実施し、中間報告書を作成する。 ・ 調査で登録された全例のデータが集積された時点で最終集計を実施し、最終報告書を作成する。 ・ 安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性検討事項に該当する事象について、新たな情報が得られた場合にはリスク最小化策の変更の可否を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更の可否を検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定の可否を検討する。
<p>尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）</p>
<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、Infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、胚・胎児毒性</p> <p>【目的】 使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者に対するキイトルーダ【一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）】の安全性及び有効性</p>

に影響を与える要因について把握する。

【実施計画】

症例登録期間：2017年12月25日～2018年4月20日

実施予定期間：2017年12月25日～2020年4月20日

2018年4月20日までの投与開始症例をもって調査票の回収を前提とした症例登録を終了する。また、承認条件解除までの期間は、調査票の回収を伴わない症例登録（以下、症例把握）に移行し、必要に応じて調査票の回収が可能となるよう症例把握を継続する。なお、2018年4月20日までに投与を開始した全症例を調査票の回収対象症例とする。

調査予定症例数：がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌の患者500例（安全性集計対象として）

実施方法：尿路上皮癌に対する一変承認取得日から2018年4月20日までに本剤を使用開始した全症例を対象として中央登録方式にて実施する。

観察期間：本剤の投与開始から1年間

【実施計画の根拠】

予定症例数の設定根拠

安全性検討事項のうち国際共同臨床試験（045試験）266例で認められた肝機能障害、甲状腺機能障害、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢の発現割合はそれぞれ13.2%（35/266）、9.4%（25/266）、7.1%（19/266）、4.1%（11/266）、3.4%（9/266）であった。製造販売後での発現割合を同等と仮定し、99%の信頼度で上記の有害事象をはじめ1%以上の割合で発現する有害事象を把握可能な症例数として500例を設定した。なお、上記の事象以外の安全性検討事項に設定した有害事象については、可能な限り情報収集を行う。

観察期間の設定根拠

尿路上皮癌患者を対象とした国際共同臨床試験（045試験）において、間質性肺疾患をはじめ本剤の安全性検討事項とした有害事象の大部分が本剤投与開始から12ヵ月以内に発現したことに加え、本剤投与開始から12ヵ月以降のみで初めて発現した有害事象又は9～12ヵ月や12ヵ月以上で発現頻度が増加する有害事象は認められなかったことから、観察期間として1年を設定する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 調査開始から1年6ヵ月もしくは目標症例数の半数（250例）のデータが集積された時点で中間集計を実施し、中間報告書を作成する。
- ・ 調査で登録された全例のデータが集積された時点で最終集計を実施し、最終報告書を作成する。
- ・ 安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・ 安全性検討事項に該当する事象について、新たな情報が得られた場合にはリスク最小化策の変更の可否を検討する。
- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更の可否を検討する。
- ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の変更の可否を検討する。

がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査

【安全性検討事項】

間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、Infusion reaction

その他の事項に関しては「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の項の当該調査の内容を参照

製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験（010試験）の継続試験

国際共同第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験（010試験）について、非小細胞肺癌に対する一変承認取得日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。

【目的】

進行性非小細胞肺癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する。

【実施計画】

- ・実施予定期間：非小細胞肺癌に対する一変承認取得日～試験終了日（終了時期未定）
- ・症例数：9例

【実施計画の根拠】

国際共同第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験（010試験）での継続症例9例（2016年8月4日現在）の安全性、有効性を確認する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・試験終了時及び安全性定期報告作成時
- ・総括報告書の作成予定：試験終了から6ヵ月

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本試験の計画変更の可否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の変更の可否を検討する。

製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（024試験）の継続試験

国際共同第Ⅲ相臨床試験（024試験）について、非小細胞肺癌に対する一変承認取得日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。

【目的】

進行性非小細胞肺癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する。

【実施計画】

- ・実施予定期間：非小細胞肺癌に対する一変承認取得日～試験終了日（終了時期未定）
- ・症例数：18例

【実施計画の根拠】

国際共同第Ⅲ相臨床試験（024試験）での継続症例18例（2016年8月4日現在）の安全性、有効性を確認する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・試験終了時及び安全性定期報告作成時
- ・総括報告書の作成予定：試験終了から6ヵ月

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

	<ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本試験の計画変更の可否を検討する。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の変更の可否を検討する。
<p>製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅱ相臨床試験（087試験）の継続試験</p>	
	<p>国際共同第Ⅱ相臨床試験（087試験）について、古典的ホジキンリンパ腫に対する一変承認取得日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施予定期間：古典的ホジキンリンパ腫に対する一変承認取得日～試験終了日（終了時期未定） ・症例数：6例 <p>【実施計画の根拠】 国際共同第Ⅱ相臨床試験（087試験）での継続症例6例（2016年10月24日現在）の安全性、有効性を確認する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験終了時及び安全性定期報告作成時 ・総括報告書の作成予定：試験終了から6ヵ月 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本試験の計画変更の可否を検討する。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の変更の可否を検討する。
<p>製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（204試験）の継続試験</p>	
	<p>国際共同第Ⅲ相臨床試験（204試験）について、古典的ホジキンリンパ腫に対する一変承認取得日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施予定期間：古典的ホジキンリンパ腫に対する一変承認取得日～試験終了日（終了時期未定） ・症例数：3例 <p>【実施計画の根拠】 国際共同第Ⅲ相臨床試験（204試験）での継続症例3例（2017年4月14日現在）の安全性、有効性を確認する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験終了時及び安全性定期報告作成時

	<ul style="list-style-type: none"> ・総括報告書の作成予定：試験終了から6ヵ月 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本試験の計画変更の可否を検討する。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の変更の可否を検討する。
<p>製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（045試験）の継続試験</p>	
	<p>国際共同第Ⅲ相臨床試験（045試験）について、尿路上皮癌に対する一変承認取得日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施予定期間：尿路上皮癌に対する一変承認取得日～試験終了日（終了時期未定） ・症例数：5例 <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国際共同第Ⅲ相臨床試験（045試験）での継続症例5例（2017年3月1日現在）の安全性、有効性を確認する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験終了時及び安全性定期報告作成時 ・総括報告書の作成予定：試験終了から6ヵ月 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本試験の計画変更の可否を検討する。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の変更の可否を検討する。
<p>製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（189試験）の継続試験</p>	
	<p>国際共同第Ⅲ相臨床試験（189試験）について、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一変承認取得日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象として、ペメトレキセド及びプラチナ製剤併用化学療法との併用時の本剤の有効性及び安全性を評価する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施予定期間：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一変承認取得日～試験終了日（終了時期未定） ・症例数： <ul style="list-style-type: none"> 本試験：1例 拡大コホート：30例 <p>【実施計画の根拠】</p>

	<p>国際共同第Ⅲ相臨床試験（189試験）における本試験継続症例1例（2018年2月20日現在）及び拡大コホート継続症例30例（2018年3月1日現在）の安全性、有効性を確認する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験終了時及び安全性定期報告作成時 ・総括報告書の作成予定：試験終了から6ヵ月 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本試験の計画変更の可否を検討する。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の変更の可否を検討する。
<p>製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（407試験）の継続試験</p>	
	<p>国際共同第Ⅲ相臨床試験（407試験）について、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一変承認取得日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>進行扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象として、カルボプラチン及びパクリタキセル／パクリタキセル（アルブミン懸濁型）併用化学療法との併用時の本剤の有効性及び安全性を評価する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施予定期間：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一変承認取得日～試験終了日（終了時期未定） ・症例数：21例 <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国際共同第Ⅲ相臨床試験（407試験）における継続症例21例（2018年6月14日現在）の安全性、有効性を確認する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験終了時及び安全性定期報告作成時 ・総括報告書の作成予定：試験終了から6ヵ月 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本試験の計画変更の可否を検討する。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の変更の可否を検討する。
<p>製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（042試験）の継続試験</p>	
	<p>国際共同第Ⅲ相臨床試験（042試験）について、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一変承認取得日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する。</p>

	<p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施予定期間：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一変承認取得日～試験終了日（終了時期未定） ・症例数：5例 <p>【実施計画の根拠】 国際共同第Ⅲ相臨床試験（042試験）での継続症例5例（2018年6月15日現在）の安全性、有効性を確認する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験終了時及び安全性定期報告作成時 ・総括報告書の作成予定：試験終了から6ヵ月 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本試験の計画変更の可否を検討する。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の変更の可否を検討する。
<p>国際共同第Ⅲ相臨床試験（054試験）の継続試験</p>	
	<p>国際共同第Ⅲ相臨床試験（054試験）について、悪性黒色腫に対する術後補助療法の一変承認日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。</p> <p>【目的】 悪性黒色腫の完全切除を受けた高リスク患者を対象に、本剤の術後補助療法の有効性及び安全性を評価する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施予定期間：悪性黒色腫に対する術後補助療法の一変承認取得日～2026年1月 ・症例数：11例 <p>【実施計画の根拠】 国際共同第Ⅲ相臨床試験（054試験）での継続症例6例（2018年11月15日現在）の安全性、有効性を確認する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験終了時及び安全性定期報告作成時 ・総括報告書の作成予定：試験終了から6ヵ月 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本試験の計画変更の可否を検討する。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の変更の可否を検討する。
<p>製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（252試験）の継続試験</p>	

国際共同第Ⅲ相臨床試験（252試験）について、悪性黒色腫に対する MK-3475 の 200 mg の固定用量レジメンの一変承認日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて試験を継続する。

【目的】

切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する。

【実施計画】

- ・実施予定期間：悪性黒色腫に対する MK-3475 の 200 mg の固定用量レジメンの一変承認取得日～最終症例の最終規定来院日
- ・症例数：10例

【実施計画の根拠】

国際共同第Ⅲ相臨床試験（252試験）での継続症例10例（2018年11月5日現在）の安全性、有効性を確認する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・試験終了時及び安全性定期報告作成時
- ・総括報告書の作成予定：試験終了から6ヵ月

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本試験の計画変更の可否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の変更の可否を検討する。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項の悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）を参照
非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項の非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）を参照
古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項の古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）を参照
尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項の尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）を参照
がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査	
	<p>【有効性に関する検討事項】 使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する有効性</p> <p>【目的】 MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌について、臨床試験に組み入れられた癌腫は限られていることから、結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する有効性を検討すること、及び当該患者における安全性情報を収集する。</p> <p>【実施計画】 症例登録期間：2018年12月21日～2020年8月20日 実施予定期間：2018年12月21日～2022年6月20日 調査予定症例数：本剤が投与された MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者として30例以上（有効性解析対象症例20例以上）。なお、登録期間内に本剤が投与された MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者については、可能な限り全症例を収集する（登録期間内の想定投与例数の目安：94例）。 実施方法：一変承認取得後に本剤を使用開始した MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者を対象として中央登録方式にて実施する。 観察期間：本剤投与開始日から12ヵ月とする。</p> <p>【実施計画の根拠】 予定症例数の設定根拠 MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者の有効性を検討するための症例数は、国際共同第Ⅱ相臨床試験である158試験の奏効率から期待奏効率を37.2%と仮定し、製造販売後に想定される比較対照集団の奏効率と同等の5%を帰無仮説として片側2.5%の有意水準で棄却する場合、評価のために必要な症例数は、検出力95%を確保するためには20例となる。したがって、解析対象集団から除外される患者が10例程度発生する可能性を考慮し、少なくとも30例の収集が必要であると考え。なお、日本人の結腸・直腸癌以外の癌腫での使用経験は限られており、市販後において収集の必要性があることから、可能な限り全症例を収集する必要があると考え</p>

	<p>る。したがって、明確な症例数の設定は行わないが、登録期間において、本剤が投与される症例数の目安としては94例を想定している。</p> <p>観察期間の設定根拠 がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験である158試験の奏効までの中央値は2.1ヵ月（1.3-10.2ヵ月）であり、35例中33例(94.3%)では6ヵ月以内に奏効が確認できたが、奏効までの期間に10.2ヵ月（投与後の画像評価5回）を要した症例が存在した。また、本調査において、RECIST の最良総合効果を確定するためには、最初にその効果の規準を満たしたときから9週以降に行われる画像評価で再評価する必要があることより、奏効までの期間が遅い症例の評価に必要な期間（約10ヵ月）に RECIST 評価を確定するまでに必要な期間（9週）を加え奏効率を評価できる十分な期間として、12ヵ月間の観察期間を設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査で登録された全例のデータが集積された時点で最終集計を実施し、最終報告書を作成する。 ・安全性定期報告時に調査の安全性検討事項に設定した事象の発現状況について検討を行う。 ・調査開始3、6及び12ヵ月後に、本剤の使用状況（使用施設数、使用患者数）を報告する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査結果に基づき、新たな情報が得られた場合には情報提供の可否を検討する。
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験（010試験）の継続試験	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験（010試験）の継続試験を参照
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（024試験）の継続試験	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（024試験）の継続試験を参照
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅱ相臨床試験（087試験）の継続試験	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅱ相臨床試験（087試験）の継続試験を参照
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（204試験）の継続試験	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（204試験）の継続試験を参照
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（045試験）の継続試験	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（045試験）の継続試験を参照

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、腓炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、Infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、胚・胎児毒性（古典的ホジキンリンパ腫にはペムブロリズマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度合併症の発現リスクの増加〔造血器悪性腫瘍〕を追加）</p> <p>【目的】 本剤の安全性に関する情報を患者及び医療従事者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう理解と注意を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が資材を医療従事者に提供し情報提供を行う。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。また、調査・試験結果が得られた時点において、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、最小化計画の実施方法の改訂等を検討する。</p>
患者向け資材（治療ハンドブック）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・硬化性胆管炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、腓炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重度の皮膚障害（皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等）、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害（免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等）、血球貪食症候群、Infusion reaction、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、胚・胎児毒性</p> <p>【目的】 本剤の安全性に関する情報を患者に確実に情報提供し、副作用の注意喚起及び副作用の早期検出を行うため。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が資材を医療従事者に提供し資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p>

	安全性定期報告時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。また、調査・試験結果が得られた時点において、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、最小化計画の実施方法の改訂等を検討する。
--	---

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
悪性黒色腫患者に対する市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済み（2017年10月提出）
非小細胞肺癌患者に対する市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済み（2017年10月提出）
悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）	125例／250例	<ul style="list-style-type: none"> 調査開始から2年もしくは目標症例数の半数 of データが集積された時点（中間報告時） 調査で登録された全例 of データが集積された時点（最終報告時） 安全性定期報告時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> 調査開始から2年もしくは目標症例数の半数 of データが集積された時点（2018年12月予定） 調査で登録された全例 of データが集積された時点（2020年6月予定）
非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）	500例／1000例	<ul style="list-style-type: none"> 調査開始から1年6ヵ月もしくは目標症例数の半数 of データが集積された時点（中間報告時） 調査で登録された全例 of データが集積された時点（最終報告時） 安全性定期報告時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> 調査開始から1年6ヵ月もしくは目標症例数の半数 of データが集積された時点（2018年5月提出） 調査で登録された全例 of データが集積された時点（2019年6月予定）
古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）	50例／100例	<ul style="list-style-type: none"> 調査開始から2年もしくは目標症例数の半数 of データが集積された時点（中間報告時） 調査で登録さ 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> 調査開始から2年もしくは目標症例数の半数 of データが集積された時点（2020年1月予定） 調査で登録さ

		れた全例のデータが集積された時点（最終報告時） ・安全性定期報告時		れた全例のデータが集積された時点（2022年1月予定）
尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）	250例／500 例	・調査開始から1年6ヵ月もしくは目標症例数の半数のデータが集積された時点（中間報告時） ・調査で登録された全例のデータが集積された時点（最終報告時） ・安全性定期報告時	実施中	・調査開始から1年6ヵ月もしくは目標症例数の半数のデータが集積された時点（2019年6月予定） ・調査で登録された全例のデータが集積された時点（2021年6月予定）
がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌患者に対する使用成績調査	30例以上	・調査で登録された全例のデータが集積された時点（最終報告時） ・安全性定期報告時 ・調査開始3、6及び12ヵ月後に、本剤の使用状況（使用施設数、使用患者数）を報告する。	実施中	・調査で登録された全例のデータが集積された時点（2022年12月予定）
製造販売後臨床試験：国内後期第Ⅰ相臨床試験（041試験）の継続試験	21例	・総括報告書の作成 ・安全性定期報告時	終了	作成済（2018年12月提出）
製造販売後臨床試験：国内後期第Ⅰ相臨床試験（025試験）の継続試験	5例	・総括報告書の作成 ・安全性定期報告時	終了	作成済（2018年12月提出）
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験（010試験）の継続試験	9例	・総括報告書の作成 ・安全性定期報告時	実施中	報告書作成時（2019年11月予定）
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（024試験）の継続試験	18例	・総括報告書の作成 ・安全性定期報告時	実施中	報告書作成時（2021年4月予定）

製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅱ相臨床試験（087試験）の継続試験	6例	・総括報告書の作成 ・安全性定期報告時	実施中	報告書作成時（2021年8月予定）
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（204試験）の継続試験	3例	・総括報告書の作成 ・安全性定期報告時	実施中	報告書作成時（2021年2月予定）
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（045試験）の継続試験	5例	・総括報告書の作成 ・安全性定期報告時	実施中	報告書作成時（2019年6月予定）
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（189試験）の継続試験	31例	・総括報告書の作成 ・安全性定期報告時	実施中	報告書作成時（2020年6月予定）
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（407試験）の継続試験	21例	・総括報告書の作成 ・安全性定期報告時	実施中	報告書作成時（2020年10月予定）
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（042試験）の継続試験	5例	・総括報告書の作成 ・安全性定期報告時	実施中	報告書作成時（2020年5月予定）
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（054試験）の継続試験	11例	・総括報告書の作成 ・安全性定期報告時	実施中	報告書作成時（2026年6月予定）
製造販売後臨床試験：国際共同第Ⅲ相臨床試験（252試験）の継続試験	10例	・総括報告書の作成 ・安全性定期報告時	実施中	報告書作成時（2020年12月予定）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
悪性黒色腫患者に対する使用成績調査（全例調査）	125例／250例	<ul style="list-style-type: none"> ・調査開始から2年もしくは目標症例数の半数のデータが集積された時点（中間報告時） ・調査で登録された全例のデータが集積された時点（最終報告時） ・安全性定期報告時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・調査開始から2年もしくは目標症例数の半数のデータが集積された時点（2018年12月予定） ・調査で登録された全例のデータが集積された時点（2020年6月予定）
非小細胞肺癌患者に対する使用成績調査（全例調査）	500例／1000例	<ul style="list-style-type: none"> ・調査開始から1年6ヵ月もしくは目標症例数の半数のデータが集積された時点（中間報告時） ・調査で登録された全例のデータが集積された時点（最終報告時） ・安全性定期報告時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・調査開始から1年6ヵ月もしくは目標症例数の半数のデータが集積された時点（2018年5月提出） ・調査で登録された全例のデータが集積された時点（2019年6月予定）
古典的ホジキンリンパ腫患者に対する使用成績調査（全例調査）	50例／100例	<ul style="list-style-type: none"> ・調査開始から2年もしくは目標症例数の半数のデータが集積された時点（中間報告時） ・調査で登録された全例のデータが集積された時点（最終報告時） ・安全性定期報告時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・調査開始から2年もしくは目標症例数の半数のデータが集積された時点（2020年1月予定） ・調査で登録された全例のデータが集積された時点（2022年1月予定）
尿路上皮癌患者に対する使用成績調査（全例調査）	250例／500例	<ul style="list-style-type: none"> ・調査開始から1年6ヵ月もしくは目標症例数の半数のデータが集積された時点（中間報告時） ・調査で登録された全例のデータ 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・調査開始から1年6ヵ月もしくは目標症例数の半数のデータが集積された時点（2019年6月予定） ・調査で登録さ

		タが集積された 時点（最終報告 時） ・安全性定期報 告時		れた全例のデー タが集積された 時点（2021年6月 予定）
がん化学療法後に増悪し た進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以 外の固形癌患者に対する 使用成績調査	30例以上	・調査で登録さ れた全例のデー タが集積された 時点（最終報告 時） ・安全性定期報 告時 ・調査開始3、6 及び12ヵ月後 に、本剤の使用 状況（使用施設 数、使用患者 数）を報告す る。	実施中	・調査で登録さ れた全例のデー タが集積された 時点（2022年12 月予定）
製造販売後臨床試験：国 内後期第Ⅰ相臨床試験 （041試験）の継続試験	21例	・総括報告書の 作成 ・安全性定期報 告時	終了	作成済み（2018 年12月提出）
製造販売後臨床試験：国 内後期第Ⅰ相臨床試験 （025試験）の継続試験	5例	・総括報告書 の作成 ・安全性定期報 告時	終了	作成済み（2018 年12月提出）
製造販売後臨床試験：国 際共同第Ⅱ／Ⅲ相臨床試 験（010試験）の継続試験	9例	・総括報告書 の作成 ・安全性定期報 告時	実施中	報告書作成時 （2019年11月予 定）
製造販売後臨床試験：国 際共同第Ⅲ相臨床試験 （024試験）の継続試験	18例	・総括報告書 の作成 ・安全性定期 報告時	実施中	報告書作成時 （2021年4月予 定）
製造販売後臨床試験：国 際共同第Ⅱ相臨床試験 （087試験）の継続試験	6例	・総括報告書の 作成 ・安全性定期報 告時	実施中	報告書作成時 （2021年8月予 定）
製造販売後臨床試験：国 際共同第Ⅲ相臨床試験 （204試験）の継続試験	3例	・総括報告書の 作成 ・安全性定期報 告時	実施中	報告書作成時 （2021年2月予 定）
製造販売後臨床試験：国 際共同第Ⅲ相臨床試験 （045試験）の継続試験	5例	・総括報告書の 作成 ・安全性定期報 告時	実施中	報告書作成時 （2019年6月予 定）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
悪性黒色腫患者に対する市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始6ヵ月間	終了
非小細胞肺癌患者に対する市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始後6ヵ月間	終了
医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成及び提供	・安全性定期報告提出時 ・調査・試験結果が得られた時点	実施中
患者向け資材(治療ハンドブック)の作成及び提供	・安全性定期報告提出時 ・調査・試験結果が得られた時点	実施中