キイトルーダ点滴静注 **20 mg**
キイトルーダ点滴静注 **100 mg**
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

CTD 第 1 部

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 2

1.5.1　起原又は発見の経緯 3

1.5.2　MK-3475の開発の経緯 3

Confidential

表一覧

頁

表1.5: 1　　MK-3475の開発経緯図（悪性黒色腫）.....8

Confidential

1.5.1　起原又は発見の経緯

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）は、PD-1（programmed cell death-1）とそのリガンドである PD-L1及び PD-L2との結合を直接阻害する、強力かつ選択的な IgG4/kappa アイソタイプのヒト化モノクローナル抗体である。MK-3475は両リガンドとの結合を強力に阻害し、50%阻害濃度（IC_{50}）値は1 nM 未満である。

PD-1経路は T 細胞免疫監視機構から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫制御スイッチである。PD-1は、健康な状態において活性型 T 細胞の細胞表面に発現し、自己免疫反応を含む不必要又は過剰な免疫反応を制御している。PD-1は免疫グロブリンスーパーファミリーに属し、リガンドと結合することにより抗原受容体によるシグナル伝達を負に制御する受容体である[資料5.4: 1]、[資料5.4: 2]。正常組織における PD-L1の発現はわずかであるが、多くのがん細胞では T 細胞の働きを抑えるほど過剰に発現している。がん細胞における PD-L1の高発現は、腎細胞癌、膵臓癌、肝細胞癌、卵巣癌、非小細胞肺癌などの様々ながんで予後不良因子であり低い生存率との相関性が報告されている[資料5.4: 3]、[資料5.4: 4]、[資料5.4: 5]、[資料5.4: 6]。さらに、PD-1は悪性黒色腫患者において腫瘍特異的な T 細胞の増殖を制御することが示唆されている[資料5.4: 7]。

複数のがんの臨床的予後と PD-L1発現の相関性から、PD-1と PD-L1の経路は腫瘍の免疫回避において重要な役割を担うことが示唆されている。このため、本経路は新たながん治療の標的となりうると考えられる。

MK-3475は、英国医学研究審議会（Cambridge、UK）が相補性決定領域（CDR）移植技術（U.S. Patent No. 5,225,539）を用いて、親抗体であるマウス抗ヒト PD-1抗体をヒト化することによって作製した。MK-3475は、PD-1とリガンドの結合を阻害することにより、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化する。

MK-3475の臨床開発は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.によって[redacted]年[redacted]月に開始された。

悪性黒色腫については、米国において2013年4月に FDA（米国食品医薬品局）から「Breakthrough therapy」の指定を受け、2014年9月に海外第 I 相試験（001試験）の結果に基づき、「イピリムマブ治療後及び BRAF V600変異を有する場合は BRAF 阻害剤による治療後に疾患進行が認められた切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能・効果として承認を取得した。EU においても、2015年7月に「成人の進行性（切除不能又は転移性）の悪性黒色腫の単独療法」を効能・効果として承認を取得した。国内においても[redacted]年[redacted]月に臨床試験を開始し、海外又は国内において、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌を含む多種の固形がん及び造血器悪性腫瘍に対する臨床試験が進行中である。

1.5.2　MK-3475の開発の経緯

1.5.2.1　品質試験

本剤は、有効成分として1バイアル中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）を20 mg 又は100 mg 含有する溶液製剤（注射剤）である。

Confidential

原薬の安定性試験として、[redacted]年[redacted]月から長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施している。長期保存試験は現在24ヵ月まで終了しており、原薬の有効期間を24ヵ月と設定した。製剤の安定性試験として、20 mg 製剤が[redacted]年[redacted]月から、100 mg 製剤が[redacted]年[redacted]月から長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施している。長期保存試験は現在20 mg 製剤及び100 mg 製剤、それぞれ6ヵ月及び24ヵ月まで終了しており、有効期間をそれぞれ6ヵ月及び24ヵ月と設定した。原薬の長期保存試験は[redacted]ヵ月まで、製剤の長期保存試験は[redacted]ヵ月まで継続する予定であり、適宜更新する。

1.5.2.2　非臨床試験

薬理試験

MK-3475の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験（in vitro 薬理試験及び in vivo 薬理試験）を実施した。副次的薬理試験及び独立した安全性薬理試験は実施しなかった。

In vitro 薬理試験では、MK-3475はヒト及びカニクイザルの PD-1に同程度の親和性で結合し、ヒト及びカニクイザルの PD-1と PD-L1及び PD-L2との結合を同程度の強さで阻害した。MK-3475にはイヌ、ラット及びマウスの PD-1との交差性はない。MK-3475は健康成人ドナー、がん患者及びカニクイザルの培養血液細胞において T 細胞の免疫応答を増強した。重要な点として、MK-3475は T 細胞の受容体を介するシグナルの非存在下で T 細胞を活性化しなかったことから、サイトカインを放出させるおそれは小さいと考えられた。また、IgG4アイソタイプである MK-3475と C1q、CD64（FcγRI）及び CD16a（FcγRIIIa）との結合性は弱かったことから、抗体依存性細胞傷害（ADCC）や補体依存性細胞傷害（CDC）を惹起する可能性も低い。

In vivo 薬理試験では、結腸腺癌同系マウス担癌モデルにおいて、単剤投与として用いた J43（抗マウス PD-1代替抗体）は腫瘍増殖を抑制し、生存率を上昇させた。また、同じ担癌モデルにおいて、J43の効果は5-フルオロウラシル（5-FU）又はゲムシタビンとの併用により増強された。なお、単剤投与として用いたときの J43の有効性は、急性骨髄性白血病、扁平上皮癌及び B 細胞リンパ腫の同系マウス腫瘍モデルでも認められた。また、マウス担癌（RENCA-MRL 腎癌）モデルを用いた試験成績より、非小細胞肺癌標準治療で支持療法として併用されるデキサメタゾンの免疫抑制性作用は、muDX400（抗マウス PD-1代替抗体）の抗腫瘍効果を減弱させないことが明らかとなった。さらに、muDX400及び非小細胞肺癌標準治療併用時の抗腫瘍効果は、非小細胞肺癌標準治療のみの場合と比較して高かった。いくつかの組合せでは、muDX400との併用により腫瘍の完全退縮が認められた。

カニクイザルの1ヵ月及び6ヵ月間投与毒性及びトキシコキネティクス（TK）試験の一環として行った安全性薬理の評価では、いずれのパラメータ（心電図、体温及び血圧を含む全般的な獣医学的及び身体的検査、一般状態の観察、並びに心血管系、呼吸器系、腎臓及び神経系組織の病理組織学的検査）にも MK-3475に関連した影響は認められなかった。

薬物動態試験

MK-3475を0.3、3.0又は30 mg/kg の用量で雌カニクイザルに単回静脈内投与したとき、

Confidential

MK-3475の曝露量は0.3と3.0 mg/kg の間では用量比例性をわずかに上回って増加し、3.0と30 mg/kg の間ではほぼ用量に比例して増加した。クリアランス（CL）及び消失半減期（$t_{1/2}$）は用量依存性を示し、用量の増加に伴い CL が低く $t_{1/2}$が延長する傾向がみられたことから、低用量における標的介在性の薬物消失の関与の可能性が示唆された。一方で、低用量でより大きな影響を及ぼすと考えられる抗MK-3475抗体（ADA）がほとんどの投与動物で検出されたことから、MK-3475の非線形薬物動態については ADA の関与も否定できない。

MK-3475を6、40又は200 mg/kg の用量で雌雄カニクイザルに週1回（1ヵ月間試験）又は2週に1回（6ヵ月間試験）反復投与したとき、MK-3475の曝露量は用量の増加に伴って増加し、性差は認められなかった。ADA は1ヵ月間試験では6及び40 mg/kg 群で、6ヵ月間試験では6 mg/kg 群でそれぞれ検出され、また ADA 検出に関連して CL の増加が認められた。ADA 陰性動物では、C_{max} 及び AUC は試験した用量範囲において概して用量比例性を示し、$t_{1/2}$は15.7～22.3日であった。

重症複合免疫不全マウスを用いて実施した in vivo 試験では、MK-3475を野生型 IgG4分子と同時投与したとき、ハイブリッド抗体は検出されなかった。

毒性試験

MK-3475の毒性は、ICHS6（R1）「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」及び ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」などの非臨床安全性評価ガイドラインに準拠して評価した。毒性試験としては、カニクイザルの1ヵ月及び6ヵ月間反復投与長期毒性試験（4ヵ月の回復期間を設定）を実施した。ICH S9によれば製造販売承認申請のためには3ヵ月間の反復投与毒性試験で十分であるが、ICH S6（R1）の推奨に従って6ヵ月間の反復投与毒性試験を実施した。これらの毒性試験を裏付けるため、MK-3475の TK を検討した。また、ヒト及びカニクイザルの正常組織における組織交差反応性試験の2試験も実施した。

その結果、MK-3475の1ヵ月及び6ヵ月間毒性試験のいずれにおいても毒性学的に意義のある所見は認められなかった。無毒性量は200 mg/kg（評価した最高用量）以上であった。また、ヒト及びカニクイザルの組織を用いた in vitro 組織交差反応性試験及びマウス代替抗体を用いた T 細胞依存性抗体産生（TDAR）試験でも毒性学的に意義のある所見は認められなかった。このような非臨床試験のプロファイルは、MK-3475の臨床推奨用量での安全性を裏付けるものであった。

1.5.2.3　臨床試験

MK-3475の悪性黒色腫に対する臨床試験の概要を以下に記載する。

1.5.2.3.1　海外臨床試験

海外第 I 相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）の初期データ（パート A）により、MK-3475の臨床効果［完全奏効（CR）を含む］が示されたことから、001試験で悪性黒色腫患者を対象とした拡大コホート（パート B 及び D）を実施した。パート B 及び D のイピリムマブ未治療及

Confidential

び既治療（イピリムマブ抵抗性の患者を含む）いずれの患者においても、臨床的に意味のある奏効率が得られた。また、多くの奏効例において奏効が長期間継続した。パート B1、B2及び D で全411例を1年以上追跡しているにもかかわらず、データベースカットオフ時点で、いずれも奏効期間の中央値にはまだ達しておらず、75.2%で持続した奏効がみられた。

イピリムマブ抵抗性患者を対象とした MK-3475と化学療法（カルボプラチン／パクリタキセル併用療法、カルボプラチン単剤療法、パクリタキセル単剤療法、ダカルバジン、テモゾロミド静脈内投与又はテモゾロミド経口投与）を比較する第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験、以下002試験）、及びイピリムマブ未治療患者を対象とした MK-3475とイピリムマブを比較する第Ⅲ相試験（006試験）を実施した。002試験では主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）について、MK-3475は、化学療法と比較し、統計的に有意な延長がみられた［2 mg/kg Q3W 群（HR=0.57、95%CI : 0.45～0.73、P<0.0001）、10 mg/kg Q3W 群（HR=0.50、95%CI : 0.39～0.64、P<0.0001）］。全生存期間（OS）については、PFS 解析時に事前に規定したイベント数に達していなかった。006試験では、主要評価項目である OS 及び PFS において、イピリムマブと比較して、いずれも統計的に有意な延長が認められた［10 mg/kg Q2W 群の OS（HR=0.63、95%CI : 0.47～0.83、P=0.00052）、10 mg/kg Q3W 群の OS（HR=0.69、95%CI : 0.52～0.90、P=0.00358）、10 mg/kg Q2W 群の PFS（HR=0.58、95%CI : 0.46～0.72、P<0.00001）、10 mg/kg Q3W 群の PFS（HR=0.58、95%CI : 0.47～0.72、P<0.00001）］。この結果を受け、独立データモニタリング委員会より有効性による早期中止が勧告された。また、いずれの試験においても MK-3475の安全性プロファイルは化学療法又はイピリムマブと比較して良好であった。

1.5.2.3.2　国内臨床試験

国内では、進行性固形がん患者を対象に国内第 I 相試験（KEYNOTE-011試験、以下011試験）を実施し、安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。この結果、MK-3475は概して安全かつ忍容であり、MK-3475の薬物動態は日本人患者と非日本人患者でおおむね類似していた。その後、進行性悪性黒色腫患者を対象とした国内後期第 I 相試験（KEYNOTE-041試験、以下041試験）を実施した。データベースカットオフ日時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、主要解析対象集団である皮膚悪性黒色腫患者に対して2 mg/kg Q3W を投与した際の ORR（中央評価機関による評価）は24.1%（7/29例、95%CI : 10.3～43.5）であり、95%信頼区間の下限が ORR の閾値10%を上回っていた。また、探索的に評価した粘膜悪性黒色腫患者に対しても、8例中2例（25.0%、95%CI : 3.2～65.1）に奏効が認められており、粘膜悪性黒色腫も含めた日本人の悪性黒色腫患者全体での ORR は、24.3%（9/37例、95%CI : 11.8～41.2）であった。患者数は少ないものの日本人のイピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者に対して有効性が確認された。また、安全性プロファイルは先に述べたいくつかの海外臨床試験で確認された結果と同程度であり、臨床的に意味のある差異はみられなかった。日本人悪性黒色腫患者においても MK-3475は治療効果をもたらすものと考えられた。

041試験では MK-3475 2 mg/kg Q3W を評価した。001試験、002試験及び006試験で1,567例の悪性黒色腫患者に2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W で MK-3475を投与した結果、

Confidential

これら3つの用法・用量は、検討した患者集団を問わず、有効性において同程度であり、安全性においても明らかな差異は認められないことから、検討した中で最小の2 mg/kg Q3W を、推奨用法・用量と判断した。

1.5.2.3.3　臨床データパッケージ

先に述べた臨床試験結果を踏まえ、001試験、002試験、006試験、011試験及び041試験を評価資料とし、国内において「切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能・効果として MK-3475の製造販売承認申請を行うこととした。

MK-3475は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に希少疾病用医薬品の指定申請を行い、2014年9月17日に「悪性黒色腫」を予定される効能又は効果として指定された［指定番号：（26薬）第350号］。

Confidential

[redacted]

表 1.5: 1 MK-3475 の開発経緯図（悪性黒色腫）

Confidential

CTD 第 1 部

1.6　外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
1.6　外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1　外国における使用状況等 3
1.6.2　外国の添付文書 4
1.6.2.1　外国の添付文書の概要（和訳） 4
1.6.2.1.1　米国添付文書の概要（和訳） 4
1.6.2.1.2　EU 添付文書の概要（和訳） 18
1.6.2.2　外国の添付文書（原文）
1.6.2.2.1　米国添付文書（原文）
1.6.2.2.2　EU の添付文書（原文）

Confidential

表一覧

頁

表 1.6-1　海外での主な承認状況 3

Confidential

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況等

2016年5月現在、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）は米国、EU 及び韓国を含む55の国で承認されている。MK-3475の海外での承認状況を[表 1.6-1]に示す。

表 1.6-1 海外での主な承認状況

国名	用法・用量	承認年月日	効能・効果
米国	2mg/kg 3週間間隔投与	2014年9月4日	KEYTRUDA®（pembrolizumab）は、切除不能又は転移性の悪性黒色腫、並びにイピリムマブ治療後及び BRAF V600変異陽性の場合は BRAF 阻害剤治療後に疾患進行した悪性黒色腫の治療を適応とする。
マカオ	2mg/kg 3週間間隔投与	2015年2月12日	KEYTRUDA®（pembrolizumab）は、切除不能又は転移性の悪性黒色腫、並びにイピリムマブ治療後及び BRAF V600変異陽性の場合は BRAF 阻害剤治療後に疾患進行した悪性黒色腫の治療を適応とする。
イスラエル	2mg/kg 3週間間隔投与	2015年2月15日	KEYTRUDA®（pembrolizumab）は、切除不能又は転移性の悪性黒色腫、並びにイピリムマブ治療後及び BRAF V600変異陽性の場合は BRAF 阻害剤治療後に疾患進行した悪性黒色腫の治療を適応とする。
韓国	2mg/kg 3週間間隔投与	2015年3月20日	KEYTRUDA®（pembrolizumab）は、切除不能又は転移性の悪性黒色腫、並びにイピリムマブ治療後及び BRAF V600変異陽性の場合は BRAF 阻害剤治療後に疾患進行した悪性黒色腫の治療を適応とする。
オーストラリア	2mg/kg 3週間間隔投与	2015年4月16日	KEYTRUDA®（pembrolizumab）は、成人の切除不能又は転移性の悪性黒色腫の単独療法を適応とする。
カナダ	2mg/kg 3週間間隔投与	2015年5月19日	KEYTRUDA™ は、切除不能又は転移性の悪性黒色腫、並びにイピリムマブ治療後及び BRAF V600変異陽性の場合は BRAF 阻害剤又は MEK 阻害剤治療後に疾患進行した悪性黒色腫の治療を適応とする。
UAE	2mg/kg 3週間間隔投与	2015年6月4日	KEYTRUDA®（pembrolizumab）は、切除不能又は転移性の悪性黒色腫、並びにイピリムマブ治療後及び BRAF V600変異陽性の場合は BRAF 阻害剤治療後に疾患進行した悪性黒色腫の治療を適応とする。
EU	2mg/kg 3週間間隔投与	2015年7月17日	KEYTRUDA は、成人の進行性（切除不能又は転移性）の悪性黒色腫の単独療法を適応とする。

Confidential

1.6.2　外国の添付文書

1.6.2.1　外国の添付文書の概要（和訳）

1.6.2.1.1　米国添付文書の概要（和訳）

米国添付文書 全文版の概要を以下に示す。概要の項目番号は原文の項目番号にあわせた。

販売名／販売会社名

KEYTRUDA®/Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U.S.A

1　効能・効果

1.1　悪性黒色腫

KEYTRUDA®（pembrolizumab）は、切除不能又は転移性の悪性黒色腫、及びイピリムマブ治療後及び BRAF V600変異陽性の場合は BRAF 阻害剤治療後に疾患進行した悪性黒色腫の治療を適応とする［臨床試験（14.1）参照］。

本適応は、抗腫瘍効果及び効果の持続性に基づき、迅速承認を取得した。生存期間及び疾患に関連する症状の改善は確立されていない。

本適応の継続的な承認は、検証試験での臨床効果の確認及び記述を条件とする可能性がある。

1.2　非小細胞肺癌

KEYTRUDA は、白金製剤を含む化学療法後に疾患が進行した、FDA が承認した診断薬により腫瘍細胞が PD-L1陽性と判定された転移性の非小細胞肺癌の治療を適応とする。EGFR 遺伝子変異又は ALK 遺伝子変異を有する患者については、KEYTRUDA の投与前にこれらの変異に対する FDA が承認した治療後に疾患が進行した患者とする［臨床試験（14.2）参照］。

本適応は、抗腫瘍効果及び効果の持続性に基づき、迅速承認を取得した。生存期間及び疾患に関連する症状の改善は確立されていない。

本適応の継続的な承認は、検証試験での臨床効果の確認及び記述を条件とする可能性がある。

2　用法・用量

2.1　患者選択

PD-L1陽性で、転移性の非小細胞肺癌患者に対するセカンドライン以上の治療として KEYTRUDA を選択する［臨床試験（14.2）参照］。非小細胞肺癌での PD-L1発現の検出を目的として FDA が承認した診断薬の情報は、http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics を参照。

2.2　推奨用量

疾患進行又は許容できない毒性の発現まで、2 mg/kg を30分間かけて3週間間隔で点滴静注する。

2.3　用量調節

Confidential

以下の症状が現れた場合は、KEYTRUDA を休薬すること。

- Grade 2の肺臓炎［警告及び使用上の注意（5.1）参照］
- Grade 2又は3の大腸炎［警告及び使用上の注意（5.2）参照］
- Grade 3又は4の内分泌障害［警告及び使用上の注意（5.4）参照］
- Grade 2の腎炎［警告及び使用上の注意（5.5）参照］
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の3～5倍、若しくは総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍
- その他の重度又は Grade 3の投与に関連した有害事象［警告及び使用上の注意（5.6）参照］

有害事象が Grade 0又は1に軽快した場合、KEYTRUDA の使用を再開すること。

以下の症状が現れた場合は、KEYTRUDA を中止すること。

- 生命を脅かす有害事象（ホルモン補充療法で管理された内分泌障害を除く）
- Grade 3又は4の肺臓炎又は Grade 2の肺臓炎の再発［警告及び使用上の注意（5.1）参照］
- Grade 3又は4の腎炎［警告及び使用上の注意（5.5）参照］
- AST 又は ALT が基準値上限の5倍超、若しくは総ビリルビンが基準値上限の3倍超
  Grade 2の AST 又は ALT で治療を開始した肝転移が認められる患者では、AST 又は ALT がベースラインから50%以上増加し、少なくとも1週間にわたり持続した場合
- Grade 3又は4の Infusion reaction［警告及び使用上の注意（5.7）参照］
- 12週間以内に副腎皮質ホルモン剤の用量を10 mg／日以下（プレドニゾン換算量）に減量できなかった場合
- KEYTRUDA の最終投与後12週間以内に Grade 0又は1に回復しない持続性の Grade 2又は3の有害事象（ホルモン補充療法で管理された内分泌障害を除く）
- 重度又は Grade 3の投与に関連した有害事象が再発した場合［警告及び使用上の注意（5.6）参照］

2.4　調製及び投与

注射用凍結乾燥粉末製剤の溶解

- 凍結乾燥粉末に直接ではなく、バイアルの内側の壁に USP 無菌注射用水2.3 mL を注入する（最終濃度：25 mg/mL）。
- バイアルをゆっくりと回す。気泡がなくなるまで5分間置く。バイアルは振盪しないこと。

点滴静注の準備

- 投与前に粒子状物質や変色がないか溶液を目視により確認する。溶液は無色～微黄色の澄明又は薄い乳白色を呈する。粒子が認められる場合は使用しないこと。
- 静脈内投与前に注射用溶液製剤又は溶解された凍結乾燥粉末を希釈する。
- バイアルから必要量を抜き取り、USP 0.9%生理食塩液又は USP 5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに移す。希釈された溶液を静かに転倒混和する。最終的な希釈溶液は1～10 mg/mL

Confidential

の濃度にする。
・　残液は廃棄すること。

溶解溶液及び希釈溶液の保存
本製品は保存料を含有していない。
50 mg バイアルの溶解溶液及び希釈溶液は以下のいずれかの方法で保存すること。
・　溶解溶液は室温で6時間まで保存できる。この時間には、溶解後のバイアルの室温保存、点滴バッグでの点滴用溶液の保存及び点滴投与時間を含む。
・　冷蔵条件下2～8°C（36～46°F）で、溶解溶液は24時間まで保存できる。冷蔵した場合は、希釈溶液を室温に戻してから使用すること。
100 mg/4 mL バイアルからの希釈溶液を以下のいずれかの方法で保存すること。
・　希釈溶液は室温で6時間まで保存できる。この時間には、点滴バッグでの点滴用溶液の室温保存及び点滴投与時間を含む。
・　冷蔵条件下2～8°C（36～46°F）で、希釈溶液は24時間まで保存できる。冷蔵した場合は、希釈溶液を室温に戻してから使用すること。

冷凍しないこと。

投与
・　無菌の非発熱性の低タンパク結合の0.2～5 μm のインラインフィルター又はアドオンフィルターの点滴ラインで点滴用溶液を30分間かけて静脈内投与する。
・　同じ点滴ラインで他の薬剤を併用投与しないこと。

3　剤形・含量
・　注射用凍結乾燥粉末製剤50 mg／バイアル
・　注射用溶液製剤100 mg/4 mL（25 mg/mL）バイアル

4　禁忌
なし

5　警告及び使用上の注意
5.1　免疫関連の肺臓炎
KEYTRUDA の投与を受けた患者において、死亡を含む肺臓炎が発現した。肺臓炎の徴候及び症状をモニタリングすること。肺臓炎が疑われる場合には、放射線画像により確認する。Grade 2 以上の場合には、副腎皮質ホルモン剤（初回用量はプレドニゾン換算量1～2 mg/kg/日、その後漸減）を投与すること。中等度（Grade 2）の場合には本剤を休薬し、重度（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）肺臓炎、若しくは中等度（Grade 2）の肺臓炎が再発した場合には本剤を中止する

Confidential

こと［用量調節（2.3）及び有害事象（6.1）参照］。

悪性黒色腫

001試験でKEYTRUDAの投与を受けた悪性黒色腫患者411例中12例（2.9%）に肺臓炎が発現した。このうち、Grade 2は8例（1.9%）、Grade 3は1例（0.2%）であった。肺臓炎発現までの期間の中央値は5ヵ月（範囲：0.3週～9.9ヵ月）であり、罹患期間の中央値は4.9ヵ月（範囲：1週～14.4ヵ月）であった。Grade 2の8例中5例及びGrade 3の1例は、高用量の全身性副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算量40 mg／日以上）を開始用量から投与され、その後用量を漸減した。高用量の全身性副腎皮質ホルモン剤の初回用量の中央値はプレドニゾン換算量63.4 mg／日であり、投与期間の中央値は3日（範囲：1～34日）であり、その後用量を漸減した。肺臓炎による投与中止は3例（0.7%）であった。Grade 2-3の肺臓炎がみられた9例中7例は完全に回復した。

非小細胞肺癌

001試験でKEYTRUDAの投与を受けた非小細胞肺癌患者550例中19例（3.5%）に肺臓炎が発現した。このうち、Grade 2は1.1%、Grade 3は1.3%、Grade 4は0.4%、Grade 5は0.2%であった。肺臓炎発現までの期間の中央値は1.7ヵ月間（範囲：0.6週～12.9ヵ月）であった。KEYTRUDAの10 mg/kg 2週間間隔投与を受けた患者での肺臓炎発現までの期間の中央値（1.5ヵ月間）は、10 mg/kg 3週間間隔投与を受けた患者（3.5ヵ月間）と比較して短かった。19例中16例（84%）は副腎皮質ホルモン剤の投与を受け、19例中14例（74%）は高用量の全身性副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算量40 mg／日以上）を開始用量から投与された。これらの14例の高用量の全身性副腎皮質ホルモン剤の初回用量の中央値はプレドニゾン換算量60 mg／日であり、投与期間の中央値は8日（範囲：1日～4.2ヵ月）であった。肺臓炎の罹患期間の中央値は1.2ヵ月（範囲：0.7週～12.4ヵ月）であった。喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴のある患者（5.4%）では、喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴のない患者（3.1%）と比較して肺臓炎の発現率が高かった。胸部照射歴のある患者（6.0%）では、胸部照射歴のない患者（2.6%）と比較して肺臓炎の発現率が高かった。肺臓炎による投与中止は12例（2.2%）であった。肺臓炎が発現した患者のうち9例は完全に回復し、9例は未回復であった。未回復の1例が投与終了後30日以内に死亡した。

5.2　免疫関連の大腸炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者において、大腸炎が発現した。大腸炎の徴候及び症状をモニタリングすること。Grade 2以上の場合には、副腎皮質ホルモン剤（初回用量はプレドニゾン換算量1～2 mg/kg/日、その後漸減）を投与すること。中等度（Grade 2）又は重度（Grade 3）の場合には本剤を休薬し、生命を脅かす（Grade 4）場合には本剤を中止すること［用量調節（2.3）及び有害事象（6.1）参照］。

悪性黒色腫

001試験でKEYTRUDAの投与を受けた411例中4例（1%）に大腸炎（顕微鏡的大腸炎を含む）が発現した。このうち、Grade 2は1例（0.2%）、Grade 3は2例（0.5%）であった。大腸炎発現まで

Confidential

の期間の中央値は6.5ヵ月（範囲：2.3～9.8ヵ月）であり、罹患期間の中央値は2.6ヵ月（範囲：0.6週～3.6ヵ月）であった。Grade 2又は3の3例はいずれも高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算量40 mg／日以上）を開始用量から投与され、初回用量の中央値はプレドニゾン換算量70 mg／日であり、投与期間の中央値は7日（範囲：4～41日）であり、その後用量を漸減した。大腸炎による投与中止は1例（0.2%）であった。大腸炎を発現した4例はいずれも回復した。

非小細胞肺癌

001試験で KEYTRUDA の投与を受けた非小細胞肺癌患者550例中4例（0.7%）に大腸炎が発現した。このうち、Grade 2は0.2%、Grade 3は0.4%であった。大腸炎発現までの期間の中央値は1.6ヵ月（範囲：4週～2.2ヵ月）であり、罹患期間の中央値は16日（範囲：1.0週～1.3ヵ月）であった。2例は高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算量40 mg／日以上）を開始用量から投与され、2例は低用量の副腎皮質ホルモン剤を開始用量から投与された。大腸炎による投与中止は1例（0.2%）であった。大腸炎を発現した患者のうち3例は完全に回復した。

5.3　免疫関連の肝炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者において、肝炎が発現した。肝機能検査値の変動をモニタリングすること。Grade 2以上の場合には副腎皮質ホルモン剤［初回用量はプレドニゾン換算量0.5～1 mg/kg/日（Grade 2の肝炎）及び1～2 mg/kg/日（Grade 3以上の肝炎）、その後漸減）］を投与し、肝酵素上昇の程度に基づき本剤を休薬又は中止すること［用量調節（2.3）及び有害事象（6.1）参照］。

悪性黒色腫

001試験で KEYTRUDA の投与を受けた411例中2例（0.5%）に肝炎（自己免疫性肝炎を含む）が発現した。このうち、Grade 4は1例（0.2%）であった。Grade 4の肝炎発現までの期間は22日であり、罹患期間は1.1ヵ月であった。Grade 4の肝炎が発現した患者は投与を中止し、高用量の全身性副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算量40 mg／日以上）を開始用量から投与され、その後用量を漸減した。肝炎が発現した2例はいずれも回復した。

5.4　免疫関連の内分泌障害

下垂体炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者において、下垂体炎が発現した。下垂体炎（下垂体機能低下症及び副腎機能不全を含む）の徴候及び症状をモニタリングすること。臨床的に必要であれば、副腎皮質ホルモン剤を投与し、ホルモン補充療法を実施すること。中等度（Grade 2）の場合には本剤を休薬し、重度（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）場合には本剤を休薬又は中止すること［用量調節（2.3）及び有害事象（6.1）参照］。

悪性黒色腫

Confidential

001試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者411例中2例（0.5%）に下垂体炎が発現し、Grade 2及び Grade 4が各1例（0.2%）であった。Grade 2及び Grade 4の下垂体炎発現までの期間は、それぞれ1.3ヵ月及び1.7ヵ月であった。いずれの患者も高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算量40 mg／日以上）を開始用量から投与され、その後用量を漸減し、生理的補充用量を維持した。

非小細胞肺癌

001試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者550例中1例（0.2%）に下垂体炎が発現し、Grade 3であった。下垂体炎発現までの期間は、3.7ヵ月間であった。全身性副腎皮質ホルモン剤を投与し、ホルモン補充療法を実施した。患者は下垂体炎により投与を中止しなかった。

甲状腺機能障害

甲状腺機能障害は投与中随時発現する可能性がある。甲状腺機能の変化（投与開始時、投与中定期的に、及び臨床評価に基づいて）並びに甲状腺機能障害の徴候及び症状をモニタリングすること。

重度（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）場合には本剤を休薬又は中止すること。甲状腺機能低下症の場合にはホルモン補充療法を実施し、甲状腺機能亢進症の場合には、必要に応じて、チオアミド及びβ遮断薬で管理すること。［用量調節（2.3）及び有害事象（6.1）参照］。

悪性黒色腫

001試験で KEYTRUDA の投与を受けた411例中5例（1.2%）に甲状腺機能亢進症が発現した。このうち、Grade 2は2例（0.5%）、Grade 3は1例（0.2%）であった。甲状腺機能亢進症発現までの期間の中央値は1.5ヵ月（範囲：0.5～2.1ヵ月）であり、罹患期間の中央値は2.8ヵ月（範囲：0.9～6.1ヵ月）であった。Grade 2の2例中1例及び Grade 3の1例は、いずれも高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン相当量40 mg／日以上）を開始用量から投与され、その後用量を漸減した。甲状腺機能亢進症による投与中止は1例（0.2%）であった。甲状腺機能亢進症を発現した5例はいずれも回復した。

001試験で KEYTRUDA の投与を受けた411例中34例（8.3%）に甲状腺機能低下症が発現した。このうち、Grade 3は1例（0.2%）であった。甲状腺機能低下症発現までの期間の中央値は3.5ヵ月（範囲：0.7週～19ヵ月）であった。2例を除く全例が長期の甲状腺ホルモン補充療法を受けた。2例は短期の甲状腺ホルモン補充療法であった。甲状腺機能低下症に対する副腎皮質ホルモン剤の投与を受けた又は本剤を中止した患者はいなかった。

非小細胞肺癌

001試験で KEYTRUDA の投与を受けた550例中10例（1.8%）に甲状腺機能亢進症が発現した。このうち、Grade 2は0.7%、Grade 3は0.3%であった。甲状腺機能亢進症発現までの期間の中央値は1.8ヵ月（範囲：2日～3.4ヵ月）であり、罹患期間の中央値は4.5ヵ月（範囲：4週～7.5ヵ月）で

Confidential

あった。甲状腺機能亢進症により投与を中止した患者はいなかった。

001試験で KEYTRUDA の投与を受けた550例中38例（6.9%）に甲状腺機能低下症が発現した。このうち、Grade 2は5.5%、Grade 3は0.2%であった。甲状腺機能低下症発現までの期間の中央値は4.2ヵ月（範囲：2.9週～11.2ヵ月）であり、罹患期間の中央値は5.8ヵ月（範囲：1.6週～22.8ヵ月）であった。甲状腺機能低下症により投与を中止した患者はいなかった。

1型糖尿病

KEYTRUDA の投与を受けた患者において、糖尿病性ケトアシドーシスを含む1型糖尿病が発現した。高血糖又は糖尿病のその他の徴候及び症状をモニタリングすること。1型糖尿病ではインスリンを投与し、重度の高血糖の患者は本剤を休薬し、血糖降下薬を投与すること［用量調節（2.3）及び有害事象（6.1）参照］。

5.5　免疫関連の腎炎及び腎機能障害

KEYTRUDA の投与を受けた患者において、腎炎が発現した。腎機能検査値の変動をモニタリングすること。Grade 2以上の場合には、副腎皮質ホルモン剤（初回用量はプレドニゾン換算量1～2 mg/kg/日、その後漸減）を投与すること。中等度（Grade 2）の場合には本剤を休薬し、重度（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）場合には本剤を中止すること［用量調節（2.3）及び有害事象（6.1）参照］。

悪性黒色腫

腎炎が3例（0.7%）に発現し、このうち Grade 2の自己免疫性腎炎は1例（0.2%）、間質性腎炎は2例（Grade 3及び4の腎不全患者各1例、0.5%）であった。自己免疫性腎炎発現までの期間は KEYTRUDA の初回投与後11.6ヵ月（最終投与後5ヵ月）であり、罹患期間は3.2ヵ月であった。自己免疫性腎炎が発現した患者では生検を実施しなかった。Grade 3及び Grade 4の腎不全患者2例では、腎生検で急性間質性腎炎が確認された。3例はいずれも高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算量40 mg／日以上）を開始用量から投与され、その後用量を漸減し、腎機能は回復した。

5.6　その他の免疫関連の有害事象

その他の臨床的に重要な免疫関連の有害事象が発現する可能性がある。

免疫関連の有害事象が疑われる場合、適切な検査等で病因を確認し他の原因を除外すること。その程度に基づき、本剤を休薬し、副腎皮質ホルモン剤を投与すること。Grade 1以下に改善した場合、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減する。副腎皮質ホルモン剤の漸減後、免疫関連の有害事象が Grade 1以下のままで変化がない場合には、本剤の投与を再開する。重度又は Grade 3の免疫関連の有害事象の再発又は生命を脅かす免疫関連の有害事象が発現した場合には、本剤を中止すること［用量調整（2.3）及び有害事象（6.1）参照］。

KEYTRUDA の臨床試験をとおして、臨床的に重要な免疫関連の有害事象（水疱性類天疱瘡及

Confidential

びギラン・バレー症候群）が発現した。

悪性黒色腫

001試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者の1%未満で、以下の臨床的に重要な免疫関連の有害事象が発現した（剥脱性皮膚炎、ぶどう膜炎、関節炎、筋炎、膵炎、溶血性貧血及び脳実質に炎症病巣がある患者での部分発作）。

非小細胞肺癌

001試験で KEYTRUDA の投与を受けた非小細胞肺癌患者550例の1%未満で、以下の臨床的に重要な免疫関連の有害事象が発現した（発疹、血管炎、溶血性貧血、血清病及び重症筋無力症）。

5.7　Infusion reaction

様々な用法・用量で、様々な固形がん患者を組み入れた臨床開発プログラムにおいて、KEYTRUDA を投与された患者で重度及び生命を脅かす反応を含む Infusion reaction が発現した。悪寒（rigors）、悪寒（chills）、喘鳴、そう痒症、潮紅、発疹、低血圧、低酸素血症及び発熱を含む Infusion reaction の徴候及び症状をモニタリングすること。重度（Grade 3）又は生命を脅かす（Grade 4）Infusion reaction が発現した場合は注入を中止し、本剤を中止すること［用量調節（2.3）参照］。

5.8　胚・胎児毒性

KEYTRUDA の作用機序から、妊婦に投与した場合、胎児に危険を及ぼす可能性がある。動物モデルでは、母体の胎児組織に対する免疫寛容を、PD-1/PD-L1シグナル伝達経路が誘導することにより妊娠を維持することが示されている。妊娠中に本剤を使用した場合、若しくは、本剤の使用中に妊娠した場合、胎児への潜在的なリスクを患者に伝えること。妊娠する可能のある女性には、投与中及び投与終了後4ヵ月間は高い有効性が認められている避妊方法を用いることを助言すること［特殊集団への投与（8.1、8.3）参照］。

Confidential

6　有害事象

以下の有害事象については、別のセクションで詳細に考察する。

- 免疫関連の肺臓炎［警告及び使用上の注意（5.1）参照］
- 免疫関連の大腸炎［警告及び使用上の注意（5.2）参照］
- 免疫関連の肝炎［警告及び使用上の注意（5.3）参照］
- 免疫関連の内分泌障害［警告及び使用上の注意（5.4）参照］
- 免疫関連の腎炎及び腎機能障害［警告及び使用上の注意（5.5）参照］
- その他の免疫関連の有害事象［警告及び使用上の注意（5.6）参照］
- Infusion reaction［警告及び使用上の注意（5.7）参照］

6.1　臨床試験での経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた有害事象の発現率は、別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することができない。また、臨床現場で認められる発現率を反映しない可能性がある。

「警告及び使用上の注意」及び以下の記載は、非対照、非盲検、複数コホート試験（001試験）の結果を反映したものである。001試験では、切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者411例及びKEYTRUDA 2 mg/kg を3週間間隔（61例）、10 mg/kg を2週間間隔又は10 mg/kg を3週間間隔（489例）で静脈内投与した転移性の非小細胞肺癌患者550例の安全性データが得られた。

悪性黒色腫

001試験の転移性悪性黒色腫患者411例のうち、投与期間の中央値は6.2ヵ月（範囲：1日～24.6ヵ月）であり、投与回数の中央値は10回（範囲：1～51回）であった。試験集団の背景因子は、年齢の中央値が61歳（範囲：18～94歳）であり、65歳以上の割合は39%であった。男性の割合は60%であり、白人が97%、M1c が73%、脳転移が8%、LDH 上昇が35%、イピリムマブ既治療患者が54%、進行性又は転移性の癌に対する全身治療を2種類以上受けた患者は47%であった。

411例の9%が有害事象により投与を中止した。2例以上の患者で投与中止に至った有害事象は、肺臓炎、腎不全及び疼痛であった。本剤の投与を受けた患者の36%が重篤な有害事象を発現した。2%以上の患者に報告された最も高頻度に発現した重篤な副作用は、腎不全、呼吸困難、肺炎及び蜂巣炎であった。

001試験の1つのコホートで KEYTRUDA 2 mg/kg を3週間間隔で投与された切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者89例で報告された有害事象を[表 1]に示す。患者は、イピリムマブ治療後及びBRAF V600変異陽性の場合はBRAF 阻害剤治療後に疾患が進行した悪性黒色腫患者であった。001試験の本コホートでは、イピリムマブに関連した重度の免疫関連毒性［副腎皮質ホルモン剤の治療を必要とした Grade 4の毒性又は12週間以上にわたり副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算量10 mg／日以上）の治療を必要とした Grade 3の毒性と定義］を発現した患者、副腎皮質ホルモン剤の全身投与又はその他の免疫抑制薬を必要とした医学的状態を有する患者、肺臓炎又は間質性肺疾患の既往歴を有する患者、治療を必要とする HIV、B 型肝炎又は C 型肝炎を含む活動性感染

Confidential

症を有する患者は除外された。本コホートの89例の患者の年齢の中央値は59歳（範囲：18～88歳）であり、65歳以上の割合は33%であった。男性の割合は53%であり、白人が98%、LDH 上昇が44%、M1c が84%、脳転移が8%、進行性又は転移性の癌に対する全身療法を2種類以上受けた患者は70%であった。投与期間の中央値は6.2ヵ月（範囲：1日～15.3ヵ月）であり、投与回数の中央値は9回（範囲：1～23回）であった。患者の51%が6ヵ月を超えて本剤を投与され、21%が1年を超えて本剤を投与された。

89例の6%が有害事象により投与を中止した。高頻度に認められた有害事象（発現率20%以上）は、疲労、咳嗽、悪心、そう痒症、発疹、食欲減退、便秘、関節痛及び下痢であった。

表 1　有害事象

切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者で発現率 10%以上

	KEYTRUDA 2 mg/kg 3週間間隔投与 (89例)	
有害事象	All Grades (%)	Grade 3† (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	47	7
末梢性浮腫	17	1
悪寒	14	0
発熱	11	0
胃腸障害		
悪心	30	0
便秘	21	0
下痢	20	0
嘔吐	16	0
腹痛	12	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	30	1
呼吸困難	18	2
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	30	0
発疹	29	0
尋常性白斑	11	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	26	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	20	0
四肢痛	18	1
筋肉痛	14	1
背部痛	12	1
神経系障害		
頭痛	16	0
浮動性めまい	11	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	14	5
精神障害		
不眠症	14	0
感染症および寄生虫症		
上気道感染	11	1

†Grade 5の有害事象は報告されなかった。発現率が10%以上の有害事象のうち、Grade 4の有害事象は報告されなかった。

Confidential

KEYTRUDA を投与された患者の最大10%にみられたその他の臨床的に重要な有害事象は、敗血症（感染症および寄生虫症）であった。

表 2　ベースラインから悪化した臨床検査値異常
切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者で発現率 20%以上

	KEYTRUDA 2 mg/kg 3週間間隔投与（89例）	
臨床検査	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学		
高血糖	40	2†
低ナトリウム血症	35	9
低アルブミン血症	34	0
高トリグリセリド血症	25	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24	2†
低カルシウム血症	24	1
血液		
貧血	55	8†

†Grade 4の臨床検査値異常は、高血糖、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び貧血（各1例）のみであった。

非小細胞肺癌

001試験の転移性の非小細胞肺癌患者550例のうち、投与期間の中央値は2.8ヵ月（範囲：1日～25.6ヵ月）であった。001試験では、免疫抑制薬を必要とした医学的状態である自己免疫性疾患を有する、若しくは、26週間以内に30 Gy を超える胸部照射を受けた非小細胞肺癌患者は除外した。年齢の中央値は64歳（範囲：28～93歳）であり、65歳以上の割合は47%であった。男性の割合は53%であり、白人が83%、全身治療を2種類以上受けた患者は67%であった。疾患特性は、ステージ III が4%、ステージ IV が96%及び脳転移が11%であった。ベースライン時の ECOG performance status は0（35%）又は1（65%）であった。

患者の14%が有害事象により投与を中止した。本剤の投与を受けた患者の38%が重篤な有害事象を発現した。2%以上の患者に報告された最も高頻度に発現した重篤な有害事象は、胸水、肺炎、呼吸困難、肺塞栓症及び肺臓炎であった。重篤な有害事象を含む有害事象の発現率は、2つの10 mg/kg の投与スケジュールで同様であったため、これらのデータを併合した。2 mg/kg 3週間間隔投与を受けた患者の大部分は、2つの10 mg/kg の投与スケジュールで投与を受けた患者と比較して、追跡期間が短かった。したがって、用量間の有害事象の比較は適切ではなかった。

10%以上の患者に報告された有害事象を[表 3]に示す。最も高頻度に発現した有害事象（20%以上）は、疲労、食欲減退、呼吸困難及び咳嗽であった。

Confidential

表 3　有害事象
非小細胞肺癌患者で発現率 10%以上

	KEYTRUDA 2 mg/kg 3週間間隔投与又は10 mg/kg 2週間又は3週間間隔投与（550例）	
有害事象	All Grades (%)	Grade 3† (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労‡	44	4
発熱	12	1
末梢性浮腫	10	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	25	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	23	4
咳嗽§	29	<1
胃腸障害		
悪心	18	1
下痢	15	1
便秘	15	<1
嘔吐	12	1
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	15	1
背部痛	10	2
血液およびリンパ系障害		
貧血	12	2
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	12	0
発疹‖	18	<1

† 発現率が10%以上の有害事象のうち、Grade 4又は5の有害事象は報告されなかった。
‡ 疲労及び無力症を含む。
§ 咳嗽、湿性咳嗽及び喀血を含む。
‖ 皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、多形紅斑、薬疹、発疹、全身性皮疹、そう痒性皮疹、若しくは、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹又は丘疹性皮疹を含む。

表 4　ベースラインから悪化した臨床検査値異常
非小細胞肺癌患者で発現率 20%以上

	KEYTRUDA（550例）	
臨床検査	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学		
高血糖	48	3†
低ナトリウム血症	38	6
低アルブミン血症	32	1
アルカリホスファターゼ増加	26	1
高トリグリセリド血症	23	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20	1
高コレステロール血症	20	1†
血液		
貧血	36	2†

† Grade 4の臨床検査値異常は、高血糖（4例）、高コレステロール血症（3例）及び貧血（1例）のみであった。

Confidential

6.2　免疫原性

他のタンパク製剤と同様に、KEYTRUDA の投与により本剤に対する抗体が産生する可能性がある。検体中の本剤は電気化学発光法による測定結果に影響を及ぼすことがあるため、本剤のトラフ濃度が抗薬物抗体の測定に影響を及ぼす可能性のある濃度未満であった患者を、部分集団として評価した。評価の結果、部分集団のうち2 mg/kg を3週間間隔で投与した225例では、本剤の投与によって抗薬物抗体陽性となった患者は認められなかった。

抗薬物抗体の検出は測定法の感度及び特異度に大きく依存する。また、測定法で認められた抗薬物抗体（中和抗体を含む）発現率は、測定方法、検体の取扱い、検体採取時点、併用薬及び基礎疾患を含む複数の要素の影響を受ける可能性がある。これらの理由から、本剤に対する抗体の発現率と他の製品に対する抗体の発現率を比較することは、誤解につながる恐れがある。

7　薬物相互作用

KEYTRUDA の正式な薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。

8　特殊集団への投与

8.1　妊娠

リスクの要約

KEYTRUDA の作用機序から、妊婦に投与した場合、胎児に危険を及ぼす可能性がある。動物モデルでは、PD-L1経路は、胎児組織への母体の免疫寛容を引き起こすことによって、妊娠を維持する際に重要である［データ参照］。ヒト免疫グロブリン G4は胎盤を通過することが報告されており、KEYTRUDA は母体から発達中の胎児へ移行する可能性がある。胚胎児毒性のリスクを示すヒトにおけるデータは得られていない。妊娠中に本剤を使用する場合、胎児への潜在的なリスクを患者に伝えること。

米国の一般集団で臨床的に認められた妊娠の主な先天性欠損及び流産の背景リスクの推定は、それぞれ2～4%及び15～20%である。

データ

動物データ

生殖及び胎児発達への KEYTRUDA の影響を評価するための動物生殖試験は実施されていないが、生殖への影響に関する評価は得られている。PD-L1経路の中心的機能は胎児に対する母体免疫寛容を維持することによる妊娠の維持である。妊娠のマウスモデルにおいて、PD-L1シグナル伝達の阻害によって受胎への寛容が無効となり、胎児消失が増加することが示されている。したがって、妊娠中に本剤を投与すると、流産率や死産率の上昇などの潜在的なリスクが生じると考えられる。文献で報告されているとおり、文献中の動物の子孫における PD-L1シグナルの阻害に関連した奇形は認められていないが、PD-1ノックアウトマウスにおいて免疫性障害が認められている。

本剤の作用機序から、本剤の胎児への曝露は、免疫介在性疾患の発現又は正常な免疫応答の変

Confidential

化といったリスクを増加させる可能性がある。

8.2　授乳

リスクの要約

KEYTRUDA のヒト乳汁中への移行は明らかではない。本剤の乳汁産生への影響又はヒト乳汁中への移行を評価するための試験は実施されていない。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行するため、本剤の投与中及び投与終了後4ヵ月間は授乳を中止させること。

8.3　妊娠する可能性のある女性及び男性への使用

避妊

KEYTRUDA の作用機序から、妊婦に投与した場合、胎児に危険を及ぼす可能性がある［警告及び使用上の注意（5.8）及び特殊集団への投与（8.1）参照］。妊娠する可能性のある女性には、投与中及び投与終了後4ヵ月間は高い有効性が認められている避妊方法を用いることを助言すること。

8.4　小児への使用

小児患者での KEYTRUDA の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への使用

KEYTRUDA を投与された悪性黒色腫患者411例のうち、65歳以上の患者の割合は39%であった。高齢患者及び非高齢患者での安全性又は有効性に全体的な差は認められなかった。

KEYTRUDA を投与された非小細胞肺癌患者550例のうち、65歳以上の患者の割合は47%であった。高齢患者及び非高齢患者での安全性又は有効性に全体的な差は認められなかった。

8.6　腎障害

母集団薬物動態解析に基づき、腎障害を有する患者での用量調整は不要である［臨床薬理（12.3）参照］。

8.7　肝障害

母集団薬物動態解析に基づいて、軽度［総ビリルビンが基準値上限以下及び AST が基準値上限超、又は、総ビリルビンが基準値上限の1～1.5倍超及びすべての AST］の肝障害を有する患者での用量調整は不要である。中等度（総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍超かつすべての AST）又は重度（総ビリルビンが基準値上限の3倍超かつすべての AST）の肝障害を有する患者で KEYTRUDA は検討されていない［臨床薬理（12.3）参照］。

10　過量投与

KEYTRUDA の過量投与に関する情報は得られていない。

Confidential

1.6.2.1.2　EU 添付文書の概要（和訳）

EU 添付文書 全文版の概要を以下に示す。概要の項目番号は原文の項目番号にあわせた。

販売名／販売会社名

KEYTRUDA/Merck Sharp & Dohme Limited

2　剤形・含量

注射用凍結乾燥粉末製剤50 mg／バイアル

溶解溶液1 mL 中ペムブロリズマブとして25 mg 含有

4　臨床上の特徴

4.1　効能・効果

KEYTRUDA（pembrolizumab）の単剤投与は、成人の進行性悪性黒色腫（切除不能又は転移性）の治療を適応とする。

4.2　用法・用量

用量

推奨用量は2 mg/kg を30分間かけて3週間間隔での点滴静注である。疾患進行又は許容できない毒性の発現まで使用を続けること。非定型反応（初期の一過性の腫瘍拡大又は最初の数ヵ月以内に小さな新病変発現後、腫瘍縮小）が認められている。疾患進行の初期症状が認められた臨床的に安定している患者では、疾患進行が確定するまで投与を継続することが推奨される。

以下の症状が現れた場合は、KEYTRUDA を休薬又は中止すること［警告及び使用上の注意（4.4）参照］。

Confidential

表 5　KEYTRUDA の休薬又は中止のガイドライン

免疫関連の有害事象	重症度	投与の変更
肺臓炎	Grade 2の肺臓炎	休薬†
	Grade 3又は4の肺臓炎、若しくはGrade 2の肺臓炎の再発	中止
大腸炎	Grade 2又は3の大腸炎	休薬†
	Grade 4の大腸炎	中止
腎炎	Grade 2の腎炎でクレアチニンが基準値上限の1.5～3倍超	休薬†
	Grade 3以上の腎炎でクレアチニンが基準値上限の3倍以上	中止
内分泌障害	症候性下垂体炎 Grade 3超の高血糖（ブドウ糖：250 mg/dL 超又は13.9 mmol/L 超）又はケトアシドーシスに関連した1型糖尿病 Grade 3以上の甲状腺機能亢進症	休薬† Grade 2以下に改善した Grade 3又は4の内分泌障害で、必要であればホルモン補充療法で管理されている患者は、必要に応じて、副腎皮質ホルモン剤漸減後、本剤の投与の継続を考慮すること。それ以外の場合は投与を中止すること。甲状腺機能低下症は、休薬することなくホルモン補充療法で管理可能である。
肝炎	肝炎でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の3～5倍超、若しくは総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍超（Grade 2）	休薬†
	肝炎で AST 又は ALT が基準値上限の5倍超、若しくは総ビリルビンが基準値上限の3倍超（Grade 3以上）	中止
	ベースライン時の Grade 2の AST 又は ALT の上昇を伴う肝転移の場合、肝炎で AST 又は ALT が50%以上上昇し、1週間以上持続する	中止
Infusion reaction	Grade 3又は4の Infusion reaction	中止
Grade は NCI CTCAE version 4.0に基づく。 † 有害事象が Grade 0又は1に回復するまで。		

以下の症状が現れた場合は、KEYTRUDA を中止すること。

- Grade 4の毒性（ホルモン補充療法で管理された内分泌障害を除く）
- 12週間以内に副腎皮質ホルモン剤の用量を10 mg／日以下（プレドニゾン換算量）に減量できなかった場合
- 投与に関連した毒性が KEYTRUDA の最終投与後12週間以内に Grade 0又は1に回復しない場合
- 有害事象が再発し、Grade 3以上であった場合

特殊集団への投与

高齢者

高齢患者（65歳以上）及び非高齢患者（65歳未満）での安全性又は有効性に全体的な差は認められなかった。高齢者での用量調整は不要である。

Confidential

腎障害

軽度又は中等度の腎障害を有する患者での用量調整は不要である。重度の腎障害を有する患者で KEYTRUDA は検討されていない［薬物動態学的特性（5.2）参照］。

肝障害

軽度の肝障害を有する患者での用量調整は不要である。中等度又は重度の肝障害を有する患者で KEYTRUDA は検討されていない［薬物動態学的特性（5.2）参照］。

眼球悪性黒色腫

眼球悪性黒色腫患者での KEYTRUDA の安全性及び有効性のデータは限られている［薬力学的特性（5.1）参照］。

小児

18歳未満の小児患者での KEYTRUDA の安全性及び有効性は確立されていない。小児患者でのデータは得られていない。

用法

30分間かけて点滴静注する。

溶解及び希釈方法については、［調製及び投与（6.6）］を参照のこと。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は添加物に対し過敏症の既往歴のある患者［添加物一覧（6.1）］。

4.4　警告及び使用上の注意

免疫関連の有害事象

KEYTRUDA の投与を受けた患者で認められた免疫関連の有害事象のほとんどが可逆的であり、KEYTRUDA の休薬、副腎皮質ホルモン剤又は支持療法により対処可能であった。また、免疫関連の有害事象は KEYTRUDA の最終投与後にも認められた。

免疫関連の有害事象が疑われる場合、適切な検査等で病因を確認し、他の原因を除外すること。有害事象の程度に基づき、本剤を休薬し、副腎皮質ホルモン剤を投与すること。Grade 1以下に改善した場合、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を減量する。臨床試験のデータはわずかであるが、副腎皮質ホルモン剤で免疫関連の有害事象を管理できなかった場合には、その他の全身性の免疫抑制薬の投与を検討すること。

有害事象が Grade 1以下のままで変化がなく、副腎皮質ホルモン剤の用量を10 mg／日以下（プレドニゾン換算量）に減量できた場合、KEYTRUDA の最終投与後12週間以内に投与を再開する。

Grade 3の免疫関連の有害事象が再発した場合及び Grade 4の免疫関連の有害事象（ホルモン補充療法で管理された内分泌障害を除く）が発現した場合、KEYTRUDA を中止すること［用法・

Confidential

用量（4.2）及び副作用（4.8）参照］。

免疫関連の肺臓炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、肺臓炎が発現した［副作用（4.8）参照］。肺臓炎の徴候及び症状をモニタリングすること。肺臓炎が疑われる場合、放射線画像により確認し、他の原因を除外すること。Grade 2以上の場合には、副腎皮質ホルモン剤（初回用量はプレドニゾン換算量1～2 mg/kg/日、その後減量）を投与すること。Grade 2の場合は本剤を休薬し、Grade 3又は4の肺臓炎、若しくは Grade 2の肺臓炎が再発した場合は本剤を中止すること［用法・用量（4.2）参照］。非小細胞肺癌患者550例を対象とした試験で、肺臓炎による死亡が1例報告されている。

免疫関連の大腸炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、大腸炎が発現した［副作用（4.8）参照］。大腸炎の徴候及び症状をモニタリングし、他の原因を除外すること。Grade 2以上の場合には、副腎皮質ホルモン剤（初回用量はプレドニゾン換算量1～2 mg/kg/日、その後減量）を投与すること。Grade 2又は3の場合には本剤を休薬し、Grade 4の場合には本剤を中止すること［用法・用量（4.2）参照］。消化管穿孔の潜在的リスクについて考慮すること。

免疫関連の肝炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、肝炎が発現した［副作用（4.8）参照］。肝機能検査値の変動（投与開始時、投与中定期的に、及び臨床評価に基づいて）及び肝炎の症状をモニタリングし、他の原因を除外すること。副腎皮質ホルモン剤（Grade 2の場合、初回用量はプレドニゾン換算量0.5～1 mg/kg/日、Grade 3以上の場合、初回用量はプレドニゾン換算量1～2 mg/kg/日、その後減量）を投与し、肝酵素上昇の程度に基づき本剤を休薬又は中止すること［用法・用量（4.2）参照］。

免疫関連の腎炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、腎炎が発現した［副作用（4.8）参照］。腎機能検査値の変動をモニタリングし、腎機能障害の他の原因を除外すること。Grade 2以上の場合には、副腎皮質ホルモン剤（初回用量はプレドニゾン換算量1～2 mg/kg/日、その後漸減）を投与し、クレアチニン上昇の程度に基づき Grade 2の場合には本剤を休薬し、Grade 3又は4の腎炎の場合には本剤を中止すること［用法・用量（4.2）参照］。

免疫関連の内分泌障害

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、重度の内分泌障害（下垂体炎、1型糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症を含む）が発現した。

免疫関連の内分泌障害の場合、長期的なホルモン補充療法が必要なことがある。

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、下垂体炎が発現した［副作用（4.8）参照］。下垂体炎（下

Confidential

垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）の徴候及び症状をモニタリングし、他の原因を除外すること。臨床的に必要であれば、続発性副腎機能不全の治療に副腎皮質ホルモン剤やその他のホルモン補充療法を実施し、ホルモン補充療法で症候性下垂体炎の管理ができるまで本剤を休薬すること。必要に応じて、副腎皮質ホルモン剤の漸減後、本剤の継続を考慮すること［用法・用量（4.2）参照］。下垂体機能及びホルモン値をモニタリングし、適切なホルモン補充療法を実施すること。

KEYTRUDA の投与を受けた患者において、糖尿病性ケトアシドーシスを含む1型糖尿病が発現した［副作用（4.8）参照］。高血糖並びに糖尿病の他の徴候及び症状をモニタリングすること。1型糖尿病ではインスリンを投与し、Grade 3の高血糖が発現した場合は代謝調節ができるまで本剤を休薬すること［用法・用量（4.2）参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた患者において、甲状腺障害（甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎を含む）が発現した。甲状腺障害は治療中いつでも発症する可能性があるので、甲状腺機能の変化（投与開始時、投与中定期的に、及び臨床評価に基づいて）並びに甲状腺障害の徴候及び症状をモニタリングすること。甲状腺機能低下症は休薬することなく、副腎皮質ホルモン剤の投与なしで、補充療法で管理が可能なことがある。甲状腺機能亢進症は臨床症状の管理が可能なことがある。Grade 3以上の甲状腺機能亢進症の場合には、Grade 1以下に改善するまで本剤を休薬すること。Grade 2以下に改善した Grade 3又は4の甲状腺機能亢進症の場合には、必要に応じて、副腎皮質ホルモン剤の漸減後、本剤の投与の継続を考慮すること［用法・用量（4.2）及び副作用（4.8）参照］。甲状腺機能及びホルモン値をモニタリングし、適切なホルモン補充療法を実施すること。

その他の免疫関連の有害事象

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、以下のその他の臨床的に重要な免疫関連の有害事象が発現した（ぶどう膜炎、関節炎、筋炎、膵炎、重度の皮膚反応、筋無力症候群、視神経炎、横紋筋融解症、溶血性貧血及び脳実質に炎症病巣がある患者での部分発作）［副作用（4.8）参照］。

その程度に基づき、本剤を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与すること。

有害事象が Grade 1以下のままで変化がなく、副腎皮質ホルモン剤の用量を10 mg／日以下（プレドニゾン換算量）に漸減できた場合、本剤の最終投与後12週間以内に投与を再開する。

Grade 3の免疫関連の有害事象が再発した場合及び Grade 4の免疫関連の有害事象が発現した場合、本剤を中止すること［用法・用量（4.2）及び副作用（4.8）参照］。

Infusion reaction

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、重度の Infusion reaction が発現した［副作用（4.8）参照］。重度の Infusion reaction が認められた場合は注入を中止し、本剤を中止すること［用法・用量（4.2）参照］。軽度又は中等度の Infusion reaction が認められた場合は、注意深く観察して注入を継続し、

Confidential

解熱剤及び抗ヒスタミン剤による前投薬を考慮すること。

臨床試験から除外された患者

HIV、B 型肝炎又は C 型肝炎を有する患者、活動性全身性自己免疫疾患を有する患者、肺臓炎の既往歴のある患者、その他のモノクローナル抗体に対する重度の過敏症の既往歴のある患者、免疫抑制薬の投与を受けている患者、イピリムマブによる治療で重度の免疫関連の有害事象［Grade 4の毒性又は副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算量：10 mg／日超）を12週間以上必要とする Grade 3の毒性と定義］の既往歴のある患者は、臨床試験から除外された。活動性感染症を有する患者は臨床試験から除外され、KEYTRUDA の投与前に感染症を治療することとした。KEYTRUDA の投与中に活動性感染症を発現した場合、適切な薬物療法で管理された。ベースライン時に臨床的に重要な腎機能（クレアチニンが基準値上限の1.5倍超）又は肝機能（肝転移がない場合、ビリルビンが基準値上限の1.5倍超、ALT 又は AST が基準値上限の2.5倍超）異常を有していた患者は臨床試験から除外された。したがって、重度の腎機能障害及び中等度から重度の肝機能障害を有する患者における情報は限られている。

潜在的なリスクの増加を慎重に考慮して、これらの患者での適切な医学的管理のもと本剤を使用すること。

4.5　　薬物相互作用

KEYTRUDA の正式な薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。KEYTRUDA は異化により循環血中から除去されるため、代謝に関する薬物相互作用が起こるとは考えにくい。

KEYTRUDA の薬力学的作用及び有効性に影響を及ぼす可能性があるため、本剤投与開始前に全身性副腎皮質ホルモン剤等の免疫抑制薬は投与しないこと。ただし、本剤投与開始後の免疫関連の副作用の処置には、全身性副腎皮質ホルモン剤又はその他の免疫抑制薬の使用は可能である［警告及び使用上の注意（4.4）参照］。

4.6　　生殖、妊婦及び授乳婦

妊婦への投与

妊婦への KEYTRUDA の使用に関するデータは得られていない。KEYTRUDA の動物生殖試験は実施されていないが、妊娠のマウスモデルにおいて、PD-L1シグナル伝達の阻害によって受胎への寛容が無効となり、胎児消失が増加することが示されている［非臨床安全性データ（5.3）参照］。KEYTRUDA の作用機序から、これらの結果に基づき、妊娠中に本剤を投与すると、流産率や死産率の上昇などの胎児に危険を及ぼす潜在的リスクが生じる可能性がある。ヒト免疫グロブリン G4は胎盤関門を通過することが報告されており、ヒト免疫グロブリン G4である KEYTRUDA は母体から発達中の胎児へ移行する可能性がある。患者の臨床状態によって本剤での治療が必要な場合を除き、妊娠中に本剤を使用するべきではない。

妊娠する可能性のある女性には、投与中及び投与終了後4ヵ月間は高い有効性が認められている避妊方法を用いること。

Confidential

授乳婦への投与

KEYTRUDA のヒト乳汁中への移行は明らかではない。抗体はヒト乳汁中に移行することが知られているため、新生児又は乳児へのリスクは除外できない。授乳の有益性と本剤の治療の有益性を考慮し、授乳を中止するか本剤を中止するかを決めること。

生殖

生殖への KEYTRUDA の影響を評価するための臨床データは得られていない。KEYTRUDA の生殖発生毒性試験は実施されていないが、カニクイザルの1及び6ヵ月間反復投与毒性試験において、雌雄の生殖器に顕著な影響は認められなかった［非臨床安全性データ（5.3）参照］。

4.7　運転及び機械作業への影響

KEYTRUDA は運転及び機械作業にわずかな影響を及ぼす可能性がある。KEYTRUDA の投与後に疲労が報告されている［副作用（4.8）参照］。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

本剤では免疫関連の有害事象が最も一般的である。重度の反応を含むほとんどが適切な薬物療法の開始後又は本剤の休薬後に回復した（以下の「特定の有害事象の記述」参照）。

1,012例を対象とした臨床試験で KEYTRUDA の3つの用量（2 mg/kg を3週間間隔、10 mg/kg を2週間間隔又は10 mg/kg を3週間間隔）の安全性を評価した。よくみられた有害事象（10%超）は、下痢（15%）、悪心（12%）、そう痒症（25%）、発疹（25%）、関節痛（13%）及び疲労（33%）であった。報告された有害事象のほとんどは Grade 1又は2であった。最も重篤な有害事象は、免疫関連の有害事象及び重度の Infusion reaction であった［警告及び使用上の注意（4.4）参照］。

有害事象の一覧表

臨床試験でKEYTRUDAの投与を受けた進行性悪性黒色腫患者1,012例で報告された有害事象を[表 6]に示す。有害事象は器官別大分類及び発現頻度別に示した。発現頻度は、非常によくみられる（1/10以上）、よくみられる（1/100以上～1/10未満）、あまりみられない（1/1,000以上～1/100未満）、まれ（1/10,000以上～1/1,000未満）及び非常にまれ（1/10,000未満）に分類した。各発現頻度の分類において、重篤度の低い順に有害事象を示した。

Confidential

表 6　臨床試験で KEYTRUDA の投与を受けた進行性悪性黒色腫患者で報告された有害事象

感染症および寄生虫症	
あまりみられない	憩室炎、肺炎、結膜炎、帯状疱疹、カンジダ感染、インフルエンザ、尿路感染、口腔ヘルペス、鼻咽頭炎、毛包炎
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
あまりみられない	腫瘍疼痛
まれ	アクロコルドン、新生物腫脹
血液およびリンパ系障害	
よくみられる	貧血、血小板減少症
あまりみられない	好中球減少症、リンパ球減少症、白血球減少症、好酸球増加症
まれ	免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、汎血球減少症
免疫系障害	
まれ	自己免疫障害
内分泌障害	
よくみられる	下垂体炎†、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
あまりみられない	副腎機能不全、甲状腺炎†
代謝および栄養障害	
よくみられる	食欲減退、脱水
あまりみられない	1型糖尿病、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高血糖、低リン酸血症、低アルブミン血症、高トリグリセリド血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、高コレステロール血症、高カルシウム血症、高尿酸血症
精神障害	
あまりみられない	錯乱状態†、不眠症、不安、リビドー減退、うつ病
まれ	感情障害、激越、幻覚、トランス
神経系障害	
よくみられる	頭痛、味覚異常、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、錯感覚
あまりみられない	感覚鈍麻、嗜眠、神経痛、末梢性感覚ニューロパチー、味覚減退、下肢静止不能症候群、筋緊張低下、記憶障害、振戦、平衡障害、注意力障害、知覚過敏、過眠症
まれ	脳浮腫、脳症、てんかん、非感染性髄膜炎、筋無力症候群、痙攣、構語障害、部分発作、失神
眼障害	
よくみられる	眼乾燥
あまりみられない	ぶどう膜炎†、眼痛、視力障害、眼そう痒症、霧視、流涙増加、眼充血、眼刺激、睫毛変色、羞明、硝子体浮遊物
まれ	複視、眼の障害、眼瞼障害、黄斑変性、眼窩周囲浮腫、光視症
耳および迷路障害	
よくみられる	回転性めまい
まれ	頭位性回転性めまい
心臓障害	
あまりみられない	心嚢液貯留、動悸
まれ	心房細動
血管障害	
よくみられる	ほてり
あまりみられない	低血圧、潮紅、レイノー現象
まれ	高血圧、リンパ浮腫、血管炎
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
よくみられる	肺臓炎†、呼吸困難、咳嗽
あまりみられない	胸膜痛、発声障害、喘鳴、鼻閉、口腔咽頭痛、喀血、湿性咳嗽、呼吸時疼痛、鼻出血、鼻漏、くしゃみ
まれ	胸水、気道うっ血
胃腸障害	
非常によくみられる	下痢、悪心
よくみられる	大腸炎†、嘔吐、腹痛†、便秘、口内乾燥、腹部膨満
あまりみられない	膵炎、嚥下障害、口腔内痛、胃食道逆流性疾患、消化不良、胃炎、痔核、歯の障害、放屁、歯肉痛、口内炎、口唇炎
まれ	小腸穿孔、上部消化管出血、心窩部不快感、舌炎、歯の脱灰

Confidential

表 6　臨床試験で KEYTRUDA の投与を受けた進行性悪性黒色腫患者で報告された有害事象（続き）

肝胆道系障害	
あまりみられない	肝炎†、胆汁うっ滞
皮膚および皮下組織障害	
非常によくみられる	発疹†、そう痒症†
よくみられる	重度の皮膚反応†、尋常性白斑†、皮膚乾燥、紅斑、湿疹、多汗症†、皮膚色素減少、脱毛症
あまりみられない	手掌・足底発赤知覚不全症候群、乾癬、ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、毛髪変色、丘疹、光線過敏性反応、皮膚障害、皮膚病変、皮膚腫瘤、毛髪成長異常、苔癬様角化症、皮膚変色、皮膚色素過剰、結節性紅斑、色素沈着障害、皮膚潰瘍
まれ	ざ瘡、接触性皮膚炎
筋骨格系および結合組織障害	
非常によくみられる	関節痛
よくみられる	筋肉痛、筋力低下、筋骨格痛†、四肢痛、背部痛、関節炎、筋痙縮、筋骨格硬直
あまりみられない	筋炎†、関節硬直、関節腫脹、リウマチ性多発筋痛、多発性関節炎、顎痛、骨痛、側腹部痛、滑膜炎、頚部痛、筋攣縮
まれ	足底筋膜炎、関節障害、腱痛、腱炎、腱鞘炎
腎および尿路障害	
あまりみられない	腎炎†、急性腎不全、腎不全、慢性腎不全、頻尿、排尿困難
まれ	尿失禁
生殖系および乳房障害	
あまりみられない	骨盤痛、勃起不全、月経過多
まれ	月経困難症、血精液症、陰部そう痒症、陰嚢紅斑
一般・全身障害および投与部位の状態	
非常によくみられる	疲労
よくみられる	無力症、発熱、粘膜の炎症、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、悪寒
あまりみられない	全身性浮腫、疼痛、胸痛、炎症、歩行障害、胸部不快感、温度変化不耐症、倦怠感、浮腫、顔面浮腫、乾燥症、熱感、口渇
まれ	炎症性疼痛、局所腫脹、限局性浮腫、注射部位反応、腫脹
臨床検査	
よくみられる	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加†、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加†、体重減少、血中アルカリホスファターゼ増加
あまりみられない	血中クレアチンホスホキナーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、トリヨードチロニン増加、血中トリグリセリド増加、サイロキシン減少、血中コレステロール増加、遊離サイロキシン増加、トランスアミナーゼ上昇、体重増加、血中カルシウム増加
まれ	自己抗体陽性、心電図 QT 延長、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血中テストステロン減少、血中尿酸増加、C-反応性蛋白増加、好酸球数増加
傷害、中毒および処置合併症	
よくみられる	Infusion reaction†

† 事象名は、単一の事象ではなく、医学的状態を示す関連した事象の集まりを示す。下垂体炎は下垂体機能低下症を含む。甲状腺炎は自己免疫性甲状腺炎を含む。錯乱状態は失見当識を含む。ぶどう膜炎は虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む。肺臓炎は間質性肺疾患を含む。大腸炎は顕微鏡的大腸炎及び腸炎を含む。腹痛は腹部不快感、上腹部痛及び下腹部痛を含む。肝炎は自己免疫性肝炎を含む。発疹は紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹及び小水疱性皮疹を含む。そう痒症は蕁麻疹及び全身性そう痒症を含む。重度の皮膚反応は剥脱性皮膚炎、多形紅斑、剥脱性発疹、スティーブンス・ジョンソン症候群並びに Grade 3以上のそう痒症、発疹、全身性皮疹及び斑状丘疹状皮疹を含む。尋常性白斑は皮膚色素脱失を含む。多汗症は寝汗を含む。筋骨格痛は筋骨格不快感を含む。筋炎はミオパチー及び横紋筋融解症を含む。腎炎は自己免疫性腎炎及び尿細管間質性腎炎を含む。Infusion reaction は薬物過敏症、アナフィラキシー反応、過敏症及びサイトカイン放出症候群を含む。

Confidential

特定の有害事象の記述

以下の免疫関連の有害事象に関するデータは、臨床試験で KEYTRUDA の3つの用量（2 mg/kg を3週間間隔、10 mg/kg を2週間間隔又は10 mg/kg を3週間間隔）の投与を受けた患者に基づいている［薬力学的特性（5.1）参照］。これらの有害事象の管理についてのガイドラインは、［警告及び使用上の注意（4.4）参照］に示した。

免疫関連の有害事象［警告及び使用上の注意（4.4）参照］

免疫関連の肺臓炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者の26例（2.6%）に肺臓炎が発現した。このうち、Grade 2は9例（0.9%）、Grade 3は5例（0.5%）であった。肺臓炎発現までの期間の中央値は4.3ヵ月（範囲：2日～19.3ヵ月）であり、罹患期間の中央値は2.8ヵ月（範囲：2日～15.1ヵ月）であった。肺臓炎による投与中止は8例（0.8%）であった。17例は回復し、Grade 1の8例（0.8%）及び Grade 3の1例（0.1%）は未回復であった。

免疫関連の大腸炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者の16例（1.6%）に大腸炎が発現した。このうち、Grade 2は5例（0.5%）、Grade 3は9例（0.9%）であった。大腸炎発現までの期間の中央値は4.2ヵ月（範囲：10日～9.7ヵ月）であり、罹患期間の中央値は1.4ヵ月（範囲：4日～7.2ヵ月）であった。大腸炎による投与中止は6例（0.6%）であった。15例が回復した。

免疫関連の肝炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者の8例（0.8%）に肝炎が発現した。このうち、Grade 2は2例（0.2%）、Grade 3は4例（0.4%）、Grade 4は1例（0.1%）であった。肝炎発現までの期間の中央値は22日（範囲：8日～21.4ヵ月）であり、罹患期間の中央値は1.3ヵ月（範囲：1.1週～2.2ヵ月）であった。肝炎による投与中止は2例（0.2%）であった。6例が回復した。

免疫関連の腎炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者の4例（0.4%）に腎炎が発現した。このうち、Grade 2は2例（0.2%）、Grade 3は1例（0.1%）、Grade 4は1例（0.1%）であった。腎炎発現までの期間の中央値は6.8ヵ月（範囲：12日～12.8ヵ月）であり、罹患期間の中央値は1.1ヵ月（範囲：2.1週～3.3ヵ月）であった。腎炎による投与中止は1例（0.1%）であった。3例が回復した。

免疫関連の内分泌障害

KEYTRUDA の投与を受けた患者の10例（1.0%）に下垂体炎が発現した。このうち、Grade 2は4例（0.4%）、Grade 3は3例（0.3%）、Grade 4は1例（0.1%）であった。下垂体炎発現までの期間の中央値は1.5ヵ月（範囲：1日～6.5ヵ月）であり、罹患期間の中央値は3.4ヵ月（範囲：0.8～12.7ヵ月）であった。下垂体炎による投与中止は4例（0.4%）であった。4例が回復した。そのうち2

Confidential

例は回復したが後遺症を認めた。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の24例（2.4%）に甲状腺機能亢進症が発現した。このうち、Grade 2は4例（0.4%）、Grade 3は2例（0.2%）であった。甲状腺機能亢進症発現までの期間の中央値は1.4ヵ月（範囲：1日～21.9ヵ月）であり、罹患期間の中央値は1.8ヵ月（範囲：1.4週～12.8ヵ月）であった。甲状腺機能亢進症による投与中止は2例（0.2%）であった。19例（79%）が回復した。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の75例（7.4%）に甲状腺機能低下症が発現した。このうち Grade 3は1例（0.1%）であった。甲状腺機能低下症発現までの期間の中央値は3.5ヵ月（範囲：5日～18.9ヵ月）であり、罹患期間の中央値は7.9ヵ月（範囲：6日～24.3ヵ月）であった。甲状腺機能低下症による投与中止は認められなかった。9例（12%）が回復した。

免疫原性

臨床試験で2 mg/kg 又は10 mg/kg を3週間間隔又は10 mg/kg を2週間間隔で投与された997例において、免疫原性を判定可能であった268例のうち、本剤の投与によって免疫原性陽性となった患者は1例（0.4%）であった。本患者では、抗薬物抗体は本剤に対して中和活性を示し、明白な臨床的後遺症は認められなかった。

2 mg/kg を3週間間隔で投与された334例では、免疫原性を判定可能であった220例のうち、本剤の投与によって免疫原性陽性となった患者は認められなかった。

有害事象の報告

医薬品のリスク／ベネフィットバランスの継続的なモニタリングを行うため、医薬品の承認後の有害事象の報告は重要である。有害事象が疑われる場合、医療従事者は、有害事象の報告システム（付録5）を通じて報告すること。

4.9　過量投与

KEYTRUDA の過量投与に関する情報は得られていない。

過量投与が認められた場合、有害事象の徴候及び症状を注意深くモニタリングし、適切な対症療法を開始すること。

Confidential

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use KEYTRUDA safely and effectively. See full prescribing information for KEYTRUDA.

KEYTRUDA® (pembrolizumab) for injection, for intravenous use
KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2014

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1.2)	10/2015
Dosage and Administration (2.1, 2.3)	10/2015
Dosage and Administration (2.4)	01/2015
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.4, 5.6)	10/2015
Warnings and Precautions (5.4, 5.6, 5.7)	06/2015

----------INDICATIONS AND USAGE----------

KEYTRUDA is a programmed death receptor-1 (PD-1)-blocking antibody indicated for the treatment of:

- patients with unresectable or metastatic melanoma and disease progression following ipilimumab and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAF inhibitor. (1.1)
- patients with metastatic NSCLC whose tumors express PD-L1 as determined by an FDA-approved test and who have disease progression on or after platinum-containing chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving KEYTRUDA. (1.2)

These indications are approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. An improvement in survival or disease-related symptoms has not yet been established. Continued approval for these indications may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials. (1.1, 1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Administer 2 mg/kg as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks. (2.2)
- Dilute prior to intravenous infusion. (2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- For injection: 50 mg lyophilized powder in single-use vial for reconstitution (3)
- Injection: 100 mg/4 mL (25 mg/mL) solution in a single-use vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Immune-mediated Pneumonitis: Withhold for moderate, and permanently discontinue for severe, life-threatening or recurrent moderate pneumonitis. (5.1)
- Immune-mediated Colitis: Withhold for moderate or severe, and permanently discontinue for life-threatening colitis. (5.2)
- Immune-mediated Hepatitis: Monitor for changes in hepatic function. Based on severity of liver enzyme elevations, withhold or discontinue. (5.3)
- Immune-mediated Endocrinopathies (5.4):
  - Hypophysitis: Withhold for moderate and withhold or permanently discontinue for severe or life-threatening hypophysitis.
  - Thyroid disorders: Monitor for changes in thyroid function. Withhold or permanently discontinue for severe or life-threatening hyperthyroidism.
  - Type 1 diabetes mellitus: Monitor for hyperglycemia. Withhold KEYTRUDA in cases of severe hyperglycemia.
- Immune-mediated nephritis: Monitor for changes in renal function. Withhold for moderate, and permanently discontinue for severe or life-threatening nephritis. (5.5)
- Infusion-related reactions: Stop infusion and permanently discontinue KEYTRUDA for severe or life-threatening infusion reactions. (5.7)
- Embryofetal toxicity: KEYTRUDA can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. (5.8)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (reported in ≥20% of patients) with:

- melanoma included fatigue, cough, nausea, pruritus, rash, decreased appetite, constipation, arthralgia, and diarrhea. (6.1)
- NSCLC included fatigue, decreased appetite, dyspnea and cough. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-877-888-4231 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Lactation: Discontinue nursing or discontinue KEYTRUDA. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 10/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Melanoma
- 1.2 Non-Small Cell Lung Cancer

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Recommended Dosing
- 2.3 Dose Modifications
- 2.4 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Immune-Mediated Pneumonitis
- 5.2 Immune-Mediated Colitis
- 5.3 Immune-Mediated Hepatitis
- 5.4 Immune-Mediated Endocrinopathies
- 5.5 Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction
- 5.6 Other Immune-Mediated Adverse Reactions
- 5.7 Infusion-Related Reactions
- 5.8 Embryofetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Melanoma
- 14.2 Non-Small Cell Lung Cancer

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Melanoma

KEYTRUDA® (pembrolizumab) is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma and disease progression following ipilimumab and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAF inhibitor *[see Clinical Studies (14.1)]*.

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. An improvement in survival or disease-related symptoms has not yet been established. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.

1.2 Non-Small Cell Lung Cancer

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors express PD-L1 as determined by an FDA-approved test with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving KEYTRUDA *[see Clinical Studies (14.2)]*.

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. An improvement in survival or disease-related symptoms has not yet been established. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for second line or greater treatment of metastatic NSCLC with KEYTRUDA based on the presence of positive PD-L1 expression *[see Clinical Studies (14.2)]*. Information on FDA-approved tests for the detection of PD-L1 expression in NSCLC is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosing

The recommended dose of KEYTRUDA is 2 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

2.3 Dose Modifications

Withhold KEYTRUDA for any of the following:

- Grade 2 pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Grade 2 or 3 colitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Grade 3 or 4 endocrinopathies *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Grade 2 nephritis *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) greater than 3 and up to 5 times upper limit of normal (ULN) or total bilirubin greater than 1.5 and up to 3 times ULN
- Any other severe or Grade 3 treatment-related adverse reaction *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

Resume KEYTRUDA in patients whose adverse reactions recover to Grade 0-1.

Permanently discontinue KEYTRUDA for any of the following:

- Any life-threatening adverse reaction (excluding endocrinopathies controlled with hormone replacement therapy)
- Grade 3 or 4 pneumonitis or recurrent pneumonitis of Grade 2 severity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

- Grade 3 or 4 nephritis *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- AST or ALT greater than 5 times ULN or total bilirubin greater than 3 times ULN
  - For patients with liver metastasis who begin treatment with Grade 2 AST or ALT, if AST or ALT increases by greater than or equal to 50% relative to baseline and lasts for at least 1 week
- Grade 3 or 4 infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg or less of prednisone or equivalent per day within 12 weeks
- Persistent Grade 2 or 3 adverse reactions (excluding endocrinopathies controlled with hormone replacement therapy) that do not recover to Grade 0-1 within 12 weeks after last dose of KEYTRUDA
- Any severe or Grade 3 treatment-related adverse reaction that recurs *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

2.4 Preparation and Administration

Reconstitution of KEYTRUDA for Injection (Lyophilized Powder)

- Add 2.3 mL of Sterile Water for Injection, USP by injecting the water along the walls of the vial and not directly on the lyophilized powder (resulting concentration 25 mg/mL).
- Slowly swirl the vial. Allow up to 5 minutes for the bubbles to clear. Do not shake the vial.

Preparation for Intravenous Infusion

- Visually inspect the solution for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution is clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow. Discard the vial if visible particles are observed.
- Dilute KEYTRUDA injection (solution) or reconstituted lyophilized powder prior to intravenous administration.
- Withdraw the required volume from the vial(s) of KEYTRUDA and transfer into an intravenous (IV) bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP. Mix diluted solution by gentle inversion. The final concentration of the diluted solution should be between 1 mg/mL to 10 mg/mL.
- Discard any unused portion left in the vial.

Storage of Reconstituted and Diluted Solutions

The product does not contain a preservative.

Store the reconstituted and diluted solution from the KEYTRUDA 50 mg vial either:

- At room temperature for no more than 6 hours from the time of reconstitution. This includes room temperature storage of reconstituted vials, storage of the infusion solution in the IV bag, and the duration of infusion.
- Under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 24 hours from the time of reconstitution. If refrigerated, allow the diluted solution to come to room temperature prior to administration.

Store the diluted solution from the KEYTRUDA 100 mg/4 mL vial either:

- At room temperature for no more than 6 hours from the time of dilution. This includes room temperature storage of the infusion solution in the IV bag, and the duration of infusion.
- Under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 24 hours from the time of dilution. If refrigerated, allow the diluted solution to come to room temperature prior to administration.

Do not freeze.

Administration

- Administer infusion solution intravenously over 30 minutes through an intravenous line containing a sterile, non-pyrogenic, low-protein binding 0.2 micron to 5 micron in-line or add-on filter.
- Do not co-administer other drugs through the same infusion line.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For injection: 50 mg lyophilized powder in a single-use vial for reconstitution
- Injection: 100 mg/4 mL (25 mg/mL) solution in a single-use vial

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Immune-Mediated Pneumonitis

Pneumonitis, including fatal cases, occurred in patients receiving KEYTRUDA. Monitor patients for signs and symptoms of pneumonitis. Evaluate patients with suspected pneumonitis with radiographic imaging and administer corticosteroids (initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper) for Grade 2 or greater pneumonitis. Withhold KEYTRUDA for moderate (Grade 2) pneumonitis, and permanently discontinue KEYTRUDA for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) or recurrent moderate (Grade 2) pneumonitis *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)].*

Melanoma

Pneumonitis occurred in 12 (2.9%) of 411 melanoma patients, including Grade 2 or 3 cases in 8 (1.9%) and 1 (0.2%) patients, respectively, receiving KEYTRUDA in Trial 1. The median time to development of pneumonitis was 5 months (range 0.3 weeks to 9.9 months). The median duration was 4.9 months (range 1 week to 14.4 months). Five of eight patients with Grade 2 and the one patient with Grade 3 pneumonitis required initial treatment with high-dose systemic corticosteroids (greater than or equal to 40 mg prednisone or equivalent per day) followed by a corticosteroid taper. The median initial dose of high-dose corticosteroid treatment was 63.4 mg/day of prednisone or equivalent with a median duration of treatment of 3 days (range 1 to 34) followed by a corticosteroid taper. Pneumonitis led to discontinuation of KEYTRUDA in 3 (0.7%) patients. Pneumonitis completely resolved in seven of the nine patients with Grade 2-3 pneumonitis.

NSCLC

Pneumonitis occurred in 19 (3.5%) of 550 patients with NSCLC, including Grade 2 (1.1%), 3 (1.3%), 4 (0.4%), or 5 (0.2%) pneumonitis in patients, receiving KEYTRUDA in Trial 1. The median time to development of pneumonitis was 1.7 months (range 0.6 weeks to 12.9 months). In patients receiving KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 weeks, the median time to development of pneumonitis was shorter (1.5 months) compared with patients receiving 10 mg/kg every 3 weeks (3.5 months). Sixteen of the 19 patients (84%) received corticosteroids, with 14 of the 19 (74%) requiring high-dose systemic corticosteroids (greater than or equal to 40 mg prednisone or equivalent per day). The median starting dose of high-dose corticosteroid treatment for these fourteen patients was 60 mg/day with a median duration of treatment of 8 days (range 1 day to 4.2 months). The median duration of pneumonitis was 1.2 months (range 0.7 weeks to 12.4 months). Pneumonitis occurred more frequently in patients with a history of asthma/chronic obstructive pulmonary disease (5.4%) than in patients without a history of these diseases (3.1%). Pneumonitis occurred more frequently in patients with a history of prior thoracic radiation (6.0%) than in patients who did not receive prior thoracic radiation (2.6%). Pneumonitis led to discontinuation of KEYTRUDA in 12 (2.2%) patients. Pneumonitis completely resolved in 9 patients. Pneumonitis was reported as ongoing in 9 patients and one patient with ongoing pneumonitis died within 30 days of the last dose of pembrolizumab.

5.2 Immune-Mediated Colitis

Colitis occurred in patients receiving KEYTRUDA. Monitor patients for signs and symptoms of colitis. Administer corticosteroids (initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper) for Grade 2 or greater colitis. Withhold KEYTRUDA for moderate (Grade 2) or severe (Grade 3) colitis, and permanently discontinue KEYTRUDA for life-threatening (Grade 4) colitis *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)].*

Melanoma
Colitis (including microscopic colitis) occurred in 4 (1%) of 411 patients, including Grade 2 or 3 cases in 1 (0.2%) and 2 (0.5%) patients, respectively, receiving KEYTRUDA in Trial 1. The median time to onset of colitis was 6.5 months (range 2.3 to 9.8). The median duration was 2.6 months (range 0.6 weeks to 3.6 months). All three patients with Grade 2 or 3 colitis were treated with high-dose corticosteroids (greater than or equal to 40 mg prednisone or equivalent per day) with a median initial dose of 70 mg/day of prednisone or equivalent; the median duration of initial treatment was 7 days (range 4 to 41), followed by a corticosteroid taper. One patient (0.2%) required permanent discontinuation of KEYTRUDA due to colitis. All four patients with colitis experienced complete resolution of the event.

NSCLC
Colitis occurred in 4 (0.7%) of 550 patients, including Grade 2 (0.2%) or 3 (0.4%) colitis in patients receiving KEYTRUDA in Trial 1. The median time to onset of colitis was 1.6 months (range 4 weeks to 2.2 months) and the median duration was 16 days (range 1.0 weeks to 1.3 months).Two patients were started on high-dose corticosteroids (≥40 mg/day of prednisone or equivalent) and two patients were started on low dose corticosteroids. One patient (0.2%) discontinued KEYTRUDA due to colitis. Three patients with colitis experienced complete resolution of the event.

5.3 Immune-Mediated Hepatitis
Hepatitis occurred in patients receiving KEYTRUDA. Monitor patients for changes in liver function. Administer corticosteroids (initial dose of 0.5 to 1 mg/kg/day [for Grade 2 hepatitis] and 1 to 2 mg/kg/day [for Grade 3 or greater hepatitis] prednisone or equivalent followed by a taper) and, based on severity of liver enzyme elevations, withhold or discontinue KEYTRUDA *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)].*

Melanoma
Hepatitis (including autoimmune hepatitis) occurred in 2 (0.5%) of 411 patients, including a Grade 4 case in 1 (0.2%) patient, receiving KEYTRUDA in Trial 1. The time to onset was 22 days for the case of Grade 4 hepatitis which lasted 1.1 months. The patient with Grade 4 hepatitis permanently discontinued KEYTRUDA and was treated with high-dose (greater than or equal to 40 mg prednisone or equivalent per day) systemic corticosteroids followed by a corticosteroid taper. Both patients with hepatitis experienced complete resolution of the event.

5.4 Immune-Mediated Endocrinopathies
Hypophysitis
Hypophysitis occurred in patients receiving KEYTRUDA. Monitor for signs and symptoms of hypophysitis (including hypopituitarism and adrenal insufficiency). Administer corticosteroids and hormone replacement as clinically indicated. Withhold KEYTRUDA for moderate (Grade 2) hypophysitis and withhold or discontinue KEYTRUDA for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) hypophysitis *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)].*

Melanoma
Hypophysitis occurred in 2 (0.5%) of 411 patients, consisting of one Grade 2 and one Grade 4 case (0.2% each), in patients receiving KEYTRUDA in Trial 1. The time to onset was 1.7 months for the patient with Grade 4 hypophysitis and 1.3 months for the patient with Grade 2 hypophysitis. Both patients were treated with high-dose (greater than or equal to 40 mg prednisone or equivalent per day) corticosteroids followed by a corticosteroid taper and remained on a physiologic replacement dose.

NSCLC
In Trial 1, hypophysitis occurred in 1 (0.2%) of 550 patients, which was Grade 3 in severity. The time to onset was 3.7 months. The patient was treated with systemic corticosteroids and physiologic hormone replacement therapy. The patient did not discontinue KEYTRUDA due to hypophysitis.

Thyroid Disorders
Thyroid disorders can occur at any time during treatment. Monitor patients for changes in thyroid function (at the start of treatment, periodically during treatment, and as indicated based on clinical evaluation) and for clinical signs and symptoms of thyroid disorders.

Administer replacement hormones for hypothyroidism and manage hyperthyroidism with thionamides and beta-blockers as appropriate. Withhold or discontinue KEYTRUDA for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) hyperthyroidism *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)].*

Melanoma
Hyperthyroidism occurred in 5 (1.2%) of 411 patients, including Grade 2 or 3 cases in 2 (0.5%) and 1 (0.2%) patients, respectively, receiving KEYTRUDA in Trial 1. The median time to onset was 1.5 months (range 0.5 to 2.1). The median duration was 2.8 months (range 0.9 to 6.1). One of two patients with Grade 2 and the one patient with Grade 3 hyperthyroidism required initial treatment with high-dose corticosteroids (greater than or equal to 40 mg prednisone or equivalent per day) followed by a corticosteroid taper. One patient (0.2%) required permanent discontinuation of KEYTRUDA due to hyperthyroidism. All five patients with hyperthyroidism experienced complete resolution of the event.

Hypothyroidism occurred in 34 (8.3%) of 411 patients, including a Grade 3 case in 1 (0.2%) patient, receiving KEYTRUDA in Trial 1. The median time to onset of hypothyroidism was 3.5 months (range 0.7 weeks to 19 months). All but two of the patients with hypothyroidism were treated with long-term thyroid hormone replacement therapy. The other two patients only required short-term thyroid hormone replacement therapy. No patient received corticosteroids or discontinued KEYTRUDA for management of hypothyroidism.

NSCLC
Hyperthyroidism occurred in 10 (1.8%) of 550 patients receiving KEYTRUDA in Trial 1, including Grade 2 (0.7%) or 3 (0.3%) hyperthyroidism. The median time to onset was 1.8 months (range 2 days to 3.4 months), and the median duration was 4.5 months (range 4 weeks to 7.5 months). No patients discontinued KEYTRUDA due to hyperthyroidism.

Hypothyroidism occurred in 38 (6.9%) of 550 patients receiving KEYTRUDA in Trial 1, including Grade 2 (5.5%) or 3 (0.2%) hypothyroidism. The median time to onset was 4.2 months (range 2.9 weeks to 11.2 months), and the median duration was 5.8 months (range 1.6 weeks to 22.8 months). No patients discontinued KEYTRUDA due to hypothyroidism.

Type 1 Diabetes mellitus
Type 1 diabetes mellitus, including diabetic ketoacidosis, has occurred in patients receiving KEYTRUDA. Monitor patients for hyperglycemia or other signs and symptoms of diabetes. Administer insulin for type 1 diabetes, and withhold KEYTRUDA and administer anti-hyperglycemics in patients with severe hyperglycemia *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)]*.

5.5 Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction
Nephritis occurred in patients receiving KEYTRUDA. Monitor patients for changes in renal function. Administer corticosteroids (initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper) for Grade 2 or greater nephritis. Withhold KEYTRUDA for moderate (Grade 2), and permanently discontinue KEYTRUDA for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) nephritis *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)].*

Melanoma
Nephritis occurred in 3 (0.7%) patients, consisting of one case of Grade 2 autoimmune nephritis (0.2%) and two cases of interstitial nephritis with renal failure (0.5%), one Grade 3 and one Grade 4. The time to onset of autoimmune nephritis was 11.6 months after the first dose of KEYTRUDA (5 months after the last dose) and lasted 3.2 months; this patient did not have a biopsy. Acute interstitial nephritis was

confirmed by renal biopsy in two patients with Grades 3-4 renal failure. All three patients fully recovered renal function with treatment with high-dose corticosteroids (greater than or equal to 40 mg prednisone or equivalent per day) followed by a corticosteroid taper.

5.6 Other Immune-Mediated Adverse Reactions

Other clinically important immune-mediated adverse reactions can occur.

For suspected immune-mediated adverse reactions, ensure adequate evaluation to confirm etiology or exclude other causes. Based on the severity of the adverse reaction, withhold KEYTRUDA and administer corticosteroids. Upon improvement to Grade 1 or less, initiate corticosteroid taper and continue to taper over at least 1 month. Resume KEYTRUDA when the immune-mediated adverse reaction remains at Grade 1 or less following steroid taper. Permanently discontinue KEYTRUDA for any severe or Grade 3 immune-mediated adverse reaction that recurs and for any life-threatening immune-mediated adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)].*

Across clinical studies with KEYTRUDA, the following clinically significant, immune-mediated adverse reactions have occurred: bullous pemphigoid and Guillain-Barré syndrome.

Melanoma

The following clinically significant, immune-mediated adverse reactions occurred in less than 1% of patients treated with KEYTRUDA in Trial 1: exfoliative dermatitis, uveitis, arthritis, myositis, pancreatitis, hemolytic anemia, and partial seizures arising in a patient with inflammatory foci in brain parenchyma.

NSCLC

The following clinically significant, immune-mediated adverse reactions occurred in less than 1% of 550 patients with NSCLC treated with KEYTRUDA in Trial 1: rash, vasculitis, hemolytic anemia, serum sickness and myasthenia gravis.

5.7 Infusion-Related Reactions

Infusion-related reactions, including severe and life-threatening reactions, have occurred in patients receiving KEYTRUDA across the clinical development program employing various doses and schedules and enrolling patients with various solid tumors. Monitor patients for signs and symptoms of infusion-related reactions including rigors, chills, wheezing, pruritus, flushing, rash, hypotension, hypoxemia, and fever. For severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) infusion-related reactions, stop infusion and permanently discontinue KEYTRUDA *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.8 Embryofetal Toxicity

Based on its mechanism of action, KEYTRUDA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Animal models link the PD-1/PD-L1 signaling pathway with maintenance of pregnancy through induction of maternal immune tolerance to fetal tissue. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, apprise the patient of the potential hazard to a fetus. Advise females of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment with KEYTRUDA and for 4 months after the last dose of KEYTRUDA *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].*

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling.

- Immune-mediated pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.1)].*
- Immune-mediated colitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Immune-mediated hepatitis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Immune-mediated endocrinopathies *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Immune-mediated nephritis and renal dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Other immune-mediated adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- Infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)].*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described in the WARNINGS and PRECAUTIONS section and below reflect exposure to KEYTRUDA in an uncontrolled, open-label, multiple cohort trial (Trial 1). In Trial 1, the safety data are available from 411 patients with unresectable or metastatic melanoma and 550 patients with metastatic NSCLC who received KEYTRUDA at either 2 mg/kg every 3 weeks (n=61) or 10 mg/kg every 2 or 3 weeks (n=489).

Metastatic Melanoma

Among the 411 patients with metastatic melanoma enrolled in Trial 1, the median duration of exposure to KEYTRUDA was 6.2 months (range 1 day to 24.6 months) with a median of 10 doses (range 1 to 51). The study population characteristics were: median age of 61 years (range 18 to 94), 39% age 65 years or older, 60% male, 97% white, 73% with M1c disease, 8% with brain metastases, 35% with elevated LDH, 54% with prior exposure to ipilimumab, and 47% with two or more prior systemic therapies for advanced or metastatic disease.

KEYTRUDA was discontinued for adverse reactions in 9% of the 411 patients. Adverse reactions, reported in at least two patients, that led to discontinuation of KEYTRUDA were: pneumonitis, renal failure, and pain. Serious adverse reactions occurred in 36% of patients receiving KEYTRUDA. The most frequent serious adverse drug reactions reported in 2% or more of patients in Trial 1 were renal failure, dyspnea, pneumonia, and cellulitis.

Table 1 presents adverse reactions identified from analyses of 89 patients with unresectable or metastatic melanoma who received KEYTRUDA 2 mg/kg every three weeks in one cohort of Trial 1. Patients had documented disease progression following treatment with ipilimumab and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAF inhibitor. This cohort of Trial 1 excluded patients with severe immune-related toxicity related to ipilimumab, defined as any Grade 4 toxicity requiring treatment with corticosteroids or Grade 3 toxicity requiring corticosteroid treatment (greater than 10 mg/day prednisone or equivalent dose) for greater than 12 weeks; a medical condition that required systemic corticosteroids or other immunosuppressive medication; a history of pneumonitis or interstitial lung disease; or any active infection requiring therapy, including HIV or hepatitis B or C. Of the 89 patients in this cohort, the median age was 59 years (range 18 to 88), 33% were age 65 years or older, 53% were male, 98% were white, 44% had an elevated LDH, 84% had Stage M1c disease, 8% had brain metastases, and 70% received two or more prior therapies for advanced or metastatic disease. The median duration of exposure to KEYTRUDA was 6.2 months (range 1 day to 15.3 months) with a median of nine doses (range 1 to 23). Fifty-one percent of patients were exposed to KEYTRUDA for greater than 6 months and 21% for greater than 1 year.

KEYTRUDA was discontinued for adverse reactions in 6% of the 89 patients. The most common adverse reactions (reported in at least 20% of patients) were fatigue, cough, nausea, pruritus, rash, decreased appetite, constipation, arthralgia, and diarrhea.

Table 1: Adverse Reactions in ≥10% of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma

	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks N=89	
Adverse Reaction	All Grades (%)	Grade 3* (%)
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue	47	7
Peripheral Edema	17	1
Chills	14	0
Pyrexia	11	0
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	30	0
Constipation	21	0
Diarrhea	20	0
Vomiting	16	0
Abdominal pain	12	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Cough	30	1
Dyspnea	18	2
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Pruritus	30	0
Rash	29	0
Vitiligo	11	0
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite	26	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Arthralgia	20	0
Pain in extremity	18	1
Myalgia	14	1
Back pain	12	1
Nervous System Disorders		
Headache	16	0
Dizziness	11	0
Blood and Lymphatic System Disorders		
Anemia	14	5
Psychiatric Disorders		
Insomnia	14	0
Infections and Infestations		
Upper respiratory tract infection	11	1

* There were no Grade 5 adverse reactions reported. Of the ≥10% adverse reactions, none was reported as Grade 4.

Other clinically important adverse reactions observed in up to 10% of patients treated with KEYTRUDA were:

Infections and infestations: sepsis

Table 2: Laboratory Abnormalities Worsened from Baseline in ≥20% of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma

	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks N=89	
Laboratory Test	**All Grades %**	**Grades 3-4 %**
Chemistry		
Hyperglycemia	40	2*
Hyponatremia	35	9
Hypoalbuminemia	34	0
Hypertriglyceridemia	25	0
Increased Aspartate Aminotransferase	24	2*
Hypocalcemia	24	1
Hematology		
Anemia	55	8*

* Grade 4 abnormalities in this table limited to hyperglycemia, increased aspartate aminotransferase, and anemia (one patient each)

NSCLC

Among the 550 patients with metastatic NSCLC enrolled in Trial 1, the median duration of therapy was 2.8 months (range: 1 day to 25.6 months). Patients with NSCLC and autoimmune disease, a medical condition that required immunosuppression, or who had received more than 30 Gy of thoracic radiation within the prior 26 weeks were ineligible for Trial 1. The median age of patients was 64 years (range: 28 to 93), 47% were age 65 years or older, 53% were male, 83% were white, and 67% received two or more prior systemic treatments. Disease characteristics were Stage III (4%), Stage IV (96%), and brain metastases (11%). Baseline ECOG performance status was 0 (35%) or 1 (65%).

KEYTRUDA was discontinued due to adverse reactions in 14% of patients. Serious adverse reactions occurred in 38% of patients receiving KEYTRUDA. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients were pleural effusion, pneumonia, dyspnea, pulmonary embolism, and pneumonitis. The incidence of adverse reactions, including serious adverse reactions, was similar between the two 10 mg/kg dosing schedules; therefore, these data were pooled. The majority of patients treated with KEYTRUDA 2 mg/kg every three weeks had shorter follow-up compared with patients treated with the 10 mg/kg schedules; therefore, comparisons of adverse reactions between doses were not appropriate.

Table 3 summarizes adverse reactions that occurred in at least 10% of patients. The most common adverse reactions (reported in at least 20% of patients) were fatigue, decreased appetite, dyspnea, and cough.

Table 3: Adverse Reactions in ≥10% of Patients with NSCLC

	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks or 10 mg/kg every 2 or 3 weeks N=550	
Adverse Reaction	All Grades (%)	Grade 3* (%)
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue†	44	4
Pyrexia	12	1
Peripheral Edema	10	0
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite	25	1
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Dyspnea	23	4
Cough‡	29	<1
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	18	1
Diarrhea	15	1
Constipation	15	<1
Vomiting	12	1
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Arthralgia	15	1
Back pain	10	2
Blood and Lymphatic System Disorders		
Anemia	12	2
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Pruritus	12	0
Rash§	18	<1

* Of the ≥10% adverse reactions, none was reported as Grade 4 or 5.
† Includes the terms fatigue and asthenia
‡ Includes the terms cough, productive cough and hemoptysis
§ Includes the terms dermatitis, dermatitis acneiform, erythema multiforme, drug eruption, rash, rash generalized, rash pruritic, rash macular/maculo-papular, papular

Table 4: Laboratory Abnormalities Worsened from Baseline in ≥20% of Patients with NSCLC

	KEYTRUDA N=550	
Laboratory Test	**All Grades %**	**Grades 3-4 %**
Chemistry		
Hyperglycemia	48	3*
Hyponatremia	38	6
Hypoalbuminemia	32	1
Increased alkaline phosphatase	26	1
Hypertriglyceridemia	23	0
Increased aspartate aminotransferase	20	1
Hypercholesterolemia	20	1*
Hematology		
Anemia	36	2*

* Grade 4 abnormalities in this table limited to hyperglycemia (n=4), hypercholesterolemia (n=3), and anemia (n=1).

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity. Because trough levels of pembrolizumab interfere with the electrochemiluminescent (ECL) assay results, a subset analysis was performed in the patients with a concentration of pembrolizumab below the drug tolerance level of the anti-product antibody assay. In this analysis, none of the 225 patients who were treated with 2 mg/kg every 3 weeks tested positive for treatment-emergent anti-pembrolizumab antibodies.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of incidence of antibodies to KEYTRUDA with the incidences of antibodies to other products may be misleading.

7 DRUG INTERACTIONS

No formal pharmacokinetic drug interaction studies have been conducted with KEYTRUDA.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, KEYTRUDA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal models, the PD-1/PD-L1 signaling pathway is important in the maintenance of pregnancy through induction of maternal immune tolerance to fetal tissue *[see Data]*. Human IgG4 (immunoglobulins) are known to cross the placenta; therefore, pembrolizumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. There are no available human data informing the risk of embryo-fetal toxicity. Apprise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Animal reproduction studies have not been conducted with KEYTRUDA to evaluate its effect on reproduction and fetal development, but an assessment of the effects on reproduction was provided. A central function of the PD-1/PD-L1 pathway is to preserve pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the fetus. Blockade of PD-L1 signaling has been shown in murine models of pregnancy to disrupt tolerance to the fetus and to result in an increase in fetal loss; therefore, potential risks of administering KEYTRUDA during pregnancy include increased rates of abortion or stillbirth. As reported in the literature, there were no malformations related to the blockade of PD-1 signaling in the offspring of these animals; however, immune-mediated disorders occurred in PD-1 knockout mice. Based on its mechanism of action, fetal exposure to pembrolizumab may increase the risk of developing immune-mediated disorders or of altering the normal immune response.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether KEYTRUDA is excreted in human milk. No studies have been conducted to assess the impact of KEYTRUDA on milk production or its presence in breast milk. Because many drugs are excreted in human milk, instruct women to discontinue nursing during treatment with KEYTRUDA and for 4 months after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Based on its mechanism of action, KEYTRUDA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Warnings and Precautions (5.8) and Use in Specific Populations (8.1)].* Advise females of

reproductive potential to use effective contraception during treatment with KEYTRUDA and for at least 4 months following the final dose.

8.4 Pediatric Use
Safety and effectiveness of KEYTRUDA have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use
Of the 411 patients with melanoma treated with KEYTRUDA, 39% were 65 years and over. No overall differences in safety or efficacy were reported between elderly patients and younger patients.

Of the 550 patients with NSCLC treated with KEYTRUDA, 47% were 65 years and over. No overall differences in safety or efficacy were reported between elderly patients and younger patients.

8.6 Renal Impairment
Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is needed for patients with renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)].*

8.7 Hepatic Impairment
Based on a population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is needed for patients with mild hepatic impairment [total bilirubin (TB) less than or equal to ULN and AST greater than ULN or TB greater than 1 to 1.5 times ULN and any AST]. KEYTRUDA has not been studied in patients with moderate (TB greater than 1.5 to 3 times ULN and any AST) or severe (TB greater than 3 times ULN and any AST) hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)].*

10 OVERDOSAGE

There is no information on overdosage with KEYTRUDA.

11 DESCRIPTION

Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody that blocks the interaction between PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2. Pembrolizumab is an IgG4 kappa immunoglobulin with an approximate molecular weight of 149 kDa.

KEYTRUDA for injection is a sterile, preservative-free, white to off-white lyophilized powder in single-use vials. Each vial is reconstituted and diluted for intravenous infusion. Each 2 mL of reconstituted solution contains 50 mg of pembrolizumab and is formulated in L-histidine (3.1 mg), polysorbate 80 (0.4 mg), and sucrose (140 mg). May contain hydrochloric acid/sodium hydroxide to adjust pH to 5.5.

KEYTRUDA injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution that requires dilution for intravenous infusion. Each vial contains 100 mg of pembrolizumab in 4 mL of solution. Each 1 mL of solution contains 25 mg of pembrolizumab and is formulated in: L-histidine (1.55 mg), polysorbate 80 (0.2 mg), sucrose (70 mg), and Water for Injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action
Binding of the PD-1 ligands, PD-L1 and PD-L2, to the PD-1 receptor found on T cells, inhibits T cell proliferation and cytokine production. Upregulation of PD-1 ligands occurs in some tumors and signaling through this pathway can contribute to inhibition of active T-cell immune surveillance of tumors. Pembrolizumab is a monoclonal antibody that binds to the PD-1 receptor and blocks its interaction with PD-L1 and PD-L2, releasing PD-1 pathway-mediated inhibition of the immune response, including the anti-tumor immune response. In syngeneic mouse tumor models, blocking PD-1 activity resulted in decreased tumor growth.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of pembrolizumab was studied in 1645 patients who received doses of 1 to 10 mg/kg every 2 weeks or 2 to 10 mg/kg every 3 weeks. Based on population pharmacokinetic analyses in patients with solid tumors, the geometric mean [% coefficient of variation (CV%)] for clearance, steady-state volume of distribution, and terminal half-life were 209 mL/day (38%), 7.75 L (20%) and 28 days (41%), respectively.

Steady-state concentrations of pembrolizumab were reached by 18 weeks of repeated dosing with an every 3-week regimen and the systemic accumulation was approximately 2-fold. The peak concentration (C_{max}), trough concentration (C_{min}), and area under the plasma concentration versus time curve at steady state (AUC_{ss}) of pembrolizumab increased dose proportionally in the dose range of 2 to 10 mg/kg every 3 weeks.

Specific Populations: The effects of various covariates on the pharmacokinetics of pembrolizumab were assessed in population pharmacokinetic analyses. The CL of pembrolizumab increased with increasing body weight; the resulting exposure differences were adequately addressed by the administration of a weight-based dose. The following factors had no clinically important effect on the CL of pembrolizumab: age (range 15 to 94 years), gender, renal impairment, mild hepatic impairment, and tumor burden. The effect of race could not be assessed due to limited data available in non-White patients.

Renal Impairment: The effect of renal impairment on the CL of pembrolizumab was evaluated by population pharmacokinetic analyses in patients with various solid tumors and mild (eGFR 60 to 89 mL/min/1.73 m^2; n=705), moderate (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m^2; n=159), or severe (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m^2; n=4) renal impairment compared to patients with normal (eGFR greater than or equal to 90 mL/min/1.73 m^2; n=756) renal function. No clinically important differences in the CL of pembrolizumab were found between patients with renal impairment and patients with normal renal function *[see Use in Specific Populations (8.6)].*

Hepatic Impairment: The effect of hepatic impairment on the CL of pembrolizumab was evaluated by population pharmacokinetic analyses in patients with various solid tumors and mild hepatic impairment (TB less than or equal to ULN and AST greater than ULN or TB between 1 and 1.5 times ULN and any AST; n=192) compared to patients with normal hepatic function (TB and AST less than or equal to ULN; n=1407). No clinically important differences in the CL of pembrolizumab were found between patients with mild hepatic impairment and normal hepatic function. There is insufficient information to determine whether there are clinically important differences in the CL of pembrolizumab in patients with moderate or severe hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.7)].*

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been performed to test the potential of pembrolizumab for carcinogenicity or genotoxicity.

Fertility studies have not been conducted with pembrolizumab. In 1-month and 6-month repeat-dose toxicology studies in monkeys, there were no notable effects in the male and female reproductive organs; however, most animals in these studies were not sexually mature.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In animal models, inhibition of PD-1 signaling resulted in an increased severity of some infections and enhanced inflammatory responses. M. tuberculosis-infected PD-1 knockout mice exhibit markedly decreased survival compared with wild-type controls, which correlated with increased bacterial proliferation and inflammatory responses in these animals. PD-1 knockout mice have also shown decreased survival following infection with lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV). Administration of pembrolizumab in chimpanzees with naturally occurring chronic hepatitis B infection resulted in two out of

four animals with significantly increased levels of serum ALT, AST, and GGT, which persisted for at least 1 month after discontinuation of pembrolizumab.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Melanoma

The efficacy of KEYTRUDA was investigated in a multicenter, open-label, randomized (1:1), dose-comparative, activity-estimating cohort of Trial 1. Key eligibility criteria were unresectable or metastatic melanoma with progression of disease; refractory to two or more doses of ipilimumab (3 mg/kg or higher) and, if BRAF V600 mutation-positive, a BRAF or MEK inhibitor; and disease progression within 24 weeks following the last dose of ipilimumab. The trial excluded patients with autoimmune disease; a medical condition that required immunosuppression; and a history of severe immune-mediated adverse reactions with ipilimumab, defined as any Grade 4 toxicity requiring treatment with corticosteroids or Grade 3 toxicity requiring corticosteroid treatment (greater than 10 mg/day prednisone or equivalent dose) for greater than 12 weeks. Patients were randomized to receive 2 mg/kg (n=89) or 10 mg/kg (n=84) of KEYTRUDA every 3 weeks until unacceptable toxicity or disease progression that was symptomatic, was rapidly progressive, required urgent intervention, occurred with a decline in performance status, or was confirmed at 4 to 6 weeks with repeat imaging. Assessment of tumor status was performed every 12 weeks. The major efficacy outcome measures were confirmed overall response rate (ORR) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) as assessed by blinded independent central review and duration of response.

Among the 173 patients enrolled, the median age was 61 years (36% age 65 or older); 60% male; 97% White; and 66% and 34% with an ECOG performance status 0 and 1, respectively. Disease characteristics were BRAF V600 mutation (17%), elevated lactate dehydrogenase (39%), M1c (82%), brain metastases (9%), and two or more prior therapies for advanced or metastatic disease (73%).

The ORR was 24% (95% confidence interval: 15, 34) in the 2 mg/kg arm, consisting of 1 complete response and 20 partial responses. Among the 21 patients with an objective response, 3 (14%) had progression of disease 2.8, 2.9, and 8.2 months after initial response. The remaining 18 patients (86%) had ongoing responses with durations ranging from 1.4+ to 8.5+ months, which included 8 patients with ongoing responses of 6 months or longer. One additional patient developed two new asymptomatic lesions at the first tumor assessment concurrent with a 75% decrease in overall tumor burden; KEYTRUDA was continued and this reduction in tumor burden was durable for 5+ months.

There were objective responses in patients with and without BRAF V600 mutation-positive melanoma. Similar ORR results were observed in the 10 mg/kg arm.

14.2 Non-Small Cell Lung Cancer

The efficacy of KEYTRUDA was investigated in a sub-group of a cohort of 280 patients enrolled in a multicenter, open-label multi-cohort, activity-estimating study (Trial 1). The cohort consisted of patients with metastatic NSCLC that had progressed following platinum-containing chemotherapy, and if appropriate, targeted therapy for ALK or EGFR mutations and any evidence of PD-L1 expression by a clinical trial immunohistochemistry assay. Patients with autoimmune disease; a medical condition that required immunosuppression; or who had received more than 30 Gy of thoracic radiation within the prior 26 weeks were ineligible.

A prospectively defined sub-group was retrospectively analyzed using an analytically validated test for PD-L1 expression tumor proportion score (TPS). This retrospectively identified sub-group of 61 patients accounts for 22% of the 280 patients in the cohort. Patients included in this sub-group had a PD-L1 expression TPS of greater than or equal to 50% tumor cells as determined by the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Kit. Patients received KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 (n=27) or 3 (n=34) weeks until unacceptable toxicity or disease progression that was symptomatic, was rapidly progressive, required urgent intervention, occurred with a decline in performance status, or was confirmed at 4 to 6 weeks with repeat imaging. Assessment of tumor status was performed every 9 weeks. The major efficacy outcome

measures were ORR according to RECIST 1.1 as assessed by blinded independent central review (IRC) and duration of response.

Among the 61 patients with a TPS greater than or equal to 50%, the baseline characteristics were: median age 60 years (34% age 65 or older); 61% male; 79% White; and 34% and 64% with an ECOG performance status 0 and 1, respectively. Disease characteristics were squamous (21%) and non-squamous (75%); M1 (98%); brain metastases (11%); one (26%), two (30%), or three or more (44%) prior therapies; and the incidence of genomic aberrations was EGFR (10%) or ALK (0%).

Efficacy results are summarized in Table 5. The ORR and duration of response were similar regardless of schedule (every 2 weeks or every 3 weeks) and thus the data below are pooled.

Table 5: Efficacy Results

Endpoint	N=61
Overall Response Rate	
ORR %, (95% CI)	41% (29, 54)
Complete Response	0%
Partial Response	41%

Among the 25 responding patients, 21 (84%) patients had ongoing responses at the final analysis of ORR; 11 (44%) patients had ongoing responses of 6 months or longer.

In a separate subgroup of 25 patients with limited follow-up with PD-L1 expression TPS greater than or equal to 50% receiving KEYTRUDA at a dose of 2 mg/kg every 3 weeks in Trial 1, activity was also observed.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

KEYTRUDA for injection (lyophilized powder): carton containing one 50 mg single-use vial (NDC 0006-3029-02).

Store vials under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

KEYTRUDA injection (solution): carton containing one 100 mg/4 mL (25 mg/mL), single-use vial (NDC 0006-3026-02)

Store vials under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in original carton to protect from light. Do not freeze. Do not shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

- Inform patients of the risk of immune-mediated adverse reactions that may require corticosteroid treatment and interruption or discontinuation of KEYTRUDA, including:
  - Pneumonitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for new or worsening cough, chest pain, or shortness of breath *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
  - Colitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for diarrhea or severe abdominal pain *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
  - Hepatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for jaundice, severe nausea or vomiting, or easy bruising or bleeding *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
  - Hypophysitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for persistent or unusual headache, extreme weakness, dizziness or fainting, or vision changes *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

- Hyperthyroidism and Hypothyroidism: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hyperthyroidism and hypothyroidism *[see Warnings and Precautions (5.4)].*
- Type 1 Diabetes Mellitus: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of type 1 diabetes *[see Warnings and Precautions (5.4)].*
- Nephritis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of nephritis *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

- Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- Advise patients of the importance of keeping scheduled appointments for blood work or other laboratory tests *[see Warnings and Precautions (5.3, 5.4, 5.5)]*.
- Advise women that KEYTRUDA can cause fetal harm. Instruct women of reproductive potential to use highly effective contraception during and for 4 months after the last dose of KEYTRUDA *[see Warnings and Precautions (5.8) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.
- Advise nursing mothers not to breastfeed while taking KEYTRUDA and for 4 months after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured by: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, NJ 08889, USA
U.S. License No. 0002

For KEYTRUDA for injection, at:
Schering-Plough (Brinny) Co.,
County Cork, Ireland

For KEYTRUDA injection, at:
MSD Ireland (Carlow)
County Carlow, Ireland

For patent information: www.merck.com/product/patent/home.html

The trademarks depicted herein are owned by their respective companies.

Copyright © 2014-2015 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**
All rights reserved.

uspi-mk3475-iv-1510r003

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

KEYTRUDA 50 mg powder for concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial of powder contains 50 mg of pembrolizumab.

After reconstitution, 1 mL of solution contains 25 mg of pembrolizumab.

Pembrolizumab is a humanised monoclonal anti-programmed cell death-1 (PD-1) antibody (IgG4/kappa isotype with a stabilising sequence alteration in the Fc region) produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

White to off-white lyophilised powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.

4.2 Posology and method of administration

Treatment must be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the treatment of cancer.

Posology
The recommended dose of KEYTRUDA is 2 mg/kg administered intravenously over 30 minutes every 3 weeks. Patients should be treated with KEYTRUDA until disease progression or unacceptable toxicity. Atypical responses (i.e., an initial transient increase in tumour size or small new lesions within the first few months followed by tumour shrinkage) have been observed. It is recommended to continue treatment for clinically stable patients with initial evidence of disease progression until disease progression is confirmed.

Dose delay or discontinuation (see also section 4.4)

Table 1: Guidelines for withholding or discontinuation of KEYTRUDA

Immune-related adverse reactions	**Severity**	**Treatment modification**
Pneumonitis	Grade 2 pneumonitis	Withhold*
	Grade 3 or 4, or recurrent Grade 2 pneumonitis	Permanently discontinue
Colitis	Grade 2 or 3 colitis	Withhold*
	Grade 4 colitis	Permanently discontinue
Nephritis	Grade 2 nephritis with creatinine > 1.5 to 3 times upper limit of normal (ULN)	Withhold*
	Grade ≥ 3 nephritis with creatinine ≥ 3 times ULN	Permanently discontinue
Endocrinopathies	Symptomatic hypophysitis Type 1 diabetes associated with Grade > 3 hyperglycemia (glucose > 250 mg/dL or > 13.9 mmol/L) or associated with ketoacidosis Hyperthyroidism Grade ≥ 3	Withhold* For patients with Grade 3 or Grade 4 endocrinopathy that improved to Grade 2 or lower and is controlled with hormone replacement, if indicated, continuation of pembrolizumab may be considered after corticosteroid taper, if needed. Otherwise treatment should be discontinued. Hypothyroidism may be managed with replacement therapy without treatment interruption.
Hepatitis	Hepatitis with aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) > 3 to 5 times ULN or total bilirubin > 1.5 to 3 times ULN (Grade 2)	Withhold*
	Hepatitis with AST or ALT > 5 times ULN or total bilirubin > 3 times ULN (Grade ≥ 3)	Permanently discontinue
	In case of liver metastasis with baseline Grade 2 elevation of AST or ALT, hepatitis with AST or ALT increases ≥ 50% and lasts ≥ 1 week	Permanently discontinue
Infusion-related reactions	Grade 3 or 4 infusion-related reactions	Permanently discontinue

Note: toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

* until adverse reactions recover to Grade 0-1.

KEYTRUDA should be permanently discontinued:

- For Grade 4 toxicity except for endocrinopathies that are controlled with replacement hormones
- If corticosteroid dosing cannot be reduced to ≤10 mg prednisone or equivalent per day within 12 weeks
- If a treatment-related toxicity does not resolve to Grade 0-1 within 12 weeks after last dose of KEYTRUDA
- If any event occurs a second time at Grade ≥ 3 severity.

Patients treated with KEYTRUDA must be given the Patient Alert Card and be informed about the risks of KEYTRUDA (see also package leaflet).

Special populations
Elderly
No overall differences in safety or efficacy were reported between elderly patients (≥ 65 years) and younger patients (< 65 years). No dose adjustment is necessary in this population.

Renal impairment
No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment. KEYTRUDA has not been studied in patients with severe renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is needed for patients with mild hepatic impairment. KEYTRUDA has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment (see section 5.2).

Ocular melanoma
There are limited data on the safety and efficacy of KEYTRUDA in patients with ocular melanoma (see section 5.1).

Paediatric population
The safety and efficacy of KEYTRUDA in children below 18 years of age have not yet been established. No data are available.

Method of administration
KEYTRUDA should be administered by intravenous infusion over 30 minutes.

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Immune-related adverse reactions
Most immune-related adverse reactions occurring during treatment with pembrolizumab were reversible and managed with interruptions of pembrolizumab, administration of corticosteroids and/or supportive care. Immune-related adverse reactions have also occurred after the last dose of pembrolizumab.

For suspected immune-related adverse reactions, adequate evaluation to confirm aetiology or exclude other causes should be ensured. Based on the severity of the adverse reaction, pembrolizumab should be withheld and corticosteroids administered. Upon improvement to Grade ≤ 1, corticosteroid taper should be initiated and continued over at least 1 month. Based on limited data from clinical studies in patients whose immune-related adverse reactions could not be controlled with corticosteroid use, administration of other systemic immunosuppressants can be considered.

Pembrolizumab may be restarted within 12 weeks after last dose of KEYTRUDA if the adverse reaction remains at Grade ≤ 1 and corticosteroid dose has been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day.

Pembrolizumab must be permanently discontinued for any Grade 3 immune related adverse reaction that recurs and for any Grade 4 immune related adverse reaction toxicity, except for endocrinopathies that are controlled with replacement hormones (see sections 4.2 and 4.8).

Immune-related pneumonitis
Pneumonitis has been reported in patients receiving pembrolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of pneumonitis. Suspected pneumonitis should be confirmed with radiographic imaging and other causes excluded. Corticosteroids should be administered for Grade ≥ 2 events (initial dose of 1-2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper); pembrolizumab should be withheld for Grade 2 pneumonitis, and permanently discontinued for Grade 3, Grade 4 or recurrent Grade 2 pneumonitis (see section 4.2). In a study involving 550 patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC), a fatal case of pneumonitis has been reported.

Immune-related colitis
Colitis has been reported in patients receiving pembrolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of colitis, and other causes excluded. Corticosteroids should be administered for Grade ≥ 2 events (initial dose of 1-2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper); pembrolizumab should be withheld for Grade 2 or Grade 3 colitis, and permanently discontinued for Grade 4 colitis (see section 4.2). The potential risk of gastrointestinal perforation should be taken into consideration.

Immune-related hepatitis
Hepatitis has been reported in patients receiving pembrolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for changes in liver function (at the start of treatment, periodically during treatment and as indicated based on clinical evaluation) and symptoms of hepatitis, and other causes excluded. Corticosteroids should be administered (initial dose of 0.5-1 mg/kg/day (for Grade 2 events) and 1-2 mg/kg/day (for Grade ≥ 3 events) prednisone or equivalent followed by a taper) and, based on severity of liver enzyme elevations, pembrolizumab should be withheld or discontinued (see section 4.2).

Immune-related nephritis
Nephritis has been reported in patients receiving pembrolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for changes in renal function, and other causes of renal dysfunction excluded. Corticosteroids should be administered for Grade ≥ 2 events (initial dose of 1-2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper) and, based on severity of creatinine elevations, pembrolizumab should be withheld for Grade 2, and permanently discontinued for Grade 3 or Grade 4 nephritis (see section 4.2).

Immune-related endocrinopathies
Severe endocrinopathies, including hypophysitis, type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, hypothyroidism, and hyperthyroidism have been observed with pembrolizumab treatment.

Long-term hormone replacement therapy may be necessary in cases of immune-related endocrinopathies.

Hypophysitis has been reported in patients receiving pembrolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of hypophysitis (including hypopituitarism and secondary adrenal insufficiency) and other causes excluded. Corticosteroids to treat secondary adrenal insufficiency and other hormone replacement should be administered as clinically indicated, and pembrolizumab should be withheld for symptomatic hypophysitis until the event is controlled with hormone replacement. Continuation of pembrolizumab may be considered, after corticosteroid taper, if needed. (see section 4.2). Pituitary function and hormone levels should be monitored to ensure appropriate hormone replacement.

Type 1 diabetes mellitus, including diabetic ketoacidosis, has been reported in patients receiving pembrolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for hyperglycaemia or other signs and symptoms of diabetes. Insulin should be administered for type 1 diabetes, and pembrolizumab should be withheld in cases of Grade 3 hyperglycaemia until metabolic control is achieved (see section 4.2).

Thyroid disorders, including hypothyroidism, hyperthyroidism and thyroiditis, have been reported in patients receiving pembrolizumab and can occur at any time during treatment; therefore, patients

should be monitored for changes in thyroid function (at the start of treatment, periodically during treatment and as indicated based on clinical evaluation) and clinical signs and symptoms of thyroid disorders. Hypothyroidism may be managed with replacement therapy without treatment interruption and without corticosteroids. Hyperthyroidism may be managed symptomatically. Pembrolizumab should be withheld for Grade ≥ 3 until recovery to Grade ≤ 1 hyperthyroidism. For patients with Grade 3 or Grade 4 hyperthyroidism that improved to Grade 2 or lower, continuation of pembrolizumab may be considered, after corticosteroid taper, if needed (see sections 4.2 and 4.8). Thyroid function and hormone levels should be monitored to ensure appropriate hormone replacement.

Other immune-related adverse reactions
The following additional clinically significant, immune-related adverse reactions have been reported in patients receiving pembrolizumab: uveitis, arthritis, myositis, pancreatitis, severe skin reactions, myasthenic syndrome, optic neuritis, rhabdomyolysis, haemolytic anaemia, and partial seizures arising in a patient with inflammatory foci in brain parenchyma (see section 4.8).

Based on the severity of the adverse reaction, pembrolizumab should be withheld and corticosteroids administered.

Pembrolizumab may be restarted within 12 weeks after last dose of KEYTRUDA if the adverse reaction remains at Grade ≤ 1 and corticosteroid dose has been reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day.

Pembrolizumab must be permanently discontinued for any Grade 3 immune related adverse reaction that recurs and for any Grade 4 immune related adverse reaction toxicity (see sections 4.2 and 4.8).

<u>Infusion-related reactions</u>
Severe infusion-related reactions have been reported in patients receiving pembrolizumab (see section 4.8). For severe infusion reactions, infusion should be stopped and pembrolizumab permanently discontinued (see section 4.2). Patients with mild or moderate infusion reaction may continue to receive pembrolizumab with close monitoring; premedication with antipyretic and antihistamine may be considered.

<u>Patients excluded from clinical trials</u>
The following patients were excluded from clinical trials: patients with HIV, hepatitis B or hepatitis C infection; active systemic autoimmune disease; prior pneumonitis; a history of severe hypersensitivity to another monoclonal antibody; receiving immunosuppressive therapy; and a history of severe immune-related adverse reactions from treatment with ipilimumab, defined as any Grade 4 toxicity or Grade 3 toxicity requiring corticosteroid treatment (> 10 mg/day prednisone or equivalent) for greater than 12 weeks. Patients with active infections were excluded from clinical trials and were required to have their infection treated prior to receiving pembrolizumab. Patients with active infections occurring during treatment with pembrolizumab were managed with appropriate medical therapy. Patients with clinically significant renal (creatinine > 1.5 x ULN) or hepatic abnormalities (bilirubin > 1.5 x ULN, ALT, AST > 2.5 x ULN in the absence of liver metasteses) at baseline were excluded from clinical trials, therefore information is limited in patients with severe renal and moderate to severe hepatic impairment.

After careful consideration of the potential increased risk, pembrolizumab may be used with appropriate medical management in these patients.

<u>Patient Alert Card</u>
All prescribers of KEYTRUDA must be familiar with the Physician Information and Management Guidelines. The prescriber must discuss the risks of KEYTRUDA therapy with the patient. The patient will be provided with the Patient Alert Card with each prescription.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal pharmacokinetic drug interaction studies have been conducted with pembrolizumab. Since pembrolizumab is cleared from the circulation through catabolism, no metabolic drug-drug interactions are expected.

The use of systemic corticosteroids or immunosuppressants before starting pembrolizumab should be avoided because of their potential interference with the pharmacodynamic activity and efficacy of pembrolizumab. However, systemic corticosteroids or other immunosuppressants can be used after starting pembrolizumab to treat immune-related adverse reactions (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no data on the use of pembrolizumab in pregnant women. Animal reproduction studies have not been conducted with pembrolizumab; however, in murine models of pregnancy blockade of PD-L1 signaling has been shown to disrupt tolerance to the foetus and to result in an increased foetal loss (see section 5.3). These results indicate a potential risk, based on its mechanism of action, that administration of pembrolizumab during pregnancy could cause foetal harm, including increased rates of abortion or stillbirth. Human immunoglobulins G4 (IgG4) are known to cross the placental barrier and pembrolizumab is an IgG4; therefore, pembrolizumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. Pembrolizumab should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with pembrolizumab.

Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with pembrolizumab and for at least 4 months after the last dose of pembrolizumab.

Breast-feeding
It is unknown whether pembrolizumab is secreted in human milk. Since it is known that antibodies can be secreted in human milk, a risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue pembrolizumab, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of pembrolizumab therapy for the woman.

Fertility
No clinical data are available on the possible effects of pembrolizumab on fertility. Although reproductive and developmental toxicity studies have not been conducted with pembrolizumab, there were no notable effects in the male and female reproductive organs in monkeys based on 1-month and 6-month repeat dose toxicity studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Pembrolizumab may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Fatigue has been reported following administration of pembrolizumab (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Pembrolizumab is most commonly associated with immune-related adverse reactions. Most of these, including severe reactions, resolved following initiation of appropriate medical therapy or withdrawal of pembrolizumab (see “Description of selected adverse reactions” below).

The safety of pembrolizumab has been evaluated in 1012 patients across three doses (2 mg/kg every 3 weeks or 10 mg/kg every 2 or 3 weeks) in clinical studies. In this patient population, the most common adverse reactions (> 10%) with pembrolizumab were diarrhoea (15%), nausea (12%), pruritus (25%), rash (25%), arthralgia (13%) and fatigue (33%). The majority of adverse reactions reported were of Grade 1 or 2 severity. The most serious adverse reactions were immune-related adverse reactions and severe infusion-related reactions (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in more than one of 1012 patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in clinical trials are presented in Table 2. These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 2: Adverse reactions in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in clinical trials

Infections and Infestations	
Uncommon	diverticulitis, pneumonia, conjunctivitis, herpes zoster, candida infection, influenza, urinary tract infection, oral herpes, nasopharyngitis, folliculitis
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	
Uncommon	tumour pain
Rare	acrochordon, neoplasm swelling
Blood and lymphatic system disorders	
Common	anaemia, thrombocytopenia
Uncommon	neutropenia, lymphopenia, leukopenia, eosinophilia
Rare	immune thrombocytopenic purpura, haemolytic anaemia, pancytopenia
Immune system disorders	
Rare	autoimmune disorder
Endocrine disorders	
Common	hypophysitis*, hyperthyroidism, hypothyroidism
Uncommon	adrenal insufficiency, thyroiditis*
Metabolism and nutrition disorders	
Common	decreased appetite, dehydration
Uncommon	type 1 diabetes mellitus, hyponatraemia, hypokalaemia, hyperglycaemia, hypophosphataemia, hypoalbuminaemia, hypertriglyceridaemia, hypocalcaemia, hypomagnesaemia, hypercholesterolaemia, hypercalcaemia, hyperuricaemia
Psychiatric disorders	
Uncommon	confusional state*, insomnia, anxiety, libido decreased, depression
Rare	affective disorder, agitation, hallucination, trance
Nervous system disorders	
Common	headache, dysgeusia, neuropathy peripheral, dizziness, paraesthesia
Uncommon	hypoaesthesia, lethargy, neuralgia, peripheral sensory neuropathy, hypogeusia, restless legs syndrome, hypotonia, memory impairment, tremor, balance disorder, disturbance in attention, hyperaesthesia, hypersomnia
Rare	brain oedema, encephalopathy, epilepsy, meningitis noninfective, myasthenic syndrome, convulsion, dysarthria, partial seizures, syncope
Eye disorders	
Common	dry eye
Uncommon	uveitis*, eye pain, visual impairment, eye pruritus, vision blurred, lacrimation increased, ocular hyperaemia, eye irritation, eyelash discolouration, photophobia, vitreous floaters
Rare	diplopia, eye disorder, eyelid disorder, macular degeneration, periorbital oedema, photopsia
Ear and labyrinth disorders	
Common	vertigo
Rare	vertigo positional

Cardiac disorders	
Uncommon	pericardial effusion, palpitations
Rare	atrial fibrillation
Vascular disorders	
Common	hot flush
Uncommon	hypotension, flushing, Raynaud's phenomenon
Rare	hypertension, lymphoedema, vasculitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common	pneumonitis*, dyspnea, cough
Uncommon	pleuritic pain, dysphonia, wheezing, nasal congestion, oropharyngeal pain, haemoptysis, productive cough, painful respiration, epistaxis, rhinorrhoea, sneezing,
Rare	pleural effusion, respiratory tract congestion
Gastrointestinal disorders	
Very Common	diarrhoea, nausea
Common	colitis*, vomiting, abdominal pain*, constipation, dry mouth, abdominal distention
Uncommon	pancreatitis, dysphagia, oral pain, gastrooesophageal reflux disease, dyspepsia, gastritis, haemorrhoids, tooth disorder, flatulence, gingival pain, stomatitis, cheilitis
Rare	small intestinal perforation, upper gastrointestinal haemorrhage, epigastric discomfort, glossitis, tooth demineralization
Hepatobiliary disorders	
Uncommon	hepatitis*, cholestasis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very Common	rash*, pruritus*
Common	severe skin reactions*, vitiligo*, dry skin, erythema, eczema, hyperhidrosis*, skin hypopigmentation, alopecia
Uncommon	palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, psoriasis, dermatitis acneiform, dermatitis, hair colour changes, papule, photosensitivity reaction, skin disorder, skin lesion, skin mass, hair growth abnormal, lichenoid keratosis, skin discolouration, skin hyperpigmentation, erythema nodosum, pigmentation disorder, skin ulcer
Rare	acne, dermatitis contact
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very Common	arthralgia
Common	myalgia, muscular weakness, musculoskeletal pain*, pain in extremity, back pain, arthritis, muscle spasms, musculoskeletal stiffness
Uncommon	myositis*, joint stiffness, joint swelling, polymyalgia rheumatica, polyarthritis, pain in jaw, bone pain, flank pain, synovitis, neck pain, muscle twitching
Rare	plantar fasciitis, arthropathy, tendon pain, tendonitis, tenosynovitis
Renal and urinary disorders	
Uncommon	nephritis*, renal failure acute, renal failure, renal failure chronic, pollakiuria, dysuria
Rare	urinary incontinence
Reproductive system and breast disorders	
Uncommon	pelvic pain, erectile dysfunction, menorrhagia
Rare	dysmenorrhoea, haematospermia, pruritus genital, scrotal erythema
General disorders and administration site conditions	
Very Common	fatigue
Common	asthenia, pyrexia, mucosal inflammation, oedema peripheral, influenza like illness, chills
Uncommon	generalised oedema, pain, chest pain, inflammation, gait disturbance, chest discomfort, temperature intolerance, malaise, oedema, face oedema, xerosis, feeling hot, thirst

Rare	inflammatory pain, local swelling, localised oedema, injection site reaction, swelling
Investigations	
Common	aspartate aminotransferase increased*, alanine aminotransferase increased*, weight decreased, blood alkaline phosphatase increased
Uncommon	blood creatine phosphokinase increased, gammaglutamyltransferase increased, amylase increased, blood glucose increased, blood creatinine increased, blood bilirubin increased, blood thyroid stimulating hormone decreased, blood thyroid stimulating hormone increased, triiodothyronine increased, blood triglycerides increased, thyroxine decreased, blood cholesterol increased, thyroxine free increased, transaminases increased, weight increased, blood calcium increased
Rare	autoantibody positive, electrocardiogram QT prolonged, activated partial thromboplastin time prolonged, blood testosterone decreased, blood uric acid increased, C-reactive protein increased, eosinophil count increased
Injury, poisoning and procedural complications	
Common	infusion related reaction*

* Terms represent a group of related events that describe a medical condition rather than a single event. Hypophysitis includes hypopituitarism; thyroiditis includes autoimmune thyroiditis; confusional state includes disorientation; uveitis includes iritis and iridocyclitis; pneumonitis includes interstitial lung disease; colitis includes colitis microscopic and enterocolitis; abdominal pain includes abdominal discomfort, abdominal pain upper, and abdominal pain lower; hepatitis includes autoimmune hepatitis; rash includes rash erythmatous, rash follicular, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, and rash vesicular; pruritus includes urticaria and pruritus generalised; severe skin reactions include dermatitis exfoliative, erythema multiforme, exfoliative rash, Stevens-Johnson syndrome; and Grade ≥ 3 pruritis, rash, rash generalised, and rash maculo-papular; vitiligo includes skin depigmentation; hyperhidrosis includes night sweats; musculoskeletal pain includes musculoskeletal discomfort; myositis includes myopathy and rhabdomyolysis; nephritis includes nephritis autoimmune and tubulointerstitial nephritis; infusion-related reaction includes drug hypersensitivity, anaphylactic reaction, hypersensitivity and cytokine release syndrome.

Description of selected adverse reactions

Data for the following immune-related adverse reactions are based on patients who received pembrolizumab across three doses (2 mg/kg every 3 weeks or 10 mg/kg every 2 or 3 weeks) in clinical studies (see section 5.1). The management guidelines for these adverse reactions are described in section 4.4.

Immune related adverse reactions (see section 4.4)

Immune-related pneumonitis

Pneumonitis occurred in 26 (2.6%) patients, including Grade 2 or 3 cases in 9 (0.9%) and 5 (0.5%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of pneumonitis was 4.3 months (range 2 days to 19.3 months). The median duration was 2.8 months (range 2 days to 15.1 months). Pneumonitis led to discontinuation of pembrolizumab in 8 (0.8%) patients. Pneumonitis resolved in 17 patients. Grade 1 and Grade 3 pneumonitis were ongoing in 8 (0.8%) and 1 (0.1%) patients, respectively.

Immune-related colitis

Colitis occurred in 16 (1.6%) patients, including Grade 2 or 3 cases in 5 (0.5%) and 9 (0.9%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of colitis was 4.2 months (range 10 days to 9.7 months). The median duration was 1.4 months (range 4 days to 7.2 months). Colitis led to discontinuation of pembrolizumab in 6 (0.6%) patients. Colitis resolved in 15 patients.

Immune-related hepatitis

Hepatitis occurred in 8 (0.8%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 2 (0.2%), 4 (0.4%) and 1 (0.1%), patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hepatitis was 22 days (range 8 days to 21.4 months). The median duration was 1.3 months (range 1.1 weeks to 2.2 months). Hepatitis led to discontinuation of pembrolizumab in 2 (0.2%) patients. Hepatitis resolved in 6 patients.

Immune-related nephritis
Nephritis occurred in 4 (0.4%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 2 (0.2%), 1 (0.1%) and 1 (0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of nephritis was 6.8 months (range 12 days to 12.8 months). The median duration was 1.1 months (range 2.1 weeks to 3.3 months). Nephritis led to discontinuation of pembrolizumab in 1 (0.1%) patient. Nephritis resolved in 3 patients.

Immune-related endocrinopathies
Hypophysitis occurred in 10 (1.0%) patients, including Grade 2, 3, or 4 cases in 4 (0.4%), 3 (0.3%) and 1 (0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hypophysitis was 1.5 months (range 1 day to 6.5 months). The median duration was 3.4 months (range 0.8 to 12.7 months Hypophysitis led to discontinuation of pembrolizumab in 4 (0.4%) patients. Hypophysitis resolved in 4 patients, 2 with sequelae.

Hyperthyroidism occurred in 24 (2.4%) patients, including Grade 2 or 3 cases in 4 (0.4%) and 2 (0.2%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hyperthyroidism was 1.4 months (range 1 day to 21.9 months). The median duration was 1.8 months (range 1.4 weeks to 12.8 months). Hyperthyroidism led to discontinuation of pembrolizumab in 2 (0.2%) patients. Hyperthyroidism resolved in 19 (79%) patients.

Hypothyroidism occurred in 75 (7.4%) patients, including a Grade 3 case in 1 (0.1%) patient, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hypothyroidism was 3.5 months (range 5 days to 18.9 months). The median duration was 7.9 months (range 6 days to 24.3 months). No patients discontinued pembrolizumab due to hypothyroidism. Hypothyroidism resolved in 9 (12%) patients.

Immunogenicity
In clinical studies in 997 patients treated with pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks or 10 mg/kg every two or three weeks, one (0.4%) of 268 evaluable patients tested positive for treatment-emergent antibodies to pembrolizumab. In this one case, the antibodies were found to be neutralising against pembrolizumab without apparent clinical sequelae.

In the subgroup of 334 patients treated with pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks, none of the 220 evaluable patients tested positive for treatment-emergent antibodies to pembrolizumab.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no information on overdose with pembrolizumab.

In case of overdose, patients must be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment instituted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, monoclonal antibodies. ATC code: L01XC18

Mechanism of action

KEYTRUDA is an antibody which binds to the programmed death-1 (PD-1) receptor and blocks its interaction with ligands PD-L1 and PD-L2. The PD-1 receptor is a negative regulator of T-cell activity that has been shown to be involved in the control of T-cell immune responses. KEYTRUDA potentiates T-cell responses, including anti-tumour responses, through blockade of PD-1 binding to PD-L1 and PD-L2, which are expressed in antigen presenting cells and may be expressed by tumours or other cells in the tumour microenvironment.

Clinical efficacy and safety

KEYNOTE-002: Controlled trial in melanoma patients previously-treated with ipilimumab

The safety and efficacy of pembrolizumab were investigated in KEYNOTE-002, a multicentre, controlled study for the treatment of advanced melanoma in patients previously treated with ipilimumab and if BRAF V600 mutation-positive, a BRAF or MEK inhibitor. Patients were randomised (1:1:1) to receive pembrolizumab at a dose of 2 (n=180) or 10 mg/kg (n=181) every 3 weeks or chemotherapy (n=179; including dacarbazine, temozolomide, carboplatin, paclitaxel, or carboplatin+paclitaxel). The study excluded patients with autoimmune disease or those receiving immunosuppression; further exclusion criteria were a history of severe or life-threatening immune-related adverse reactions from treatment with ipilimumab, defined as any Grade 4 toxicity or Grade 3 toxicity requiring corticosteroid treatment (> 10 mg/day prednisone or equivalent dose) for greater than 12 weeks; ongoing adverse reactions ≥ Grade 2 from previous treatment with ipilimumab; previous severe hypersensitivity to other monoclonal antibodies; a history of pneumonitis or interstitial lung disease; HIV, hepatitis B or hepatitis C infection and ECOG PS ≥ 2.

Patients were treated with pembrolizumab until disease progression or unacceptable toxicity. Clinically stable patients with initial evidence of disease progression were permitted to remain on treatment until disease progression was confirmed. Assessment of tumour status was performed at 12 weeks, then every 6 weeks through week 48, followed by every 12 weeks thereafter. Patients on chemotherapy who experienced independently verified progression of disease after the first scheduled disease assessment were able to crossover and receive 2 mg/kg or 10 mg/kg of pembrolizumab every 3 weeks in a double blind fashion.

Of the 540 patients in, 61% were male, 43% were ≥ 65 years (median age was 62 years [range 15-89]) and 98% were white. Eighty-two percent had M1c stage, 73% had at least two and 32% of patients had three or more prior systemic therapies for advanced melanoma. Forty-five percent had an ECOG PS of 1, 40% had elevated LDH and 23% had a BRAF mutated tumour.

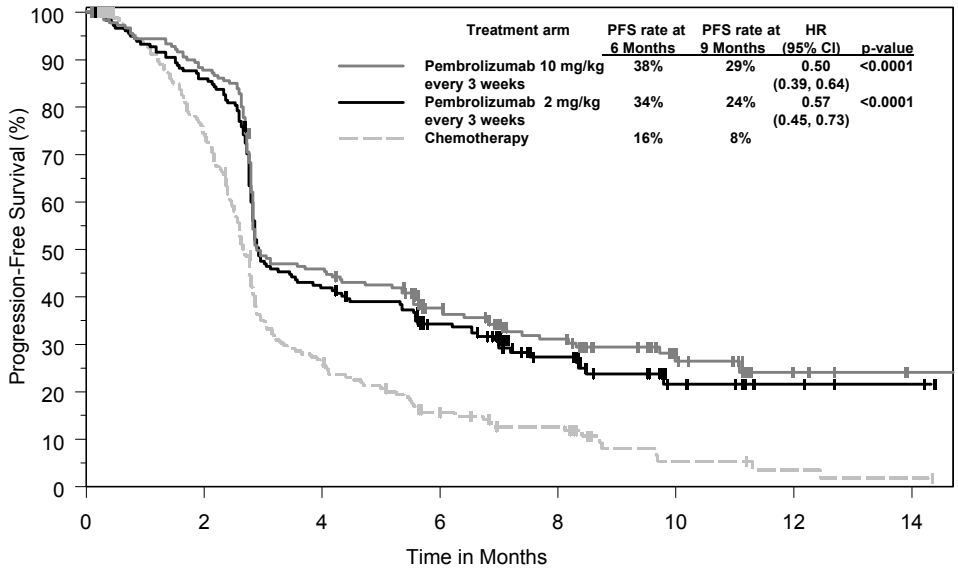
The primary efficacy outcome measures were progression free survival (PFS; as assessed by Integrated Radiology and Oncology Assessment [IRO] review using Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [RECIST], version 1.1) and overall survival (OS). Secondary efficacy outcome measures were overall response rate (ORR) and response duration. Table 3 summarises key efficacy measures in patients previously treated with ipilimumab, and the Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 1. Both pembrolizumab arms were superior to chemotherapy for PFS, and there was no difference between pembrolizumab doses. OS data were not mature at the time of the PFS analysis. There was no statistically significant difference between pembrolizumab and chemotherapy in the preliminary OS analysis that was not adjusted for the potentially confounding effects of crossover. Of the patients randomised to the chemotherapy arm, 48% crossed over and subsequently received treatment with pembrolizumab.

Table 3: Response to pembrolizumab 2 mg/kg or 10 mg/kg every 3 weeks in patients with unresectable or metastatic melanoma in KEYNOTE-002

Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg every 3 weeks n=181	Chemotherapy n=179
PFS			
Number (%) of patients with event	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	---
p-Value†	< 0.0001	< 0.0001	---
Median in months (95% CI)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
OS			
Number (%) of patients with event	73 (41%)	69 (38%)	78 (44%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.88 (0.64, 1.22)	0.78 (0.56, 1.08)	---
p-Value†	0.2294	0.0664	---
Best overall response			
ORR % (95% CI)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
Complete response %	2%	3%	0%
Partial response %	19%	23%	4%
Response duration			
Median in months (range)	Not reached (1.4+, 11.5+)	Not reached (1.2+, 11.1+)	8.5 (1.6+, 9.5)
% ongoing	87%	80%	63%

* Hazard ratio (pembrolizumab compared to chemotherapy) based on the stratified Cox proportional hazard model
† Based on stratified Log rank test

Figure 1: Kaplan-Meier curve for progression-free survival by treatment arm in KEYNOTE-002 (intent to treat population)



Number at Risk

Pembrolizumab 10 mg/kg:	181	158	82	55	39	15	5	1
Pembrolizumab 2 mg/kg:	180	153	74	53	26	9	4	2
Chemotherapy:	179	128	43	22	15	4	2	1

KEYNOTE-001: Open label study in melanoma patients naïve and previously-treated with ipilimumab
The safety and efficacy of pembrolizumab for patients with advanced melanoma were investigated in an uncontrolled, open-label study, KEYNOTE-001. Efficacy was evaluated for 276 patients from two defined cohorts, one which included patients previously treated with ipilimumab (and if BRAF V600

mutation-positive, a BRAF or MEK inhibitor) and the other which included patients naïve to treatment with ipilimumab. Patients were randomly assigned to receive pembrolizumab at a dose of 2 mg/kg every 3 weeks or 10 mg/kg every 3 weeks. Patients were treated with pembrolizumab until disease progression or unacceptable toxicity. Clinically stable patients with initial evidence of disease progression were permitted to remain on treatment until disease progression was confirmed. Exclusion criteria were similar to those of KEYNOTE-002.

Of the 89 patients receiving 2 mg/kg of pembrolizumab who were previously treated with ipilimumab, 53% were male, 33% were ≥ 65 years of age and the median age was 59 years (range 18-88). All but two patients were white. Eighty-four percent had M1c stage and 8% of patients had a history of brain metastases. Seventy-eight percent had at least two and 35% of patients had three or more prior systemic therapies for advanced melanoma. BRAF mutations were reported in 13% of the study population. All patients with BRAF mutant tumours were previously treated with a BRAF inhibitor.

Of the 51 patients receiving 2 mg/kg of pembrolizumab who were naïve to treatment with ipilimumab, 63% were male, 35% were ≥ 65 years of age and the median age was 60 years (range 35-80). All but one patient was white. Sixty-three percent had M1c stage and 2% of patients had a history of brain metastases. Forty-five percent had no prior therapies for advanced melanoma. BRAF mutations were reported in 20 (39%) patients. Among patients with BRAF mutant tumours, 10 (50%) were previously treated with a BRAF inhibitor.

The primary efficacy outcome measure was ORR as assessed by independent review using RECIST 1.1. Secondary efficacy outcome measures were disease control rate (DCR; including complete response, partial response and stable disease), response duration, PFS and OS. Tumour response was assessed at 12-week intervals. Table 4 summarises key efficacy measures in patients previously treated or naïve to treatment with ipilimumab, receiving pembrolizumab at the recommended dose.

Table 4: Response to pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks in patients with unresectable or metastatic melanoma in KEYNOTE-001

Endpoint	**Pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks in patients previously treated with ipilimumab n=89**	**Pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks in patients naïve to treatment with ipilimumab n=51**
Best Overall Response* by IRO†		
ORR %, (95% CI)	25% (16, 35)	33% (21, 48)
Complete response	3%	10%
Partial response	21%	24%
Disease Control Rate %‡	49%	49%
Response Duration§		
Median in months (range)	Not reached (2.8+, 14.3+)	Not reached (1.6+, 13.8+)
% ongoing	86%¶	82%#
PFS		
Median in months (95% CI)	4.9 (2.8, 8.3)	5.5 (2.8, 14.0)
PFS rate at 6 months	43%	50%
OS		
Median in months (95% CI)	Not reached (11, not available)	Not reached (14, not available)
OS rate at 12 months	60%	72%

* Includes patients without measurable disease at baseline by independent radiology
† IRO = Integrated radiology and oncologist assessment using RECIST 1.1
‡ Based on best response of stable disease or better
§ Based on patients with a confirmed response by independent review, starting from the date the response was first recorded; n=22 for patients previously treated with ipilimumab; n=17 for patients naïve to treatment with ipilimumab
¶ Responders were followed for a minimum of 12 months after initiation of therapy
\# Responders were followed for a minimum of 15 months after initiation of therapy

Results for patients previously treated with ipilimumab (n=84) and naïve to treatment with ipilimumab (n=52) who received 10 mg/kg of pembrolizumab every 3 weeks were similar to those seen in patients who received 2 mg/kg of pembrolizumab every 3 weeks.

KEYNOTE-006: Controlled trial in melanoma patients naïve to treatment with ipilimumab
The safety and efficacy of pembrolizumab were investigated in KEYNOTE-006, a multicentre, controlled, Phase III study for the treatment of advanced melanoma in patients who were naïve to ipilimumab. Patients were randomised (1:1:1) to receive pembrolizumab 10 mg/kg every 2 (n=279) or 3 weeks (n=277) or ipilimumab (n=278). Patients with BRAF V600E mutant melanoma were not required to have received prior BRAF inhibitor therapy.

Patients were treated with pembrolizumab until disease progression or unacceptable toxicity. Clinically stable patients with initial evidence of disease progression were permitted to remain on treatment until disease progression was confirmed. Assessment of tumour status was performed at 12 weeks, then every 6 weeks through week 48, followed by every 12 weeks thereafter.

Of the 834 patients, 60% were male, 44% were ≥ 65 years (median age was 62 years [range 18-89]) and 98% were white. Sixty-five percent of patients had M1c stage, 9% had a history of brain metastases, 66% had no and 34% had one prior therapy. Thirty-one percent had an ECOG PS of 1, 69% had ECOG PS of 0, and 32% had elevated LDH. BRAF mutations were reported in 302 (36%) patients. Among patients with BRAF mutant tumours, 139 (46%) were previously treated with a BRAF inhibitor.

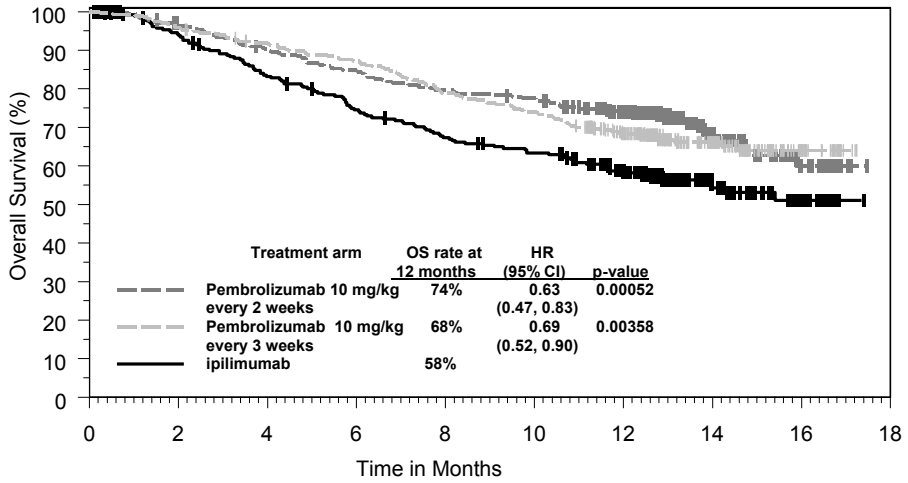
The primary efficacy outcome measures were OS and PFS; as assessed by IRO using RECIST, version 1.1. Table 5 summarises key efficacy measures based on data from an early results report. The Kaplan-Meier curves are shown in Figures 2 and 3.

Table 5: Response to pembrolizumab 10 mg/kg every 2 or 3 weeks in patients with ipilimumab naïve advanced melanoma in KEYNOTE-006*

Endpoint	**Pembrolizumab 10 mg/kg every 3 weeks n=277**	**Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 weeks n=279**	**Ipilimumab n=278**
OS			
Number (%) of patients with event	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Hazard ratio† (95% CI)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	---
p-Value‡	0.00358	0.00052	---
Median in months (95% CI)	Not reached (NA, NA)	Not reached (NA, NA)	Not reached (13, NA)
PFS			
Number (%) of patients with event	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Hazard ratio† (95% CI)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	---
p-Value‡	< 0.00001	< 0.00001	---
Median in months (95% CI)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
Best overall response			
ORR % (95% CI)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
Complete response %	6%	5%	1%
Partial response %	27%	29%	10%

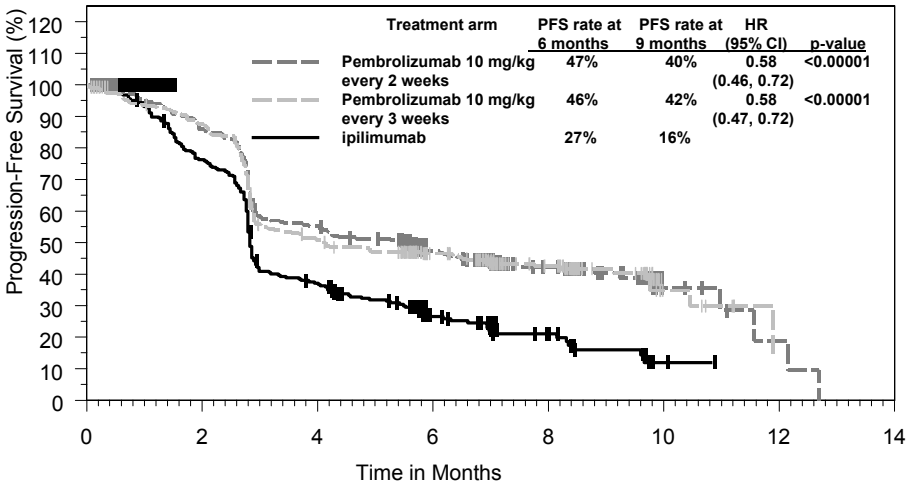
* Based on data from an early results report
† Hazard ratio (pembrolizumab compared to ipilimumab) based on the stratified Cox proportional hazard model
‡ Based on stratified Log rank test
NA = not available

Figure 2: Kaplan-Meier curve for overall survival by treatment arm in KEYNOTE-006 (intent to treat population)



Number at Risk										
Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 weeks:	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
Pembrolizumab 10 mg/kg every 3 weeks:	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
ipilimumab:	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

Figure 3: Kaplan-Meier curve for progression-free survival by treatment arm in KEYNOTE-006 (intent to treat population)



Number at Risk								
Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 weeks:	279	231	147	98	49	7	2	0
Pembrolizumab 10 mg/kg every 3 weeks:	277	235	133	95	53	7	1	1
ipilimumab:	278	186	88	42	18	2	0	0

Sub-population analyses

BRAF mutation status

A subgroup analysis of KEYNOTE-002 in patients who were BRAF wild type (n=415; 77%) or BRAF mutant with prior BRAF treatment (n=125; 23%) was performed. The PFS HRs (pooled pembrolizumab [2 mg/kg or 10 mg/kg every 3 weeks] vs. chemotherapy) were 0.51 (95% CI: 0.41, 0.65) for BRAF wild type and 0.56 (95% CI: 0.37, 0.85) for BRAF mutant with prior BRAF treatment. The PFS HRs for pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks vs. chemotherapy were 0.51 (95% CI: 0.39, 0.67) for BRAF wild type and 0.74 (95% CI: 0.46, 1.18) for BRAF mutant with prior BRAF treatment. The OS HRs for pooled pembrolizumab vs. chemotherapy were 0.83 (95% CI: 0.60, 1.15) for BRAF wild type and 0.82 (95% CI: 0.47, 1.43) for BRAF mutant with prior BRAF treatment. The OS HRs for pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks vs. chemotherapy were 0.80 (95% CI: 0.55, 1.18) for BRAF wild type and 1.03 (95% CI: 0.55, 1.91) for BRAF mutant with prior BRAF treatment. ORR for pooled pembrolizumab and pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks

vs. chemotherapy was 27% and 25% vs. 6% for BRAF wild type and 12% and 9% vs. 0% for BRAF mutant with prior BRAF treatment.

A subgroup analysis of KEYNOTE-006 in patients who were BRAF wild type (n=525; 63%), BRAF mutant without prior BRAF treatment (n=163; 20%) and BRAF mutant with prior BRAF treatment (n=139; 17%) was performed. The PFS hazard ratios (HRs) (pooled pembrolizumab [10 mg/kg every 2 or 3 weeks] vs. ipilimumab) were 0.57 (95% CI: 0.45, 0.73) for BRAF wild type, 0.50 (95% CI: 0.32, 0.77) for BRAF mutant without prior BRAF treatment, and 0.73 (95% CI: 0.48, 1.11) for BRAF mutant with prior BRAF treatment. The OS HRs for pooled pembrolizumab vs. ipilimumab were 0.61 (95% CI: 0.46, 0.82) for BRAF wild type, 0.69 (95% CI: 0.33, 1.45) for BRAF mutant without prior BRAF treatment, and 0.75 (95% CI: 0.45, 1.26) for BRAF mutant with prior BRAF treatment. ORR for pooled pembrolizumab vs. ipilimumab was 34% vs. 13% for BRAF wild type, 41% vs. 13% for BRAF mutant without prior BRAF treatment, and 21% vs. 6% for BRAF mutant with prior BRAF treatment.

PD-L1 status

A subgroup analysis of KEYNOTE-002 in patients who were PD-L1 positive (Allred proportion score of ≥ 2 representing PD-L1 membrane expression in ≥ 1% of tumour cells) vs. PD-L1 negative (Allred proportion score of 0 or 1) was performed. PD-L1 expression was tested retrospectively by immunohistochemistry research assay with the 22C3 anti-PD-L1 antibody. Among patients who were evaluable for PD-L1 expression (78%), 69% (n=291) were PD-L1 positive and 31% (n=130) were PD-L1 negative. The PFS HRs (pooled pembrolizumab [2 mg/kg or 10 mg/kg every 3 weeks] vs. chemotherapy) were 0.52 (95% CI: 0.39, 0.68) for PD-L1 positive patients and 0.60 (95% CI: 0.38, 0.94) for PD-L1 negative patients. The PFS HRs for pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks vs. chemotherapy were 0.54 (95% CI: 0.39, 0.75) for PD-L1 positive patients and 0.89 (95% CI: 0.53, 1.50) for PD-L1 negative patients. The OS HRs for pooled pembrolizumab vs. chemotherapy were 0.82 (95% CI: 0.55, 1.23) for PD-L1 positive patients and 0.77 (95% CI: 0.43, 1.37) for PD-L1 negative patients. The OS HRs for pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks vs. chemotherapy were 0.93 (95% CI: 0.58, 1.49) for PD-L1 positive patients and 1.19 (95% CI: 0.58, 2.46) for PD-L1 negative patients. ORR for pooled pembrolizumab and pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks vs. chemotherapy was 26% and 23% vs. 4% for PD-L1 positive patients and 15% and 11% vs. 8% for PD-L1 negative patients.

A subgroup analysis of KEYNOTE-006 in patients who were PD-L1 positive (n=671; 80%) vs. PD-L1 negative (n=150; 18%) was performed. Among patients who were evaluable for PD-L1 expression (98%), 82% were PD-L1 positive and 18% were PD-L1 negative. The PFS HRs (pooled pembrolizumab [10 mg/kg every 2 or 3 weeks] vs. ipilimumab) were 0.53 (95% CI: 0.43, 0.65) for PD-L1 positive patients and 0.73 (95% CI: 0.47, 1.11) for PD-L1 negative patients. The OS HRs for pooled pembrolizumab vs. ipilimumab were 0.56 (95% CI: 0.43, 0.73) for PD-L1 positive patients and 0.95 (95% CI: 0.56, 1.62) for PD-L1 negative patients. The ORRs for the pooled pembrolizumab vs. ipilimumab group were 37% vs. 12% for PD-L1 positive patients and 18% vs. 11% for PD-L1 negative patients.

Ocular melanoma

In 20 subjects with ocular melanoma included in KEYNOTE-001, no objective responses were reported; stable disease was reported in 6 patients.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with pembrolizumab in one or more subsets of the paediatric population in treatment of all conditions included in the category of malignant neoplasms (except nervous system, haematopoietic and lymphoid tissue) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of pembrolizumab were studied in 1139 patients with metastatic or unresectable melanoma or carcinoma who received doses in the range of 1 to 10 mg/kg every 2 or 3 weeks.

Absorption
Pembrolizumab is dosed via the intravenous route and therefore is immediately and completely bioavailable.

Distribution
Consistent with a limited extravascular distribution, the volume of distribution of pembrolizumab at steady state is small (~8.1 L; CV: 22%). As expected for an antibody, pembrolizumab does not bind to plasma proteins in a specific manner.

Biotransformation
Pembrolizumab is catabolised through non-specific pathways; metabolism does not contribute to its clearance.

Elimination
The systemic clearance of pembrolizumab is ~0.2 L/day (CV: 41%) and the terminal half-life (t½) is ~26 days (CV: 43%).

Linearity/non-linearity
Exposure to pembrolizumab as expressed by peak concentration (Cmax) or area under the plasma concentration time curve (AUC) increased dose proportionally within the dose range for efficacy. Upon repeated dosing, the clearance of pembrolizumab was found to be independent of time, and systemic accumulation was approximately 2.1-fold when administered every 3 weeks. Near steady-state concentrations of pembrolizumab were achieved by 18 weeks; the mean C_{min} at 18 weeks was approximately 22 mcg/mL at a dose of 2 mg/kg every 3 weeks.

Special populations
The effects of various covariates on the pharmacokinetics of pembrolizumab were assessed in population pharmacokinetic analyses. The clearance of pembrolizumab increased with increasing body weight; resulting exposure differences are adequately addressed by administration on a mg/kg basis. The following factors had no clinically important effect on the clearance of pembrolizumab: age (range 15-94 years), gender, mild or moderate renal impairment, mild hepatic impairment, and tumour burden. The effect of race could not be assessed due to limited data available in non-Caucasian ethnic groups.

Renal impairment
The effect of renal impairment on the clearance of pembrolizumab was evaluated by population pharmacokinetic analyses in patients with mild or moderate renal impairment compared to patients with normal renal function. No clinically important differences in the clearance of pembrolizumab were found between patients with mild or moderate renal impairment and patients with normal renal function. Pembrolizumab has not been studied in patients with severe renal impairment.

Hepatic impairment
The effect of hepatic impairment on the clearance of pembrolizumab was evaluated by population pharmacokinetic analyses in patients with mild hepatic impairment (as defined using the US National Cancer Institute criteria of hepatic dysfunction) compared to patients with normal hepatic function. No clinically important differences in the clearance of pembrolizumab were found between patients with mild hepatic impairment and normal hepatic function. Pembrolizumab has not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

The safety of pembrolizumab was evaluated in a 1-month and a 6-month repeat-dose toxicity study in Cynomolgus monkeys administered IV doses of 6, 40 or 200 mg/kg once a week in the 1-month study and once every two weeks in the 6-month study, followed by a 4-month treatment-free period. No findings of toxicological significance were observed and the no observed adverse effect level

(NOAEL) in both studies was ≥ 200 mg/kg, which is 19 times the exposure in humans at the highest clinically tested dose (10 mg/kg).

Animal reproduction studies have not been conducted with pembrolizumab. The PD-1/PD-L1 pathway is thought to be involved in maintaining tolerance to the foetus thoughout pregnancy. Blockade of PD-L1 signaling has been shown in murine models of pregnancy to disrupt tolerance to the foetus and to result in an increase in foetal loss. These results indicate a potential risk that administration of KEYTRUDA during pregnancy could cause foetal harm, including increased rates of abortion or stillbirth.

Fertility studies have not been conducted with pembrolizumab. In 1 month and 6 month repeat-dose toxicology studies in monkeys, there were no notable effects in the male and female reproductive organs; however, many animals in these studies were not sexually mature.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
Sucrose
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial
18 months

<u>After reconstitution</u>
Chemical and physical in-use stability of the reconstituted and diluted solution has been demonstrated for 24 hours at room temperatures (at or below 25°C). From a microbiological point of view, the product must be used immediately. Do not freeze the reconstituted or diluted solution. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and must not be longer than a total of 24 hours. This 24 hour hold may include up to 6 hours at room temperatures (at or below 25°C); any additional hold time must be at 2°C-8°C. If refrigerated, allow the vials and/or intravenous bags to come to room temperature prior to use.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

For storage conditions after reconstitution or dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

15 mL Type I glass vial, with a grey bromobutyl stopper and an aluminium seal with an avocado coloured flip-off cap, containing 50 mg pembrolizumab.

Each carton contains one vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation and administration

- Prior to reconstitution, the vial of lyophilised powder can be out of refrigeration (temperatures at or below 25°C) for up to 24 hours.
- Aseptically add 2.3 mL of water for injections to yield a 25 mg/mL (pH 5.2-5.8) solution of KEYTRUDA.
- To avoid foaming, deliver the water along the walls of the vial and not directly on the lyophilised powder.
- Slowly swirl the vial to allow reconstitution of the lyophilised powder. Allow up to 5 minutes for the bubbles to clear. Do not shake the vial.
- Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Reconstituted KEYTRUDA is a clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellow solution. Discard the vial if visible particles are observed.
- Withdraw the required volume up to 2 mL (50 mg) of KEYTRUDA and transfer into an intravenous bag containing 0.9% sodium chloride or 5% glucose to prepare a diluted solution with a final concentration ranging from 1 to 10 mg/mL. Mix diluted solution by gentle inversion.
- Chemical and physical in-use stability of the reconstituted and diluted solution has been demonstrated for 24 hours at room temperatures (at or below 25°C). From a microbiological point of view, the product must be used immediately. Do not freeze the reconstituted or diluted solution. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and must not be longer than a total of 24 hours. This 24 hour hold may include up to 6 hours at room temperatures (at or below 25°C); any additional hold time must be at 2°C-8°C. If refrigerated, allow the vials and/or intravenous bags to come to room temperature prior to use. Administer the infusion solution intravenously over 30 minutes using a sterile, non-pyrogenic, low-protein binding 0.2 to 5 µm in-line or add-on filter.
- Do not co-administer other medicinal products through the same infusion line.
- KEYTRUDA is for single use only. Discard any unused portion left in the vial.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road
Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1024/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

CTD 第 1 部

1.7　同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

1.7　同種同効品一覧表

申請薬剤であるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）並びにその同種同効品としてニボルマブ及びイピリムマブの添付文書の概要を[表 1.7-1]に、ペグインターフェロン アルファ-2b及びインターフェロン ベータの添付文書の概要を[表 1.7-2]に、ダカルバジン及びベムラフェニブの添付文書の概要を[表 1.7-3]に示す。

Confidential

表 1.7-1　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ）

一般的名称	ペムブロリズマブ	ニボルマブ	イピリムマブ
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	オプジーボ®点滴静注20mg、オプジーボ®点滴静注100mg	ヤーボイ®点滴静注液50mg
会社名	MSD 株式会社	小野薬品工業株式会社	ブリストル・マイヤーズ株式会社
承認年月日	-	2014年7月4日	2015年7月3日
再評価年月日 再審査年月日	- -	- -	- -
規制区分	生物由来製品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	447個のアミノ酸残基からなる H 鎖2本及び218個のアミノ酸残基からなる L 鎖2本で構成される糖タンパク質である。	440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本が鎖間ジスルフィド結合により結合した糖タンパク質である。	448個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質である。
剤型・含量	注射剤（バイアル） キイトルーダ®点滴静注20mg：1バイアル中ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として20mg/0.8mL（含量／容量）含有 キイトルーダ®点滴静注100mg:1バイアル中ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として100mg/4mL（含量／容量）含有	注射剤（バイアル） オプジーボ点滴静注20mg：1バイアル中ニボルマブ（遺伝子組換え）として20mg/2mL（含量／容量）含有 オプジーボ点滴静注100mg：1バイアル中ニボルマブ（遺伝子組換え）として100mg/10mL（含量／容量）含有	注射剤（バイアル） 1バイアル（10mL）中イピリムマブ（遺伝子組換え）として50mg 含有
効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫	1.根治切除不能な悪性黒色腫 2.切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	根治切除不能な悪性黒色腫
効能･効果に関連する使用上の注意	本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。	（1）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 （2）本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 （3）「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	（1）「臨床成績」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。特に，前治療歴がない患者への投与については，本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。 （2）本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

Confidential

表 1.7-1　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペムブロリズマブ</th><th>ニボルマブ</th><th>イピリムマブ</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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2mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</td><td>1.根治切除不能な悪性黒色腫
化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。
化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。
2.切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。</td><td>通常，成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1日1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>用法･用量に関連する使用上の注意</td><td>（1）他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
（2）本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。[「警告」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照]
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度</th><th>処置</th></tr>
<tr><td rowspan="2">間質性肺疾患</td><td>Grade 2の場合</td><td>Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。なお、4週間を超えてGrade 1以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を4週間として再開する。
12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。</td></tr>
<tr><td>Grade 3以上、又は再発性の Grade 2の場合</td><td>本剤を中止する。</td></tr>
<tr><td>大腸炎/下痢</td><td>Grade 2又は3の場合</td><td>Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。
12週間を超える休薬後</td></tr>
</table></td><td>（1）化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
（2）注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）
1）本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg 又は2mg/kg となるように、非小細胞肺癌では1回投与量として3mg/kg となるように必要量を抜き取る。
2）本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。
（3）本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22μm）を使用すること。
（4）他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</td><td>（1）本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。(「その他の注意」の項参照)
（2）副作用が発現した場合には，下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。(「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照)
投与延期及び中止の基準
<table>
<tr><th>副作用</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>・Grade 2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）
・Grade 3の皮膚障害
・症候性の内分泌障害</td><td>Grade 1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については，症状が回復するまで投与を延期する。上記基準まで回復しない場合は，投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>・Grade 3の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）
・局所的な免疫抑制療法が有効でない Grade 2以上の眼障害
・Grade 4の皮膚障害</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for</td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-1　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ）（続き）

一般的名称	ペムブロリズマブ			ニボルマブ	イピリムマブ
			も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。		Adverse Events）ver.3.0に準じる。 （3）本剤は，90分かけて点滴静注すること。なお，本剤を希釈して投与する場合には，生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いること。
		Grade 4の場合	本剤を中止する。		
	肝機能障害	AST（GOT）若しくはALT（GPT）が基準値上限の3～5倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合	左記の基準以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。		
		・AST（GOT）若しくは ALT（GPT）が基準値上限の5倍以上、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍以上に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST（GOT）又は ALT（GPT）が治療開始時に Grade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合	本剤を中止する。		
	腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。		
		Grade 3以上の場合	本剤を中止する。		
	内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。		

Confidential

表 1.7-1　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペムブロリズマブ</th><th>ニボルマブ</th><th>イピリムマブ</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く）
・Grade 3以上の甲状腺機能障害
・Grade 3以上の高血糖
・1型糖尿病</td><td>12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Infusion reaction</td><td>Grade 2の場合</td><td>本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。</td></tr>
<tr><td>Grade 3以上の場合、又は再発性の Grade 2の場合</td><td>本剤を直ちに中止し、再投与しない。</td></tr>
<tr><td>上記以外の副作用</td><td>・Grade 4の副作用
・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合
・本剤の最終投与後12週間以内に、副作用が Grade 1以下まで回復しない場合</td><td>本剤を中止する。</td></tr>
</table>
Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>警告</td><td>（1）本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</td><td>1.本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</td><td>1.本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。</td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-1　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ）（続き）

一般的名称	ペムブロリズマブ	ニボルマブ	イピリムマブ
	（2）間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「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「副作用」の項参照〕	2.間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）	2.本剤投与により，重篤な下痢，大腸炎，消化管穿孔があらわれることがあり，本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し，死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく，投与終了後も観察を十分に行い，異常が認められた場合には，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「用法及び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」の項参照）
禁忌	（1）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 （2）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。〕 （2）間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。（「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者［自己免疫疾患が増悪するおそれがある。］ （2）間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が増悪するおそれがある。（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）重度の肝機能障害のある患者［安全性は確立していない。］ （2）自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者［自己免疫疾患が増悪するおそれがある。］
	2. 重要な基本的注意 （1）本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕 （2）間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸	2. 重要な基本的注意 （1）本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。（「重大な副作用」の項参照） （2）間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）	2. 重要な基本的注意 （1）本剤のT細胞活性化作用により，過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し，適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には，副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。（「重大な副作用」の項参照） （2）本剤投与終了から数ヵ月後に重篤な副作用（下痢，大腸炎，下垂体機能低下症等）があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されているので，本剤投与終了後も観察を十分に行い，異常が認められた場合は，適切な処置を行うこと。（「警告」，「重大な副作用」の項参照）

Confidential

表 1.7-1　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペムブロリズマブ</th><th>ニボルマブ</th><th>イピリムマブ</th></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕
(3) 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕
(4) 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があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕
(5) 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、定期的に眼の異常の有無を確認すること。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。〔「副作用」の項参照〕
(6) Infusion reaction があらわれることがある。Infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕</td><td>(3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
(4) Infusion reaction として、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に Infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。(「重大な副作用」の項参照)</td><td>(3) 肝不全，AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に確認すること。(「重大な副作用」の項参照)
(4) 下垂体炎，下垂体機能低下症，甲状腺機能低下症，副腎機能不全があらわれることがあるので，定期的に甲状腺機能検査を行い，患者の状態を十分に確認すること。また，必要に応じて血中コルチゾール，ACTH 等の臨床検査，画像検査の実施も考慮すること。(「重大な副作用」の項参照)
(5) Infusion reaction が発現する可能性がある。Infusion reaction が認められた場合は適切な処置を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に確認すること。(「重大な副作用」の項参照)</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>生ワクチン
弱毒生ワクチン
不活化ワクチン</td><td>接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発</td><td>本剤の T 細胞活性化作用による過度の免疫反応</td></tr></table></td><td>-</td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-1　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ）（続き）

一般的名称	ペムブロリズマブ	ニボルマブ	イピリムマブ
		現した場合には適切な処置を行うこと。が起こるおそれがある。	
	3. 副作用 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 1）国内臨床試験 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）で、本剤2mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。（承認時） 2）海外臨床試験 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）で、本剤2mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）で、本剤10mg/kgを2週間間隔で投与された安全性解析対象例278例中221例（79.5%）、及び本剤10mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例277例中202例（72.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kgの2週間間隔投与で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、発疹41例（14.7%）、そう痒症40例（14.4%）、無力症32例（11.5%）及び悪心28例（10.1%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）であった。（承認時） （1）重大な副作用	4. 副作用 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02及び08試験）の安全性評価対象59例中、48例（81.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）はそう痒症16例（27.1%）、白斑11例（18.6%）、甲状腺機能低下症11例（18.6%）、遊離トリヨードチロニン減少8例（13.6%）、白血球数減少8例（13.6%）、血中TSH増加7例（11.9%）、遊離サイロキシン減少6例（10.2%）、CRP増加6例（10.2%）、疲労6例（10.2%）及び倦怠感6例（10.2%）であった。（承認時） 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05及び06試験）の安全性評価対象111例中、88例（79.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は発熱16例（14.4%）、倦怠感16例（14.4%）、食欲減退16例（14.4%）及び発疹16例（14.4%）であった。（承認時） （1）重大な副作用 1）間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（5.3%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照） 2）重症筋無力症、筋炎 重症筋無力症、筋炎（いずれも頻度不明*）があらわれることがあり、これらを合併したと考えられ	3. 副作用 副作用の概要 ＜国内臨床試験＞ 国内第2相試験において，本剤が単独投与された20例中12例（60%）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹7例（35%），発熱，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇各3例（15%），そう痒症，食欲減退，下痢各2例（10%）であった。（承認時） ＜海外臨床試験＞ 海外第3相試験において，本剤が単独投与された131例中105例（80%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢36例（27%），そう痒症，疲労各32例（24%），悪心31例（24%），発疹25例（19%），嘔吐16例（12%），食欲減退15例（11%）であった。（承認時） 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は，国内第2相試験及び海外第3相試験の本剤群の結果を合わせて算出した。（*：海外第3相試験の本剤+gp100併用群での発現頻度） 上記試験以外で認められた副作用については頻度不明とした。 （1）重大な副作用 1）大腸炎，消化管穿孔：大腸炎（7%），消化管穿孔（1%*）があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されている。また，消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の投与延期又は中止，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 2）重度の下痢：重度の下痢（4%）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

Confidential

表 1.7-1　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ）（続き）

一般的名称	ペムブロリズマブ	ニボルマブ	イピリムマブ
	1）間質性肺疾患 間質性肺疾患（1.2%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕 2）大腸炎、重度の下痢 大腸炎（2.0%）、重度の下痢（1.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕 3）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%）、多形紅斑（0.1%）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。 4）類天疱瘡 類天疱瘡（0.1%）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談し、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 5）神経障害 末梢性ニューロパチー（0.3%）、ギラン・バレー症候群（0.1%）等の神経障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 6）肝機能障害、肝炎 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（7.1%）、肝炎	る症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK（CPK）上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。 3）大腸炎、重度の下痢 大腸炎（1.2%）、重度の下痢（0.6%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 4）1型糖尿病 1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（頻度不明*）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。 5）肝機能障害、肝炎 AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP 増加、Al-P 増加等を伴う肝機能障害（2.9%）、肝炎（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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 6）甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（10.6%）、甲状腺機能亢進症（1.8%）、甲状腺炎（2.4%）等の甲状腺機能障害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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 7）神経障害 末梢性ニューロパチー（2.4%）、多発ニューロパチー、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄（いずれも頻度不明*）等の神経障害	められた場合には，本剤の投与中止，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 3）肝不全，肝機能障害：肝不全（1%未満），ALT（GPT）上昇（3%），AST（GOT）上昇（3%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されているので，肝機能検査の実施等，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の投与延期又は中止，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 4）重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（1%未満*），薬剤性過敏症症候群（頻度不明）等の重度の皮膚障害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，本剤の投与延期又は中止，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 5）下垂体炎，下垂体機能低下症，甲状腺機能低下症，副腎機能不全：下垂体炎（1%），下垂体機能低下症（2%），甲状腺機能低下症（1%）及び副腎機能不全（1%）があらわれることがあるので，甲状腺機能検査の実施等，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の投与延期，副腎皮質ホルモン剤の投与，ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。 6）末梢神経障害：ギラン・バレー症候群（1%未満*）等の末梢神経障害があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の投与延期又は中止，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 7）腎障害：腎不全（1%）等の腎障害があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の投与延期又は中止，副腎皮質

Confidential

表 1.7-1　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペムブロリズマブ</th><th>ニボルマブ</th><th>イピリムマブ</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>（1.2%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
7）甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（7.7%）、甲状腺機能亢進症（3.6%）、甲状腺炎（0.5%）等の甲状腺機能障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
8）下垂体機能障害
下垂体炎（0.5%）、下垂体機能低下症（0.3%）等の下垂体機能障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
9）副腎機能障害
副腎機能不全（0.3%）等の副腎機能障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
10）1型糖尿病
1型糖尿病（0.1%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</td>
<td>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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
8）腎障害
腎不全、尿細管間質性腎炎（いずれも頻度不明*）等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
9）副腎障害
副腎機能不全（1.2%）等の副腎障害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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
10）脳炎
脳炎（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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
11）重度の皮膚障害
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明*）等の重度の皮膚障害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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
12）静脈血栓塞栓症
深部静脈血栓症（0.6%）等の静脈血栓塞栓症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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
13）Infusion reaction
発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含む Infusion reaction（1.8%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中</td>
<td>ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
8）間質性肺疾患：急性呼吸窮迫症候群（1%未満*），肺臓炎（1%未満*）等の間質性肺疾患があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の投与延期又は中止，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
9）Infusion reaction：Infusion reaction（1%）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，本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>そう痒症，発疹</td><td>そう痒性皮疹，全身性皮疹，斑状丘疹状皮疹，紅斑，全身性そう痒症，尋常性白斑，脱毛症，寝汗</td><td>皮膚炎，湿疹，蕁麻疹，皮膚剥脱，皮膚乾燥，白血球破砕性血管炎，毛髪変色</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心，嘔吐，腹痛</td><td>腹部不快感，下腹部痛，便秘，放屁</td><td>胃腸出血，胃食道逆流性疾患，食道炎，腹膜炎，胃腸炎，憩室炎，膵炎，腸炎，胃潰瘍，大腸潰瘍，イレウス，リパーゼ上昇，血中アミラーゼ上昇</td></tr>
<tr><td>内分泌</td><td></td><td>甲状腺機能亢進症</td><td>性腺機能低下，血中甲状腺刺激ホルモン上昇，血中コルチゾール減少，血中コルチコトロピン減</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

Confidential

表 1.7-1　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ）（続き）

一般的名称	ペムブロリズマブ	ニボルマブ	イピリムマブ

11）腎障害
腎不全（0.3%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。
〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

12）膵炎
膵炎（0.3%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

13）筋炎、横紋筋融解症
筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（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、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。

14）重症筋無力症
重症筋無力症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

15）脳炎、髄膜炎
脳炎（0.1%）、髄膜炎（0.1%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

16）Infusion reaction
Infusion reaction（1.9%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」

止するなど、適切な処置を行うこと。また、重度の Infusion reaction があらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

（2）その他の副作用
以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
血液及びリンパ系障害	リンパ球減少症、白血球減少症	好中球減少症、好酸球増加症、貧血		
心臓障害		徐脈、心房細動	心室性期外収縮、伝導障害	不整脈、頻脈、心肥大、心筋炎、心不全、急性心不全
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感	
内分泌障害			下垂体機能低下症	下垂体炎
眼障害			ぶどう膜炎、視力低下、眼乾燥、硝子体浮遊物	
胃腸障害	下痢、悪心	便秘、腹痛、嘔吐、口唇炎、	腹部膨満、腹部不快感、腹	十二指腸潰瘍、

			少，血中テストステロン減少，血中プロラクチン異常
肝臓		ALP 上昇，血中ビリルビン上昇	肝炎，肝腫大，黄疸，γ-GTP 上昇
腎臓			糸球体腎炎，腎尿細管性アシドーシス，血中クレアチニン上昇
呼吸器		咳嗽，呼吸困難	呼吸不全，肺浸潤，肺水腫，アレルギー性鼻炎
筋骨格系		関節痛，筋肉痛，背部痛，頚部痛	関節炎，筋骨格痛，筋痙縮，リウマチ性多発筋痛
全身・投与部位	疲労，発熱	悪寒，無力症，倦怠感，浮腫，体重減少，インフルエンザ様疾患，局所腫脹，注射部位疼痛，注射部位反応	粘膜の炎症，疼痛，多臓器不全，全身性炎症反応症候群
代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群，低カリウム血症，低ナトリウム血症，低リン酸血症，アルカローシス
眼		霧視，ブドウ膜炎	眼痛，硝子体出血，視力低下，虹彩炎，結膜炎，眼の異物感，フォークト・小柳・原田症候群
神経系		頭痛，味覚異常	末梢性ニューロパチー，末梢性感覚ニューロパチー，浮動性めまい，嗜眠，

Confidential

表 1.7-1　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ）（続き）

一般的名称	ペムブロリズマブ	ニボルマブ	イピリムマブ

及び「重要な基本的注意」の項参照〕
（2）その他の副作用
以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害		貧血	血小板減少症
耳及び迷路障害			回転性めまい
眼障害			ぶどう膜炎、眼乾燥、霧視、結膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎
胃腸障害	下痢	悪心、嘔吐、口内乾燥、腹痛、便秘、上腹部痛	腹部膨満
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、悪寒、末梢性浮腫、倦怠感、インフルエンザ様疾患	粘膜の炎症
臨床検査		ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、Al-P 増加、体重減少、血中ビリルビン増加	血中クレアチニン増加、LDH 増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、リンパ球数減少、好中球数減少
代謝及び栄養障害		食欲減退、低カルシウム血症	脱水、高血糖、高トリグリセリド血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、	筋骨格硬直、関節

		口内炎	水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、口の感覚鈍麻、口内乾燥	膵炎
全身障害	疲労、発熱、倦怠感	末梢性浮腫、顔面浮腫	疼痛、口渇、胸痛、注射部位反応	無力症、悪寒、浮腫、粘膜の炎症
感染症		蜂巣炎、歯周炎、肺感染、爪感染、外耳炎	癰、気管支炎、中耳炎	上気道感染
代謝及び栄養障害	食欲減退	高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症、高血糖、低アルブミン血症、低ナトリウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、低リン酸血症	脱水、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症、代謝性アシドーシス
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、四肢痛、関節痛、筋肉痛	関節炎、筋固縮、背部痛	関節硬直、筋力低下、筋骨格痛、リウマチ性多発筋痛
精		味覚異常、浮	不眠症、傾眠	錯感覚

			失神，構語障害，脳浮腫，脳神経障害，運動失調，振戦，ミオクローヌス，重症筋無力症様症状，髄膜炎
精神			錯乱状態，精神状態変化，うつ病，リビドー減退
心・血管系		潮紅，低血圧，ほてり	血管炎，血管障害，末梢性虚血，起立性低血圧，不整脈，心房細動
血液		貧血	溶血性貧血，リンパ球減少症，好中球減少症，血小板減少症，好酸球増加症
感染症		感染	尿路感染，気道感染
生殖器			無月経

Confidential

表 1.7-1　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ）（続き）

一般的名称	ペムブロリズマブ				ニボルマブ					イピリムマブ
	及び結合組織障害		背部痛、四肢痛、筋痙縮	炎、関節硬直、筋骨格痛	神・神経系障害		動性めまい、頭痛			
	精神・神経系障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい	記憶障害、錯感覚、不眠症	腎及び尿路障害		蛋白尿、血尿			
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	口腔咽頭痛、喘鳴	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		発声障害、口腔咽頭痛、肺出血、胸水	咳嗽、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎	呼吸困難、後鼻漏	
	皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	尋常性白斑、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、紅斑、皮膚色素減少、湿疹、脱毛症、そう痒性皮疹	寝汗、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、毛髪変色、多汗症、丘疹、光線過敏性反応、皮膚病変、蕁麻疹	皮膚及び皮下組織障害	白斑、そう痒症、発疹、丘疹性皮疹	脱毛症、湿疹、脂漏性皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚色素減少、紅斑、皮膚剥脱、ざ瘡様皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、アレルギー性皮膚炎	多汗症、尋常性白斑、酒さ	
	血管障害			潮紅、ほてり、高血圧	血管障害		高血圧	潮紅、ほてり	低血圧、血管炎	
	頻度は、国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）、海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）及び海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）で本剤2 mg/kg を3週間間隔又は10 mg/kg を2週間若しくは3週間間隔で投与した患者で発現した副作用の併合解析結果に基づく。その他の試験及び海外製造販売後で報告された事象は頻度不明とした。				その他		過敏症、気管出血	硬膜下血腫、真珠腫	アナフィラキシー反応、組織球性壊死性リンパ節炎	
					臨床検査	血中 CK（CPK）増加	血中尿素増加、血中クロール減少、血中クレアチニン増加、尿中	ヘマトクリット減少、血中コルチコトロピン減少、補体成分 C3増	リパーゼ増加、アミラーゼ増加、総蛋	

Confidential

表 1.7-1　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ）（続き）

一般的名称	ペムブロリズマブ	ニボルマブ	イピリムマブ
		ブドウ糖陽性、ヘモグロビン減少、好中球数増加、酸素飽和度低下、血小板数減少、赤血球数減少、白血球数増加、リウマチ因子増加、抗甲状腺抗体陽性、細胞マーカー増加、抗核抗体増加、血中 CK（CPK）減少、血中 LDH 増加、CRP 増加、サーファクタントプロテイン増加、体重減少 / 加、補体成分 C4増加、補体因子増加、単球数増加、血中リン増加、心電図 QT 延長、抗リン脂質抗体陽性、尿沈渣異常 / 白減少、単球数減少、好酸球数減少、リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加 *：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05、06及び08試験）の結果から集計し、それ以外の臨床試験、自発報告、海外での報告は頻度不明とした。	
	4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。
	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。［本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1抗体又は抗 PD-L1抗体を投与す	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （1）本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよ	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと。また，妊娠する可能性のある婦人には，適切な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠中に本剤を投与するか，本剤投与中の患者が妊娠した場合は，本剤投与による催

Confidential

表 1.7-1　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ）（続き）

一般的名称	ペムブロリズマブ	ニボルマブ	イピリムマブ
	ると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の婦人に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。〕 （2）授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕	う指導すること。［妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kg の週2回投与（AUC 比較で臨床曝露量の約8～23倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。］ （2）授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。］	奇形性，流産等が生じる可能性があることについて，患者に十分説明すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ヒト IgG は胎盤を通過することが報告されており，本剤は胎児へ移行する可能性がある。また，動物実験（サル）で器官形成期から分娩までの投与により，AUC 比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で，泌尿生殖器系の奇形，早産，出生児低体重が認められ，AUC 比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で，流産，死産，出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。］ (2) 授乳婦に投与する場合は，授乳を中止させること。［動物実験（サル）における妊娠期間中の投与で，乳汁中への移行が認められている。また，ヒト IgG はヒト乳汁中に移行するため，本剤も移行する可能性がある。］
	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	6. 小児等への投与 小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。［使用経験がない］
	7. 過量投与 本剤の過量投与に関する情報はない。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。	-	-
	8. 適用上の注意 （1）調製前 ・ 凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。 ・ バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。 ・ 投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。 （2）調製時 ・ 必要量（20mg バイアルの場合は0.8mL 以内、100mg バイアルの場合は4mL 以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点	8. 適用上の注意 （1）調製時 1）バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。 2）本剤は日局生理食塩液若しくは5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL 以上を目安とする。 3）添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。 4）希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。 5）希釈後の最終濃度0.35mg/mL 未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。 6）他剤との混注はしないこと。	7. 適用上の注意 （1）調製時 1）本剤投与前に，溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが，微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお，着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。 2）本剤は，そのまま，もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1～4mg/mL の濃度に希釈し，投与すること。 3）用時調製し，調製後は速やかに使用すること。また，残液は廃棄すること。

Confidential

表 1.7-1　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ）（続き）

一般的名称	ペムブロリズマブ	ニボルマブ	イピリムマブ
	滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。 ・ 希釈液は凍結させないこと。 ・ 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で合計24時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。 （3）投与時 ・ 本剤は、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用して、30分間かけて静脈内投与する。本剤の急速静注は行わないこと。〔「用法・用量」の項参照〕 ・ 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。	（2）投与経路 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。 （3）投与時 本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。	（2）投与時 1）本剤は点滴静注用としてのみ用い，急速静注は行わないこと。 2）本剤は，0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。 3）本剤は，独立したラインにより投与すること。
	9．その他の注意 海外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。	9．その他の注意 （1）国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。 （2）サルに本剤50mg/kg を週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。	8．その他の注意 （1）海外及び国内の臨床試験において，本剤に対する抗体の産生が報告されている。 （2）本剤とダカルバジンを併用投与した国内第2相試験において，重度の肝機能障害が高頻度に発現し，忍容性が認められなかった。また，本剤とベムラフェニブを併用投与した海外第1相試験において，重度の肝機能障害が高頻度に発現し，忍容性が認められなかった。
添付文書の作成年月日	-	2016年4月改訂（第10版）	2016年4月改訂（第4版）
備考	申請薬剤	-	-

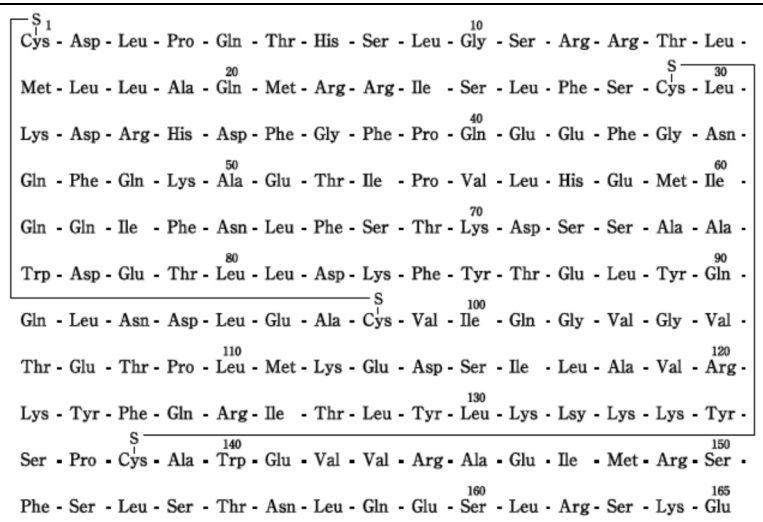
Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）

一般的名称	ペグインターフェロン アルファ-2b	インターフェロン ベータ
販売名	ペグイントロン®皮下注用50μg/0.5mL 用、ペグイントロン®皮下注用100μg/0.5mL 用、ペグイントロン®皮下注用150μg/0.5mL 用	フエロン®注射用100万、フエロン®注射用300万、フエロン®注射用600万
会社名	MSD 株式会社	第一三共株式会社／東レ株式会社
承認年月日	2004年10月22日	100万・300万国際単位：1985年4月16日 600万国際単位：1993年5月21日 2009年7月3日（販売名変更による）
再評価年月日 再審査年月日	- 再審査結果公表年月日 2015年6月25日：リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 再審査期間 ・リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善：2004年10月22日～2012年10月21日（8年） ・リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善：2011年12月22日～2015年12月21日（4年） ・悪性黒色腫における術後補助療法：2015年5月26日～2025年5月25日（10年）	- 再審査結果公表年月日 ・「膠芽腫」、「髄芽腫」、「星細胞腫」、「皮膚悪性黒色腫」及び「HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善」：1995年3月9日 ・「C 型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」：1999年3月3日 ・「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」：2005年3月17日 ・「C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ1の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）」：2011年3月25日 再審査期間 ・「リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」※：再審査期間4年間（2009年10月16日～2013年10月15日） ※：リバビリンとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善、 （1）血中 HCV-RNA 量が高値の患者 （2）インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

一般的名称	ペグインターフェロン アルファ-2b	インターフェロン ベータ
化学構造式		糖鎖を結合したアミノ酸166個からなるポリペプチド
剤型・含量	注射剤（凍結乾燥品） ペグイントロン®皮下注用50μg/0.5mL 用： 1バイアル中ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）として74μg 含有 ペグイントロン®皮下注用100μg/0.5mL 用： 1バイアル中ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）として148μg 含有 ペグイントロン®皮下注用150μg/0.5mL 用： 1バイアル中ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）として222μg 含有	注射剤（凍結乾燥製剤） フエロン注射用100万：1バイアル中インターフェロン ベータ（ヒトの線維芽細胞由来）として100万国際単位含有 フエロン注射用300万：1バイアル中インターフェロン ベータ（ヒトの線維芽細胞由来）として300万国際単位含有 フエロン注射用600万：1バイアル中インターフェロン ベータ（ヒトの線維芽細胞由来）として600万国際単位含有
効能・効果	1. リバビリンとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善	膠芽腫，髄芽腫，星細胞腫， 皮膚悪性黒色腫，

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

一般的名称	ペグインターフェロン アルファ-2b	インターフェロン ベータ
	（1）血中 HCV RNA 量が高値の患者 （2）インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 2. リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 3. 悪性黒色腫における術後補助療法	HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善, C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善, リバビリンとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善, （1）血中 HCV-RNA 量が高値の患者 （2）インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ1の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）
効能・効果に関連する使用上の注意	［C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変］ 1. 本剤はリバビリンと併用すること（【臨床成績】の項参照）。 2. 本剤の使用に際しては、HCV RNA が陽性であること、及び組織像又は肝予備能、血小板数等により、慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。なお、血中 HCV RNA 量が高値の C 型慢性肝炎に本剤を用いる場合、血中 HCV RNA 量が RT-PCR 法で10^5IU/mL 以上又は b-DNA 法で1Meq./mL 以上であることを確認すること。 3. 本剤の単独投与時の国内における有効性・安全性は確立していない。 ［悪性黒色腫］ 1. 悪性黒色腫における術後補助療法の場合、ステージⅢの患者に投与すること。 2. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	1. リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 血中 HCV-RNA 量が高値の C 型慢性肝炎に本剤を用いる場合，血中 HCV-RNA 量がアンプリコア法で100KIU/mL 以上であること，又はリアルタイム PCR 法で 5.0LogIU/mL 以上であることを確認すること。 2. C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ1の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く） HCV セログループ1の場合には，血中 HCV-RNA 量がアンプリコア法では 100KIU/mL 以上でないこと，又は bDNA プローブ法では1Meq/mL 以上でないことを確認すること。
用法・用量	［C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変］ 1. リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合 リバビリンと併用すること。 通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1回 1.5μg/kg を週1回皮下投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。 2. リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合 リバビリンと併用すること。 通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1回 1.0μg/kg を週1回皮下投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。	膠芽腫，髄芽腫，星細胞腫 局所投与 添付溶解液の適量に溶解し，通常，成人は1日100万～600万国際単位を髄腔内（腫瘍内を含む）に投与する。なお年齢，症状により適宜増減する。 点滴静注 生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し，通常，成人は1日100万～600万国際単位を点滴静注する。なお年齢，症状により適宜増減する。 皮膚悪性黒色腫 添付溶解液の適量に溶解し，通常，成人は病巣あたり1日1回40万～80万国際単位を腫瘍内又はその周辺部に投与する。 1日総投与量は100万～300万国際単位とする。なお腫瘍の大きさ，状態および年齢，症状により適宜増減する。

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペグインターフェロン アルファ-2b</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td>［悪性黒色腫］
通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として、8週目までは1回6μg/kg を週1回、9週目以降は1回3μg/kg を週1回、皮下投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</td><td>HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善
静脈内投与又は点滴静注
生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し，通常，成人は1回300万国際単位を初日1回，以後6日間1日1～2回，2週目より1日1回静脈内投与又は点滴静注する。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
静脈内投与又は点滴静注
使用にあたっては，HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。
生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し，通常，成人は1回300万～600万国際単位を1日1回連日静脈内投与又は点滴静注する。

リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
静脈内投与又は点滴静注
使用にあたっては，HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。
生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し，通常，成人は1日600万国際単位で投与を開始し，投与後4週間までは連日，以後週3回静脈内投与又は点滴静注する。

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ1の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）
静脈内投与又は点滴静注
使用にあたっては，HCV-RNA が陽性であることを確認したうえで行う。
生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液等に溶解し，通常，成人は1日600万国際単位で投与を開始し，投与後6週間までは1日300万～600万国際単位を連日，以後1日300万国際単位を週3回静脈内投与又は点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>［C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変］
1. 本剤を添付の日本薬局方「注射用水」0.7mL に溶解したとき、溶解液0.5mL 中に表示量のペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を含有する。
本剤の投与に際しては、下記を参考に、患者の体重に応じて必要量を用いる。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
<table>
<tr><th>体重（kg）</th><th>投与量（μg）</th><th>使用バイアル</th><th>液量（mL）</th></tr>
<tr><td>35～45</td><td>60</td><td rowspan="2">100μg/0.5mL 用</td><td>0.3</td></tr>
<tr><td>46～60</td><td>80</td><td>0.4</td></tr>
</table></td><td>1. 膠芽腫，髄芽腫，星細胞腫
2ヵ月間の投与を目安とし，その後の継続投与については，臨床効果及び副作用の程度を考慮し，慎重に行うこと。
2. 皮膚悪性黒色腫
1ヵ月間の投与を目安とし，その後の継続投与については，臨床効果及び副作用の程度を考慮し，慎重に行うこと。
3. HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善
4週間の投与を目安とし，その後の継続投与については，臨床効果及び副作用の</td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

一般的名称

ペグインターフェロン アルファ-2b

61～75	100	150μg/0.5mL 用	0.5
76～90	120		0.4
91～120	150		0.5

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

体重（kg）	投与量（μg）	使用バイアル	液量（mL）
35～45	40	50μg/0.5mL 用	0.4
46～60	50		0.5
61～75	70	100μg/0.5mL 用	0.35
76～90	80		0.4
91～120	100		0.5

2. 通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

投与開始前のヘモグロビン濃度	患者の体重	リバビリンの投与量		
		1日投与量	朝食後	夕食後
14g/dL 以上	60kg 以下	600mg	200mg	400mg
	60kg を超え80kg 以下	800mg	400mg	400mg
	80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg
14g/dL 未満	60kg 以下	400mg	200mg	200mg
	60kg を超え80kg 以下	600mg	200mg	400mg
	80kg を超える	800mg	400mg	400mg

3. 本剤の投与期間は、臨床効果（HCV RNA、ALT 等）及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。特に好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度の推移程度を考慮し，慎重に行うこと。

インターフェロン ベータ

4. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
投与期間は，臨床効果及び副作用の程度を考慮し，慎重に決定する。なお，総投与量として25,200万国際単位投与しても効果が認められない場合には投与を中止すること。

5. リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
1）通常，成人には下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。
本剤の投与に際しては，患者の状態を考慮し，減量，中止等の適切な処置を行うこと。

患者の体重	リバビリンの投与量		
	1日の投与量	朝食後	夕食後
60kg 以下	600mg	200mg	400mg
60kg を超え80kg 以下	800mg	400mg	400mg
80kg を超える	1,000mg	400mg	600mg

2）本剤の使用にあたっては，ヘモグロビン濃度が12g/dL 以上であることが望ましい。
3）本剤及びリバビリンの投与期間は，臨床効果（HCV-RNA，ALT 等）及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定すること。特に白血球数，好中球数，血小板数，ヘモグロビン濃度の変動に注意し，異常が認められた場合には，用量の変更あるいは投与の中止について考慮すること。（「重要な基本的注意」の項参照）
HCV セログループ1で血中 HCV-RNA 量が高値の患者における通常の投与期間は48週間である。それ以外の患者における通常の投与期間は24週間である。（「臨床成績」の項参照）

6. C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ1の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）
投与期間は，臨床効果及び副作用の程度を考慮し，慎重に決定する。
通常，成人は1日600万国際単位を1週間，以後1日300万国際単位を5週間連日，7週目より1日300万国際単位を週3回静脈内投与又は点滴静注する。

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペグインターフェロン アルファ-2b</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td>
に注意し、本剤又はリバビリンの減量あるいは中止基準に従うこと。
（1）C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合
1）セログループ1（ジェノタイプⅠ（1a）又はⅡ（1b））で血中 HCV RNA 量が高値の患者における通常の投与期間は48週間である。臨床試験の結果より、投与中止例では有効性が低下するため、減量・休薬などの処置により可能な限り48週間投与することが望ましい。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）
2）それ以外の患者における通常の投与期間は24週間である。（【臨床成績】の項参照）
（2）C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合、通常の投与期間は48週間である。なお、24週間以上の投与で効果が認められない場合には投与の中止を考慮すること。（【臨床成績】の項参照）
4. 本剤とリバビリンの併用投与にあたっては、下表の臨床検査値を確認することが望ましい。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>投与前値</th></tr>
<tr><td>白血球数</td><td>4,000/mm^{3}以上</td></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>1,500/mm^{3}以上</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>100,000/mm^{3}以上</td></tr>
<tr><td>ヘモグロビン濃度</td><td>12g/dL 以上</td></tr>
</table>

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>投与前値</th></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>1,500/mm^{3}以上</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>70,000/mm^{3}以上</td></tr>
<tr><td>ヘモグロビン濃度</td><td>12g/dL 以上</td></tr>
</table>

5. 投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL 未満、好中球数2,000/mm^{3}未満あるいは血小板数120,000/mm^{3}未満の患者、高齢者及び女性では減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、投与開始から2週間は原則入院させること。（「慎重投与」の項参照）
6. 本剤とリバビリンの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、白血球数、好中球数、血小板数又はヘモグロビン濃度の低下が認められた場合には、下表を参考に本剤又はリバビリンの用量を変更すること。（「重要な基本的注意」の項参
</td><td></td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

一般的名称	ペグインターフェロン アルファ-2b	インターフェロン ベータ

照）また、C 型慢性肝炎に対し本剤とリバビリンの併用に他の抗 HCV 剤を併用する場合には、抗 HCV 剤の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉を参考に本剤又はリバビリンの用量を変更すること。

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	本剤
白血球数	1,500/mm^{3}未満	変更なし	半量に減量
	1,000/mm^{3}未満	中止	
好中球数	750/mm^{3}未満	変更なし	半量に減量
	500/mm^{3}未満	中止	
血小板数	80,000/mm^{3}未満	変更なし	半量に減量
	50,000/mm^{3}未満	中止	
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往なし）	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満	中止	
ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往あり）	10g/dL 未満、又は投与中、投与前値に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日 1,000mg/日→600mg/日	変更なし
	8.5g/dL 未満、又は減量後、4週間経過しても12g/dL 未満	中止	

C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

検査項目	数値	リバビリン	本剤
好中球数	750/mm^{3}未満	変更なし	半量に減量
	500/mm^{3}未満	中止	
血小板数	50,000/mm^{3}未満	変更なし	半量に減量
	35,000/mm^{3}未満	中止	
ヘモグロビン濃度[注)]（投与開始前の Hb 濃度が	10g/dL 未満	減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日	変更なし

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペグインターフェロン アルファ-2b</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td rowspan="2">14g/dL 以上）</td><td></td><td>1,000mg/日→600mg/日</td><td></td></tr>
<tr><td>8.5g/dL 未満</td><td colspan="2">中止</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ヘモグロビン濃度[注)]（投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 未満）</td><td rowspan="2">10g/dL 未満</td><td>減量
400mg/日→200mg/日
600mg/日→400mg/日
800mg/日→400mg/日</td><td>変更なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">中止</td></tr>
<tr><td>8.5g/dL 未満</td><td colspan="2">中止</td></tr>
</table>
[注)] 心疾患又はその既往がある患者に投与する場合には、Hb 濃度が10g/dL 以上であっても投与前に比べ2g/dL 以上の減少が4週間持続する場合はリバビリンの減量を、Hb 濃度が8.5g/dL 以上であっても減量後4週間経過しても12g/dL 未満の場合には投与中止を考慮すること。（「慎重投与」の項参照）

［悪性黒色腫］
1. 本剤を添付の日本薬局方「注射用水」0.7mL に溶解したとき、溶解液0.5mL 中に表示量のペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）を含有する。
本剤の投与に際しては、下記を参考に、患者の体重に応じて必要量を用いる。

体重あたりの投与量
<table>
<tr><th rowspan="2">体重（kg）</th><th colspan="4">投与量（μg）</th></tr>
<tr><th>6μg/kg</th><th>3μg/kg</th><th>2μg/kg</th><th>1μg/kg</th></tr>
<tr><td>25～35</td><td>180</td><td>90</td><td>60</td><td>30</td></tr>
<tr><td>36～45</td><td>240</td><td>120</td><td>80</td><td>40</td></tr>
<tr><td>46～55</td><td>300</td><td>150</td><td>100</td><td>50</td></tr>
<tr><td>56～65</td><td>360</td><td>180</td><td>120</td><td>60</td></tr>
<tr><td>66～75</td><td>420</td><td>210</td><td>140</td><td>70</td></tr>
<tr><td>76～85</td><td>480</td><td>240</td><td>160</td><td>80</td></tr>
<tr><td>86～95</td><td>540</td><td>270</td><td>180</td><td>90</td></tr>
<tr><td>96～105</td><td>600</td><td>300</td><td>200</td><td>100</td></tr>
</table>
各バイアルにおける液量あたりの投与量
<table>
<tr><th rowspan="2">液量（mL）</th><th colspan="3">投与量（μg）</th></tr>
<tr><th>150μg/0.5mL 用</th><th>100μg/0.5mL 用</th><th>50μg/0.5mL 用</th></tr>
<tr><td>0.1</td><td>30</td><td>20</td><td>10</td></tr>
<tr><td>0.2</td><td>60</td><td>40</td><td>20</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

一般的名称	ペグインターフェロン アルファ-2b	インターフェロン ベータ

0.3	90	60	30
0.4	120	80	40
0.5	150	100	50

2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。休薬後に投与を再開する場合には、以下の目安を参考に減量すること。

休薬、減量及び中止基準

副作用	程度	処置
好中球数	500/mm^{3}未満の場合	500/mm^{3}以上になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
血小板数	50,000/mm^{3}未満の場合	50,000/mm^{3}以上になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
ECOG PS	2以上の場合	1以下になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
非血液毒性	Grade 3[注)]の場合	Grade 1以下になるまで本剤の投与を休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を1段階下げる。
	Grade 4[注)]の場合	本剤の投与を中止する。
精神神経障害	高度の障害が発現した場合	本剤の投与を中止する。
網膜症	発現又は悪化した場合	本剤の投与を中止する。

ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status
[注)] CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version4.0に準じる。

用量調節の目安

投与時期	用量調節段階	投与量
1～8週目の投与	通常投与量	6μg/kg
	1段階減量	3μg/kg
	2段階減量	2μg/kg

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペグインターフェロン アルファ-2b</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>3段階減量</td><td>1μg/kg</td></tr>
<tr><td></td><td>4段階減量</td><td>中止</td></tr>
<tr><td rowspan="4">9週目以降の投与注)</td><td>通常投与量</td><td>3μg/kg</td></tr>
<tr><td>1段階減量</td><td>2μg/kg</td></tr>
<tr><td>2段階減量</td><td>1μg/kg</td></tr>
<tr><td>3段階減量</td><td>中止</td></tr>
</table>
注) 1～8週目に減量した場合、減量した投与量を9週目の開始投与量とする。

3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
4. 中等度以上の腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、開始投与量を含めて減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
5. 臨床試験で設定された投与期間等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で投与すること。</td><td></td></tr>
<tr><td>警告</td><td>本剤の投与により間質性肺炎、自殺企図があらわれることがあるので、【使用上の注意】に十分留意し、患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。</td><td>本剤の投与により間質性肺炎，自殺企図があらわれることがあるので，「使用上の注意」に十分留意し，患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。
（「重大な副作用」の項参照）</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>（1）本剤又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
（2）ワクチン等生物学的製剤に対して過敏症の既往歴のある患者
（3）小柴胡湯を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
（4）自己免疫性肝炎の患者［自己免疫性肝炎が悪化することがある。］
（5）非代償性肝疾患の患者</td><td>1. 自己免疫性肝炎の患者［自己免疫性肝炎が増悪するおそれがある。］
2. 小柴胡湯を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
3. 本剤の成分及びウシ由来物質に対し，過敏症の既往歴のある患者
4. ワクチン等生物学的製剤に対し，過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変の場合、投与開始前のヘモグロビン濃度が 14g/dL 未満、好中球数2,000/mm^{3}未満あるいは血小板数120,000/mm^{3}未満の患者及び女性［減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。］
（2）中枢・精神神経障害又はその既往歴のある患者［中枢・精神神経症状が悪化又は再燃することがある。］
（3）高度の白血球減少、好中球減少又は血小板減少のある患者［白血球減少、好中球減少又は血小板減少が更に悪化することがあり、感染症又は出血傾向を来しやすい。］
（4）心疾患又はその既往歴のある患者［心疾患が悪化することがある。］
（5）重篤な肝障害のある患者［肝障害が悪化するおそれがある。］
（6）慢性腎不全又はクレアチニンクリアランスが50mL/分以下の腎機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇することがある。］</td><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
1）本剤をリバビリンと併用する場合，投与開始前のヘモグロビン濃度が14g/dL 未満あるいは好中球数が2,000/mm^{3}未満の患者［減量を要する頻度が高くなる傾向が認められている。］
2）間歇投与又は投与を一時中止し，再投与する場合
3）薬物過敏症の既往歴のある患者
4）アレルギー素因のある患者
5）心疾患又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある。］
6）重篤な肝障害又は腎障害のある患者［症状が悪化するおそれがある。］
7）高血圧症を有する患者［脳出血がみられたとの報告がある。］
8）高度の白血球減少又は血小板減少のある患者［症状が悪化するおそれがある。］
9）精神神経障害又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある。］
10）自己免疫疾患又はその素因のある患者［症状が悪化するおそれがある。］</td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

一般的名称	ペグインターフェロン アルファ-2b	インターフェロン ベータ
	(7) 自己免疫疾患の患者又はその素因のある患者［疾患が悪化又は顕性化することがある。］ (8) 甲状腺機能異常又はその既往歴のある患者［甲状腺機能異常が悪化することがある。］ (9) アレルギー素因のある患者 (10) 高血圧症の患者［脳血管障害が起こるおそれがある。］ (11) 糖尿病又はその既往歴、家族歴のある患者、耐糖能障害のある患者［糖尿病が悪化又は発症するおそれがある。］ (12) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (13) 痙攣発作のある患者［他のインターフェロン製剤で、症状が悪化することが報告されている。］ (14) 間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］	11) 糖尿病又はその既往歴，家族歴のある患者，耐糖能障害のある患者［糖尿病が増悪又は発症しやすい。］ 12) 喘息又はその既往歴のある患者［喘息が増悪又は再発することがある。］ 13) 間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。］
	2. 重要な基本的注意 ［C 型慢性肝炎、C 型代償性肝硬変及び悪性黒色腫共通］ (1) 本剤の投与初期において、一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが、高熱を呈する場合もあるので、電解質を含む水分補給等、発熱に対してあらかじめ十分配慮すること。 (2) 骨髄機能抑制、肝機能障害、甲状腺機能障害等があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。 (3) 本剤は週1回投与であり持続的な体内動態を示すため、重大な副作用の項に記載した症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。 (4) 過敏症等の反応を予測するため十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるプリック試験又は皮内反応試験を行うことが望ましい。 (5) めまい、錯乱、傾眠、疲労を発現することがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転、機械の操作になるべく従事させないよう注意すること。 (6) 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施すること。特に、間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては、定期的に聴診、胸部 X 線等の検査を行うなど、十分に注意すること。 (7) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、	2. 重要な基本的注意 1) C 型慢性肝炎で本剤をリバビリンと併用する場合，リバビリンの添付文書に記載されている警告，禁忌，慎重投与，重要な基本的注意，重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。 特に警告の避妊に関連する注意については，その指示を徹底すること。 2) C 型慢性肝炎で本剤をリバビリンと併用する場合，本剤単独投与で認められている副作用があらわれる可能性があるので，十分注意すること。（4.副作用〈本剤単独の場合〉の項参照） 3) C 型慢性肝炎又は C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善への本剤の使用にあたっては，HCV-RNA が陽性であること，及び組織像又は肝予備能，血小板数等により，慢性肝炎又は代償性肝硬変であることを確認すること。また，ウイルス量，セログループ，ジェノタイプ等により有効性が異なるので，適切な症例及び用法・用量を選ぶこと。 4) 本剤を長期投与する場合には，臨床効果及び副作用の程度を考慮し，投与を行い，効果が認められない場合には投与を中止すること。なお，C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善でリバビリンと併用する場合には48週（総投与量として93,600万国際単位），C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善では，34～36週（総投与量として39,900万国際単位）を超えて投与した場合の有効性，安全性は確立していない。（「臨床成績」の項参照） 5) C 型代償性肝硬変では，本剤の投与初期から白血球減少，好中球減少，血小板減少等があらわれるおそれがあるので，投与開始から2週間は入院して管理することが望ましい。

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペグインターフェロン アルファ-2b</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。
（8）本剤の投与にあたっては、抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。

［C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変］
（1）ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は投与前及び投与開始後8週間は毎週、その後は4週間に1度実施すること。また、生化学的検査は4週間に1度、甲状腺機能検査は12週間に1度実施すること。特に C 型代償性肝硬変においては、C 型慢性肝炎と比べ、血球系の低下が多く認められるおそれがあるので、十分注意すること。
（2）本剤の投与は、リバビリンとの併用のため、リバビリンの添付文書に記載されている警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の【使用上の注意】を必ず確認すること。特に警告の避妊に関連する注意については、その指示を徹底すること。なお、本剤とリバビリンの併用に他の抗 HCV 剤を併用する場合には、抗 HCV 剤の添付文書の【使用上の注意】を必ず確認すること。
（3）本剤を48週を超えて投与した場合の安全性・有効性は確立していない。
（4）C 型代償性肝硬変患者に対するリバビリンとの併用による治療は、ウイルス血症の改善を目的としたものであり、肝硬変を治療するものではないため、本併用療法によりウイルス学的効果が得られた場合であっても、肝硬変に対する適切な処置を行うこと。

［悪性黒色腫］
悪性黒色腫における術後補助療法の場合、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。</td>
<td>6）本剤の投与中は血液学的検査（白血球，血小板等，投与初期では2～3日に1回），肝機能検査（AST（GOT），ALT（GPT）等）及び尿検査（蛋白尿）を定期的に行い，治療の継続が困難と認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。特に，C 型慢性肝炎でリバビリンと併用する場合には，ヘモグロビン濃度，白血球数，好中球数及び血小板数の検査を投与開始後1週間は2～3日に1回，以後投与開始後4週間までは毎週，その後は4週間に1回程度を目安として，投与間隔に応じた頻度で実施し，ヘモグロビン濃度，白血球数，好中球数及び血小板数の減少が認められた場合には，下記を参考に本剤及びリバビリンの用量の変更あるいは投与の中止について考慮すること。また，甲状腺機能検査は12週間に1回実施すること。

①ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往歴のない患者）
<table>
<tr><th>ヘモグロビン濃度</th><th>リバビリン</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>10g/dL 未満</td><td>減量
（600mg/日→400mg/日
800mg/日→600mg/日
1,000mg/日→600mg/日）</td><td>用量変更なし</td></tr>
<tr><td>8.5g/dL 未満</td><td>中止</td><td>中止</td></tr>
</table>
②ヘモグロビン濃度（心疾患又はその既往歴のある患者）
<table>
<tr><th>ヘモグロビン濃度</th><th>リバビリン</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>10g/dL 未満
又は
投与中，投与前値に比べて
2g/dL 以上の低下が4週間持続</td><td>減量
（600mg/日→400mg/日
800mg/日→600mg/日
1,000mg/日→600mg/日）</td><td>用量変更なし</td></tr>
<tr><td>8.5g/dL 未満
又は
減量後，4週間経過しても
12g/dL 未満</td><td>中止</td><td>中止</td></tr>
</table>
③白血球数，好中球数及び血小板数
<table>
<tr><th>検査項目</th><th>数値</th><th>リバビリン</th><th>本剤</th></tr>
<tr><td>白血球数
好中球数
血小板数</td><td>1,500/mm^{3}未満
750/mm^{3}未満
50,000/mm^{3}未満</td><td>用量変更なし</td><td>半量に減量</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペグインターフェロン アルファ-2b</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>白血球数
好中球数
血小板数</td><td>1,000/mm^{3}未満
500/mm^{3}未満
25,000/mm^{3}未満</td><td>中止</td><td>中止</td></tr>
</table>
また，C 型代償性肝硬変では，臨床検査値の異常が多く発現しているので十分配慮し，血液学的検査は投与開始2週間は少なくとも2～3日に1回，以後連日投与では毎週，週3回投与では4週間に1回程度，肝機能検査及び尿検査は連日投与では毎週，週3回投与では4週間に1回程度を目安として，投与間隔に応じた頻度で実施し，白血球数，好中球数，血小板数の減少がみられた場合には，下表を参考に用量の変更，投与間隔の延長及び投与の中止について考慮すること。また，本剤の投与により蛋白尿や血清アルブミン低下があらわれるおそれがあるので，臨床検査値の異常に注意のうえ適宜減量を考慮すること。
<table>
<tr><th></th><th>減量又は投与間隔の延長</th><th>中止</th></tr>
<tr><td>白血球数</td><td>1,500/mm^{3}未満</td><td>1,000/mm^{3}未満</td></tr>
<tr><td>好中球数</td><td>750/mm^{3}未満</td><td>500/mm^{3}未満</td></tr>
<tr><td>血小板数</td><td>50,000/mm^{3}未満</td><td>25,000/mm^{3}未満</td></tr>
</table>
なお，投与の再開，変更後の用量の増量及び投与間隔の短縮に際しては，白血球数，好中球数，血小板数が上表の値に回復していることを確認すること。
7）過敏症等の反応を予測するため，使用に際しては十分な問診を行うとともに，あらかじめ本剤によるプリック試験を行うことが望ましい。
8）本剤の投与初期において，一般に発熱がみられる。その程度は個人差が著しいが高熱を呈する場合もあるので，発熱に対してあらかじめ十分配慮すること。
9）本剤の使用にあたっては，HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善で初日300万国際単位を1回のみ，C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善で初日300万～600万国際単位を1回，リバビリンとの併用による C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善及び C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善で初日600万国際単位を1回投与し，発熱等患者の状態を十分観察すること。
10）間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部 X 線等の検査を実施すること。特に，間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては，定期的に聴診，胸部 X 線等の検査を行うなど，十分に注意すること。
11）抑うつ，自殺企図があらわれることがある。また，躁状態，攻撃的行動があらわれ，他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど，投与継続の可否について慎重に検討すること。また，これらの症状が認められた場</td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

一般的名称	ペグインターフェロン アルファ-2b	インターフェロン ベータ
		合には，投与終了後も観察を継続することが望ましい。 12）本剤の投与にあたっては，抑うつ，自殺企図をはじめ，躁状態，攻撃的行動，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ，これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。
	3. 相互作用 ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）はCYP1A2及びCYP2D6を阻害する。 （1）併用禁忌（併用しないこと） 薬剤名等 ／ 臨床症状・措置方法 ／ 機序・危険因子 小柴胡湯（ツムラ小柴胡湯、クラシエ小柴胡湯等） ／ 他のインターフェロンアルファ製剤との併用で間質性肺炎が報告されている。 ／ 作用機序は不明であるが、間質性肺炎の発現例には小柴胡湯との併用例が多い。 （2）併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 ／ 臨床症状・措置方法 ／ 機序・危険因子 CYP1A2の基質 テオフィリン チザニジン等 ／ CYP1A2の基質と併用する場合、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ／ 本剤のCYP1A2阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が抑制される。 CYP2D6の基質 メトプロロール アミトリプチリン等 ／ CYP2D6の基質と併用する場合、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ／ 本剤のCYP2D6阻害作用によりこれらの薬剤の代謝が抑制される。 アンチピリン、ワルファリン ／ 他のインターフェロン製剤との併用で左記薬剤の血中濃度が高まることが報告されているので注意すること。 ／ 肝臓での各種医薬品の代謝を抑制することがある。 ジドブジン ／ 他のインターフェロン製剤との併用で骨髄機能抑制作用が増強され、白血球減少等の血球減少が増悪することがある。 ／ 作用機序は不明であるが、ともに骨髄機能抑制作用を有するためと考えられている。 免疫抑制療法 ／ 他のインターフェロン製剤との併用で移植患者（腎・骨髄移植等）における免疫抑制療法の効果が弱まることがある。 ／ 移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられている。	3. 相互作用 1）併用禁忌（併用しないこと） 薬剤名等 ／ 臨床症状・措置方法 ／ 機序・危険因子 小柴胡湯 ／ 間質性肺炎があらわれるおそれがある。なお，類薬（インターフェロン アルファ製剤）と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告がある。 ／ 機序は不明である。 2）併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 ／ 臨床症状・措置方法 ／ 機序・危険因子 ワルファリン ／ ワルファリンの作用を増強することがあるので用量を調節するなど注意すること。 ／ 機序は不明である。 テオフィリン ／ テオフィリンの血中濃度を高めるおそれがある。 ／ インターフェロン-βは肝薬物代謝酵素活性を抑制するとの報告がある。

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

一般的名称	ペグインターフェロン アルファ-2b	インターフェロン ベータ
	4. 副作用 C 型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験におけるリバビリンとの併用において、安全性評価の対象となった332例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱（95.5%）、倦怠感（93.4%）、頭痛（88.6%）等であり、臨床検査値の異常は、リンパ球数減少（96.7%）、白血球数減少（95.8%）、好中球数減少（87.3%）、ヘモグロビン減少（85.5%）、赤血球数減少（79.8%）等であった。（C 型慢性肝炎に関する一部効能追加承認時） C 型代償性肝硬変を対象とした国内臨床試験におけるリバビリンとの併用において、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）1.0μg/kg で投与が開始された102例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱（93.1%）、倦怠感（88.2%）、頭痛（80.4%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少（91.2%）、ヘモグロビン減少（89.2%）、リンパ球数減少（87.3%）、好中球数減少（85.3%）、赤血球数減少（84.3%）、ヘマトクリット減少（80.4%）、血小板数減少（63.7%）等であった。（「C 型代償性肝硬変」効能追加承認時） ステージⅡ及びⅢの悪性黒色腫を対象とした国内臨床試験において、安全性評価の対象となった9例全例に副作用が認められた。主な副作用は、発熱（9/9例）、好中球数減少（9/9例）、白血球数減少（9/9例）、ALT（GPT）増加（8/9例）、AST（GOT）増加（8/9例）、関節痛（8/9例）、悪寒（6/9例）、倦怠感（6/9例）、血小板数減少（5/9例）、体重減少（5/9例）、筋肉痛（5/9例）等であった。（「悪性黒色腫」効能追加承認時） ステージⅢの悪性黒色腫を対象とした海外臨床試験において、安全性評価の対象となった608例全例に有害事象[注)]が認められた。主な有害事象は、疲労（94%）、発熱（75%）、頭痛（70%）、食欲不振（69%）、筋肉痛（68%）、悪心（64%）、悪寒（63%）、注射部位反応（62%）、うつ病（59%）、関節痛（51%）等であった。 注）本試験では有害事象と本剤の因果関係に関する情報を収集しなかったため、副作用は集計されていない。（「悪性黒色腫」効能追加承認時） C 型慢性肝炎を対象とした製造販売後調査等におけるリバビリンとの併用において、安全性評価の対象となった1,649例中1,440例（87.3%）に副作用が認められた。主な副作用は貧血（27.8%）、発熱（24.3%）、倦怠感（13.2%）、不眠症（10.6%）、そう痒症（10.4%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球数減少（51.7%）、好中球数減少（38.8%）、ヘモグロビン減少（37.8%）、血小板数減少（37.5%）、赤血球数減少（28.7%）、ヘマトクリット減少（25.9%）等であった。（「C 型慢性肝炎」再審査終了時） 以下の副作用のうち、海外報告又はインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）とリバビリンの併用により発現した副作用については頻度不明とした。[頻度は C 型	4. 副作用 〈本剤単独の場合〉 副作用発生状況の概要 「膠芽腫」,「髄芽腫」,「星細胞腫」及び「皮膚悪性黒色腫」等腫瘍では，1,415例（点滴静注，静脈内投与，局所投与を含む）中臨床検査値の異常を含む副作用が報告されたのは945例（66.8%）であり，主な副作用は発熱737例（52.1%），全身倦怠感62例（4.4%），頭痛・頭重36例（2.5%），悪寒93例（6.6%），白血球減少205例（14.5%），血小板減少87例（6.l%），AST（GOT）上昇73例（5.2%），ALT（GPT）上昇74例（5.2%）であった。（承認時及び再審査終了時） 「HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善」等 B 型肝炎では，1,392例（点滴静注，静脈内投与を含む）中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは1,278例（91.8%）であり，主な副作用は発熱1,261例（90.6%），全身倦怠感261例（18.8%），頭痛・頭重285例（20.5%），悪寒217例（15.6%），白血球減少137例（9.8%），血小板減少101例（7.3%），AST（GOT）上昇10例（0.7%），ALT（GPT）上昇10例（0.7%），蛋白尿15例（1.1%）であった。（承認時及び再審査終了時） 「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」では，2,573例（点滴静注，静脈内投与を含む）中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは2,207例（85.8%）であり，主な副作用は発熱1,875例（72.9%），全身倦怠感491例（19.1%），頭痛・頭重681例（26.5%），悪寒584例（22.7%），白血球減少568例（22.1%），血小板減少672例（26.1%），蛋白尿657例（25.5%）であった。（承認時及び再審査終了時） 「C 型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCV セログループ1の血中 HCV-RNA 量が高い場合を除く）」では，433例（点滴静注，静脈内投与を含む）中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは359例（82.9%）であり，主な副作用は発熱332例（76.7%），悪寒163例（37.6%），全身倦怠感174例（40.2%），頭痛・頭重140例（32.3%），関節痛115例（26.6%），食欲不振114例（26.3%），血小板減少229例（52.9%），好中球減少184例（42.5%），白血球減少145例（33.5%），血清アルブミン低下135例（31.2%），蛋白尿99例（22.9%）であった。（承認時及び再審査終了時） 1）重大な副作用 （1）下記の重大な副作用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投与を中止し，適切な処置を行うこと。 ①間質性肺炎（0.1%未満） 発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には，速やかに胸部 X 線等の検査を実施し，本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

一般的名称	ペグインターフェロン アルファ-2b	インターフェロン ベータ
	慢性肝炎及びC型代償性肝硬変の効能・効果（リバビリン併用）における頻度である。なお、悪性黒色腫における副作用としての頻度は、海外臨床試験では有害事象と本剤の因果関係の情報を収集しておらず、すべて頻度不明である。］ （1）重大な副作用 1）間質性肺炎（1%未満）、肺線維症、肺水腫（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状、また、胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。なお、他のインターフェロン アルファ製剤において、間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため、併用を避けること。 2）抑うつ・うつ病（5～10%未満）、自殺企図、躁状態（1%未満）、攻撃的行動（頻度不明）：観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 3）貧血[注1)]［赤血球減少（250万/mm^{3}未満）（1～5%未満）、ヘモグロビン減少（8g/dL未満）（1%未満）、ヘモグロビン減少（8以上9.5g/dL未満）（10%以上）、ヘモグロビン減少（9.5以上11g/dL未満）（10%以上）］：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4）無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（2,000/mm^{3}未満）（10%以上）、顆粒球減少（1,000/mm^{3}未満）（61.9%）：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5）血小板減少（50,000/mm^{3}未満）（1～5%未満）：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6）再生不良性貧血、汎血球減少（頻度不明）：骨髄機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。 7）意識障害、失神（1～5%未満）、見当識障害、難聴（1%未満）、痙攣、せん妄、錯乱、幻覚、妄想、昏迷、統合失調症様症状、認知症様症状（特に高齢者）、興奮（頻度不明）：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投	の投与等の適切な処置を行うこと。また，咳嗽，呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。なお，類薬（インターフェロン アルファ製剤）と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告があるため，小柴胡湯との併用を避けること。 ②重篤なうつ状態（0.1%未満），自殺企図（0.1%未満），躁状態（0.1%未満），攻撃的行動（頻度不明） 観察を十分に行い，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意11）12）」の項参照） ③糖尿病（1型及び2型）（0.1～5%未満） 糖尿病が増悪又は発症することがあり，昏睡に至ることがあるので，定期的に検査（血糖値，尿糖等）を行うこと。 ④自己免疫現象によると思われる症状・徴候［甲状腺機能異常（0.1～5%未満），溶血性貧血（0.1%未満），1型糖尿病の増悪又は発症（0.1%未満）等］ ⑤ショック（0.1%未満） ⑥皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満） ⑦重篤な肝障害（0.1～5%未満） 黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査（AST（GOT），ALT（GPT）等）を行うこと。（「重要な基本的注意6）」の項参照） ⑧急性腎不全（0.1%未満） 患者の状態を十分に観察し，定期的に腎機能検査を行うこと。 ⑨溶血性尿毒症症候群（HUS）（頻度不明[注2)]） 溶血性尿毒症症候群（血小板減少，溶血性貧血，腎不全を主徴とする）があらわれることがあるので，定期的に腎機能検査及び血液学的検査（血小板，赤血球，末梢血液像等）を行うこと。 ⑩脳出血（頻度不明[注2)]），消化管出血（0.1%未満），球後出血（頻度不明[注2)]） ⑪脳梗塞（0.1%未満） ⑫心不全（頻度不明[注2)]），狭心症（頻度不明[注2)]），心筋梗塞（0.1%未満） ⑬敗血症（0.1%未満） 易感染性となり，敗血症があらわれることがあるので，患者の全身状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。 ⑭網膜症（0.1%未満） 網膜症があらわれることがあるので，網膜出血，軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し，定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。また，

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペグインターフェロン アルファ-2b</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td>与を中止し、適切な処置を行うこと。
8）自己免疫現象（頻度不明）：自己免疫現象によると思われる症状・徴候［甲状腺機能異常、肝炎、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、血管炎、フォークト・小柳・原田病、糖尿病（1型）の増悪又は発症等］があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
9）溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）：血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板数、赤血球数、末梢血液像等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
10）糖尿病（1型及び2型）（1%未満）：糖尿病が増悪又は発症することがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査（血糖値、尿糖等）を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
11）重篤な肝障害（1%未満）：定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
12）急性腎不全等の重篤な腎障害（頻度不明）：定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
13）ショック（頻度不明）：観察を十分に行い、不快感、口内異常、ぜん鳴、眩暈、便意、発汗、血圧下降等があらわれた場合には投与を直ちに中止すること。
14）心筋症、心不全、心筋梗塞、狭心症（頻度不明）：定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、これら疾患等の心筋障害があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
15）不整脈（1～5%未満）：心室性不整脈、高度房室ブロック、洞停止、高度徐脈、心房細動等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
16）消化管出血（下血、血便等）（1～5%未満）、消化性潰瘍、小腸潰瘍、虚血性大腸炎（1%未満）：観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
17）呼吸困難（10%以上）、喀痰増加（5～10%未満）：観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
18）脳出血（1%未満）：脳出血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投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td><td>視力低下，視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
⑮痙攣（頻度不明[注2)]）
痙攣（全身発作，部分発作）があらわれることがあり，また意識障害を伴うことがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。
⑯認知症様症状（特に高齢者）（頻度不明[注2)]）
⑰麻痺（0.1%未満）
（2）下記の重大な副作用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減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
①汎血球減少（0.1～5%未満），白血球減少（2,000/mm^{3}未満）（0.1～5%未満），顆粒球減少（1,000/mm^{3}未満）（5%以上），血小板減少（50,000/mm^{3}未満）（0.1～5%未満）
定期的に血液学的検査を行うこと。（「重要な基本的注意 6）」の項参照）
②ネフローゼ症候群（0.1%未満）
血清総蛋白減少，血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので，定期的に尿検査（蛋白尿）を行うこと。（「重要な基本的注意 6）」の項参照）
2）類薬での重大な副作用
類薬（インターフェロン アルファ製剤）で，自己免疫現象によると思われる肝炎，潰瘍性大腸炎の悪化，関節リウマチの悪化及び急性膵炎があらわれたとの報告がある。

3）その他の副作用
下記の副作用があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>不明[注2)]</th></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>発熱[注3)]，悪寒，全身倦怠感</td><td>かぜ症候群</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹，そう痒感，蕁麻疹</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球減少，血小板減少，顆粒球減少，白血球分画異常，貧血</td><td>好酸球増多，出血傾向</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上</td><td>Al-P 上昇，LDH 上昇，総</td><td>黄疸</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

一般的名称	ペグインターフェロン アルファ-2b	インターフェロン ベータ

19）脳梗塞（1%未満）：脳梗塞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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
20）敗血症（1%未満）：易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
21）網膜症（1～5%未満）：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
22）中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
23）横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注1) 貧血は主に溶血性貧血

（2）その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明注2)
全身症状	発熱（94.9%）、倦怠感（91.4%）、悪寒	インフルエンザ様症状	
精神・神経系	頭痛（86.5%）、不眠（58.5%）、めまい、易刺激性、耳鳴	異常感、気力低下、健忘、耳閉、不安、眠気、知覚過敏・減退、聴覚過敏、片頭痛、感情不安定、気分不快、感情鈍麻、神経過敏、構語障害、注意力障害	激越
血液	リンパ球数減少（94.4%）、白血球数減少（94.6%）、好中球数減少（87.4%）、ヘモグロビン減少（85.9%）、赤血球数減少	赤血球数増多、白血球数増多	
	昇，ALT（GPT）上昇	ビリルビン上昇，γ-GTP上昇		
腎臓	蛋白尿	BUN 上昇，クレアチニン上昇，血尿，膀胱炎	尿閉	
精神神経系	頭痛・頭重	抑うつ，痙攣，意識障害，傾眠，不安，不眠，焦燥，めまい，知覚異常，手足のしびれ，振戦	躁状態，興奮，健忘，失語，幻覚・妄想，無気力，歩行困難	構語障害
循環器		血圧上昇，不整脈，動悸，四肢冷感，潮紅	血圧低下，チアノーゼ	心筋症，心電図異常
呼吸器		咳嗽，上気道炎，呼吸困難	肺炎，嗄声	
消化器	食欲不振，悪心・嘔吐	下痢，腹痛，消化不良，便秘，腹部膨満感，口内・口唇炎，口渇，歯周炎，歯痛，味覚異常	胃潰瘍，胃炎	潰瘍性大腸炎
皮膚		湿疹，脱毛，発汗，ざ瘡	丘疹	乾癬悪化，白斑注4)
眼		眼底出血等の網膜の微小循環障害注5)，眼痛，視力異常，眼球充血，結膜下出血，眼の異和感		
注射部位		疼痛，発赤，熱感，腫脹	色素沈着	潰瘍注4)
その他	関節痛，血清アルブミン低下	耳鳴，筋肉痛，肩こり等の緊張亢進，腰痛，浮腫，胸部圧迫感，疼痛，咽頭炎，疲労，脱力感，単純疱疹，血清総蛋白減少，トリグリセライド上昇，血清コレステロール上昇，血中コレステロール低下，血糖上昇	難聴，易感染性，帯状疱疹，腹水，体重減少，嗅覚錯誤，蜂窩織炎，筋痙直，関節炎，月経異常，膿瘍，リンパ節症，血清カリウム上昇，血清アミラーゼ上昇	手指関節拘縮，ヘモグロビンA_{1C}上昇

発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。
注2) 自発報告においてのみ認められている副作用のため頻度不明。
注3) 発熱（発現頻度72.3%）に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

一般的名称	ペグインターフェロン アルファ-2b				インターフェロン ベータ
		（80.9%）、ヘマトクリット減少（79.0%）、網状赤血球数増多（67.9%）、血小板数減少（51.2%）、貧血、リンパ球数増多、好酸球数増多、好中球数増多、好塩基球数増多、単球数増多、網状赤血球数減少			注4) 皮膚悪性黒色腫への局所投与時に認められた副作用。 注5) 飛蚊視，視力低下感等を伴うことがあるので，このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 〈リバビリンとの併用の場合〉 副作用発生状況の概要 「C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」では，174例（点滴静注，静脈内投与を含む）中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは174例（100%）であり，主な副作用は，発熱171例（98.3%），全身倦怠感154例（88.5%），悪寒143例（82.2%），頭痛・頭重140例（80.5%），好中球減少138例（79.3%），白血球減少131例（75.3%），ヘモグロビン減少133例（76.4%），赤血球減少123例（70.7%），ヘマトクリット減少124例（71.3%），血小板減少108例（62.1%），血清アルブミン低下94例（54.0%）であった。（承認時及び製造販売後臨床試験終了時） 1）重大な副作用 （1）下記の重大な副作用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投与を中止し，適切な処置を行うこと。 ①貧血注6)［赤血球減少（250万/mm^{3}未満）（5%未満），ヘモグロビン減少（8g/dL未満）（5%未満），ヘモグロビン減少（8以上9.5g/dL 未満）（5%以上），ヘモグロビン減少（9.5以上11g/dL 未満）（5%以上）］ 定期的に血液学的検査を行うなど観察を十分に行い，異常の程度が著しい場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 ②自己免疫現象によると思われる症状・徴候［甲状腺機能異常（5%以上）等］ ③重篤な肝障害（5%未満） 著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査（AST（GOT），ALT（GPT）等）を行うこと。（「重要な基本的注意 6)」の項参照） ④脳梗塞（5%未満） ⑤重篤なうつ状態（頻度不明注7)），自殺企図（頻度不明），躁状態（頻度不明），攻撃的行動（頻度不明注7)） 観察を十分に行い，不眠，不安，焦燥，興奮，攻撃性，易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意 11）12)」の項参照） ⑥せん妄（頻度不明注7)），幻覚（頻度不明注7)） 観察を十分に行い，異常があらわれた場合には，投与継続の可否について検
	肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇	黄疸、脂肪肝、胆石症、胆嚢ポリープ、Al-P 上昇、AFP 増加、PIVKA II 上昇、Ⅳ型コラーゲン値上昇	ZTT 上昇	
	腎臓		血尿、排尿障害、蛋白尿、BUN・クレアチニン上昇、腎結石、膀胱炎、頻尿		
	循環器	胸痛、血圧上昇、潮紅、頻脈、浮腫（四肢・顔面）	末梢性虚血、血圧低下、蒼白	血管浮腫、房室ブロック	
	消化器	食欲不振（75.6%）、悪心・嘔吐、腹痛、胃不快感、下痢、口渇、口内・口唇炎、歯髄・歯周・歯肉炎、消化不良、腹部不快感、腹部膨満感、便秘、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	胃炎、腸炎、腸管機能異常、排便障害、痔核、鼓腸放屁、口腔内不快感、歯の異常、歯痛、齲歯、おくび、口内乾燥、舌炎、肛門周囲炎、嚥下障害、逆流性食道炎、消化管ポリープ、食道静脈瘤	膵炎注3)	
	皮膚	脱毛（61.9%）、発疹（50.7%）、そう痒、白癬、紅斑、湿疹、皮膚乾燥	皮膚潰瘍、皮膚炎、紫斑、接触性皮膚炎、蕁麻疹、過角化、爪の異常、多形紅斑、落屑、ざ瘡、汗疱	光線過敏症、皮膚刺激、毛質異常、水疱	
	神経・筋	関節痛（69.4%）、筋肉痛（64.7%）、感覚異常、筋痙直、背部・腰部痛	ニューロパシー、振戦、筋硬直、関節炎、頚部痛、腫脹、神経痛、肋骨痛、疼痛、四肢痛、無力症、四肢不快感、麻痺（四肢・顔面）、筋力低下、重感	CK（CPK）上昇	
	呼吸器	上気道炎、咳嗽、鼻出血、	肺炎、咽頭紅斑、咽頭腫脹、扁桃	肺浸潤、胸水	

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

一般的名称	ペグインターフェロン アルファ-2b				インターフェロン ベータ
		鼻漏	炎、気管支炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥、鼻閉、鼻道刺激感、嗄声、くしゃみ、あくび、血痰		討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 ⑦間質性肺炎（頻度不明[注7)]） 発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状，また，胸部 X 線異常があらわれた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また，咳嗽，呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。なお，類薬（インターフェロン アルファ製剤）と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告があるため，小柴胡湯との併用を避けること。 ⑧心不全（頻度不明[注7)]） 観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。 ⑨溶血性尿毒症症候群（HUS）（頻度不明[注7)]） 血小板減少，貧血，腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれることがあるので，定期的に血液検査（血小板数，赤血球数，末梢血液像等）及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 ⑩ネフローゼ症候群（頻度不明[注7)]） 血清総蛋白減少，血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので，定期的に尿検査（尿蛋白）を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 ⑪糖尿病（1型及び2型）（頻度不明[注7)]） 糖尿病が増悪又は発症することがあり，昏睡に至ることがあるので，定期的に検査（血糖値，尿糖等）を行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 ⑫敗血症（頻度不明[注7)]） 易感染性となり，敗血症があらわれることがあるので，患者の全身状態を十分に観察し，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 ⑬網膜症（頻度不明[注7)]） 網膜症があらわれることがあるので，網膜出血，軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し，定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。また，視力低下，視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。
	眼	網膜出血、網膜滲出物、角膜・結膜炎、霧視	網膜動脈・静脈閉塞、網膜裂孔、視野欠損、眼瞼炎、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、視覚異常、視力低下、硝子体浮遊物、麦粒腫、羞明、眼充血、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、眼痛	視力喪失、網膜白斑、黄斑浮腫、乳頭浮腫、視神経炎、流涙	
	投与部位	注射部位反応（紅斑、そう痒、発疹、疼痛）	注射部位反応（腫脹、炎症、硬結、出血、皮膚炎、熱感、色素沈着、潰瘍）	注射部位反応（壊死）	
	その他	甲状腺機能異常、CRP 上昇、感染症、味覚障害、体重減少、疲労、多汗、ヒアルロン酸増加、高トリグリセライド血症、高尿酸血症、電解質異常（カリウム、ナトリウム、クロール、カルシウム、リン等）	リンパ節炎、帯状疱疹、単純疱疹、血中コレステロール増加、高蛋白血症、低アルブミン血症、処置後局所反応、創傷治癒遅延、中耳炎、外耳炎、耳痛、嗅覚異常、月経異常、前立腺炎、冷汗、花粉症、低蛋白血症、血中コレステロール減少、不正出血、脱水、膿瘍、悪性リンパ腫[注4)]、食道癌[注4)]、ヘモグロビン A_{1C} 減少、脾腫、腟炎、高血糖	サルコイドーシス、自己抗体産生、性欲減退、鉄代謝障害、尿糖、勃起障害、痛風、腹水、膀胱癌[注5)]、大腸癌[注5)]	

注2) 頻度が明確となる調査によるものではない（海外報告等）。
注3) 腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注4) 国内臨床試験において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。
注5) インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）とリバビリンの併用において発現が認められているが、因果関係が明確なものではない。

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

一般的名称	ペグインターフェロン アルファ-2b	インターフェロン ベータ
		注6) 貧血は主に溶血性貧血 （2）下記の重大な副作用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減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。 ①白血球減少（2,000/mm^{3}未満）（5%以上），顆粒球減少（1,000/mm^{3}未満）（5%以上），血小板減少（50,000/mm^{3}未満）（5%未満） 定期的に血液学的検査を行うこと。（「重要な基本的注意 6)」の項参照） 2）その他の副作用 下記の副作用があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	不明注7)
全身症状	発熱注8)，悪寒，全身倦怠感，かぜ症候群	インフルエンザ様症状	
過敏症	発疹，そう痒感	蕁麻疹	
血液	白血球減少，血小板減少，顆粒球減少，白血球分画異常，赤血球減少，ヘモグロビン減少，ヘマトクリット減少，網状赤血球減少，網状赤血球増多，好酸球増多，好中球増多，血小板増多	出血傾向，白血球増多	
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇，総ビリルビン上昇，γ-GTP 上昇		
腎臓	蛋白尿，BUN 上昇，血尿	クレアチニン上昇，膀胱炎，頻尿，排尿障害	
精神神経系	頭痛・頭重，不眠，めまい，抑うつ，焦燥，手足のしびれ，不安	意識障害，傾眠，知覚異常，振戦，無気力，歩行困難，健忘，異常感，感情不安定，耳閉，注意力障害	妄想，怒り
循環器	血圧上昇，動悸，潮紅，四肢冷感	不整脈，血圧低下	
呼吸器	咳嗽，上気道炎，呼吸困難，鼻出血	肺炎，鼻漏，血痰，嗄声，鼻炎，気管支炎，鼻閉	
消化器	食欲不振，悪心・嘔吐，下痢，腹痛，消化不良，便秘，口内・	腹部膨満感，口渇，歯周・歯髄・歯肉炎，歯痛，胃炎，歯の異常，	膵炎

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペグインターフェロン アルファ-2b</th><th>インターフェロン ベータ</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>口唇炎，味覚異常</td><td>排便障害，腸炎，舌炎，痔核，おくび，鼓腸放屁，腸管機能異常</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>湿疹，脱毛</td><td>ざ瘡，発汗，皮膚乾燥，白癬，紅斑，紫斑，脂漏，爪の異常，過角化，皮膚潰瘍，毛質異常，落屑</td><td>丘疹</td></tr>
<tr><td>眼</td><td>眼底出血等の網膜の微小循環障害[注9)]</td><td>眼痛，視力異常，結膜下出血，眼球充血，結膜炎，眼の異和感，眼そう痒症，眼精疲労，硝子体浮遊物，羞明，視覚異常，視野欠損，麦粒腫</td><td></td></tr>
<tr><td>注射部位</td><td>発赤</td><td>疼痛，熱感，腫脹，色素沈着，そう痒，出血</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>関節痛，筋肉痛，肩こり等の緊張亢進，背部・腰部痛，浮腫，胸部圧迫感，疼痛，咽頭炎，体重減少，尿糖，血清アルブミン低下，血清総蛋白減少，血清コレステロール上昇，血中コレステロール低下，血中尿酸上昇，血清カルシウム低下，血清無機リン低下，CRP 上昇</td><td>疲労，脱力感，難聴，単純疱疹，帯状疱疹，蜂窩織炎，筋痙直，手指関節拘縮，耳鳴，冷汗，不正出血，神経痛，頚部痛，易感染性，花粉症，外耳炎，耳痛，中耳炎，前立腺炎，嗅覚異常，四肢不快感，サルコイドーシス，トリグリセライド上昇，血清アミラーゼ上昇，血糖上昇</td><td>CK（CPK）上昇，血清カリウム上昇，ヘモグロビン A_{1C} 上昇</td></tr>
</table>
発現頻度は承認時及び製造販売後臨床試験終了時までの調査結果に基づく。
注7) 自発報告においてのみ認められている副作用のため頻度不明。
注8) 発熱（発現頻度98.3%）に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。
注9) 飛蚊視，視力低下感等を伴うことがあるので，このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
</td></tr>
<tr><td></td><td>5. 高齢者への投与
高齢者では一般的に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、C 型慢性肝炎を対象とした国内臨床試験において、高齢者では、高度の臨床検査値異常等の発現頻度及び減量を要する頻度が高くなる傾向が認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。</td><td>5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</td><td>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

一般的名称	ペグインターフェロン アルファ-2b	インターフェロン ベータ
	［C 型慢性肝炎及び C 型代償性肝硬変］ 本剤はリバビリンと併用するため、以下の点に注意すること。 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［妊娠アカゲザルにインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の750、1,500、3,000万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）においても同様に流産の可能性が否定できないため。リバビリンにおいて、動物試験で催奇形性作用（ラット及びウサギ：1mg/kg/日）及び胚・胎児致死作用（ラット：10mg/kg/日）が認められている。］ （2）授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。［インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの動物試験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。］ ［悪性黒色腫］ （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠アカゲザルにインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の750、1,500、3,000万国際単位/kg/日を投与したところ、1,500万国際単位/kg/日以上で流産の有意な増加が認められており、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）においても同様に流産の可能性が否定できないため。］ （2）授乳中の婦人には、投与を避けること。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。［インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）の動物試験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。］	〈本剤単独の場合〉 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 〈リバビリンとの併用の場合〉 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人にはリバビリンを併用しないこと。［リバビリンの動物実験で催奇形性作用（ラット及びウサギ：1mg/kg/日）及び胚・胎児致死作用（ラット：10mg/kg/日）が認められている。］ （2）授乳中の婦人には，リバビリンとの併用を避けること。やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること。［リバビリンの動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。］
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験が少ない）。
	8. 適用上の注意 （1）投与経路：本剤は皮下注射にのみ使用すること。 （2）以下の手順に従い調製を行うこと。 1）調製方法：添付の日本薬局方「注射用水」0.7mL を泡立てないように添加し、澄明になるまで静かに円を描くように回して十分に溶解させ（振り混ぜないこと）、しばらく静置して消泡した後、必要量を抜き取ること。1バイアルあたり投与できる最大の液量は0.5mL である。 2）用時調製し、溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。また残液は廃棄するこ	8. 適用上の注意 1）静脈内投与時：静脈内投与する場合は，例えば，生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液1～20mL に溶解し投与する。 2）点滴静注時：点滴静注の場合は，例えば，生理食塩液100～250mL，又は5%ブドウ糖注射液100～500mL に溶解し投与する。 3）局所投与時：局所疼痛の強い場合には，局所麻酔剤に溶解し投与することが可能である。例えば0.5～1%プロカイン塩酸塩注射液1～3mL に溶解し投与する。ただし，リドカイン注射液等は配合不可である。 4）調製方法：用時調製し，溶解後は速やかに使用すること。

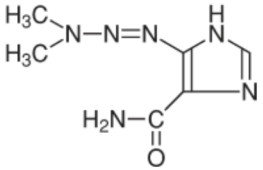
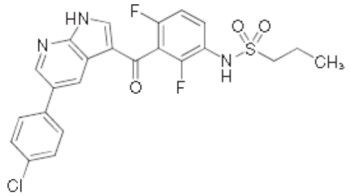
Confidential

表 1.7-2　同種同効品一覧（ペグインターフェロン アルファ-2b、インターフェロン ベータ）（続き）

一般的名称	ペグインターフェロン アルファ-2b	インターフェロン ベータ
	と。 3）凍結乾燥製剤と溶解液を混和した際、溶液が変色していたり、浮遊物がある場合には使用しないこと。 （3）投与時： 1）注射部位は上腕、大腿、腹部、臀部等の皮下とする。注射部位反応（紅斑、そう痒等）が報告されているので、同一部位への反復注射は行わないこと。 2）注射針を刺入したとき激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。	5）アンプルカット時：添付溶解液の容器はワンポイントカットアンプルである。カット時には異物混入を避けるため，カット部分をエタノール綿等で清拭してから，アンプル枝部のワンポイントマークの反対方向へ折ること。その際，カット部分で手指を傷つけないよう十分に注意すること。
	9. その他の注意 本剤に対する中和抗体が出現することがある。（海外臨床試験）	-
添付文書の作成年月日	2016年1月改訂（第14版）	2016年5月改訂（第22版）
備考	-	-

Confidential

表 1.7-3　同種同効品一覧（ダカルバジン、ベムラフェニブ）

一般的名称	ダカルバジン	ベムラフェニブ
販売名	ダカルバジン注用100	ゼルボラフ錠®240mg
会社名	協和発酵キリン株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	2006年1月18日（ダカルバジン注協和として1987年2月9日 ［輸入承認：1985年11月5日］）	2014年12月26日
再評価年月日 再審査年月日	- 再審査（悪性黒色腫）結果：1994年3月4日 再審査期間 悪性黒色腫　6年：1985年11月5日～1991年11月4日（終了）	- -
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・含量	注射剤（凍結乾燥製剤）、1瓶中ダカルバジンとして100mg 含有	フィルムコーティング錠、1錠中ベムラフェニブとして240mg 含有
効能・効果	悪性黒色腫、ホジキン病（ホジキンリンパ腫）、褐色細胞腫	*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
効能･効果に関連する使用上の注意	-	1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。 2. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。 3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

Confidential

表 1.7-3　同種同効品一覧（ダカルバジン、ベムラフェニブ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダカルバジン</th><th>ベムラフェニブ</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>1. 悪性黒色腫
通常成人では、ダカルバジンとして1日量100～200mg を5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する。
これを1コースとし繰り返し投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。
2. ホジキン病（ホジキンリンパ腫）
通常成人・小児ともに、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ダカルバジンとして1日1回375mg/m^2（体表面積）を静脈内投与し、13日間休薬する。
これを2回繰り返すことを1コースとし、繰り返し投与する。
なお、年齢・症状により適宜減量する。
3. 褐色細胞腫
通常成人では、シクロホスファミド水和物とビンクリスチン硫酸塩との併用において、ダカルバジンとして1日1回600mg/m^2（体表面積）を2日間連日静脈内投与し、少なくとも19日間休薬する。
これを1コースとし、繰り返し投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。</td><td>通常、成人にはベムラフェニブとして1回960mg を1日2回経口投与する。</td></tr>
<tr><td>用法･用量に関連する使用上の注意</td><td>1. 注射液の調製法：ダカルバジン100mg に、日局注射用水10mL を加えて溶解する。溶解後は遮光することが望ましい。
2. 点滴静注する場合は遮光すること。[「8.適用上の注意」の項2）の（3）、3）の（4）参照]
3. 副作用がみられた場合は、その副作用が消失するまで休薬すること。
4. 褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。</td><td>1. 副作用が発現した場合には、表1の規定を参考にして減量・休薬すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、減量・休薬することなく治療の継続を可能とする。
また、QT 間隔延長が発現した場合には、表2の規定を参考にして減量・休薬すること。
表1：減量・休薬の規定
<table>
<tr><th colspan="2">NCI-CTCAE 注2) による Grade 判定</th><th>治療期間中の処置</th></tr>
<tr><td colspan="2">Grade 1又は忍容可能な Grade 2</td><td>減量・休薬不要</td></tr>
<tr><td rowspan="3">忍容不能な Grade 2又は Grade 3</td><td>初回発現</td><td>休薬
Grade 1以下又はベースラインまで軽快後、1回720mg（1日2回）で投与を再開注3)</td></tr>
<tr><td>2回目発現</td><td>休薬
Grade 1以下又はベースラインまで軽快後、1回480mg（1日2回）で投与を再開注4)</td></tr>
<tr><td>3回目発現</td><td>投与中止</td></tr>
<tr><td>Grade 4</td><td>初回発現</td><td>原則投与中止
治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、休薬</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-3　同種同効品一覧（ダカルバジン、ベムラフェニブ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダカルバジン</th><th>ベムラフェニブ</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>Grade 1以下又はベースラインまで軽快後、1回480mg（1日2回）で投与を再開[注4)]</td></tr>
<tr><td></td><td>2回目発現</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
注2)　NCI-CTCAE v4.0により Grade を判定
注3)　休薬前に1回720mg に減量されていた場合には1回480mg とする。
注4)　休薬前に1回480mg に減量されていた場合には本剤の投与を中止する。

表2：QT 間隔延長に基づく減量・休薬の規定
<table>
<tr><th colspan="2">QT 間隔</th><th>治療期間中の処置</th></tr>
<tr><td colspan="2">QTc 値が500ms を超え、かつ、ベースライン値からの延長が60ms を超える場合</td><td>投与中止</td></tr>
<tr><td rowspan="3">QTc 値が500ms を超え、かつ、ベースライン値からの延長が60ms 以下の場合</td><td>初回発現</td><td>休薬
QTc 値が500ms 以下まで軽快後、1回720mg（1日2回）で投与を再開[注3)]</td></tr>
<tr><td>2回目発現</td><td>休薬
QTc 値が500ms 以下まで軽快後、1回480mg（1日2回）で投与を再開[注4)]</td></tr>
<tr><td>3回目発現</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
2. 食後に本剤を投与した場合、C_{max} 及び AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けることが望ましい（【薬物動態】の項参照）。
3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。</td><td>本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］</td><td>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
1）肝障害又は腎障害のある患者［障害が悪化するおそれがある。また、副作用が強</td><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（1）重度の肝機能障害のある患者［安全性は確立していない。］</td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-3　同種同効品一覧（ダカルバジン、ベムラフェニブ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダカルバジン</th><th>ベムラフェニブ</th></tr>
<tr><td></td><td>くあらわれるおそれがある。］
2）感染症を合併している患者［骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。］
3）水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］</td><td>（2）QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT 間隔延長が起こるおそれがある。］（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</td></tr>
<tr><td></td><td>2. 重要な基本的注意
1）骨髄機能抑制、肝・腎機能障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
2）感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
3）小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
4）小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
5）褐色細胞腫に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：ダカルバジン（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」等）を熟読すること。</td><td>2. 重要な基本的注意
（1）有棘細胞癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚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（「重大な副作用」の項参照）。
（2）皮膚以外の部位に扁平上皮癌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、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
（3）QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前には心電図検査及び電解質測定を行うこと。投与開始前に QTc のベースライン値が500ms を超える場合又は補正できない電解質異常が認められる場合には投与を避けること。本剤投与期間中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照）。
（4）肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害又は ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビンの上昇等があらわれることがあるので、患者の状態に応じて定期的に肝機能検査を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照）。
（5）光線過敏症があらわれることがあるので、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光や UV 光線の照射を避けるよう患者を指導すること。
（6）ブドウ膜炎等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。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。</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>他の抗悪性腫瘍剤
放射線照射</td><td>骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。</td><td>副作用が相互に増強される。</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
本剤は CYP3A4を誘導し、CYP1A2、CYP2C9及び P-糖蛋白（P-gp）を阻害することが示されている。（【薬物動態】の項参照）
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A4の基質となる薬剤
ミダゾラム、
アトルバスタチン、シン</td><td>CYP3A4の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が低下す</td><td>CYP3A4の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が誘導され血漿中濃</td></tr></table></td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-3　同種同効品一覧（ダカルバジン、ベムラフェニブ）（続き）

一般的名称	ダカルバジン	ベムラフェニブ		
		バスタチン　等	る可能性がある。	度が低下する可能性がある。
		CYP1A2の基質となる薬剤 カフェイン、 テオフィリン　等	CYP1A2の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	CYP1A2の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が上昇する可能性がある。
		CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン　等	CYP2C9の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	CYP2C9の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が上昇する可能性がある。
		P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン　等	P-gp の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	P-gp の基質となる薬剤と併用する場合、本剤の P-gp 阻害作用により併用薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
		QT 間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤 イミプラミン、 ピモジド　等 抗不整脈薬 キニジン、 プロカインアミド、ジソピラミド、 ソタロール　等	QT 間隔延長作用を増強する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。
		放射線照射	放射線照射の併用又は本剤投与前後の放射線照射により放射線皮膚障害、放射線性肺臓炎等の放射線照射リコール反応、放射線増感作用があらわれることがある。	放射線毒性を増強させる可能性がある。
	4. 副作用 承認時及び使用成績調査において、940例中、副作用の発現例は740例（発現率78.7%）	4. 副作用 ＜国内臨床試験成績＞		

Confidential

表 1.7-3　同種同効品一覧（ダカルバジン、ベムラフェニブ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダカルバジン</th><th>ベムラフェニブ</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>であった。主な副作用は嘔気312件（33.2%）、嘔吐290件（30.9%）、血管痛77件（8.2%）、肝機能障害57件（6.1%）、食欲不振48件（5.1%）等であった。
（再審査終了時）
1）重大な副作用
（1）アナフィラキシーショック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投与を中止し適切な処置を行うこと。
（2）汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
（3）肝静脈血栓症及び肝細胞壊死を伴う重篤な肝障害が報告されているので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用
下記のような副作用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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT），ALT（GPT）上昇</td><td>Al-P, LDH, 総ビリルビン上昇、血清総蛋白減少</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>BUN 上昇、蛋白尿</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>嘔吐、嘔気、食欲不振</td><td>下痢、胃痛</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>ふらつき、口腔内しびれ感</td><td>顔面感覚異常</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>脱毛、紅斑性発疹、蕁麻疹</td><td>光線過敏症</td></tr>
<tr><td>注射部位</td><td>血管痛</td><td>静脈炎</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>高血圧、低血圧</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、潮紅、頭痛、発熱</td><td>筋肉痛、インフルエンザ様症状</td></tr>
</table>
</td>
<td>国内第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）における安全性評価対象例11例において、11例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、関節痛10例（90.9%）、発疹（湿疹、丘疹等）10例（90.9%）、筋骨格痛7例（63.6%）、脱毛症7例（63.6%）、疲労6例（54.5%）等であった（承認時）。
＜海外臨床試験成績＞
海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026試験）における安全性評価対象例337例において、329例（97.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹（湿疹、丘疹等）178例（52.8%）、関節痛162例（48.1%）、光線過敏症157例（46.6%）、脱毛症153例（45.4%）、疲労146例（43.3%）等であった（承認時）。

（1）重大な副作用[注5)]
1）有棘細胞癌：皮膚有棘細胞癌（18.7%）、ケラトアカントーマ（10.6%）、ボーエン病（0.6%）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、適切な処置を行うこと。
2）悪性腫瘍（二次発癌）：扁平上皮癌（皮膚以外）（頻度不明[注6)]）、原発性悪性黒色腫（1.1%）等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、適切な処置を行うこと。
3）アナフィラキシー（頻度不明[注6)]）、過敏症（0.9%）：アナフィラキシーを含む重篤な過敏症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。
4）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.3%）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis；TEN）（頻度不明[注6)]）、多形紅斑（0.3%）、紅皮症（剥脱性皮膚炎等）（0.9%）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の重篤な皮膚障害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。
5）薬剤性過敏症症候群（頻度不明[注6)]）：初期症状として発疹、発熱が認められ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわ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。本剤の投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
6）QT 間隔延長（2.0%）：QT 間隔延長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、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7）肝不全（頻度不明[注6)]）、肝機能障害（2.0%）、黄疸（頻度不明[注6)]）：肝不全、肝機</td>
</tr>
</table>

Confidential

表 1.7-3　同種同効品一覧（ダカルバジン、ベムラフェニブ）（続き）

一般的名称	ダカルバジン	ベムラフェニブ

能障害、黄疸等の肝障害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、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注5) 海外臨床試験（NO25026試験：2012年2月1日データカットオフ）及び国内臨床試験（JO28178試験）で認められた発現頻度を示した。

注6) 上記試験以外で認められた事象については頻度不明とした。

（2）その他の副作用注5)

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明注6)	1～5%未満	1%未満
皮膚	発疹（湿疹、丘疹等）（54.0%）、光線過敏症（46.0%）、脱毛症（46.0%）、過角化（25.9%）、瘙痒症（21.8%）、皮膚乾燥、紅斑、日光性角化症、脂漏性角化症、手足症候群、毛孔性角化症、皮膚病変、毛包炎	ざ瘡様皮膚炎、皮膚剥脱、ざ瘡、メラノサイト性母斑、稗粒腫、皮膚嚢腫、全身性皮疹、結節性紅斑、掌蹠角皮症、色素沈着障害、皮膚炎、皮膚肥厚、毛質異常、蕁麻疹、日光皮膚炎、毛髪成長異常、アレルギー性皮膚炎、寝汗、多汗症、皮膚腫瘤、皮膚変色	せつ、顔面腫脹、休止期脱毛、苔癬様角化症、熱傷、皮膚刺激、皮膚毒性、皮膚疼痛、脂肪織炎
耳		回転性めまい	
眼	網膜静脈閉塞（頻度不明注6)）	ブドウ膜炎、眼充血、流涙増加、眼乾燥、結膜炎、羞明、眼刺激、霧視	眼痛
筋・骨格	関節痛（49.4%）、筋骨格痛、四肢痛	筋骨格硬直、関節炎、関節腫脹、背部痛、筋力低下、筋痙縮	関節滲出液、頚部痛、変形性関節症、腱痛
血液・凝固		貧血、リンパ球減少、血小板減少、好中球減少	好酸球増加症、白血球減少

Confidential

表 1.7-3　同種同効品一覧（ダカルバジン、ベムラフェニブ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダカルバジン</th><th colspan="4">ベムラフェニブ</th></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td rowspan="3"></td><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難、咽頭喉頭痛、上気道感染（鼻咽頭炎、副鼻腔炎、上気道感染等）</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心（26.1%）、下痢（21.3%）、嘔吐、腹痛</td><td>口内炎、逆流性食道炎、口唇炎、便秘、口内乾燥、消化不良、腹部膨満</td><td>鼓腸、口唇腫脹、腹部不快感、嚥下障害、膵炎</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>血中ビリルビン増加、Al-P 上昇、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇</td><td>γ-GTP 増加</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="7"></td><td>心・血管系</td><td>ほてり</td><td>リンパ浮腫</td><td>血管炎、動悸</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、味覚異常、末梢神経障害、顔面神経麻痺（頻度不明[注6)]）</td><td>不眠症、浮動性めまい、知覚過敏、嗜眠</td><td>傾眠、振戦</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>血中クレアチニン増加</td><td>急性腎不全</td></tr>
<tr><td>生殖器</td><td></td><td>乳頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>食欲減退</td><td>低カリウム血症、脱水</td><td>高コレステロール血症</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>疲労（43.7%）、皮膚乳頭腫（21.6%）、浮腫（全身性浮腫、末梢性浮腫）、発熱、体重減少</td><td>疼痛、乾燥症、棘細胞腫、悪寒、乳頭腫、アクロコルドン、インフルエンザ様疾患、カンジダ症、胸痛、全身健康状態低下、眼瞼乳頭腫、小結節</td><td>ヘルペスウイルス感染、腫瘤、転倒、乳頭腫ウイルス感染、膿瘍</td></tr>
<tr><td></td><td>5. 高齢者への投与
高齢者では特に骨髄機能抑制があらわれやすく遷延化するおそれがあるので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。また、肝機能障害の発現にも留意すること。</td><td colspan="4">5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［動物実験（ラット、ウサギ）の腹腔内投与で内臓奇形、化骨不全等の催奇形性が報告されている。］
2）授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］</td><td colspan="4">6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児への影響は</td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-3　同種同効品一覧（ダカルバジン、ベムラフェニブ）（続き）

一般的名称	ダカルバジン	ベムラフェニブ
		認められていないが、最大投与量における AUC は臨床曝露量の約1.2倍（ラット）及び約0.5倍（ウサギ）であった。］ （2）授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。［ヒトの乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］
	7. 小児等への投与 1）悪性黒色腫：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 2）ホジキン病（ホジキンリンパ腫）：低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない （使用経験がない）。［「2.重要な基本的注意」の項3）4）参照］ 3）褐色細胞腫：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］
	8. 適用上の注意 1）投与経路 皮下、筋肉内投与はしないこと。 2）投与時 （1）静脈内投与により静脈炎、血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。 （2）静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。 （3）本剤の血管痛を防止する目的で点滴静注する場合には、点滴経路全般を遮光して投与すること。（遮光すると血管痛が軽減されたという報告がある。） 3）調製時 （1）本剤はヘパリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステル等の他剤と混合すると結晶析出あるいは外観変化を生じることがあるので、混合同時投与を避けること。 （2）本剤の水溶液は、アルカリの添加により主薬が析出するおそれがある。 （3）溶解後速やかに使用すること。 （4）溶解後、更に希釈する場合には日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液を用いる。なお、希釈後も遮光し速やかに使用すること。	8. 適用上の注意 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］
	9. その他の注意 1）長期投与した患者に急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。また、マウス、ラットに腹腔内投与した実験及びラットに経口投与した実験で腫瘍が発生したとの報告がある。 2）外国において本剤を含む多剤併用療法により、性腺への影響（無精子症、無月経	9. その他の注意 （1）イヌ39週間毒性試験において、忍容性低下のため早期（投与10日目）に終了した900mg/kg/日の1例に限局的な骨髄壊死が報告されており、この時の AUC は臨床曝露量の約0.5倍であった。 （2）海外市販後の自発報告において、RAS 遺伝子変異を有する慢性骨髄単球性白血

Confidential

表 1.7-3　同種同効品一覧（ダカルバジン、ベムラフェニブ）（続き）

一般的名称	ダカルバジン	ベムラフェニブ
	等）が認められたとの報告がある。 3）マウスのリンホーマ細胞を用いた試験で変異原性が認められている。 4）外国において化学療法、放射線療法による治療を受けたホジキン病（ホジキンリンパ腫）患者の長期生存例に、固形癌が発生したとの報告がある。	病の進行が報告されている。 （3）本剤とイピリムマブを併用投与した海外第Ⅰ相臨床試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった[2)]。
添付文書の作成年月日	2015年3月改訂（規制区分の記載整備、他）〈第10版〉	2015年10月改訂（第4版）
備考	-	-

Confidential

CTD 第 1 部

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

2016年8月作成（第1版）

生物由来製品

貯法：　遮光、2～8℃保存、凍結を避けること
使用期間：20 mg バイアル：15箇月、100 mg バイアル：24箇月
使用期限：外箱に表示

—抗悪性腫瘍剤—
ヒト化抗ヒト PD-1モノクローナル抗体

キイトルーダ®点滴静注20mg
キイトルーダ®点滴静注100mg

KEYTRUDA® Injection
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤
Pembrolizumab（Genetical Recombination）

日本標準商品分類番号
874291

	点滴静注20mg	点滴静注100mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生		

MSD

【警　　告】

(1) 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
(2) 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「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「副作用」の項参照〕

【禁　　忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	キイトルーダ® 点滴静注20 mg	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）注1)	
含量/容量注2) （1バイアル中）	20 mg/0.8 mL	100 mg/4 mL
添加物	L-ヒスチジン（0.24 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（1.36 mg）、精製白糖（56 mg）、ポリソルベート80（0.16 mg）	L-ヒスチジン（1.2 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（6.8 mg）、精製白糖（280 mg）、ポリソルベート80（0.8 mg）
剤形	注射剤（バイアル）	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比	約0.9（生理食塩液対比）	
性状	無色～微黄色で澄明～乳白色の液	

注1)　本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。
注2)　本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は23.35 mg／0.934 mL 及び106.25 mg／4.25 mL である。

【効能・効果】

根治切除不能な悪性黒色腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

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2 mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
(2) 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。〔「警告」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。なお、4週間を超えてGrade 1以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を4週間として再開する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上、又は再発性の Grade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	AST（GOT）若しくは ALT（GPT）が基準値上限の3～5倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合	左記の基準以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後も左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	・AST（GOT）若しくはALT（GPT）が基準値上限の5倍以上、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍以上に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST（GOT）又はALT（GPT）が治療開始時に Grade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復し

Confidential

		ない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合、又は再発性の Grade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	・Grade 4の副作用 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10 mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・本剤の最終投与後12週間以内に、副作用がGrade 1以下まで回復しない場合	本剤を中止する。

Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。〕

(2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。（「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕

(2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕

(3) 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕

(4) 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があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕

(5) 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、定期的に眼の異常の有無を確認すること。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。〔「副作用」の項参照〕

(6) Infusion reactionがあらわれることがある。Infusion reactionが認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕

3. 副作用

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

1) 国内臨床試験

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）で、本剤2 mg/kg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。（承認時）

2) 海外臨床試験

海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）で、本剤2 mg/kg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10 mg/kg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2 mg/kg の3週間間隔投与で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10 mg/kg の3週間間隔投与で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。

海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）で、本剤10 mg/kg を2週間間隔で投与された安全性解析対象例278例中221例（79.5%）、及び本剤10 mg/kg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例277例中202例（72.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10 mg/kg の2週間間隔投与で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、発疹41例（14.7%）、そう痒症40例（14.4%）、無力症32例（11.5%）、及び悪心28例（10.1%）、本剤10 mg/kg の3週間間隔投与で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患

間質性肺疾患（1.2%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

2) 大腸炎、重度の下痢

大腸炎（2.0%）、重度の下痢（1.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%）、多形紅斑（0.1%）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。

4) 類天疱瘡

類天疱瘡（0.1%）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談し、本

Confidential

剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

5) **神経障害**
末梢性ニューロパチー（0.3%）、ギラン・バレー症候群（0.1%）等の神経障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

6) **肝機能障害、肝炎**
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（7.1%）、肝炎（1.2%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

7) **甲状腺機能障害**
甲状腺機能低下症（7.7%）、甲状腺機能亢進症（3.6%）、甲状腺炎（0.5%）等の甲状腺機能障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

8) **下垂体機能障害**
下垂体炎（0.5%）、下垂体機能低下症（0.3%）等の下垂体機能障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

9) **副腎機能障害**
副腎機能不全（0.3%）等の副腎機能障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

10) **1型糖尿病**
1型糖尿病（0.1%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

11) **腎障害**
腎不全（0.3%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

12) **膵炎**
膵炎（0.3%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

13) **筋炎、横紋筋融解症**
筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（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、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。

14) **重症筋無力症**
重症筋無力症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

15) **脳炎、髄膜炎**
脳炎（0.1%）、髄膜炎（0.1%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

16) Infusion reaction
Infusion reaction（1.9%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害		貧血	血小板減少症
耳及び迷路障害			回転性めまい
眼障害			ぶどう膜炎、眼乾燥、霧視、結膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎
胃腸障害	下痢	悪心、嘔吐、口内乾燥、腹痛、便秘、上腹部痛	腹部膨満
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、悪寒、末梢性浮腫、倦怠感、インフルエンザ様疾患	粘膜の炎症
臨床検査		ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、Al-P 増加、体重減少、血中ビリルビン増加	血中クレアチニン増加、LDH 増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、リンパ球数減少、好中球数減少
代謝及び栄養障害		食欲減退、低カルシウム血症	脱水、高血糖、高トリグリセリド血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮	筋骨格硬直、関節炎、関節硬直、筋骨格痛
精神・神経系障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい	記憶障害、錯感覚、不眠症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	口腔咽頭痛、喘鳴
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	尋常性白斑、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、紅斑、皮膚色素減少、湿疹、脱毛症、そう痒性皮疹	寝汗、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、毛髪変色、多汗症、丘疹、光線過敏性反応、皮膚病変、蕁麻疹
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧

頻度は、国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）、海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）及び海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）で本剤2 mg/kg を3週間間隔又は10 mg/kg を2週間若しくは3週間間隔で投与した患者で発現した副作用の併合解析結果に基づく。その他の試験及び海外製造販売後で報告された事象は頻度不明とした。

Confidential

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1抗体又は抗 PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の婦人に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報はない。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。

8. 適用上の注意

(1) 調製前

- 凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。
- バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。
- 投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。

(2) 調製時

- 必要量（20 mg バイアルの場合は0.8 mL 以内、100 mg バイアルの場合は4 mL 以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10 mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。
- 希釈液は凍結させないこと。
- 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で合計24時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

(3) 投与時

- 本剤は、インラインフィルター（0.2～5 μm）を使用して、30分間かけて静脈内投与する。本剤の急速静注は行わないこと。〔「用法・用量」の項参照〕
- 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

9. その他の注意

海外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度

(1) 単回投与

国内第 I 相試験（KEYNOTE-011試験）で、日本人の進行性固形がん患者に本剤2又は10 mg/kg を単回静脈内持続投与したときの、血清中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間（2及び10 mg/kg）で概して同様であった。

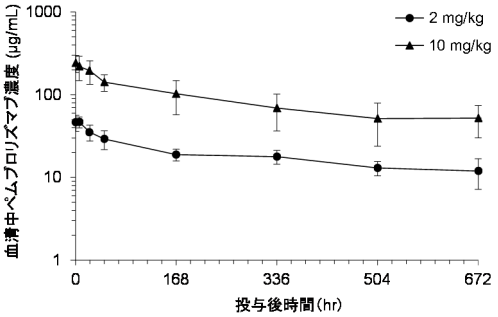


図 1　血清中濃度推移（平均±標準偏差）

表 1　本剤 2 又は 10 mg/kg を単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量

	Cmax (μg/mL)	Tmax† (day)	$AUC_{0\text{-}28\ day}$ (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	Vz (mL/kg)
本剤 2 mg/kg (3例)	47.4 (18.6)	0.223 (0.00208-0.233)	507 (20.0)	18.4 (56.1) ‡	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
本剤 10 mg/kg (7例)	250 (23.2)	0.00903 (0.000694-0.232)	2219 (32.4)	18.1 (68.4) ‡	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

幾何平均（幾何 CV［%］）
†：　中央値（範囲）
‡：　T_{last} を超える $t_{1/2}$ を有する患者 1 例を平均値に含む

(2) 反復投与

国内第 I 相試験（KEYNOTE-041試験）で、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者に本剤2 mg/kg を3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、初回（サイクル1）及び投与後21週（サイクル8）の血清中濃度推移を図2に、サイクル1及びサイクル8の薬物動態パラメータを表2に示す。サイクル8における、本剤のトラフ濃度及び $AUC_{0\text{-}21\ day}$ の幾何平均は、それぞれ24.5 μg/mL 及び797 μg·day/mL であった。本剤のトラフ濃度はサイクル8（21週）までにおおむね定常状態に到達した。

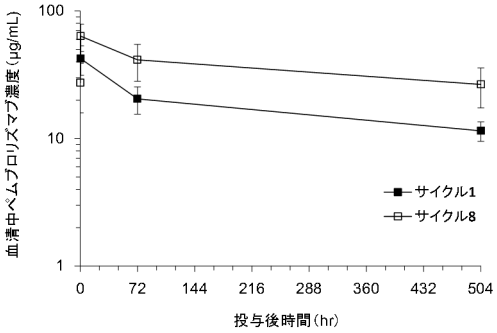


図 2　サイクル 1 及びサイクル 8 の血清中濃度推移（平均±標準偏差）

表 2　本剤 2 mg/kg を 3 週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量

	Cmax (μg/mL)	Ctrough (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21\ day}$ (μg·day /mL)	CL (mL/day/kg)
サイクル 1 (42例)	40.9 (28.1)	11.3†‡ (19.0)	393† (18.2)	NA
サイクル 8 (28例)	61.8 (24.5)	24.5§‖ (48.8)	797§ (32.4)	2.51§ (32.4)

幾何平均（幾何 CV［%］）
†：　41例
‡：　サイクル2投与前の血清中濃度
§：　25例
‖：　サイクル9投与前の血清中濃度
NA：該当なし

Confidential

【臨床成績】

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

1. 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）

化学療法歴のない又はイピリムマブを含まない2レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者42例（有効性解析対象37例）を対象に、本剤2 mg/kg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行を認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、24（95%信頼区間：12～41）%であった。

2.海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）[1)]

イピリムマブによる治療歴のある根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤2 mg/kg 3週間間隔投与及び10 mg/kg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン＋パクリタキセル）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行を認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本薬の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFS を有意に延長した（表3、図3及び図4）。

表 3　KEYNOTE-002 試験の有効性成績

		本剤2 mg/kg Q3W（180例）	本剤10 mg/kg Q3W（181例）	化学療法（179例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	13.4（11.0, 16.4）	14.7（11.3, 19.5）	11.0（8.9, 13.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.86（0.67, 1.10） 0.1173	0.74（0.57, 0.96） 0.0106	–
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	2.9（2.8, 3.8）	2.9（2.8, 4.7）	2.7（2.5, 2.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.57（0.45, 0.73） <0.0001	0.50（0.39, 0.64） <0.0001	–

†：　RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：　層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：　層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

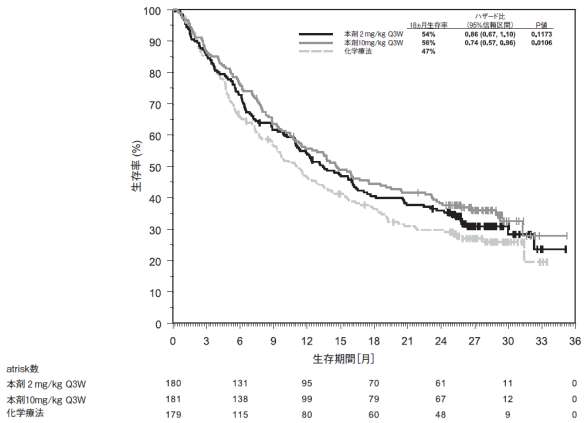


図 3　OS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-002 試験）

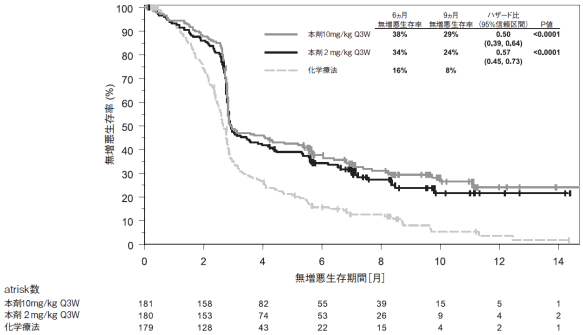


図 4　PFS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-002 試験）

3. 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）[2)]

イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない1レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤10 mg/kg 3週間間隔投与及び10 mg/kg 2週間間隔投与の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行を認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はイピリムマブと比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表4、図5及び図6）。

表 4　KEYNOTE-006 試験の有効性成績

		本剤10 mg/kg Q3W（277例）	本剤10 mg/kg Q2W（279例）	イピリムマブ（278例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）	NE（13, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.69（0.52, 0.90） 0.00358	0.63（0.47, 0.83） 0.00052	–
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	4.1（2.9, 6.9）	5.5（3.4, 6.9）	2.8（2.8, 2.9）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0.58（0.47, 0.72） <0.00001	0.58（0.46, 0.72） <0.00001	–

†：　RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：　層別 Cox 比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：　層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、NE：Not Estimated

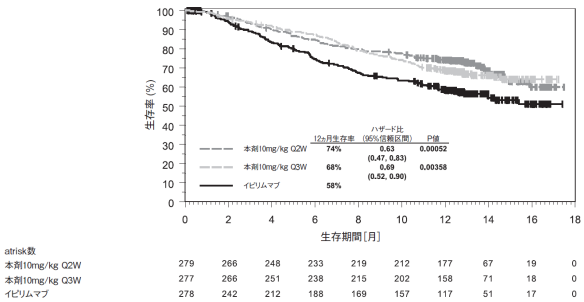


図 5　OS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-006 試験）

Confidential

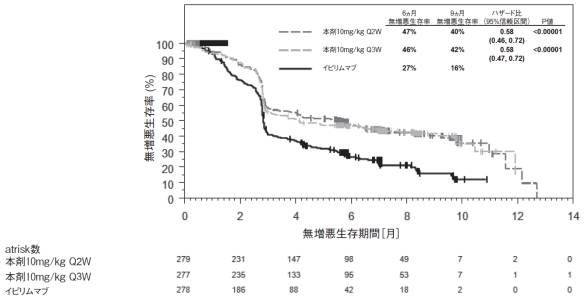


図 6　PFS の Kaplan-Meier 曲線
（KEYNOTE-006 試験）

【薬効薬理】

1. 作用機序

本薬はヒト PD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンド（PD-L1及び PD-L2）との結合を阻害することにより、腫瘍特異的な細胞傷害性 T 細胞を活性化させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

2. 薬力学

本剤2 mg/kg を3週間間隔、又は10 mg/kg を2週間間隔若しくは3週間間隔で投与された進行性悪性黒色腫患者の末梢血において、いずれの用法・用量でも本剤の投与後に T 細胞の総数は増加することなく、活性化（HLA-DR+）CD4+及び CD8+T 細胞の割合が増加した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
Pembrolizumab（Genetical Recombination）
分子量：約149,000
本　質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト PD-1抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H 鎖228番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される447個のアミノ酸残基からなる H 鎖2本及び218個のアミノ酸残基からなる L 鎖2本で構成される糖タンパク質である。

【包　　装】

キイトルーダ®点滴静注20 mg　0.8 mL　：1バイアル
キイトルーダ®点滴静注100 mg　4 mL　：1バイアル

【主要文献】

1) Ribas A. et al.: Lancet Oncol., 16: 908, 2015
2) Robert C. et al.: N Engl J Med., 372(26): 2521, 2015

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD 株式会社　MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元
ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

販売提携
大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

Confidential

目次

頁
1.8　添付文書（案）.....2
1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠.....2
1.8.2.1　効能・効果（案）.....2
1.8.2.2　効能・効果（案）の設定根拠.....2
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠.....3
1.8.3.1　用法・用量（案）.....3
1.8.3.2　用法・用量（案）の設定根拠.....3
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....6
1.8.4.1　警告.....6
1.8.4.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）.....6
1.8.4.3　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）.....6
1.8.4.4　重要な基本的注意.....7
1.8.4.5　副作用.....8
1.8.4.6　高齢者への投与.....12
1.8.4.7　妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....12
1.8.4.8　小児等への投与.....13
1.8.4.9　過量投与.....13
1.8.4.10　適用上の注意.....13
1.8.4.11　その他の注意.....14

Confidential

1.8　添付文書（案）

1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果（案）

切除不能又は転移性の悪性黒色腫

1.8.2.2　効能・効果（案）の設定根拠

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）の効能・効果は、全身療法が未治療及び既治療の進行性悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験成績に基づき評価した。これらの試験では、対象患者は適格性基準において局所治療が適応とならない局所進行（切除不能な病期Ⅲ）又は転移性（病期Ⅳ）の悪性黒色腫と規定した。以下に各試験における有効性及び安全性の主な試験成績を示す。

<u>海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験、以下006試験）</u>

イピリムマブ未治療の進行性悪性黒色腫患者（834例）を対象として、MK-3475とイピリムマブを比較した006試験では、進行・再発に対して全身療法が未治療の患者が全体の65.8%であり、既治療患者は34.2%であった。006試験では、中間解析において主要評価項目である全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）において、MK-3475はイピリムマブと比較して、統計的に有意な延長がいずれも認められた［2回目の中間解析での OS：10 mg/kg Q2W 群（HR：0.63、95%CI：0.47～0.83、P=0.00052）、10 mg/kg Q3W 群：（HR：0.69、95%CI：0.52～0.90、P=0.00358）、1回目の中間解析での PFS：10 mg/kg Q2W 群（HR：0.58、95%CI：0.46～0.72、P<0.00001）、10 mg/kg Q3W 群：（HR：0.58、95%CI：0.47～0.72、P<0.00001）］。前治療歴の有無にかかわらず、MK-3475はイピリムマブと比較して OS 及び PFS の延長を示した。また、MK-3475の安全性プロファイルはイピリムマブに比べて Grade 3-5の副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、良好であった。

<u>海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験、以下002試験）</u>

イピリムマブ抵抗性の進行性悪性黒色腫患者（540例）を対象として、MK-3475と化学療法を比較した002試験では、主要評価項目の PFS において、MK-3475は化学療法と比較し、統計的に有意な延長を示した［2 mg/kg Q3W 群（HR：0.57、95%CI：0.45～0.73、P<0.0001）、10 mg/kg Q3W 群：（HR：0.50、95%CI：0.39～0.64、P<0.0001）］。OS については、PFS 解析時に事前に規定したイベント数に達していなかった。また、MK-3475の安全性プロファイルは化学療法よりも良好であった。

<u>海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）</u>

001試験の拡大コホート（パート B1、B2、B3 及び D）では、進行性悪性黒色腫患者（655例）を対象に、主要評価項目を奏効率（ORR）として有効性が検討された。パート B1（イピリムマブ

Confidential

未治療又は既治療の悪性黒色腫患者、135例）では、組み入れられた患者のうち、進行・再発に対して全身療法が未治療の患者が全体の30.4%であり、既治療患者は69.6%であった。パート B1では、ORR は2 mg/kg Q3W で40.9%、10 mg/kg Q3W で30.4%、及び10 mg/kg Q2W で43.9%であった。パート B2（イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者、173例）では、ORR は2 mg/kg Q3W で24.7%、10 mg/kg Q3W で25.0%であり、同程度であった。パート B3（イピリムマブ未治療、既治療又は抵抗性の悪性黒色腫患者、244例）では、進行・再発に対して全身療法が未治療の患者が全体の27.9%であり、既治療患者は72.1%であった。パート B3では、ORR は10 mg/kg Q3W で27.3%、10 mg/kg Q2W で33.3%であり、MK-3475の両群間に統計的な有意差は認められなかった。パート D（イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者、103例）では、進行・再発に対して全身療法が未治療の患者が全体の50.5%であり、既治療患者は49.5%であった。パート D では、ORR は2 mg/kg Q3W で33.3%、10 mg/kg Q3W で34.6%であり、MK-3475の両群間に統計的な有意差は認められなかった。また、MK-3475の安全性プロファイルは許容可能であった。

国内後期第 I 相試験（KEYNOTE-041試験、以下041試験）

進行性悪性黒色腫患者（42例）を対象とした041試験では、組み入れられた患者のうち、進行・再発に対して全身療法が未治療の患者が全体の59.5%であり、既治療患者は40.5%であった。主要評価対象集団である皮膚悪性黒色腫患者に対して2 mg/kg Q3W を投与した際の ORR は24.1%（7/29例、95% CI : 10.3～43.5）であり、95%信頼区間の下限が ORR の閾値10%を上回っていた。また、探索的に評価した粘膜悪性黒色腫患者に対しても、8例中2例（25.0%、95%CI : 3.2～65.1）に奏効が認められており、粘膜悪性黒色腫も含めた日本人の悪性黒色腫患者全体での ORR は、24.3%（9/37例、95%CI : 11.8～41.2）であった。患者数は限られているものの、日本人の悪性黒色腫患者に対して有効性が確認された。041試験で報告された日本人患者の安全性プロファイルは海外臨床試験成績と比較して大きな差異は認められなかった。

以上の臨床試験成績より、全身療法が未治療及び既治療の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者に対して、MK-3475の有効性及び安全性を確認したことから、今回申請する効能・効果を「切除不能又は転移性の悪性黒色腫」と設定した。

なお、審査の過程において効果・効果は「根治切除不能な悪性黒色腫」の記載となった。

1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　用法・用量（案）

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2mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

1.8.3.2　用法・用量（案）の設定根拠

非臨床試験、臨床薬理試験及び臨床試験成績に基づく臨床推奨用法・用量の設定根拠を以下に

Confidential

示す。

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）の薬理作用は、腫瘍細胞に対する直接的なものではなく、正常 T 細胞上の PD-1受容体に直接結合することで発揮される。したがって、MK-3475の用法・用量は、正常 T 細胞上の PD-1受容体を飽和させる曝露量によって決定される。臨床試験で用いる最小用量の設定根拠として、2種類の薬物動態－薬力学的（PK-PD）評価を行った。1つは臨床でのバイオマーカー（末梢血単核細胞からの IL-2産生）に基づく PK-PD 解析であり、もう1つは抗 PD-1抗体の非臨床試験での効果に基づく臨床的有効性のトランスレーショナル PK-PD 予測である。両アプローチは、手法、データ及び仮定が異なっていたが、いずれの方法においても、1～2 mg/kg Q3W が治療効果を十分もたらす可能性が高いと考えられた。したがって、MK-3475の用量範囲の下限として2 mg/kg 3週間間隔投与（Q3W）を設定し、臨床試験で評価した。

進行性悪性黒色腫に対するすべての臨床試験において、イピリムマブ未治療患者791例及びイピリムマブ既治療患者620例で PK を評価し、曝露量と有効性の関係を評価した。さらに、海外試験の統合データを用い、イピリムマブ前治療歴の有無で層別し、曝露量と有効性の関係について解析した。解析の結果、いずれの患者集団においても、臨床試験で評価した用量では、曝露量と有効性（腫瘍縮小効果）の間に臨床的に意味のある関係が認められず、広範囲の曝露量に対して推定される効果に明確な傾向が認められないことが確認された。すなわち、評価した2 mg/kg Q3W から10 mg/kg Q2W までの臨床用量で、曝露量と有効性の間に関連性はみられず、既に最大臨床効果付近に達していると考えられた。

進行性悪性黒色腫に対する MK-3475の臨床推奨用法・用量は、001試験、002試験及び006試験の計1,567例の悪性黒色腫患者において、MK-3475を2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W、又は10 mg/kg Q2W の用法・用量で投与した結果に基づき決定した。2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W を比較した001試験パート B2及び D、並びに002試験では、2群間で MK-3475の安全性及び有効性に臨床的に意味のある差は認められなかった。また、10 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W を比較した001試験パート B3、及び006試験でも、2群間で MK-3475の有効性及び安全性に臨床的に意味のある差は認められなかった。以下に有効性の重要な結果を示す。

<u>2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の比較</u>

- イピリムマブ未治療患者を対象とした001試験パート D（103例）で、主要評価項目である奏効率（ORR）は、2 mg/kg Q3W 群で33.3 %、10 mg/kg Q3W 群で34.6%であり、同程度であった（P=0.8913）。有効性の副次的評価項目である PFS 及び OS についても2用量間の有効性は同程度であった。
- イピリムマブ抵抗性患者を対象とした002試験（MK-3475群：361例）で、主要評価項目である PFS の Kaplan-Meier 曲線は重なり合っており、2用量間のハザード比は0.91（P=0.4390）、6ヵ月時点の PFS 率は2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群でそれぞれ34.3%及び37.7%と同程度であった。
- イピリムマブ抵抗性患者を対象とした001試験パート B2（173例）で、主要評価項目である ORR は2用量群ともに約25%と同じであった。

Confidential

- 002試験及び001試験パート B2の併合解析（534例）で、重要な有効性評価項目である OS、PFS 及び ORR を比較したところ、用量に5倍の差があるにもかかわらず、2用量間に臨床的に意味のある差はなかった。

<u>10 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W の比較</u>

- イピリムマブ既治療患者及びイピリムマブ未治療患者を対象とした001試験パート B3（244例）で、主要評価項目である ORR は、10 mg/kg Q3W 群が27.3%、10 mg/kg Q2W 群が33.3%で同程度であった（P=0.3041）。
- イピリムマブ未治療患者を対象とした006試験（MK-3475群：556例）で、主要評価項目である OS 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線は重なり合っていた。2群間の OS のハザード比は0.91（P=0.51319）、12ヵ月時点の OS 率は、10 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q2W 群でそれぞれ68.4%及び74.1%と同程度であった。2群間の PFS のハザード比は0.97（P=0.75869）、6ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ46.4%及び47.3%と同程度であった。

上述の5つの無作為化試験の結果から、対象患集団にかかわらず、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W の3つの用法・用量の有効性は同程度であると考えられた。特に、イピリムマブ未治療患者を対象とした001試験パート D（2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の比較）及び006試験（10 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W の比較）において、用量間で曝露量に8.6倍の差（用量では7.5倍の差）があるにもかかわらず、すべての重要な有効性評価項目にて同程度の効果が認められた。

進行性悪性黒色腫患者を対象とした各試験から得られた計1,567例の安全性データベースの併合解析の結果、MK-3475の用量群間で安全性について明らかな差異は認められなかった。さらに、曝露量と安全性の解析で、曝露量と有害事象の発現割合との関係に明らかな関連性はみられなかった。

以上のとおり、これまでに得られたデータから、3つの異なる用法・用量間で有効性及び安全性に差異がないことが示されているが、臨床現場においては最大効果をもたらす最小用量（2 mg/kg Q3W）を用いることが推奨される。

また、日本人患者と非日本人患者の間で有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性（ADA の産生）に大きな差異は認められておらず、日本人患者においても2 mg/kg Q3W が適切な用法・用量であることが裏付けられている。

以上の試験成績から、今回申請する用法・用量は「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2mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。」と設定した。

Confidential

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1　警告

（1）本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
（2）間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。〔「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「副作用」の項参照〕

（設定根拠）
（1）本剤の使用に際して治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があることから、本剤についての十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師が使用すべきであること。また、本剤での治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用の発現の可能性を含め、本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得る必要があることから注意を喚起した。
（2）本剤の海外臨床試験において死亡例を含む重篤な間質性肺疾患が認められていることから、特に注意を喚起すべき事象として記載した。

1.8.4.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

（1）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
（2）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

（設定根拠）
（1）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから、禁忌とした。
（2）本剤の臨床試験における妊婦への使用経験はなく安全性は確立していないため禁忌とした。

1.8.4.3　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（1）自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。〕
（2）間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。（「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）〕

（設定根拠）
（1）国内及び海外臨床試験において免疫関連の副作用が認められている。一般的に自己免疫疾患の合併症及び既往歴を有する患者では十分注意する必要があることから、慎重投与とした。
（2）国内及び海外臨床試験において重篤な間質性肺疾患が認められており、本剤の投与に際して

Confidential

は間質性肺疾患の合併症及び既往歴に十分注意する必要があることから、慎重投与とした。

1.8.4.4　重要な基本的注意

（1）本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕

（2）間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕

（3）甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕

（4）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があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕

（5）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、定期的に眼の異常の有無を確認すること。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。〔「副作用」の項参照〕

（6）Infusion reaction があらわれることがある。Infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕

（設定根拠）

（1）本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の可能性を念頭に置いて適切な鑑別診断を行い、副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。本剤は半減期が長く、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行う必要があることから設定した。

（2）本剤の投与後に重篤な間質性肺疾患が発現することがある。間質性肺疾患は致死的な転帰に至る場合があり、本剤の投与に際しては間質性肺疾患の初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認や胸部 X 線検査の実施等により、観察を十分に行う必要があることから設定した。

（3）本剤の投与後に甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害が発現することがある。これらの事象は重大な転帰に至る場合がある。本剤の投与に際しては定期的に甲状腺機能検査

Confidential

（TSH、遊離 T3、遊離 T4等の測定）を行い、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も念頭に置きながら、観察を十分に行う必要があることから設定した。
（4）本剤の投与後に 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が発現することがある。定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。
（5）本剤の投与後にぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害が発現することがある。定期的に眼の異常の有無を確認し、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必要があることから設定した。
（6）本剤の投与後に重度の Infusion reaction が発現することがある。Infusion reaction は重大な転帰に至る場合があり、本剤の投与に際しては Infusion reaction の徴候及び症状の確認等、観察を十分に行う必要があることから設定した。

1.8.4.5　副作用

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉
国内臨床試験
国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）で、本剤2mg/kg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。（承認時）

海外臨床試験
海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）で、本剤2 mg/kg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10 mg/kg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2 mg/kg の3週間間隔投与で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10 mg/kg の3週間間隔投与で疲労 52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。
海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）で、本剤10 mg/kg を2週間間隔で投与された安全性解析対象例278例中221例（79.5%）、及び本剤10 mg/kg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例277例中202例（72.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10 mg/kg の2週間間隔投与で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、発疹41例（14.7%）、そう痒症40例（14.4%）、無力症32例（11.5%）及び悪心28例（10.1%）、本剤10 mg/kg の3週間間隔投与で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）であった。（承認時）

（設定根拠）
悪性黒色腫患者を対象に実施した国内臨床試験（041試験）及び海外臨床試験（002試験、006試験）で10%以上に発現した副作用（臨床検査値異常を含む）を記載した。

Confidential

（1）重大な副作用

1）間質性肺疾患

間質性肺疾患（1.2%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

2）大腸炎、重度の下痢

大腸炎（2.0%）、重度の下痢（1.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

3）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%）、多形紅斑（0.1%）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。

4）類天疱瘡

類天疱瘡（0.1%）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談し、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

5）神経障害

末梢性ニューロパチー（0.3%）、ギラン・バレー症候群（0.1%）等の神経障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

6）肝機能障害、肝炎

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（7.1%）、肝炎（1.2%）、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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

7）甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（7.7%）、甲状腺機能亢進症（3.6%）、甲状腺炎（0.5%）等の甲状腺機能障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

8）下垂体機能障害

下垂体炎（0.5%）、下垂体機能低下症（0.3%）等の下垂体機能障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

9）副腎機能障害

副腎機能不全（0.3%）等の副腎機能障害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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使

Confidential

用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

10）1型糖尿病

1型糖尿病（0.1%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

11）腎障害

腎不全（0.3%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

12）膵炎

膵炎（0.3%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

13）筋炎、横紋筋融解症

筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（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、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。

14）重症筋無力症

重症筋無力症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

15）脳炎、髄膜炎

脳炎（0.1%）、髄膜炎（0.1%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

16）Infusion reaction

Infusion reaction（1.9%）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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

（2）その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害		貧血	血小板減少症
耳及び迷路障害			回転性めまい
眼障害			ぶどう膜炎、眼乾燥、

Confidential

			霧視、結膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎
胃腸障害	下痢	悪心、嘔吐、口内乾燥、腹痛、便秘、上腹部痛	腹部膨満
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、悪寒、末梢性浮腫、倦怠感、インフルエンザ様疾患	粘膜の炎症
臨床検査		ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、Al-P 増加、体重減少、血中ビリルビン増加	血中クレアチニン増加、LDH 増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、リンパ球数減少、好中球数減少
代謝及び栄養障害		食欲減退、低カルシウム血症	脱水、高血糖、高トリグリセリド血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮	筋骨格硬直、関節炎、関節硬直、筋骨格痛
精神・神経系障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい	記憶障害、錯感覚、不眠症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	口腔咽頭痛、喘鳴
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	尋常性白斑、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、紅斑、皮膚色素減少、湿疹、脱毛症、そう痒性皮疹	寝汗、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、毛髪変色、多汗症、丘疹、光線過敏性反応、皮膚病変、蕁麻疹
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧

頻度は、国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）、海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）及び海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）で本剤2 mg/kg を3週間間隔又は10 mg/kg を2週間若しくは3週間間隔で投与した患者で発現した副作用の併合解析結果に基づく。その他の試験及び海外製造販売後で報告された事象は頻度不明とした。

Confidential

（設定根拠）

重大な副作用の項では、特に注意を要すると考えられる本剤に特徴的な間質性肺疾患、大腸炎をはじめとする免疫関連の副作用について、発現状況、徴候及び症状の確認に関する注意、副作用発現時の処置方法について国内臨床試験（041試験）、海外臨床試験（002試験、006試験）及び海外製造販売後の結果に基づき記載した。

その他の副作用の項では、国内臨床試験（041試験）及び海外臨床試験（002試験、006試験）で発現した0.5%以上の副作用の内容を記載した。虹彩炎、虹彩毛様体炎の発現頻度は、いずれも0.1%であったものの、注意喚起が必要な事象として、1%未満の区分に記載した。

1.8.4.6　高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

（設定根拠）

高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられることから、設定した。

1.8.4.7　妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある婦人には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1抗体又は抗 PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の婦人に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。〕 （2）授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕

（設定根拠）

（1）本剤の作用機序である PD-L1経路の阻害から明らかにリスクが予想されるため[2.7.4.5.5項]、生殖発生毒性試験は実施していない。また、本剤の臨床試験における妊婦に対する使用経験がなく安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこととした。

妊娠する可能性のある婦人に対する使用については、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間の避妊についての注意喚起を記載した。

（2）本剤のヒト母乳中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが報告されており[2.7.4.5.5項]、本剤も同様に移行する可能性が考えられる。また、本剤の臨床試験における授乳婦に対する使用経験がなく安全性は確立していないことから、本剤投与中の授乳に関する注意を記載した。

Confidential

1.8.4.8　小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

（設定根拠）

本剤の臨床試験における低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がなく安全性及び有効性は確立していないことから記載した。

1.8.4.9　過量投与

本剤の過量投与に関する情報はない。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。

（設定根拠）

本剤の過量投与に関する情報はない。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察したうえ、必要な対症療法を実施する必要があることから設定した。

1.8.4.10　適用上の注意

（1）調製前 ･凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。 ･バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。 ･投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。 （2）調製時 ･必要量（20mg バイアルの場合は0.8mL 以内、100mg バイアルの場合は4 mL 以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。 ･希釈液は凍結させないこと。 ･本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で合計24時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。 （3）投与時 ･本剤は、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用して、30分間かけて静脈内投与する。本剤の急速静注は行わないこと。〔「用法・用量」の項参照〕 ･同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

（設定根拠）

Confidential

本剤は高分子の抗体製剤であることから、調製前、調製時及び投与時における取扱い上の注意を臨床試験における注意喚起内容に基づき設定した。

本剤は高分子の抗体製剤であることから､激しい振盪による微粒子生成の可能性に関する注意、調製前後の製剤及び希釈液の保管環境に関する注意及び調製前の確認に関する注意を、臨床試験における注意喚起内容に基づき設定した。

1.8.4.11　その他の注意

海外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

（設定根拠）

本剤に対する抗体の産生による安全性及び有効性への影響は認められていないが、海外臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が2例に報告されたことから設定した。

一般的にモノクローナル抗体を含むタンパク製剤は免疫原性を有する可能性があるが、ヒト化抗体ではその可能性が低減する[資料5.4: 8]。臨床薬理を検討した国内及び海外の5試験では本剤の投与前及び投与後の血清検体中の抗 MK-3475抗体（ADA）を測定し、総合的に免疫原性を評価した。本剤を投与した患者のうち、ADA の検体が確認された1586例中、本剤の初回投与以降に陽性となった患者は2例であった。申請用法・用量である2mg/kg、Q3W で投与した患者では、本剤の投与により陽性となった患者は認められなかった。また、日本人患者では、本剤投与の有無にかかわらず、いずれの患者でも陽性は認められなかった。

Confidential

CTD 第 1 部

1.9　一般的名称に係る文書

MSD 株式会社

目次

頁
1.9　一般的名称に係る文書 2
1.9.1　一般的名称（JAN） 2
1.9.2　国際一般名（INN） 2
1.9.3　構造式等 2

Confidential

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　一般的名称（JAN）

一般的名称（JAN）は、平成27年5月18日付薬食審査発0518第5号により通知された。

JAN：（日本名）　ペムブロリズマブ　（遺伝子組換え）
（英　名）　Pembrolizumab (Genetical Recombination)

1.9.2　国際一般名（INN）

国際一般名（INN）は、pembrolizumab として Recommended INN : List 72（WHO Drug Information, Vol. 28, No. 3, 2014）に収載された。

1.9.3　構造式等

1.　化学名（本質）

（日本名）　ペムブロリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト PD-1 抗体の相補性決定部, 並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり，H 鎖228 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている．ペムブロリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ペムブロリズマブは，447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である．

（英　名）　Pembrolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementaritydetermining regions derived from mouse anti-human PD-1 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4, whose amino acid residue at position 228 in the H-chain is substituted by Pro. Pembrolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells.
Pembrolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 218 amino acid residues each.

2.　分子式、分子量

$C_{6504}H_{10004}N_{1716}O_{2036}S_{46}$: 146,286.29　（タンパク質部分，4本鎖）
H鎖　$C_{2201}H_{3376}N_{578}O_{681}S_{18}$: 49,406.99
L鎖　$C_{1051}H_{1630}N_{280}O_{337}S_{5}$: 23,740.19

Confidential

3.　化学構造式

（アミノ酸配列及びジスルフィド結合）

L 鎖

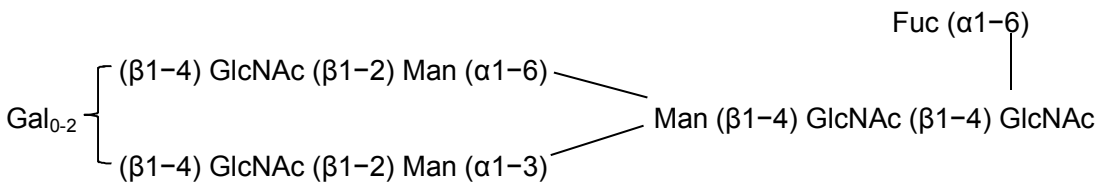
```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL
LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC
```

H 鎖

```
QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYYMYWVRQA PGQGLEWMGG
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD
YRFDMGFDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N297：糖鎖結合；H 鎖 K447：部分的プロセシング
L 鎖 C218–H 鎖 C134，H 鎖 C226–H 鎖 C226，H 鎖 C229–H 鎖 C229：ジスルフィド結合

（主な糖鎖の推定構造）



Confidential

CTD 第 1 部

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

Confidential

表一覧

頁
表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

Confidential

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ペムブロリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト PD-1抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG4のフレームワーク部及び定常部からなり，H 鎖228番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている．ペムブロリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ペムブロリズマブは，447個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4鎖）2本及び218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である．</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>アミノ酸配列及び主な糖鎖の推定構造は別紙に示した。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>根治切除不能な悪性黒色腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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2mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
製剤：キイトルーダ点滴静注20mg（1バイアル0.8mL 中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）を20mg 含有）
キイトルーダ点滴静注100mg（1バイアル4mL 中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）を100mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>性</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td>概略の致死量
(mg/kg)</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>静注</td><td>♂、♀</td><td>6, 40, 200</td><td>>200</td></tr>
</table>
亜急性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路
投与期間
投与頻度</td><td>性</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td>無毒性量
(mg/kg)</td><td>主な
所見</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>静注、1ヵ月、週1回</td><td>♂、♀</td><td>6, 40, 200</td><td>≧200</td><td>なし</td></tr>
</table>
慢性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路
投与期間
投与頻度</td><td>性</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td>無毒性量
(mg/kg)</td><td>主な
所見</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>静注、6ヵ月、2週に1回</td><td>♂、♀</td><td>6, 40, 200</td><td>≧200</td><td>なし</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国内後期第 I 相試験で本剤2mg/kg を3週間間隔で投与した安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。</td></tr>
<tr><td></td><td>海外臨床試験で、本剤2mg/kg を3週間間隔若しくは10mg/kg を2週間又は3週間間隔で投与した安全性解析対象例1,567例中1,221例（77.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労448例（28.6%）、そう痒症320例（20.4%）、発疹249例（15.9%）、下痢236例（15.1%）、関節痛190例（12.1%）及び悪心180例（11.5%）であった。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>MSD 株式会社 製剤：輸入、製造</td></tr>
</table>

Confidential

別紙

（アミノ酸配列及びジスルフィド結合）

L 鎖

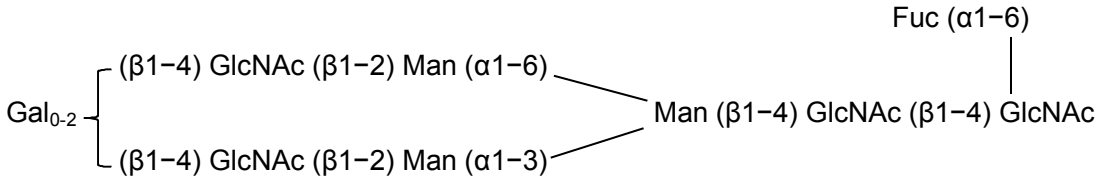
```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QQKPGQAPRL
LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC
```

H 鎖

```
QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYYMYWVRQA PGQGLEWMGG
INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD
YRFDMGFDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK
```

H 鎖　Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N297：糖鎖結合；H 鎖 K447：部分的プロセシング
L 鎖　C218–H 鎖 C134，H 鎖 C226–H 鎖 C226，H 鎖 C229–H 鎖 C229：ジスルフィド結合

（主な糖鎖の推定構造）



Confidential

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
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
申請者：	MSD 株式会社
効能・効果：	根治切除不能な悪性黒色腫
用法・用量：	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 2mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→　使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、■動物由来細胞・組織、■動物由来成分（血液、その他） 原材料名：CHO 細胞及びウシ胎児血清
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、 □製剤添加物、■その他（MCB の凍結保存用溶液に使用）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 3 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	CHO 細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	製造用細胞株は，げっ歯類の細胞株として十分な特性解析がなされている CHO [redacted] に由来する．この細胞株は，バイオ医薬品製造用の宿主としてよく用いられており，優れた安全性を示す記録が得られている．
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	別紙 1 参照
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 3 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	ウシ胎児血清（ウシ、血液）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、 ■その他（MCB の凍結保存用溶液に使用）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	MCB の保存に使用するウシ胎児血清（FBS）は，2006 年当時，米国の健康なウシの血液に由来したものである．米国は当時の生物由来原料基準では反芻動物由来原料の原産国としては認められていなかったが，当該 FBS は「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け事務連絡）の基準を満たすことが確認されている．したがって，平成 21 年 3 月 27 日付け事務連絡「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」に基づく情報提供は必要としない．
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	供給業者によって無菌性，エンドトキシン，マイコプラズマ及びウイルスの試験が実施され，すべての試験で規格に適合することを確認している．
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 3 参照

別紙1

マスター・セル・バンク（MCB），ワーキング・セル・バンク（WCB）及び医薬品製造のために *in vitro* 細胞齢の上限にまで培養された細胞（CAL）に対しては，非ウイルス性及びウイルス性の感染性物質に関する一連の試験を実施し，すべての試験で非ウイルス性及びウイルス性の感染性物質による汚染がないことを確認している．細胞基材に対して実施した試験一覧を表1に示す．

表 1 細胞基材に対して実施した試験一覧

	MCB	WCB	CAL
非ウイルス性感染性物質の試験			
無菌試験（直接法）	Negative	Negative	Negative
マイコプラズマ試験（培養法）	Negative	Negative	Negative
マイコプラズマ試験（DNA 染色法）	Negative	Negative	Negative
ウイルス性感染性物質の試験			
レトロウイルス試験（電子顕微鏡観察）	Positive†	-	Positive‡
レトロウイルス試験（逆転写酵素活性）	Negative	-	-
レトロウイルス試験（感染性試験）§	Negative	-	Negative
In vitro ウイルス試験（MRC-5細胞）	Negative	Negative	Negative
In vitro ウイルス試験（Vero 細胞）	Negative	Negative	Negative
In vitro ウイルス試験（CHO 細胞）	Negative	Negative	Negative
In vivo ウイルス試験（発育鶏卵）	Negative	-	Negative
In vivo ウイルス試験（モルモット）	Negative	-	Negative
In vivo ウイルス試験（成熟マウス）	Negative	-	Negative
In vivo ウイルス試験（新生児マウス）	Negative	-	Negative
マウス抗体産生（MAP）試験	Negative	-	-
ハムスター抗体産生（HAP）試験	Negative	-	-
In vitro ウシウイルス試験	Negative	-	-
In vitro ブタウイルス試験	Negative	-	-
マウス微小ウイルス試験	Negative	Negative	-
ウシポリオーマウイルス試験	Negative	-	-
カシェ渓谷ウイルス試験	Negative	-	-
ブタサーコウイルス試験	-	Negative	-

"-" indicates "not tested"

†: Retrovirus-like particles observed in the sample were intracytoplasmic A-type particles, often seen associated with centrioles. 6% of the cells expressed A-type particles. As these are CHO cells, the result is considered to be typical and expected.

‡: Retrovirus-like particles observed in the sample were intracytoplasmic A-type particles, often seen associated with centrioles. 0.5% of the cells expressed A-type particles. 1.0% of the cells expressed C-type particles. As these are CHO cells, the result is considered to be typical and expected.

§: This test can also be described as "Co-Cultivation with *Mus Dunni* Cells"

Confidential

別紙2

原薬の製造方法の流れ図を図 1 に示す．ウイルス不活化／除去工程には下線を付す．

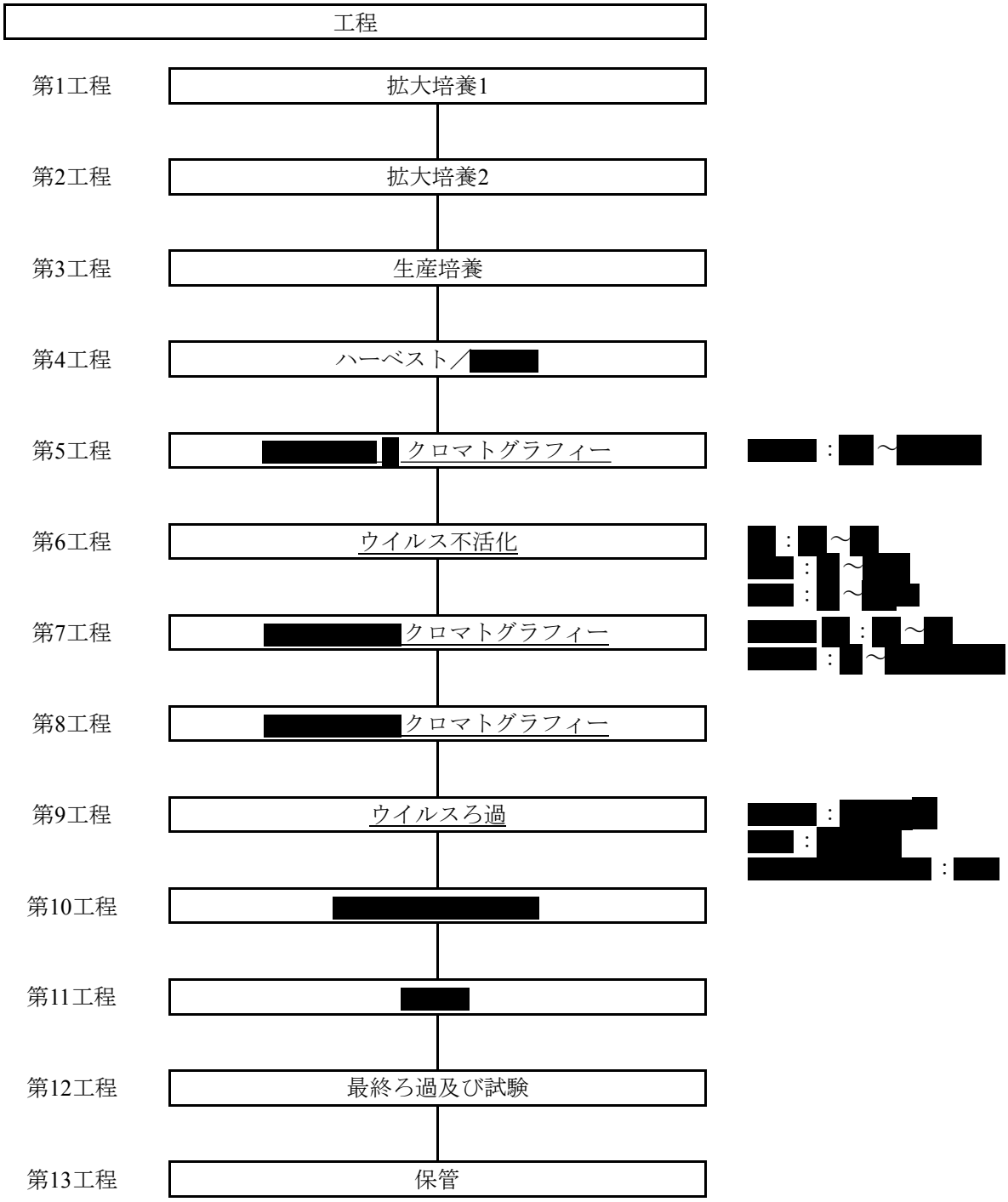


図 1原薬の製造工程の流れ図

Confidential

別紙3

[redacted] クロマトグラフィー，[redacted] 処理によるウイルス不活化，[redacted]クロマトグラフィー，[redacted]クロマトグラフィー及びウイルスろ過の工程について，ウイルスクリアランスを評価した．各工程の処理前の溶液にモデルウイルスを添加し，実生産の製造工程を代表するスケールダウンした実験室条件下で評価を行った．

使用したモデルウイルスは，異種指向性マウス白血病ウイルス（X-MuLV），マウス微小ウイルス（MMV），仮性狂犬病ウイルス（PrV）及びレオウイルス3型（Reo-3）であった．これらのウイルスの特徴を表1に示す．

表 1 モデルウイルスの特徴

Virus	Genome	Envelope	Family	Size (nm)	Resistance to Physico-Chemical Reagents
X-MuLV	ssRNA	Yes	Retroviridae	80-130	Low
MMV	ssDNA	No	Parvoviridae	18-22	High
PrV	dsDNA	Yes	Herpesviridae	150-200	Low
Reo-3	dsRNA	No	Reoviridae	60-80	High

全体的な安全係数を計算するため，①[redacted]場合，②[redacted]場合，及び③[redacted]クロマトグラフィー工程[redacted]場合のそれぞれについて，各工程のウイルスクリアランス（LRV，$\log_{10}$減少値）を評価し，各工程で得られた最低 LRV を累積 LRV の計算に使用した．

表2に示すとおり，精製工程における個々の対数減少値を合計した総 LRV は，異種指向性マウス白血病ウイルス（X-MuLV）で> 22.2，マウス微小ウイルス（MMV）で10.0，レオウイルス3型（Reo-3）で> 13.9，仮性狂犬病ウイルス（PrV）で> 25.0であった．

表 2 製造工程におけるウイルスクリアランスの評価

Step	Log Reduction Value (LRV)			
	X-MuLV	MMV	Reo-3	PrV
[redacted] Chromatography	[redacted]	[redacted]*	[redacted]	[redacted]
Viral Inactivation	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] Chromatography	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] Chromatography	[redacted]	[redacted]†	[redacted]	[redacted]
Viral Filtration	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Limiting case cumulative assessment	>22.2	10.0	>13.9	>25.0

*: [redacted]

†: [redacted] chromatography [redacted]

Confidential

CTD 第 1 部

1.12　添付資料一覧

MSD 株式会社

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧表

3　第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

3.2.S　Drug Substance

3.2.S.1　General Information

3.2.S.1.1　Nomenclature

3.2.S.1.2　Structure

3.2.S.1.3　General Properties

3.2.S.2　Manufacture

3.2.S.2.1　Manufacturer - [redacted]

3.2.S.2.2　Description of Manufacturing Process/Process Controls - [redacted]

3.2.S.2.3　Control of Materials - [redacted]

3.2.S.2.3.1　Control of Materials - [redacted]; Attachment 1 Sequence of MK-3475

3.2.S.2.3.2　Control of Materials - [redacted]; Attachment 2 TMEM-002890 Sequencing of expression vector [redacted] for MK 3475

3.2.S.2.3.3　Control of Materials - [redacted]; Attachment 3 Viral safety and identity testing reports of MK-3475 MCB

3.2.S.2.3.4　Control of Materials - [redacted]; Attachment 4 TRPT-002351 Preparation and testing of a MK-3475 Chinese Hamster Ovary Working Cell Bank

3.2.S.2.3.5　Control of Materials - [redacted]; Attachment 5 Final MK3475 WCB 2 TR

3.2.S.2.3.6　Control of Materials - [redacted]; Attachment 6 Adventitious Agent Testing of End of Production Cells (EPC) for Clinical Campaign of MK-3475 Batch [redacted] at [redacted]

3.2.S.2.3.7　Control of Materials - [redacted]; Attachment 7 Adventitious Agent Testing of End of Production Cells (EPC) for Clinical Campaign of MK-3475 Batch [redacted] at [redacted]

3.2.S.2.4　Controls of Critical Steps/Intermediates

3.2.S.2.5　Process Validation and/or Evaluation - [redacted]

3.2.S.2.5.1　Process Validation and/or Evaluation - [redacted]; Attachment 1 Analytical Procedures and Validation of Residual Host-cell Protein

3.2.S.2.5.2　Process Validation and/or Evaluation - [redacted]; Attachment 2 Analytical Procedures and Validation of Residual [redacted]

3.2.S.2.5.3　Process Validation and/or Evaluation - [redacted]; Attachment 3 Analytical Procedures and Validation of Residual Host-cell DNA

3.2.S.2.5.4　Process Validation and/or Evaluation - [redacted]; Attachment 4 MK3 Viral Refiltration Protocol

Confidential

3.2.S.2.5.5 Process Validation and/or Evaluation - [redacted]; Attachment 5 MK3 BDS Refiltration Protocol
3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development
3.2.S.2.6.1 Manufacturing Process Development Overview - [redacted]
3.2.S.2.6.2 Manufacturing Process Development (Comparability) - [redacted]
3.2.S.2.6.3 Manufacturing Process Development - Analytical Comparability
3.2.S.2.6.4 Manufacturing Process Development - Process Undestanding Studies - [redacted]
3.2.S.2.6.5 Manufacturing Process Development - Upstream [redacted]
3.2.S.2.6.6 Manufacturing Process Development - Downstream [redacted]
3.2.S.2.6.7 Manufacturing Process Development - Upstream and Downstream [redacted]
3.2.S.3 Characterization
3.2.S.3.1 Elucidation of Structure/Other Characteristics - [redacted]
3.2.S.3.2 Impurities
3.2.S.4 Control of Drug Substance
3.2.S.4.1 Specification - [redacted]
3.2.S.4.2 Analytical Procedures
3.2.S.4.2.1 Analytical Procedures; In-Process Test - Introduction
3.2.S.4.2.2 Analytical Procedures; In-Process Microbial Quality and Viral Safety
3.2.S.4.2.3 Analytical Procedures; In-Process Titer and Concentration
3.2.S.4.2.4 Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Introduction
3.2.S.4.2.5 Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Description
3.2.S.4.2.6 Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Identification
3.2.S.4.2.7 Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Potency
3.2.S.4.2.8 Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Assay
3.2.S.4.2.9 Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Purity
3.2.S.4.2.10 Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Impurities
3.2.S.4.2.11 Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Physico-Chemical Tests
3.2.S.4.2.12 Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Microbial Quality
3.2.S.4.2.13 Analytical Procedures; Retired methods
3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures
3.2.S.4.3.1 Validation of Analytical Procedures; In-Process Tests - Introduction
3.2.S.4.3.2 Validation of Analytical Procedures; In-Process Microbial Quality and Viral Safety
3.2.S.4.3.3 Validation of Analytical Procedures; In-Process Titer and Concentration
3.2.S.4.3.4 Validation of Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Introduction
3.2.S.4.3.5 Validation of Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Description
3.2.S.4.3.6 Validation of Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Identification
3.2.S.4.3.7 Validation of Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Potency

Confidential

3.2.S.4.3.8　Validation of Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Assay
3.2.S.4.3.9　Validation of Analytical Procedures; Release and Stability Test - Purity
3.2.S.4.3.10　Validation of Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Impurities
3.2.S.4.3.11　Validation of Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Physico-Chemical Test
3.2.S.4.3.12　Validation of Analytical Procedures; Release and Stability Tests - Microbial Quality Tests
3.2.S.4.3.13　Validation of Analytical Procedures; Retired methods
3.2.S.4.4　Batch Analysis - [redacted]
3.2.S.4.5　Justification of Specification
3.2.S.5　Reference Standards or Materials - [redacted]
3.2.S.6　Container - Closure System - [redacted]
3.2.S.7　Stability
3.2.S.7.1　Stability Summary/Conclusions - [redacted]
3.2.S.7.2　Post-Approval Stability Protocol/Stability Commitment
3.2.S.7.3　Stability Data - [redacted]

3.2.P　Drug Product
3.2.P.1　Description/Composition of the Drug Product
3.2.P.2　Pharmaceutical Development
3.2.P.2.1　Components of the Drug Product
3.2.P.2.2　Drug Product
3.2.P.2.3　Manufacturing Process Development
3.2.P.2.4　Container Closure System
3.2.P.2.5　Microbiological Attributes
3.2.P.2.6　Compatibility
3.2.P.3　Manufacture
3.2.P.3.1　Manufacturer(s)
3.2.P.3.2　Batch Formula
3.2.P.3.3　Description of Manufacturing Process and Process Controls
3.2.P.3.4　Controls of Critical Steps and Intermediates
3.2.P.3.5　Process Validation and/or Evaluation
3.2.P.4　Control of Excipients
3.2.P.4.1　Control of Excipients - Specifications
3.2.P.4.2　Control of Excipients - Analytical Procedures
3.2.P.4.3　Control of Excipients - Validation of Analytical Procedures
3.2.P.4.4　Control of Excipients - Justification of Specifications

Confidential

3.2.P.4.5　Control of Excipients - Excipients of Human or Animal Origin
3.2.P.4.6　Control of Excipients - Novel Excipients
3.2.P.5　Control of Drug Product
3.2.P.5.1　Specification(s)
3.2.P.5.2　Analytical Procedures
3.2.P.5.2.1　Analytical Procedures - Introduction
3.2.P.5.2.2　Analytical Procedures (In Process Methods)
3.2.P.5.2.3　Analytical Procedures (In Process Bioburden)
3.2.P.5.2.4　Analytical Procedures (In Coming RP-HPLC)
3.2.P.5.2.5　Analytical Procedures (Methods)
3.2.P.5.2.6　Analytical Procedures (Appearance and Description)
3.2.P.5.2.7　Analytical Procedures (Identification)
3.2.P.5.2.8　Analytical Procedures (Potency)
3.2.P.5.2.9　Analytical Procedures (Assay)
3.2.P.5.2.10　Analytical Procedures (Purity)
3.2.P.5.2.11　Analytical Procedures (Product-Related Impurities)
3.2.P.5.2.12　Analytical Procedures (Pharmaceutical Technical Tests)
3.2.P.5.2.13　Analytical Procedures (Microbial Tests)
3.2.P.5.3　Validation of Analytical Procedures
3.2.P.5.3.1　Validation of Analytical Procedures - Introduction
3.2.P.5.3.2　Validation of Analytical Procedures (In Process Method Validation)
3.2.P.5.3.3　Validation of Analytical Procedures - Method Validation
3.2.P.5.3.4　Validation of Analytical Procedures (Appearance and Description)
3.2.P.5.3.5　Validation of Analytical Procedures - Identification
3.2.P.5.3.6　Validation of Analytical Procedures - Competitive-Binding Elisa
3.2.P.5.3.7　Validation of Analytical Procedures (Assay)
3.2.P.5.3.8　Validation of Analytical Procedures - Purity
3.2.P.5.3.9　Validation of Analytical Procedures - Product Related Impurities
3.2.P.5.3.10　Validation of Analytical Procedures - Pharmaceutical Technical Tests
3.2.P.5.3.11　Validation of Analytical Procedures - Microbial Tests
3.2.P.5.4　Batch Analysis
3.2.P.5.5　Characterization of Impurities
3.2.P.5.6　Justification of Specifications
3.2.P.6　Reference Standards or Materials
3.2.P.7　Container Closure System
3.2.P.7.1　Container Closure System: Attachment 1 - Certificate of Analysis 10ml Vial
3.2.P.7.2　Container Closure System: Attachment 2 - 2 mL Vial Certificate of Analysis

Confidential

3.2.P.7.3 Container Closure System: Attachment 3 - Quality Certificate 13mm Stopper

3.2.P.7.4 Container Closure System: Attachment 4 - Quality Certificate and Certificate of Irradiation 13mm Seal

3.2.P.8 Stability

3.2.P.8.1 Stability summary and conclusion

3.2.P.8.2 Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment

3.2.P.8.3 Stability Data

3.2.A Appendices

3.2.A.1 Facilities and Equipment

3.2.A.1.1 Facilities and Equipment

3.2.A.1.2 Facilities and Equipment - [redacted]

3.2.A.1.2.1 Facilities and Equipment; Attachment 1 ([redacted]): Site Layout

3.2.A.1.2.2 Facilities and Equipment; Attachment 2 ([redacted]): Pressurization Plan - Production

3.2.A.1.2.3 Facilities and Equipment; Attachment 3 ([redacted]): Pressurization Plan - Manufacturing Support Area

3.2.A.1.2.4 Facilities and Equipment; Attachment 4 ([redacted]): Heating, Ventilation, and Air Conditioning (HVAC) Zoning Plan

3.2.A.1.2.5 Facilities and Equipment; Attachment 5 ([redacted]): Schematic of WFI Storage/Distribution System

3.2.A.1.2.6 Facilities and Equipment; Attachment 6 ([redacted]): Clean Dry Air, Nitrogen and Clean Steam System Process Flow Diagrams

3.2.A.1.2.7 Facilities and Equipment; Attachment 7 ([redacted]): Flow Diagram - Materials

3.2.A.1.2.8 Facilities and Equipment; Attachment 8 ([redacted]): Flow Diagram - Personnel

3.2.A.1.3 Facilities and Equipment - MSD K.K Menuma

3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation

3.2.A.2.1 Adventitious Agents Safety Evaluation; Attachment 1 Certificates of Suitability Fetal Bovine Serum

3.2.A.2.2 Adventitious Agents Safety Evaluation; Attachment 2 Certificates of Analysis Fetal Bovine Serum

3.2.A.2.3 Adventitious Agents Safety Evaluation; Attachment 3 Certificate of Origin and Certificates of Analysis Trypsin

3.2.A.2.4 Adventitious Agents Safety Evaluation; Attachment 4 Certificate of Origin and Certificates of Analysis & Suitability Lipid concentrate

3.2.A.2.5 Adventitious Agents Safety Evaluation; Attachment 5 Certificate of suitability bone Charcoal

Confidential

3.2.A.2.6　Adventitious Agents Safety Evaluation; Attachment 6: CoA Sucrose [redacted]

3.2.A.2.7　Adventitious Agents Safety Evaluation; Attachment 7 TRTP-002958 MK-3475 Process 1 VC Report

3.2.A.2.8　Adventitious Agents Safety Evaluation; Attachment 8: AD-001942: MK-3475 Viral Clearance Robustness Study

3.2.A.2.9　Adventitious Agents Safety Evaluation; Attachment 9: AD-001943: MK-3475 Viral Clearance Resin Reuse Addendum

3.2.A.3 Novel Excipients

3.2.R　Regional Information

3.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[Ref. 3.3: 03T4HP]	A Single Amino Acid Substitution Abolishes The Heterogeneity of Chimeric Mouse/Human (IgG4) Antibody.	Angal S, King DJ, Bodmer MW, et al.	Mol Immunol. 1993;30(1):105-8.
[Ref. 3.3: 049TBQ]	Tabulation and Analysis of Amino Acid and Nucleic Acid Sequences of Precursors, V-Regions, C-Regions, J-Chain, T-Cell Receptors for Antigen, T-Cell Surface Antigens, β_2-Microglobulins, Major Histocompatibility Antigens, Thy-1, Complement, C-Reactive Protein, Thymopoietin, Integrins, Post-gamma Globulin, α_2-Macroglobulins, and Other Related Proteins. (1)	Kabat EA, Wu TT, Perry HM, et al.	Sequences of Proteins of Immunological Interest. Fifth Edition. United States Department of Health and Human Services, 1991.
[Ref. 3.3: 049TBR]	Tabulation and Analysis of Amino Acid and Nucleic Acid Sequences of Precursors, V-Regions, C-Regions, J-Chain, T-Cell Receptors for Antigen, T-Cell Surface Antigens, β_2-Microglobulins, Major Histocompatibility Antigens, Thy-1, Complement, C-Reactive Protein, Thymopoietin, Integrins, Post-gamma Globulin, α_2-Macroglobulins, and Other Related Proteins. (2)	Kabat EA, Wu TT, Perry HM, et al.	Sequences of Proteins of Immunological Interest. Fifth Edition. United States Department of Health and Human Services, 1991.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[Ref. 3.3: 049TBS]	Tabulation and Analysis of Amino Acid and Nucleic Acid Sequences of Precursors, V-Regions, C-Regions, J-Chain, T-Cell Receptors for Antigen, T-Cell Surface Antigens, β_2-Microglobulins, Major Histocompatibility Antigens, Thy-1, Complement, C-Reactive Protein, Thymopoietin, Integrins, Post-gamma Globulin, α_2-Macroglobulins, and Other Related Proteins. (3)	Kabat EA, Wu TT, Perry HM, et al.	Sequences of Proteins of Immunological Interest. Fifth Edition. United States Department of Health and Human Services, 1991.
[Ref. 3.3: 03T4JK]	How to Measure and Predict the Molar Absorption Coefficient of a Protein.	Pace CN, Vajdos F, Fee L, et al.	Protein Sci. 1995;4:2411-23.
[Ref. 3.3: 03T4J3]	LC-MS Analysis of Glycopeptides of Recombinant Monoclonal Antibodies by a Rapid Digestion Procedure.	Du Y, Wang F, May K, et al.	J Chromatogr B. 2012;907:87-93.
[Ref. 3.3: 03T4HT]	Effect of Copper Sulfate on Performance of a Serum-Free CHO Cell Culture Process and the Level of Free Thiol in the Recombinant Antibody Expressed.	Chaderjian WB, Chin ET, Harris RJ, et al.	Biotechnol Prog. 2005;21(2):550-3.
[Ref. 3.3: 03T4JQ]	Active Dimer of Epratuzumab Provides Insight into the Complex Nature of an Antibody Aggregate.	Remmele RL Jr, Callahan WJ, Krishnan S, et al.	J Pharm Sci. 2006;95(1):126-45.
[Ref. 3.3: 03T4WC]	Freezing Biopharmaceuticals using Common Techniques -and the Magnitude of Bulk-Scale Freeze-Concentration.	Webb SD, Webb JN, Hughes TG, et al.	BioPharm. 2002, 22–34.
[Ref. 3.3: 03T4JL]	Lyophilization-Induced Protein Denaturization in Phosphate Buffer Systems: Monomeric and Tetrameric β-Galactosidase.	Pikal-Cleland KA, Carpenter JF.	J Pharm Sci. 2001;90(9):1255-68.
[Ref. 3.3: 03T4HV]	The Development of Stable Protein Formulations: A Close Look at Protein Aggregation, Deamidation, and Oxidation.	Cleland JL, Powell MF, Shire SJ.	Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 1993;10(4):307-77.
[Ref. 3.3: 03T4K4]	Fragmentation of Monoclonal Antibodies.	Vlasak J, Ionescu R.	mAbs. 2011, 3:3, 253-63.
[Ref. 3.3: 03T4HX]	Non-Enzymatic Hinge Region Fragmentation of Antibodies in Solution.	Cordoba AJ, Shyong BJ, Breen D, et al.	J Chromatogr B. 2005 ;818(2):115-21.
[Ref. 3.3: 03T4J8]	The Relative Rate of Immunoglobulin Gamma 1 Fragmentation.	Kamerzell TJ, Li M, Arora S, Ji JA, et al.	J Pharm Sci. 2011;100(4):1341-9.
[Ref. 3.3: 03T4HZ]	C-Terminal Lysine Variants in Fully Human Monoclonal Antibodies: Investigation of Test Methods and Possible Causes.	Dick LW Jr, Qiu D, Mahon D, Adamo M, et al.	Biotechnol Bioeng. 2008;100(6):1132-43.
[Ref. 3.3: 03T4JC]	N-terminal Glutamate to Pyroglutamate Conversion *in Vivo* for Human IgG2 Antibodies.	Liu YD, Goetze AM, Bass RB, et al.	J Biol Chem. 2011;286(13):11211-7.
[Ref. 3.3: 03T4HY]	Determination of the Origin of the N-Terminal Pyro-Glutamate Variation in Monoclonal Antibodies using Model Peptides.	Dick LW Jr, Kim C, Qiu D, et al.	Biotechnol Bioeng. 2007;97(3):544-53.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[Ref. 3.3: 03T4JY]	C-Terminal Modification of Monoclonal Antibody Drugs: Amidated Species as a General Product-Related Substance.	Tsubaki M, Terashima I, Kamata K, et al.	Int J Biol Macromol. 2013;52:139-47.
[Ref. 3.3: 03T4J6]	Elucidation of Degradants in Acidic Peak of Cation Exchange Chromatography in an IgG1 Monoclonal Antibody Formed on Long-Term Storage in a Liquid Formulation.	Gandhi S, Ren D, Xiao G, Bondarenko P, et al.	Pharm Res. 2012;29:209-24.
[Ref. 3.3: 03T4JP]	Sialylation of Human IgG-Fc Carbohydrate by Transfected Rat α2,6-Sialyltransferase.	Jassal R, Jenkins N, Charlwood J, et al.	Biochem Biophys Res Commun. 2001;286(2):243-9.
[Ref. 3.3: 03T4JZ]	Anti-Inflammatory Activity of Human IgG4 Antibodies by Dynamic Fab Arm Exchange.	van der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M, et al.	Science. 2007;317(5844):1554-7.
[Ref. 3.3: 03T4HQ]	Therapeutic IgG4 Antibodies Engage in Fab-Arm Exchange with Endogenous Human IgG4 *In Vivo*.	Labrijn AF, Buijsse AO, van den Bremer ET, et al.	Nat Biotechnol. 2009;27(8):767-71.
[Ref. 3.3: 03T4K3]	Heterogeneity of Monoclonal Antibodies Revealed by Charge-Sensitive Methods.	Vlasak J, Ionescu R.	Curr Pharm Biotechnol. 2008;9(6):468-81.
[Ref. 3.3: 03T4J9]	Charge Variants in IgG1, Isolation, Characterization, In Vitro Binding Properties and Pharmacokinetics in Rats.	Khawli LA, Goswami S, Hutchinson R, et al.	mAbs. 2010;2(6):613-24.
[Ref. 3.3: 049NH0]	Application of the Threshold of Toxicological Concern Concept to Pharmaceutical Manufacturing Operations.	Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, et al.	Regul Toxicol Pharmacol. 2005;43:1-9.
[Ref. 3.3: 03T7P8]	Lyophilization and Development of Solid Protein Pharmaceuticals.	Wang W.	Int J Pharm. 2000;203:1-60.
[Ref. 3.3: 03T5GX]	A Study of the Temperature-Dependent Micellization of Pluronic F127.	Bohorquez M, Koch C, Trygstad T, et al.	J Colloid Interface Sci. 1999;216:34-40.
[Ref. 3.3: 03T5GJ]	The Thermal Stability of Immunoglobulin: Unfolding and Aggregation of a Multi-Domain Protein.	Vermeer AWP, Norde W.	Biophys J. 2000;78(1):394-404.
[Ref. 3.3: 046TH6]	Autoxidation of Polysorbates.	Donbrow M, Azaz E, Pillersdorf A.	J Pharm Sci. 1978;67(12):1676-81.
[Ref. 3.3: 046THD]	Dual Effects of Tween 80 on Protein Stability.	Wang W, Wang YJ, Wang DQ.	Int J Pharm. 2008;347:31-8. Epub 2007 Jul 3.
[Ref. 3.3: 046THC]	Polysorbates, Peroxides, Protein Aggregation, and Immunogenicity - a Growing Concern.	Maggio ET.	J Excipients and Food Chem. 2012;3(2):45-53.
[Ref 3.3: 046TH8]	Polysorbates 20 and 80 Used in the Formulation of Protein Biotherapeutics: Structure and Degradation Pathways.	Kerwin BA.	J Pharm Sci. 2008;97(8):2924-35.
[Ref. 3.3: 046TH7]	Peroxide Formation in Polysorbate 80 and Protein Stability.	Ha E, Wang W, Wang YJ.	J Pharm Sci. 2002;91(10):2252-64.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[Ref. 3.3: 046THB]	Site-Specific Tryptophan Oxidation Induced by Autocatalytic Reaction of Polysorbate 20 in Protein Formulation.	Lam XM, Lai WG, Chan EK, Ling V, et al.	Pharm Res. 2011;28:2543-55.
[Ref. 3.3: 046TH9]	Degradation of Polysorbates 20 and 80: Studies on Thermal Autoxidation and Hydrolysis.	Kishore RSK, Pappenberger A, Dauphin IB, et al.	J Pharm Sci. 2011;100(2):721-31.

Confidential

4　第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.1.1.1: PD001]	Biophysical Characterization of Humanized Anti-Human PD-1 Monoclonal Antibodies – Binding and Ligand Blockade	Merck Research Laboratories, Cambridge, MA	評価資料
[資料4.2.1.1.2: PD002]	SEB-Induced T-Cell IL-2 Production as a Translational Biomarker for PD-1 Blockade Using SCH 900475/ORG 307488-0	MSD Research Laboratories, Oss, Netherlands	評価資料
[資料4.2.1.1.3: PD003]	Assessment of Functional Cross-Reactivity of Humanized Anti-Human PD-1 Monoclonal Antibody SCH 900475 to PD-1 from Various Species	Schering-Plough Research Institute, Cambridge, MA	評価資料
[資料4.2.1.1.4: PD004]	Ex Vivo Biological Activity of Humanized Anti-Human PD-I Monoclonal Antibody SCH 900475	Schering-Plough Research Institute, part of Merck Research Laboratories, Palo Alto, CA	評価資料
[資料4.2.1.1.5: PD005]	Pharmaceutical Sciences Technical Report: Biological Characterization of SCH 900475	Merck Research Laboratories, Union, NJ	評価資料
[資料4.2.1.1.6: PD006]	Assessment of Anti-Tumor Activity of Anti-mouse PD-1 Antibody, J43, in Syngeneic Mouse Tumor Models	Schering-Plough Research Institute, part of Merck Research Laboratories, Palo Alto, CA	評価資料
[資料4.2.1.1.7: PD007]	Source Data Supporting Translational Modeling & Simulation Analyses	Merck Research Laboratories, Palo Alto, CA	評価資料
[資料4.2.1.1.8: PD008]	Generation and Characterization of Anti-Mouse PD-1 Antibody DX400 and Murinized DX400	Merck Research Laboratories, Palo Alto, CA	評価資料
[資料4.2.1.1.9: PD011]	Amendment1 to Study Report No. 09546 Entitled “Assessment of Anti-Tumor Activity of Anti-Mouse PD-1 Antibody, J43, in Syngeneic Mouse Tumor Models”	Merck Research Laboratories, Palo Alto, CA	評価資料
[資料4.2.1.1.10: PD012]	Amendment 1 and 2 to Study Report No. 09545 Entitled “SEB-Induced T-Cell IL-2 Production as a Translational Biomarker for PD-1 Blockade Using SCH 900475/ORG 307488-0”	MSD Research Laboratories, Oss, Netherlands	評価資料
[資料4.2.1.1.11: PD013]	Assessment of the Anti-tumor Efficacy of Treatment with muDX400 Alone or in Combination with Standard-of-Care for Non-small Cell Lung Carcinoma	[redacted]	評価資料

Confidential

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料無し

4.2.1.3 安全性薬理試験

該当資料無し

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料無し

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.1.1: PK002]	QUANTITATION OF SCH 900475 DRUG LEVELS IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM USING AN ELECTROCHEMILUMINESCENCE (ECL) ASSAY ON THE MSD SECTOR IMAGER 6000 ANALYZER	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.1.2: PK003]	QUANTITATION OF ANTI-SCH 900475 ANTIBODIES IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM USING AN ELECTROCHEMILUMINESCENCE (ECL) ASSAY ON THE MSD SECTOR IMAGER 6000 ANALYZER	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.1.3: PK004]	DETECTION OF ANTI-SCH 900475 NEUTRALIZING ANTIBODIES IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM USING AN ELECTROCHEMILUMINESCENCE (ECL) ASSAY ON THE MSD SECTOR IMAGER 6000 ANALYZER	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.1.4: PK005]	MK-3475: TRANSFER VALIDATION OF A QUANTITATIVE ECL IMMUNOASSAY USING MESO SCALE DISCOVERY'S SECTOR IMAGER 2400 FOR THE DETECTION OF MK-3475 CONCENTRATIONS IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM	Merck Research Laboratories	評価資料
[資料4.2.2.1.5: PK006]	MK-3475: VALIDATION OF AN IMMUNOASSAY USING MESO SCALE DISCOVERY'S SECTOR IMAGER 2400 FOR THE DETECTION OF ANTI-MK-3475 ANTIBODIES IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM	Merck Research Laboratories	評価資料

Confidential

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.2.1: PK001]	NON-GLP PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND TOLERABILITY OF SCH900475/Org 307488-0 FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS DOSE ADMINISTRATION IN FEMALE CYNOMOLGUS MONKEYS	Merck Research Laboratories, Oss	評価資料

4.2.2.3 分布

該当資料無し

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.4.1: PK007]	Lack of Fab-arm (Half Molecule) Exchange in MK-3475 (Anti-PD1)	Merck Research Laboratories	評価資料

4.2.2.5 排泄

該当資料無し

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料無し

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料無し

4.2.3　毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

該当資料無し

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.2.1: SN[redacted]396]	One-Month Intravenous (Bolus) Toxicity and Toxicokinetic Study of SCH 900475 in Cynomolgus Monkeys with a four-Month Recovery Period	Schering-Plough Research Institute, part of Merck Research Laboratories, Lafayette, NJ	評価資料
[資料4.2.3.2.2: TT[redacted]1084]	MK-3475 Six-Month Intravenous Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys with a 4-Month Treatment Free Period	Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania	評価資料

Confidential

4.2.3.3 遺伝毒性試験

該当資料無し

4.2.3.4 がん原性試験

該当資料無し

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

該当資料無し

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料無し

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料無し

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料無し

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料無し

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料無し

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料無し

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料無し

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.7.7.1: SN[redacted]395]	Cross-Reactivity Study of SCH 900475 with Normal Cynomolgus Monkey Tissues	[redacted]	評価資料

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.7.7.2: SN[redacted]394]	Cross-Reactivity Study of SCH 900475 with Normal Human Tissues	[redacted]	評価資料
[資料4.2.3.7.7.3: TT[redacted]1105]	Anti-Murine PD-1 Antibody (muDX400 [redacted]) Exploratory Multiple-Dose Subcutaneous Immunotoxicity Study in Mice with Hepatitis B Vaccine ([redacted])	Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania	参考資料

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料4.3: 1]	"Cytokine storm" in the phase I trial of monoclonal antibody TGN1412: better understanding the causes to improve preclinical testing of immunotherapeutics.	Stebbings R, Findlay L, Edwards C, Eastwood D, Bird C, North D, et al.	J Immunol. 2007; 179: 3325-31.
[資料4.3: 2]	Structural motifs involved in human IgG antibody effector functions.	Greenwood J, Clark M, Waldmann H.	Eur J Immunol. 1993; 23: 1098-104.
[資料4.3: 3]	The IgG Fc receptor Family.	Gessner JE, Heiken H, Tamm A, Schmidt RE.	Ann Hematol. 1998; 76: 231-48.
[資料4.3: 4]	Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma.	Hino R, Kabashima K, Kato Y, et al.	Cancer. 2010;116:1757-66.
[資料4.3: 5]	PD-L1 marks a subset of melanomas with a shorter overall survival and distinct genetic and morphological characteristics.	Massi D, Brusa D, Merelli B, et al.	Ann Oncol. 2014; 25: 2433-42.
[資料4.3: 6]	Tumor B7-H1 and B7-H3 expression in squamous cell carcinoma of the lung.	Boland JM, Kwon ED, Harrington SM, et al.	Clin Lung Cancer. 2013; 14: 157-63.
[資料4.3: 7]	Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study.	Chen YB, Mu CY, Huang JA.	Tumori. 2012; 98: 751-5.
[資料4.3: 8]	Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy.	Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al.	Clin Cancer Res. 2014; 20: 5064-74.
[資料4.3: 9]	Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer.	Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, et al.	Lab Invest. 2014; 94: 107-16.
[資料4.3: 10]	Protein expression of programmed death 1 ligand 1 and ligand 2 independently predict poor prognosis in surgically resected lung adenocarcinoma.	Zhang Y, Wang L, Li Y, et al.	Onco Targets Ther. 2014; 7: 567-73.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料4.3: 11]	Programmed cell death-ligand 1 expression in surgically resected stage I pulmonary adenocarcinoma and its correlation with driver mutations and clinical outcomes.	Yang CY, Lin MW, Chang YL, et al.	Eur J Cancer. 2014; 50: 1361-9.
[資料4.3: 12]	PD-L1 expression and survival among advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with chemotherapy.	Sorensen SF, Zhou W, Dolled-Filhart M, et al.	European Society for Medical Oncology 2014 Congress; September 26-30; Madrid, Spain.
[資料4.3: 13]	PD-L1 expression and survival in patients with non-small cell lung cancer in Korea.	Sun JM, Zhou W, Choi YL, et al.	American Society of Clinical Oncology annual meeting 2014 May 30-June 3; Chicago, USA.
[資料4.3: 14]	Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes.	Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, et al.	Int Immunol. 1996; 8: 765-72.
[資料4.3: 15]	Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics.	Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, et al.	J Pharmacol Toxicol Methods. 2008; 58: 72-6.
[資料4.3: 16]	p450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: a white paper.	Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, et al.	Drug Metab Dispos. 2013; 41: 1598-609.
[資料4.3: 17]	Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic fab arm exchange.	Van Der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez P, Vermeulen E, et al.	Science. 2007; 317: 1554-7.
[資料4.3: 19]	A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance.	Guleria I, Khosroshahi A, Ansari MJ, et al.	J Exp Med. 2005; 202: 231-7.
[資料4.3: 20]	PD-1 but not CTLA-4 blockage abrogates the protective effect of regulatory T cells in a pregnancy murine model.	Wafula PO, Teles A, Schumacher A, et al.	Am J Reprod Immunol. 2009; 62: 283-92.
[資料4.3: 21]	Immunological studies on PD-1-deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses.	Nishimura H, Minato N, Nakano T, et al.	Int Immunol. 1998; 10: 1563-72.
[資料4.3: 22]	Microanatomical localization of PD-1 in human tonsils.	Iwai Y, Okazaki T, Nishimura H, et al.	Immunol Lett. 2002; 83: 215-20.
[資料4.3: 23]	Use of tissue cross-reactivity studies in the development of antibody-based biopharmaceuticals: history, experience, methodology and future directions.	Leach MW, Halpern WG, Johnson CW, et al.	Toxicol Pathol. 2010; 38: 1138-66.
[資料4.3: 30]	Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer.	Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al.	N Engl J Med. 2012; 366: 2443-54.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料4.3: 31]	The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice.	Ansari MJI, Salama AD, Chitnis T, et al.	J Exp Med. 2003; 198: 63-9.
[資料4.3: 32]	Properties of mouse and human IgG receptors and their contribution to disease models.	Bruhns P.	Blood. 2012; 119: 5640-9.
[資料4.3: 33]	Divergent immunoglobulin g subclass activity through selective Fc receptor binding.	Nimmerjahn F, Ravetch JV.	Science. 2005; 310: 1510-2.
[資料4.3: 34]	Translating basic mechanisms of IgG effector activity into next generation cancer therapies.	Nimmerjahn F, Ravetch JV.	Cancer Immun. 2012;12:13.
[資料4.3: 35]	Of mice and men: the need for humanized mouse models to study human IgG activity in vivo.	Lux A, Nimmerjahn F.	J Clin Immunol. 2013 Jan;33 Suppl 1:　S4-8.
[資料4.3: 36]	Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer.	Nomi T, Sho M, Akahori T,　et al.	Clin Cancer Res. 2007; 13: 2151-7.
[資料4.3: 37]	Therapeutic IgG4 antibodies engage in Fab-arm exchange with endogenous human IgG4 in vivo.	Labrijn AF, Buijsse AO, van den Bremer ETJ, Verwilligen AYW, Bleeker WK, Thorpe SJ, et al.	Nat Biotechnol. 2009; 27: 767-71.
[資料4.3: 38]	A novel strategy to reduce the immunogenicity of biological therapies.	Somerfield J, Hill-Cawthorne GA, Lin A, Zandi MS, McCarthy C, Jones JL, et al.	J. Immunol. 2010, 185: 763–8.
[資料4.3: 39]	Histopathology of incidental findings in cynomolgus monkeys (macaca fascicularis) used in toxicity studies.	Sato J, Doi T, Kanno T, et al.	J Toxicol Pathol. 2012; 25: 63-101.
[資料4.3: 40]	Incidences and range of spontaneous findings in control cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) used in toxicity studies.	Chamanza R, Marxfeld HA, Blanco AI, et al.	Toxicol Pathol. 2010; 38: 642-57.
[資料4.3: 41]	Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance.	Keir ME, Liang SC, Guleria I, et al.	J Exp Med. 2006; 203: 883-95.
[資料4.3: 42]	PD-1 and its ligands in tolerance and immunity.	Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al.	Annu Rev Immunol. 2008; 26: 677-704.
[資料4.3: 43]	PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application.	Okazaki T, Honjo T.	Int Immunol. 2007; 19: 813-24.
[資料4.3: 44]	Testicular defense systems: immune privilege and innate immunity.	Zhao1 S, Zhu W, Xue S, et al.	Cell Mol Immunol. 2014; 11: 428-37.
[資料4.3: 45]	Structural, cellular and molecular aspects of immune privilege in the testis.	Li N, Wang T, Han D.	Front Immunol. 2012; 3: 152.
[資料4.3: 46]	Interaction of programmed death-1 and programmed death-1 ligand-1 contributes to testicular immune privilege.	Cheng X, Dai H, Wan N.	Transplantation. 2009; 87: 1778-86.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料4.3: 47]	cDNA cloning and characterization of PD1: a novel human testicular protein with different expressions in various testiculopathies.	Graziotto R, Foresta C, Scannapieco P, et al.	Exp Cell Res. 1999; 248: 620-6.
[資料4.3: 48]	A novel gene (PD1) with a potential role on rat spermatogenesis.	Onisto M, Graziotto R, Scannapieco P, et al.	J Endocrinol Invest. 2000; 23: 605-8.
[資料4.3: 49]	Apoptosis and ovarian function.	Tilly JL.	Rev Reprod. 1996; 1: 162-72.
[資料4.3: 50]	B7 family molecules are favorably positioned at the human maternal-fetal interface.	Petroff MG, Chen L, Phillips TA, et al.	Biol Reprod. 2003; 68: 1496-504.
[資料4.3: 51]	Mechanisms of maternal immune tolerance during pregnancy.	Schjenken JE, Tolosa JM, Paul JW, et al.	IN: Zheng J, editor. Recent advances in research on the human placenta. InTech; 2012. p211-42.
[資料4.3: 52]	Constraints in antigen presentation severely restrict T cell recognition of the allogeneic fetus.	Erlebacher A, Vencato D, Price KA, et al.	J Clin Invest. 2007; 117: 1399-411.
[資料4.3: 53]	Maternal PD-1 regulates accumulation of fetal antigen-specific $CD8^+$ T cells in pregnancy.	Taglauer ES, Yankee TM, Petroff MG.	J Reprod Immunol. 2009; 80: 12-21.
[資料4.3: 54]	The laboratory mouse - a historical perspective.	Morse HC, III.	IN: Foster HL, Small JD, Fox JG, editors. The mouse in biomedical research volume 1: history, genetics, and wild mice. Academic press; 1981. p1-16.
[資料4.3: 55]	Genealogies of mouse inbred strains.	Beck JA, Lloyd S, Hafezparast M. et al.	Nat Genet. 2000; 24: 23-5.
[資料4.3: 56]	Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus.	Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG.	Nat Immunol. 2004; 5: 266-71.
[資料4.3: 57]	Abnormal T-cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion: adoptive transfer of pregnancy-induced $CD4^+CD25^+$ T regulatory cells prevents fetal rejection in a murine abortion model.	Zenclussen AC, Gerlof K, Zenclussen ML, et al.	Am J Pathol. 2005; 166: 811-22.
[資料4.3: 58]	A link between PDL1 and T regulatory cells in fetomaternal tolerance.	Habicht A, Dada S, Jurewicz M, et al.	J Immunol. 2007; 179: 5211-9.
[資料4.3: 59]	PD-1 identifies the patient-specific $CD8^+$ tumor-reactive repertoire infiltrating human tumors.	Gros A, Robbins PF, Yao X, et al.	J Clin Invest. 2014; 124: 2246–59.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料4.3: 60]	PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance.	Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al.	Nature. 2014; 515: 568-71.
[資料4.3: 61]	An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies.	Pentsuk N, van der Laan JW.	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009; 86: 328-44.
[資料4.3: 62]	Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy.	Kane SV, Acquah LA.	Am J Gastroenterol. 2009; 104: 228-33.
[資料4.3: 63]	Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy.	Malek A, Sager R, Kuhn P, et al.	Am J Reprod Immunol. 1996; 36: 248-55.
[資料4.3: 64]	The placental transfer of IgG in the cynomolgus monkey.	Fukumoto K, Terao K, Cho F, et al.	Jpn J Med Sci Biol. 1983; 36: 171-6.
[資料4.3: 65]	Vulnerability of placental antibody transfer and fetal complement synthesis to disturbance of the pregnant monkey.	Coe CL, Kemnitz JW, Schneider ML.	J Med Primatol. 1993; 22: 294-300.
[資料4.3: 66]	Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice.	Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al.	Science. 2001; 291: 319-22.
[資料4.3: 67]	Establishment of NOD-*Pdcd1*$^{-/-}$ mice as an efficient animal model of type I diabetes.	Wang J, Yoshida T, Nakaki F, et al.	PNAS. 2005; 102: 11823-8.

Confidential

5　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料無し

5.3.1.2　比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料無し

5.3.1.3　In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料無し

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.1.4.1: BT00093]	Validation Summary Report of the Direct Binding Immunoassay Employing Electrochemiluminescence Detection for the Quantitative Determination of MK-3475 in Human Serum.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.1.4.2: BT00094]	Validation Summary Report of the Electrochemiluminescence Based Bridging Assay Used for the Detection of Serum Anti-MK-3475 Antibodies in Test Samples from Clinical Studies.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.1.4.3: BT00094A]	Validation Summary Report of the Electrochemiluminescence Based Bridging Assay Used for the Detection of Serum Anti-MK-3475 Antibodies in Test Samples from Clinical Studies – Amendment 1.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.1.4.4: RCZO2]	Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Detection of Anti-MK-3475 Antibodies in Human Serum.	[redacted]	参考資料
[資料5.3.1.4.5: BT00095]	Validation Summary Report of a Ligand Binding Assay Employing Electrochemiluminescence for the Detection of Anti-MK-3475 Neutralizing Antibodies in Serum Test Samples from Clinical Studies.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.1.4.6: RCVB2]	Validation of an ECL Method for the Quantitation of MK-3475 in Human Serum.	[redacted]	参考資料
[資料5.3.1.4.7: RCZO4]	Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Detection of Anti-MK-3475 Antibodies in Human Serum.	[redacted]	参考資料

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.1.4.8: RCZO5]	Validation of an Electrochemiluminscent (ECL) Method for the Detection of Anti-MK-3475 Antibodies in Human Serum.	[redacted]	参考資料
[資料5.3.1.4.9: RCZQ2]	Validation of an Electrochemiluminescent Method for the Detection of Anti-MK-3475 Neutralizing Antibodies in Human Serum.	[redacted]	参考資料
[資料5.3.1.4.10: VAL809]	PD-1 Receptor modulation assay in support of MK-3475 (IL-2 production from SEB Stimulated Whole Blood).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.1.4.11: VR01]	Validation of the Merck Activated T-Cell Immunophenotyping Panel.	LabCorp Clinical Trials	参考資料
[資料5.3.1.4.12: VR02]	Validation of a Flow Cytometric Assay for Enumeration of percentage Positive and Absolute Numbers of Lymphocytes, T-cells and T-cell Subsets, B-Cells and NK-Cells in CytoChex BCT Anti-Coagulated Peripheral Blood of Healthy Normal Volunteers.	Esoterix Clinical Trials Services.	参考資料
[資料5.3.1.4.13: PPKCOMP]	Population Pharmacokinetic Analysis for Pembrolizumab (MK-3475) Comparability of Pharmacokinetic Data from Different Generations of Bioanalytical Assays and Providers.	Merck Research Laboratories.	参考資料

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料無し

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

該当資料無し

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

該当資料無し

Confidential

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.4.2.1: PD015]	Assessment of *in Vitro* Cytokine Release Induced by MK-3475 in Human Whole Blood and Peripheral Blood Mononuclear Cell Assays.	Merck Research Laboratories - Palo Alto, Merck Sharp & Dohme, Palo Alto, CA	参考資料

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.1: P002V01]	Clinical Study Report P002V01: Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma.	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	評価資料
[資料5.3.5.1.2: P006V01]	Clinical Study Report P006V01: A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma.	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]	Clinical Study Report P001V01: Phase I Study of Single Agent MK-3475 in Patients with Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Carcinoma.	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	評価資料
[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]	Clinical Study Report P001V02: Phase I Study of Single Agent MK-3475 in Patients with Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Carcinoma.	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	評価資料
[資料5.3.5.2.2: P011V01]	治験総括報告書: MK-3475: 進行性固形がん患者を対象とした MK-3475の単独療法及び進行性非小細胞肺癌患者を対象とした MK-3475とシスプラチン／ペメトレキセド又はカルボプラチン／パクリタキセルの併用療法の第 I 相試験.	MSD 株式会社.	評価資料
[資料5.3.5.2.3: P041V01]	治験総括報告書: MK-3475［ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）］進行性悪性黒色腫患者を対象とした MK-3475の第 Ib 相試験.	MSD 株式会社.	評価資料

Confidential

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.3.1: MS1]	PEMBROLIZUMAB (MK-3475) MODELING & SIMULATION REPORT: Population Pharmacokinetic Analysis of Exposure to Pembrolizumab (MK-3475) Using a Pooled Protocol 001, 002 and 006 Dataset.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.3.2: MS2]	PEMBROLIZUMAB (MK-3475) MODELING & SIMULATION REPORT: Population Pharmacokinetic Analysis of Exposure to Pembrolizumab (MK-3475) Extension to Japanese Subjects (Protocol 001, 002, 006, 011 and 041).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.3.3: MS3]	PEMBROLIZUMAB (MK-3475) MODELING & SIMULATION REPORT: Pembrolizumab (MK-3475) Immunogenicity Analysis MEL (P001 Part B and D, P002, P006, P011, P041).	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.3.4: MS4]	MODELING & SIMULATION REPORT: Model-based analysis of the relationship between pembrolizumab (MK-3475) exposure and efficacy in patients with melanoma.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.3.5: MS5]	PEMBROLIZUMAB (MK-3475) MODELING & SIMULATION REPORT: Pooled Exposure-Adverse Event Analysis of Pembrolizumab (MK-3475) in Melanoma Patients from Protocol 001 (Parts B1, B2, B3 and D) and Protocol 002.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.3.6: MS6]	MODELING & SIMULATION REPORT: Exposure-QTc Analysis of MK-3475.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.3.7: MS7]	MODELING & SIMULATION REPORT: Translational Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model of Tumor Growth Inhibition by MK-3475.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.3.8: MS8]	MODELING & SIMULATION REPORT: Early MK-3475 clinical population pharmacokinetic modeling and target engagement PK/PD modeling based on *ex-vivo* IL-2 release.	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.3.9: MS9]	MODELING & SIMULATION REPORT: Population pharmacokinetic analysis of exposure to MK-3475.	Merck Research Laboratories.	参考資料

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.4.1: AE_death]	死亡例のすべての有害事象一覧	-	評価資料

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.4.2: AE_serious]	その他の重篤な有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧	-	評価資料
[資料5.3.5.4.3: AE_discon]	その他の重要な有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧(投与中止例)	-	評価資料
[資料5.3.5.4.4: AE_interrupt]	その他の重要な有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧(休薬例)	-	評価資料
[資料5.3.5.4.5: P001BR]	Analysis of PD-L1 Immunohistochemistry in Melanoma Patients from P001 Statistical Report	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.5.4.6: P001BR1]	Analysis of PD-L1 Immunohistochemistry in Melanoma Patients from P001 Statistical Report.	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.6.1: CIOMS]	Pembrolizumab; CIOMS of Cases Retrieved for the Review of Other AEOSIs for Cross Program Medical Case Review; Cumulative through 28-Feb-2015.	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.6.2: LineListing]	Pembrolizumab; Line Listings of Cases Retrieved for the Review of Identified Risks for Cross Program Medical Case Review; Cumulative through 28-Feb-2015.	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.6.3: CIOMS]	CIOMS of Fatal Events of Pneumonitis with Pembrolizumab; Through 30-JUN-2015.	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.6.4: CIOMS]	CIOMS of Guillain-Barre Syndrome with Pembrolizumab; Through 31-JUL-2015.	Merck Research Laboratories.	評価資料

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.7: 1]	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	-	-
[資料5.3.7: 2]	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	-	-
[資料5.3.7: 3]	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-
[資料5.3.7: 4]	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-

Confidential

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 1]	The B7 family revisited.	Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH.	Annu Rev Immunol 2005;23:515-48.
[資料5.4: 2]	PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine.	Okazaki T, Maeda A, Nishimura H, et al.	Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:13866-71.
[資料5.4: 3]	PD-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma.	Thompson RH, Dong H, Lohse CM, et al.	Clin Cancer Res 2007;13:1757-61.
[資料5.4: 4]	Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma.	Gao Q, Wang XY, Qiu SJ, et al.	Clin Cancer Res 2009;15:971-9
[資料5.4: 5]	Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating $CD8^+$ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer.	Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, et al.	Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:3360-5
[資料5.4: 6]	High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation.	Mu CY, Huang JA, Chen Y, et al.	Med Oncol. 2011;28:682-8.
[資料5.4: 7]	Frequency of regulatory T cells in peripheral blood and in tumour-infiltrating lymphocytes correlates with poor prognosis in renal cell carcinoma.	Liotta F, Gacci M, Frosali F, et al.	BJU Intern 2010;107:1500-6.
[資料5.4: 8]	Immunogenicity of engineered antibodies.	Hwang WYK, Foote J.	Methods 2005;36:3-10.
[資料5.4: 9]	A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation.	Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D.	Ann Intern Med 1999;130(6):461-70.
[資料5.4: 10]	Phase I study of pazopanib in patients with advanced solid tumors and hepatic dysfunction: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group study.	Shibata SI, Chung V, Synold TW, Longmate JA, Suttle AB, Ottesen LH, et al.	Clin Cancer Res 2013;19(13):3631-9.
[資料5.4: 11]	Dose-escalating and pharmacologic study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired hepatic function: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group study.	Synold TW, Takimoto CH, Doroshow JH, Gandara D, Mani S, Remick SC, et al.	Clin Cancer Res 2007;13(12):3660-6.
[資料5.4: 12]	Pharmacokinetics and safety of bortezomib in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: Phase I NCI Organ Dysfunction Working Group study NCI-6432.	LoRusso PM, Venkatakrishnan K, Ramanathan RK, Sarantopoulos J, Mulkerin D, Shibata SI, et al.	Clin Cancer Res 2012;18(10):2954-63.
[資料5.4: 13]	Melanoma arising in African-, Asian-,Latino- and Native-American populations.	Shoo BA, Kashani-Sabet M.	Semin Cutan Med Surg 2009;28:96-102.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 14]	2008年及び2011年患者調査 総患者数、性・年齢階級×傷病小分類別; 皮膚の悪性黒色腫	厚生労働省大臣官房統計情報部	e-Stat 政府統計の総合窓口 患者調査 平成20年患者調査 上巻第64表, 平成23年患者調査 上巻第63表 '[cited 2015 Nov 11] Available from: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001031167
[資料5.4: 15]	2008年及び2011年人口動態調査 死亡数、性・年齢（5歳階級）・死因（三桁基本分類）別; 総数、皮膚の悪性黒色腫	厚生労働省大臣官房統計情報部	e-Stat 政府統計の総合窓口 人口動態調査 平成20年人口動態調査 3C 下巻 死亡 第1表-1, 平成23年人口動態調査 下巻 死亡 第1表-1 '[cited 2015 Nov 11] Available from: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/OtherList.do?bid=000001041646&cycode=7
[資料5.4: 16]	Immune regulation of cancer.	Disis ML.	J Clin Oncol 2010;28(29):4531-8.
[資料5.4: 17]	Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion.	Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al.	Nat Med 2002;8(8):793-800.
[資料5.4: 18]	Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production.	Brown JA, Dorfman DM, Ma F-R, Sullivan EL, Munoz O, Wood CR, et al.	J Immunol 2003;170:1257-66.
[資料5.4: 19]	The B7-CD28 superfamily.	Sharpe AH, Freeman GJ.	Nature 2002;2:116-26.
[資料5.4: 20]	The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity.	Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH.	Immunol Rev 2010;236:219-42.
[資料5.4: 21]	PD-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma.	Thompson RH, Dong H, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al.	Clin Caner Res 2007;13(6):1757-61.
[資料5.4: 22]	Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma.	Gao Q, Wang X-Y, Qiu S-J, Yamato I, Sho M, Nakajima Y, et al.	Clin Cancer Res 2009;15(3):971-9.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 23]	Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer.	Nomi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H, et al.	Clin Cancer Res 2007;13(7):2151-7.
[資料5.4: 24]	Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating $CD8^+$ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer.	Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, et al.	Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104(9):3360-5.
[資料5.4: 25]	High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation.	Mu C-Y, Huang J-A, Chen Y, Cheng C, Zhang X-G.	Med Oncol 2011;28:682-8.
[資料5.4: 26]	PD-1 is a regulator of NY-ESO-1-specific $CD8^+$ T cell expansion in melanoma patients.	Fourcade J, Kudela P, Sun Z, Shen H, Land SR, Lenzner D, et al.	J Immunol 2009;182:5240-9.
[資料5.4: 27]	Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion.	Blank C, Mackensen A.	Cancer Immunol Immunother 2007;56:739-45.
[資料5.4: 28]	Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade.	Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N.	Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99(19):12293-7.
[資料5.4: 29]	Predominant expression of B7-H1 and its immunoregulatory roles in oral squamous cell carcinoma.	Tsushima F, Tanaka K, Otsuki N, Youngnak P, Iwai H, Omura K, et al.	Oral Oncol 2006;42:268-74.
[資料5.4: 30]	Safety and antitumor activity of biweekly MDX-1106 (anti-PD-1, BMS-936558/ONO-4538) in patients with advanced refractory malignancies [Abstract].	Sznol M, Powderly JD, Smith DC, Brahmer JR, Drake CG, McDermott DF, et al.	J Clin Oncol 2010;28(15s):Suppl; abstract 2506.
[資料5.4: 31]	Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates.	Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al.	J Clin Oncol 2010;28(19):3167-75.
[資料5.4: 32]	悪性黒色腫	山崎　直也	外来癌化学療法. 2012;3:93-101
[資料5.4: 33]	Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update.	Ishihara K, Saida T, Otsuka F, et al.	Int J Clin Oncol. 2008; 13:33-41
[資料5.4: 34]	Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.	Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.	Int J Cancer 2010;127:2893-917.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 35]	GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11	From Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M,Parkin DM, Forman D, Bray F.	[Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on 23 September 2014.
[資料5.4: 36]	Global cancer statistics.	Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.	CA Cancer J Clin 2011;61:69-90.
[資料5.4: 37]	本邦における悪性黒色腫の統計: 2006, 2007年度全国定点調査の集計	藤澤 康弘、高橋 毅法、山本 明史、他.	Skin Cancer. 2008; 23(3): 267-279
[資料5.4: 38]	皮膚悪性腫瘍取り扱い規約 第2版（2010年8月）	日本皮膚悪性腫瘍学会編	-
[資料5.4: 39]	皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 第2版	土田哲也、古賀弘志、宇原 久、他.	日皮会誌. 2015; 125(1): 5-75
[資料5.4: 40]	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma, Version 3.2015.	National Comprehensive Cancer Network.	Available from http://www.nccn.org/patients
[資料5.4: 41]	Clinical study of. DAV＋IFN-β therapy (combination adjuvant therapy with intravenous DTIC, ACNU and VCR, and local injection of IFN-β) for malignant melanoma.	Yamamoto A, Ishihara K.	Int J Immunother. 1996; 12: 73-78.
[資料5.4: 42]	Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial.	Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al.	Lancet 2012;380:358-65.
[資料5.4: 43]	Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma.	Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al.	N Engl J Med 2012:1-8.
[資料5.4: 44]	Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma.	Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al.	N Engl J Med 2011;364(26):2517-26.
[資料5.4: 45]	Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomised phase III study (EORTC 18032).	Patel PM, Suciu S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al.	Eur J Cancer 2011;47(10):1476-83.
[資料5.4: 46]	Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with $BRAF^{V600E}$_ mutated melanoma [Abstract].	Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, Ribas A, et al.	J Clin Oncol 2012;30:abstract 8502.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 47]	Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: The oblimersen melanoma study group.	Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U, et al.	J Clin Oncol 2006;24(29):4738-45.
[資料5.4: 48]	Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. 2012	National Institute for Health and Clinical Excellence.	-
[資料5.4: 49]	Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A phase III study.	Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al.	J Clin Oncol 2004;22(6):1118-25.
[資料5.4: 50]	Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation.	Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Hannen JB, Ascierto P, Larkin J, et al.	N Engl J Med 2011;364(26):2507-16.
[資料5.4: 51]	Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma.	Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen S, Seiter S, et al.	J Clin Oncol 2000;18(1):158-66.
[資料5.4: 52]	High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993.	Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al.	J Clin Oncol 1999;17(7):2105-16.
[資料5.4: 53]	Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma.	Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, et al.	J Clin Oncol 2009;27(17):2823-30.
[資料5.4: 54]	Phase III multicenter randomized trial of the dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma.	Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al.	J Clin Oncol 1999;17:2745-51.
[資料5.4: 55]	Perspectives on Immunoglobulins in Colostrum and Milk.	Walter L. Hurley, Peter K. Theil	Nutrients 2011, 3, 442-474
[資料5.4: 56]	The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.	Pardoll DM.	Nat Rev Cancer 2012;12:252-64.
[資料5.4: 57]	Guidance for industry; bioanalytical method validation.	U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM).	-
[資料5.4: 58]	Guideline on bioanalytical method validation.	EMEA, CHMP, EWP.	-

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 59]	Guidance for industry: assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins; draft guidance.	U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	-
[資料5.4: 60]	Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. 2012	European Medicines Agency - Science Medicines Health.	-
[資料5.4: 61]	Flow cytometric analysis of activation markers on stimulated T cells and their correlation with cell proliferation.	Caruso A, Licenziati S, Corulli M, Canaris AD, De Francesco MA, Fiorentini S, et al.	Cytometry 1997;27:71-6.
[資料5.4: 62]	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH.	Clin Pharmacokinet 2010;49(8):493-507.
[資料5.4: 63]	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Dirks NL, Meibohm B.	Clin Pharmacokinet. 2010 Oct;49(10):633-59.
[資料5.4: 64]	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Dirks NL, Meibohm B.	Clin Pharmacokinet 2010;49(10):633-59.
[資料5.4: 65]	Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing.	Sawyer M, Ratain MJ.	Invest New Drugs 2001;19:171-7.
[資料5.4: 66]	Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials.	Wang DD, Zhang S, Zhao H, Men AY, Parivar K.	J Clin Pharmacol. 2009;49:1012-1024.
[資料5.4: 67]	A guide to rational dosing of monoclonal antibodies.	Bai S, Jorga K, Xin Y, Jin D, Zheng Y, Damico-Beyer LA, et al.	Clin Pharmacokinet 2012;51(2):119-35.
[資料5.4: 68]	Fixed dosing versus body size–based dosing of therapeutic peptides and proteins in adults.	Zhang S, Shi R, Li C, Parivar K, Wang DD.	J Clin Pharmacol 2012;52:18-28.
[資料5.4: 70]	Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP.	Clin Pharmacol Ther 2008;84(5):548-58.
[資料5.4: 71]	Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis.	Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM.	Int J Clin Pharmacol Ther 2010;48(5):297-308.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 72]	CYP-Mediated therapeutic protein-drug interactions: Clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications.	Lee J-I, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang S-M.	Clin Pharmacokinet 2010;49(5):295-310.
[資料5.4: 73]	Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria.	Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, LebbéC, et al.	Clin Cancer Res 2009;15(23):7412-20.
[資料5.4: 74]	Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.	Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al.	N Engl J Med 2010;363(8):711-23.
[資料5.4: 75]	Comparative analysis of two rates.	Miettinen O, Nurminen M.	Stat Med 1985;4:213-26.
[資料5.4: 76]	Do BRAF inhibitors select for populations with different disease progression kinetics?	Ascierto PA, Simeone E, Grimaldi AM, Curvietto M, Esposito A, Palmieri G, et al.	J Transl Med.2013 Mar 8;11:61.
[資料5.4: 77]	Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors.	Ackerman A, Klein O, McDermott DF, Wang W, Ibrahim N, Lawrence DP, et al.	Cancer. 2014 Jun 1;120(11):1695-701.
[資料5.4: 78]	Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use.	Ascierto PA, Simeone E, Giannarelli D, Grimaldi AM, Romano A, Mozzillo N.	J Transl Med.2012 May 28;10:107.
[資料5.4: 79]	Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: data from the Italian cohort of the ipilimumab expanded access program.	Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Del Vecchio M, Marchetti P, Cappellini GC, et al.	Cancer Invest.2014 May;32(4):144-9.
[資料5.4: 80]	Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models.	Robins JM, Tsiatis AA.	Commun Stat-Theor M 1991;20(8):2609-31.

Confidential