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
図一覧 3
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1　起原又は発見の経緯 4
1.5.2　開発の経緯 5
1.5.2.1　品質試験 5
1.5.2.2　非臨床試験 5
1.5.2.3　非小細胞肺癌を対象とした臨床試験 6
1.5.2.3.1　海外臨床試験 6
1.5.2.3.2　国内臨床試験 7
1.5.2.3.3　国際共同臨床試験 8
1.5.2.4　臨床データパッケージ 9

C Confidential

表一覧

頁

表 1.5-1　本申請の臨床データパッケージ 10

Confidential

図一覧

頁

図 1.5-1　MK-3475の開発経緯図（非小細胞肺癌）..... 11

Confidential

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

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（プログラム細胞死-1）とそのリガンドであるプログラム細胞死リガンド1（PD-L1）及びプログラム細胞死リガンド2（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[資料5.4: 8]。

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、2015年12月には国内で「切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能・効果とした承認申請を行った。

非小細胞肺癌については、米国において2014年10月に FDA から「Breakthrough therapy」の指定を受け、2015年10月には、「FDA に承認された検査で PD-L1の発現が確認され、プラチナ製剤（及び EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子陽性の場合はそれらに対する治療薬）による治療後に疾患進行が認められた非小細胞肺癌」を効能・効果として米国での迅速承認を取得した。現在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。

Confidential

1.5.2　開発の経緯

本申請に至るまでの、非小細胞肺癌を対象としたMK-3475の開発経緯図を[図 1.5-1]に示した。

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。

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

<u>薬理試験</u>

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

Confidential

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、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　非小細胞肺癌を対象とした臨床試験

1.5.2.3.1　海外臨床試験

MK-3475の臨床開発は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse

Confidential

Station, N.J., U.S.A.によって[redacted]年[redacted]月に開始した。海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）では、進行性の固形がん、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者に対し、MK-3475単剤を複数の用量及び投与間隔で投与した。本試験は複数のパートから構成され、非小細胞肺癌患者を対象として行われたパートC及びパートFでは未治療患者103例及び既治療患者457例を登録し、61例にMK-3475 2 mg/kg を3週間間隔で、287例にMK-3475 10 mg/kg を3週間間隔で、202例にMK-3475 10 mg/kg を2週間間隔でそれぞれ投与した。その結果、MK-3475 10 mg/kg（Q3W又はQ2W）までの忍容性が確認され、管理可能な安全性プロファイルが示された。

MK-3475の効果を予測するバイオマーカーを確立する目的で、パートC、パートF1及びF2のうち146例をBiomarker Training Setに組み入れ、PD-L1を発現する腫瘍細胞の割合（TPS）とMK-3475による奏効との関連をROC（Receiver Operatorating Characteristic）曲線を用いて評価した。PD-L1発現の評価は、22C3抗ヒト PD-L1抗体を用い、Dako 社と共同開発した免疫染色検査により行った。Youden indexにより染色強度に関わらず45～50のTPS が適切なカットポイントであることが示されたため、コンパニオン診断薬としてスコアを簡素化し、PD-L1高発現のカットポイントをTPS=50%とした。パートC、パートF1及びF2のうち化学療法既治療の223例及び化学療法未治療の90例から成るBiomarker Validation Setでは、PD-L1高発現患者において明らかに良好なORRが観察され、22C3抗ヒトPD-L1抗体を用いた免疫染色検査がMK-3475の効果予測に有用であることが確認された。MK-3475の効果及び安全性に対し、MK-3475の用量及び投与間隔による影響は認められなかった。2015年10月には、001試験で示された PD-L1高発現の非小細胞肺癌に対するMK-3475の顕著な有効性に基づき「FDA に承認された検査でPD-L1の発現が確認され、プラチナ製剤（及びEGFR 遺伝子変異又はALK 融合遺伝子陽性の場合はそれらに対する治療薬）による治療後に疾患進行が認められた非小細胞肺癌」を効能・効果として、2 mg/kg Q3Wの用法・用量で米国での迅速承認を取得した。

1.5.2.3.2　国内臨床試験

国内でのMK-3475の臨床開発は[redacted]年[redacted]月に開始された。国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験、以下011試験）のパートAでは、進行固形がん患者に対してMK-3475単剤の反復投与を行った。3例にMK-3475 2 mg/kgを2週間間隔（初回のみ4週間間隔）で、7例にMK-3475 10 mg/kgを2週間間隔（初回のみ4週間間隔）でそれぞれ投与した。DLT評価期間中にDLT及びGrade 3-5の副作用は観察されず、日本人患者におけるMK-3475 10 mg/kgまでの忍容性が確認された。パートAを通じて観察された有害事象は、非日本人を対象とした001試験と概して一致していた。

国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-025試験、以下025試験）では、プラチナ製剤併用化学療法後に増悪したPD-L1発現陽性の非小細胞肺癌患者に対してMK-3475 10 mg/kgを3週間間隔で投与した。PD-L1高発現及びPD-L1発現陽性患者でのORRは、それぞれ27.3%（95%CI：6.0-61.0）及び18.9%（95%CI：8.0-35.2）であり、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）のMK-3475 2 mg/kg 群及びMK-3475 10 mg/kg 群での成績と同様の傾向を示した。

Confidential

1.5.2.3.3　国際共同臨床試験

国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験、以下010試験）では、プラチナ製剤併用化学療法後に増悪した PD-L1発現陽性（TPS≥1%）の非小細胞肺癌患者を対象に MK-3475 2 mg/kg、MK-3475 10 mg/kg 又はドセタキセル75 mg/m^2（いずれも3週間間隔）を投与する各群に無作為割付けを行い、有効性及び安全性を比較した。011試験パート A で日本人の非小細胞肺癌を含む固形がん患者における MK-3475 10 mg/kg までの忍容性が確認されていたことから、010試験への参加を計画した。010試験への参加に際し、医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付 薬機審長発第[redacted]号）を実施し[redacted]、010試験への参加を計画した。本試験では全体で1,034例、日本からは91例が無作為化割付けされた。このうち PD-L1高発現の患者は、本試験全体で442例、日本から34例であった。

PD-L1高発現の患者における OS（全生存期間）は、中央値でそれぞれ MK-3475 2 mg/kg 群で14.9ヵ月、MK-3475 10 mg/kg 群で17.3ヵ月、ドセタキセル群で8.2ヵ月であり、ドセタキセル群と比較して MK-3475 2 mg/kg 群（ハザード比：0.54、95%CI：0.38-0.77）、MK-3475 10 mg/kg 群（ハザード比：0.50、95%CI：0.36-0.70）とも有意に OS を延長した。PD-L1発現陽性（試験全体）の患者集団における OS は、中央値でそれぞれ MK-3475 2 mg/kg 群で10.4ヵ月、MK-3475 10 mg/kg 群で12.7ヵ月、ドセタキセル群で8.5ヵ月であり、ドセタキセル群と比較して MK-3475 2 mg/kg 群（ハザード比：0.71、95%CI：0.58-0.88）、MK-3475 10 mg/kg 群（ハザード比：0.61、95%CI：0.49-0.75）とも有意に OS を延長した。

さらに MK-3475の安全性プロファイルは、ドセタキセルと比べて良好であった。MK-3475による平均治療期間はドセタキセルと比較して約2倍長かったにもかかわらず、Grade 3以上の副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、MK-3475群のいずれの用量でもドセタキセル群と比べて低かった。MK-3475の有効性及び安全性は、MK-3475の用量により影響を受けないことも示された。010試験において MK-3475のドセタキセルを上回る有効性と良好な安全性が示されたことから、2015年12月には米国で PD-L1発現陽性（TPS≥1%）の既治療非小細胞肺癌への適応拡大申請、2016年1月には欧州で PD-L1発現陽性の既治療非小細胞肺癌に対する承認申請を行った。

010試験の日本人集団において MK-3475併合群（2及び10 mg/kg 投与群）のドセタキセル群に対する OS のハザード比は、PD-L1高発現患者で0.83、PD-L1発現陽性患者で0.88であった。日本人集団で得られた MK-3475の有効性は、概して全集団と同様の傾向を示した。また日本人集団における MK-3475の安全性プロファイルは、全集団と類似しており、日本人患者に特有の副作用は認

Confidential

められなかった。010試験の全集団と同様に、日本人集団においても用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475の安全性プロファイルは、ドセタキセルと比較して良好であった。

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験、以下024試験）では、PD-L1高発現（TPS≥50%）かつ EGFR 遺伝子変異／ALK 融合遺伝子陰性の未治療非小細胞肺癌患者を対象に、MK-3475 200 mg Q3W 又は標準化学療法（プラチナ製剤併用化学療法）を投与する各群に無作為割付けを行い、有効性及び安全性を比較した。001試験で PD-L1高発現の未治療進行非小細胞肺癌患者に対する MK-3475の高い有効性がみられたことから、日本においても024試験への参加を計画した。024試験への参加に際し、医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付　薬機審長発第[redacted]号）を実施し[redacted]本試験では全体で305例、日本からは40例が無作為化割付けされた。

主要評価項目である PFS は、MK-3475群で中央値10.3ヵ月、標準化学療法群で中央値6.0ヵ月であり、また標準化学療法群に対する MK-3475群のハザード比は0.50（95%CI：0.37～0.68）であった。MK-3475は標準化学療法に対して統計的に有意（片側 P 値<0.001）で、臨床的に意味のある PFS の延長を示した。

副次評価項目である OS は、両群とも中央値に到達せず、標準化学療法群に対する MK-3475群のハザード比は0.60（95%CI：0.41～0.89）であった。MK-3475は標準化学療法に対して統計的に有意（片側 P 値=0.005）で、臨床的に意味のある OS の延長を示した。なお2回目の中間解析における OS の解析も含め、試験全体での第 I 種の過誤の確率は2.5%（片側）に制御された。

さらに024試験における MK-3475の安全性プロファイルは、標準化学療法と比べて良好であった。MK-3475による平均治療期間は標準治療と比較して約1.7倍長かったにもかかわらず、Grade 3 以上の副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、MK-3475群でドセタキセル群と比べて低かった。また024試験で MK-3475は200 mg の固定用量で投与されたが、これまでの試験において2 mg/kg 又は10 mg/kg の用量で投与された患者群と同様の安全性プロファイルを示した。024試験において MK-3475の標準化学療法（プラチナ製剤併用化学療法）を上回る有効性と良好な安全性が示されたことから、米国及び欧州で、200 mg Q3W の用量・用法による PD-L1高発現（TPS≥50%）の未治療非小細胞肺癌への適応拡大申請を行った。

024試験の日本人集団において MK-3475群の標準化学療法群に対する PFS 及び OS のハザード比は、それぞれ0.35及び0.40であった。日本人集団で得られた MK-3475の有効性は、概して全集団と同様の傾向を示した。また日本人集団における MK-3475の安全性プロファイルは、全集団と類似しており、日本人患者に特有の副作用は認められなかった。024試験の全集団と同様に、日本人集団においても、MK-3475の安全性プロファイルは標準化学療法と比較して良好な傾向を示した。

1.5.2.4　　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、010試験、024試験、001試験（パート C 及びパート F）、011

Confidential

試験（パート A）及び025試験を評価資料とし、国内において「切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌」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。本申請の臨床データパッケージを[表 1.5-1]に示す。

表 1.5-1 本申請の臨床データパッケージ

試験番号 試験の相	試験デザイン		対象	治験薬 投与方法	患者数 （被投与例数）
010試験 Ⅱ／Ⅲ	非盲検、無作為化		化学療法既治療の PD-L1発現陽性非小細胞肺癌	MK-3475 2 mg/kg Q3W、 10 mg/kg Q3W 又は ドセタキセル 75 mg/m^2 Q3W	1,034 （991）
024試験 Ⅲ	非盲検、無作為化		化学療法未治療の PD-L1高発現非小細胞肺癌	MK-3475 200 mg Q3W 又は プラチナ製剤併用 化学療法	305 （304）
001試験 I	パート C	非盲検、 単群	化学療法既治療の 非小細胞肺癌	MK-3475 10 mg/kg Q3W	41 （38）
	パート F1	非盲検、 無作為化	化学療法未治療の PD-L1発現陽性非小細胞肺癌	MK-3475 2 mg/kg Q3W、 10 mg/kg Q3W 又は 10 mg/kg Q2W	103 （101）
	パート F2	非盲検、 単群	化学療法既治療の PD-L1発現陽性非小細胞肺癌	MK-3475 10 mg/kg Q3W	33 （33）
		非盲検、 単群	化学療法既治療の PD-L1陰性非小細胞肺癌	MK-3475 10 mg/kg Q2W	43 （43）
		非盲検、 無作為化	化学療法既治療の PD-L1発現陽性非小細胞肺癌	MK-3475 10 mg/kg Q3W 又は 10 mg/kg Q2W	285 （280）
	パート F3	非盲検、 単群	化学療法既治療の PD-L1発現陽性非小細胞肺癌	MK-3475 2 mg/kg Q3W	55 （55）
011試験 I	パート A	非盲検、 用量漸増	固形がん	MK-3475 2 mg/kg Q2W 又は 10 mg/kg Q2W	10 （10）
025試験 I	非盲検、単群		化学療法既治療の PD-L1発現陽性非小細胞肺癌	MK-3475 10 mg/kg Q3W	38 （38）

Q2W：2週間間隔投与、Q3W：3週間間隔投与

C Confidential

[redacted]

図 1.5-1 MK-3475 の開発経緯図（非小細胞肺癌）

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） 22
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　非小細胞肺癌に対する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8月現在、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）は非小細胞肺癌の治療薬として、米国等の48ヵ国で承認されている。また、悪性黒色腫の治療薬としては、米国、EU及び韓国を含む65ヵ国で承認されている。

MK-3475の非小細胞肺癌に対する海外での承認状況を[表1.6-1] に示す。

表 1.6-1 非小細胞肺癌に対する海外での主な承認状況

国名	用法・用量	承認年月	効能・効果
米国	200 mg 3週間間隔投与	2016年10月	KEYTRUDA の適応は、FDA が承認した診断薬により腫瘍細胞に PD-L1高発現［Tumor Proportion Score （腫瘍細胞のうち PD-L1発現陽性細胞の割合）:TPS≥50%］が確認され、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性ではない、転移性の非小細胞肺癌の1次治療とする。 KEYTRUDA の適応は、プラチナ製剤併用化学療法による治療中及び治療後に疾患進行が認められ、FDA が承認した診断薬により腫瘍細胞に PD-L1発現陽性（TPS≥1%）が確認された転移性の非小細胞肺癌である。EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者については、KEYTRUDA の投与前にこれらの変異に対して FDA が承認した治療後に疾患進行が認められた患者とする。
EU	2 mg/kg 3週間間隔投与	2016年8月	KEYTRUDA は、腫瘍細胞に PD-L1発現が確認された局所進行又は転移性の非小細胞肺癌（NSCLC）を有し、化学療法による治療歴が一つ以上ある成人患者への治療を適応とする。 EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者については、KEYTRUDA の投与前にこれらの変異に対して承認されている治療後に疾患進行が認められた患者とする。

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の治療を適応とする［臨床試験（14.1）参照］。

1.2　非小細胞肺癌

KEYTRUDA の適応は、FDA が承認した診断薬により腫瘍細胞に PD-L1高発現［Tumor Proportion Score （腫瘍細胞のうち PD-L1発現陽性細胞の割合）:TPS≥50%］が確認され、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性ではない、転移性の非小細胞肺癌の1次治療とする［臨床試験（14.2）参照］。

KEYTRUDA の適応は、プラチナ製剤併用化学療法による治療中及び治療後に疾患進行が認められ、FDA が承認した診断薬により腫瘍細胞に PD-L1発現陽性（TPS≥1%）が確認された転移性の非小細胞肺癌である。EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者については、KEYTRUDA の投与前にこれらの変異に対して FDA が承認した治療後に疾患進行が認められた患者とする。［臨床試験（14.2）参照］。

1.3　頭頸部癌

KEYTRUDA は、プラチナ製剤を含む化学療法による治療中及び治療後に疾患進行が認められた再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌 （HNSCC）の治療を適応とする。［臨床試験（14.3）参照］。

本適応は、奏効率及び奏効の持続性に基づき、迅速承認を取得した。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

KEYTRUDA は転移性の非小細胞肺癌患者に対し、PD-L1発現の有無に基づき患者を選択する［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。

Confidential

2.2　悪性黒色腫に対する推奨用量

疾患進行又は許容できない副作用の発現まで、2 mg/kg を30分間かけて3週間間隔で点滴静注する［臨床試験（14.1）参照］。

2.3　非小細胞肺癌に対する推奨用量

疾患進行、許容できない副作用の発現又は疾患進行がみられない限り最長 24 ヵ月の投与まで、KEYTRUDA 200mg を 30 分間かけて 3 週間間隔で点滴静注する［臨床試験（14.2）参照］。

2.4　頭頸部扁平上皮癌に対する推奨用量

疾患進行、許容できない副作用の発現又は疾患進行がみられない際は最長 24 ヵ月の投与まで、KEYTRUDA 200mg を 30 分間かけて 3 週間間隔で点滴静注する［臨床試験（14.3）参照］。

2.5　用量調節

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倍超～5倍、若しくは総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超～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（プレドニゾロン換算量）に漸減できなかった場合
- 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）

Confidential

- 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］

2.6　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凍結乾燥粉末の溶解溶液を希釈する。
- 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 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°C～8°C（36°F～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°C～8°C（36°F～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

Confidential

- 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 は、死亡を含む免疫関連の肺臓炎を引き起こす可能性がある。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ロン換算量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こと［用法・用量（2.5）及び有害事象（6.1）参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた2799例中94例（3.4%）に肺臓炎が発現した。このうち、Grade 1は0.8%、Grade 2は1.3%、Grade 3は0.9%、Grade 4は0.3%、Grade 5は0.1%であった。肺臓炎発現までの期間の中央値は3.3ヵ月（範囲：2日～19.3ヵ月）であり、罹患期間の中央値は1.5ヵ月（範囲：1日～17.2ヵ月）であった。肺臓炎がみられた94例中63例（67%）は、全身性副腎皮質ホルモン剤が投与された。63例中50例は高用量の副腎皮質ホルモン剤を投与［投与期間の中央値は8日（範囲：1日～10.1ヵ月）］され、その後用量を漸減した。胸部照射歴のある患者（6.9%）では、胸部照射歴のない患者（2.9%）と比較して肺臓炎の発現割合が高かった。肺臓炎による投与中止は36例（1.3%）であった。肺臓炎が発現した患者94例中55例（59%）は回復した。

5.2　免疫関連の大腸炎

KEYTRUDA は、免疫関連の大腸炎を引き起こす可能性がある。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ロン換算量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［用法・用量（2.5）及び有害事象（6.1）参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた2799例中48例（1.7%）に大腸炎が発現した。このうち、Grade 2は0.4%、Grade 3は1.1%、Grade 4は0.1%未満であった。大腸炎発現までの期間の中央値は3.5ヵ月（範囲：10日～16.2ヵ月）であり、罹患期間の中央値は1.3ヵ月（範囲：1日～8.7+ヵ月）であった。大腸炎がみられた48例中33例（69%）は、全身性副腎皮質ホルモン剤が投与された。33例中27例は高用量の副腎皮質ホルモン剤を投与［投与期間の中央値は7日（範囲：1日～5.3ヵ月）］され、その後用量を漸減した。大腸炎による投与中止は15例（0.5%）であった。大腸炎が発現した患者48例中41例（85%）は回復した。

Confidential

5.3　免疫関連の肝炎

KEYTRUDA は、免疫関連の肝炎を引き起こす可能性がある。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ロン換算量0.5～1 mg/kg/日（Grade 2）及び1～2 mg/kg/日（Grade 3以上）、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［用法・用量（2.5）及び有害事象（6.1）参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた2799例中19例（0.7%）に肝炎が発現した。このうち、Grade 2は0.1%、Grade 3は0.4%、Grade 4は0.1%未満であった。肝炎発現までの期間の中央値は1.3ヵ月（範囲：8日～21.4ヵ月）であり、罹患期間の中央値は1.8ヵ月（範囲：8日～20.9+ヵ月）であった。肝炎がみられた19例中13例（68%）は、全身性副腎皮質ホルモン剤が投与された。13例中12例は高用量の副腎皮質ホルモン剤を投与［投与期間の中央値は5日（範囲：1日～26日）］され、その後用量を漸減した。肝炎による投与中止は6例（0.2%）であった。肝炎が発現した患者19例中15例（79%）は回復した。

5.4　免疫関連の内分泌障害

下垂体炎

KEYTRUDA は、下垂体炎を引き起こす可能性がある。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［用法・用量（2.5）及び有害事象（6.1）参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた2799例中17例（0.6%）に下垂体炎が発現した。このうち、Grade 2は0.2%、Grade 3は0.3%、Grade 4は0.1%未満であった。下垂体炎発現までの期間の中央値は3.7ヵ月（範囲：1日～11.9ヵ月）であり、罹患期間の中央値は4.7ヵ月（範囲：8+日～12.7+ヵ月）であった。下垂体炎がみられた17例中16例（94%）は、全身性副腎皮質ホルモン剤が投与され、16例中6例は高用量の副腎皮質ホルモン剤を投与した。下垂体炎による投与中止は4例（0.1%）であった。下垂体炎が発現した患者17例中7例（41%）は回復した。

甲状腺機能障害

KEYTRUDA は、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症及び甲状腺炎を含む甲状腺機能障害を引き起こす可能性がある。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。

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。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［用法・用量（2.5）及び有害事象（6.1）参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた2799例中96例（3.4%）に甲状腺機能亢進症が発現した。このうち、Grade 2は0.8%、Grade 3は0.1%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2.1ヵ月（範囲：3日～15.0+ヵ月）であった。甲

Confidential

状腺機能亢進症による投与中止は2例（0.1%未満）であった。甲状腺機能亢進症が発現した患者96例中71例（74%）は回復した。

KEYTRUDA の投与を受けた2799例中237例（8.5%）に甲状腺機能低下症が発現した。このうち、Grade 2は6.2%、Grade 3は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：1日～18.9ヵ月）であり、罹患期間の中央値は未到達（範囲：2日～27.7+ヵ月）。甲状腺機能低下症による投与中止は1例（0.1%未満）であった。甲状腺機能低下症が発現した患者237例中48例（20%）は回復した。甲状腺機能低下症の新たな発現又は増悪の割合は頭頸部扁平上皮癌の患者で高く、192例中28例（15%）であり、Grade 3は0.5%であった。28例中15例は甲状腺機能低下症の既往歴はなかった。

KEYTRUDA の投与を受けた2799例中16例（0.6%）に甲状腺炎が発現した。このうち、Grade 2は0.3%であった。甲状腺炎発現までの期間の中央値は1.2ヵ月（範囲：0.5ヵ月～3.5ヵ月）であった。

1型糖尿病

KEYTRUDA は、投与を受けた患者2799例中6例（0.2%）に、糖尿病性ケトアシドーシスを含む1型糖尿病を引き起こす可能性がある。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［用法・用量（2.5）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 は、免疫関連の腎炎を引き起こす可能性がある。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ロン換算量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［用法・用量（2.5）及び有害事象（6.1）参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた2799例中9例（0.3%）に腎炎が発現した。このうち、Grade 2は0.1%、Grade 3は0.1%、Grade 4は0.1%未満であった。腎炎発現までの期間の中央値は5.1ヵ月（範囲：12日～12.8ヵ月）であり、罹患期間の中央値は3.3ヵ月（範囲：12日～8.9+ヵ月）であった。腎炎がみられた9例中8例（89%）は、全身性副腎皮質ホルモン剤が投与され、8例中7例は高用量の副腎皮質ホルモン剤を投与［投与期間の中央値は15日（範囲：3日～4.0ヵ月）］し、その後用量を漸減した。腎炎による投与中止は3例（0.1%）であった。腎炎が発現した患者9例中5例（56%）は回復した。

5.6　その他の免疫関連の有害事象

KEYTRUDA はその他の臨床的に重要な免疫関連の有害事象を引き起こす可能性がある。

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

Confidential

場合、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減する。これまでの臨床試験における免疫関連の有害事象を発現した患者の限られたデータではあるが、副腎皮質ホルモン剤による管理ができない場合は、他の全身性の免疫抑制薬の使用を検討する。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。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［用法・用量（2.5）及び有害事象（6.1）参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた2799例の1%未満（特に記載のない限り）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［関節炎（1.5%）剥脱性皮膚炎、水疱性類天疱瘡、発疹（1.4%）、ぶどう膜炎、筋炎、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、血管炎、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］。

5.7　Infusion reaction

KEYTRUDA は、重度及び生命を脅かす Infusion reaction を引き起こす可能性があり、投与を受けた2799例中6例（0.2%）に発現した。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［用法・用量（2.5）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、胎児組織に対する母体の免疫寛容を、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する場合、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。妊娠する可能性のある女性には、本剤の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割合は、別の薬剤の臨床試験での発現割合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割合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、KEYTRUDA の投与を受けた患者2799例の結果を反映したものであり、悪性黒色腫患者912例及び非小細胞肺癌患者682例を組み入れた3つの無作為化、非盲検、実薬対照の臨床試験、さらに、頭頸部扁平上皮癌の患者192例を組み入れた非無作為化、非盲検、マルチコホート試験が含まれる。これらの臨床試験を通して、KEYTRUDA 2 mg/kg を3週間間隔、10 mg/kg を2週間間隔、10 mg/kg を3週間間隔又は200 mg を3週間間隔で静脈内投与された。2799例のうち、6ヵ月以上 KEYTRUDA の投与を受けた患者は41%、12ヵ月以上投与を受けた患者は21%であった。

悪性黒色腫患者912例及び非小細胞肺癌患者682例を組み入れた3つの無作為化、非盲検、実薬対照の臨床試験及び頭頸部扁平上皮癌患者192例を組み入れた1つの非無作為化、非盲検、マルチコホート試験のデータを以下に示す。これらの臨床試験では KEYTRUDA 2 mg/kg を3週間間隔、200 mg を3週間間隔、10 mg/kg を2週間間隔又は3週間間隔で静脈内投与された。

<u>悪性黒色腫</u>

イピリムマブ未治療の悪性黒色腫（001試験）

001試験では、イピリムマブ未治療で前治療として1レジメンの全身療法を受けた切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者に KEYTRUDA を投与した際の安全性を評価した。001試験は多施設、非盲検、実薬対照の臨床試験であり、患者は無作為割付け（1：1：1）され、疾患進行又は許容できない副作用が発現するまで KEYTRUDA を10 mg/kg 2週間間隔（278例）又は10 mg/kg 3週間間隔（277例）、又は疾患進行又は許容できない副作用が発現した場合の早期中止を除きイピリムマブを3 mg/kg 3週間間隔で4回まで投与（256例）された［臨床試験（14.1）参照］。また、自己免疫疾患、全身性の副腎皮質ホルモン剤及び他の免疫抑制薬による治療を要する疾患（間質性肺疾患の既往）、HIV 又は B 型及び C 型肝炎を含む治療を要する活動性の感染を有する患者は不適格とされた。

Confidential

KEYTRUDA の投与期間の中央値は5.6ヵ月（範囲：1日～11.0ヵ月）であり、KEYTRUDA 両群で同様であった。6ヵ月以上 KEYTRUDA の投与を受けた患者の割合は KEYTRUDA 10 mg/kg 2週間間隔投与及び10 mg/kg 3週間間隔投与でそれぞれ51%及び46%であり、両群で1年以上投与を受けた患者はいなかった。

試験集団の背景因子は、年齢の中央値が62歳（範囲：18～89歳）であり、男性の割合は60%、白人が98%、LDH 上昇が32%、M1c が65%、脳転移の既往が9%、全身療法を1レジメン以上受けた患者は36%であり、BRAF 阻害剤が15%、化学療法が13%、免疫療法が6%であった。

001試験の安全性プロファイルは2週間間隔投与及び3週間間隔投与で同様であった。したがって、安全性の概要として、KEYTRUDA の両群を併合（555例）した解析結果を示す。9%の患者が有害事象により KEYTRUDA の投与を中止した。2例以上の患者で投与中止に至った有害事象は、大腸炎（1.4%）、自己免疫性肝炎（0.7%）、アレルギー反応（0.4%）、多発ニューロパチー（0.4%）及び心不全（0.4%）であった。21%の患者が有害事象により KEYTRUDA を休薬し、高頻度に認められた（1%以上）KEYTRUDA の休薬に至った有害事象は、下痢（2.5%）であった。高頻度に認められた（20%以上）有害事象は、疲労及び下痢であった。[表 1]及び[表 2]に KEYTRUDA の投与を受けた患者で発現割合が10%以上であった選択した有害事象及び臨床検査値異常をそれぞれ示す。

表 1　有害事象†
KEYTRUDA の投与を受けた切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者で発現割合 10%以上
（001 試験）

	KEYTRUDA 10 mg/kg 2週間間隔及び3週間間隔投与 (555例)		イピリムマブ投与 (256例)	
有害事象	All Grades‡ (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	28	0.9	28	3.1
皮膚および皮下組織障害				
発疹§	24	0.2	23	1.2
尋常性白斑‖	13	0	2	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	18	0.4	10	1.2
背部痛	12	0.9	7	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	17	0	7	0.4
呼吸困難	11	0.9	7	0.8
代謝および栄養障害				
食欲減退	16	0.5	14	0.8
神経系障害				
頭痛	14	0.2	14	0.8

†イピリムマブ群と同程度又はそれ以上の発現割合であった有害事象を選択した。
‡Grade は NCI CTCAE v4.0に従う。
§発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、全身性発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹及び剥脱性発疹を含む。
‖皮膚色素減少を含む。

Confidential

KEYTRUDA を投与された患者で10%以上に認められたその他の臨床的に重要な有害事象は、下痢（26%）及び悪心（21%）及びそう痒症（17%）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†
KEYTRUDA の投与を受けた切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者で発現割合 20%以上
（001 試験）

	KEYTRUDA 10 mg/kg 2週間間隔及び3週間間隔投与		イピリムマブ投与	
臨床検査‡	All Grades§ (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学				
高血糖	45	4.2	45	3.8
高トリグリセリド血症	43	2.6	31	1.1
低ナトリウム血症	28	4.6	26	7
AST 増加	27	2.6	25	2.5
高コレステロール血症	20	1.2	13	0
血液				
貧血	35	3.8	33	4.0
リンパ球減少症	33	7	25	6

†イピリムマブ群と同程度又はそれ以上の発現割合であった臨床検査値異常を選択した。
‡各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は、KEYTRUDA 群：520～546例、イピリムマブ群：237～247例であり、高トリグリセリド血症については、KEYTRUDA 群：429例、イピリムマブ群：183例、高コレステロール血症については、KEYTRUDA 群：484例、イピリムマブ群：205例。
§Grade は NCI CTCAE v4.0に従う。

KEYTRUDA を投与された患者で20%以上に認められたその他の臨床的に重要な臨床検査値異常は、低アルブミン血症（All Grades : 27%、Grade 3-4 : 2.4%）、ALT 増加（All Grades : 23%、Grade 3-4：3.1%）、及び ALP 増加（All Grades：21%、Grade 3-4：2.0%）であった。

イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫（002試験）

002試験では、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進行した切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者に KEYTRUDA を投与した際の安全性を評価した。002試験は多施設、一部盲検（KEYTRUDA の用量）、無作為化（1：1：1）、実薬対照の臨床試験であり、患者（528例）は KEYTRUDA を2 mg/kg（178例）又は10 mg/kg（179例）で 3週間間隔、又治験担当医師が選択した化学療法（171例）が投与された。化学療法の選択肢は、ダカルバジン（26%）、テモゾロミド（25%）、カルボプラチン／パクリタキセルの併用（25%）、パクリタキセル（16%）、カルボプラチン（8%）であった［臨床試験（14.1）参照］。また、自己免疫疾患、イピリムマブによる重度の免疫関連の副作用［Grade 4又は12週を超えて副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算量10 mg／日）による治療を要する Grade 3の副作用）］、全身性の副腎皮質ホルモン剤及び他の免疫抑制薬による治療を要する疾患（間質性肺疾患の既往）、HIV 又は B 型及び C 型肝炎を含む治療を要する活動性の感染を有する患者は不適格とされた。

KEYTRUDA 2 mg/kg 3週間間隔投与の投与期間の中央値は3.7ヵ月（範囲：1日～16.6ヵ月）であり、KEYTRUDA 10 mg/kg 3週間間隔投与の投与期間の中央値は4.8ヵ月（範囲：1日～16.8ヵ月）であった。KEYTRUDA 2 mg/kg 投与で6ヵ月以上 KEYTRUDA の投与を受けた患者の割合は36%、

Confidential

12ヵ月以上投与を受けた患者の割合は4%であり、KEYTRUDA 10 mg/kg 投与で6ヵ月以上KEYTRUDA の投与を受けた患者の割合は41%、12ヵ月以上投与を受けた患者の割合は6%であった。

試験集団の背景因子は、年齢の中央値が62歳（範囲：15～89歳）であり、男性の割合は61%、白人が98%、LDH 上昇が41%、M1c が83%、進行性及び転移性の悪性黒色腫に対する前治療を2レジメン以上受けた患者は73%（イピリムマブが100%、BRAF 阻害剤が25%）であり、脳転移の既往が15%であった。

002試験の安全性プロファイルは2 mg/kg 投与及び10 mg/kg 投与で同様であった。したがって、安全性の概要として、KEYTRUDA の両群を併合（357例）した解析結果を示す。12%の患者が有害事象により KEYTRUDA の投与を中止した。高頻度に認められた（1%以上）投与中止に至った有害事象は、全身健康状態低下（1%）、無力症（1%）、呼吸困難（1%）、肺臓炎（1%）及び全身性浮腫（1%）であった。14%の患者が有害事象により KEYTRUDA を休薬し、高頻度に認められた（1%以上）KEYTRUDA の休薬に至った有害事象は、呼吸困難（1%）、下痢（1%）及び斑状丘疹状皮疹（1%）であった。高頻度に認められた（20%以上）有害事象は、疲労、そう痒症、発疹、便秘、悪心、下痢及び食欲減退であった。[表 3]に KEYTRUDA の投与を受けた患者で発現割合が10%以上であった選択した有害事象を示す。

表 3　有害事象†
KEYTRUDA の投与を受けた患者で発現割合 10%以上
（002 試験）

	KEYTRUDA 2 mg/kg 及び10 mg/kg 3週間間隔投与(357例)		化学療法‡ (171例)	
有害事象	All Grades§ (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	14	0.3	9	0.6
無力症	10	2.0	9	1.8
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	28	0	8	0
発疹‖	24	0.6	8	0
胃腸障害				
便秘	22	0.3	20	2.3
下痢	20	0.8	20	2.3
腹痛	13	1.7	8	1.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	18	0	16	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	14	0.6	10	1.2

† 化学療法群と同程度又はそれ以上の発現割合であった有害事象を選択した。
‡ 化学療法：ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン／パクリタキセルの併用、パクリタキセル、又はカルボプラチン
§ Grade は NCI CTCAE v4.0に従う。
‖ 発疹、紅斑性皮疹、全身性発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹を含む。

Confidential

KEYTRUDA を投与された患者で認められたその他の臨床的に重要な有害事象は、疲労（43%）、悪心（22%）、食欲減退（20%）、嘔吐（13%）及び末梢性ニューロパチー（1.7%）であった。

表 4　ベースラインから悪化した臨床検査値異常†
KEYTRUDA の投与を受けた患者で発現割合 20%以上
（002 試験）

	KEYTRUDA 2 mg/kg 及び10 mg/kg 3週間間隔投与		化学療法	
臨床検査‡	All Grades§ (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学				
高血糖	49	6	44	6
低アルブミン血症	37	1.9	33	0.6
低ナトリウム血症	37	7	24	3.8
高トリグリセリド血症	33	0	32	0.9
ALP 増加	26	3.1	18	1.9
AST 増加	24	2.2	16	0.6
血中重炭酸塩減少	22	0.4	13	0
低カルシウム血症	21	0.3	18	1.9
ALT 増加	21	1.8	16	0.6

†化学療法群と同程度又はそれ以上の発現割合であった臨床検査値異常を選択した。
‡各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は、KEYTRUDA 群：320～325例、化学療法群：154～161例であり、高トリグリセリド血症については、KEYTRUDA 群：247例、化学療法群：116例、血中重炭酸塩減少については、KEYTRUDA 群：263例、化学療法群：123例。
§Grade は NCI CTCAE v4.0に従う。

非小細胞肺癌

003試験は、多施設共同、非盲検、無作為化（1：1：1）、実薬対照の臨床試験であり、プラチナ製剤併用療法を受けた後に疾患進行が認められた非小細胞肺癌患者を対象に KEYTRUDA を投与した際の安全性を評価した。なお、EGFR 感受性遺伝子変異又は ALK 遺伝子転座を有している場合は他の適切な治療法を受けた。991例が、KEYTRUDA 2 mg/kg 3週間間隔投与群（339例）、10 mg/kg 3週間間隔投与群（343例）又はドセタキセル 75 mg/m2 3週間間隔投与群（309例）のいずれかに割り付けられた。自己免疫疾患を合併している患者、全身性副腎皮質ホルモン剤又は免疫抑制剤治療を必要とした患者、又は治験薬初回投与前26週間以内に30 Gy を超える胸部に対する放射線療法を受けていた患者は不適格とされた。

投与期間の中央値は、2 mg/kg 3週間間隔投与群で3.5カ月（範囲：1日～22.4ヵ月）、10 mg/kg 3週間間隔投与群で3.5カ月（範囲：1日～20.8ヵ月）であった。下記データは6ヵ月以上の投与を受けた、2 mg/kg 3週間間隔投与群の31%の患者で構成している。10 mg/kg 3週間間隔投与群では34%の患者が6ヵ月以上の投与を受けた。

試験集団の背景因子は、年齢の中央値が63歳（範囲：20～88歳）、65歳以上が42%であり、男性の割合は61%、白人が72%、アジア人が21%、局所進行性疾患が8% 、転移性疾患が91%であった。脳転移の既往を有していた患者が15%であった。29%の患者が、進行性又は転移性の非小細胞肺

Confidential

癌に対して2種類以上の全身性の他の抗がん剤治療を受けていた。

003試験において、KEYTRUDA 2 mg/kg 投与群 及び10 mg/kg 投与群の安全性プロファイルは類似していたため、両群を併合解析した（682例）。KEYTRUDA の投与を受けた患者の8%が有害事象により投与を中止した。投与中止に至った主な有害事象は肺臓炎（1.8%）であった。23%の患者が有害事象により KEYTRUDA の投与を中断し、発現頻度が高い（1%以上）の有害事象は、下痢（1%）、疲労（1.3%）、肺炎（1%）、肝酵素増加（1.2%）、食欲低下（1.3%）及び肺臓炎（1%）であった。

10%以上の患者に報告された有害事象を[表 5]に示す。

表 5　有害事象*
非小細胞肺癌患者で発現割合 10%以上
（003 試験）

	KEYTRUDA 2 mg/kg 及び10 mg/kg 3週間間隔投与（682例）		ドセタキセル 75 mg/m^2 3週間間隔投与（309例）	
有害事象	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
代謝および栄養障害				
食欲減退	25	1.5	23	2.6
胃腸障害				
悪心	20	1.3	18	0.6
便秘	15	0.6	12	0.6
嘔吐	13	0.9	10	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	23	3.7	20	2.6
咳嗽	19	0.6	14	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	11	1.0	9	0.3
背部痛	11	2.5	8	0.3
皮膚および皮下組織障害				
発疹‡	17	0.4	8	0
そう痒症	11	0	3	0.3

* 発現割合がドセタキセル投与群と同じ又はドセタキセル投与群よりも高い有害事象
† Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく
‡ 発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹及びそう痒性皮疹を含む。

Confidential

その他の臨床的に重要な有害事象は、疲労（25%）、下痢（14%）、無力症（11%）及び発熱（11%）であった。

表 6　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割合 20%以上
（003 試験）

	KEYTRUDA 2 mg/kg 及び10 mg/kg 3週間間隔投与		ドセタキセル 75 mg/m^2 3週間間隔投与	
臨床検査[†]	All Grades[‡] (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades[‡] (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学				
低ナトリウム血症	32	8	27	2.9
アルカリホスファターゼ増加	28	3.0	16	0.7
AST 増加	26	1.6	12	0.7
ALT 増加	22	2.7	9	0.4

[*]発現割合がドセタキセル投与群と同じ又はドセタキセル投与群よりも高い臨床検査値異常

[†]各臨床検査の発現割合は、ベースライン時及び治験期間中に1つ以上の臨床検査結果が得られている患者数に基づく：KEYTRUDA（631-638例）、ドセタキセル（274-277例）

[‡]Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく

20%以上の患者に発現したその他の臨床検査値異常は、高血糖（全 Grade：44%、Grade3又は4：4.1%）、貧血（全 Grade：37%、Grade3又は4：3.8%）、高トリグリセリド血症（全 Grade：36%、Grade3又は4：1.8%）、リンパ球減少症（全 Grade：35%、Grade3又は4：9%）、低アルブミン血症（全 Grade：34%、Grade3又は4：1.6%）及び高コレステロール血症（全 Grade：20%、Grade3又は4：0.7%）であった。

<u>頭頸部扁平上皮癌</u>

004試験の頭頸部扁平上皮癌患者192例の、KEYTRUDA の投与期間の中央値は3.3ヵ月（範囲：1日～27.9ヵ月）であった。004試験では、免疫抑制剤治療を必要とした患者、又は自己免疫性疾患を有する患者は不適格とされた。年齢の中央値が60歳（範囲：20～84歳）であり、65歳以上の割合は35%、男性が83%、白人が77%、アジア人が15%、黒人が5%であった。再発又は転移により全身療法を2レジメン以上受けた患者は61%であり、放射線療法の既往は95%であった。ベースライン時の ECOG performance status は0（30%）又は1（70%）で、M1の割合は86%であった。
患者の17%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45%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高頻度に発現した重篤な有害事象は、肺炎、呼吸困難、錯乱状態、嘔吐、胸水及び呼吸不全であった。重篤な有害事象を含む有害事象の発現割合は、2つの投与スケジュール（10mg/kg を2週間間隔又は200mg を3週間間隔）で同様であり、これらのデータを併合した。高頻度に発現した有害事象（20%以上）は、疲労、食欲減退、呼吸困難であった。頭頸部扁平上皮癌患者に発現した有害事象は、顔面浮腫の発症増加（全 Grades：10%、Grade 3-4：2.1%）及び甲状腺機能低下症の新規発症若しくは悪化を除いては、悪性黒色腫又は非小細胞癌の有害事象と同様であった［警告及び使用上の注意（5.4）参照］。

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、KEYTRUDA 2 mg/kg を3週間間隔、200 mg を3週間間隔又は10 mg/kg を2週間間隔又は3週間間隔で投与した臨床試験では、評価可能な1289例のうち26例（2.0%）で、本剤の投与による抗薬物抗体陽性が認められた。本剤の投与による抗薬物抗体陽性が認められた26例のうち、中和抗体を測定したのは4例のみで、そのうち1例が陽性であった。抗薬物抗体の産生による薬物動態プロファイルの変化又は Infusion reaction の増加など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、測定で認められる抗薬物抗体（中和抗体を含む）発現割合は、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割合と他の製品に対する抗体の発現割合を比較することは、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-1/PD-L1シグナル伝達経路は、胎児組織に対する母体の免疫寛容を誘導することにより、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において推定される主な先天性欠損及び流産の背景リスクは、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-1/PD-L1経路の中心的機能は胎児に対する母体の免疫寛容を維持することによる妊娠の維持である。妊娠中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胎児への免疫寛容が無効となり、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-1シグナ

Confidential

ル伝達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していない。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、本剤の投与中及び投与終了後少なくとも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

臨床試験で KEYTRUDA を投与された悪性黒色腫患者、非小細胞肺癌患者及び頭頸部扁平上皮癌患者3145例のうち、65歳以上の患者の割合は43%であり、75歳以上の患者の割合は12%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。

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。

KEYTRUDA は、腫瘍細胞に PD-L1発現が確認された局所進行又は転移性の非小細胞肺癌（NSCLC）を有し、化学療法による治療歴が一つ以上ある成人患者への治療を適応とする。EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者については、KEYTRUDA の投与前にこれらの変異に対して承認されている治療後に疾患進行が認められた患者とする。

4.2　用法・用量

<u>非小細胞肺癌患者に対する PD-L1 発現解析</u>

治療を受ける非小細胞肺癌患者は、検査により PD-L1陽性が確認された患者から選択する（5.1節を参照）。

<u>用量</u>

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副作用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 1　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倍超～3倍	休薬†
	Grade 3以上の腎炎でクレアチニンが基準値上限の3倍超	中止
内分泌障害	症候性下垂体炎 Grade 3超の高血糖（血糖値：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 AST 又は ALT が基準値上限の3倍超～5倍、若しくは総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超～3倍（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 v 4.0に従う。
†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の副作用（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（プレドニゾロン換算量）に漸減できなかった場合
- 投与に関連した副作用が 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）参照］。

4.4　警告及び使用上の注意

PD-L1の発現状況

偽陰性または偽陽性判定を最小限に抑えるため、十分に検証された確実な方法で腫瘍の PD-L1発現を評価することが重要である。

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漸減する。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。

Confidential

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（プレドニゾロン換算量）に漸減できた場合、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・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、死亡症例を含む肺臓炎が発現した［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ロン換算量1～2 mg/kg/日、その後漸減）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］。

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ロン換算量1～2 mg/kg/日、その後漸減）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ロン換算量0.5～1 mg/kg/日、Grade 3以上の場合、初回用量はプレドニゾロン換算量1～2 mg/kg/日、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ロン換算量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］。

Confidential

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で、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で、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である。甲状腺機能亢進症は臨床症状の管理が可能である。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、ギラン・バレー症候群、筋無力症候群、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、本剤を休薬し、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（プレドニゾロン換算量）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、本剤を休薬すること［用法・用量（4.2）及び副作用（4.8）参照］。

Confidential

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、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

活動性の中枢神経系（CNS）への転移、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、間質性肺疾患、コルチコステロイドの全身投与を要する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の副作用又は12週を超えて副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算量：10 mg／日超）を必要とする Grade 3の副作用と定義］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異常（クレアチニンが基準値上限の1.5倍超）又は肝機能異常（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）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。

アラートカード

KEYTRUDA の処方者は、医師情報及び Management Guideline を熟知していなければならない。処方者は KEYTRUDA を服用する際のリスクについて患者と話し合わなければならない。患者には KEYRUDA が処方されるごとにアラートカードが提供される。

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又は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有害事象の処置には、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］。

Confidential

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、妊娠中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胎児への免疫寛容が無効となり、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、本剤の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。

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。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。重度の有害事象を含むほとんどが適切な薬物療法の開始後又は本剤の中止後に回復した（以下の「特定の有害事象の記述」参照）。

2799例の進行性悪性黒色腫又は非小細胞肺癌患者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。高頻度に認められた有害事象（10%超）は、疲労（24%）、発疹（19%）、そう痒症（18%）、下痢（12%）、悪心（11%）、及び関節痛（10%）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。重篤な有害事象のほとんどは、免疫関連の有害事象及び重度の Infusion reaction

Confidential

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2799例で報告された有害事象を[表 2]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（1/1000以上～1/100未満）、まれ（1/10000以上～1/1000未満）及び非常にまれ（1/10000未満）に分類した。各発現頻度の分類において、重篤度の高い順に有害事象を示した。

Confidential

表 2　臨床試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者で報告された有害事象

血液およびリンパ系障害	
よくみられる	貧血
あまりみられない	好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症、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
免疫系障害	
よくみられる	infusion reaction[a]
内分泌障害	
よくみられる	甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症[b]
あまりみられない	下垂体炎[c]、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
あまりみられない	1型糖尿病[d]、低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症
精神障害	
あまりみられない	不眠症
神経系障害	
よくみられる	頭痛、浮動性めまい、味覚障害
あまりみられない	てんかん、無気力、末梢性感覚ニューロパチー
まれ	ギラン・バレー症候群、筋無力症候群
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[e]
血管障害	
あまりみられない	高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
よくみられる	肺臓炎[f]、呼吸困難、咳嗽
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[g]、嘔吐、腹痛[h]、便秘、口内乾燥
あまりみられない	膵炎[i]
まれ	小腸穿孔
肝胆道系障害	
あまりみられない	肝炎[j]
皮膚および皮下組織障害	
非常によくみられる	発疹[k]、そう痒症[l]
よくみられる	重度の皮膚反応[m]、尋常性白斑[n]、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、湿疹
あまりみられない	苔癬様角化症[o]、乾癬、脱毛、結節性紅斑、皮膚炎、毛髪変色、丘疹
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[p]、筋骨格痛[q]、四肢痛、関節炎[r]
あまりみられない	滑膜炎[s]
腎および尿路障害	
あまりみられない	腎炎[t]
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、浮腫[u]、発熱、インフルエンザ様疾患、悪寒
臨床検査	
よくみられる	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加
あまりみられない	アミラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加

Confidential

下記の事象名は、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。

a. Infusion reaction（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）
b. 甲状腺機能低下症（粘液水腫）
c. 下垂体炎（下垂体機能低下症）
d. 1型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス）
e. ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎）
f. 肺臓炎（間質性肺疾患）
g. 大腸炎（顕微鏡的大腸炎及び腸炎）
h. 腹痛（腹部不快感、上腹部痛及び下腹部痛）
i. 膵炎（自己免疫性膵炎及び急性膵炎）
j. 肝炎（自己免疫性肝炎及び薬剤性肝障害）
k. 発疹（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、水疱性皮疹及び性器発疹）
l. そう痒症（蕁麻疹、蕁麻疹性発疹、全身性そう痒症及び陰部そう痒症）
m. 重度の皮膚反応（剥脱性皮膚炎、多形紅斑、剥脱性発疹、類天疱瘡、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）
n. 尋常性白斑（皮膚色素脱失、皮膚の色素減少、まぶたの色素減少）
o. 苔癬様角化症（扁平苔癬と硬化性苔癬）
p. 筋炎（筋肉痛、ミオパチー、リウマチ性多発筋痛及び横紋筋融解症）
q. 筋骨格痛（筋骨格不快感、背部痛、筋骨格の硬直、筋骨格系胸痛及び斜頚）
r. 関節炎（関節腫脹、多発性関節炎及び関節滲出液）
s. 腱鞘炎（腱炎、滑膜炎及び腱痛）
t. 腎炎（自己免疫性腎炎、尿細管間質性腎炎及び腎不全又は腎炎を伴う急性腎不全）
u. 浮腫（末梢性浮腫、全身性浮腫、水分過負荷、体液貯留、眼瞼浮腫及び口唇浮腫、顔面浮腫、限局性浮腫、並びに眼窩周囲浮腫）

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）］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94例（3.4%）に肺臓炎が発現した。このうち、Grade 2は36例（1.3%）、Grade 3は25例（0.9%）、Grade 4は7例（0.3%）、Grade 5は4例（0.1%）であった。肺臓炎発現までの期間の中央値は3.3ヵ月（範囲：2日～19.3ヵ月）であり、罹患期間の中央値は1.5ヵ

Confidential

月（範囲：1日～17.2+ヵ月）であった。肺臓炎による投与中止は36例（1.3%）であった。55例は回復した。

免疫関連の大腸炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者の48例（1.7%）に大腸炎が発現した。このうち、Grade 2は10例（0.4%）、Grade 3は31例（1.1%）、Grade 4は2例(<0.1%)であった。大腸炎発現までの期間の中央値は3.5ヵ月（範囲：10日～16.2ヵ月）であり、罹患期間の中央値は1.3ヵ月（範囲：1日～8.7+ヵ月）であった。大腸炎による投与中止は15例（0.5%）であった。41例が回復した。

免疫関連の肝炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者の19例（0.7%）に肝炎が発現した。このうち、Grade 2は4例（0.1%）、Grade 3は12例（0.4%）、Grade 4は2例（<0.1%）であった。肝炎発現までの期間の中央値は1.3カ月（範囲：8日～21.4ヵ月）であり、罹患期間の中央値は1.8ヵ月（範囲：8日～20.9+ヵ月）であった。肝炎による投与中止は6例（0.2%）であった。15例が回復した。

免疫関連の腎炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者の9例（0.3%）に腎炎が発現した。このうち、Grade 2は3例（0.1%）、Grade 3は4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5.1ヵ月（範囲：12日～12.8ヵ月）であり、罹患期間の中央値は3.3ヵ月（範囲：12日～8.9+ヵ月）であった。腎炎による投与中止は3例（0.1%）であった。5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17例（0.6%）に下垂体炎が発現した。このうち、Grade 2は6例（0.2%）、Grade 3は8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3.7ヵ月（範囲：1日～11.9ヵ月）であり、罹患期間の中央値は4.7ヵ月（範囲：8+日～12.7ヵ月）であった。下垂体炎による投与中止は4例（0.1%）であった。7例が回復した。そのうち2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96例（3.4%）に甲状腺機能亢進症が発現した。このうち、Grade 2は22例（0.8%）、Grade 3は4例（0.1%）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2.1ヵ月（範囲：3日～15+ヵ月）であった。甲状腺機能亢進症による投与中止は2例（<0.1%）であった。71例（74%）が回復した。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の237例（8.5%）に甲状腺機能低下症が発現した。このうちGrade 2は174例（6.2%）、Grade 3は3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：1日～18.9ヵ月）であり、罹患期間の中央値は未到達（範囲：2日～27.7ヵ月）であった。甲状腺機能低下症による投与中止は1例（< 0.1%）であった。48例（20%）が回復した。

Confidential

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患者で、評価可能であった1087例のうち、本剤の投与によって抗薬物抗体陽性となった患者は19例（1.7%）であった。本剤の投与による薬物動態及び安全性プロファイルに明らかな変化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 (1.1)	12/2015
Indications and Usage (1.2)	10/2016
Indications and Usage (1.3)	08/2016
Dosage and Administration (2.1, 2.3)	10/2016
Dosage and Administration (2.4)	08/2016
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7)	10/2016

----------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. (1.1)
- patients with metastatic NSCLC whose tumors have high PD-L1 expression [(Tumor Proportion Score (TPS) ≥50%)] as determined by an FDA-approved test, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations, and no prior systemic chemotherapy treatment for metastatic NSCLC. (1.2)
- patients with metastatic NSCLC whose tumors express PD-L1 (TPS ≥1%) 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. (1.2)
- patients with recurrent or metastatic HNSCC with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials. (1.3)

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

- Melanoma: 2 mg/kg every 3 weeks. (2.2)
- NSCLC: 200 mg every 3 weeks. (2.3)
- HNSCC: 200 mg every 3 weeks. (2.4)

Administer KEYTRUDA as an intravenous infusion over 30 minutes.

----------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) were fatigue, pruritus, diarrhea, decreased appetite, rash, dyspnea, constipation, and nausea (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: 10/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Melanoma
1.2 Non-Small Cell Lung Cancer
1.3 Head and Neck Cancer
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage for Melanoma
2.3 Recommended Dosage for NSCLC
2.4 Recommended Dosage for HNSCC
2.5 Dose Modifications
2.6 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
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
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
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

14.3 Head and Neck 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 *[see Clinical Studies (14.1)]*.

1.2 Non-Small Cell Lung Cancer

KEYTRUDA is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have high PD-L1 expression [Tumor Proportion Score (TPS) ≥50%)] as determined by an FDA-approved test, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations *[see Clinical Studies (14.2)]*.

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with metastatic NSCLC whose tumors express PD-L1 (TPS ≥1%) 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)]*.

1.3 Head and Neck Cancer

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy *[see Clinical Studies (14.3)]*.

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. 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 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 Dosage for Melanoma

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 *[see Clinical Studies (14.1)]*.

2.3 Recommended Dosage for NSCLC

The recommended dose of KEYTRUDA is 200 mg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months in patients without disease progression *[see Clinical Studies (14.2)]*.

2.4 Recommended Dosage for HNSCC

The recommended dose of KEYTRUDA is 200 mg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months in patients without disease progression *[see Clinical Studies (14.3)]*.

2.5 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)]*

2.6 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

KEYTRUDA can cause immune-mediated pneumonitis, including fatal cases. 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), life-threatening (Grade 4), or recurrent moderate (Grade 2) pneumonitis *[see Dosage and Administration (2.5) and Adverse Reactions (6.1)].*

Pneumonitis occurred in 94 (3.4%) of 2799 patients receiving KEYTRUDA, including Grade 1 (0.8%), Grade 2 (1.3%), Grade 3 (0.9%), Grade 4 (0.3%), and Grade 5 (0.1%) pneumonitis. The median time to onset was 3.3 months (range: 2 days to 19.3 months), and the median duration was 1.5 months (range: 1 day to 17.2+ months). Sixty-three (67%) of the 94 patients received systemic corticosteroids, with 50 of the 63 receiving high-dose corticosteroids for a median duration of 8 days (range: 1 day to 10.1 months) followed by a corticosteroid taper. Pneumonitis occurred more frequently in patients with a history of prior thoracic radiation (6.9%) than in patients who did not receive prior thoracic radiation (2.9%). Pneumonitis led to discontinuation of KEYTRUDA in 36 (1.3%) patients. Pneumonitis resolved in 55 (59%) of the 94 patients.

5.2 Immune-Mediated Colitis

KEYTRUDA can cause immune-mediated colitis. 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 (2.5) and Adverse Reactions (6.1)].*

Colitis occurred in 48 (1.7%) of 2799 patients receiving KEYTRUDA, including Grade 2 (0.4%), Grade 3 (1.1%), and Grade 4 (<0.1%) colitis. The median time to onset was 3.5 months (range: 10 days to 16.2 months), and the median duration was 1.3 months (range: 1 day to 8.7+ months). Thirty-three (69%) of the 48 patients received systemic corticosteroids, with 27 of the 33 requiring high-dose corticosteroids for a median duration of 7 days (range: 1 day to 5.3 months) followed by a corticosteroid taper. Colitis led to discontinuation of KEYTRUDA in 15 (0.5%) patients. Colitis resolved in 41 (85%) of the 48 patients.

5.3 Immune-Mediated Hepatitis

KEYTRUDA can cause immune-mediated hepatitis. 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 (2.5) and Adverse Reactions (6.1)].*

Hepatitis occurred in 19 (0.7%) of 2799 patients receiving KEYTRUDA, including Grade 2 (0.1%), Grade 3 (0.4%), and Grade 4 (<0.1%) hepatitis. The median time to onset was 1.3 months (range: 8 days to 21.4 months), and the median duration was 1.8 months (range: 8 days to 20.9+ months). Thirteen (68%) of the 19 patients received systemic corticosteroids, with 12 of the 13 receiving high-dose corticosteroids for a median duration of 5 days (range: 1 to 26 days) followed by a corticosteroid taper. Hepatitis led to discontinuation of KEYTRUDA in 6 (0.2%) patients. Hepatitis resolved in 15 (79%) of the 19 patients.

5.4 Immune-Mediated Endocrinopathies

Hypophysitis

KEYTRUDA can cause hypophysitis. 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 (2.5) and Adverse Reactions (6.1)].*

Hypophysitis occurred in 17 (0.6%) of 2799 patients receiving KEYTRUDA, including Grade 2 (0.2%), Grade 3 (0.3%), and Grade 4 (<0.1%) hypophysitis. The median time to onset was 3.7 months (range: 1 day to 11.9 months), and the median duration was 4.7 months (range: 8+ days to 12.7+ months). Sixteen (94%) of the 17 patients received systemic corticosteroids, with 6 of the 16 receiving high-dose corticosteroids. Hypophysitis led to discontinuation of KEYTRUDA in 4 (0.1%) patients. Hypophysitis resolved in 7 (41%) of the 17 patients.

Thyroid Disorders

KEYTRUDA can cause thyroid disorders, including hyperthyroidism, hypothyroidism and thyroiditis. 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 (2.5) and Adverse Reactions (6.1)].*

Hyperthyroidism occurred in 96 (3.4%) of 2799 patients receiving KEYTRUDA, including Grade 2 (0.8%) and Grade 3 (0.1%) hyperthyroidism. The median time to onset was 1.4 months (range: 1 day to 21.9 months), and the median duration was 2.1 months (range: 3 days to 15.0+ months). Hyperthyroidism led to discontinuation of KEYTRUDA in 2 (<0.1%) patients. Hyperthyroidism resolved in 71 (74%) of the 96 patients.

Hypothyroidism occurred in 237 (8.5%) of 2799 patients receiving KEYTRUDA, including Grade 2 (6.2%) and Grade 3 (0.1%) hypothyroidism. The median time to onset was 3.5 months (range: 1 day to 18.9 months), and the median duration was not reached (range: 2 days to 27.7+ months). Hypothyroidism led to discontinuation of KEYTRUDA in 1 (<0.1%) patient. Hypothyroidism resolved in 48 (20%) of the 237 patients. The incidence of new or worsening hypothyroidism was higher in patients with HNSCC occurring in 28 (15%) of 192 patients receiving KEYTRUDA, including Grade 3 (0.5%) hypothyroidism. Of these 28 patients, 15 had no prior history of hypothyroidism.

Thyroiditis occurred in 16 (0.6%) of 2799 patients receiving KEYTRUDA, including Grade 2 (0.3%) thyroiditis. The median time of onset was 1.2 months (range: 0.5 to 3.5 months).

Type 1 Diabetes mellitus
KEYTRUDA can cause type 1 diabetes mellitus, including diabetic ketoacidosis, which have been reported in 6 (0.2%) of 2799 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 (2.5) and Adverse Reactions (6.1)]*.

5.5 Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction
KEYTRUDA can cause immune-mediated nephritis. 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 (2.5) and Adverse Reactions (6.1)].*

Nephritis occurred in 9 (0.3%) of 2799 patients receiving KEYTRUDA, including Grade 2 (0.1%), Grade 3 (0.1%), and Grade 4 (<0.1%) nephritis. The median time to onset was 5.1 months (range: 12 days to 12.8 months), and the median duration was 3.3 months (range: 12 days to 8.9+ months). Eight (89%) of the 9 patients received systemic corticosteroids, with 7 of the 8 receiving high-dose corticosteroids for a median duration of 15 days (range: 3 days to 4.0 months) followed by a corticosteroid taper. Nephritis led to discontinuation of KEYTRUDA in 3 (0.1%) patients. Nephritis resolved in 5 (56%) of the 9 patients.

5.6 Other Immune-Mediated Adverse Reactions
KEYTRUDA can cause other clinically important immune-mediated adverse reactions.

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. 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. Resume KEYTRUDA when the immune-mediated adverse reaction remains at Grade 1 or less following corticosteroid taper. Permanently discontinue KEYTRUDA for any Grade 3 immune-mediated adverse reaction that recurs and for any life-threatening immune-mediated adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.5) and Adverse Reactions (6.1)].*

The following clinically significant, immune-mediated adverse reactions occurred in less than 1% (unless otherwise indicated) of 2799 patients treated with KEYTRUDA: arthritis (1.5%), exfoliative dermatitis, bullous pemphigoid, rash (1.4%), uveitis, myositis, Guillain-Barré syndrome, myasthenia gravis, vasculitis, pancreatitis, hemolytic anemia, and partial seizures arising in a patient with inflammatory foci in brain parenchyma.

5.7 Infusion-Related Reactions
KEYTRUDA can cause severe or life-threatening infusion-related reactions, which have been reported in 6 (0.2%) of 2799 patients receiving KEYTRUDA. 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 (2.5)]*.

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 reflect exposure to KEYTRUDA in 2799 patients in three randomized, open-label, active-controlled clinical trials, which enrolled 912 patients with melanoma and 682 patients with NSCLC, and one single-arm trial which enrolled 655 patients with melanoma and 550 patients with NSCLC. In addition, these data reflect exposure to KEYTRUDA in a non-randomized, open-label, multi-cohort trial which enrolled 192 patients with HNSCC. Across all studies, KEYTRUDA was administered at doses of 2 mg/kg intravenously every 3 weeks, 10 mg/kg intravenously every 2 weeks, 10 mg/kg intravenously every 3 weeks, or 200 mg intravenously every 3 weeks. Among the 2799 patients, 41% were exposed for 6 months or more and 21% were exposed for 12 months or more.

The data described below were obtained in three randomized, open-label, active-controlled clinical trials which enrolled 912 patients with melanoma, 682 patients with NSCLC, and one non-randomized, open-label, multi-cohort trial which enrolled 192 patients with HNSCC. In these trials, KEYTRUDA was administered at 2 mg/kg every 3 weeks, 200 mg every 3 weeks, or 10 mg/kg every 2 or 3 weeks.

Melanoma

Ipilimumab-Naive Melanoma (Trial 1)

The safety of KEYTRUDA for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma who had not received prior ipilimumab and who had received no more than one prior systemic therapy was investigated in Trial 1. Trial 1 was a multicenter, open-label, active-controlled trial where patients were randomized (1:1:1) and received KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 weeks (n=278) or KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks (n=277) until disease progression or unacceptable toxicity or ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks for 4 doses unless discontinued earlier for disease progression or unacceptable toxicity (n=256) *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients with autoimmune disease, a medical condition that required systemic corticosteroids or other immunosuppressive medication; a history of interstitial lung disease; or active infection requiring therapy, including HIV or hepatitis B or C, were ineligible.

The median duration of exposure was 5.6 months (range: 1 day to 11.0 months) for KEYTRUDA and similar in both treatment arms. Fifty-one and 46% of patients received KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 or 3 weeks, respectively, for ≥6 months. No patients in either arm received treatment for more than one year.

The study population characteristics were: median age of 62 years (range: 18 to 89 years), 60% male, 98% White, 32% had an elevated lactate dehydrogenase (LDH) value at baseline, 65% had M1c stage disease, 9% with history of brain metastasis, and approximately 36% had been previously treated with

one or more lines of systemic therapy which included a BRAF inhibitor (15%), chemotherapy (13%), and immunotherapy (6%).

In Trial 1, the adverse reaction profile was similar for the every 2 week and every 3 week schedule, therefore summary safety results are provided in a pooled analysis (n=555) of both KEYTRUDA arms. Adverse reactions leading to permanent discontinuation of KEYTRUDA occurred in 9% of patients. Adverse reactions leading to discontinuation of KEYTRUDA in more than one patient were colitis (1.4%), autoimmune hepatitis (0.7%), allergic reaction (0.4%), polyneuropathy (0.4%), and cardiac failure (0.4%). Adverse reactions leading to interruption of KEYTRUDA occurred in 21% of patients; the most common (≥1%) was diarrhea (2.5%). The most common adverse reactions (reported in at least 20% of patients) were fatigue and diarrhea. Table 1 and Table 2 summarize the incidence of selected adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, that occurred in at least 10% of patients receiving KEYTRUDA.

Table 1: Selected* Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients Receiving KEYTRUDA (Trial 1)

	KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 or 3 weeks n=555		**Ipilimumab n=256**	
Adverse Reaction	**All Grades† (%)**	**Grade 3-4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue	28	0.9	28	3.1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash‡	24	0.2	23	1.2
Vitiligo§	13	0	2	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia	18	0.4	10	1.2
Back pain	12	0.9	7	0.8
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough	17	0	7	0.4
Dyspnea	11	0.9	7	0.8
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	16	0.5	14	0.8
Nervous System Disorders				
Headache	14	0.2	14	0.8

* Adverse reactions occurring at same or higher incidence than in the ipilimumab arm
† Graded per NCI CTCAE v4.0
‡ Includes rash, rash erythematous, rash follicular, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, and exfoliative rash.
§ Includes skin hypopigmentation

Other clinically important adverse reactions occurring in ≥10% of patients receiving KEYTRUDA were diarrhea (26%), nausea (21%), and pruritus (17%).

Table 2: Selected* Laboratory Abnormalities Worsened from Baseline Occurring in ≥20% of Melanoma Patients Receiving KEYTRUDA (Trial 1)

	KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 or 3 weeks		Ipilimumab	
Laboratory Test†	**All Grades‡ %**	**Grades 3-4 %**	**All Grades %**	**Grades 3-4 %**
Chemistry				
Hyperglycemia	45	4.2	45	3.8
Hypertriglyceridemia	43	2.6	31	1.1
Hyponatremia	28	4.6	26	7
Increased AST	27	2.6	25	2.5
Hypercholesterolemia	20	1.2	13	0
Hematology				
Anemia	35	3.8	33	4.0
Lymphopenia	33	7	25	6

* Laboratory abnormalities occurring at same or higher incidence than in ipilimumab arm

† Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: KEYTRUDA (520 to 546 patients) and ipilimumab (237 to 247 patients); hypertriglyceridemia: KEYTRUDA n=429 and ipilimumab n=183; hypercholesterolemia: KEYTRUDA n=484 and ipilimumab n=205.

‡ Graded per NCI CTCAE v4.0

Other laboratory abnormalities occurring in ≥20% of patients receiving KEYTRUDA were increased hypoalbuminemia (27% all Grades; 2.4% Grades 3-4), increased ALT (23% all Grades; 3.1% Grades 3-4), and increased alkaline phosphatase (21% all Grades, 2.0% Grades 3-4).

Ipilimumab-Refractory Melanoma (Trial 2)

The safety of KEYTRUDA in patients with unresectable or metastatic melanoma with disease progression following ipilimumab and, if BRAF V600 mutation positive, a BRAF inhibitor, was evaluated in Trial 2. Trial 2 was a multicenter, partially blinded (KEYTRUDA dose), randomized (1:1:1), active-controlled trial in which 528 patients received KEYTRUDA 2 mg/kg (n=178) or 10 mg/kg (n=179) every 3 weeks or investigator's choice of chemotherapy (n=171), consisting of dacarbazine (26%), temozolomide (25%), paclitaxel and carboplatin (25%), paclitaxel (16%), or carboplatin (8%) *[see Clinical Studies (14.1)]*. The trial excluded patients with autoimmune disease, severe immune-related toxicity related to ipilimumab, defined as any Grade 4 toxicity or Grade 3 toxicity requiring corticosteroid treatment (greater than 10 mg/day prednisone or equivalent dose) for greater than 12 weeks; medical conditions that required systemic corticosteroids or other immunosuppressive medication; a history of interstitial lung disease; or an active infection requiring therapy, including HIV or hepatitis B or C.

The median duration of exposure to KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks was 3.7 months (range: 1 day to 16.6 months) and to KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks was 4.8 months (range: 1 day to 16.8 months). The data described below reflect exposure to KEYTRUDA 2 mg/kg in 36% of patients exposed to KEYTRUDA for ≥6 months and in 4% of patients exposed for ≥12 months. In the KEYTRUDA 10 mg/kg arm, 41% of patients were exposed to KEYTRUDA for ≥6 months and 6% of patients were exposed to KEYTRUDA for ≥12 months.

The study population characteristics were: median age of 62 years (range: 15 to 89 years), 61% male, 98% White, 41% with an elevated LDH value at baseline, 83% with M1c stage disease, 73% received two or more prior therapies for advanced or metastatic disease (100% received ipilimumab and 25% a BRAF inhibitor), and 15% with history of brain metastasis.

In Trial 2, the adverse reaction profile was similar for the 2 mg/kg dose and 10 mg/kg dose, therefore summary safety results are provided in a pooled analysis (n=357) of both KEYTRUDA arms. Adverse reactions resulting in permanent discontinuation occurred in 12% of patients receiving KEYTRUDA; the

most common (≥1%) were general physical health deterioration (1%), asthenia (1%), dyspnea (1%), pneumonitis (1%), and generalized edema (1%). Adverse reactions leading to interruption of KEYTRUDA occurred in 14% of patients; the most common (≥1%) were dyspnea (1%), diarrhea (1%), and maculo-papular rash (1%). The most common adverse reactions (reported in at least 20% of patients) of KEYTRUDA were fatigue, pruritus, rash, constipation, nausea, diarrhea, and decreased appetite.

Table 3 summarizes the incidence of adverse reactions occurring in at least 10% of patients receiving KEYTRUDA.

Table 3: Selected* Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients Receiving KEYTRUDA (Trial 2)

	KEYTRUDA 2 mg/kg or 10 mg/kg every 3 weeks n=357		Chemotherapy† n=171	
Adverse Reaction	**All Grades‡ (%)**	**Grade 3-4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**
General Disorders and Administration Site Conditions				
Pyrexia	14	0.3	9	0.6
Asthenia	10	2.0	9	1.8
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Pruritus	28	0	8	0
Rash§	24	0.6	8	0
Gastrointestinal Disorders				
Constipation	22	0.3	20	2.3
Diarrhea	20	0.8	20	2.3
Abdominal pain	13	1.7	8	1.2
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough	18	0	16	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia	14	0.6	10	1.2

* Adverse reactions occurring at same or higher incidence than in chemotherapy arm
† Chemotherapy: dacarbazine, temozolomide, carboplatin plus paclitaxel, paclitaxel, or carboplatin
‡ Graded per NCI CTCAE v4.0
§ Includes rash, rash erythematous, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, and rash pruritic

Other clinically important adverse reactions occurring in patients receiving KEYTRUDA were fatigue (43%), nausea (22%), decreased appetite (20%), vomiting (13%), and peripheral neuropathy (1.7%).

Table 4: Selected* Laboratory Abnormalities Worsened from Baseline Occurring in ≥20% of Melanoma Patients Receiving KEYTRUDA (Trial 2)

	KEYTRUDA 2 mg/kg or 10 mg/kg every 3 weeks		Chemotherapy	
Laboratory Test†	**All Grades‡ %**	**Grades 3-4 %**	**All Grades %**	**Grades 3-4 %**
Chemistry				
Hyperglycemia	49	6	44	6
Hypoalbuminemia	37	1.9	33	0.6
Hyponatremia	37	7	24	3.8
Hypertriglyceridemia	33	0	32	0.9
Increased Alkaline Phosphatase	26	3.1	18	1.9
Increased AST	24	2.2	16	0.6
Bicarbonate Decreased	22	0.4	13	0
Hypocalcemia	21	0.3	18	1.9
Increased ALT	21	1.8	16	0.6

* Laboratory abnormalities occurring at same or higher incidence than in chemotherapy arm.
† Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: KEYTRUDA (range: 320 to 325 patients) and chemotherapy (range: 154 to 161 patients); hypertriglyceridemia: KEYTRUDA n=247 and chemotherapy n=116; bicarbonate decreased: KEYTRUDA n=263 and chemotherapy n=123.
‡ Graded per NCI CTCAE v4.0

Other laboratory abnormalities occurring in ≥20% of patients receiving KEYTRUDA were anemia (44% all Grades; 10% Grades 3-4) and lymphopenia (40% all Grades; 9% Grades 3-4).

NSCLC
The safety of KEYTRUDA was investigated in Trial 3, a multicenter, open-label, randomized (1:1:1), active-controlled trial, in patients with advanced NSCLC who had documented disease progression following treatment with platinum-based chemotherapy and, if positive for EGFR or ALK genetic aberrations, appropriate therapy for these aberrations. A total of 991 patients received KEYTRUDA 2 mg/kg (n=339) or 10 mg/kg (n=343) every 3 weeks or docetaxel (n=309) at 75 mg/m^2 every 3 weeks. Patients with autoimmune disease, medical conditions that required systemic corticosteroids or other immunosuppressive medication, or who had received more than 30 Gy of thoracic radiation within the prior 26 weeks were ineligible.

The median duration of exposure to KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks was 3.5 months (range: 1 day to 22.4 months) and to KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks was 3.5 months (range 1 day to 20.8 months). The data described below reflect exposure to KEYTRUDA 2 mg/kg in 31% of patients exposed to KEYTRUDA for ≥6 months. In the KEYTRUDA 10 mg/kg arm, 34% of patients were exposed to KEYTRUDA for ≥6 months.

The study population characteristics were: median age of 63 years (range: 20 to 88), 42% age 65 years or older, 61% male, 72% white and 21% Asian, 8% with advanced localized disease, 91% with metastatic disease, and 15% with history of brain metastases. Twenty-nine percent received two or more prior systemic treatments for advanced or metastatic disease.

In Trial 3, the adverse reaction profile was similar for the 2 mg/kg and 10 mg/kg dose, therefore summary safety results are provided in a pooled analysis (n=682). Treatment was discontinued for adverse reactions in 8% of patients receiving KEYTRUDA. The most common adverse events resulting in permanent discontinuation of KEYTRUDA was pneumonitis (1.8%). Adverse reactions leading to interruption of KEYTRUDA occurred in 23% of patients; the most common (≥1%) were diarrhea (1%), fatigue (1.3%), pneumonia (1%), liver enzyme elevation (1.2%), decreased appetite (1.3%), and pneumonitis (1%).

Table 5 summarizes the adverse reactions that occurred in at least 10% of patients treated with KEYTRUDA.

Table 5: Selected* Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients Receiving KEYTRUDA (Trial 3)

	KEYTRUDA 2 or 10 mg/kg every 3 weeks n=682		Docetaxel 75 mg/m^2 every 3 weeks n=309	
Adverse Reaction	**All Grades† (%)**	**Grade 3-4 (%)**	**All Grades† (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	25	1.5	23	2.6
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	20	1.3	18	0.6
Constipation	15	0.6	12	0.6
Vomiting	13	0.9	10	0.6
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Dyspnea	23	3.7	20	2.6
Cough	19	0.6	14	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia	11	1.0	9	0.3
Back pain	11	1.5	8	0.3
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash‡	17	0.4	8	0
Pruritus	11	0	3	0.3

* Adverse reactions occurring at same or higher incidence than in docetaxel arm
† Graded per NCI CTCAE v4.0
‡ Includes rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, and rash pruritic

Other clinically important adverse reactions occurring in patients receiving KEYTRUDA were fatigue (25%), diarrhea (14%), asthenia (11%) and pyrexia (11%).

Table 6: Selected* Laboratory Abnormalities Worsened from Baseline Occurring in ≥20% of NSCLC Patients Receiving KEYTRUDA (Trial 3)

	KEYTRUDA 2 or 10 mg/kg every 3 weeks		Docetaxel 75 mg/m^2 every 3 weeks	
Laboratory Test†	**All Grades‡ %**	**Grades 3-4 %**	**All Grades‡ %**	**Grades 3-4 %**
Chemistry				
Hyponatremia	32	8	27	2.9
Alkaline phosphatase increased	28	3.0	16	0.7
Aspartate aminotransferase increased	26	1.6	12	0.7
Alanine aminotransferase increased	22	2.7	9	0.4

* Laboratory abnormalities occurring at same or higher incidence than in docetaxel arm.
† Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: KEYTRUDA (range: 631 to 638 patients) and docetaxel (range: 274 to 277 patients).
‡ Graded per NCI CTCAE v4.0

Other laboratory abnormalities occurring in ≥20% of patients receiving KEYTRUDA were hyperglycemia (44% all Grades; 4.1% Grades 3-4), anemia (37% all Grades; 3.8% Grades 3-4), hypertriglyceridemia (36% all Grades; 1.8% Grades 3-4), lymphopenia (35% all Grades; 9% Grades 3-4), hypoalbuminemia (34% all Grades; 1.6% Grades 3-4), and hypercholesterolemia (20% all Grades; 0.7% Grades 3-4).

HNSCC
Among the 192 patients with HNSCC enrolled in Trial 4, the median duration of exposure to KEYTRUDA was 3.3 months (range: 1 day to 27.9 months). Patients with autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression were ineligible for Trial 4. The median age of patients was 60 years (range: 20 to 84), 35% were age 65 years or older, 83% were male, 77% were White, 15% were Asian, and 5% were Black. Sixty-one percent of patients had two or more lines of therapy in the recurrent or metastatic setting, and 95% had prior radiation therapy. Baseline ECOG PS was 0 (30%) or 1 (70%) and 86% had M1 disease.

KEYTRUDA was discontinued due to adverse reactions in 17% of patients. Serious adverse reactions occurred in 45% of patients receiving KEYTRUDA. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients were pneumonia, dyspnea, confusional state, vomiting, pleural effusion, and respiratory failure. The incidence of adverse reactions, including serious adverse reactions, was similar between dosage regimens (10 mg/kg every 2 weeks or 200 mg every 3 weeks); these data were pooled. The most common adverse reactions (occurring in ≥20% of patients) were fatigue, decreased appetite, and dyspnea. Adverse reactions occurring in patients with HNSCC were generally similar to those occurring in patients with melanoma or NSCLC, with the exception of increased incidences of facial edema (10% all Grades; 2.1% Grades 3-4) and new or worsening hypothyroidism *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

6.2 Immunogenicity
As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity. Trough levels of pembrolizumab interfere with the electrochemiluminescent (ECL) assay results; therefore, 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 clinical studies in patients treated with pembrolizumab at a dose of 2 mg/kg every 3 weeks, 200 mg every 3 weeks, or 10 mg/kg every two or three weeks, 26 (2.0%) of 1289 evaluable patients tested positive for treatment-emergent anti-pembrolizumab antibodies. Among the 26 patients who tested positive for treatment emergent anti-pembrolizumab antibodies, only 4 patients were tested for neutralizing antibodies and one was positive. There was no evidence of an altered pharmacokinetic profile or increased infusion reactions with anti-pembrolizumab binding antibody development.

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.

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 3145 patients with melanoma, NSCLC, or HNSCC who were treated with KEYTRUDA in clinical studies, 43% were 65 years and over and 12% were 75 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between elderly patients and younger patients.

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.

12.2 Pharmacodynamics

Based on dose/exposure efficacy and safety relationships, there are no clinically significant differences in efficacy and safety between pembrolizumab doses of 200 mg or 2 mg/kg every 3 weeks in patients with NSCLC.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics (PK) of pembrolizumab was characterized using a population PK analysis with concentration data collected from 2841 patients with various cancers who received pembrolizumab doses of 1 to 10 mg/kg every 2 weeks or 2 to 10 mg/kg every 3 weeks. Pembrolizumab clearance (CV%) is approximately 20% lower [geometric mean, 212 mL/day (46%)] at steady state than that after the first dose [267 mL/day (43.1%)]; this decrease in clearance with time is not considered clinically important. The geometric mean value (CV%) for volume of distribution at steady state is 6.1 L (21%) and for terminal half-life ($t_{1/2}$) is 23 days (30%).

Steady-state concentrations of pembrolizumab were reached by 19 weeks of repeated dosing with an every 3-week regimen and the systemic accumulation was 2.2-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 following factors had no clinically important effect on the CL of pembrolizumab: age (range: 15 to 94 years), sex, race (94% White), renal impairment (eGFR greater than or equal to 15 mL/min/1.73 m^2), mild hepatic impairment (total bilirubin less than or equal to upper limit of normal (ULN) and AST greater than ULN or total bilirubin between 1 and 1.5 times ULN and any AST), or tumor burden. 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.

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

Ipilimumab-Naive Melanoma (Trial 1)

The safety and efficacy of KEYTRUDA were evaluated in Trial 1, a randomized (1:1:1), open-label, multicenter, active-controlled trial. Patients were randomized to receive KEYTRUDA at a dose of 10 mg/kg every 2 weeks or 10mg/kg every 3 weeks as an intravenous infusion until disease progression or unacceptable toxicity or to ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks as an intravenous infusion for 4 doses unless discontinued earlier for disease progression or unacceptable toxicity. Patients with disease progression could receive additional doses of treatment unless disease progression 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. Randomization was stratified by line of therapy (0 vs. 1), ECOG PS (0 vs. 1), and PD-L1 expression (≥1% of tumor cells [positive] vs. <1% of tumor cells [negative]) according to an investigational use only (IUO) assay. Key eligibility criteria were unresectable or metastatic melanoma with progression of disease; no prior ipilimumab; and no more than one prior systemic treatment for metastatic melanoma. Patients with BRAF V600E mutation-positive melanoma were not required to have received prior BRAF inhibitor therapy. Patients with autoimmune disease; a medical condition that required immunosuppression; previous severe hypersensitivity to other monoclonal antibodies; and HIV, hepatitis B or hepatitis C infection, were ineligible. Assessment of tumor status was performed at 12 weeks, then every 6 weeks through Week 48, followed by every 12 weeks thereafter. The major efficacy outcome measures were overall survival (OS) and progression-free survival (PFS; as assessed by blinded independent central review (BICR) using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST v1.1]). Additional efficacy outcome measures were overall response rate (ORR) and response duration.

A total of 834 patients were randomized: 277 patients to the KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks arm, 279 to the KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 weeks arm, and 278 to the ipilimumab arm. The study population characteristics were: median age of 62 years (range: 18 to 89 years), 60% male, 98% White, 66% had no prior systemic therapy for metastatic disease , 69% ECOG PS of 0, 80% had PD-L1 positive melanoma, 18% had PD-L1 negative melanoma, and 2% had unknown PD-L1 status using the IUO assay, 65% had M1c stage disease, 68% with normal LDH, 36% with reported BRAF mutation-positive melanoma, and 9% with a history of brain metastases. Among patients with BRAF mutation-positive melanoma, 139 (46%) were previously treated with a BRAF inhibitor.

The study demonstrated statistically significant improvements in OS and PFS for patients randomized to KEYTRUDA as compared to ipilimumab (Table 7 and Figure 1).

Table 7: Efficacy Results in Trial 1

	KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks n=277	KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 weeks n=279	Ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks n=278
OS			
Deaths (%)	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	---
p-Value (stratified log-rank)	0.004	<0.001	---
PFS by BICR			
Events (%)	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Median in months (95% CI)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
Hazard ratio* (95% CI)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	---
p-Value (stratified log-rank)	<0.001	<0.001	---
Best overall response by BICR			
ORR (95% CI)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
Complete response rate	6%	5%	1%
Partial response rate	27%	29%	10%

* Hazard ratio (KEYTRUDA compared to ipilimumab) based on the stratified Cox proportional hazard model

Among the 91 patients randomized to KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks with an objective response, response durations ranged from 1.4+ to 8.1+ months. Among the 94 patients randomized to KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 weeks with an objective response, response durations ranged from 1.4+ to 8.2 months.

Figure 1: Kaplan-Meier Curve for Overall Survival in Trial 1

Number at Risk										
KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 weeks:	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
KEYTRUDA 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

Ipilimumab-Refractory Melanoma (Trial 2)

The safety and efficacy of KEYTRUDA were evaluated in Trial 2, a multicenter, randomized (1:1:1), active-controlled trial. Patients were randomized to receive one of two doses of KEYTRUDA in a blinded fashion or investigator's choice chemotherapy. The treatment arms consisted of KEYTRUDA 2 mg/kg or 10 mg/kg intravenously every 3 weeks or investigator's choice of any of the following chemotherapy regimens: dacarbazine 1000 mg/m^2 intravenously every 3 weeks (26%), temozolomide 200 mg/m^2 orally once daily for 5 days every 28 days (25%), carboplatin AUC 6 intravenously plus paclitaxel 225 mg/m^2 intravenously every 3 weeks for four cycles then carboplatin AUC of 5 plus paclitaxel 175 mg/m^2 every 3 weeks (25%), paclitaxel 175 mg/m^2 intravenously every 3 weeks (16%), or carboplatin AUC 5 or 6 intravenously every 3 weeks (8%). Randomization was stratified by ECOG performance status (0 vs. 1), LDH levels (normal vs. elevated [≥110% ULN]) and BRAF V600 mutation status (wild-type [WT] or

V600E). The trial included patients with 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 uveal melanoma and active brain metastasis. Patients received KEYTRUDA until unacceptable toxicity; 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; withdrawal of consent; or physician's decision to stop therapy for the patient. Assessment of tumor status was performed at 12 weeks after randomization, then every 6 weeks through week 48, followed by every 12 weeks thereafter. Patients on chemotherapy who experienced progression of disease were offered KEYTRUDA. The major efficacy outcomes were progression-free survival (PFS) as assessed by BICR per RECIST v1.1 and overall survival (OS). Additional efficacy outcome measures were confirmed overall response rate (ORR) as assessed by BICR per RECIST v1.1 and duration of response.

The treatment arms consisted of KEYTRUDA 2 mg/kg (n=180) or 10 mg/kg (n=181) every 3 weeks or investigator's choice chemotherapy (n=179). Among the 540 randomized patients, the median age was 62 years (range: 15 to 89 years), with 43% age 65 or older; 61% male; 98% White; and ECOG performance score was 0 (55%) and 1 (45%). Twenty-three percent of patients were BRAF V600 mutation positive, 40% had elevated LDH at baseline, 82% had M1c disease, and 73% had two or more prior therapies for advanced or metastatic disease.

The study demonstrated a statistically significant improvement in PFS for patients randomized to KEYTRUDA as compared to control arm (Table 8). There was no statistically significant difference between KEYTRUDA 2 mg/kg and chemotherapy or between KEYTRUDA 10 mg/kg and chemotherapy in the interim OS analysis with 220 deaths (59% of required events for the final analysis).

Table 8: Efficacy Results in Trial 2

	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks n=180	**KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks n=181**	**Chemotherapy n=179**
Progression-Free Survival			
Number of Events, n (%)	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Progression, n (%)	105 (58%)	107 (59%)	134 (75%)
Death, n (%)	24 (13%)	19 (10%)	21 (12%)
Median in months (95% CI)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
P Value (stratified log-rank)	<0.001	<0.001	---
Hazard ratio* (95% CI)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	---
Objective Response Rate			
ORR (95% CI)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
Complete response rate	2%	3%	0%
Partial response rate	19%	23%	4%

* Hazard ratio (KEYTRUDA compared to chemotherapy) based on the stratified Cox proportional hazard model

Figure 2: Kaplan-Meier Curve for Progression-Free Survival in Trial 2

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

Among the 38 patients randomized to KEYTRUDA 2 mg/kg with an objective response, response durations ranged from 1.3+ to 11.5+ months. Among the 46 patients randomized to KEYTRUDA 10 mg/kg with an objective response, response durations ranged from 1.1+ to 11.1+ months.

14.2 Non-Small Cell Lung Cancer

First-line treatment of patients with NSCLC (Trial 5)

Trial 5 was a randomized, multicenter, open-label, active-controlled trial in patients with metastatic NSCLC, whose tumors had high PD-L1 expression [tumor proportion score (TPS) of 50% or greater] by an immunohistochemistry assay using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Kit, and had not received prior systemic treatment for metastatic NSCLC. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations; autoimmune disease that required systemic therapy within 2 years of treatment; a medical condition that required immunosuppression; or who had received more than 30 Gy of radiation in the thoracic region within the prior 26 weeks of initiation of study were ineligible. Randomization was stratified by ECOG performance status (0 vs. 1), histology (squamous vs. non-squamous), and geographic region (East Asia vs. non-East Asia). Patients were randomized (1:1) to receive KEYTRUDA 200 mg intravenously every 3 weeks or investigator's choice of any of the following platinum-containing chemotherapy regimens:

- Pemetrexed 500 mg/m^2 every 3 weeks and carboplatin AUC 5 to 6 mg/mL/min every three weeks on Day 1 for 4 to 6 cycles followed by optional pemetrexed 500 mg/m^2 every 3 weeks for patients with non-squamous histologies;
- Pemetrexed 500 mg/m^2 every 3 weeks and cisplatin 75 mg/m^2 every 3 weeks on Day 1 for 4 to 6 cycles followed by optional pemetrexed 500 mg/m^2 every 3 weeks for patients with non-squamous histologies;
- Gemcitabine 1250 mg/m^2 on days 1 and 8 and cisplatin 75 mg/m^2 every 3 weeks on Day 1 for 4 to 6 cycles;
- Gemcitabine 1250 mg/m^2 on Days 1 and 8 and carboplatin AUC 5 to 6 mg/mL/min every 3 weeks on day 1 for 4 to 6 cycles;
- Paclitaxel 200 mg/m^2 every 3 weeks and carboplatin AUC 5 to 6 mg/mL/min every 3 weeks on Day 1 for 4 to 6 cycles followed by optional pemetrexed maintenance (for non-squamous histologies).

Treatment with KEYTRUDA continued until RECIST 1.1-defined progression of disease as determined by an independent radiology committee, unacceptable toxicity, or for up to 24 months. Treatment could continue beyond disease progression if the patient was clinically stable and was considered to be deriving

clinical benefit by the investigator. Patients randomized to chemotherapy were offered KEYTRUDA at the time of disease progression.

Assessment of tumor status was performed every 9 weeks. The main efficacy outcome measure was PFS as assessed by a blinded independent central radiologists' (BICR) review according to RECIST 1.1. Additional efficacy outcome measures were OS and ORR as assessed by the BICR according to RECIST 1.1.

A total of 305 patients were randomized: 154 patients to the KEYTRUDA arm and 151 to the chemotherapy arm. The study population characteristics were: median age of 65 years (range: 33 to 90), 54% age 65 or older; 61% male; 82% white and 15% Asian; 65% ECOG performance status of 1; 18% with squamous and 82% with non-squamous histology and 9% with history of brain metastases. A total of 66 patients in the chemotherapy arm received KEYTRUDA at the time of disease progression.

The trial demonstrated a statistically significant improvement in PFS for patients randomized to KEYTRUDA as compared with chemotherapy. Additionally, a pre-specified interim OS analysis at 108 events (64% of the events needed for final analysis) also demonstrated statistically significant improvement of OS for patients randomized to KEYTRUDA as compared with chemotherapy. Table 9 summarizes key efficacy measures for Trial 5.

Table 9: Efficacy Results in Trial 5

Endpoint	**KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks n=154**	**Chemotherapy n=151**
PFS		
Number (%) of patients with event	73 (47%)	116 (77%)
Median in months (95% CI)	10.3 (6.7, NR)	6.0 (4.2, 6.2)
Hazard ratio* (95% CI)	0.50 (0.37, 0.68)	
p-Value (stratified log-rank)	<0.001	
OS		
Number (%) of patients with event	44 (29%)	64 (42%)
Median in months (95% CI)	NR (NR, NR)	NR (9.4, NR)
Hazard ratio* (95% CI)	0.60 (0.41, 0.89)	
p-Value (stratified log-rank)	0.005†	
Objective Response Rate		
ORR % (95% CI)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Complete response %	4%	1%
Partial response %	41%	27%
p-Value (Miettenen-Nurminen)	0.001	
Median duration of response in months (range)	NR (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)

* Based on the stratified Cox proportional hazard model
† P-value is compared with 0.0118 of the allocated alpha for this interim analysis.
NR = not reached

Figure 3: Kaplan-Meier Curve for Overall Survival in Trial 5

Number at Risk								
KEYTRUDA:	154	136	121	82	39	11	2	0
Chemotherapy:	151	123	106	64	34	7	1	0

Previously treated NSCLC (Trial 3)
Trial 3 was a randomized, multicenter, open-label, active-controlled trial in patients with metastatic NSCLC that had progressed following platinum-containing chemotherapy, and if appropriate, targeted therapy for EGFR or ALK genomic tumor aberrations. Eligible patients must have PD-L1 expression TPS of 1% or greater by an immunohistochemistry assay using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Kit. 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. Randomization was stratified by tumor PD-L1 expression (PD-L1 expression TPS ≥50% vs. PD-L1 expression TPS=1-49%), ECOG performance scale (0 vs. 1), and geographic region (East Asia vs. non-East Asia). Patients were randomized (1:1:1) to receive KEYTRUDA 2 mg/kg intravenously every 3 weeks, KEYTRUDA 10 mg/kg intravenously every 3 weeks or docetaxel intravenously 75 mg/m^2 every 3 weeks until unacceptable toxicity or disease progression. Patients randomized to KEYTRUDA were permitted to continue until disease progression that was symptomatic, rapidly progressive, required urgent intervention, occurred with a decline in performance status, or confirmation of progression at 4 to 6 weeks with repeat imaging or for up to 24 months without disease progression.

Assessment of tumor status was performed every 9 weeks. The main efficacy outcome measures were OS and PFS as assessed by the BICR according to RECIST 1.1 in the subgroup of patients with TPS ≥50% and the overall population with TPS ≥1%. Additional efficacy outcome measures were ORR and response duration in the subgroup of patients with TPS ≥50% and the overall population with TPS ≥1%.

A total of 1033 patients were randomized: 344 to the KEYTRUDA 2 mg/kg arm, 346 patients to the KEYTRUDA 10 mg/kg arm, and 343 patients to the docetaxel arm. The study population characteristics were: median age 63 years (range: 20 to 88), 42% age 65 or older; 61% male; 72% White and 21% Asian; 66% ECOG performance status 1; 43% with high PD-L1 tumor expression; 21% with squamous, 70% with non-squamous, and 8% with mixed, other or unknown histology; 91% metastatic (M1) disease; 15% with history of brain metastases; and 8% and 1% with EGFR and ALK genomic

aberrations, respectively. All patients had received prior therapy with a platinum-doublet regimen, 29% received two or more prior therapies for their metastatic disease.

Tables 10 and 11 summarize key efficacy measures in the subgroup with TPS ≥50% population and in all patients, respectively. The Kaplan-Meier curve for OS (TPS ≥1%) is shown in Figure 4.

Table 10: Efficacy Results of the Subgroup of Patients with TPS ≥50% in Trial 3

Endpoint	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks n=139	KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks n=151	Docetaxel 75 mg/m^2 every 3 weeks n=152
OS			
Deaths (%)	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Median in months (95% CI)	14.9 (10.4, NR)	17.3 (11.8, NR)	8.2 (6.4, 10.7)
Hazard ratio* (95% CI)	0.54 (0.38, 0.77)	0.50 (0.36, 0.70)	---
p-Value (stratified log-rank)	<0.001	<0.001	---
PFS			
Events (%)	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Median in months (95% CI)	5.2 (4.0, 6.5)	5.2 (4.1, 8.1)	4.1 (3.6, 4.3)
Hazard ratio* (95% CI)	0.58 (0.43, 0.77)	0.59 (0.45, 0.78)	---
p-Value (stratified log-rank)	<0.001	<0.001	---
Objective response rate			
ORR† (95% CI)	30% (23, 39)	29% (22, 37)	8% (4, 13)
p-Value (Miettenen-Nurminen)	<0.001	<0.001	---
Median duration of response in months (range)	NR (0.7+, 16.8+)	NR (2.1+, 17.8+)	8.1 (2.1+, 8.8+)

* Hazard ratio (KEYTRUDA compared to docetaxel) based on the stratified Cox proportional hazard model

† All responses were partial responses

NR = not reached

Table 11: Efficacy Results of All Randomized Patients (TPS ≥1%) in Trial 3

Endpoint	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks n=344	KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks n=346	Docetaxel 75 mg/m^2 every 3 weeks n=343
OS			
Deaths (%)	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Median in months (95% CI)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
Hazard ratio* (95% CI)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	---
p-Value(stratified log-rank)	<0.001	<0.001	---
PFS			
Events (%)	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Median in months (95% CI)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.6, 4.3)	4.0 (3.1, 4.2)
Hazard ratio* (95% CI)	0.88 (0.73, 1.04)	0.79 (0.66, 0.94)	---
p-Value (stratified log-rank)	0.068	0.005	---
Objective response rate			
ORR† (95% CI)	18% (14, 23)	19% (15, 23)	9% (7, 13)
p-Value (Miettenen-Nurminen)	<0.001	<0.001	---
Median duration of response in months (range)	NR (0.7+, 20.1+)	NR (2.1+, 17.8+)	6.2 (1.4+, 8.8+)

* Hazard ratio (KEYTRUDA compared to docetaxel) based on the stratified Cox proportional hazard model

† All responses were partial responses

NR = not reached

Figure 4: Kaplan-Meier Curve for Overall Survival in all Randomized Patients in Trial 3 (TPS ≥1%)

Number at Risk						
KEYTRUDA 2 mg/kg:	344	259	115	49	12	0
KEYTRUDA 10 mg/kg:	346	255	124	56	6	0
Docetaxel:	343	212	79	33	1	0

14.3 Head and Neck Cancer

The efficacy of KEYTRUDA was investigated in Trial 4, a multicenter, nonrandomized, open-label, multi-cohort study that enrolled 174 patients with recurrent or metastatic HNSCC who had disease progression on or after platinum-containing chemotherapy administered for recurrent or metastatic HNSCC or following platinum-containing chemotherapy administered as part of induction, concurrent, or adjuvant therapy. Patients with active autoimmune disease, a medical condition that required immunosuppression, evidence of interstitial lung disease, or ECOG PS ≥2 were ineligible.

Patients received KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 weeks (n=53) or 200 mg every 3 weeks (n=121) 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 least 4 weeks later with repeat imaging. Patients without disease progression were treated for up to 24 months. Treatment with pembrolizumab could be reinitiated for subsequent disease progression and administered for up to 1 additional year. Assessment of tumor status was performed every 8 weeks. The major efficacy outcome measures were ORR according to RECIST 1.1, as assessed by blinded independent central review, and duration of response.

Among the 174 patients, the baseline characteristics were median age 60 years (32% age 65 or older); 82% male; 75% White, 16% Asian, and 6% Black; 87% had M1 disease; 33% had HPV positive tumors; 63% had prior cetuximab; 29% had an ECOG PS of 0 and 71% had an ECOG PS of 1; and the median number of prior lines of therapy administered for the treatment of HNSCC was 2.

The ORR was 16% (95% CI: 11, 22) with a complete response rate of 5%. The median follow-up time was 8.9 months. Among the 28 responding patients, the median duration of response had not been reached (range 2.4+ to 27.7+ months), with 23 patients having responses of 6 months or longer. The ORR and duration of response were similar irrespective of dosage regimen (10 mg/kg every 2 weeks or 200 mg every 3 weeks) or HPV status.

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 © 2014-2016 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**
All rights reserved.

uspi-mk3475-iv-1610r006

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 concentrate 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.

KEYTRUDA is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 and who have received at least one prior chemotherapy regimen. Patients with EGFR or ALK positive tumour mutations should also have received approved therapy for these mutations prior to receiving KEYTRUDA.

4.2 Posology and method of administration

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

<u>PD-L1 testing for patients with NSCLC</u>
Patients with NSCLC should be selected for treatment based on the tumour expression of PD-L1 confirmed by a validated test (see section 5.1).

<u>Posology</u>
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	Withhold*
	Grade 3 or 4, or recurrent Grade 2	Permanently discontinue
Colitis	Grade 2 or 3	Withhold*
	Grade 4	Permanently discontinue
Nephritis	Grade 2 with creatinine > 1.5 to ≤ 3 times upper limit of normal (ULN)	Withhold*
	Grade ≥ 3 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	Grade 2 with aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) > 3 to 5 times ULN or total bilirubin > 1.5 to 3 times ULN	Withhold*
	Grade ≥ 3 with AST or ALT > 5 times ULN or total bilirubin > 3 times ULN	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	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

Assessment of PD-L1 status
When assessing the PD-L1 status of the tumour, it is important that a well-validated and robust methodology is chosen to minimise false negative or false positive determinations.

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, including fatal cases, 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).

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, Guillain-Barré syndrome, myasthenic syndrome, 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>
Patients with the following conditions were excluded from clinical trials: active CNS metastases; HIV, hepatitis B or hepatitis C infection; active systemic autoimmune disease; interstitial lung disease; prior pneumonitis requiring systemic corticosteroid therapy; 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 (bilirubin > 1.5 x ULN, ALT, AST > 2.5 x ULN in the absence of liver metastases) abnormalities 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.

Patient Alert Card
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; therefore, being an IgG4, 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. 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 2,799 patients with advanced melanoma or NSCLC 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 fatigue (24%), rash (19%), pruritus (18%), diarrhoea (12%), nausea (11%) and arthralgia (10%). 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 2,799 patients treated with pembrolizumab in clinical trials are reported 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 treated with pembrolizumab in clinical trials

Blood and lymphatic system disorders	
Common	anaemia
Uncommon	neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia, lymphopenia, eosinophilia
Rare	immune thrombocytopenic purpura, haemolytic anaemia
Immune system disorders	
Common	infusion related reaction[a]
Endocrine disorders	
Common	hyperthyroidism, hypothyroidism[b]
Uncommon	hypophysitis[c], adrenal insufficiency, thyroiditis
Metabolism and nutrition disorders	
Common	decreased appetite
Uncommon	type 1 diabetes mellitus[d], hyponatraemia, hypokalaemia, hypocalcaemia
Psychiatric disorders	
Uncommon	insomnia
Nervous system disorders	
Common	headache, dizziness, dysgeusia
Uncommon	epilepsy, lethargy, neuropathy peripheral
Rare	Guillain-Barré syndrome, myasthenic syndrome
Eye disorders	
Common	dry eye
Uncommon	uveitis[e]
Vascular disorders	
Uncommon	hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common	pneumonitis[f], dyspnea, cough
Gastrointestinal disorders	
Very Common	diarrhoea, nausea
Common	colitis[g], vomiting, abdominal pain[h], constipation, dry mouth
Uncommon	pancreatitis[i]
Rare	small intestinal perforation
Hepatobiliary disorders	
Uncommon	hepatitis[j]
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very Common	rash[k], pruritus[l]
Common	severe skin reactions[m], vitiligo[n], dermatitis acneiform, dry skin, erythema, eczema
Uncommon	lichenoid keratosis[o], psoriasis, alopecia, erythema nodosum, dermatitis, hair colour changes, papule
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very Common	arthralgia
Common	myositis[p], musculoskeletal pain[q], pain in extremity, arthritis[r]

Uncommon	tenosynovitis[s]
Renal and urinary disorders	
Uncommon	nephritis[t]
General disorders and administration site conditions	
Very Common	fatigue
Common	asthenia, oedema[u], pyrexia, influenza like illness, chills
Investigations	
Common	alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, blood creatinine increased
Uncommon	amylase increased, blood bilirubin increased, hypercalcaemia

The following terms represent a group of related events that describe a medical condition rather than a single event.

a. infusion-related reactions (drug hypersensitivity, anaphylactic reaction, hypersensitivity and cytokine release syndrome)
b. hypothyroidism (myxoedema)
c. hypophysitis (hypopituitarism)
d. type 1 diabetes mellitus (diabetic ketoacidosis)
e. uveitis (iritis and iridocyclitis)
f. pneumonitis (interstitial lung disease)
g. colitis (colitis microscopic and enterocolitis)
h. abdominal pain (abdominal discomfort, abdominal pain upper and abdominal pain lower)
i. pancreatitis (autoimmune pancreatitis and pancreatitis acute)
j. hepatitis (autoimmune hepatitis and drug induced liver injury)
k. rash (rash erythematous, rash follicular, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash vesicular and genital rash)
l. pruritus (urticaria, urticaria papular, pruritus generalized and pruritus genital)
m. severe skin reactions (dermatitis exfoliative, erythema multiforme, exfoliative rash, pemphigoid, Stevens-Johnson syndrome and Grade ≥ 3 of the following: pruritus, rash, rash generalised and rash maculo-papular)
n. vitiligo (skin depigmentation, skin hypopigmentation and hypopigmentation of the eyelid)
o. lichenoid keratosis (lichen planus and lichen sclerosus)
p. myositis (myalgia, myopathy, polymyalgia rheumatica and rhabdomyolysis)
q. musculoskeletal pain (musculoskeletal discomfort, back pain, musculoskeletal stiffness, musculoskeletal chest pain and torticollis)
r. arthritis (joint swelling, polyarthritis and joint effusion)
s. tenosynovitis (tendonitis, synovitis and tendon pain)
t. nephritis (nephritis autoimmune, tubulointerstitial nephritis and renal failure or renal failure acute with evidence of nephritis)
u. oedema (oedema peripheral, generalised oedema, fluid overload, fluid retention, eyelid oedema and lip oedema, face oedema, localized oedema and periorbital oedema)

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 94 (3.4%) patients, including Grade 2, 3, 4 or 5 cases in 36 (1.3%), 25 (0.9%), 7 (0.3%) and 4 (0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of pneumonitis was 3.3 months (range 2 days to 19.3 months). The median duration was 1.5 months (range 1 day to 17.2+ months). Pneumonitis led to discontinuation of pembrolizumab in 36 (1.3%) patients. Pneumonitis resolved in 55 patients.

Immune-related colitis

Colitis occurred in 48 (1.7%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 10 (0.4%), 31 (1.1%) and 2 (<0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of colitis was 3.5 months (range 10 days to 16.2 months). The median duration was 1.3 months (range 1 day to 8.7+ months). Colitis led to discontinuation of pembrolizumab in 15 (0.5%) patients. Colitis resolved in 41 patients.

Immune-related hepatitis
Hepatitis occurred in 19 (0.7%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 4 (0.1%), 12 (0.4%) and 2 (<0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hepatitis was 1.3 months (range 8 days to 21.4 months). The median duration was 1.8 months (range 8 days to 20.9+ months). Hepatitis led to discontinuation of pembrolizumab in 6 (0.2%) patients. Hepatitis resolved in 15 patients.

Immune-related nephritis
Nephritis occurred in 9 (0.3%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 3 (0.1%), 4 (0.1%) and 1 (<0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of nephritis was 5.1 months (range 12 days to 12.8 months). The median duration was 3.3 months (range 12 days to 8.9+ months). Nephritis led to discontinuation of pembrolizumab in 3 (0.1%) patients. Nephritis resolved in 5 patients.

Immune-related endocrinopathies
Hypophysitis occurred in 17 (0.6%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 6 (0.2%), 8 (0.3%) and 1 (<0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hypophysitis was 3.7 months (range 1 day to 11.9 months). The median duration was 4.7 months (range 8+ days to 12.7+ months). Hypophysitis led to discontinuation of pembrolizumab in 4 (0.1%) patients. Hypophysitis resolved in 7 patients, 2 with sequelae.

Hyperthyroidism occurred in 96 (3.4%) patients, including Grade 2 or 3 cases in 22 (0.8%) and 4 (0.1%) 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 2.1 months (range 3 days to 15.0+ months). Hyperthyroidism led to discontinuation of pembrolizumab in 2 (<0.1%) patients. Hyperthyroidism resolved in 71 (74%) patients.

Hypothyroidism occurred in 237 (8.5%) patients, including Grade 2 or 3 cases in 174 (6.2%) and 3 (0.1%) patients, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hypothyroidism was 3.5 months (range 1 day to 18.9 months). The median duration was not reached (range 2 days to 27.7+ months). One patient (< 0.1%) discontinued pembrolizumab due to hypothyroidism. Hypothyroidism resolved in 48 (20%) patients.

Immunogenicity
In clinical studies in patients treated with pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks or 10 mg/kg every two or three weeks, 19 (1.7%) of 1,087 evaluable patients tested positive for treatment-emergent antibodies to pembrolizumab. There was no evidence of an altered pharmacokinetic or safety profile with anti-pembrolizumab binding antibody development.

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 a humanised monoclonal antibody which binds to the programmed cell 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

Melanoma
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 3 mg/kg every 3 weeks (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 Performance Status of 1, 69% had ECOG Performance Status 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 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 naïve to treatment with ipilimumab, and the Kaplan-Meier curves for OS and PFS are shown in Figures 1 and 2.

Table 3: 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 3 mg/kg every 3 weeks 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%
Response duration‡			
Median in months (range)	Not reached (1.4+, 8.1+)	8.3 (1.4+, 8.3)	Not reached (1.1+, 7.9+)
% ongoing	97%	89%	88%

* Hazard ratio (pembrolizumab compared to ipilimumab) based on the stratified Cox proportional hazard model
† Based on stratified Log rank test
‡ Based on patients with a best overall response as confirmed complete or partial response
NA = not available

Figure 1: 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 2: 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

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, with 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 Performance Status ≥ 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 Performance Status of 1, 40% had elevated LDH and 23% had a BRAF mutated tumour.

The primary efficacy outcome measures were PFS as assessed by IRO using RECIST version 1.1 and OS. Secondary efficacy outcome measures were ORR and response duration. Table 4 summarises key efficacy measures in patients previously treated with ipilimumab, and the Kaplan-Meier curve for PFS is shown in Figure 3. 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 4: 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 3: 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, with 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 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 5 summarises key efficacy measures in patients previously treated or naïve to treatment with ipilimumab, receiving pembrolizumab at the recommended dose.

Table 5: 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.

Sub-population analyses

BRAF mutation status in melanoma

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 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 in melanoma

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.

NSCLC

KEYNOTE-010: Controlled trial in NSCLC patients previously treated with chemotherapy

The safety and efficacy of pembrolizumab were investigated in KEYNOTE-010, a multicentre, open-label, controlled study for the treatment of advanced NSCLC in patients previously treated with platinum-containing chemotherapy. Patients had positive PD-L1 expression (tumour proportion score [TPS] ≥ 1% based on the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit). Patients with EGFR activation mutation or ALK translocation also had disease progression on approved therapy for these mutations prior to receiving pembrolizumab. Patients were randomised (1:1:1) to receive pembrolizumab at a dose of 2 (n=344) or 10 mg/kg (n=346) every 3 weeks or docetaxel at a dose of 75 mg/m^2 every 3 weeks (n=343) until disease progression or unacceptable toxicity. The trial excluded 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. Assessment of tumour status was performed every 9 weeks.

The baseline characteristics for this population included: median age 63 years (42% age 65 or older); 61% male; 72% White and 21% Asian and 34% and 66% with an ECOG performance status 0 and 1, respectively. Disease characteristics were squamous (21%) and non-squamous (70%); M1 (91%); stable brain metastases (15%) and the incidence of mutations was EGFR (8%) or ALK (1%). Prior therapy included platinum-doublet regimen (100%); patients received one (69%) or two or more (29%) treatment lines.

The primary efficacy outcome measures were OS and PFS as assessed by blinded independent central review (BICR) using RECIST 1.1. Secondary efficacy outcome measures were ORR and response duration. Table 6 summarises key efficacy measures for the entire population (TPS ≥ 1%) and for the patients with TPS ≥ 50% and the Kaplan-Meier curve for OS (TPS ≥ 1%) is shown in Figure 4.

Table 6: Response to pembrolizumab 2 or 10 mg/kg every 3 weeks in previously treated patients with NSCLC in KEYNOTE-010

Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks	Pembrolizumab 10 mg/kg every 3 weeks	Docetaxel 75 mg/m^2 every 3 weeks
TPS ≥ 1%			
Number of patients	344	346	343
OS			
Number (%) of patients with event	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	---
p-Value†	< 0.001‡	< 0.001‡	---
Median in months (95% CI)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
PFS§			
Number (%) of patients with event	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.88 (0.73, 1.04)	0.79 (0.66, 0.94)	---
p-Value†	0.068	0.005	---
Median in months (95% CI)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.6, 4.3)	4.0 (3.1, 4.2)
Overall response rate§			
ORR %¶ (95% CI)	18% (14, 23)	18% (15, 23)	9% (7, 13)
Response duration§,#,Þ			
Median in months (range)	Not reached (0.7+, 20.1+)	Not reached (2.1+, 17.8+)	6.2 (1.4+, 8.8+)
% ongoing	73%	72%	34%
TPS ≥ 50%			
Number of patients	139	151	152
OS			
Number (%) of patients with event	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.54 (0.38, 0.77)	0.50 (0.36, 0.70)	---
p-Value†	< 0.001‡	< 0.001‡	---
Median in months (95% CI)	14.9 (10.4, NA)	17.3 (11.8, NA)	8.2 (6.4, 10.7)
PFS§			
Number (%) of patients with event	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.58 (0.43, 0.77)	0.59 (0.45, 0.78)	---
p-Value†	< 0.001‡	< 0.001‡	---
Median in months (95% CI)	5.2 (4.0, 6.5)	5.2 (4.1, 8.1)	4.1 (3.6, 4.3)
Overall response rate§			
ORR %¶ (95% CI)	30% (23, 39)	29% (22, 37)	8% (4, 13)
Response duration§,#,ß			
Median in months (range)	Not reached (0.7+, 16.8+)	Not reached (2.1+, 17.8+)	8.1 (2.1+, 8.8+)
% ongoing	76%	75%	33%

* Hazard ratio (pembrolizumab compared to docetaxel) based on the stratified Cox proportional hazard model

† Based on stratified Log rank test

‡ Statistically significant based on a pre-specified α level adjusted for multiplicity

§ Assessed by blinded independent central review (BICR) using RECIST 1.1

¶ All responses were partial responses

\# Based on patients with a best overall response as confirmed complete or partial response

Þ Includes 30, 31 and 2 patients with ongoing responses of 6 months or longer in the pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg and docetaxel arms respectively

ß Includes 22, 24 and 1 patients with ongoing responses of 6 months or longer in the pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg and docetaxel arms respectively

Figure 4: Kaplan-Meier curve for overall survival by treatment arm in KEYNOTE-010 (patients with PD-L1 expression tumour proportion score ≥ 1%, intent to treat population)

Number at Risk						
Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	259	115	49	12	0
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	255	124	56	6	0
Docetaxel:	343	212	79	33	1	0

Efficacy results were similar for the 2 mg/kg and 10 mg/kg pembrolizumab arms. Efficacy results for OS were consistent regardless of the age of tumour specimen (new vs. archival) based on an intergroup comparison.

In subgroup analyses, a reduced survival benefit of pembrolizumab compared to docetaxel was observed for patients who were never-smokers or patients with tumours harbouring EGFR activating mutations who received at least platinum-based chemotherapy and a tyrosine kinase inhibitor; however, due to the small numbers of patients, no definitive conclusions can be drawn from these data.

The efficacy and safety of pembrolizumab in patients with tumours that do not express PD-L1 have not been established.

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 was studied in 2,856 patients with metastatic or unresectable melanoma, NSCLC, 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 (~7.4 L; CV: 19%). 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: 37%) and the terminal half-life (t½) is ~27 days (CV: 38%).

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 2.2-fold when administered every 3 weeks. Near steady-state concentrations of pembrolizumab were achieved by 18 weeks; the median C_{min} at 18 weeks was approximately 24 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, race, mild or moderate renal impairment, mild hepatic impairment and tumour burden.

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 throughout 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.

Animal 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
2 years

After reconstitution
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. Each vial contains an excess fill of 10 mg (0.4 mL) to ensure the recovery of 50 mg of KEYTRUDA per vial. After reconstitution, 1 mL of concentrate contains 25 mg of pembrolizumab.
- 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

Date of first authorisation: 17 July 2015

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.

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

MedImmune, LLC Frederick Manufacturing Center (FMC)
633/636/660 Research Court Frederick
MD 21703-8619, USA

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30, Heist-op-den-Berg
B-2220, Belgium

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of KEYTRUDA in each Member State the MAH must agree about the content and format of the educational programme, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The educational programme is aimed at increasing the awareness of physicians about the potential:

- immune-mediated adverse events
- infusion-related reactions

associated with KEYTRUDA use and on how to manage them and to enhance the awareness of patients and/or their caregivers on the signs and symptoms relevant to the early recognition/identification of those adverse events.

The MAH shall ensure that in each Member State where KEYTRUDA is marketed, all healthcare professionals and patients/caregivers who are expected to prescribe and use KEYTRUDA have access to/are provided with the following educational package:

- Physician educational material
- Patient educational material

The physician educational material should contain:

- The Summary of Product Characteristics
- Healthcare professional Frequently Asked Questions (FAQ) Brochure

The healthcare professional FAQ Brochure shall contain the following key elements:
List of important immune-related adverse reactions (irARs) and their symptoms including precautions and treatment, as outlined in section 4.4 of the Summary of Product Characteristics:

- irARs
  - Pneumonitis
  - Colitis
  - Hepatitis
  - Nephritis
  - Severe endocrinopathies, including hypophysitis (including hypopituitarism and secondary adrenal insufficiency), type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, hypothyroidism, hyperthyroidism and thyroiditis
- Other irARs including: uveitis, myositis, pancreatitis, severe skin reactions and Guillain Barré syndrome
- Infusion-related reactions.

- Details on how to minimise the safety concerns through appropriate monitoring and management
- Reminder to distribute the Patient Information Brochure and Patient Alert Card.

The patient educational material should contain:

- Patient Information Brochure
- The Patient Alert Card

The Patient Information Brochure and Patient Alert Card shall contain the following key elements:

- Description of the main signs or symptoms of the irARs and the importance of notifying their treating physician immediately if symptoms occur
- The importance of not attempting to self-treat any symptoms without consulting their healthcare professional first
- The importance of carrying the Patient Alert Card at all times and to show it at all medical visits to healthcare professionals other than the prescriber (e.g. emergency healthcare professionals).

The Card reminds patients about key symptoms that need to be reported immediately to the physician/nurse. It also contains prompts to enter contact details of the physician and to alert other physicians that the patient is treated with KEYTRUDA

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
1. Post-authorisation efficacy study (PAES): The MAH should submit the final study report for study P002: Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma – Final Study Report	1Q 2017
2. Post-authorisation efficacy study (PAES): The MAH should submit the final study report for study P006: 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 – Final Study Report	1Q 2017
3. Post-authorisation efficacy study (PAES): In order to confirm the benefit in BRAF V600 mutant and in PD-L1 negative patient subgroups at the recommended dose, the MAH should provide updated analyses from Study P001 and P002: • Updated efficacy data in subgroups comparing 2 vs 10 mg/kg Q3W from the P002 final analysis. • Efficacy data in subgroups comparing the 2 vs 10 mg/kg Q3W from P001, using the data cut-off date of 18-Oct-2014 from Parts B2 and D of P001 by dose level.	 1Q 2017 3Q 2015
4. The value of biomarkers to predict the efficacy of pembrolizumab should be further explored, specifically: Although PD-L1 status is predictive of response in advanced melanoma patients, durable responses have been observed in PD-L1 negative patients. Additional biomarkers other than PD-L1 expression status by Immunohistochemistry (IHC) (e.g. PD-L2, RNA signature, etc.) predictive of pembrolizumab efficacy should be investigated together with more information regarding the pattern of expression of PD-L1 obtained in the ongoing melanoma studies (P001, P002 and P006) and NSCLC studies (P001, P010, P024 and P042): • Comparison between PD-L1 IHC staining in archival tissue vs newly obtained (melanoma studies only) • Comparison of PD-L1 IHC between pre and post treatment tumour tissues (melanoma studies only) • Data on the Nanostring RNA gene signature • IHC staining for PD-L2 • Data on RNA and proteomic serum profiling • Data on Immune cell profiling (peripheral blood) (melanoma studies only)	 1Q 2017 2Q 2020

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

KEYTRUDA 50 mg powder for concentrate for solution for infusion
pembrolizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial of powder contains 50 mg of pembrolizumab. After reconstitution, 1 mL of concentrate contains 25 mg of pembrolizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

powder for concentrate for solution for infusion
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use.
For single use only.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

The reconstituted vials and/or diluted intravenous bags may be stored for a cumulative time of up to 24 hours in a refrigerator (2°C-8°C).

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C-8°C).

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1024/001 (1 vial)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

KEYTRUDA 50 mg powder for concentrate for solution for infusion
Pembrolizumab
Intravenous use
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

KEYTRUDA 50 mg powder for concentrate for solution for infusion
pembrolizumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- It is important that you keep the Alert Card with you during treatment.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What KEYTRUDA is and what it is used for
2. What you need to know before you are given KEYTRUDA
3. How you are given KEYTRUDA
4. Possible side effects
5. How to store KEYTRUDA
6. Contents of the pack and other information

1. What KEYTRUDA is and what it is used for

KEYTRUDA contains the active substance pembrolizumab, a monoclonal antibody that works by helping your immune system fight your cancer.

KEYTRUDA is used in adults to treat:
- a kind of skin cancer called melanoma
- a kind of lung cancer called non-small cell lung cancer.

People get KEYTRUDA when their cancer has spread or cannot be taken out by surgery.

2. What you need to know before you are given KEYTRUDA

You should not be given KEYTRUDA:
- if you are allergic to pembrolizumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6 “Contents of the pack and other information”). Talk to your doctor if you are not sure.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or nurse before receiving KEYTRUDA.

Before you get KEYTRUDA, tell your doctor if you:
- have an autoimmune disease (a condition where the body attacks its own cells)
- have pneumonia or inflammation of your lungs (called pneumonitis)
- were previously given ipilimumab, another medicine for treating melanoma, and experienced serious side effects because of that medicine
- had an allergic reaction to other monoclonal antibody therapies
- have or have had chronic viral infection of the liver, including hepatitis B (HBV) or hepatitis C (HCV)

- have human immunodeficiency virus (HIV) infection or acquired immune deficiency syndrome (AIDS)
- have liver damage or have had a liver transplant
- have kidney damage or have had a kidney transplant.

When you get KEYTRUDA, you can have some serious side effects.
If you have any of the following conditions, call or see your doctor right away. Your doctor may give you other medicines in order to prevent more severe complications and reduce your symptoms. Your doctor may withhold the next dose of KEYTRUDA or stop your treatment with KEYTRUDA.

- inflammation of the lungs, which may include shortness of breath, chest pain or coughing
- inflammation of the intestines, which may include diarrhoea or more bowel movements than usual, black, tarry, sticky stools or stools with blood or mucus, severe stomach pain or tenderness, nausea, vomiting
- inflammation of the liver, which may include nausea or vomiting, feeling less hungry, pain on the right side of stomach, yellowing of skin or whites of eyes, dark urine or bleeding or bruising more easily than normal
- inflammation of the kidneys, which may include changes in the amount or colour of your urine
- inflammation of hormone glands (especially the thyroid, pituitary and adrenal glands), which may include rapid heartbeat, weight loss, increased sweating, weight gain, hair loss, feeling cold, constipation, deeper voice, muscle aches, dizziness or fainting, headaches that will not go away or unusual headache
- type 1 diabetes, which may include feeling more hungry or thirsty than usual, need to urinate more often or weight loss
- inflammation of the eyes, which may include changes in eyesight
- inflammation in the muscles, which may include muscle pain or weakness
- inflammation of the pancreas, which may include abdominal pain, nausea and vomiting
- inflammation of the skin, which may include rash
- infusion reactions, which may include shortness of breath, itching or rash, dizziness or fever

Children and adolescents
KEYTRUDA should not to be used in children and adolescents below 18 years of age.

Other medicines and KEYTRUDA
Tell your doctor
- If you are taking other medicines that make your immune system weak. Examples of these may include corticosteroids, such as prednisone. These medicines may interfere with the effect of KEYTRUDA. However, once you are treated with KEYTRUDA, your doctor may give you corticosteroids to reduce the side-effects that you may have with KEYTRUDA.
- If you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy
- You must not use KEYTRUDA if you are pregnant unless your doctor specifically recommends it.
- If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, tell your doctor.
- KEYTRUDA can cause harm or death to your unborn baby.
- If you are a woman who could become pregnant, you must use adequate birth control while you are being treated with KEYTRUDA and for at least 4 months after your last dose.

Breast-feeding
- If you are breast-feeding, tell your doctor.
- Do not breast-feed while taking KEYTRUDA.
- It is not known if KEYTRUDA passes into your breast milk.

Driving and using machines
Do not drive or use machines after you have been given KEYTRUDA unless you are sure you are feeling well. Feeling tired or weak is a very common side effect of KEYTRUDA. This can affect your ability to drive or to use machines.

3. How you are given KEYTRUDA

KEYTRUDA will be given to you in a hospital or clinic under the supervision of an experienced doctor.
- Your doctor will give you KEYTRUDA through an infusion into your vein (IV) for about 30 minutes, every 3 weeks.
- Your doctor will decide how many treatments you need.

The recommended dose is 2 mg of pembrolizumab per kilogram of your body weight.

If you miss an appointment to get KEYTRUDA
- Call your doctor right away to reschedule your appointment.
- It is very important that you do not miss a dose of this medicine.

If you stop receiving KEYTRUDA
Stopping your treatment may stop the effect of the medicine. Do not stop treatment with KEYTRUDA unless you have discussed this with your doctor.
If you have any further questions about your treatment, ask your doctor.

You will also find this information in the Patient Alert Card you have been given by your doctor. It is important that you keep this Alert Card and show it to your partner or caregivers.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

When you get KEYTRUDA, you can have some serious side effects. See section 2.

The following side effects have been reported in clinical trials:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- diarrhoea; nausea
- itching; skin rash
- joint pain
- feeling tired

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- decrease in the number of red blood cells
- thyroid gland problems; hot flush
- feeling less hungry
- headache; dizziness; change in your sense of taste
- inflammation of the lungs; shortness of breath; cough
- inflammation of the intestines; dry mouth
- dry eye
- stomach pain; constipation; vomiting
- red raised rash sometimes with blisters; patches of skin which have lost colour; acne-like skin problem; dry, itchy skin
- muscle pain, aches or tenderness; pain in the muscles and bones; pain in arms or legs; joint pain with swelling
- swelling; unusual tiredness or weakness; chills; flu-like illness; fever

- increased liver enzyme levels in the blood; abnormal kidney function test
- reaction related to the infusion of the medicine

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- a decreased number of white blood cells (neutrophils, leukocytes, lymphocytes and eosinophils); decrease in the number of platelets (bruising or bleeding more easily)
- inflammation of the pituitary gland situated at the base of the brain; decreased secretion of hormones produced by the adrenal glands; inflammation of the thyroid
- type 1 diabetes; decreased sodium, potassium and calcium in the blood
- trouble sleeping
- seizure; lack of energy; inflammation of the nerves causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs
- inflammation of the eyes; eye pain, irritation, itchiness or redness; uncomfortable sensitivity to light; seeing spots
- high blood pressure
- inflammation of the pancreas
- inflammation of the liver
- thickened, sometimes scaly, skin growth; hair loss; tender red bumps under the skin; inflammation of the skin; hair colour changes; small skin bumps, lumps or sores
- inflammation of the sheath that surrounds tendons
- inflammation of the kidneys
- increased level of amylase, an enzyme that breaks down starch; increased calcium in the blood

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)
- inflammation response against platelets or red blood cells
- a temporary inflammation of the nerves that cause pain, weakness, and paralysis in the extremities; a condition in which the muscles become weak and tire easily
- a hole in the small intestines

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store KEYTRUDA

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

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.

Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse. Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

6. Contents of the pack and other information

What KEYTRUDA contains
The active substance is pembrolizumab. Each vial contains 50 mg of pembrolizumab.

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

The other ingredients are L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sucrose and polysorbate 80.

What KEYTRUDA looks like and contents of the pack
KEYTRUDA is a white to off-white lyophilised powder.
It is available in cartons containing one glass vial.

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

Manufacturer
Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

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. Each vial contains an excess fill of 10 mg (0.4 mL) to ensure the recovery of 50 mg of KEYTRUDA per vial. After reconstitution, 1 mL of concentrate contains 25 mg of pembrolizumab.
- 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.

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の添付文書の概要を以下のとおり示す。

表 1.7-1：ペムブロリズマブ、ニボルマブ
表 1.7-2：シスプラチン、カルボプラチン
表 1.7-3：ドセタキセル、ペメトレキセド
表 1.7-4：パクリタキセル、ベバシズマブ
表 1.7-5：ゲフィチニブ、クリゾチニブ
表 1.7-6：ゲムシタビン

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）

一般的名称	ペムブロリズマブ	ニボルマブ
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20 mg、オプジーボ®点滴静注100 mg
会社名	MSD 株式会社	小野薬品工業株式会社
承認年月日	-	2014年7月4日
再評価年月日 再審査年月日	- -	- 根治切除不能な悪性黒色腫 10年：2014年7月4日～2024年7月3日（希少疾病用医薬品） [用法・用量]追加 残余期間：2016年2月29日～2024年7月3日 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 5年10カ月：2015年12月17日～2021年10月16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
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 $C_{6362}H_{9836}N_{1712}O_{1998}S_{42}$（タンパク質部分、4本鎖）
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20 mg　1バイアル中ニボルマブ（遺伝子組換え）20 mg/2mL 注） オプジーボ点滴静注100 mg　1バイアル中ニボルマブ（遺伝子組換え）100 mg/10mL 注） 注）：本品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、実充填量は各々22 mg/2.2mL、105 mg/10.5mL である。
効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫 PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	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
効能・効果に関連する使用上の注意	(1)　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。 ＜PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ (2)　PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、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、PD-L1の発現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。 (3)　臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	(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。

Confidential

<table>
<tr>
<td>用法・用量</td>
<td>＜根治切除不能な悪性黒色腫＞
通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回2 mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

＜PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞
通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</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3 mg/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3 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回2 mg/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3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。</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3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 rowspan="2">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 4の場合</td><td>本剤を中止する。</td></tr>
<tr><td>肝機能障害</td><td>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</td><td>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。</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3 mg/kg 又は 2 mg/kg となるように、非小細胞肺癌では1回投与量として3 mg/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>
</tr>
</table>

Confidential

			・AST（GOT）若しくは ALT（GPT）が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・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 ・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 ・12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない	本剤を中止する。

Confidential

	場合 Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0 に準じる。	
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〕	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。 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）
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〕	本剤の成分に対し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)〕
	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	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) (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）

Confidential

<table>
<tr>
<td></td>
<td>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>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>
</tr>
<tr>
<td></td>
<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現した場合には適切な処置を行うこと。</td><td>本剤の T 細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。</td></tr>
</table></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>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</td>
<td>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、</td>
</tr>
</table>

Confidential

	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） 〈PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010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339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、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343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例）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46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10 mg/kg の3週間間隔投与で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）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（3.1%）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。〔「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（1.7%）、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	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

Confidential

	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（0.2%）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（0.7%）、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（8.3%）、肝炎（0.7%）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（8.0%）、甲状腺機能亢進症（4.0%）、甲状腺炎（0.7%）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（0.4%）、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（0.4%）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（0.3%）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	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。

Confidential

る使用上の注意」の項参照〕

11）腎障害
腎不全（0.4%）、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（0.2%）、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（0.1%）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（1.6%）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、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	リンパ球減少症、好酸球増加症、血小板減少症
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
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
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、口内炎	腹部膨満、腹部不快感、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、口の感覚鈍麻、口内乾燥
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
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
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

	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、口内炎	腹部膨満、腹部不快感、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、口の感覚鈍麻、口内乾燥	十二指腸潰瘍、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

Confidential

眼障害		眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐、便秘、口内乾燥、腹痛、口内炎	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、インフルエンザ様疾患、倦怠感	疼痛、粘膜の炎症
感染症及び寄生虫症			肺炎、結膜炎
臨床検査		ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、体重減少、血中 Al-P 増加、血中クレアチニン増加、血中 TSH 増加、血中ビリルビン増加、リンパ球数減少	γ-GTP 増加、血中 TSH 減少、血中コレステロール増加、好中球数減少
代謝及び栄養障害		食欲減退、高トリグリセリド血症	低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、高血糖、高尿酸血症
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	関節炎、筋骨格痛、筋骨格硬直
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい	不眠症、錯感覚、嗜眠、末梢性感覚ニューロパチー
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	

					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
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠	錯感覚
腎及び尿路障害		蛋白尿、血尿		
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	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		高血圧	潮紅、ほてり	低血圧、血管炎
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、	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 増加、補体成分	リパーゼ増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、単球数減少、好酸

Confidential

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>そう痒症、発疹</td><td>尋常性白斑、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、紅斑、湿疹、皮膚色素減少、そう痒性皮疹</td><td>脱毛症、寝汗、皮膚病変、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、多汗症、乾癬、毛髪変色、丘疹、全身性そう痒症</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td>ほてり、高血圧、潮紅</td></tr>
</table>
頻度は、悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌患者を対象とした国内試験（KEYNOTE-041試験）、海外試験（KEYNOTE-002及び006試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010及び024試験）で本剤2 mg/kg 若しくは200mg 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。</td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>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</td><td>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</td><td>球数減少、リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加</td></tr>
</table>
※：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。</td></tr>
<tr><td></td><td>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。</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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>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)　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。〕</td><td>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、10 mg/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。〕</td></tr>
<tr><td></td><td>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。〕</td><td>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）。</td></tr>
<tr><td></td><td>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。</td><td>-</td></tr>
<tr><td></td><td>8. 適用上の注意</td><td>8.　適用上の注意</td></tr>
</table>

Confidential

	(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。	(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0.35 mg/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。 (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。
	9. その他の注意 国内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50 mg/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。
添付文書の作成年月日	2016年9月作成（第1版）	2016年4月改訂（第10版）
備考	申請薬剤	-

Confidential

表 1.7-2　　同種同効品一覧（シスプラチン、カルボプラチン）

一般的名称	シスプラチン	カルボプラチン
販売名	ランダ®注10 mg/20mL、ランダ®注25 mg/50mL、ランダ®注50 mg/100mL	パラプラチン®注射液50 mg、パラプラチン®注射液150 mg、パラプラチン®注射液450 mg
会社名	日本化薬株式会社	ブリストル・マイヤーズ　スクイブ株式会社
承認年月日	2008年8月11日	2006年7月24日（販売名変更による）
再評価年月日 再審査年月日	- 1983年9月21日～1989年9月20日（終了）	- 1990年3月30日～1996年3月29日
規制区分	毒薬、処方箋医薬品	毒薬、処方箋医薬品
化学構造式	$Cl_2H_6N_2Pt$	$C_6H_{12}N_2O_4Pt$
剤型・含量	注射剤 ランダ注10 mg/20mL：1バイアル中シスプラチン10 mg 含有 ランダ注25 mg/50mL：1バイアル中シスプラチン25 mg 含有 ランダ注50 mg/100m：1バイアル中シスプラチン50 mg 含有	注射液 パラプラチン注射液50 mg：1バイアル5mL 中カルボプラチン50 mg 含有 パラプラチン注射液150 mg：1バイアル15mL 中カルボプラチン150 mg 含有 パラプラチン注射液450 mg：1バイアル45mL 中カルボプラチン450 mg 含有
効能・効果	睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）	頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）
効能・効果に関連する使用上の注意	胆道癌での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	1. 睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により C 法を選択する。 卵巣癌には、B 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により A 法、C 法を選択する。 頭頸部癌には、D 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により B 法を選択する。 非小細胞肺癌には、E 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により F 法を選択する。 食道癌には、B 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により A 法を選択する。 子宮頸癌には、A 法を標準的用法・用量とし、患者の状態により E 法を選択する。 神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌には、E 法を選択する。	1. 頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400 mg/m^2（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。 2. 乳癌の場合 トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400 mg/m^2（体表面積）を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。 3. 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

Confidential

	骨肉腫には、G 法を選択する。 胚細胞腫瘍には、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、F 法を選択する。 悪性胸膜中皮腫には、ペメトレキセドとの併用療法として、H 法を選択する。 胆道癌には、ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として、I 法を選択する。 A法: シスプラチンとして15～20 mg/m^2（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 B法: シスプラチンとして50～70 mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 C法: シスプラチンとして25～35 mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 D法: シスプラチンとして10～20 mg/m^2（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 E法: シスプラチンとして70～90 mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 F法: シスプラチンとして20 mg/m^2（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 G法: シスプラチンとして100 mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、A～G 法の投与量は疾患、症状により適宜増減する。 H法: シスプラチンとして75 mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、H 法の投与量は症状により適宜減量する。 I法: シスプラチンとして25 mg/m^2（体表面積）を60分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。 なお、I 法の投与量は患者の状態により適宜減量する。 2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 悪性骨腫瘍の場合 ドキソルビシン塩酸塩との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして100 mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。本剤単剤では、G 法を選択する。 なお、投与量は症状により適宜減量する。	(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして635 mg/m^2（体表面積）を1日間点滴静注又は400 mg/m^2（体表面積）を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。 また、1歳未満もしくは体重10kg 未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。 (2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして560 mg/m^2（体表面積）を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6 mg/kg とする。 なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。 4. 本剤投与時、投与量に応じて250mL 以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

Confidential

	子宮体癌の場合 ドキソルビシン塩酸塩との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして50 mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量は症状により適宜減量する。 再発・難治性悪性リンパ腫の場合 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、1日量100 mg/m^2（体表面積）を1日間持続静注し、少なくとも20日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。または1日量25 mg/m^2（体表面積）を4日間連続持続静注し、少なくとも17日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。 なお、投与量及び投与日数は症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。 小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして60～100 mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして20 mg/m^2（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。 3. 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。 成人の場合 (1) 本剤投与前、1,000～2,000mL の適当な輸液を4時間以上かけて投与する。 (2) 本剤投与時、投与量に応じて500～1,000mL の生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。 (3) 本剤投与終了後、1,000～2,000mL の適当な輸液を4時間以上かけて投与する。 (4) 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。 小児の場合 (1) 本剤投与前、300～900mL/m^2（体表面積）の適当な輸液を2時間以上かけて投与する。 (2) 本剤投与時、投与量に応じて300～900mL/m^2（体表面積）の生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。なお、	

Confidential

	点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。 (3) 本剤投与終了後、600mL/m^2（体表面積）以上の適当な輸液を3時間以上かけて投与する。 (4) 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。	
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（BEP 療法（ブレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 (2) 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（VeIP 療法（ビンブラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法））においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。 (3) 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。 (4) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。 (5) 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法においては、ペメトレキセドの添付文書を熟読すること。	(1) 乳癌患者に本剤を投与する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。 (2) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、腎機能が低下している患者では、骨髄抑制、聴器障害、腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意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。なお、腎機能の指標として GFR（Glomerular filtration rate：糸球体ろ過値）等を考慮して、投与量を選択することが望ましい。 (3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
警告	(1) 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、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説明し、同意を得てから投与すること。 (2) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。	1. 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、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説明し、同意を得てから投与すること。 2. 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
禁忌	(1) 重篤な腎障害のある患者 ［腎障害を増悪させることがある。また、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現することがある。］ (2) 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (3) 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］	1. 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。］ 2. 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者 3. 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）

Confidential

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) 腎障害のある患者 ［腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。］ (2) 肝障害のある患者 ［代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。］ (3) 骨髄抑制のある患者 ［骨髄抑制を増悪させることがある。］ (4) 聴器障害のある患者 ［聴器障害を増悪させることがある。］ (5) 感染症を合併している患者 ［骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。］ (6) 水痘患者 ［致命的全身症状があらわれるおそれがある。］ (7) 高齢者 ［「5．高齢者への投与」の項参照］ (8) 小児 ［「7．小児等への投与」の項参照］ (9) 長期間使用している患者 ［腎障害、骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制を増悪させることがある。］ (2) 腎障害のある患者［腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。］ (3) 肝障害のある患者［代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。］ (4) 感染症を合併している患者［骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。］ (5) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］ (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (7) 小児（「小児等への投与」の項参照） (8) 長期間使用している患者［骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。］
	2. 重要な基本的注意 (1) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。 (2) 急性腎不全等の腎障害、骨髄抑制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(腎機能検査、血液検査、肝機能検査等)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、中止等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間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。なお、フロセミドによる強制利尿を行う場合は腎障害、聴器障害が増強されることがあるので、輸液等による水分補給を十分行うこと。 (3) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。 (4) 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。 ［「7．小児等への投与」の項参照］ (5) 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。 (6) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮す	2. 重要な基本的注意 (1) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査（血液検査、肝機能検査、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、中止等の適切な処置を行うこと。また、前治療、特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者では骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意すること。使用が長期間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) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。 (3) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。 (4) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。 (5) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。 (6) 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

Confidential

ること。
(7) 胆道癌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：シスプラチン（胆道癌）」等）を熟読すること。

3. 相互作用
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
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制を増強することがあるので、併用療法を行う場合は、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	胸部への放射線照射の併用療法を行った場合に、重篤な皮膚炎、食道炎、嚥下障害又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。
パクリタキセル	(1)併用時、本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をパクリタキセル	本剤をパクリタキセルの前に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。

に対する影響を考慮すること。
(7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分注意すること。
(8) 乳癌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：カルボプラチン（乳癌）」等）を熟読すること。

3. 相互作用
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
放射線照射	(1)骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
	(2)胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質等	腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。

Confidential

		の後に投与すること。	
		(2)併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	ともに末梢神経障害を有する。
	アミノグリコシド系抗生物質 バンコマイシン塩酸塩 注射用アムホテリシンB フロセミド	腎障害が増強されることがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	ともに腎障害を有する。
	頭蓋内放射線照射	聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明
	アミノグリコシド系抗生物質 バンコマイシン塩酸塩 フロセミド ピレタニド		ともに聴覚障害を有する。
	フェニトイン	フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告があるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明
	4. 副作用 ＜概要＞ 総症例8,787例（承認時1,339例、市販後調査7,448例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は85.6%であり、主なものは嘔気・嘔吐74.6%、食欲不振62.2%、全身倦怠感34.8%、脱毛25.7%、白血球減少36.5%、貧血28.0%、血小板減少17.0%、BUN 上昇14.3%、クレアチニン・クリアランス値低下14.1%、血清クレアチニン上昇6.6%等であった。〔再審査終了時〕 (1) 重大な副作用 1) 急性腎不全（0.1%未満）：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察		4. 副作用 副作用の概要（再審査終了時までの集計） 総症例6,218例（承認時620例及び使用成績調査5,598例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は86.02%であり、主なものは嘔気・嘔吐50.45%、食欲不振45.43%、全身倦怠感18.64%、脱毛18.25%、発熱5.74%、白血球減少56.42%、血小板減少42.67%、ヘモグロビン減少40.10%、赤血球減少36.14%、ヘマトクリット値減少31.65%、ALT（GPT）上昇10.15%、AST（GOT）上昇9.18%、好中球減少7.40%、BUN 上昇5.05%、クレアチニン・クリアランス値低下3.57%、血清クレアチニン上昇2.57%等であった。 (1) 重大な副作用

Confidential

	すること。BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。その他、血尿、尿蛋白、乏尿、無尿があらわれることがある。 2) 汎血球減少（0.1%未満）等の骨髄抑制：汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるので、頻回に血液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、中止等の適切な処置を行うこと。 3) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の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。 4) 聴力低下・難聴（1.4%）、耳鳴（1.7%）：高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。また、投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に1日投与量では80 mg/m^{2}以上で、総投与量では300 mg/m^{2}を超えるとその傾向は顕著となるので十分な観察を行い投与すること。 5) うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲（すべて0.1%未満）：うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合は投与を中止すること。 6) 脳梗塞（0.1%未満）、一過性脳虚血発作（0.1%未満）：脳梗塞、一過性脳虚血発作があらわれることがあるので、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) 溶血性尿毒症症候群（0.1%未満）：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板、赤血球等）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。 8) 心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈（すべて0.1%未満）：心筋梗塞、狭心症（異型狭心症を含む）、うっ血性心不全、不整脈（心室細動、心停止、心房細動、徐脈等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常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。 9) 溶血性貧血（0.1%未満）：クームス陽性の溶血性貧血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すること。 10) 間質性肺炎（0.1%未満）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	1) 汎血球減少（0.1%未満）等の骨髄抑制：汎血球減少、貧血（ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。 2) ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下、気管支痙攣等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。 なお、本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向もみられる（その他の注意参照）。 3) 間質性肺炎（0.1%）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎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、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) 急性腎不全（0.1%未満）、ファンコニー症候群（頻度不明）：急性腎不全、ファンコニー症候群等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に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。 5) 肝不全、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：肝不全、肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。 6) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍（いずれも頻度不明）：消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍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。 7) 出血性腸炎、偽膜性大腸炎（頻度不明）：出血性腸炎、偽膜性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等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。 8) 麻痺性イレウス（0.1%未満）：腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。 9) 脳梗塞（0.1%未満）、肺梗塞（頻度不明）：脳梗塞、肺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。 10) 血栓・塞栓症（頻度不明）：血栓・塞栓症（肺塞栓、脳血栓、その他

Confidential

11) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（0.1%未満）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。
12) 劇症肝炎（0.1%未満）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（0.1%未満）：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸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、中止等の適切な処置を行うこと。
13) 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔（すべて0.1%未満）：消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔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、中止等の適切な処置を行うこと。
14) 急性膵炎（0.1%未満）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。
15) 高血糖（0.1%未満）、糖尿病の悪化（0.1%未満）：高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあり、昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので、血糖値や尿糖に注意する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。
16) 横紋筋融解症（0.1%未満）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
17) 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害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。
18) 静脈血栓塞栓症（頻度不明）：肺塞栓症、深部静脈血栓症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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用
次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上 又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐[注1)]、食欲不振	下痢、口内炎	イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満

の動脈又は静脈血栓症等）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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11) 心筋梗塞、うっ血性心不全（頻度不明）：心筋梗塞、うっ血性心不全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。
12) 溶血性尿毒症症候群（頻度不明）：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血小板、赤血球等）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。
13) 急性呼吸窮迫症候群（頻度不明）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常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。
14) 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）：播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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。
15) 急性膵炎（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。
16) 難聴（0.1%未満）：難聴、耳鳴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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
17) 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）（頻度不明）：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害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。
18) 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、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投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）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) 重大な副作用（類薬）
1) うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲：シスプラチンで、まれにうっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害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すること。

Confidential

			感、口角炎
過敏症[注2)]			発疹、ほてり
精神神経系		末梢神経障害（しびれ、麻痺等	言語障害、頭痛、味覚異常、意識障害、見当識障害、痙攣、レールミッテ徴候
肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇
循環器			動悸、頻脈、心電図異常、レイノー様症状
電解質		血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常	テタニー様症状
皮膚	脱毛		瘙痒、色素沈着、紅斑
その他	全身倦怠感、注射部位反応*（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等）、血圧上昇*	発熱	眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、脱水

＊：頻度不明
注1）処置として制吐剤等の投与を行う。
注2）このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

2) 溶血性貧血：シスプラチンで、クームス陽性の溶血性貧血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すること。

(3) その他の副作用

種類＼頻度	10%以上又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐[注1)]、食欲不振	下痢、口内炎、腹痛、便秘	口渇
腎臓		血尿、蛋白尿	乏尿
過敏症[注2)]	蕁麻疹*	発疹	瘙痒感
精神神経系		末梢神経障害（しびれ等）、頭痛	耳鳴、聴力低下、視力障害、眩暈、痙攣、異常感覚、味覚異常、神経過敏、不安、不眠
肝臓	ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇	
循環器			心電図異常（期外収縮）、心悸亢進、血圧上昇、血圧低下、不整脈（頻脈、徐脈、心房細動、心房粗動、房室ブロック）
電解質		血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常	抗利尿ホルモン分泌異常症候群
皮膚	脱毛		色素沈着、爪の変色、皮膚疾患
その他	全身倦怠感、無	発熱、浮腫	疼痛、潮紅、ほ

Confidential

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>力症*、尿酸上昇*、悪寒*、脱水*、体重減少*、アルブミン低下*、呼吸困難*</td><td></td><td>てり、胸部不快感、吃逆、注射部位反応（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等）、低蛋白血症</td></tr>
</table>
*：頻度不明
注1：処置として制吐剤等の投与を行う。
注2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</td></tr>
<tr><td></td><td>5. 高齢者への投与
高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意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。</td><td>5. 高齢者への投与
高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意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。</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。
［動物実験で、ラットにおいて催奇形作用、胎児致死率の増加、ウサギにおいて胎児致死率の増加が認められ、また、マウスにおいて催奇形作用、胎児致死作用が報告されている。］
(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。
［母乳中に移行することが報告されている。］</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）において催奇形性作用、胎児致死作用が報告されている。］
(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］</td></tr>
<tr><td></td><td>7. 小児等への投与
(1) 外国で、聴器障害が高頻度に発現するとの報告があるので、小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意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。
(2) 小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する副作用（消化器障害、骨髄抑制、肺障害等）の発現に十分注意し、慎重に投与すること。
(3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、腎機能障害の発現に十分注意し、慎重に投与すること。また、血球貪食症候群、好酸球増多、心嚢液貯留、ファンコニー症候群、小脳出血、脳浮腫、てんかん、骨肉腫、非ホジキンリンパ腫、無月経、呼吸窮迫症候群等が発現したとの報告があるので、発現に十分注意し、慎重に投与すること。</td><td>7. 小児等への投与
小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、聴器障害、ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意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。
なお、外国で、本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用した場合、臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。</td></tr>
<tr><td></td><td>-</td><td>8. 過量投与
本剤を高用量で投与した際に、失明を含む視覚障害があらわれたとの報告がある。</td></tr>
<tr><td></td><td>8. 適用上の注意
(1) 調製時</td><td>9. 適用上の注意
(1) 調製時</td></tr>
</table>

Confidential

	1) 本剤を点滴静注する際、クロールイオン濃度が低い輸液を用いる場合には、活性が低下するので必ず生理食塩液と混和すること。 2) 本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること。 3) 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。 4) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。 5) 本剤は、細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。 (2) 投与時 1) 本剤は、生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。 2) 本剤は、光により分解するので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。 3) 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・壊死等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慎重に投与すること。	1) 本剤は、イオウを含むアミノ酸（メチオニン及びシスチン）輸液中で分解が起こるため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。 2) 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。 3) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。 4) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。 (2) 投与時 1) 本剤は、生理食塩液等の無機塩類（NaCl、KCl、$CaCl_2$等）を含有する輸液に混和するときは、8時間以内に投与を終了すること。 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・壊死等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慎重に投与すること。 (3) 保存時 本剤は、光及び熱により分解するので、直射日光や高温を避けること
	9. その他の注意 (1) 小児悪性固形腫瘍において、肝芽腫に対し1歳未満又は体重10kg 未満の小児等にはシスプラチンとして1日量を3 mg/kg とした報告がある。 (2) 本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発性が認められている。 (3) マウスに腹腔内投与した実験で、肺腺腫及び皮膚腫が発生したとの報告がある。 (4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、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。 (5) 進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として400 mg/m^2以上で治療した場合には、精子濃度の回復は認められなかったとの報告がある。	10. その他の注意 (1) 本剤は、シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては、有効性が認められていない。 (2) 本剤は、細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対し変異原性が認められており、また、ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。 (3) ラットの慢性毒性試験（静脈内投与）により耳下腺及び乳腺の腺癌、前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。 (4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、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。 (5) 本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向がみられ、特に白金製剤の投与回数が8回を超えるとその傾向は顕著となるとの報告がある。
添付文書の作成年月日	2014年8月改訂31	2016年4月改訂（第18版）
備考		

Confidential

表 1.7-3　　同種同効品一覧（ドセタキセル、ペメトレキセド）

一般的名称	ドセタキセル	ペメトレキセド
販売名	タキソテール®点滴静注用80 mg、タキソテール®点滴静注用20 mg	アリムタ®注射用100 mg、アリムタ®注射用500 mg
会社名	サノフィ株式会社	日本イーライリリー株式会社
承認年月日	2009年6月26日	100 mg : 2009年5月20日、500 mg : 2007年1月4日
再評価年月日 再審査年月日	2008年2月26日 1996年10月9日～2002年10月8日	 悪性胸膜中皮腫：2007年1月4日～2015年1月3日 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：2009年5月20日～2015年1月3日
規制区分	毒薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	$C_{43}H_{53}NO_{14}$・$3H_2O$	$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6$・$7H_2O$
剤型・含量	注射剤（バイアル） タキソテール点滴静注用80 mg：1バイアル中ドセタキセルとして80 mg/2mL含有 タキソテール点滴静注用20 mg : 1バイアル中ドセタキセルとして20 mg/0.5mL含有	注射剤（バイアル） アリムタ注射用100 mg：1バイアル中ペメトレキセドとして108.5 mg含有 アリムタ注射用500 mg：1バイアル中ペメトレキセドとして510 mg含有
効能・効果	乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌、前立腺癌	悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
効能・効果に関連する使用上の注意	(1)　子宮体癌での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されていない。 (2)　前立腺癌では本剤は外科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された患者を対象とすること。	1. 術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 2. 悪性胸膜中皮腫においては、がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 3. 切除不能な進行･再発の非小細胞肺癌においては、扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。[「臨床成績」の項参照]

Confidential

<table>
<tr>
<td>用法・用量</td>
<td>
<table>
<tr><th>効能又は効果</th><th>用法及び用量</th></tr>
<tr><td>乳癌
非小細胞肺癌
胃癌
頭頸部癌</td><td>通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60 mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75 mg/ m^{2}とする。</td></tr>
<tr><td>卵巣癌</td><td>通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70 mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75 mg/ m^{2}とする。</td></tr>
<tr><td>食道癌
子宮体癌</td><td>通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70 mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。</td></tr>
<tr><td>前立腺癌</td><td>通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして75 mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。</td></tr>
</table>
</td>
<td>1.　悪性胸膜中皮腫
シスプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500 mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
2.　切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500 mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</td>
</tr>
<tr>
<td>用法・用量に関連する使用上の注意</td>
<td>(1)　本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が2,000/mm^{3}未満であれば、投与を延期すること。
(2)　本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。[「2．重要な基本的注意」の項⑴、「4．副作用」＜国内臨床試験成績＞の「臨床検査値異常」及び「重大な副作用」の項1）参照]
(3)　本剤の投与時には、通常、添付溶解液全量に溶解して10 mg/mL の濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに250又は500mL の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和し、1時間以上かけて点滴静注すること。［下記（注射液の調製法）及び「9．適用上の注意」の項参照］</td>
<td>1.　本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミン B_{12}を投与すること。
(1)　葉酸：本剤初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5 mg を連日経口投与する。なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。
(2)　ビタミン B_{12}：本剤初回投与の少なくとも7日前に、ビタミン B_{12}として1回1 mg を筋肉内投与する。その後、本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと（3コースごと）に1回投与する。
2.　シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。なお、シスプラチンは本剤投与30分後に75 mg/m^2（体表面積）を投与し、投与に際しては、シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。
3.　悪性胸膜中皮腫に対して、本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
4.　欧米の添付文書中には、次表の減量基準の記載がある。
減量に関する推奨事項－次回のコース開始時の用量調節は、前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること。回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもよい。回復時には、表1、2、3のガイドラインに従い再投与を行うこと。これらは本剤を単剤又はシスプラチンとの併用で使用する際いずれにも適用する。</td>
</tr>
</table>

Confidential

表1）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－血液毒性

	本剤及びシスプラチンの用量（mg/m^2）
最低好中球数＜500/mm^{3}及び最低血小板数≥50,000/mm^3	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず最低血小板数＜50,000/mm^3	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数＜50,000/mm^3	前回の用量の50%

患者にグレード3以上の非血液毒性が発現した場合には、投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること。投与再開は表2のガイドラインに従うこと。

表2）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－非血液毒性注1)、注2)

	本剤の用量（mg/m^2）	シスプラチンの用量（mg/m^2）
粘膜炎を除くグレード3又は4の毒性	前回の用量の75%	前回の用量の75%
入院を要する下痢（グレードは問わない）又はグレード3若しくは4の下痢	前回の用量の75%	前回の用量の75%
グレード3又は4の粘膜炎	前回の用量の50%	前回の用量の100%

注1）米国国立癌研究所共通毒性規準（CTC）

注2）神経毒性を除く

神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表3に示す。グレード3又は4の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること。

表3）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節－神経毒性

CTC グレード	本剤の用量（mg/m^2）	シスプラチンの用量（mg/m^2）
0～1	前回の用量の100%	前回の用量の100%
2	前回の用量の100%	前回の用量の50%

2回の減量後にグレード3若しくは4の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード3若しくは4の神経毒性が観察された場合は直

Confidential

		ちに本剤の投与を中止すること。 （注射液の調製法） 本剤1バイアルに日局生理食塩液を、アリムタ注射用100 mg の場合4.2mL、アリムタ注射用500 mg の場合20mL を注入して十分に溶解する。溶解後のペメトレキセド濃度は25 mg/mL（実測値）である。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り、日局生理食塩液に混和して100mL として用いる。
警告	本剤の用量規制因子（Dose Limiting Factor, DLF）は好中球減少であり、本剤の使用により重篤な骨髄抑制（主に好中球減少）、重症感染症等の重篤な副作用及び本剤との因果関係が否定できない死亡例が認められている。したがって、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。 (1) 重篤な骨髄抑制のある患者 (2) 感染症を合併している患者 (3) 発熱を有し感染症の疑われる患者 治療の開始に先立ち、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。 本剤の使用にあたっては添付文書を熟読のこと。	1. 本剤を含むがん化学療法に際しては、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、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説明し、同意を得てから投与すること。 2. 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミンB_{12}の投与のもとに本剤を投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照] 3. 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。[「慎重投与」の項参照] 4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、体腔液の排出を検討すること。[他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。] 5. 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
禁忌	1. 重篤な骨髄抑制のある患者［重症感染症等を併発し、致命的となることがある。］ 2. 感染症を合併している患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］ 3. 発熱を有し感染症の疑われる患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］ 4. 本剤又はポリソルベート80含有製剤[注)]に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者［本剤はポリソルベート80を含有する。］ 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］	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. 高度な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。］ 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。］

Confidential

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)骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。］ (2)間質性肺炎又は肺線維症のある患者［症状を増悪させるおそれがある。］ (3)肝障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。「10．その他の注意」の項(2)及び【 薬物動態 】の項参照］ (4)腎障害のある患者［腎障害を増悪させるおそれがある。］ (5)浮腫のある患者［浮腫を増悪させるおそれがある。］ (6)妊娠する可能性のある患者［「2．重要な基本的注意」の項(5)参照］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)骨髄抑制のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (2)間質性肺炎、肺線維症、又はこれらの疾患の既往歴のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (3)胸水又は腹水が認められる患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (4)腎障害のある患者［本剤は主として腎より排泄される。腎障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている。クレアチニン・クリアランスが45mL/min 未満の患者については十分なデータがない。］ (5)肝障害のある患者［安全性についての十分なデータがない。］ (6)高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
	2. 重要な基本的注意 (1)重篤な骨髄抑制が高頻度に起こるので、下記の点に留意すること。 1）投与後は頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、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）特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP 上昇、発熱等の有無を確認する。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと（日本人を対象とした臨床試験において、前立腺癌患者（70 mg/m^2）では他癌腫の患者（70 mg/m^2）よりも感染症等の発現割合が高かった）。［「4．副作用」の項参照］ (2)脳転移病巣に対する効果は確立されていないので、脳転移病巣に対しては他の治療法を考慮すること。 (3)本剤による重篤な過敏症状があらわれることがあるので、特に本剤の初回及び第2回目の投与時は、観察を十分に行うこと。過敏症状は本剤の投与開始から数分以内に起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数等）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な過敏症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等）が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと。［「4．副作用」の項(1)及び「10．その他の注意」の項(1)参照］ (4)心・循環器系に対する観察を十分に行うこと。（ときに心不全、血圧低下、不整脈、動悸等があらわれることがある。） (5)動物実験（ラット）では、胚・胎児毒性（胚吸収・胎児死亡、発育遅延等）が認められ、催奇形性を示唆する所見も認められているので、以下の点に留意すること。 1）投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認すること。	2. 重要な基本的注意 (1)本剤とシスプラチンとの併用療法の国内使用経験は限られていることから、入院又は入院環境に準じた管理下で実施すること。 (2)発疹が高頻度に起こるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。［「臨床成績」の項参照］ (3)骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行い、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。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。 (4)間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部 X 線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、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。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 (5)胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが、他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されているので、多量の体腔液が認められる患者では、本剤投与前に体腔液の排出を検討すること。 (6)重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、本剤投与前に患者の腎機能を確認すること。 (7)動物実験で催奇形性（マウス）及び雄性生殖器に対する影響（マウス：精子形成能の低下あるいは精細管変性、イヌ：精細管上皮の変性あるいは壊死）が報告されているので、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。

Confidential

2）妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする。やむを得ず投与する場合には、本剤が妊娠の維持、胎児の発育等に障害を与える可能性があることを十分に説明し、避妊を徹底するよう指導すること。
3）本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること。
(6) 動物実験（マウス、ラット、イヌ）において精巣毒性が認められているので、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。

3. 相互作用
本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。[【 薬物動態 】の項参照]
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
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	放射線療法を併用している患者で放射線肺臓炎があらわれることがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、肺陰影等が認められた場合には、本剤の投与及び放射線照射を中止するなど適切な処置を行うこと。	機序不明
	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン、クラリスロ	副作用が強くあらわれることが考えられる。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害又はドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの代謝が阻害さ

3. 相互作用
〔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
非ステロイド性抗炎症剤 イブプロフェン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており、本剤においてもクリアランスの低下が認められている。
腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤 プロベネシド、ペニシリン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害することが知られており、本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある。
抗悪性腫瘍剤	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察すること。	ともに骨髄機能抑制作用を有する。

Confidential

マイシン、シクロスポリン、ミダゾラム		れ、その結果としてドセタキセルの血中濃度が上昇することが考えられる。

4. 副作用

＜国内臨床試験成績＞

単独投与及びホルモン不応性転移性前立腺癌におけるプレドニゾロンとの併用による国内臨床試験において、治療関連死の疑われた症例が全投与症例1,072例中14例（1.3%）に認められた。これらはいずれも、本剤の投与によって白血球減少、好中球減少を認め、うち感染症が誘発され肺炎又は敗血症が死因となったものが8例、敗血症ショックと肝不全により死亡したものが1例、感染症と糖尿病の増悪により死亡したものが1例、感染症後にDICから多臓器不全に移行し死亡したものが1例、腎不全によるもの、DICの疑いがあり多臓器不全によるもの又は間質性肺炎が疑われたものが各1例であった。

なお、前立腺癌においては、安全性評価症例43例中、Grade3以上の感染症が10例（23.3%）、間質性肺炎が2例（4.7%）と高い割合で認められた。

（承認時及び効能追加時）

副作用

副作用は、国内前・後期第Ⅱ相臨床試験における安全性評価症例990例で検討された。なお、副作用の内容及び頻度について、60 mg/m^{2}と70 mg/m^{2}の用量による大きな差異は認められなかった。

主たる副作用発現率

評価基準	固形がん判定基準※5				NCI-CTC※6			
用量	60 mg/m^2※7		70 mg/m^2※8		70 mg/m^2※9		70 mg/m^2（前立腺癌）※10	
副作用	全体	Grade 3-4	全体	Grade 3-4	全体	Grade 3-4	全体	Grade 3-4
脱毛	77.5% (585)	16.7% (126)	71.8% (79)	23.6% (26)	93.9% (77)	-※11	88.4% (38)	-※11
食欲不振	59.9% (452)	10.9% (82)	50.9% (56)	9.1% (10)	72.0% (59)	18.3% (15)	65.1% (28)	2.3% (1)
全身倦怠感	53.8% (406)	8.7% (66)	53.6% (59)	10.0% (11)	81.7% (67)	11.0% (9)	53.5% (23)	0.0% (0)

4. 副作用

＜国内臨床試験成績＞

悪性胸膜中皮腫に対する本剤とシスプラチンとの併用第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例25例中1例に認められた。安全性評価対象25例中に認められた主な副作用は、悪心（96.0%）、ヘモグロビン減少（96.0%）、食欲不振（88.0%）、好中球減少（84.0%）、赤血球減少（84.0%）、白血球減少（80.0%）、嘔吐（72.0%）、リンパ球減少（64.0%）、倦怠感（56.0%）、血中尿素増加（52.0%）であった。

非小細胞肺癌に対する第Ⅱ相試験において、本剤（500 mg/m^{2}又は1,000 mg/m^2 注）投与）との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中1例に認められた。安全性評価対象225例中に認められた主な副作用は、AST（GOT）上昇（76.9%）、発疹（73.8%）、白血球減少（71.6%）、ALT（GPT）上昇（71.6%）、好中球減少（64.4%）、食欲不振（56.9%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、悪心（53.8%）、LDH上昇（52.0%）、リンパ球減少（51.1%）であった。

注）本剤の承認された1回用量は、500 mg/m^2（体表面積）である。[「用法・用量」の項参照]

＜外国臨床試験成績＞

第Ⅲ相試験の本剤とシスプラチンとの併用投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例1065例中12例に認められ、そのうち3例は葉酸及びビタミンB_{12}が併用投与されていない症例であった。安全性評価対象1007例（葉酸及びビタミンB_{12}併用群）中に認められた主な副作用は、悪心（60.5%）、疲労（43.5%）、嘔吐（42.5%）、好中球減少（33.5%）、ヘモグロビン減少（31.9%）、食欲不振（25.5%）、白血球減少（23.6%）であった。

第Ⅲ相試験の本剤単独投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例265例中3例に認められた。安全性評価対象265例中に認められた主な副作用は、疲労（34.0%）、悪心（30.9%）、食欲不振（21.9%）であった。

(1)重大な副作用注）

1）骨髄抑制：白血球減少（71.6%）、好中球減少（64.4%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、リンパ球減少（51.1%）、血小板減少（46.2%）、貧血、発熱性好中球減少、汎血球減少症があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処

Confidential

悪心	47.8% (361)	6.9% (52)	48.2% (53)	9.1% (10)	51.2% (42)	4.9% (4)	32.6% (14)	0.0% (0)
嘔吐					25.6% (21)	3.7% (3)	11.6% (5)	0.0% (0)
発熱	46.0% (347)	0.9% (7)	45.5% (50)	0.0% (0)	28.0% (23)	0.0% (0)	7.0% (3)	0.0% (0)
下痢	22.8% (172)	2.9% (22)	20.9% (23)	0.0% (0)	48.8% (40)	7.3% (6)	30.2% (13)	0.0% (0)
感染症	2.0% (15)	0.8% (6)	0.0% (0)	0.0% (0)	23.2% (19)	11.0% (9)	72.1% (31)	23.3% (10)

※5：「固形がん化学療法効果増強の判定基準」の「副作用の記載様式」による
※6：「 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria（NCI-CTC） Version 2」による
※7：755例
※8：卵巣癌110例
※9：82例（食道癌49例+子宮体癌33例）
※10：前立腺癌43例
※11：NCI-CTC では Grade3-4の評価基準がない

臨床検査値異常

国内前・後期第Ⅱ相臨床試験において、次のような臨床検査値異常が認められた。70 mg/m^{2}の用量では、60 mg/m^{2}投与時に比べ骨髄抑制がさらに強くあらわれ、好中球減少、ヘモグロビン減少等の発現率が高かった。

主たる臨床検査値異常発現率

検査項目		60 mg/m^2	70 mg/m^2※12	70 mg/m^2（前立腺癌）
白血球減少	全体	97.2% (733/754)	97.9% (188/192)	97.7% (42/43)
	2,000/mm^{3}未満	65.3% (492/754)	81.8% (157/192)	81.4% (35/43)
	1,000/mm^{3}未満	14.7% (111/754)	27.1% (52/192)	20.9% (9/43)
好中球減少	全体	95.2% (711/747)	98.4% (187/190)	95.3% (41/43)
	1,000/mm^{3}未満	84.6% (632/747)	90.0% (171/190)	93.0% (40/43)
	500/mm^{3}未満	60.6% (453/747)	73.7% (140/190)	74.4% (32/43)

置を行うこと。

2）感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染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し、適切な処置を行うこと。

3）間質性肺炎（3.6%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等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。

4）ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、血圧低下、発疹、発赤、そう痒感等の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。

5）重度の下痢（1.3%）：重度の下痢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、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

6）脱水（1.3%）：脱水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、減量、休薬、補液、電解質投与等適切な処置を行うこと。

7）腎不全：クレアチニン上昇（7.1%）、腎不全、クレアチニン・クリアランス低下があらわれることがあるので、頻回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、休薬等適切な処置を行うこと。

8）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）：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、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。

注）非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められた副作用については発現頻度を記載した。

(2)その他の副作用[注1)]

次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	20%以上又は頻度不明（頻度不明には＊）	5～20%	5%未満
内分泌系		血糖値上昇	尿糖陽性
精神神経系		頭痛、めまい、感覚神経障害[注2)]	味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害[注2)]

Confidential

ヘモグロビン減少	全体	50.9% (384/754)	78.1% (150/192)	76.7% (33/43)
	8.0g/dL 未満	7.7% (58/754)	16.7% (32/192)	9.3% (4/43)
血小板減少	全体	11.7% (88/753)	13.0% (25/192)	9.3% (4/43)
	50×10^3/μL 未満	3.2% (24/753)	1.6% (3/192)	0.0% (0/43)
AST (GOT) 上昇	全体	20.1% (151/752)	31.8% (61/192)	39.5% (17/43)
	50IU 以上	0.4% (3/752)	0.0% (0/192)	0.0% (0/43)
ALT (GPT) 上昇	全体	20.2% (152/753)	26.6% (51/192)	46.5% (20/43)
	50IU 以上	0.3% (2/753)	0.0% (0/192)	0.0% (0/43)
BUN 上昇	全体	4.1% (31/754)	10.4% (20/192)	-※13
	61 mg/dL 以上	0.7% (5/754)	0.5% (1/192)	-※13

※12：卵巣癌+食道癌+子宮体癌
※13：前立腺癌では規定検査項目としなかった

好中球数の推移（中央値）

用量	好中球数の Nadir※14	Nadir までの期間	Nadir から2,000/mm³以上に回復するまでの期間
60 mg/m²	527.5/mm³	9日	8日※16
70 mg/m²※15	412.0/mm³	8日	6日※17
70 mg/m²（前立腺癌）	594.0/mm³	9日	6日※18

※14：コース内最低値
※15：卵巣癌+食道癌+子宮体癌
※16：全1544コース中587コース（38.0%）で G-CSF 製剤を使用
※17：全439コース中281コース（64.0%）で G-CSF 製剤を使用
※18：全120コース中70コース（58.3%）で G-CSF 製剤を使用

眼			眼脂、流涙増加、眼球乾燥、結膜炎
循環器			血圧上昇、心嚢液貯留、動悸、不整脈注2)
血管障害		ほてり	潮紅
呼吸器			しゃっくり、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、大腸炎*、注3)	便秘、下痢、口内炎・咽頭粘膜炎注2)、消化不良注2)	口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎、食道炎注2)
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、血中 LDH 上昇、血中 Al-P 上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇	尿中ウロビリン陽性
皮膚	発疹	そう痒症	色素沈着、脱毛症、多形紅斑注2)、蕁麻疹注2)
腎臓		アルブミン低下、電解質異常、尿潜血陽性、蛋白尿、総蛋白減少、BUN 上昇	総蛋白増加
その他	倦怠感、発熱、CRP 上昇、放射線照射リコール反応*、注3)、溶血性貧血*、注3)	疲労、体重減少、熱感、白血球増多、好中球増多、血小板増多、浮腫	関節痛、感冒様症状、顔面浮腫、眼瞼浮腫、悪寒、鼻出血、肺炎、単球増多、胸痛、アレルギー反応／過敏症注2)

注1) 非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した
注2) 外国臨床試験で認められた事象
注3) 外国での市販後の報告による

Confidential

	＜使用成績調査＞ 使用成績調査における安全性評価症例3,281例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は3,093例（94.3%）に認められた。主な副作用は、食欲不振1,908例（58.2%）、脱毛1,859例（56.7%）、全身倦怠感1,629例（49.6%）、悪心1,592例（48.5%）、嘔吐1,587例（48.4%）等であった。 主な臨床検査値異常は、白血球減少2,634例（80.3%）、好中球減少2,423例（73.8%）、ヘモグロビン減少1,525例（46.5%）等であった。（再審査終了時） ＜海外臨床試験成績＞ 海外で実施したホルモン不応性転移性前立腺癌に対するプレドニゾン又はプレドニゾロンとの併用による第Ⅲ相試験において、本剤75 mg/m^2を投与した安全性評価対象例332例中、治療関連死の疑われた症例は1例（0.3%）であった。主な副作用は、脱毛216例（65.1%）、全身倦怠感142例（42.8%）、悪心118例（35.5%）等であった。Grade3以上の発現率では全身倦怠感13例（3.9%）が最も高かった。また、臨床検査値異常については、検査を実施した328例中、主なものはヘモグロビン減少218例（66.5%）、Al-P 上昇204例（62.2%）、好中球減少134例（40.9%）、白血球減少132例（40.2%）等であった。Grade3以上で主なものは、好中球減少105例（32.0%）、白血球減少79例（24.1%）、Al-P 上昇38例（11.6%）等であった。 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認時及び効能追加時までの前・後期第Ⅱ相臨床試験990例及び使用成績調査3,281例の集計に基づく。 (1)重大な副作用 1）骨髄抑制（頻度上記）…汎血球減少、白血球減少、好中球減少（発熱性好中球減少を含む）、ヘモグロビン減少、血小板減少等があらわれるので、血液検査を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたってはG-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。 2）ショック症状（0.2%）・アナフィラキシー（0.2%）…呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシーがあらわれることがあるので、十分に観察を行い、関連する徴候が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3）黄疸、肝不全、肝機能障害（頻度不明）…黄疸、肝不全、AST（GOT）・ALT（GPT）・Al-P の著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行い、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。	

Confidential

	4）急性腎不全（0.1%未満）…急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行い、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。 5）間質性肺炎（0.6%）、肺線維症（0.1%未満）…間質性肺炎、肺線維症があらわれることがある。[「10．その他の注意」の項(5)参照］また、放射線療法を併用している患者で同様の臨床症状（放射線肺臓炎）があらわれることがある。[「3．相互作用」の項参照］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）心不全（0.1%未満）…心不全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）播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.2%）…播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。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。 8）腸管穿孔（0.1%未満）、胃腸出血（0.4%）、虚血性大腸炎（頻度不明）、大腸炎（0.1%未満）…腸管穿孔、胃腸出血、虚血性大腸炎、大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、吐血、下血、下痢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。 9）イレウス（0.2%）…イレウス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）急性呼吸促迫症候群（0.1%未満）…急性呼吸促迫症候群があらわれることがあるので、呼吸障害等がみられた場合には観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11）急性膵炎（頻度不明）…急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に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。 12）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）（頻度不明）、多形紅斑（0.1%未満）…皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮疹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）心タンポナーデ（頻度不明）、肺水腫（0.1%未満）、浮腫・体液貯留（0.7%[注)]）…心タンポナーデ、肺水腫、緊急ドレナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。[「10．その他の注意」の項(1)参照］	

Confidential

14）心筋梗塞（0.1%未満）、静脈血栓塞栓症（頻度不明）…心筋梗塞、静脈血栓塞栓症が報告されている。
15）感染症（2.5%[注)]）…敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。[「2. 重要な基本的注意」の項(1)参照]
16）抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）…抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
17）その他、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall 現象が報告されている。
注）臨床試験で認められた Grade3以上の副作用から頻度を算出した。

(2)その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬・中止など適切な処置を行うこと。

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振	悪心・嘔吐[注)] 下痢、口内炎	便潜血、腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥、胃・十二指腸潰瘍、食道炎、しゃっくり	
過敏症			アレルギー、発赤、そう痒感、潮紅	
皮膚	脱毛		皮疹、色素沈着、爪疾患（爪剥離、変形、変色、爪下出血、爪下血腫、爪下膿瘍等）、皮膚剥離、手足症候群	皮膚エリテマトーデス、強皮症様変化
精神・神経系		しびれ感	頭痛、意識喪失、見当識障害、めまい、昏迷、難聴、耳鳴、味覚異常、不眠、傾眠	
眼			羞明、視力異常、視覚障害（閃光、光のちら	涙道閉塞、黄斑浮腫

Confidential

			つき、暗点）、流涙、結膜炎	
神経・筋症状			筋肉痛、関節痛、筋力低下・脱力感注）、背部痛、痙攣	
肝臓		AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・LDH上昇	γ-GTP上昇、総ビリルビン上昇	
腎臓			蛋白尿、K・Na・Cl・Caの異常、BUN上昇、クレアチニン上昇、尿糖、血尿、乏尿、頻尿	
循環器			血圧低下、血圧上昇、不整脈、動悸、頻脈	
呼吸器			呼吸困難、咽頭炎、咳嗽、血痰	
その他	全身倦怠感	発熱、浮腫、総蛋白・アルブミン異常	A/G比・CK（CPK）異常、静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり、脱水	

注）臨床試験で認められた副作用から頻度を算出した。

5. 高齢者への投与 副作用の発現に注意し、投与間隔及び投与量に留意すること。副作用があらわれた場合には、休薬、投与間隔の延長等の適切な処置を行うこと。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]	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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
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患者には投与しないこと。[動物実験（ラット）で胚・胎児致死作用、胎児及び出生児の発育・発達遅延、催奇形性を示唆する所見が認められている。] (2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）	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（マウス）で催奇形作用が報告されている。] (2)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中への移行については不明である。]

Confidential

	で乳汁中への移行が報告されている。]	
	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。[使用経験がない。]
	8. 過量投与 本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な合併症は、骨髄抑制、末梢性神経毒性及び粘膜炎である。過量投与が行われた場合には、患者を特別な設備下で管理し、バイタルサイン等を十分に監視すること。	8. 過量投与 徴候・症状：過量投与時に報告されている主な症状は、骨髄抑制（好中球減少、血小板減少、貧血）、粘膜炎及び発疹である。また、感染及び下痢があらわれることがある。 処置：過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行う他、ホリナートカルシウムによる処置を検討すること。
	9. 適用上の注意 (1)調製時 1）溶解液に溶解後は速やかに輸液（生理食塩液又は5%ブドウ糖液）に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。 2）他剤との混注を行わないこと。 3）本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。 (2)投与時 1）必ず1時間以上かけて点滴静脈内投与すること。皮下、筋肉内には投与しないこと。 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・壊死をお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。	9. 適用上の注意 (1)調製時 1）本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。 2）本剤の溶解及び希釈には日局生理食塩液のみを使用すること。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので、乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること。また、他剤との混注を行わないこと。 3）溶解後は速やかに投与すること。保存する場合は冷蔵（2～8°C）にて保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。 (2)投与時 必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。
	10. その他の注意 (1) 外国における前投与： 本剤の1回最大投与量を100 mg/m^{2}としている欧米においては、浮腫の発現率及び重篤度が高く、浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として、副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている。前投与としては、デキサメタゾン（16 mg/日、8 mg1日2回）等を、本剤の投与前日から3日間、単独経口投与することが望ましいとされている。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症（アナフィラキシーショック）による死亡例が報告されている。 また、浮腫に関しては以下のような報告がある。 ・本剤100 mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記前投与を受けた患者では累積投与量（中央値）として818.9 mg/m^{2}以上、受けない患者では489.7 mg/m^{2}以上投与したときに浮腫の発現率が高くなった。	10. その他の注意 遺伝毒性試験のうち、マウス小核試験において、陽性の結果が報告されている。

Confidential

	・本剤の投与を中止すると、浮腫は徐々に軽快する。浮腫は下肢から発現し、3kg 以上の体重増加を伴う全身性のものになる場合があるが、急性の乏尿や低血圧は伴わない。まれに脱水症及び肺水腫が報告されている。 (2) 外国での肝機能異常患者への投与： 外国において、本剤100 mg/m^{2}を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、血中アルカリホスファターゼ高値（正常域上限の2.5倍以上）を伴うトランスアミナーゼ高値（正常域上限の1.5倍以上）患者、又は血中ビリルビン高値（正常域上限以上）患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用の発現や副作用の増強・増悪が認められている。報告された副作用は、Grade4の好中球減少、発熱性好中球減少、感染症、重篤な血小板減少、重篤な口内炎、並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等であり、治療関連死の危険性が増加すると警告されている。 (3) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。 (4) 変異原性試験のうち、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞（CHO-K1）を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。 (5) 国内での非小細胞肺癌に対する35 mg/m^{2}の週1回投与法（1日1回35 mg/m^2、1、8、15日目投与、4週毎に繰り返し）による第Ⅱ相臨床試験において、間質性肺炎が48例中6例に認められた。（承認外用法・用量）	
添付文書の作成年月日	2014年12月改訂（第24版、日本薬局方収載に伴う改訂）	2014年1月改訂（第9版）
備考	第Ⅱ/Ⅲ相試験（010試験）の対照薬	-

Confidential

表 1.7-4　　同種同効品一覧（パクリタキセル、ベバシズマブ）

一般的名称	パクリタキセル	ベバシズマブ
販売名	タキソール®注射液30 mg、タキソール®注射液100 mg	アバスチン®点滴静注用100 mg/4mL、アバスチン®点滴静注用400 mg/16mL
会社名	ブリストル・マイヤーズ　スクイブ株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	2005年12月27日（販売名変更による）	2007年4月18日
再評価年月日 再審査年月日	- 6年（1997年7月2日～2003年7月1日）	- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌：2007年4月18日～2015年4月17日（8年間） 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：2009年11月6日～2015年4月17日（残余期間） 手術不能又は再発乳癌2011年9月26日～2015年4月17日（残余期間） 悪性神経膠腫（希少疾病用医薬品）2013年6月14日～2023年6月13日（10年間） 卵巣癌2013年11月22日～2015年4月17日（残余期間） 進行又は再発の子宮頸癌（希少疾病用医薬品）2016年5月23日～2026年5月22日（10年間）
規制区分	毒薬、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	$C_{47}H_{51}NO_{14}$	軽鎖（1-214残基）（$C_{1034}H_{1591}N_{273}O_{338}S_6$） 重鎖（1-453残基）（$C_{2235}H_{3413}N_{585}O_{678}S_{16}$）
剤型・含量	注射液 タキソール注射液 30 mg 1バイアル（5mL）中　30 mg 含有 タキソール注射液100 mg 1バイアル（16.7mL）中　100 mg 含有	注射剤（バイアル） アバスチン点滴静注用100 mg/4mL：1バイアル中、ベバシズマブ（遺伝子組換え）100 mg 含有 アバスチン点滴静注用400 mg/16mL：1バイアル中、ベバシズマブ（遺伝子組換え）400 mg 含有
効能・効果	卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）	効能・効果 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 卵巣癌 進行又は再発の子宮頸癌 手術不能又は再発乳癌 悪性神経膠腫
効能・効果に関連する使用上の注意	子宮体癌での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) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合 1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。 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

Confidential

<table>
<tr><td></td><td></td><td>解した上で、適応患者の選択を行うこと。
(2) 手術不能又は再発乳癌の場合
1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
2) 延命効果は示されていない（【臨床成績】の項参照）。
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、HER2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。
(3) 悪性神経膠腫の場合
【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、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。
(4) 卵巣癌の場合
1) FIGO StageⅢ以上の卵巣癌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。
(5) 進行又は再発の子宮頸癌の場合
【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。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>非小細胞肺癌及び子宮体癌にはA法を使用する。
乳癌にはA法又はB法を使用する。
卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法を使用する。
胃癌にはA法又はE法を使用する。
再発又は難治性の胚細胞腫瘍には他の抗悪性腫瘍剤と併用でA法を使用する。
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫にはB法を使用する。
進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、D法を使用する。

A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210 mg/m^2（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100 mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
C法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80 mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続する。これを1クールとして、</td><td><table><tr><th>用法・用量</th></tr><tr><td>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回5 mg/kg（体重）又は10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</td></tr><tr><td>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</td></tr><tr><td>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</td></tr><tr><td>パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</td></tr><tr><td>通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。</td></tr></table></td></tr>
</table>

Confidential

	投与を繰り返す。 D 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回135 mg/m^2（体表面積）を24時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。 E 法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80 mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。 なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。	
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 投与時 1) 本剤投与時、A 法では500mL の5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注すること。B 法、C 法及び E 法では250mL の5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注すること。D 法では12時間毎の2回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を250mL の5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、12時間かけて点滴静注する。これを1回分として、2回連続して投与する。 2) 本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるので、本剤投与時には、0.22ミクロン以下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) 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤として DEHP〔di-（2-ethylhexyl）phthalate：フタル酸ジ-（2-エチルヘキシル）〕を含有しているものの使用を避けること。 4) 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にろ過網（面積の小さなフィルター）が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるので、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。 5) 本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し、1滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため、輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。 ① 自然落下方式で投与する場合、輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると、目標に比べ投与速度が低下するので、滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。 ② 滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量を増加させて設定する等の調整が必要である。 (2) 前投薬 本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。	(1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること（【臨床成績】の項参照）。 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により、手術不能又は再発乳癌の場合、本剤はパクリタキセルとの併用により、初発悪性神経膠腫の場合、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により、卵巣癌の場合、本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により、進行又は再発の子宮頸癌の場合、本剤はパクリタキセルを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること（【臨床成績】の項参照）。 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。 (2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。 (3) 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 (4) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。 (5) 悪性神経膠腫の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。 (6) 卵巣癌の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない。【臨床成績】の項参照）。 (7) 進行又は再発の子宮頸癌の場合、日本人患者においては、本剤はパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はない。 (8) 注射液の調製法及び点滴時間 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mL とする。初回投与時は90分かけて点滴静注する（「適用上の

Confidential

1) A 法
本剤投与約12～14時間前及び約6～7時間前の2回、もしくは本剤投与約30分前までに投与を終了するように、1回デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液（デキサメタゾンとして20 mg）を静脈内投与、本剤投与約30分前までに投与を終了するように、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠（ジフェンヒドラミン塩酸塩として50 mg）を経口投与、本剤投与約30分前までに投与を終了するように、ラニチジン塩酸塩注射液（ラニチジンとして50 mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして20 mg）を静脈内投与すること。

2) B 法、C 法、D 法及び E 法
① 本剤投与約30分前までに投与を終了するように、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液（デキサメタゾンとして8 mg）及びラニチジン塩酸塩注射液（ラニチジンとして50 mg）又は注射用ファモチジン（ファモチジンとして20 mg）を静脈内投与、ジフェンヒドラミン塩酸塩錠（ジフェンヒドラミン塩酸塩として50 mg）を経口投与すること。
② デキサメタゾンは初回投与時8 mg とし、次回投与時までに過敏症状の発現がみられなかった場合又は臨床上特に問題のない過敏症状の場合は、2週目の投与より半量（4 mg）に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合、半量ずつ最低1 mg まで減量し投与してもよい。

(3) 本剤の投与にあたっては、投与法毎に下記に留意し、必要に応じ休薬、減量を実施すること。
1) A 法：白血球及び好中球の変動に十分留意し、投与前の臨床検査で白血球数が4,000/mm^{3}未満又は好中球数が2,000/mm^{3}未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm^{3}未満となった場合には次回の投与量を減量すること。
2) B 法：各クールを開始する際（初回クールを含む）、投与前の臨床検査で白血球数が3,000/mm^{3}未満又は好中球数が1,500/mm^{3}未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。同一クール内での本剤の投与にあたっては、投与前の臨床検査で白血球数が2,000/mm^{3}未満又は好中球数が1,000/mm^{3}未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm^{3}未満となった場合には次回の投与量を減量すること。

〈減量の目安〉

投与方法	減量段階	投与量
A 法	通常投与量	210 mg/m^2
	1段階減量	180 mg/m^2

注意」の項参照）。
2) 初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。

Confidential

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>2段階減量</td><td>150 mg/m^2</td></tr>
<tr><td></td><td>3段階減量</td><td>135 mg/m^2</td></tr>
<tr><td rowspan="3">B 法</td><td>通常投与量</td><td>100 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>1段階減量</td><td>80 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>2段階減量</td><td>60 mg/m^2</td></tr>
</table>
また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髄抑制の減量の目安に従い、減量して投与することを考慮する。</td><td></td></tr>
<tr><td>警告</td><td>(1) 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。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。
(2) 本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例（敗血症、脳出血）あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制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、肝機能検査、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。
本剤による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）。また、前投薬を実施した患者においても死亡例が報告されているので、患者の状態に十分に注意し、重篤な過敏症状が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと（「重大な副作用」の項参照）。また、【禁忌】、【慎重投与】の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。</td><td>1. 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説明し、同意を得てから投与すること。
2. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。
3. 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。
(1) 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと（「慎重投与」の項参照）。
(2) 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
(3) 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
4. 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。
5. 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（【禁</td></tr>
</table>

Confidential

		忌】、「重大な副作用」の項参照)。 6. 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。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。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)。 7. 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。 8. 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照)。
禁忌	(1) 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。］ (2) 感染症を合併している患者［骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。］ (3) 本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤（例えばシクロスポリン注射液等）に対し過敏症の既往歴のある患者 (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（【使用上の注意】「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） (5) 次の薬剤を投与中の患者：ジスルフィラム、シアナミド、カルモフール、プロカルバジン塩酸塩（「相互作用」の項参照）	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 喀血（2.5mL 以上の鮮血の喀出）の既往のある患者［肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至るおそれがある（【警告】、「重大な副作用」の項参照)。］
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) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制を増悪させるおそれがある。］ (2) 肝障害のある患者［代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。］ (3) 腎障害のある患者［腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれるおそれがある。］ (4) 高齢者（【使用上の注意】「5. 高齢者への投与」の項参照） (5) アルコールに過敏な患者［本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため、アルコールの中枢神経系への影響が強くあらわれるおそれがあるので、本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。］ (6) 間質性肺炎又は肺線維症のある患者［症状を増悪させるおそれがある。］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者［消化管穿孔があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照)。］ (2) 大きな手術の術創が治癒していない患者［創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照)。］ (3) 脳転移を有する患者［脳出血があらわれるおそれがある。］ (4) 先天性出血素因、凝固系異常のある患者［出血があらわれるおそれがある。］ (5) 抗凝固剤を投与している患者［出血があらわれるおそれがある。］ (6) 血栓塞栓症の既往のある患者［心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。］ (7) 高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある。］ (8) うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者［うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項

Confidential

		参照）。］ (9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (10) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「その他の注意」の項参照）
	2. 重要な基本的注意 (1) 骨髄抑制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、肝機能検査、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、使用が長期間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。A法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間（中央値）はそれぞれ投与開始後11日後、13日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球ともに7日間（中央値）で回復した。また、B法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間（中央値）はともに投与開始後22日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球はそれぞれ14日間（中央値）、13日間（中央値）で回復した。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。 (2) 重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状（呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等）があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 (3) 低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与開始後1 時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 (4) 関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後2、3日後にあらわれ、また、早期のクール（1～3クール目）より発現する傾向にあるので、十分注意すること。 (5) 発熱が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を	2. 重要な基本的注意 (1) ショック、アナフィラキシー、infusion reactionがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。 (2) 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、投与開始時期については、本剤の半減期を考慮すること（「重大な副作用」、【薬物動態】の項参照）。 (3) 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。なお、高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。 (4) 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。なお、高血圧症の患者に本剤を投与すると、蛋白尿の発現率が上昇することがある。また、蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。 (5) 脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。また、脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。

Confidential

行うこと。発熱は一般に、投与開始後約6～10日後にあらわれ、また、1クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。
(6) 末梢神経障害が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状（しびれ等）があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後約3～5 日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）。
(7) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
(8) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
(9) 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。
(10) 本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与されるジフェンヒドラミン塩酸塩錠とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるので、本剤投与後の患者の経過を観察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
(11) 頭頸部癌、食道癌、血管肉腫、子宮頸癌、卵巣癌（C 法）、胚細胞腫瘍、胃癌（E 法）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」[1)～7)] 等）を熟読すること。

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
ジスルフィラム シアナミド カルモフール プロカルバジン塩酸塩	これらの薬剤とのアルコール反応（顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下等）を起こすおそれがある。	本剤はエタノールを含有しているため

(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
放射線照射	(1) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放	機序は不明であるが、動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。

-

Confidential

			射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。		
			(2) 骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。	
		抗悪性腫瘍剤	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	骨髄抑制等の予想される副作用が重複している。	
		シスプラチン	(1) 併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。	
			(2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	末梢神経障害が予想される副作用として重複している。	
		ドキソルビシン塩酸塩	(1) 併用時、本剤をドキソルビシンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキソルビシンの後に投与すること。	本剤をドキソルビシンの前に投与した場合、ドキソルビシンのクリアランスが低下し、ドキソルビシンの血中濃度が上昇する。	
			(2) 併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか	胆汁排泄の競合により、ドキソルビシン及びその代謝物であるドキソル	

Confidential

		又は投与間隔を延長すること。	ビシノールの血中濃度が上昇する。	
	ビタミン A、アゾール系抗真菌剤（ミコナゾール等）、マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン等）、ステロイド系ホルモン剤（エチニルエストラジオール等）、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー（ニフェジピン等）、シクロスポリン、ベラパミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、フェナセチン、ラパチニブトシル酸塩水和物	併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	併用薬剤がP450-CYP2C8、CYP3A4等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。	
	N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質 セフメノキシム塩酸塩、セフォペラゾンナトリウム、セフブペラゾンナトリウム、セフミノクスナトリウム水和物、セフメタゾールナトリウム、ラタモキセフナトリウム	これらの薬剤とのアルコール反応（顔面潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等）を起こすおそれがある。	本剤はエタノールを含有しているため。	

Confidential

メトロニダゾール		

4. 副作用

〈国内副作用の概要〉

A 法（再審査終了時及び効能追加時の集計）

総症例3,817例（承認時500例、使用成績調査3,169例及び市販後臨床試験148例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は83.3%（3,181例/3,817例）であり、主な副作用は末梢神経障害（37.6%）、関節痛（23.5%）、筋肉痛（18.7%）及び悪心（21.3%）、嘔吐（15.0%）等の消化器症状であり、その他脱毛（30.5%）、発熱（11.0%）等が認められた。臨床検査値異常は白血球数減少（48.5%）、好中球数減少（43.8%）、ヘモグロビン減少（16.6%）、血小板数減少（10.6%）等の骨髄抑制が主であり、AST（GOT）上昇（8.0%）、ALT（GPT）上昇（9.4%）等の肝機能検査値異常、BUN 上昇（4.0%）等の腎機能検査値異常が認められた。また、臨床試験における間質性肺炎の発現率は、A 法では1.6%（6例/373例）であった。

B 法（用法追加時）

安全性評価対象181例（承認外の「効能・効果」に対する臨床試験の112例を含む）において報告された主な副作用及び臨床検査値異常変動は下表のとおりである。また、臨床試験における間質性肺炎の発現率は、B 法では2.2%（4例/181例）であった。

主な副作用発現率（10%以上の副作用）

総投与量（中央値）	1,100 mg/m^2	
副作用	全体	Grade3以上
脱毛症	92.3%	—[a]
発疹	37.6%	1.1%
爪の障害	20.4%	—[a]
感覚減退[b]	76.8%	5.0%
味覚異常	12.7%	—[a]
浮動性めまい	11.0%	0.6%
疲労	70.2%	2.8%
浮腫	17.1%	0.6%
発熱	12.2%	0%
悪心	39.2%	2.2%
嘔吐	18.2%	1.7%
下痢	29.8%	1.1%
便秘	22.1%	3.9%
食欲不振	21.0%	1.7%
口内炎	17.7%	0%

3. 副作用

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例140例及び製造販売後の特定使用成績調査の安全性評価対象例2,696例、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例125例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例120例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）19例、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験の安全性評価対象例31例、卵巣癌に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）24例、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例7 例の計3,140例[注4)]中2,112例（67.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少777例（24.7%）、白血球減少769例（24.5%）、出血609例（19.4%）、高血圧564例（18.0%）、神経毒性500例（15.9%）、疲労・倦怠感487例（15.5%）、食欲減退465例（14.8%）、悪心447例（14.2%）、口内炎369例（11.8%）、脱毛症341例（10.9%）、血小板減少328例（10.4%）、尿蛋白陽性328例（10.4%）、感染症314例（10.0%）等であった（進行又は再発の子宮頸癌効能追加時）。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー（1.8%）：ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）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は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 消化管穿孔（0.9%）：消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。

3) 瘻孔（0.3%）：消化管瘻（腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等）又は消化管以外の瘻孔（気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。瘻孔が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管腟瘻（直腸腟瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）（1.8%）が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。

4) 創傷治癒遅延：創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開（0.5%）及び術後出血（0.4%）等の合併症があらわれる

Confidential

筋痛 関節痛	43.1% 39.8%	0% 0%
鼻咽頭炎	18.2%	0%
体重減少 体重増加	12.7% 10.5%	0.6% 0%
高血圧	12.7%	1.1%

判定基準：「NCI-CTC version2」
a　NCI-CTC では Grade3～4の評価基準がない
b　しびれ等の末梢神経障害

主な臨床検査値異常（10%以上の臨床検査値異常）

総投与量（中央値）	1,100 mg/m^2	
臨床検査値異常変動項目	全体	Grade3以上
白血球数減少	77.9%（141/181）	24.3%（44/181）
好中球数減少	75.1%（136/181）	31.5%（57/181）
ヘモグロビン減少	74.0%（134/181）	4.4%（8/181）
赤血球数減少	62.4%（113/181）	—
血小板数増加	16.0%（29/181）	—
ALT（GPT）上昇	38.1%（69/181）	1.1%（2/181）
AST（GOT）上昇	28.7%（52/181）	1.1%（2/181）
LDH 上昇	26.5%（48/181）	—
Al-P 上昇	10.6%（19/180）	0.6%（1/180）
CRP 増加	52.6%（90/171）	—
血中アルブミン減少	27.6%（50/181）	1.1%（2/181）
総蛋白減少	22.2%（40/180）	—
血中ナトリウム減少	16.7%（30/180）	3.9%（7/180）
血中カリウム増加	15.6%（28/180）	1.1%（2/180）
尿中蛋白陽性	12.7%（22/173）	0.6%（1/173）
BUN 上昇	11.6%（21/181）	—

判定基準：「NCI-CTC version 2」
〈海外臨床試験成績〉
外国の第Ⅱ相試験においては、本剤との因果関係が完全には否定できない死亡例が9例（敗血症7例、低血圧1例、肺炎/肺・腎機能不全1例）に認められた。本剤投与による安全性評価症例1,106例中、主な副作用は筋肉痛・関節痛、末梢神経障害及び消化器症状であり、その他脱毛、無力症、発熱等が認められた。臨床検査値異常は白血球減少、好中球減少、ヘモ

ことがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 出血（19.4%）：腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）（2.0%）、肺出血（血痰・喀血）（1.2%）、脳出血（0.1%）等があらわれることがある。また、鼻出血（15.3%）、歯肉出血（1.4%）、腟出血（0.1%未満）等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。

6) 血栓塞栓症：脳血管発作（頻度不明[注5)]）、一過性脳虚血発作（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%）、脳虚血（頻度不明[注5)]）、脳梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。

7) 高血圧性脳症（頻度不明[注5)]）、高血圧性クリーゼ（頻度不明[注5)]）：コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼ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。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。

8) 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

9) ネフローゼ症候群（0.1%未満）：ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の蛋白尿等の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) 骨髄抑制：他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症（0.1%未満）、好中球減少（24.7%）、白血球減少（24.5%）、貧血（8.8%）、血小板減少（10.4%）があらわれることがあるので、定期的に血液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適切な処置を行うこと。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。

Confidential

グロビン減少、血小板減少等の骨髄抑制が主であり、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等の肝機能検査値異常、BUN 上昇等の腎機能検査値異常が認められた。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック（0.2%）、アナフィラキシー様症状（0.3%）を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の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) 白血球減少等の骨髄抑制：白血球減少（61.4%）、好中球減少（55.5%）、貧血［ヘモグロビン減少（30.7%）、ヘマトクリット値減少（5.0%）、赤血球減少（11.2%）等］、血小板減少（11.7%）、汎血球減少等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、感染症［尿路感染（2.3%）、上気道感染（4.8%）、敗血症（0.9%）、帯状疱疹（1.0%）、肺炎（1.1%）等］の併発が報告されている。

3) 末梢神経障害、麻痺：しびれ等の末梢神経障害（43.8%）、麻痺（0.1%）、片麻痺（0.1%未満）、不全麻痺（頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

4) 間質性肺炎、肺線維症：間質性肺炎（0.5%）、肺線維症（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、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等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。

5) 急性呼吸窮迫症候群：急性呼吸窮迫症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常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。

6) 心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫：心筋梗塞（0.1%未満）、うっ血性心不全（0.1%未満）、心伝導障害（頻度不明）、肺塞栓（0.1%）、血栓性静脈炎（0.4%）、脳卒中（0.1%未満）、肺水腫（0.1%未満）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こと。

7) 難聴、耳鳴：難聴（0.2%）、耳鳴（0.5%）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こと。

8) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：消化管壊死（頻度不明）、消化管穿孔（0.1%未満）、消化管出血（0.1%未満）、消化管

11) 感染症（10.0%）：好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%）、敗血症（0.2%）、壊死性筋膜炎（頻度不明[注5)]）等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

12) うっ血性心不全（0.1%未満）：うっ血性心不全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。乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。

13) 間質性肺炎（0.4%）：間質性肺炎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。

14) 血栓性微小血管症（頻度不明[注5)]）：血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症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、破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害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）国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した22例の重複を除いた例数の合計。

注5）海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

(2) その他の副作用

以下のような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%以上又は頻度不明	1～5%未満	1%未満
精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等）（15.9%）	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、痙攣、傾眠、構語障害
消化器	食欲減退（14.8%）、悪心（14.2%）、口内炎（11.8%）、下痢、嘔吐、便秘、胃腸障害[注6)]	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、消化不良、胃炎、消化管潰瘍、歯痛、痔核、腸炎、歯肉痛、齲歯、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、舌炎、肛門

Confidential

潰瘍（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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) 重篤な腸炎：出血性大腸炎（0.1%未満）、偽膜性大腸炎（頻度不明）、虚血性大腸炎（頻度不明）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等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。

10) 腸管閉塞、腸管麻痺：腸管閉塞（1.6%）、腸管麻痺（0.1%）（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。

11) 肝機能障害、黄疸：肝機能障害（4.0%）、黄疸（0.1%未満）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こと。

12) 膵炎：膵炎（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に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) 急性腎不全：急性腎不全（0.2%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に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。

14) 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）：中毒性表皮壊死融解症（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

15) 播種性血管内凝固症候群（DIC）：播種性血管内凝固症候群（DIC）（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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) 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、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投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）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。

17) 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）：白質脳症（可逆性後

			周囲痛、歯の脱落
泌尿器	尿蛋白陽性（10.4%）	尿中血陽性	BUN 増加、血中クレアチニン増加
肝　臓	肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 増加、LDH 増加等）	血中ビリルビン増加	
血液・凝固		リンパ球数減少、フィブリン D ダイマー増加	INR 増加、フィブリノゲン増加、白血球数増加、APTT 延長、好中球数増加、プロトロンビン時間延長
心・血管系	血圧（18.0%）、上室性頻脈[注6)]		動悸、洞性頻脈
皮　膚	脱毛症（10.9%）、発疹、皮膚変色[注6)]、剥脱性皮膚炎[注6)]	色素沈着、爪の障害、手足症候群、瘙痒症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化
筋・骨格	関節痛	筋痛、背部痛	四肢痛、筋骨格硬直、筋骨格痛（肩部痛、殿部痛等）、筋力低下、側腹部痛
呼吸器	肺高血圧症[注6)]	しゃっくり、発声障害、咽頭喉頭痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症
眼	眼障害[注6)]		結膜炎、流涙増加、霧視
代　謝		血中コレステロール増加、血中アルブミン減少	血中ナトリウム減少、血中リン減少、血中尿酸増加、高カリウム血症、総蛋白減少、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性、高カルシウム血症、血中クロール減少、

Confidential

白質脳症症候群を含む）（頻度不明）があらわれることがあるので、歩行時のふらつき、痙攣、頭痛、視覚障害、高血圧、意識障害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。

(2) その他の副作用

種類＼頻度	20%以上又は頻度不明	5～20%未満	5%未満
過敏症[注)]		発疹	発赤
循環器		低血圧	不整脈、頻脈、徐脈、期外収縮、高血圧、心悸亢進、心電図異常、心房細動、心室細動、心肥大、狭心症
消化器	悪心・嘔吐（35.1%）、食道炎*、粘膜炎*、腹水*、腸間膜血栓症*	下痢、食欲不振、口内炎、便秘	消化不良、鼓腸放屁、胃炎、腹部膨満感、直腸疼痛、嚥下障害、歯肉炎、直腸障害、口唇炎、舌苔、歯肉痛
肝臓		AST（GOT）上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、ALT（GPT）上昇	ビリルビン上昇
泌尿器		電解質異常、BUN 上昇	クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血尿、尿失禁、尿閉、出血性膀胱炎
皮膚	脱毛（45.3%）、斑状丘疹性皮疹*、強皮症様変化*、亜急性皮膚エリテマトーデス*		そう痒、皮膚疾患、爪の障害、皮膚潰瘍、蕁麻疹、皮膚炎、色素沈着、皮膚乾燥、表皮剥離、高血糖、高マグネシウム血症、血中ナトリウム増加、低マグネシウム血症、低カリウム血症
その他	疲労・倦怠感（15.5%）、発熱、蜂巣炎[注6)]、鼻中隔穿孔[注6)]、卵巣機能不全（無月経等）[注6)]、骨盤痛[注6)]	上気道感染（鼻咽頭炎等）、体重減少、Al-P 上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP 上昇、注射部位反応（疼痛等）	膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、膿瘍、脱水、耳鳴、カテーテル関連合併症（感染、炎症等）、口腔ヘルペス、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、熱感、静脈炎、帯状疱疹、感染性腸炎、不規則月経、耳不快感、疼痛、尿路感染

注6）海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

Confidential

				皮膚腫脹、爪変色
精神神経系				めまい、不眠、不安、うつ病、傾眠、思考異常、振戦、失神、激越、神経学的疾患、痙攣、運動失調、健忘症、緊張低下、意識障害、寡動、言語障害、緊張亢進、精神症状、譫妄、眼振、不随意運動、嗄声、気分変動
感覚器	暗点*、黄斑浮腫*			味覚倒錯、味覚喪失、視力異常、眼疾患、結膜炎、耳痛、眼痛、霧視、流涙増加、眼精疲労、飛蚊症、眼乾燥、角膜炎、舌異常感、結膜出血、光視症
呼吸器		呼吸困難		低酸素症、咳増加、喀痰増加、咽頭不快感
全身症状		無力症、腹痛、倦怠感、頭痛		浮腫、疼痛、インフルエンザ様症候群、腹部腫脹、さむけ、体重増加、体重減少
筋骨格	関節痛（32.3%）、筋肉痛（28.8%）、筋力低下*	骨痛、背部痛		頸部痛、腰痛

Confidential

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>その他</td><td>血栓症*</td><td>発熱、潮紅</td><td>胸痛、出血、注射部反応、末梢性浮腫、総蛋白減少、アルブミン減少、骨盤痛、発汗、吃逆、口渇、不正出血、無月経、注射部痛、酩酊感、高血糖、低血糖、脱水</td></tr>
</table>
*：頻度不明
注）投与を中止すること。
「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、第Ⅱ相試験の安全性解析対象例（国内681例、海外1,106例）、使用成績調査（3,169例）及び市販後臨床試験（148例）の5,104例による集計</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>5. 高齢者への投与
高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなどして注意すること。</td><td>4. 高齢者への投与
海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。高齢者では、重大な副作用があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（「重大な副作用」の項参照）。</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）で催奇形作用が報告されている。]
(2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]</td><td>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患者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。妊娠する可能性がある患者には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いるよう指導すること[本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた]（「その他の注意」の項参照）。
(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は授乳しないことが望ましい[ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤は乳児の成長に影響を及ぼす可能性がある]（「その他の注意」の項参照）。</td></tr>
<tr><td></td><td>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）。</td><td>6. 小児等への投与
(1) 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（「その他の注意」の項参照）。
(2) 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。</td></tr>
</table>

Confidential

<table>
<tr><td></td><td>-</td><td>7. 過量投与
ヒトで検討された最高用量である20 mg/kg（静脈内投与）において、重度の片頭痛が認められた。</td></tr>
<tr><td></td><td>8. 適用上の注意
(1) 調製時
1) 本剤は5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液を除く他の薬剤とは混注しないこと。
2) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。
3) 調製時に、注射針に塗布されているシリコーン油により不溶物を生じることがある。調製後に薬液中に不溶物がないか目視で確認すること。不溶物が認められた場合は使用しないこと。
(2) 投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。
(3) 投与時
1) 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。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall 現象」が認められたとの報告がある。
2) 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。</td><td>8. 適用上の注意
(1) 調製時
1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mL とする。
《必要抜き取り量計算式》
抜き取り量（mL）＝体重（kg）× 1回投与量（mg/kg） / 25（mg/mL）
<table><tr><th>1回投与量</th><th>必要抜き取り量（mL）計算式</th></tr><tr><td>5 mg/kg</td><td>抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.2（mL/kg）</td></tr><tr><td>7.5 mg/kg</td><td>抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.3（mL/kg）</td></tr><tr><td>10 mg/kg</td><td>抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.4（mL/kg）</td></tr><tr><td>15 mg/kg</td><td>抜き取り量（mL）＝体重（kg）×0.6（mL/kg）</td></tr></table>2) 日局生理食塩液以外は使用しないこと。
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。
(2) 投与時
1) 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。
2) 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（【用法・用量】の項参照）。</td></tr>
<tr><td></td><td>9. その他の注意
(1) 使用成績調査において、重篤な間質性肺炎等の肺障害の発現率は、休薬期間が承認用法の3週間以上の症例では0.27%（5例/1,862例）であったが、3週間より短かった症例では1.41%（12例/852例）であった。
(2) 放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者に本剤を投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall 現象」が認められたとの報告がある。
(3) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。</td><td>9. その他の注意
(1) ウサギの胚・胎児試験（10～100 mg/kg を器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。
(2) 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50 mg/kg、週1回又は週2回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。
(3) 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全（β-HCG 妊娠検査陰性で3カ月以上継続する無月経かつ FSH≧30MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。
(4) 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、</td></tr>
</table>

Confidential

		本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。 (5) 適応外疾患に対する硝子体内（用法・用量外）投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている[1、2、3]。
添付文書の作成年月日	2016年4月改訂（第25版）	2016年5月改訂（第17版）
備考		

Confidential

表 1.7-5　　同種同効品一覧（ゲフィチニブ、クリゾチニブ）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ゲフィチニブ</td><td>クリゾチニブ</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>イレッサ®錠250</td><td>ザーコリ®カプセル200 mg、ザーコリ®カプセル250 mg</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>アストラゼネカ株式会社</td><td>ファイザー株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2002年7月5日</td><td>2012年3月30日</td></tr>
<tr><td>再評価年月日
再審査年月日</td><td>-
2002年7月5日～2010年7月4日（満了）</td><td>-
10年：2012年3月30日～2022年3月29日</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>劇薬、処方箋医薬品</td><td>劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td>$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$</td><td>$C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>錠剤 (フィルムコーティング錠)
イレッサ錠250：1錠中にゲフィチニブとして250 mg を含有</td><td>硬カプセル剤
ザーコリカプセル200 mg：1カプセル中にクリゾチニブ200.00 mg 含有
ザーコリカプセル250 mg：1カプセル中にクリゾチニブ250.00 mg 含有</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌</td><td>*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</td></tr>
<tr><td>効能・効果に関連する使用上の注意</td><td>1. *EGFR* 遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR* 遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
2. 本剤の術後補助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。</td><td>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、ALK 注) 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。
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。
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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
注：Anaplastic Lymphoma Kinase（未分化リンパ腫キナーゼ）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはゲフィチニブとして250 mg を1日1回、経口投与する。</td><td>通常、成人にはクリゾチニブとして1回250 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>日本人高齢者において無酸症が多いことが報告されているので、食後投与が望ましい。（「重要な基本的注意」の項参照）</td><td>副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
<table>
<tr><td>グレード注1)
副作用</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>血液系注2)</td><td colspan="2">同一投与量を継続</td><td>グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。</td><td>グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg1日2回から投与を再開する注3)。</td></tr>
<tr><td>グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴</td><td colspan="2">同一投与量を継続</td><td colspan="2">グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Confidential

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>う ALT 又は AST 上昇</td><td></td><td colspan="2">は200 mg1日2回から投与を再開する[注4)]。</td></tr>
<tr><td>グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴う ALT 又は AST 上昇[注5)]</td><td>同一投与量を継続</td><td colspan="3">投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>間質性肺疾患</td><td colspan="4">投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>QT 間隔延長</td><td>同一投与量を継続</td><td>グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg1日2回から投与を再開する[注4)]。</td><td colspan="2">投与を中止する。</td></tr>
</table>
注1：グレードは NCI-CTCAE による。
注2：日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。
注3：再発の場合は、グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後は250 mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。
注4：再発の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後は250 mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード3以上の再発が認められる場合は投与を中止する。
注5：胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。
</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>1. 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。
2. 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等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。また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
3. 特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎発症後の転帰において、死亡につながる重要な危険因子である。このため、本剤による治療を開始するにあたり、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。（「慎重投与」の項参照）
4. 急性肺障害、間質性肺炎による致死的な転帰をたどる例は全身状態の良悪</td><td>1. 本剤の投与にあたっては、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。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（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、観察を十分に行うこと。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。また、間質性肺疾患が本剤の投与初期にあらわれ、死亡に至った国内症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[「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」、「重大な副作用」の項参照]
3. 本剤の投与により劇症肝炎、肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は</td></tr>
</table>

Confidential

	にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。(「慎重投与」の項参照) 5. 本剤は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)	頻回）に肝機能検査を行い、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、本剤の投与を中止する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」、「重大な副作用」の項参照］
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 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
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) 急性肺障害、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎またはこれらの疾患の既往歴のある患者［間質性肺炎が増悪し、致死的となる症例が報告されている。］ (2) 全身状態の悪い患者［全身状態の悪化とともに急性肺障害、間質性肺炎の発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。］ (3) 肝機能障害のある患者［本剤投与中に肝機能検査値の上昇がみられている（「副作用」の項参照）。また、本剤の血中濃度の上昇がみられるとの報告がある（「薬物動態」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) 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。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)］ (2) 肝機能障害のある患者［安全性は確立していない。］ (3) 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)］ (4) 重度の腎機能障害のある患者［安全性は確立していない。(「薬物動態」の項参照)］
	2. 重要な基本的注意 (1) 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 (2) 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。 (3) AST（GOT）、ALT（GPT）等の肝機能検査値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は1～2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましい。また、重度の肝機能検査値変動がみられた場合には投与の中止を考慮すること。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により、間質性肺疾患、視覚障害等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。 (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、発熱等の有無）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など十分に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］ (3) 劇症肝炎、肝不全、ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン、Al-P 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、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］ (4) QT 間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］

Confidential

(4) 下痢及び皮膚の副作用があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行うこと。
(5) 無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。（「相互作用」及び「有効成分に関する理化学的知見」の項参照）
(6) 臨床試験において無力症が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。
(7) 非臨床試験において本剤による QT 延長の可能性が示唆されていることから、必要に応じて心電図検査を実施すること。（「その他の注意」の項参照）

(5) 好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]
(6) 視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、視野欠損、羞明、視力低下等）があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

in vitro 試験において、本薬は薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP3A4）で代謝されることが示唆されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4誘導剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。
一方、本薬は *in vitro* 試験において CYP2D6を阻害することが示唆されているので、CYP2D6により代謝される他の薬剤の血中濃度を増加させる可能性がある（本剤とメトプロロールの併用では、メトプロロールの AUC は平均で35%増加した）。
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
CYP3A4誘導剤 フェニトイン、 カルバマゼピン、 リファンピシン、 バルビツール酸系薬物、 セイヨウオトギリソウ （St.John'sWort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。本剤とリファンピシンを併用したとき、本剤の AUC が単独投与時の約17%に減少した。	本剤の代謝には主に CYP3A4が関与しているため、左記薬剤のような CYP3A4誘導剤との併用で、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾー	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加	本剤の代謝には主に CYP3A4が関与しているため、左記のような

3. 相互作用

本剤は CYP3A4/5により代謝され、CYP3A に時間依存的な阻害作用を示すことが確認されている[1)]。また、CYP2B6に対して時間依存的な阻害作用を示したことから、CYP2B6の基質となる薬剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある。
本剤は P-糖蛋白（Pgp）、有機カチオントランスポーター（OCT）1及び OCT2に対して阻害作用を示したことから、Pgp、OCT1又は OCT2の基質となる薬剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある[2,3)]。
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
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム等	本剤反復投与時にミダゾラムを単回併用投与したとき、ミダゾラムの AUC 及び C_{max} はミダゾラムの単独投与と比べそれぞれ3.7倍及び2.0倍となった[4)]。 併用薬の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	本剤が CYP3A の阻害剤であることから、CYP3A の基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A 阻害剤 ケトコナゾール等	ケトコナゾール投与時に本剤を単回併用投与したとき、本剤の AUC 及び C_{max} は単独投与と比べそれぞれ	本剤の代謝には主に CYP3A が関与しているため、左記のような

Confidential

ル等）、 マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等）、 リトナビル、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ジルチアゼム塩酸塩、ベラパミル塩酸塩等 グレープフルーツジュース	するおそれがある。本剤とイトラコナゾールを併用したとき、本剤の AUC が約80%増加した。	CYP3A4阻害剤等との併用で、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等 H_2-受容体拮抗剤 ラニチジン塩酸塩等	著しい低胃酸状態が持続することにより、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。制酸剤を用いて約6～7時間にわたり胃内 pH を5以上で維持したところ、本剤の AUC が約50%減少した。	本剤の溶解性が pH に依存することから、胃内 pH が持続的に上昇した条件下において、本剤の吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。
ワルファリン	INR 上昇や出血があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又は INR のモニターを行うこと。	機序は不明。

	3.2倍及び1.4倍となった[5]。本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。また、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン等	本剤反復投与時にリファンピシンを併用投与したとき、本剤の定常状態における AUC_{tau} 及び C_{max} は単独投与と比べそれぞれ84%及び79%低下した[6]。 本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝には主に CYP3A が関与しているため、左記のような CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
QT 間隔延長を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	QT 間隔延長作用を増強するおそれがある。	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。

4. 副作用

特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」[1]において、安全性評価対象症例3,322例中1,867例（56.2%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹568例（17.1%）、肝機能異常369例（11.1%）、下痢367例（11.1%）、急性肺障害・間質性肺炎は193例（5.8%）等であった。急性肺障害・間質性肺炎193例のうち、75例が死亡し、安全性評価対象症例数3,322例中の死亡率は2.3%、急性肺障害・間質性肺炎発現症例数193例中の死亡率は38.9%であった。（2004年8月報告時）

国内第 III 相製造販売後臨床試験（V-15-32）[2]において、安全性評価対象

4. 副作用

海外第Ⅰ相試験、国際共同第Ⅱ相試験、及び国際共同第Ⅲ相2試験における安全性評価対象例707例中（日本人患者87例を含む）、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は、670例（94.8%）であった。その主なものは、視覚障害438例（62.0%）、悪心358例（50.6%）、下痢344例（48.7%）、嘔吐279例（39.5%）、浮腫211例（29.8%）等であった。（海外第Ⅰ相試験2010年9月、国際共同第Ⅱ相試験2011年2月、及び国際共同第Ⅲ相2試験2012年3月、2013年11月までの集計）

(1) 重大な副作用

Confidential

症例244例中233例（95.5%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹158例（64.8%）、下痢113例（46.3%）、皮膚乾燥84例（34.4%）等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は13例（5.3%）で、そのうち死亡例は3例であった。

日本人114例を含むアジア国際共同第 III 相臨床試験（IPASS）[3)]において、安全性評価対象症例607例中538例（88.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡394例（64.9%）、下痢254例（41.8%）、皮膚乾燥143例（23.6%）等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は8例（1.3%）で、そのうち死亡例は3例であった。（効能・効果の一部変更承認時）

(1) 重大な副作用

1) 急性肺障害、間質性肺炎（1～10%未満）：急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等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。

2) 重度の下痢（1%未満）：重度の下痢があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。

3) 脱水（1%未満）：下痢、嘔気、嘔吐又は食欲不振に伴う脱水があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。なお、脱水により腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。

4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（1%未満）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（1%未満）、多形紅斑（1%未満）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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。

5) 肝炎（1%未満）、肝機能障害（10%以上）、黄疸（1%未満）、肝不全（1%未満）：肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、γ-GTP、Al-P、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全に至った症例も報告されているので、本剤投与中は1～2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、重度の肝機能検査値変動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。（「重要な基本的注意」の項参照）

6) 血尿（1%未満）、出血性膀胱炎（1%未満）：血尿、出血性膀胱炎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、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

1) 間質性肺疾患（1.7%）
間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った症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」、「重要な基本的注意」の項参照]

2) 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害
劇症肝炎（頻度不明[注)]）、肝不全（0.1%）、ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン、Al-P 等の上昇を伴う肝機能障害（29.1%）があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至った症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、休薬、減量又は投与を中止するなど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」、「重要な基本的注意」の項参照]

3) QT 間隔延長（2.7%）、徐脈（6.4%）
QT 間隔延長、徐脈（随伴症状：低血圧、失神、めまい等）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、休薬、減量又は投与を中止するなど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」、「重要な基本的注意」の項参照]

4) 血液障害
好中球減少症（16.5%）、白血球減少症（8.2%）、リンパ球減少症（2.1%）、血小板減少症（1.1%）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、休薬又は減量するなど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」、「重要な基本的注意」の項参照]

5) 心不全（0.1%）
心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、体液貯留（肺水腫、胸水、心嚢液貯留等）、急激な体重増加、心不全症状（息切れ、呼吸困難、浮腫等）が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注：市販後に報告された副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満
眼	視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、羞明、視野欠損、視力低下等）（62.0%）		

Confidential

7) 急性膵炎（1%未満）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

8) 消化管穿孔（1%未満）、消化管潰瘍（1%未満）、消化管出血（1%未満）：消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管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、内視鏡、腹部 X 線、CT 等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
全身			無力症、疲労、倦怠感
皮膚	発疹、そう痒症、皮膚乾燥、皮膚亀裂、ざ瘡等の皮膚症状	爪の障害	脱毛、皮下出血、皮膚血管炎
眼[注1)]			結膜炎、眼瞼炎、角膜炎、角膜びらん[注2)]、眼乾燥[注3)]
消化器	下痢	嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎	口内乾燥[注3)]
血液			白血球減少、血小板減少
肝臓	肝機能障害（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇等）		
過敏症			血管浮腫、蕁麻疹
その他			鼻出血、INR 上昇[注4)]、出血[注4)]、クレアチニン上昇、蛋白尿、発熱

注1)　眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。
注2)　症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。
注3)　他の乾燥症状（主に皮膚症状）に関連して起こる場合もある。
注4)　ワルファリンとの併用時にこれらの症状があらわれたとの報告があ

神経系	味覚異常（20.1%）、浮動性めまい（13.6%）、ニューロパチー（11.3%）	頭痛、不眠症	
代謝	食欲減退（19.2%）	低アルブミン血症、低リン酸血症、脱水、低カリウム血症	
心血管系		血栓塞栓症	
呼吸器		咳嗽	肺炎
皮膚		発疹、そう痒症、紅斑	光線過敏症
筋骨格系		筋痙縮、関節腫脹	
消化器	悪心（50.6%）、下痢（48.7%）、嘔吐（39.5%）、便秘（28.1%）、腹痛（上腹部痛、腹部不快感等）（11.9%）	食道障害、消化不良、腹部膨満、口内乾燥	
腎臓		血中クレアチニン増加、複雑性腎嚢胞	腎膿瘍、腎機能障害
その他	浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、眼窩周囲浮腫等）（29.8%）、疲労（25.2%）	発熱	

発現頻度は、海外第Ⅰ相試験、国際共同第Ⅱ相試験、及び国際共同第Ⅲ相2試験に基づく。

Confidential

	る。（「相互作用」の項参照） 発現頻度は特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」[1)]から算出した。なお、本調査で認められなかった副作用については１%未満に記載した。	
	5. 高齢者への投与 本剤の臨床試験成績から、65歳以上と65歳未満で血漿中濃度及び副作用発現率並びにその程度に差はみられていない。しかし、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。	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。
	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。やむを得ず投与する場合は、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。［妊婦及び授乳婦における使用経験はない。動物実験で胎児重量の減少（ウサギ）、生存出生児数の減少（ラット）及び出生児の早期死亡（ラット）が認められている。］ (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。］ (3) 本剤投与中の婦人には妊娠を避けるよう指導すること。	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与[7)] (1) 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。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。［ラット及びウサギに、クリゾチニブをそれぞれ200及び60 mg/kg/日（AUCに基づく用量比較で臨床曝露量と同等）反復投与したところ、胎児重量の減少が認められた。］ (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト母乳中への移行は不明である。］
	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 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. 過量投与 海外第Ⅰ相試験において本剤300 mg1日2回の投与が行われたが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。
	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. 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) 海外で実施された化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者を対象とした2つの臨床試験において、本剤とビノレルビンとの併用により、重症の好中球減少や発熱性好中球減少がみられ、臨床試験が中止された。また、日本においても、本剤とビノレルビンとの併用で重篤な好中球減少、白血球減少、血小板減少が報告されている。 (2) 国内で実施した特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」[1)]に	10. その他の注意[8,9)] (1) ラットにクリゾチニブ150 mg/kg/日（AUCに基づく臨床曝露量の約3倍）を反復投与したところ、成長中の長骨において骨形成の低下が認められた。 (2) ラットを用いた反復投与毒性試験において、精巣パキテン期精母細胞の軽微な変性及び卵巣における軽微な単細胞壊死が認められた。 (3) 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるものの、

Confidential

	おける多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態の悪い患者、本剤投与時の間質性肺炎の合併、化学療法歴有が急性肺障害、間質性肺炎の発現因子として報告されている。また、全身状態の悪い患者、男性が予後不良因子（転帰死亡）として報告されている。 (3) 国内で実施した「非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ」（V-15-33）[4)]において、本剤の急性肺障害・間質性肺炎発症の化学療法に対する相対リスクは、治療法間の患者背景の偏りを調整したオッズ比（調整オッズ比）で3.23（95%信頼区間：1.94-5.40）であった。 (4) 国内で実施した1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行/転移性（IIIB 期/IV 期）又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象に本剤（250 mg/日投与）とドセタキセル（60 mg/m^{2}投与）の生存期間を比較する第 III 相製造販売後臨床試験（V-15-32）[2)]において、全生存期間の中央値は、イレッサ群で11.5ヵ月、ドセタキセル群で14.0ヵ月であり（ハザード比：1.12、95.24%信頼区間：0.89-1.40）、全生存期間における本剤のドセタキセルに対する非劣性は示されなかった。 (5) 海外で実施された1～2レジメンの化学療法歴のある再発又は進行非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検第 III 相比較臨床試験（ISEL）[5)]において、腫瘍縮小効果では統計学的に有意差が認められたが、対象患者全体（HR=0.89、p=0.09、中央値5.6ヵ月 vs 5.1ヵ月）、腺癌患者群（HR=0.84、p=0.09、中央値6.3ヵ月 vs 5.4ヵ月）で生存期間の延長に統計学的な有意差は認められなかった。 (6) 非臨床の一般薬理試験において、本薬が心電図検査で QT 間隔の延長を示す可能性のあることが以下のように示唆されている。イヌプルキンエ線維を用いた刺激伝達試験（*in vitro* 系）において、本薬は濃度依存的に再分極時間を延長させた。また hERG（ヒト電位依存性カリウムチャンネルのαサブユニットをコードする遺伝子）を発現させたヒト胚腎細胞を用いた *in vitro* 試験において、本薬は遅延整流性カリウム電流を濃度依存的に阻害し、心筋の再分極阻害を示唆する結果が得られた。さらにイヌのテレメトリー試験では心電図には統計学的に有意な変化は認められなかったが、個体別に QTc 間隔の投与前値と投与後2時間の値を検討した結果、5 mg/kg 投与群の6例中1例、50 mg/kg 投与群の6例中2例に10%を超える QTc 間隔の延長が認められた。 (7) イヌを用いた反復投与毒性試験の心電図検査では、回復性のある PR 間隔の延長及び II 度の房室ブロックが単発的かつ少数例に認められた。 (8) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、投与量及び投与期間	変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さないと考えられる。

Confidential

	に依存すると考えられる角膜における異常（半透明化、混濁及び角膜上皮の萎縮等）がみられた。これらのうち、角膜混濁はイヌにおいてのみ認められたものの、回復試験終了時においても正常には回復しなかった。また、ラット角膜創傷モデルにおいて、創傷治癒を遅延させるものの、創傷治癒を完全には妨げないという以下の報告もある[6]。[溶媒対照群では創傷誘発後84時間までに完全治癒したのに対し、本薬投与群（40及び80 mg/kg/日）では、創傷誘発後108または136時間後に治癒したが、創傷誘発後84時間以降は、溶媒対照群及び本薬投与群において、角膜上皮の損傷面積に統計学的な有意差は認められなかった。] (9) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、皮膚（痂皮形成等）、腎臓（腎乳頭壊死等）及び卵巣（黄体数減少等）における所見が認められた。これらの所見は、本薬の *EGFR* チロシンキナーゼ阻害作用に起因した所見と考えられる。 (10) 2年間がん原性試験において、ラットの高用量（10 mg/kg/日）投与群で有意な肝細胞腺腫（雌雄）と腸間膜リンパ節血管肉腫（雌）の発生増加が認められた。また、マウスの高用量（90 mg/kg/日、125 mg/kg/日を22週目から減量）投与群（雌）で有意な肝細胞腺腫の発生増加が認められた。	
添付文書の作成年月日	2015年1月改訂（第24版）	2016年6月改訂（第6版）
備考		

Confidential

表 1.7-6　　同種同効品一覧（ゲムシタビン）

一般的名称	ゲムシタビン
販売名	ジェムザール®注射用200 mg、ジェムザール®注射用1g
会社名	日本イーライリリー株式会社
承認年月日	2001年8月31日
再評価年月日 再審査年月日	非小細胞肺癌：1999年3月12日～2005年3月1日（終了） 膵癌：2001年4月4日～2011年4月3日
規制区分	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	$C_9H_{11}F_2N_3O_4$・HCl
剤型・含量	注射剤（凍結乾燥製剤） ジェムザール注射用200 mg：1バイアル中ゲムシタビンとして200 mg 含有 ジェムザール注射用1g ：1バイアル中ゲムシタビンとして1000 mg 含有
効能・効果	非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫
効能・効果に関連する使用上の注意	胆道癌の場合 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。 尿路上皮癌の場合 本剤の術前・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。 手術不能又は再発乳癌の場合 1. 本剤の術前・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。 2. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。 がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合 本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。
用法・用量	1. 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000 mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 2. 手術不能又は再発乳癌の場合 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1250 mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
用法・用量に関連する使用上の注意	尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌に本剤を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。 （注射液の調製法） 本剤の200 mg バイアルは5mL 以上、1g バイアルは25mL 以上の生理食塩液に溶解して用いること。
警告	1. 本剤の投与は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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。 2. 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。[外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行うと、副作用が増強した例が報告されている。] 3. 禁忌、慎重投与の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。

Confidential

	4. 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。［骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。］ 5. 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。［間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。］ 6. 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。［外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。「相互作用」の項参照］ 7. 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部 X 線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。
禁忌	1. 高度な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。］ 2. 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者［症状が増悪し、致命的となることがある。］ 3. 胸部への放射線療法を施行している患者［外国の臨床試験で本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。「相互作用」の項参照］ 4. 重症感染症を合併している患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］ 5. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［動物実験（マウス、ウサギ）で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。］
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) 骨髄抑制のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (2) 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴又は合併症がある患者［間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。］ (3) 肝障害（肝転移、肝炎、肝硬変等）、アルコール依存症の既往又は合併のある患者［肝機能の悪化を引き起こすことがある。］ (4) 腎障害のある患者［腎機能が低下しているので、副作用があらわれやすくなることがある。］ (5) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (6) 心筋梗塞の既往のある患者［心筋梗塞がみられることがある。］
	2. 重要な基本的注意 (1) 腫瘍の明らかな増大、新病変の出現等、病態の進行が認められた場合には投与を中止し、他の適切な治療法に切り替えること。 (2) 骨髄抑制、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部 X 線検査を行い、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。 1) 骨髄抑制 本剤の投与にあたっては、白血球数及び血小板数の変動に十分留意し、投与当日の白血球数が2000/μL 未満又は血小板数が7万/μL 未満であれば、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また、前治療により、骨髄機能が低下している患者では、骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では投与量を適宜減量し、臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2～3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。 2) 間質性肺炎等の肺毒性 本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部 X 線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、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。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 (3) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

Confidential

(4) 過敏症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(5) 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。
(6) 動物実験（マウス、ウサギ）において、生殖毒性（先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等）が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。
(7) 卵巣癌、悪性リンパ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：ゲムシタビン塩酸塩（卵巣癌）」、「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：ゲムシタビン塩酸塩（再発・難治性悪性リンパ腫）」等）を熟読すること。

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
胸部放射線照射	外国の臨床試験で本剤（1000 mg/m^2/日を週1回放射線照射前に投与）と胸部への根治的放射線療法（2Gy/日を週5回）を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

(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
腹部放射線照射	腹部放射線療法（体外照射）と同時併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド等	骨髄抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髄抑制を有している。

4. 副作用
国内で実施された本剤の臨床試験において発現した副作用を記載した。
＜承認時＞
本剤単独投与の臨床試験における全投与例は506例であり、そのうち安全性評価対象は481例であった。これらにおいて、本剤との因果関係が完全に否定できない死亡例が、全投与例506例中9例（1.8%）に認められた。9例の死因の内訳は、腫瘍死3例、間質性肺炎2例、感染性肺炎1例、敗血症2例及び急性呼吸不全1例であった。

転移・再発乳癌を対象とした本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験における全投与例は62例であり、そのうち安全性評価対象は62例であった。本剤及びパクリタキセルの因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。
安全性評価対象62例において認められた臨床検査値異常変動を含む副作用のうち、主なものは骨髄抑制［特に、白血球減少（91.9%）、好中球減少（93.5%）、リンパ球減少（51.6%）、赤血球減少（64.5%）、ヘモグロビン減少（77.4%）及び血小板減少（69.4%）］、AST（GOT）上昇（77.4%）、ALT（GPT）上昇（64.5%）、

Confidential

倦怠感（62.9%）、脱毛（61.3%）、悪心（48.4%）、食欲不振（46.8%）、血管障害（43.5%）、関節痛（38.7%）、感覚鈍麻（35.5%）、味覚異常（33.9%）、筋痛（32.3%）であった。

＜再審査終了時＞

使用成績調査（非小細胞肺癌）の結果、安全性評価対象例2110例のうち副作用発現症例は1581例（74.9%）であり、副作用発現件数は4974件であった。

市販後臨床試験の結果、安全性評価対象例238例のうち副作用発現症例は238例（100%）であり、副作用発現件数は4249件であった。

(1) 重大な副作用

発現頻度については、国内の本剤単独投与の臨床試験において認められたものを記載した。

1) 骨髄抑制：白血球減少（72.6%、ただし、2000/μL未満の減少は17.5%）、好中球減少（69.2%、ただし、1000/μL未満の減少は32.1%）、血小板減少（41.4%、ただし、5万/μL未満の減少は4.2%）、貧血［ヘモグロビン減少（66.5%、ただし、8.0g/dL未満の減少は13.1%）、赤血球減少（52.6%）］等があらわれることがあるので、血液学的検査を頻回に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。

2) 間質性肺炎（1.0%）：間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等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。なお、間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。

3) アナフィラキシー（0.2%）：呼吸困難、血圧低下、発疹等の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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 心筋梗塞（0.2%）：心筋梗塞がみられることがある。

5) うっ血性心不全：うっ血性心不全があらわれることがある。

6) 肺水腫：肺水腫があらわれることがある。

7) 気管支痙攣：気管支痙攣があらわれることがある。

8) 成人呼吸促迫症候群（ARDS）：成人呼吸促迫症候群（ARDS）があらわれることがある。

9) 腎不全：腎不全があらわれることがある。

10) 溶血性尿毒症症候群（0.2%）：溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。

11) 皮膚障害（頻度不明）：重篤な皮膚障害（紅斑、水疱、落屑等）があらわれることがある。

12) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-Pの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

13) 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）があらわれることがあるので、高血圧、痙攣、頭痛、視覚異常、意識障害等の症状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) 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、臨床所見等の重篤度に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。国内の本剤単独投与の臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した。

副作用分類	10%以上又は頻度不明（頻度不明には*）	1～10%未満	1%未満
循環器		頻脈、血圧上昇	血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常（ST上昇）

Confidential

呼吸器		呼吸困難、高炭酸ガス血症[注1)]、低酸素血、咳嗽	PIE（肺好酸球浸潤）症候群、喘鳴、喀痰、息切れ
腎臓	総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下	BUN 上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇	乏尿
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	下痢、便秘、口内炎、胃部不快感	歯肉炎
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇	ビリルビン上昇、A/G 比低下、γ-GTP 上昇、ウロビリン尿	
精神神経系		頭痛、めまい、不眠、知覚異常[注2)]	嗜眠、しびれ
皮膚	発疹	脱毛[注2)]、そう痒感	蕁麻疹
注射部位		注射部位反応（静脈炎、疼痛、紅斑）	
血管障害		末梢性血管炎[注2)]	末梢性壊疽
その他	疲労感、発熱、インフルエンザ様症状（倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等）*、放射線照射リコール反応*、血小板増加	体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛[注2)]、悪寒、味覚異常[注2)]、鼻出血、倦怠感[注2)]、浮腫、CRP 上昇、体重増加、疼痛[注2)]、ほてり、胸部不快感	眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫

注1）膵癌の臨床試験11例における発現頻度である
注2）国内における本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験においては30%以上の頻度で認められている

尿路上皮癌におけるシスプラチンとの併用時の安全性情報

外国で実施された本剤とシスプラチンとの併用投与による、尿路上皮癌の化学療法初回治療例に対する第Ⅲ相試験において203例が割り付けられ、これらの症例に認められた有害事象は以下のとおりであった。

項目	グレード3（%）	グレード4（%）
血液毒性		
貧血	23.5	3.5
血小板減少	28.5	28.5
好中球減少	41.2	29.9
非血液毒性		
粘膜炎	1.0	0
悪心/嘔吐	22.0	0
脱毛	10.5	0
感染	2.0	0.5
下痢	3.0	0
肺毒性	2.5	0.5

Confidential

血尿	4.5	0
便秘	1.5	0
出血	2.0	0
意識状態異常（State of consciousness）	0.5	0

注）WHO 毒性基準により判定し、いずれかの投与群において2%を超えた事象のみ記載

5. 高齢者への投与
高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

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（マウス、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。］
(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］

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。［使用経験がない。］

8. 適用上の注意
(1) 30分間で点滴静脈内投与し、皮下、筋肉内には投与しないこと。
(2) 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温（15～30℃）で保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。
(3) 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

9. その他の注意
変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

添付文書の作成年月日	2013年10月改訂（第15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 X 月改訂（第 X 版）
2016年9月 作成

日本標準商品分類番号
874291

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

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 20mg, 100mg
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

	点滴静注20 mg	点滴静注100 mg
承認番号	22800AMX00697000	22800AMX00696000
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始	未定	
国際誕生	2014年9月	

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
PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
(1) 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。

＜PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞
(2) PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、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、PD-L1の発現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。
(3) 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

＜根治切除不能な悪性黒色腫＞
通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回2 mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
＜PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞
通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

＜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3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。

Confidential

	・AST（GOT）若しくはALT（GPT）が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・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 ・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 ・12週間を超える休薬後も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）

＜PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、本剤200 mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。

国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010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339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、及び本剤

Confidential

10mg/kg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例）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46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10 mg/kg の3週間間隔投与で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）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（3.1%）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。〔「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（1.7%）、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（0.2%）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（0.7%）、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（8.3%）、肝炎（0.7%）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（8.0%）、甲状腺機能亢進症（4.0%）、甲状腺炎（0.7%）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（0.4%）、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（0.4%）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（0.3%）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（0.4%）、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（0.2%）、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（0.1%）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（1.6%）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、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	リンパ球減少症、好酸球増加症、血小板減少症
眼障害		眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐、便秘、口内乾燥、腹痛、口内炎	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、インフルエンザ様疾患、倦怠感	疼痛、粘膜の炎症
感染症及び寄生虫症			肺炎、結膜炎
臨床検査		ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、体重減少、血中 Al-P 増加、血中クレアチニン増加、血中 TSH 増加、血中ビリルビン増加、リンパ球数減少	γ-GTP 増加、血中 TSH 減少、血中コレステロール増加、好中球数減少

Confidential

代謝及び栄養障害		食欲減退、高トリグリセリド血症	低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、高血糖、高尿酸血症
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	関節炎、筋骨格痛、筋骨格硬直
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい	不眠症、錯感覚、嗜眠、末梢性感覚ニューロパチー
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	尋常性白斑、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、紅斑、湿疹、皮膚色素減少、そう痒性皮疹	脱毛症、寝汗、皮膚病変、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、多汗症、乾癬、毛髪変色、丘疹、全身性そう痒症
血管障害			ほてり、高血圧、潮紅

頻度は、悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌患者を対象とした国内試験（KEYNOTE-041試験）、海外試験（KEYNOTE-002及び006試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010及び024試験）で本剤2 mg/kg若しくは200mg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。

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

国内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　日本人患者の血清中濃度推移（平均±標準偏差）
（KEYNOTE-011 試験）

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
（KEYNOTE-011 試験）

	C_{max} (μg/mL)	T_{max} † (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（幾何変動係数［%］）
†:　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

＜根治切除不能な悪性黒色腫＞

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。

Confidential

図 2　日本人患者のサイクル 1 及びサイクル 8 の血清中濃度推移（平均±標準偏差）（KEYNOTE-041 試験）

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（KEYNOTE-041 試験）

	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (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（幾何変動係数［%］）
†：　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

＜PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（薬物動態解析対象152例、日本人21例を含む）に、本剤200 mg を3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、日本人及び外国人患者における血清中トラフ濃度推移を図3に示す。初回（サイクル1）の C_{max} の幾何平均（幾何変動係数）は67.5 μg/mL（23%）で、投与後21週（サイクル8）のトラフ濃度†の幾何平均（幾何変動係数）は30.6 μg/mL（50%）であった。
†：サイクル8投与前の血清中濃度

図 3　日本人及び外国人患者の血清中トラフ濃度推移（平均±標準偏差）（KEYNOTE-024 試験）

【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が認められた場合に、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を有す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が認められた場合に、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、本剤は化学療法と比較して、PFS を有意に延長した（表3、図4及び図5）。

表 3　有効性成績（KEYNOTE-002 試験）

		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 4　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-002 試験）

図 5　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-002 試験）

Confidential

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が認められた場合に、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（中間解析：2015年3月3日カットオフ）及びPFS（中間解析：2014年9月3日カットオフ）を有意に延長した（表4、図6及び図7）。

表 4　有効性成績（KEYNOTE-006 試験）

		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

at risk数

本剤10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
本剤10mg/kg Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
イピリムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

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

at risk数

本剤10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
本剤10mg/kg Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
イピリムマブ	278	186	88	42	18	2	0	0

図 7　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-006 試験）

＜PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

4. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）

化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1陽性（TPS≧50%）[注3)] の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人40例を含む）を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、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。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS、及び OS（中間解析：2016年5月9日カットオフ）を有意に延長した（表5、図8及び図9）。

注3）コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。

表5　有効性成績（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現が TPS≧50%の患者）

		本剤200 mg Q3W（154例）	プラチナ製剤を含む化学療法（151例）
PFS†	イベント数（%）	73（47%）	116（77%）
	中央値［月］（95%信頼区間）	10.3（6.7, NE）	6.0（4.2, 6.2）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値‖	0.50（0.37, 0.68） <0.001	–
OS	イベント数（%）	44（29%）	64（42%）
	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（9.4, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値‖	0.60（0.41, 0.89） 0.005	–

†：　RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡：　層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
‖：　層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

本剤200mg Q3W	154	104	89	44	22	3	1
標準化学療法	151	99	70	18	9	1	0

図8　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現が TPS≧50%の患者）

本剤200mg Q3W	154	136	121	82	39	11	2	0
標準化学療法	151	123	106	64	34	7	1	0

図 9　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-024 試験）
（PD-L1 発現が TPS≧50%の患者）

5. 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）[3)]

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注4)] を有する PD-L1陽性（TPS≧1%）[注5)] の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人91例を含む）を対象に、本剤2 mg/kg 3週間間隔投与及び10 mg/kg3週間間隔投与の有効性及び安全性が、ドセ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が認められた場合に、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

Confidential

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、本剤はドセタキセルと比較して、OS を有意に延長した（表6及び図10）。
注4）*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。
注5）PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」の試作キットを用いて検査された。

表 6　有効性成績（KEYNOTE-010 試験）
（PD-L1 発現が TPS≧1%の患者）

		本剤2 mg/kg Q3W（344例）	本剤10 mg/kg Q3W（346例）	ドセタキセル（343例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	10.4 (9.4,11.9)	12.7 (10.0,17.3)	8.5 (7.5,9.8)
	ハザード比† （95%信頼区間）	0.71 (0.58,0.88)	0.61 (0.49,0.75)	－
	P 値‡	<0.001	<0.001	

†　層別 Cox 比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較
‡　層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図 10　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-010 試験）
（PD-L1 発現が TPS≧1%の患者）

【薬効薬理】

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。

【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。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【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
3) Herbst R. et al.: Lancet.,387(10027):1540,2016

【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.....5
1.8.3.1　用法・用量（案）.....5
1.8.3.2　用法・用量（案）の設定根拠.....5
1.8.3.3　用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠.....9
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....10
1.8.4.1　警告.....10
1.8.4.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）.....10
1.8.4.3　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）.....10
1.8.4.4　重要な基本的注意.....11
1.8.4.5　副作用.....12
1.8.4.6　高齢者への投与.....17
1.8.4.7　妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....17
1.8.4.8　小児等への投与.....17
1.8.4.9　過量投与.....18
1.8.4.10　適用上の注意.....18
1.8.4.11　その他の注意.....18

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）

切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌

効能・効果に関連する使用上の注意

(1) 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。

＜切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌＞

(2) 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、PD-L1の発現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〔「臨床成績」参照〕。

(3) EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性でそれぞれの分子標的薬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。

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）の非小細胞肺癌に対する効能・効果は、PD-L1発現陽性［TPS（tumor proportion score : 腫瘍細胞のうちPD-L1発現陽性細胞の割合）≥1%］又は発現陰性（TPS<1%）の非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）のパートC、F1、F2及びF3、PD-L1発現陽性（TPS≥1%）の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験、以下010試験）、PD-L1高発現（TPS≥50%）の非小細胞肺癌患者の未治療患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験、以下024試験）及びPD-L1発現陽性（TPS≥1%）の非小細胞肺癌患者を対象とした国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-025試験、以下025試験）の試験成績を基に評価した。これらの患者のすべては、根治療法が適応とならない局所進行（切除不能）又は再発した非小細胞肺癌患者であった。前治療歴のある対象患者（全身療法既治療）は、少なくともプラチナ製剤併用化学療法による治療後、及びEGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者は、それぞれの分子標的薬による治療後に疾患進行が認められた非小細胞肺癌患者と規定した。また、前治療歴のない対象患者（全身療法未治療）からは、EGFR遺伝子変異陽性及びALK融合遺伝子陽性の患者を除外した。

001試験のパートF2（Biomarker Validation Set）では、MK-3475 10 mg/kgの3週間間隔（Q3W）又は2週間間隔（Q2W）で投与されたPD-L1高発現患者（TPS≥50%、61例）におけるRECIST 1.1に基づく奏効率（ORR）は42.6%（95%CI：30.0～55.9）、PD-L1発現陽性患者（142例）で26.8%（95%CI：19.7～34.8）、PD-L1発現陰性患者（23例）で8.7%（95%CI：1.1～28.0）であった。免疫組織化学染色法による腫瘍細胞におけるPD-L1発現量と有効性に相関が認められ、PD-L1発現がMK-3475の効果予測因子となることが示された。また、PD-L1発現陽性患者（55例）を対象とし

Confidential

た001試験パート F3（55例）では、MK-3475 2 mg/kg Q3W で投与された際の RECIST 1.1に基づく27週時点までの ORR は14.7%（95%CI : 7.6～27.3）であり、MK-3475 10 mg/kg Q3W 又は Q2W と同程度であった。また、MK-3475はいずれの用法・用量においても許容可能な安全性プロファイルを示した。

PD-L1発現陽性の既治療患者（有効性解析集団1,033例）を対象とした010試験では、全集団のPD-L1発現陽性患者で MK-3475 2 mg/kg Q3W 群のドセタキセル群に対する OS のハザード比は0.71（95%CI : 0.58～0.88）、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群のドセタキセル群に対するハザード比は0.61（95%CI：0.49～0.75）であり、統計的に有意な延長を示した。PD-L1発現陽性の患者における MK-3475 2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の OS の中央値はそれぞれ10.4ヵ月及び12.7ヵ月であり、ドセタキセル群の8.5ヵ月と比較して臨床的に意味のある延長を示した。MK-3475の2用量間において OS の統計的に有意な差は認められなかった（HR:1.17、95%CI：0.94～1.45）。また、MK-3475はドセタキセルと比較して PFS の統計的に有意な延長は認められなかったものの、PFS が延長する傾向がみられた。PD-L1高発現患者（442例）では、MK-3475のドセタキセルに対する OS のハザード比は2 mg/kg Q3W 群で0.54（95%CI : 0.38～0.77）、10 mg/kg Q3W 群で0.50（95%CI : 0.36～0.70）であり、統計的に有意な延長を示した。PD-L1高発現患者における OS の中央値は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で14.9ヵ月、10 mg/kg Q3W 群で17.3ヵ月、及びドセタキセル群では8.2ヵ月であった。MK-3475の2用量間において OS の統計的に有意な差は認められなかった（HR:1.12、95%CI：0.77～1.62）。PD-L1高発現患者では、MK-3475はドセタキセルと比較して有意に PFS を延長し、そのハザード比は MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で0.58（95%CI：0.43～0.77）、10 mg/kg Q3W 群で0.59（95%CI : 0.45～0.78）であった。PFS の中央値は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で5.2ヵ月、10 mg/kg Q3W 群で5.2ヵ月、及びドセタキセル群では4.1ヵ月であった。MK-3475の2用量間で PFS の統計的に有意な差は認められなかった（HR:1.00、95%CI：0.74～1.35）。010試験で観察された非小細胞肺癌患者における MK-3475の安全性プロファイルは、ドセタキセルと比べて良好であった。Grade 3以上の副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、ドセタキセル群と比較して MK-3475両群で低かった。副作用による死亡の発現割合は、すべての投与群で低かったが、ドセタキセル群と比較して MK-3475両群でより低かった。

010試験解析時における日本人患者の OS のイベント数が限られていたため、日本人患者（91例）に対する有効性についてはその結果を慎重に解釈する必要がある。事前に規定した MK-3475の2用量の併合解析では、日本人患者における MK-3475併合群のドセタキセル群に対する OS のハザード比は、PD-L1高発現患者で0.83（95%CI : 0.21～3.27）、PD-L1発現陽性患者で0.88（95%CI : 0.43～1.81）であり、概して全集団で観察された結果と同様の傾向を示した。また、PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌の日本人患者（38例）を対象とした025試験では、RECIST 1.1に基づく ORR（中央判定）は PD-L1発現陽性患者（37例）で18.9%（7/37例、95%CI：8.0～35.2）であり、PD-L1高発現患者（11例）で27.3%（3/11例、95%CI：6.0～61.0）であった。025試験の PD-L1発現陽性患

Confidential

者における1年生存率は51.0%であり、010試験の全体結果と同程度であった（2 mg/kg : 43.2%、10 mg/kg : 52.3%）。025試験の用法・用量は10 mg/kg Q3W であり、申請用法・用量と異なるものの、010試験（2 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q3W）と比べて同程度の治療効果を示した。010試験及び025試験における日本人患者に対する MK-3475の忍容性は概して良好であり、安全性プロファイルは010試験の全集団及び001試験と比べて大きく差異は認めらなかった。

また、以下に[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とした010試験における全集団及び日本人集団の OS の追加解析結果を示す。全集団の PD-L1発現陽性患者では、ドセタキセル群に対する MK-3475 2mg/kg 群及び10 mg/kg 群のハザード比（HR）は、それぞれ0.72（95%CI : 0.60～0.87、片側 P 値 : 0.00030）及び0.60（95%CI : 0.50～073、片側 P 値 : <0.00001）であった。PD-L1高発現患者では、ドセタキセル群に対する MK-3475 2mg/kg 群及び10 mg/kg 群の HR は、0.54（95%CI : 0.39～0.73、片側 P 値 : 0.00004）及び0.48（95%CI : 0.35～066、片側 P 値 : <0.00001）であった。日本人集団の PD-L1発現陽性患者では、ドセタキセル群に対する MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群の HR は、それぞれ0.76（95%CI : 0.36～1.61）及び0.74（95%CI : 0.36～1.52）であった。日本人集団の PD-L1高発現患者では、ドセタキセル群に対する MK-3475 2 mg/kg 群及び10 mg/kg 群の HR は、それぞれ0.18（95%CI : 0.04～0.89）及び1.06（95%CI : 0.30～3.70）であった。これらの結果より、最終解析で得られた結果と同様に、全集団において PD-L1発現陽性患者及び PD-L1高発現患者で本薬 2mg/kg 及び10 mg/kg の投与により、それぞれドセタキセルと比較して統計的に有意で臨床的に意味のある OS の延長を示すことが確認された。また、日本人集団では、PD-L1発現陽性患者において、ドセタキセルと比較して本薬で OS が延長する傾向が示された。PD-L1高発現患者においても、日本人の OS イベント数が限られているものの、同様に本薬の投与によりドセタキセルと比べて OS が延長する傾向が確認された。以上のことから、本薬の有効性について全集団と日本人集団との間で結果に一貫性が認められたと考えられた。

PD-L1高発現の未治療患者（有効性解析集団305例）を対象とした024試験では、主要評価項目である RECIST 1.1に基づく中央判定による PFS おいて、プラチナ製剤併用化学療法（以下、標準化学療法）群に対する MK-3475 200 mg Q3W 群のハザード比は0.50（95%CI : 0.37～0.68、P<0.001）であり、MK-3475群において統計的に有意な PFS の延長を示した。PFS の中央値は標準化学療法群で6.0ヵ月であったのに対し、MK-3475群で10.3ヵ月であった。6ヵ月時点の PFS 率は MK-3475群で62.1%、標準化学療法群で50.3%であり、12ヵ月時点の PFS 率は MK-3475群で47.7%、標準化学療法群で15.0%であった。また、副次的評価項目である OS において、標準化学療法群に対する MK-3475群のハザード比は0.60（95%CI : 0.41～0.89、P=0.005）であり、MK-3475群において統計的に有意な OS の延長を示した。OS の中央値はいずれの群でも中央値に達していなかった。6ヵ月時点の OS 率は MK-3475群で80.2%、標準化学療法群で72.4%であり、12ヵ月時点の OS 率は MK-3475群で69.9%、標準化学療法群で54.2%であった。日本人集団における RECIST 1.1に基づく中央判定による PFS の解析では、標準化学療法群に対する MK-3475群のハザード比は0.35（95%CI : 0.14～0.91、P=0.013）であり、MK-3475群における PFS の延長傾向を示した。また、

Confidential

日本人集団における標準化学療法群に対するMK-3475群のOSのハザード比は0.40（95%CI : 0.10～1.61、P=0.091）であり、MK-3475群におけるOSの延長傾向を示した。これらの結果から、日本人集団における有効性について、全集団との一貫性が示されたと考えられた。024試験におけるMK-3475の安全性プロファイルはこれまでに報告されている結果と同様であり、標準化学療法と比較して良好であった。024試験の日本人集団に対するMK-3475の安全性プロファイルは全集団と比べても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、切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌に対して、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「切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌」と設定した。なお、検証試験である010試験をPD-L1発現陽性患者、及び024試験をPD-L1高発現患者を対象に実施したが、PD-L1発現陽性（TPS≥1%）の非小細胞肺癌患者の未治療患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）から得られる予定の新たな有効性データ及びPD-L1発現陰性患者での他剤との併用での使用等のMK-3475の将来的な開発の可能性を考慮し、効能・効果においてPD-L1発現陽性／高発現患者に限定しなかった。ただし、MK-3475のリスク・ベネフィットが最適化されると考えられる適切な患者に投与されるように、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において、「(2) 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、PD-L1の発現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〔「臨床成績」参照〕。」と記載した。また、010及び024試験では、EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者でそれぞれの分子標的薬未治療患者を除外したことから、効能・効果に関連する使用上の注意において、「(3) EGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者でそれぞれの分子標的薬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。」と設定した。

なお、審査の過程において効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意（2）及び（3）は、以下の記載となった。

<u>効能・効果</u>

PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

<u>効能・効果に関連する使用上の注意</u>

＜PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

(2) PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、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、PD-L1の発現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。

(3) 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「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に理解した上

Confidential

で、適応患者の選択を行うこと。

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 200 mg 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

MK-3475の非小細胞肺癌に対する用法・用量は、非臨床試験、臨床試験データを統合したモデリング&シミュレーション、非小細胞肺癌の既治療患者を対象とした国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験、以下010試験）及び PD-L1高発現（TPS≥50%）非小細胞肺癌の未治療患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験、以下024試験）の試験成績に基づき評価した。

開発初期に実施した PK-PD 解析より、治療効果が得られる可能性の高い最低用量として1～2 mg/kg 3週間間隔投与（Q3W）が示唆され、さらに奏効（50%のベースラインの腫瘍縮小効果）で定義される最大抗腫瘍効果が得られる用量としては2 mg/kg Q3W 以上と予測された。そこで PD-L1発現陽性の既治療患者を対象とした010試験を実施し、MK-3475 2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W をドセタキセルと比較した。その結果、2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W はいずれもドセタキセルと比較して統計的に有意な OS の延長を示し、これらの用量間では有意な差が認められなかった。すなわち投与量が2 mg/kg Q3W から10 mg/kg Q3W へ増加しても、有効性の更なる向上は認められず、検討した用量範囲内では、2 mg/kg Q3W でほぼ最大に到達していることが示された。この結果は曝露－応答解析結果とも一致した。悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者における非日本人データを用いた母集団薬物動態解析より、体重はクリアランス及び分布容積に影響を及ぼす因子であった。しかしその影響の程度は必ずしも大きくなく、このような場合には、体重に基づいて用量調整した場合及び体重によらず固定用量で投与した場合のいずれも、薬物動態の変動は同程度である。固定用量は、投与が簡便で投与過誤の発生リスクを軽減できる上、薬剤の余剰による廃棄が生じないため、臨床使用上のメリットが大きい。疫学調査の体重分布及び薬物動態シミュレーションより、2 mg/kg の投与量と概ね同程度の曝露量が見込める固定用量は200 mg であったことから、日本人を含む非小細胞肺癌の未治療患者を対象に024試験を実施し、200 mg 固定用量の有効性及び安全性を確認した。その結果、MK-3475の200 mg Q3W 群は、標準化学療法群と比較して顕著な PFS 及び OS の延長を示し、かつ日本人未治療患者でも同様の有効性が確認されたこと、既治療患者と比較して安全性上の特段の問題は認められなかったことから、200 mg Q3W の用法・用量は妥当であると判断した。なお、現在開発を進めている他癌腫においても、200 mg Q3W の用法・用量で臨床試験が進行中である。

以下、詳細について述べる。

Confidential

固定用量とする臨床的なメリット

固定用量での投与は、体重に基づく投与に比べて用量調整が不要であるため、利便性に優れ、調製時の事故や投与過誤の発生リスクを軽減できる上、薬剤の余剰による廃棄が生じないため、臨床使用上のメリットが大きい。また非小細胞肺癌の既治療患者と未治療患者とで用法・用量の変更を推奨する根拠に乏しく、臨床上の混乱を回避する意味からも、既治療・未治療にかかわらず同一の用法・用量であることが望ましい。

既治療患者における曝露－応答関係と臨床成績

開発初期に実施した IL-2バイオマーカーに基づく PK-PD 解析及びトランスレーショナル PK-PD 解析より、治療効果が得られる可能性の高い最低用量として1～2 mg/kg Q3W が示唆され、さらに奏効（50%のベースラインの腫瘍縮小効果）で定義される最大抗腫瘍効果が得られる用量は2 mg/kg Q3W 以上と予測されたことから、臨床試験における最低用量として2 mg/kg Q3W を選択した。非小細胞肺癌の既治療患者を対象とした臨床試験（001及び010試験）において、腫瘍縮小率に関する曝露－応答関係をシミュレーションしたところ、PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性患者いずれも、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W の用法・用量では、MK-3475の曝露量が変化しても有効性は一定であった。さらに010試験成績より、2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の間で PFS 及び OS に相違は認められなかった。よって、2 mg/kg Q3W にて有効性はほぼ最大に到達していることが示された。安全性についても同様に、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者データを統合し、曝露量と免疫関連の特に注目すべき有害事象（AE of special interest；AEOSI）発現の関係を検討した。その結果、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌いずれの患者においても、2～10 mg/kg の用量範囲で、MK-3475の曝露量にかかわらず AEOSI の発現割合は一定であった。これと一貫して、010試験成績においても、2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の間で安全性プロファイルは類似していた。

MK-3475の曝露量への体重の影響

非日本人における悪性黒色腫患者1612例、非小細胞肺癌の既治療患者554例及びこれ以外の固形癌患者22例のデータを統合して母集団薬物動態解析を実施した。解析対象患者における体重の中央値は77.2kg であり、範囲は35.7～210 kg と広範であった。体重とクリアランス及び分布容積の関係は、アロメトリック指数（α）を用いて推定した。ここでαは体重の影響を表すパラメータ値であり、α=0の場合、理論上パラメータは体重の影響を受けないため、固定用量が妥当、一方、α=1の場合は、体重に比例して増加するため体重に基づき調整した用量が妥当、またα=0.5の場合は固定用量、体重に基づく用量調整のいずれも薬物動態の変動は同程度のため、どちらを選択しても妥当である。解析の結果、クリアランスのアロメトリック指数は0.595（95%CI: 0.506, 0.686）、分布容積のアロメトリック指数は0.489（95%CI: 0.431, 0.545）といずれもほぼ0.5であった。したがって、体重に基づく用量調整を行った場合と体重によらず固定用量で投与した場合で、薬物動態の個体間変動は同程度であることが示された。

Confidential

2 mg/kg に相当する固定用量の決定シミュレーション

2 mg/kg 付近の投与量となる固定用量の曝露量を、National Health and Nutrition Examination Survey（2009～2010年）から得た体重分布（範囲：33.2～231 kg）に基づき、母集団薬物動態モデルを用いて予測し、他の用法・用量と比較した。その結果、200 mg Q3W 投与時の AUC は、2 mg/kg Q3W 投与時と概ね同様であり、10 mg/kg Q3W 投与時より低曝露であることが明らかになった。したがって本シミュレーションと、既治療患者における曝露－応答関係及び臨床成績の結果より 200 mg Q3W 投与は、2 mg/kg Q3W 投与時と同程度の有効性及び安全性を有することが示唆された。この結果に基づき024試験の MK-3475 の投与量を200 mg Q3W とした。なおこれまでに実施した日本人における悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者を統合した152例（010、011、025及び041試験）の体重分布（範囲：35.2～102 kg）は、シミュレーションで使用した体重の分布範囲に含まれた。MK-3475の曝露量に及ぼす民族 （日本人または非日本人）の影響に関して、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の既治療患者を対象に検討した結果、日本人の曝露量の分布は非日本人の分布と大部分が重なり、日本人患者及び非日本人患者の薬物動態はほぼ同様であることが示された。また曝露量と腫瘍サイズのベースラインからの変化率の関係を、非小細胞肺癌の既治療患者を対象に日本人及び非日本人でそれぞれ検討したところ、両群とも同様の傾向を示した。

未治療患者における臨床成績

日本人を含む非小細胞肺癌の未治療患者を対象に国際共同第Ⅲ相試験（024 試験）を実施し、200 mg 固定用量の有効性及び安全性を確認した。その結果、MK-3475 の 200 mg Q3W 群は、標準化学療法群と比較して顕著な PFS 及び OS の延長を示し、かつ日本人未治療患者でも同様の有効性が確認されたこと、また、許容できる安全性を示し、既治療患者と比較しても安全性上の特段の問題は認められなかったことから、200 mg Q3W の用法・用量は妥当であると判断した。また、200 mg Q3W における曝露量の分布は、これまでに得られた 2 mg/kg Q3W の曝露量と大部分が重なった。なお、未治療患者と既治療患者において薬物動態は類似していたことから、未治療患者だけでなく既治療患者における 200 mg Q3W 投与時の曝露量も、有効性及び安全性に関する曝露－応答関係が一定となる 2 mg/kg Q3W と 10 mg/kg Q3W の間に含まれることが示された。以上より、既治療患者でも 200 mg Q3W の適切性が支持された。

以上の結果から、MK-3475の用法・用量は非小細胞肺癌患者に対して200 mg Q3W が適切と考えられ、「通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。」と設定した。

1.8.3.3　用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

(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〕

Confidential

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3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倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・ 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 ・ 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 ・ 12週間を超える休薬後も 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。

（設定根拠）

(1) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、検証試験で有効性及び安全性を検討したデータが得られていないことから、本項を使用上の注意として設定した。

(2) 臨床試験では免疫関連の副作用が認められた患者に対して、副作用管理アルゴリズムに則った対処が行われた。多くの患者が、重症度に応じた対症療法、副腎皮質ホルモン剤の投与、並びに本剤の休薬又は中止により回復した。したがって、臨床試験で使用した副作用管理アルゴリズムを基に、特に本剤の休薬又は中止が必要と考えられる免疫関連の副作用に対する処置を、使用上の注意として設定した。

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〕

（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)非小細胞肺癌患者を対象とした国内外の臨床試験及び国際共同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）国内外の臨床試験及び国際共同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

Confidential

与とした。

(2) 国内外の臨床試験及び国際共同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）

Confidential

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（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〉

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）

〈PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

Confidential

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、本剤200mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。
国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010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339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、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343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例）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46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10mg/kg の3週間間隔投与で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）であった。（承認時）

（設定根拠）
非小細胞肺癌を対象に実施した国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（010試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（024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。

（1）重大な副作用
1) 間質性肺疾患
間質性肺疾患（3.1%）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。〔「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（1.7%）、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（0.2%）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（0.7%）、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（8.3%）、肝炎（0.7%）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

Confidential

的注意」の項参照〕

7) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（8.0%）、甲状腺機能亢進症（4.0%）、甲状腺炎（0.7%）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（0.4%）、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（0.4%）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（0.3%）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（0.4%）、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（0.2%）、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（0.1%）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

Confidential

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（1.6%）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、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	リンパ球減少症、好酸球増加症、血小板減少症
眼障害		眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐、便秘、口内乾燥、腹痛、口内炎	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、インフルエンザ様疾患、倦怠感	疼痛、粘膜の炎症
感染症及び寄生虫症			肺炎、結膜炎
臨床検査		ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、体重減少、血中 Al-P 増加、血中クレアチニン増加、血中 TSH 増加、血中ビリルビン増加、リンパ球数減少	γ-GTP 増加、血中 TSH 減少、血中コレステロール増加、好中球数減少
代謝及び栄養障害		食欲減退、高トリグリセリド血症	低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、高血糖、高尿酸血症
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	関節炎、筋骨格痛、筋骨格硬直

Confidential

精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい	不眠症、錯感覚、嗜眠、末梢性感覚ニューロパチー
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	尋常性白斑、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、紅斑、湿疹、皮膚色素減少、そう痒性皮疹	脱毛症、寝汗、皮膚病変、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、多汗症、乾癬、毛髪変色、丘疹、全身性そう痒症
血管障害			ほてり、高血圧、潮紅

頻度は、悪性黒色腫患者及び非小細胞肺癌患者を対象とした国内試験（KEYNOTE-041試験）、海外試験（KEYNOTE002及び006試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010及び024試験）で本剤2 mg/kg若しくは200mg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。

（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試験及び006試験）、国際共同試験（010試験及び024試験）又は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）、海外臨床試験（002試験及び006試験）又は国際共同試験（010試験及び024試験）で発現した0.5%以上の副作用の内容を記載した。霧視、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎の発現頻度は、いずれも0.5%未満であったものの、注意喚起が必要な事象として、1%未満の区分に記載した。

Confidential

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、生殖発生毒性試験は実施していない[2.6.6.6 項]。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を原則とした。

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報告されており、本剤も同様に移行する可能性が考えられる[2.7.4.5.6 項]。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。

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は確立していないことから記載した。

Confidential

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（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。

（設定根拠）

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

国内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）

（1）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、国内外の臨床試験及び国際共同試験において、本剤に対する抗体の産生が27例に報告されたことから設定した。

Confidential

一般的にモノクローナル抗体を含む蛋白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: 9]。臨床薬理を検討した国内外の臨床試験及び国際共同試験の7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、免疫原性の判定が可能であった1,300例中、本剤の初回投与以降に陽性となった患者は27例であった。承認申請用量である200mg を投与した患者では、本剤の投与により陽性となった患者は6例であった。また、日本人患者では、本剤の投与により陽性となった患者は4例であった[2.7.2.4.1 項]。

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

（現　行）

<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>原体：劇薬、製剤：劇薬
処方せん医薬品、生物由来製品</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

（変　更）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	根治切除不能な悪性黒色腫 PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 （下線：追加）
用法・用量	＜根治切除不能な悪性黒色腫＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回2 mg/kg（体重）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。 ＜PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。 （下線：追加）
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	＜根治切除不能な悪性黒色腫＞ （略） ＜PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010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339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、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343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例）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46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10 mg/kg の3週間間隔投与で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）であった。 （下線：追加）
会社	

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

該当資料無し

4　第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

該当資料無し

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	文書タイトル	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

Confidential

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[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
[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.	[redacted]	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	文書タイトル	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	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.1: P010]	Clinical Study Report P010: A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.	評価資料
[資料5.3.5.1.2: P024V01]	Clinical Study Report P024V01MK3475: A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in First-Line Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	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	文書タイトル	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: P001V04]	Clinical Study Report P001V04: 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: P025]	治験総括報告書: MK-3475: PD-L1発現陽性の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした MK-3475の非盲検、非無作為化、多施設共同第 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	文書タイトル	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: MS12]	PEMBROLIZUMAB (MK-3475) MODELING & SIMULATION REPORT: Extension of the Population Pharmacokinetic Model for Pembrolizumab (MK-3475) for Japanese Subjects (Protocol 001, 002, 006, 010, 011, 025 and 041)	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.3.3: MS13]	PEMBROLIZUMAB (MK-3475) MODELING & SIMULATION REPORT : Pembrolizumab (MK-3475) Immunogenicity Analysis 1st L NSCLC Japan (P001 Part B, C, D and F, P002, P006, P010, P011, P024, P025, P041)	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.3.4: MS14]	MODELING & SIMULATION REPORT: Model-based analysis of the relationship between pembrolizumab (MK-3475) exposure and efficacy in patients with non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) in PN001 and PN010	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.3.5: MS15]	PEMBROLIZUMAB (MK-3475) MODELING & SIMULATION REPORT: Exposure-Adverse Event Analysis of Pembrolizumab (MK-3475) in a Pooled Dataset of Patients with Advanced Melanoma and NSCLC from P001, P002, P006 and P010	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: MS16]	MODELING & SIMULATION REPORT: Rationale to Change the Dose of Pembrolizumab to a 200-mg Fixed Dose in Various Tumor Indications	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料 5.3.5.3.10: MS17]	PEMBROLIZUMAB (MK-3475) MODELING & SIMULATION REPORT: Update to 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

Confidential

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.3.11: MS18]	PEMBROLIZUMAB (MK-3475) MODELING & SIMULATION REPORT: Pharmacokinetics of Pembrolizumab in First-line NSCLC on Protocol 024	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.3.12: MS19]	PEMBROLIZUMAB (MK-3475) MODELING & SIMULATION REPORT: Tables and Figures Supporting Pembrolizumab (MK-3475) Pharmacokinetic and Exposure-Response Extension to Japanese Subjects in First-line NSCLC (KEYNOTE-024)	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.3.13: MS20]	MODELING & SIMULATION REPORT: Exploration of the relationship between pembrolizumab (MK-3475) exposure and efficacy in patients receiving MK-3475 as first-line therapy for non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) in studies P001, P010 and P024	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.3.14: MS21]	PEMBROLIZUMAB (MK-3475) MODELING & SIMULATION REPORT: Exposure-Adverse Event Analysis of Pembrolizumab (MK-3475) in a Pooled Dataset of Patients with Advanced Melanoma and NSCLC from P001, P002, P006, P010 and P024	Merck Research Laboratories.	参考資料
[資料5.3.5.3.15: MS22]	MODELING & SIMULATION REPORT: Evaluation of Dosing Strategy for Pembrolizumab for Oncology Indications	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	文書タイトル	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
[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: P010_J_list]	P010V01; Japanese Subgroup Analysis Report.	MSD 株式会社.	評価資料
[資料5.3.5.4.6: J-ISS]	MK-3475 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Integrated Analysis of Safety PN001, PN002, PN006, PN010, PN025 and PN041 Subjects Treated with MK-3475.	MSD 株式会社.	評価資料
[資料5.3.5.4.7: P024V01_J_list]	P024V01; Japanese Subgroup Analysis Report.	MSD 株式会社.	評価資料

Confidential

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.6.1: LineListing]	Pembrolizumab; Line Listings of Cases Retrieved for the Review of AEOSIs of Identified Risks for Cross Program Medical Case Review 01-Mar-2015 through 03-Sep-2015.	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.6.2: CIOMS]	Pembrolizumab; CIOMS of Cases Retrieved for the Review of Myasthenic Syndrome for Cross Program Medical Case Review Cumulative through 03-Sep-2015.	Merck Research Laboratories.	評価資料
[資料5.3.6.3: LineListing]	Pembrolizumab; Line Listings of Cases Retrieved for the Review of Other AEOSIs for Cross Program Medical Case Review 01-Mar-2015 through 03-Sep-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	文書タイトル	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	-	-

5.4　参考文献

添付資料番号	文書タイトル	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.

Confidential

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 4]	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(7):2151-7.
[資料5.4: 5]	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: 6]	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: 7]	PD-1 is a regulator of NY-ESO-1-specific $CD8^+$ T cell expansion in melanoma patients.	Fourcade J, Kudela P, Sun Z, et al.	J Immunol 2009;182:5240-9.
[資料5.4: 8]	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5.4: 9]	Immunogenicity of engineered antibodies.	Hwang WYK, Foote J.	Methods 2005;36:3-10.
[資料5.4: 10]	A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation.	Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al.	Ann Intern Med 1999;130(6):461-70.
[資料5.4: 11]	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, et al.	Clin Cancer Res 2013;19(13):3631-9.
[資料5.4: 12]	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, et al.	Clin Cancer Res 2007;13(12):3660-6.
[資料5.4: 13]	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, et al.	Clin Cancer Res 2012;18(10):2954-63.
[資料5.4: 14]	Globocan 2012: Lung Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.	-	[Internet]. Lyon (FR): World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (IARC). c2014 – [updated 2014 Oct 3]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

Confidential

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 15]	がんの統計 '14	公益財団法人がん研究振興財団	がんの統計 '14｜がん登録・統計[がん情報サービス] '[cited 2015 Dec 23] Available from: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2014_jp.html
[資料5.4: 16]	Factors influencing a specific pathologic diagnosis of nonsmall-cell lung carcinoma.	Sulpher JA, Owen SP, Hon H, et al.	Clin Lung Cancer. 2013;14(3):238-44.
[資料5.4: 17]	Diagnostic patterns of non-small cell lung cancer at Princess Margaret Hospital. [abstract].	Nadjafi M, Santos GDC, Le LW, et al.	J Clin Oncol. 2011;29 Suppl 15:e18027.
[資料5.4: 18]	The B7 family revisited.	Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH.	Annu Rev Immunol 2005;23:515-48.
[資料5.4: 19]	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(24):13866-71.
[資料5.4: 20]	SEER Program: Cancer statistics: SEER stat fact sheets: lung and bronchus [homepage on the internet].	National Cancer Institute.	Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html. [accessed 31-Jan-2013].
[資料5.4: 21]	Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer.	Pisters KMW, Le Chevalier T.	J Clin Oncol 2005;23(14):3270-8.
[資料5.4: 22]	Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR.	Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al.	N Engl J Med. 2010;362(25):2380-8.
[資料5.4: 23]	Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with *EGFR* mutations.	Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al.	J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-34.
[資料5.4: 24]	Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib.	Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al.	N Engl J Med.2004;350(21):2129-39.
[資料5.4: 25]	Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer.	Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al.	N Engl J Med. 2013;368(25):2385-94.
[資料5.4: 26]	CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study.	Seto T, Kiura K, Nishio M, et al.	Lancet Oncol. 2013;14(7):590-8.
[資料5.4: 27]	Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type *EGFR* tumours (TAILOR): a randomised controlled trial.	Garassino MC, Martelli O, Broggini M, et al.	Lancet Oncol. 2013;14(10):981-8.

Confidential

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 28]	Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA).	Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al.	J Clin Oncol. 2014;32(18):1902-8.
[資料5.4: 29]	Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial.	Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al.	Lancet. 2014; 384: 665-73.
[資料5.4: 30]	Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial.	Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, et al.	Lancet Oncol. 2010;11(7):619-26.
[資料5.4: 31]	Aflibercept and Docetaxel versus Docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled phase III trial.	Ramlau R, Gorbunova V, Ciuleanu TE, et al.	J Clin Oncol. 2012;30(29):3640-7.
[資料5.4: 32]	Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial.	Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, et al.	Lancet Oncol. 2014;15(2):143-55.
[資料5.4: 33]	The Lancet Oncology - Supplementary appendix; Supplement to: Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial.	Kim ES, Neubauer M, Cohn A.	Lancet Oncol. 2013; Epub 2013 Nov 12.
[資料5.4: 34]	Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial.	Kim ES, Neubauer M, Cohn A, et al.	Lancet Oncol. 2013;14(13):1326-36. Erratum in: Lancet Oncol. 2014 Jan;15(1):e4.
[資料5.4: 35]	Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.	Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al.	N Engl J Med. 2015 May 31. [Epub ahead of print].
[資料5.4: 36]	Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract].	Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, et al.	Abstract of the 2015 ASCO Annual Meeting; 2015 May 29-Jun 2; Chicago, Illinois: ASCO; 2015. p. 2.
[資料5.4: 37]	Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer.	Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al.	N Engl J Med. 2015 Apr 19. [Epub ahead of print].
[資料5.4: 38]	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, et al.	Med Oncol 2011;28:682-8.

Confidential

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 39]	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 Nov;98(6):751-5.
[資料5.4: 40]	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.
[資料5.4: 41]	Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer.	Azuma K, Ota K, Kawahara A, et al.	Ann Oncol. 2014;25(10):1935-40.
[資料5.4: 42]	Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer.	Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, et al.	Lab Invest. 2014;94(1):107-16.
[資料5.4: 43]	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 May;50(7):1361-9.
[資料5.4: 44]	B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression.	Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, et al.	Clin Cancer Res 2004;10:5094-100.
[資料5.4: 45]	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(2):157-63.
[資料5.4: 46]	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.	Poster session presented at: European Society for Medical Oncology 2014 Congress;2014 Sept 26-30;Madrid,ES.
[資料5.4: 47]	PD-L1 expression and survival in patients with non–small cell lung cancer in Korea.	Sun JM, Zhou W, Choi YL, et al.	Presented at the 50th American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting; 2014 May 30-June 3; Chicago, IL;2014.
[資料5.4: 48]	Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.	Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al.	J Clin Oncol 2004;22:1589-97.
[資料5.4: 49]	Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy.	Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al.	J Clin Oncol 2000;18(10):2095-103.
[資料5.4: 50]	Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer.	Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al.	J Clin Oncol. 2008;26(26):4244-52.

Confidential

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 51]	Immune regulation of cancer.	Disis ML.	J Clin Oncol 2010;28(29):4531-8.
[資料5.4: 52]	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 Caner Res 2007;13(6):1757-61.
[資料5.4: 53]	Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma.	Gao Q, Wang X-Y, Qiu S-J, et al.	Clin Cancer Res 2009;15(3):971-9.
[資料5.4: 54]	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 U S A 2007;104(9):3360-5.
[資料5.4: 55]	The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.	Pardoll DM.	Nat Rev Cancer 2012;12:252-64.
[資料5.4: 56]	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: 57]	Guideline on bioanalytical method validation.	EMEA, CHMP, EWP.	-
[資料5.4: 58]	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: 59]	Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. 2012	European Medicines Agency - Science Medicines Health.	-
[資料5.4: 60]	Flow cytometric analysis of activation markers on stimulated T cells and their correlation with cell proliferation.	Caruso A, Licenziati S, Corulli M, et al.	Cytometry 1997;27:71-6.

Confidential

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 61]	Source Data Supporting Translational Modeling & Simulation Analyses	Merck Research Laboratories, Palo Alto, CA	社内資料
[資料5.4: 62]	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, et al.	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;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, et al.	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, 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, et al.	J Clin Pharmacol 2012;52:18-28.
[資料5.4: 69]	CYP-Mediated therapeutic protein-drug interactions: Clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications.	Lee J-I, Zhang L, Men AY, et al.	Clin Pharmacokinet 2010;49(5):295-310.
[資料5.4: 70]	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	社内資料
[資料5.4: 71]	Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer.	Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al.	N Engl J Med 2015;372:2018-28.
[資料5.4: 72]	New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)	Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.	Eur J Cancer 2009;45:228-47.
[資料5.4: 73]	Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial.	Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al.	Lancet Oncol. 2015; 16: 257-65.
[資料5.4: 74]	Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.	Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al.	N Engl J Med. 2015; 373: 1627-39.
[資料5.4: 75]	Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.	Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al.	N Engl J Med. 2015; 373: 123-35.

Confidential

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 76]	Interim Analytical Report 2 : Project RCVZ : Analysis of Samples Using an Electrochemiluminescent (ECL) Method for the Detection of Anti-MK-3475 Antibodies in Human Serum	[redacted]	社内資料
[資料5.4: 77]	Interim Analytical Report : Project RCWW : Analysis of Samples Using an Electrochemiluminescent (ECL) Method for the Detection of Anti-MK-3475 Antibodies in Human Serum	[redacted]	社内資料
[資料5.4: 78]	QUALITATIVE DETERMINATION OF ANTIBODIES TO MK-3475 IN HUMAN SERUM USING A BRIDGING ELECTROCHEMILUMINESCENT (ECL) ASSAY	[redacted]	社内資料
[資料5.4: 79]	Interim Analytical Report 3 : Project RCWR : Analysis of Samples Using an Electrochemiluminescent (ECL) Method for the Detection of Anti-MK-3475 Antibodies in Human Serum	[redacted]	社内資料
[資料5.4: 80]	DETERMINATION OF MK-3475 CONCENTRATIONS IN HUMAN SERUM SAMPLES FROM STUDY NO. MK-3475 PN001 USING A VALIDATED ELECTROCHEMILUMINESCENT (ECL) ASSAY	[redacted]	社内資料
[資料5.4: 81]	DETERMINATION OF MK-3475 CONCENTRATIONS IN HUMAN SERUM SAMPLES FROM STUDY NO. MK-3475 PN002 USING A VALIDATED ELECTROCHEMILUMINESCENT (ECL) ASSAY WITH LOWCROSS-BUFFER®	[redacted]	社内資料
[資料5.4: 82]	DETERMINATION OF MK-3475 CONCENTRATIONS IN HUMAN SERUM SAMPLES FROM STUDY NO. MK-3475 PN006 USING A VALIDATED ELECTROCHEMILUMINESCENT (ECL) ASSAY WITH LOWCROSS-BUFFER®	[redacted]	社内資料
[資料5.4: 83]	Interim Analytical Report : Project RDOM : Analysis of Samples Using an ECL Method for the Quantitation of MK-3475 in Human Serum	[redacted]	社内資料
[資料5.4: 84]	肺癌診療ガイドライン2015年版	特定非営利活動法人　日本肺癌学会	肺癌診療ガイドライン：特定非営利活動法人　日本肺癌学会'[cited 2016 Jul 21] Available from: http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3

Confidential

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 85]	Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial.	Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al.	Lancet Oncol. 2015;16:763-74
[資料5.4: 86]	PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer.	Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al.	J Clin Oncol. 2013; 31: 2895-902
[資料5.4: 87]	The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30.	King MT.	Quality of Life Research 1996;5:555-67.
[資料5.4: 88]	Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores.	Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al.	J Clin Oncol 1998;16:139-44.
[資料5.4: 89]	Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials.	Maringwa JT, Quinten C, King M, et al.	Support Care Cancer. 2011;19:1753-60.

Confidential